

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2015-0022934 (43) 공개일자 2015년03월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61L 27/52 (2006.01) A61L 27/20 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)		(71) 출원인 메르츠 파마 게엠베하 운트 코. 카가아 독일연방공화국 60318 프랑크푸르트 암 마인 에켄하이머 란트스트라세 100
(21) 출원번호 10-2014-7037159		(72) 발명자 바그 헤이코 독일 69469 바인하임 시그프라이드스트라세 25
(22) 출원일자(국제) 2013년06월14일 심사청구일자 없음		프리드리취 조셉 독일 69231 라우엔베르크 아임 워멧 13 (뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2014년12월31일		(74) 대리인 유미특허법인
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/001782		
(87) 국제공개번호 WO 2013/185934 국제공개일자 2013년12월19일		
(30) 우선권주장 61/660,269 2012년06월15일 미국(US) (뒷면에 계속)		

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **히알루론산을 기본으로 하는 조성물의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 적어도 단계 (i) 내지 (iv)를 포함하는, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔의 제조 방법에 관한 것이다:

- (i) 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물을 가교하는 단계;
- (ii) 단계 (i)에서의 가교 후에, 가교를 종결시키는 단계;
- (iii) 임의로 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계;
- (iv) 단계 (iii)에서 얻은 산물을 투석하는 단계.

(72) 발명자

리베트로 볼프강

독일 61169 프레드버그 테오도르-헤우스-스트라쎄
2

보익츠 로버트 쥐.

미국 53185 위스콘신주 윈드레이크 벌건디 드라이브
8236

릭먼 팀 스테픈

미국 60060 일리노이주 먼텔라인 리젠트 드라이브
1305

(30) 우선권주장

12004962.2 2012년07월04일

유럽특허청(EPO)(EP)

13000961.6 2013년02월26일

유럽특허청(EPO)(EP)

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 단계 (i) 내지 (iv)를 포함하는, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 젤의 제조 방법:

- (i) 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물을 가교하는 단계;
- (ii) 단계 (i)에서의 가교 후에, 가교를 종결시키는 단계;
- (iii) 임의로 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계;
- (iv) 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 투석하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서,

제1 및 제2 중합체가 서로 동일할 수 있거나 상이할 수 있는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

제2 중합체가 가교되지 않은 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 및 제2 중합체가 히알루론산 및/또는 그의 소듐염 중에서 선택되는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (i)에서 사용된 제1 중합체가 2.5 MDa 내지 3.0 MDa 미만의 분자량 M_w 를 나타내는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (iii)에서 사용된 제2 중합체가 3.0 MDa이상의 분자량을 나타내는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 중합체의 중량을 기준으로 하는 제2 중합체의 중량이 5 % 미만, 또는 4 % 미만이고, 예를 들어, 0.01 내지 5 % 범위이거나, 0.1 내지 4 % 범위이거나, 0.1 내지 2.5 %, 또는 0.2 내지 2.0 %, 또는 0.5 내지 1.5 % 범위인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (v)를 추가로 포함하는 방법:

(v) 마취제 및/또는 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인, 또는 리도카인 하이드로클로라이드, 또는 리도카인 하이드로클로라이드 1 수화물, 또는 테트라카인, 또는 리도카인 및 테트라카인을 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하는 단계.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (vi)을 추가로 포함하는 방법:

(vi) 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 산물을 주사기에 충전하고 이를 멸균하는 단계.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (ii)가 단계 (ii.1), 또는 단계 (ii.1) 및 (ii.2)를 포함하는 방법:

(ii.1) 단계 (i)에서 얻은 산물을 산으로 처리하는 단계;

(ii.2) 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 압출하거나;

단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 체(sieve)를 통해 압출하거나;

단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 500 내지 600 μm 범위, 예를 들어, 558.8 μm 의 메쉬 크기를 나타내는 체를 통해 압출하는 단계.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투석 단계 (iv)가 단계 (iv.1) 내지 (iv.3)을 포함하는 방법:

(iv.1) 단계 (iii)에서 얻은 산물을 제1 체를 통해 압출한 다음 제1 체로부터 압출된 산물을 제2 체를 통해 압출하며, 제2 체의 메쉬 크기가 제1 체의 메쉬 크기 미만이거나;

단계 (iii)에서 얻은 산물을 제1 체를 통해 압출한 다음, 제1 체로부터 압출된 산물을 제2 체를 통해 압출한 다음, 제2 체로부터 압출된 산물을 제3 체를 통해 압출하며, 제2 체의 메쉬 크기가 제1 체의 메쉬 크기 미만이고, 제3 체의 메쉬 크기가 제2 체의 메쉬 크기 미만이거나;

단계 (iii)에서 얻은 산물을 325 내지 425 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제1 체를 통해 압출한 다음; 제1 체로부터 압출된 산물을 175 내지 225 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제2 체를 통해 압출한 다음; 제2 체로부터 압출된 산물을 110 내지 170 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제3 체를 통해 압출하는 단계;

(iv.2) 단계 (iv.1)에서 얻은 산물을 투석 막 내로 충전하거나; 단계 (iv.1)에서 얻은 산물을 12,000 내지 14,000 Da 범위의 분자량 컷 오프를 나타내는 투석막 내로 충전하는 단계;

(iv.3) 단계 (iv.2)에서 얻은 충전된 막에 투석액을 적용하는 단계.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 얻을 수 있으며, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 방법에 따라 제조된 조성물 및 주사기를 포함하거나; 제12항의 조성물 및 주사기를 포함하는 키트.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 방법에 따라 제조된 조성물 또는 제12항에 따른 조성물의 화장품 응용에 있어서의 용도; 또는 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 방법에 따라 제조된 조성물 또는 제12항에 따른 조성물의 피부과 충전제로서의 용도.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 얻을 수 있으며, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되

지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택되는, 약제로서 사용하기 위한 조성물, 예컨대 겔.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 폴리스카라이드, 예컨대 히알루론산을 기본으로 하는 조성물, 예컨대 겔의 제조 방법, 이러한 조성물, 주사기 및 조성물을 포함하는 키트, 및 피부과 충전제(dermatological filler)로서의 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 폴리스카라이드 및 물을 기본으로 하는 겔, 예컨대 하이드로겔을 피부과 충전제로서 사용하는 것이 공지되어 있다. 이러한 겔은 일반적으로 각각의 폴리스카라이드를 수성 매질 내에서 화학적으로 가교시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 적합한 폴리스카라이드는, 예를 들어, 히알루론산을 기본으로 하는데, 왜냐하면 이는 각각의 생물체 내에서 동일하거나 유사한 조성물에 존재하기 때문이다. 예를 들어, 히알루론산은 피부의 구성분이며, 여기에서 이는 조직 복구에 관여한다. 따라서, 이는 최소의 부작용을 일으키며 안전한 적용을 허용한다.

[0003] 유럽 특허 제EP 1 818 344호는 10 w/v % 이상의 히알루론산, 가교제, 및 물을 함유하는 혼합물을 산성 또는 알칼리성 조건 하에 교반하고 혼합하는 단계를 포함하는, 가교된 히알루론산 겔의 제조 방법에 관한 것이다.

[0004] 유럽 특허 제EP 2 054 039(WO 2008/018796)호는 입체복합체 상호작용을 통해 서로 상호작용할 수 있는 제1 미세입자 및 제2 미세입자를 포함하는 점탄성 하이드로겔 조성물에 관한 것이며, 여기에서 상기 제1 미세입자는 가교된 제1 친수성 중합체를 포함하고, 상기 제1 미세입자는 제1 킬랄 영역을 포함하는 제1 올리고머 또는 코-올리고머의 외부 그래프트를 포함하며, 상기 제1 킬랄 영역은 제1 킬랄 단량체를 포함하고, 여기에서 상기 제2 미세입자는 가교된 제2 친수성 중합체를 포함하며, 상기 제2 미세입자는 제2 킬랄 영역을 포함하는 제2 올리고머 또는 코-올리고머의 외부 그래프트를 포함하고, 상기 제2 킬랄 영역은 제2 킬랄 단량체를 포함하며, 상기 제2 킬랄 단량체는 상기 제1 킬랄 단량체의 킬랄성과 반대되는 킬랄성을 나타내고, 여기에서 상기 제1 킬랄 영역 및 상기 제2 킬랄 영역은 비-공유적으로 서로 상호작용한다. 친수성 중합체는 히알루론산일 수 있다.

[0005] 유럽 특허 제EP 2 178 923(WO 2009/018076)호는 가교된 히알루론산의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 히알루론산을 폴리에틸렌 글리콜계 가교제와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0006] 국제 특허 공개 제WO 2011/119468호는 제로-길이(zero-length) 가교 부위를 갖는 가교된 생체적합성 중합체 및 상기 가교된 생체적합성 중합체 내로 혼입된 선택적인 적어도 하나의 기타 활성 성분을 포함하는 연조직 보강(augmentation)용 하이드로겔에 관한 것이다.

[0007] 유럽 특허 제EP 2 152 329(WO 2008/068297)호는 가교된 히알루론산 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 중의 하나로 구성된 겔을 포함하는 단일-상 하이드로겔 형태의 피하 또는 피내 주입될 수 있는 임플란트에 관한 것이다.

[0008] 유럽 특허 제EP 2 170 961(WO 2009/021526)호는 화장품의학 및 정형외과에 사용하기 위한 히알루론산 분산액에 관한 것이며, 여기에서 분산상은 가교된 히알루론산으로 만들어진 입자를 포함하고, 연속상은 선형 히알루론산을 실질적으로 포함한다.

[0009] 유럽 특허 제EP 1 699 500(WO 2005/067994)호는 가교된, 수불용성, 수화된 히알루론산 겔 입자를 포함하는 히알루론산 조성물에 관한 것이다. 조성물은 조직 보강을 필요로 하는 대상의 조직을 보강하기 위해 사용될 수 있다. 상기 발명은 국소 마취제를 포함하는 생리학적으로 적합성인 수용액으로 수불용성의 탈수된 가교 HA를 수화시키는 단계를 포함하는 가교된 HA의 안정화 방법 및 안정화된 HA 조성물에 관한 것이며, 여기에서 안정화된 조성물에 대한 저장 탄성률 G'의 값은 안정화되지 않은 조성물에 대한 G' 값의 적어도 약 110%이다.

[0010] 국제 특허 공개 제 WO 2010/015900호는 히알루론산 및 약제학적으로 허용되는 그의 염을 기본으로 하는 연조직 충전제, 예를 들어, 피부 및 피하 충전제에 관한 것이며, 여기에서 히알루론산계 조성물은 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 마취제, 예를 들어, 리도카인을 포함할 수 있다. 리도카인을 포함하는 히알루론산계 조성물은, 예를 들어, 멸균 기술에 적용되거나 장기간 저장되는 경우 리도카인을 포함하는 통상의 조성물과 비교하

여 증진된 안정성을 나타낸다. 이러한 히알루론산계 조성물을 제조하는 방법 및 공정도 제공된다.

- [0011] 프랑스 특허 제FR 2 919 999호는 히알루론산 및 2가 양이온을 포함하는 화장품 조성물 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 조성물은 주름 치료용으로 사용될 수 있다.
- [0012] 유럽 특허 제EP 2 254 584(WO 2009/098127)호는 아연 및/또는 아연 형태의 적어도 하나의 사카라이드염을 방출할 수 있는 생체적합성 주사용 제품, 상기 제품을 함유하는 조성물, 및 특히 생물학적 조직을 충전하거나 부피를 증가시키거나 생물학적 유체를 대체하거나 보충하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.
- [0013] 유럽 특허 제EP 2 155 212(WO 2008/139122)호는, 특히, 인간 피부과 및 성형외과에 사용하고자 의도된, 히알루론산 및 적어도 하나의 히알루론산 분해 저해제의 연계에 관한 것이다.
- [0014] 유럽 특허 제EP 0 839 159 B1호는 가교된 생체적합성 폴리사카라이드 겔 조성물의 제조 방법을 개시한다. 이 방법은 다가 가교제의 존재하에 폴리사카라이드의 가교 단계를 포함하며, 여기에서 점탄성 겔이 형성된다.
- [0015] 유럽 특허 제EP 1 711 552 B1호는 생체적합성 중합체의 가교 단계, 비-가교 중합체로 가교된 중합체를 회석하는 단계, 및 가교 반응을 종결시키는 단계를 포함하는 생체적합성 가교 겔의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0016] 유럽 특허 제EP 0 466 300 B1호는 생체적합성 점탄성 겔 슬러리를 얻는 방법 및 이러한 겔에 관한 것이며, 이 방법은 가교 히알루론산을 포함하는 생체적합성 겔을, 예를 들어, 히알루론산일 수 있는 제2 중합체와 혼합하여 2상 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0017] 본 발명의 한 목적은 피부과 충전제로서 사용될 수 있는 폴리사카라이드를 기본으로 하는 조성물, 예컨대 겔의 제조 방법을 제공하는 것이며, 여기에서 조성물은 적용 후에 우수한 안정성을 나타내어야, 즉, 그의 특성, 특히 그의 점탄성이 변화되지 않아야 하며, 피부과적 필요에 맞춤형 방식으로 조절될 수 있어야 한다. 또한, 겔은 피부 조직과 우수한 적합성을 나타내어야 한다.

과제의 해결 수단

- [0018] 이 목적은 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔의 제조 방법 및 상기 방법에 의해 제조된 조성물에 의해 달성된다.
- [0019] 구체적으로, 제1 측면에 따라, 본 발명은 적어도 단계 (i) 내지 (iv)를 포함하는, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0020] (i) 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물을 가교하는 단계;
- [0021] (ii) 단계 (i)에서의 가교 후에, 가교를 종결시키는 단계;
- [0022] (iii) 임의로 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계;
- [0023] (iv) 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 투석하는 단계.
- [0024] 일 실시양태에서, 제2 중합체의 존재는 필수적이다. 이 실시양태에서, 방법은 단계 (iii)에 따라 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계를 필요로 한다.
- [0025] 일 실시양태에서, 제2 중합체의 존재는 필수적이지 않다. 이 실시양태에서, 방법은 단계 (iii)에 따라 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계를 필요로 하지 않는다.
- [0026] 일 실시양태에서, 제1 및 제2 중합체는 동일할 수 있다.
- [0027] 일 실시양태에서, 제1 및 제2 중합체는 서로 상이할 수 있다.
- [0028] 일 실시양태에서, 제1 중합체는 가교되고 제2 중합체는 가교되지 않을 수 있다.
- [0029] 일 실시양태에서, 제1 및 제2 중합체는 히알루론산 및 그의 염 중에서 선택된다.

- [0030] 일 실시양태에서, 제1 및 제2 중합체는 히알루론산 또는 그의 염 중에서 선택된다.
- [0031] 일 실시양태에서, 히알루론산의 염은 소듐염이다.
- [0032] 일 실시양태에서, 단계 (i)에서 채용된 제1 중합체는 1.5 MDa 내지 3.5 MDa 미만, 또는 2.0 MDa 내지 3.5 MDa 미만, 또는 2.5 MDa 내지 3.0 MDa 미만의 분자량 Mw를 나타낸다.
- [0033] 일 실시양태에서, 단계 (iii)에서 채용된 제2 중합체는 적어도 3.0 MDa, 또는 적어도 3.5 MDa의 분자량을 나타낸다.
- [0034] 일 실시양태에서, 제1 중합체의 중량을 기준으로 하는 제2 중합체의 중량은 5 % 미만, 또는 4 % 미만이고, 예를 들어, 0.01 내지 5 % 범위이거나, 0.1 내지 4 % 범위이거나, 0.1 내지 2.5 %, 또는 0.2 내지 2.0 %, 또는 0.5 내지 1.5 % 범위이다.
- [0035] 일 실시양태에서, 방법은 단계 (iv) 이후에 추가 단계 (v)를 포함한다:
- [0036] (v) 마취제 또는 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인, 또는 리도카인 하이드로클로라이드, 또는 리도카인 하이드로클로라이드 1 수화물, 또는 테트라카인을 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하는 단계.
- [0037] 일 실시양태에서, 방법은 단계 (iv) 이후, 또는 단계 (v) 이후에, 추가 단계 (vi)을 포함한다:
- [0038] (vi) 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 산물을 주사기에 충전하고 이를 멸균하는 단계.
- [0039] 일 실시양태에서, 단계 (i)의 혼합물은 추가로 알칼리성 포스페이트 완충제를 포함한다.
- [0040] 일 실시양태에서, 상기 제2 중합체는 포스페이트 완충제와의 혼합물 형태로 단계 (iii)에서 제공된다.
- [0041] 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 제공된 상기 마취제 또는 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인 또는 테트라카인은 포스페이트 완충제와의 혼합물 형태로 제공된다.
- [0042] 일 실시양태에서, 단계 (i)의 반응 온도는 0 내지 40 °C, 예를 들어, 15 내지 40 °C; 또는 25 내지 35 °C, 또는 25 내지 30 °C; 또는 30 내지 35 °C이다.
- [0043] 일 실시양태에서, 단계 (ii)의 반응 온도는 0 내지 30 °C, 예를 들어, 0 내지 10 °C; 또는 3 내지 7 °C이다.
- [0044] 일 실시양태에서, 단계 (iii)의 반응 온도는 0 내지 30 °C, 예를 들어, 0 내지 10 °C; 또는 3 내지 7 °C이다.
- [0045] 일 실시양태에서, 단계 (iv)의 반응 온도는 0 내지 30 °C, 예를 들어, 0 내지 10 °C; 또는 3 내지 7 °C이다.
- [0046] 일 실시양태에서, 단계 (i)에서, 디글리시딜 에테르가 가교제로 사용된다.
- [0047] 일 실시양태에서, 단계 (i)에서, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)가 가교제로 사용된다.
- [0048] 일 실시양태에서, 단계 (ii)는 단계 (ii.1)을 포함한다:
- [0049] (ii.1) 단계 (i)에서 얻은 산물을 산으로 처리하는 단계.
- [0050] 일 실시양태에서, 단계 (ii)는 단계 (ii.1) 및 (ii.2)를 포함한다:
- [0051] (ii.1) 단계 (i)에서 얻은 산물을 산으로 처리하는 단계;
- [0052] (ii.2) 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 압출하거나;
- [0053] 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 체(sieve)를 통해 압출하거나;
- [0054] 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 500 내지 600 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 체를 통해 압출하는 단계.
- [0055] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 따른 상기 투석 단계는 단계 (iv.1) 내지 (iv.3)을 추가로 포함한다:
- [0056] (iv.1) 단계 (iii)에서 얻은 산물을 제1 체를 통해 압출한 다음 제1 체로부터 압출된 산물을 제2 체를 통해 압출하며, 여기에서 제2 체의 메쉬 크기가 제1 체의 메쉬 크기 미만이거나;
- [0057] 단계 (iii)에서 얻은 산물을 제1 체를 통해 압출한 다음, 제1 체로부터 압출된 산물을 제2 체를 통해 압출한 다음, 제2 체로부터 압출된 산물을 제3 체를 통해 압출하며, 여기에서 제2 체의 메쉬 크기가 제1 체의 메쉬 크기 미만이고, 제3 체의 메쉬 크기가 제2 체의 메쉬 크기 미만인 단계;
- [0058] (iv.2) 단계 (iv.1)에서 얻은 산물을 투석 막 내로 충전하는 단계;

- [0059] (iv.3) 단계 (iv.2)에서 얻은 충전된 막에 투석액을 적용하는 단계.
- [0060] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 따른 상기 투석 단계는 단계 (iv.1) 내지 (iv.3)을 추가로 포함한다:
- [0061] (iv.1) 단계 (iii)에서 얻은 산물을 325 내지 425 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제1 체를 통해 압출한 다음; 제1 체로부터 압출된 산물을 175 내지 225 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제2 체를 통해 압출한 다음; 제2 체로부터 압출된 산물을 110 내지 170 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제3 체를 통해 압출하는 단계;
- [0062] (iv.2) 단계 (iv.1)에서 얻은 산물을 12,000 내지 14,000 Da 범위의 분자량 컷 오프를 나타내는 투석막 내로 충전하는 단계;
- [0063] (iv.3) 단계 (iv.2)에서 얻은 충전된 막에 투석액을 적용하는 단계.
- [0064] 상기 실시양태들 중의 선택적인 실시양태는 상기 실시양태들 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 실시양태와 조합될 수 있다.
- [0065] 제2 측면에 따라, 본 발명은 제1 측면에 따른 방법에 의해, 또는 제1 측면의 방법 및 본 명세서에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따라 얻을 수 있으며, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔에 관한 것이다.
- [0066] 제3 측면에 따라, 본 발명은 주사기 및 제2 측면에 따른 조성물, 또는 제1 측면에 따른 방법에 따라 제조된 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0067] 제4 측면에 따라, 본 발명은 화장품 응용에 있어서, 제2 측면에 따른 조성물의 용도, 또는 제1 측면에 따라 제조된 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0068] 일 실시양태에서, 조성물은 피부과 충전제로 사용된다.
- [0069] 제5 측면에 따라, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 제2 측면에 따른 조성물, 예컨대 겔에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0070] 제1 측면에 따라, 본 발명은 적어도 단계 (i) 내지 (iv)를 포함하는, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택되는 조성물의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0071] (i) 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물을 가교하는 단계;
- [0072] (ii) 단계 (i)에서의 가교 후에, 가교를 종결시키는 단계;
- [0073] (iii) 임의로 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계;
- [0074] (iv) 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 투석하는 단계.
- [0075] 본 명세서에서 사용된 용어 "조성물"은 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하는 산물을 포괄한다.
- [0076] 일 실시양태에서, 조성물은 겔, 예컨대 하이드로겔이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "겔"은 점성 및 탄성을 양자 모두 나타내는 산물을 포괄한다. 따라서, 이 용어는 점탄성 산물을 포괄한다. 대중 과학에서, 겔은 때때로 젤리와 유사한 재료임을 특징으로 한다. 겔의 점탄성은 겔의 손실 탄성률 및 저장 탄성률을 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0077] 손실 탄성률 G'' 와 저장 탄성률 G' 사이의 비는 손실 인자 $\tan \delta = G''/G'$ 로 나타낼 수 있다. 손실 인자가 높을수록 산물의 특성은 뉴턴 유체 흐름에 더욱 접근한다. 산물의 점도는 η^* 로 나타낼 수 있다. $\tan \delta$ 및 η^* 를 결정하는 적합한 방법이 당업계에 공지되어 있다.
- [0078] 본 발명의 방법에서, 본 발명에 따른 조성물 또는 조성물, 예컨대 겔은 필수적으로 제1 중합체로서 폴리스카라이드의 사용을 필요로 하며, 제2 중합체가 사용되는 경우 제2 중합체로서 또한 폴리스카라이드의 사용을 필요로 한다.
- [0079] 본 명세서에서 사용된 용어 "폴리스카라이드"는 글리코시드 결합에 의해 함께 연결된 반복된 단량체 단위로 구

성되거나 이를 포함하는 탄수화물 분자를 포괄한다. 일반적으로, 폴리사카라이드는 10개 초과 모노사카라이드 단위를 함유한다. 폴리사카라이드의 예로는 전분, 글리코젠, 셀룰로스, 키틴 또는 히알루론산, 또는 그의 혼합물과 같은 폴리사카라이드를 들 수 있다.

[0080] 바람직한 실시양태에서, 폴리사카라이드는 히알루론산이다. 히알루론산은 소듐염과 같은 그의 염 형태로 제공될 수 있다. 산 및 그의 염, 예컨대 소듐염의 혼합물을 제공하는 것도 가능하다.

[0081] 따라서, 본 명세서에서 사용된 용어 "히알루론산"은 "히알루로난" 또는 "히알루로네이트"와 같은 용어들과 동의어로 사용된다. 하기에, 히알루론산은 용어 "HA"로 약어화될 수 있다.

[0082] HA는 디사카라이드의 가교되지 않은 중합체이다. 이는 25,000 이하의 디사카라이드 단위의 길이를 나타낼 수 있다. HA의 분자량은 5,000 내지 20,000,000 Da 범위일 수 있다.

[0083] HA는 당업계에서 잘 알려진 의미를 나타낸다. 이는 상이한 분자량(Mw) 및/또는 상이한 분자량 분포를 나타내는 등급으로 상업적으로 구입가능하다. 이는 본 발명에 따른 방법의 단계 (i)에서 출발 물질로 사용되는 바와 같이 가교되지 않은 형태로 이용가능하다.

[0084] 단계 (i)

[0085] 단계 (i)은 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물의 가교를 필요로 한다.

[0086] 본 명세서에서 사용된 용어 "가교"는 화학 결합 또는 화학 결합들에 의해 폴리사카라이드의 적어도 2개의 상이한 중합체 쇄의 연결을 포괄한다. 결과적으로, 제1 중합체의 분자량, 및 이에 따른 점도 및/또는 탄성이 증가한다.

[0087] 일 실시양태에서, 가교는 가교제를 통해 실행된다.

[0088] 폴리사카라이드, 예컨대 히알루론산의 가교에 적합한 가교제가 당업계에 공지되어 있다.

[0089] 일 실시양태에서, 에폭사이드-구조를 기본으로 하는 가교제가 본 발명에 따른 방법에서 사용될 수 있다.

[0090] 일 실시양태에서, 디글리시딜에테르가 가교에 사용된다.

[0091] 일 실시양태에서, 1,4-부탄디올 디글리시딜에테르(BDDE)가 가교에 사용된다. 이 화합물은 상업적으로 구입가능하다.

[0092] 일 실시양태에서, 가교제가 5 내지 15 %(가교제 부피/히알루론산 중량), 예컨대 6 내지 14 %(v/w), 또는 7 내지 12 %(v/w)의 양으로 사용된다.

[0093] 유리하게, 단계 (i)에 따른 가교 반응의 온도가 제어된다.

[0094] 일 실시양태에서, 단계 (i)에 따른 가교가 0 내지 40 °C의 온도 범위에서 달성된다.

[0095] 다른 실시양태에서, 단계 (i)의 온도는 15 내지 40 °C의 온도 범위에서 단계가 진행되도록 제어된다.

[0096] 일 실시양태에서, 단계 (i)의 온도는 25 내지 35 °C이다.

[0097] 일 실시양태에서, 단계 (i)의 온도는 25 내지 30 °C의 온도 범위에서 가교가 진행되도록 제어된다.

[0098] 다른 실시양태에서, 단계 (i)의 온도는 30 내지 35 °C, 또는 30 °C 초과 내지 35 °C의 온도 범위에서 가교가 진행되도록 제어된다.

[0099] 이러한 온도 또는 온도 범위는 가능한 한 불균질한 입자를 피하면서 매우 균일한 가교를 보장할 수 있다. 또한, 일 실시양태에서, 온도 제어는 본 발명에 따른 조성물의 점탄성의 맞춤형 조절을 허용한다.

[0100] 일 실시양태에서, 단계 (i)에 따른 가교가 고온, 예를 들어, 30 초과 내지 35 °C의 온도 범위에서 실행되는 경우 생성된 조성물, 예컨대 겔의 점탄성은 가교가 저온, 예를 들어, 25 °C 내지 30 °C의 온도에서 실행된 조성물과 비교하여 더욱 강렬하다. 이러한 차이는 당업계에 공지된 방법에 따른 조성물의 저장 탄성률 및 손실 탄성률을 측정함으로써 특성화될 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 단계 (i)의 반응 온도의 적절한 선택은 상이한 점탄성을 나타내는 조성물, 예컨대 겔의 제조를 허용한다.

[0101] 본 명세서에서 사용된 용어 "혼합물"은 혼합되지만 화학적으로 서로 결합되지는 않은 2가지 이상의 물질의 배합

물을 포괄한다. 따라서, 용어 "혼합물"은 폴리사카라이드인 제1 중합체와 물의 물리적 배합물을 지칭한다. 혼합물은 용액, 또는 현탁액, 또는 콜로이드의 형태로 제공될 수 있다.

- [0102] 제1 중합체, 즉, 제1 폴리사카라이드, 즉, HA는 일반적으로 1.0 내지 4.0 MDa, 또는 1.5 MDa 내지 3.5 MDa 미만, 또는 2.0 MDa 내지 3.5 MDa 미만 범위의 분자량 Mw를 나타낸다. 이러한 범위의 분자량 Mw는 각각 가교 전의 범위에 관한 것이다.
- [0103] 일 실시양태에서, 제1 폴리사카라이드는 다시금 가교 전에 2.5 MDa 내지 3.0 MDa 미만의 분자량 Mw를 나타낸다.
- [0104] 물은 배관수(pipe water), 증류수, 또는 탈이온수의 형태로 제공될 수 있다.
- [0105] 일 실시양태에서, 단계 (i)에서 사용된 혼합물은 부가적으로 완충액을 포함한다.
- [0106] 일 실시양태에서, 완충액은 포스페이트 완충액이다.
- [0107] 일 실시양태에서, 상기 포스페이트 완충액은 소듐 클로라이드, 2 염기성 무수 소듐 포스페이트, 1 염기성 소듐 포스페이트 2 수화물 및 물로부터 만들어진다.
- [0108] 일 실시양태에서, 완충제는 알칼리성 완충제이다.
- [0109] 일 실시양태에서, 완충제의 pH는 6.8 내지 7.6, 또는 7.0 내지 7.4, 또는 7.1 내지 7.3이다.
- [0110] 일 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 제조된 최종 조성물의 pH는 6.5 내지 7.5, 예컨대 6.7 내지 7.2, 또는 6.8 내지 7.1 또는 6.8 내지 6.9의 범위로 조정된다. 이러한 pH는 피부 조직과 조성물의 적합성을 지원할 수 있다. 일 실시양태에서, 상기 pH의 조정을 위해, 상기 완충제가 사용된다.
- [0111] 일 실시양태에서, 단계 (i)은 제1 중합체, 물, 가교제, 및 임의로 완충액을 혼합하고, 소정의 시간 동안 혼합물을 교반함에 의해 달성될 수 있으며, 여기에서 온도는 소정의 설정값을 초과하지 않도록 제어된다.
- [0112] 단계 (ii)
- [0113] 단계 (ii)는 단계 (i)에서 달성된 가교의 종결을 필요로 한다.
- [0114] 단계 (ii)에 따른 가교 반응의 종결은 필수적인데, 왜냐하면 그렇지 않으면 조성물 또는 겔이 너무 높은 점도 또는 점도 및 탄성을 나타내도록 얻어져 피부과 충전제로서 적합하게 사용될 수 없으며, 겔이 단계 (i)에 사용되는 가교제와 같이 가교를 달성할 수 있는 화합물을 함유하는 한 조성물 또는 겔의 각각의 점도 또는 점탄성이 일정하지 않기 때문이다.
- [0115] 기본적으로, 가교제와 함께 반응하여 이를 불활성화시킬 수 있는 각각의 화합물이 가교 반응을 종결시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0116] 일 실시양태에서, 에폭사이드 유형의 가교제가 단계 (i)에 사용되므로, 가교의 종결은 폴리사카라이드 내의 적합한 기와 추가의 가교가 일어날 수 없도록 에폭사이드 부위를 분해하는 화합물의 첨가에 의해 달성될 수 있다.
- [0117] 일 실시양태에서, 단계 (i)에서 에폭사이드의 분해 및 이에 따른 가교의 종결은 산에 의해 달성될 수 있다. 유기산 및 무기산이 가교의 종결에 사용될 수 있다.
- [0118] 일 실시양태에서, 무기산, 예컨대 염산이 사용된다.
- [0119] 가교 반응의 종결에 사용되는 화합물이 완충액, 예를 들어, 단계 (i)에 사용되는 완충액에 적용될 수 있다.
- [0120] 이러한 용액은 "퀀치액(quench solution)"으로 일컬어질 수 있다. 따라서, 단계 (ii)에 따른 종결은 단계 (i)에 따라 얻은 가교된 혼합물의 퀀칭에 의해 달성될 수 있다.
- [0121] 일 실시양태에서, 단계 (ii)에 따른 가교의 종결은 0 °C 내지 30 °C의 온도 범위에서 달성된다.
- [0122] 다른 실시양태에서, 단계 (ii)의 온도는 20 °C, 또는 15 °C의 온도를 초과하지 않도록 제어된다.
- [0123] 일 실시양태에서, 단계 (ii)의 온도는 0 내지 10 °C, 또는 3 내지 7 °C, 예를 들어, 5 °C이다.
- [0124] 단계 (ii)에 따른 종결은 종결에 사용되는 화합물을 단계 (i)에 따른 혼합물에 첨가하고, 예를 들어, 소정의 시간동안 이를 교반함으로써 달성될 수 있다.

- [0125] 가교 반응의 종결은 본 발명에 따른 방법에 중요한데, 왜냐하면 이렇게 얻은 조성물 또는 겔이 우수한 안정성을 나타내기, 즉, 적용 후, 예를 들어, 피부 조직에 피부과 충전제로서 사용된 후에 그의 특성, 특히 그의 점도 또는 그의 점탄성이 변화하지 않기 때문이다.
- [0126] 일 실시양태에서, 종결은 단계 (i)에서 얻은 가교된 산물을 단계 (ii)에서 압출함으로써, 예를 들어, 산물을 체를 통해 압출함으로써 추가로 지원될 수 있다. 이론에 의해 구애되고자 하는 것은 아니지만, 압출 중에 적용된 고전단력이 조성물 또는 겔의 가교 반응의 종결에 사용되는 화합물과 가교제의 철저한 혼합을 제공하는 것으로 믿어진다. 그 결과, 가교제가 완전히 또는 거의 완전히 불활성화됨으로써 추가의 가교 및 이에 따른 분자량 및 점도 및/또는 탄성의 추가적인 목적하지 않은 증가가 예방된다.
- [0127] 용어 "체를 통한 압출"은 "체를 통한 통과" 또는 "체를 통한 가압" 또는 "체를 통한 직행" 또는 "여과"와 같은 용어들을 포괄한다.
- [0128] 따라서, 일 실시양태에서, 단계 (ii)는 단계 (ii.1)을 포함한다:
- [0129] (ii.1) 단계 (i)에서 얻은 가교된 산물을 압출하는 단계.
- [0130] 다른 실시양태에서, 단계 (ii)는 단계 (ii.1) 및 (ii.2)를 포함한다:
- [0131] (ii.1) 단계 (i)에서 얻은 산물을 산으로 처리하는 단계;
- [0132] (ii.2) 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 압출하거나; 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 체를 통해 압출하는 단계.
- [0133] 다른 실시양태에서, 단계 (ii)는 단계 (ii.1) 및 (ii.2)를 포함한다:
- [0134] (ii.1) 단계 (i)에서 얻은 산물을 산으로 처리하는 단계;
- [0135] (ii.2) 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 압출하거나;
- [0136] 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 체를 통해 압출하거나;
- [0137] 단계 (ii.1)에서 얻은 산물을 500 내지 600 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 체를 통해 압출하는 단계.
- [0138] 일 실시양태에서, 단계 (ii.2)에서 사용된 체의 메쉬 크기는 약 560 μm , 예컨대 558.8 μm (0.022")이다.
- [0139] 단계 (iii)
- [0140] 선택적인 단계 (iii)은 단계 (ii)에서 얻은 산물과 제2 중합체의 블렌딩을 필요로 한다.
- [0141] 일 실시양태에서, 제2 중합체의 존재는 필요치 않으므로 단계 (i) 내지 (iv)의 반응 순서에서 단계 (iii)이 생략된다.
- [0142] 다른 실시양태에서, 제2 중합체의 존재가 필요하므로 단계 (i) 내지 (iv)의 반응 순서에서 단계 (iii)이 필수적으로 실행된다.
- [0143] 본 명세서에서 사용된 용어 "블렌딩"은 단계 (ii)에서 얻은 가교된 중합체와 단계 (iii)에서 사용된 제2 중합체의 혼합을 포괄하며, 여기에서 가교된 제1 중합체와 가교될 수도 있지만 가교되지 않은 형태로 제공될 수도 있는 제2 중합체를 포함하는 얻어진 블렌드는 제1 및 제2 중합체에 대해 상이한 물성을 나타낸다.
- [0144] 제2 중합체 역시 폴리사카라이드이다. 이 중합체는 제1 중합체와 동일한 중합체일 수 있거나, 이와 상이할 수 있다.
- [0145] 따라서, 일 실시양태에서, 제2 중합체는 단계 (i)에서 사용된 제1 중합체와 동일한 HA이거나, 단계 (i)에서 사용된 HA와 상이한 HA이다.
- [0146] 일 실시양태에서, 제1 중합체는 제2 중합체와 동일한 분자량을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 분자량은 서로 상이하다. 상기 제2 중합체의 용어 "분자량"은 블렌딩 및 상기 제2 중합체의 선택적인 가교 전 상기 중합체의 각각의 분자량을 지칭한다.
- [0147] 일 실시양태에서, 제2 중합체는 적어도 3.0 MDa, 또는 적어도 3.5 MDa, 또는 적어도 4.0 MDa의 분자량을 나타낸다.
- [0148] 일 실시양태에서, 제2 중합체는 적어도 3.0 MDa의 분자량을 나타내며, 여기에서 상한은 각각 20 MDa, 또는 10

MDa, 또는 8 MDa, 또는 6 MDa, 또는 4 MDa이다.

- [0149] 일 실시양태에서, 제2 중합체는 적어도 3.5 MDa의 분자량을 나타내며, 여기에서 상한은 각각 20 MDa, 또는 10 MDa, 또는 8 MDa, 또는 6 MDa, 또는 4 MDa이다.
- [0150] 일 실시양태에서, 제2 중합체는 적어도 4.0 MDa의 분자량을 나타내며, 여기에서 상한은 각각 20 MDa, 또는 10 MDa, 또는 8 MDa, 또는 6 MDa, 또는 4 MDa이다.
- [0151] 일 실시양태에서, 제2 중합체는 완충제, 예컨대 단계 (i) 또는 단계 (ii)에서 사용될 수 있는 완충제 내에 제공된다.
- [0152] 일 실시양태에서, 단계 (iii)에 따른 블렌딩은 0 °C 내지 40 °C, 또는 0 °C 내지 30 °C의 온도 범위에서 달성된다.
- [0153] 다른 실시양태에서, 단계 (iii)의 온도는 20 °C, 또는 15 °C의 온도를 초과하지 않도록 제어된다.
- [0154] 일 실시양태에서, 단계 (iii)의 온도는 0 내지 10 °C, 또는 3 내지 7 °C; 예를 들어, 5 °C이다.
- [0155] 일 실시양태에서, 단계 (iii)에 따른 블렌딩은 가교된 산물을 제2 중합체와 함께 교반함으로써 실행되며, 여기에서 가교는 단계 (ii)에 따라 종결된다.
- [0156] 일 실시양태에서, 제1 중합체의 중량을 기준으로 하는 제2 중합체의 중량은 5 % 미만, 또는 4 % 미만이고, 예를 들어, 0.01 내지 5 % 범위이거나, 0.1 내지 4 % 범위이거나, 0.1 내지 2.5 %, 또는 0.2 내지 2.0 %, 또는 0.5 내지 1.5 % 범위이다.
- [0157] 일 실시양태에서, 단계 (iii)은 피부과 충전제로서 사용하기에 필수적인, 표적 조성물 또는 겔의 점도 및 탄성, 또는 점도 또는 탄성에 관한 특성의 맞춤형 조절을 허용한다. 이러한 특성은 단계 (i)에서의 적합한 온도 범위 및/또는 단계 (iii)에서의 제1 및 제2 중합체 사이의 중량비 및/또는 단계 (i)에서 사용되고 임의로 제2 중합체에 대해 사용되는 가교제의 양을 선택함으로써 달성될 수 있으나, 단 제2 중합체는 단계 (iii)에서 채용되고 가교된 형태로 채용된다.
- [0158] 또한, 단계 (iii)에서 제2 중합체를 사용하면, 체질 단계(sieving step)가 실행되는 경우, 체를 통한 조성물의 유동성을 개선할 수 있다. 그러면, 일반적으로, 상기 제2 중합체를 함유하지 않는 조성물과 비교하여 상기 체 또는 체들을 통하여 조성물을 압출하는데 필요한 압출력이 낮아진다. 게다가, 가교되지 않은 형태의 제2 중합체를 사용하면, 조성물을 화장품 응용에 적용하기 위해 사용되는 주사기 바늘을 통한 본 발명에 따른 조성물의 유동성을 유리하게 개선할 수 있다. 이에 따라, 상기 바늘을 통해 조성물을 압출하는데 힘이 덜 들어갈 수 있다.
- [0159] 단계 (iv)
- [0160] 단계 (iv)는 단계 (ii) 또는 (iii)에서 얻은 산물의 투석을 필요로 한다.
- [0161] 일 실시양태에서, 이 단계는 단계 (iii)에서 얻은 겔로부터 관련없는 화합물 또는 입자를 제거하는 작용을 한다. 관련없는 화합물 또는 입자는 조성물, 예컨대 겔의 물성에 부정적인 영향을 미칠 수 있고/있거나 조성물 또는 겔과 피부 조직의 적합성에 유해한 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 단계 (iv)는 본 발명에 따른 조성물이 피부 조직에 주입되는 경우 가능한 염증성 반응을 낮추거나 피하도록 하는 작용을 한다.
- [0162] 다른 실시양태에서, 이 단계는 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 겔의 팽윤을 조정하는 작용을 한다.
- [0163] 본 명세서에서 사용된 용어 "팽윤" 또는 "팽윤성"은 겔의 물 흡수(take-up)를 포괄한다.
- [0164] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 적용되는 경우 단계 (iii)에서 얻은 겔의 팽윤, 즉, 투석 중의 물 흡수는 겔의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 25 %, 예컨대 6 내지 23 %, 또는 7 내지 22 %, 또는 9 내지 21 %이다.
- [0165] 다른 실시양태에서, 팽윤 또는 팽윤성은 7 내지 18 %, 또는 8 내지 15 %이다.
- [0166] 일 실시양태에서, 이러한 팽윤 또는 팽윤성은, 예를 들어, 피부 조직으로 주입되고 상기 피부 조직이 압축력에 노출되는 경우 HA 매트릭스가 압축력을 견딜 수 있게 하는 팽윤압을 창출한다.
- [0167] 일 실시양태에서, 단계 (iv)는 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 겔로부터 관련없는 화합물 또는 입자를 제

거하고 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 겔의 팽윤을 조정하는 작용을 한다.

- [0168] 따라서, 단계 (iv)는 다른 단계보다 당업계에 공지된 제품과 비교하여 추가로 개선된 HA 조성물을 제공하는 작용을 한다.
- [0169] 따라서, 단계 (ii)(가교의 종결) 뿐만 아니라, 단계 (iv)(투석)도 본 발명에 따른 조성물, 예컨대 겔의 제조에 필요한 단계 순서 중에서 추가의 중요한 반응 단계이다. 특히, 본 발명에 따른 반응 순서에서 단계 (ii) 및 단계 (iv)의 조합은 부과된 과제에 따라 달성되어야 하는 물성을 나타내는 조성물, 예컨대 겔을 제공할 수 있게 한다.
- [0170] 일 실시양태에서, 소정의 분자량 컷 오프를 나타내는 투석막을 사용하여 투석이 실행된다. 이러한 투석막은 상업적으로 구입가능하다.
- [0171] 본 명세서에서 사용된 용어 "분자량 컷 오프(MWCO)"는 정의된 퍼센트의 용질이 투석에 사용되는 막에 의해 보유되는 가장 낮은 분자량 용질(달톤으로)을 지칭하거나, 정의된 퍼센트의 분석물이 막을 통해 확산되지 못하게 하는 분자량을 지칭한다.
- [0172] 상업적으로 구입가능한 투석막은 전형적으로 1,000 내지 100,000 Da 범위의 MWCO를 나타낸다.
- [0173] 일 실시양태에서, 사용된 투석막은 12,000 내지 14,000 Da 범위의 MWCO를 나타낸다.
- [0174] 일 실시양태에서, 투석은 완충제를 포함하는 투석액을 사용하여 실행된다.
- [0175] 일 실시양태에서, 완충제는 단계 (i)에서 사용되거나, 단계 (ii)에서 사용되거나, 단계 (iii)에서 사용되는 완충제이다.
- [0176] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 따른 투석은 0 °C 내지 30 °C의 온도 범위에서 달성된다.
- [0177] 다른 실시양태에서, 단계 (iv)의 온도는 20 °C, 또는 15 °C의 온도를 초과하지 않도록 제어된다.
- [0178] 일 실시양태에서, 단계 (iv)의 온도는 0 내지 10 °C, 또는 3 내지 7 °C, 예를 들어, 5 °C이다.
- [0179] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법은 단계 (i)의 온도가 25 내지 35 °C이고, 단계 (ii) 내지 (iv)의 온도가 각각 0 내지 10 °C가 되도록 실행되거나; 본 발명에 따른 방법은 단계 (i)의 온도가 25 내지 35 °C이고, 단계 (ii) 내지 (iv)의 온도가 각각 3 내지 7 °C, 예를 들어, 5 °C가 되도록 실행된다.
- [0180] 일 실시양태에서, 단계 (iii)에서 얻은 산물에 투석을 적용하기 전에, 산물을 추가로 균질화하여 피부과 충전제로서의 용도에 부정적으로 영향을 줄 수 있는 불균질한 입자 또는 선택적인 추가 입자를 각각 제거하기 위하여 산물에 체질 단계 또는 수회의 체질 단계들을 적용할 수 있다.
- [0181] 일 실시양태에서, 상기 투석 단계 (iv)는 단계 (iv.1) 내지 (iv.3)을 포함한다:
- [0182] (iv.1) 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 제1 체를 통해 압출한 다음 제1 체로부터 압출된 산물을 제2 체를 통해 압출하며, 여기에서 제2 체의 메쉬 크기가 제1 체의 메쉬 크기 미만이거나;
- [0183] 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 제1 체를 통해 압출한 다음, 제1 체로부터 압출된 산물을 제2 체를 통해 압출한 다음, 제2 체로부터 압출된 산물을 제3 체를 통해 압출하며, 여기에서 제2 체의 메쉬 크기가 제1 체의 메쉬 크기 미만이고, 제3 체의 메쉬 크기가 제2 체의 메쉬 크기 미만인 단계;
- [0184] (iv.2) 단계 (iv.1)에서 얻은 산물을 투석 막 내로 충전하는 단계;
- [0185] (iv.3) 단계 (iv.2)에서 얻은 충전된 막에 투석액을 적용하는 단계.
- [0186] 이와 같이 투석 전에 체를 사용하는 것은 투석 단계의 효능을 추가로 지원할 수 있다. 체의 메쉬 크기의 적절한 선택은 산물의 목적하는 균질성에 부정적인 영향을 주는 관련없는 화합물 및 입자, 예컨대 겔화된 입자의 제거를 추가로 지원한다. 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법에서 사용되는 체질 단계 또는 수회의 체질 단계들은 제1 중합체, 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하는 특히 균질한 조성물, 즉, 특히 균질한 겔의 제조를 가능케 한다. 균질성은 본 발명의 방법에 따라 얻어지는 조성물의 목적하는 특성이며, 화장품 또는 의학적 용도에서 조성물의 응용과 같이 의도하는 응용을 지원하고 개선한다.
- [0187] 일 실시양태에서, 상기 투석 단계 (iv)는 단계 (iv.1) 내지 (iv.3)을 포함한다:
- [0188] (iv.1) 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 325 내지 425 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제1 체를 통

해 압출한 다음; 제1 체로부터 압출된 산물을 175 내지 225 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제2 체를 통해 압출한 다음; 제2 체로부터 압출된 산물을 110 내지 170 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내는 제3 체를 통해 압출하는 단계;

[0189] (iv.2) 단계 (iv.1)에서 얻은 산물을 12,000 내지 14,000 Da 범위의 분자량 컷 오프를 나타내는 투석막 내로 충전하는 단계;

[0190] (iv.3) 단계 (iv.2)에서 얻은 충전된 막에 투석액을 적용하는 단계.

[0191] 일 실시양태에서, 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 겔을 투석막 내로 약 380 μm , 예컨대 381 μm (0.015")의 메쉬 크기를 나타내는 제1 체 또는 스크린을 통해 압출한 다음, 약 200 μm , 예컨대 203.2 μm (0.008")의 메쉬 크기를 나타내는 제2 체 또는 스크린을 통해 압출한 다음, 약 140 μm , 예컨대 139.7 μm (0.0055")의 메쉬 크기를 나타내는 제3 체 또는 스크린을 통해 압출한다. 그 후, 충전된 투석막 또는 충전된 막을 적합한 투석액, 예컨대 단계 (i)과 관련하여 본 발명의 제1 측면에 따라 사용된 완충액을 함유하는 용기 내에 위치시킨다.

[0192] 일 실시양태에서, 블렌딩 단계 (iii)이 단계 (ii)의 후 및 투석 단계 (iv)의 전에 실행되는 경우, 단계 (iii)은 단계 (iv.1)에 따라 단계 (iv)의 후에 실행되는 체질 단계를 촉진한다.

[0193] 일 실시양태에서, 투석은 용기 내의 내용물을 교반함으로써 실행된다. 일 실시양태에서, 투석액은 새로운 투석액에 의해 1회 또는 적어도 2회 교환될 수 있다. 일 실시양태에서, 교환 간격은 8 내지 18 시간, 또는 10 내지 14 시간, 예컨대 12 \pm 2 시간 범위이다. 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 따른 투석은 30 내지 45 시간, 또는 35 내지 39 시간, 예컨대 37 \pm 2 시간 동안 진행되도록 한다.

[0194] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 측정하는 경우 0.1 내지 0.9, 예컨대 0.1 내지 0.5, 또는 0.2 내지 0.4 범위이다.

[0195] 다른 실시양태에서, 단계 (iv)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 측정하는 경우 0.1 내지 3.5 범위이다.

[0196] 일 실시양태에서, η^* 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2,000 mPa*s 내지 200,000 mPa*s이며, 이때 $\tan \delta$ 는 0.1 내지 0.9, 예컨대 0.1 내지 0.5, 또는 0.2 내지 0.4 범위이다.

[0197] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 측정하는 경우 0.10 내지 3.5 범위이다. 일 실시양태에서, 상응하는 점도 η^* 는 2,500 mPa*s 내지 145,000 mPa*s, 또는 4,000 내지 145,000 mPa*s 범위이다.

[0198] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 측정하는 경우 0.10 내지 3.5 범위이다. 일 실시양태에서, 단계 (iv)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 측정하는 경우 0.10 내지 0.25 범위이다.

[0199] 단계 (v)

[0200] 일 실시양태에서, 비록 본 발명에 따른 조성물이 가능한 한 유해한 피부 반응이 없는 사용을 허용하지만, 국소 마취제 및/또는 부정맥 치료제가 필요한 경우 또는 요구되는 경우에는 단계 (iv)에서 얻은 본 발명에 따른 조성물 또는 겔에 첨가될 수 있다. 이러한 약물은 본 발명에 따른 조성물 또는 겔이 피부 조직 내로 주입될 때 피부 염증으로부터 발생할 수 있는 가려움, 작열감 및 통증을 없앨 수 있다.

[0201] 적합한 약물이 당업계에 공지되어 있다.

[0202] 일 실시양태에서, 리도카인이 국소 마취제 및/또는 부정맥 치료제로 사용된다. 이 약물은, 예를 들어, 치과 마취제 또는 소수술(minor surgery)에 대한 국소 마취제로서의 주입용으로 알려져 있다.

[0203] 일 실시양태에서, 리도카인은 하이드로클로라이드와 같은 염의 형태 및/또는 1 수화물과 같은 수화물의 형태로 사용된다.

[0204] 따라서, 본 명세서에서 사용된 용어 "리도카인"은 그의 염 및 수화물을 포괄한다.

[0205] 일 실시양태에서, 리도카인은 조성물 또는 겔의 중량을 기준으로 하여 0 내지 1 중량%, 또는 0 내지 0.5 중량%

의 양으로 사용된다.

- [0206] 일 실시양태에서, 중량은 0.3 % 내지 0.35 %이다.
- [0207] 일 실시양태에서, 중량은 0.3 %이거나 0.35 %이다.
- [0208] 다른 실시양태에서, 테트라카인이 사용된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "테트라카인"은 그의 염 및 수화물을 포괄한다. 테트라카인은 리도카인과 동일한 양으로 사용될 수 있다.
- [0209] 다른 실시양태에서, 리도카인 및 테트라카인의 혼합물이 사용된다.
- [0210] 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법은 단계 (iv) 이후에 단계 (v)를 추가로 포함한다:
- [0211] (v) 마취제 또는 부정맥 치료제, 또는 마취제 및 부정맥 치료제를 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하는 단계.
- [0212] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법은 단계 (iv) 이후에 단계 (v)를 추가로 포함한다:
- [0213] (v) 리도카인, 또는 리도카인 하이드로클로라이드, 또는 리도카인 하이드로클로라이드 1 수화물을 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하거나; 테트라카인을 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하거나; 리도카인 및 테트라카인을 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하는 단계.
- [0214] 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.1 내지 0.9, 예컨대 0.1 내지 0.5, 또는 0.2 내지 0.4 범위이다.
- [0215] 다른 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.1 내지 3.5 또는 0.15 내지 3.4 범위이다.
- [0216] 일 실시양태에서, η^* 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 2,000 mPa*s 내지 200,000 mPa*s 범위이며, 이때 $\tan \delta$ 는 0.1 내지 0.9, 예컨대 0.1 내지 0.5, 또는 0.2 내지 0.4 범위이다.
- [0217] 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.10 내지 3.5 범위이다. 일 실시양태에서, 상응하는 점도 η^* 는 2,500 mPa*s 내지 145,000 mPa*s, 또는 4,000 내지 145,000 mPa*s 범위이다.
- [0218] 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.10 내지 3.5 범위이다. 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.10 내지 0.25 범위이다.
- [0219] 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.1 내지 3.5 범위이다. 일 실시양태에서, 상응하는 점도 η^* 는 2,000 mPa*s 내지 150,000 mPa*s 범위이다. 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.15 내지 3.5 범위이다. 일 실시양태에서, 상응하는 점도 η^* 는 2,500 mPa*s 내지 145,000 mPa*s, 또는 4,000 내지 145,000 mPa*s 범위이다.
- [0220] 일 실시양태에서, 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.15 내지 0.25 범위이다. 일 실시양태에서, 상응하는 점도 η^* 는 15,000 mPa*s 내지 28,000 mPa*s 범위이다.

[0221] 단계 (vi)

- [0222] 마지막으로, 일 실시양태에서, 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 산물을 주사기에 충전할 수 있다. 이는 본 발명에 따른 방법에서 얻은 산물이 응용되기 위해서는 주입되고자 하기 때문이다.
- [0223] 일 실시양태에서, 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 산물이 주사기로 충전되고 멸균된다.
- [0224] 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법은 단계 (iv) 또는 단계 (v) 이후에 단계 (vi)을 추가로 포함한다:
- [0225] (vi) 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 산물을 주사기에 충전하고 이를 멸균하는 단계.

- [0226] 일 실시양태에서, 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 산물이 주사기 내로 압출됨으로써 충전이 달성된다.
- [0227] 멸균은 당업계에 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "멸균"은 주사기 표면 위 및 /또는 본 발명의 방법에 따라 제조된 조성물 또는 겔 내에 존재하는 전염성 물질(예컨대 진균, 세균, 바이러스, 포자 형태 등)을 포함하는 모든 형태의 미생물체를 제거하거나 옮기거나 사멸하는 선택적인 절차를 포괄한다. 멸균은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 가열하거나, 시약을 도포하거나, 조사하거나, 가압하거나, 여과하거나, 그의 적당한 조합에 의해 달성될 수 있다.
- [0228] 일 실시양태에서, 멸균은 단계 (vi)에 따른 충전을 수행하기 전에 달성된다. 즉, 단계 (iv)에서 얻어지거나 단계 (v)에서 얻은 조성물 또는 겔, 및 주사기를 각각 독립적으로 멸균한다.
- [0229] 다른 실시양태에서, 멸균은 단계 (vi)에 따른 충전 중에 달성된다.
- [0230] 다른 실시양태에서, 멸균은 단계 (vi)에 따른 충전 후에 달성된다.
- [0231] 일 실시양태에서, 최종 조성물, 예컨대 겔 내의 HA의 전체 함량은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 1 내지 5 중량% 범위이다. 다른 실시양태에서, 전체 함량은 1.5 내지 4 중량%, 또는 2 내지 2.5 중량% 범위이다.
- [0232] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 따라 얻거나, 단계 (v)에 따라 얻거나, 단계 (vi)에 따라 얻은 산물은 등장성의 멸균된 점탄성 조성물, 예컨대 겔이 다. 이 조성물 또는 겔은 주사가능하고 피부 조직의 부피를 증가시키기 위한, 즉, 이를 보강하기 위한 임플란트로 작용할 수 있다.
- [0233] 일 실시양태에서, 단계 (iv)에 따라 얻거나, 단계 (v)에 따라 얻거나, 단계 (vi)에 따라 얻은 산물은, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키기 위한 또는 보통의 또는 깊은 주름을 보정하기 위한 등장성의 멸균된 점탄성 주사용 겔 또는 임플란트이다.
- [0234] 일 실시양태에서, 피부 조직은 입술 조직이거나 이를 포함한다.
- [0235] 다른 실시양태에서, 피부 조직은 보통 내지는 심각한 안면 주름 또는 구김살(fold), 예컨대 비구순 구김살의 피부 조직이거나 이를 포함한다.
- [0236] 일 실시양태에서, 본 발명의 제1 측면에 따라 제조된 조성물은 안전하고 효과적인, 생체적합성인, 비-면역원성 조성물을 제공하며, 이는 분배 및 저장에 용이하고 알러지 테스트를 필요로 하지 않는다. 부가적으로, 조성물은 피부 조직에 적용되는 경우 허용가능한 지속력을 나타낸다. 일 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 제조된 조성물은 피부 조직에 적용되는 경우 상당한 기간 동안 안정하다.
- [0237] 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 단계 (ii)에서 얻은 조성물은 단계 (iv)에서 투석되어 6.5 내지 7.5, 예컨대 6.7 내지 7.2, 또는 6.8 내지 7.1 또는 6.8 내지 6.9 범위의 pH를 나타낸다.
- [0238] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 단계 (iii)에서 얻은 겔은 단계 (iv)에서 투석되어 겔의 총 중량을 기준으로 하여 5 내지 25 %, 예컨대 6 내지 23 % 또는 7 내지 22 % 또는 9 내지 21 % 범위의 팽윤성을 나타낸다.
- [0239] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.1 내지 0.9 범위이고/이거나 점도 η^* 는 2,000 mPa*s 내지 200,000 mPa*s 범위이거나; $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.1 내지 3.5 범위이고/이거나 점도 η^* 는 2,000 mPa*s 내지 150,000 mPa*s 범위이거나; 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.15 내지 3.5 범위이고/이거나 점도 η^* 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 2,100 mPa*s 내지 145,000 mPa*s 범위이거나, 2,500 내지 145,000 mPa*s 범위이거나, 4,000 내지 145,000 mPa*s 범위이거나; 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.10 내지 0.25 범위이고/이거나 점도 η^* 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 15,000 mPa*s 내지 28,000 mPa*s 범위이거나; 단계 (iv) 또는 단계 (v)에서 얻은 조성물의 $\tan \delta$ 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 0.10 내지 0.25 범위이고/이거나

점도 η^* 는 0.7 Hz의 주파수 및 30 °C에서 측정하는 경우 22,000 mPa*s 내지 28,000 mPa*s 범위이다.

- [0240] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 조성물은 피부 조직에 주입되는 경우 적어도 3 개월, 예컨대 적어도 4 개월, 또는 5 개월, 또는 6 개월간 안정하다.
- [0241] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 단계 (v)의 상기 마취제 및/또는 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인 또는 테트라카인, 또는 리도카인 및 테트라카인은 피부 조직에 주입되는 경우 방출되며, 여기에서 조성물은 멸균한 것이다.
- [0242] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 최종 조성물, 예컨대 겔 내의 HA의 전체 함량은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 1 내지 5 중량%, 예컨대 1.5 내지 4 중량%, 또는 2 내지 2.5 중량% 범위이다.
- [0243] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 조성물은 상기 피부 조직에 주입되는 경우 피부 조직을 자극하지 않는다.
- [0244] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 조성물은 주사용 조직 충전제로 사용되는 한편 조성물은 겔의 형태이다.
- [0245] 일 실시양태에서, 본 발명은 제1 측면에 따른, 또는 제1 측면의 방법 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기에서 히알루론산, 또는 히알루론산 및 마취제 및/또는 부정맥 치료제는 조성물의 유일한 활성 성분이다.
- [0246] 제2 측면에 따라, 본 발명은 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하며, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드, 예컨대 HA 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔에 관한 것이다.
- [0247] 일 실시양태에서, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하며, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔은 본 발명의 제1 측면에 따른 방법에 의해 얻을 수 있거나, 제1 측면 및 그 안에 정의된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0248] 일 실시양태에서, 가교된 제1 중합체, 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물, 및 임의로 마취제 및/또는 부정맥 치료제로 구성되며, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리사카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔은 본 발명의 제1 측면에 따른 방법에 의해 얻을 수 있거나, 제1 측면 및 그 안에 기재된 선택적인 실시양태 또는 적어도 2가지 실시양태의 임의 조합에 따른 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0249] 제3 측면에 따라, 본 발명은 키트에 관한 것이며, 키트는 주사기 및 제2 측면에 따른 조성물, 예컨대 겔, 또는 주사기 및 제1 측면에 따른 방법에 따라 제조된 조성물, 예컨대 겔을 포함한다.
- [0250] 제4 측면에 따라, 본 발명은 제2 측면에 따른 조성물, 예컨대 겔, 또는 제1 측면에 따라 제조된 조성물, 예컨대 겔의 화장품 응용에 있어서의 용도에 관한 것이다.
- [0251] 일 실시양태에서, 조성물, 예컨대 겔은 피부과 충전제로서 사용된다.
- [0252] 본 명세서에서 사용된 용어 "피부과 충전제"는 본 발명에 따라 제조된 조성물, 예컨대 겔이 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 피부 조직을 보강하는데 적합함을 의미한다.
- [0253] 일 실시양태에서, 조성물, 예컨대 겔은 피부 조직, 예컨대 피부 안면 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 주름을 보정하는데 사용된다.
- [0254] 일 실시양태에서, 조성물은 주사용 조성물이다. 즉, 이는 적용시 피부 조직 내로 주입된다.
- [0255] 추가의 측면에 따라, 제2 측면에 따른 조성물은 약제학적 조성물로서 또는 약제학적 조성물 내에서 사용될 수

있다.

- [0256] 일 실시양태에서, 조성물은 히알루론산을 기본으로 하는 조성물, 예컨대 겔의 사용을 필요로 하는 의학적 응용에 사용된다.
- [0257] 따라서, 제5 측면에 따라, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 제2 측면에 따른 조성물, 예컨대 겔에 관한 것이다.
- [0258] 제6 측면에 따라, 본 발명은 가교된 제1 중합체, 및 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 적어도 제1 체질 단계 (a)를 포함한다.
- [0259] 용어 "체질 단계"는 가교된 중합체, 예컨대 가교된 히알루론산, 및 물이 체를 통해 압출되는 단계를 포괄한다.
- [0260] 일 실시양태에서, 용어 "체질 단계"는 본 발명의 제1 측면에 관하여 정의된 단계 (i) 내지 (vi) 중의 어느 하나에서 얻은 산물이 체를 통해 압출되는 단계를 포괄한다. 예를 들어, 본 발명의 제1 측면 하에 언급된 용어 "체를 통해 압출된"은 "체를 통해 통과된" 또는 "체를 통해 가압된" 또는 "체를 통해 직행된" 또는 "여과된"과 같은 용어들을 포괄한다.
- [0261] 용어 "체"는 용어 "필터"를 포괄한다.
- [0262] 용어 "체" 또는 "필터"는 이를 통해 액체가 관통할 수 있는 기공 또는 구멍을 갖는 선택적인 장치를 포괄하며, 여기에서 액체 내에 함유될 수 있는 입자는 제거될 수 있거나 체 또는 필터의 기공을 통해 들어맞도록 전단될 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 입자는 체질 또는 여과에 의해 치수가 조절된다. 체는, 예를 들어, 금속 와이어 또는 섬유, 예컨대 플라스틱 섬유의 그물 형태로 제공될 수 있다. 적합한 체가 체질 및 여과 분야에 공지되어 있다.
- [0263] 일 실시양태에서, 방법은 적어도 제2 체질 단계 (b)를 포함한다.
- [0264] 다른 실시양태에서, 방법은 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 이외에 적어도 제3 체질 단계 (c)를 포함한다.
- [0265] 다른 실시양태에서, 방법은 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 및 제3 체질 단계 (c) 이외에 적어도 1회의 추가 체질 단계, 또는 적어도 2회의 추가 체질 단계, 또는 적어도 3회의 추가 체질 단계, 또는 적어도 4회의 추가 체질 단계를 포함한다.
- [0266] 일 실시양태에서, 제2 체질 단계 (b)는 제1 체질 단계 (a)에서 사용된 제1 체의 메쉬 크기 미만의 메쉬 크기를 나타내는 제2 체를 사용하여 실행된다.
- [0267] 다른 실시양태에서, 제3 체질 단계 (c)는 제2 체질 단계 (b)에서 사용된 제2 체의 메쉬 크기 미만의 메쉬 크기를 나타내는 제3 체를 사용하여 실행된다.
- [0268] 다른 실시양태에서, 제3 체질 단계 (c)는 제2 체질 단계 (b)에서 사용된 제2 체의 메쉬 크기 미만의 메쉬 크기를 나타내는 제3 체를 사용하여 실행되며, 제2 체는 차례로 제1 체질 단계 (a)에서 사용된 제1 체의 메쉬 크기 미만의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0269] 또 다른 실시양태에서, 각각의 후속적으로 사용되는 체는 이전 체질 단계에서 사용되는 체의 메쉬 크기 미만의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0270] 일 실시양태에서, 제1 체는 200 내지 600 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0271] 다른 실시양태에서, 제1 체는 200 내지 600 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내며; 제2 체는 100 내지 400 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0272] 또 다른 실시양태에서, 제1 체는 200 내지 600 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내며; 제2 체는 100 내지 400 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내고; 제3 체는 50 내지 300 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0273] 일 실시양태에서, 제1 체는 300 내지 500 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0274] 다른 실시양태에서, 제1 체는 300 내지 500 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내며; 제2 체는 100 내지 300 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.

- [0275] 또 다른 실시양태에서, 제1 체는 300 내지 500 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내며; 제2 체는 100 내지 300 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내고; 제3 체는 50 내지 200 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0276] 일 실시양태에서, 제1 체는 325 내지 425 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0277] 다른 실시양태에서, 제1 체는 325 내지 425 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내며; 제2 체는 175 내지 225 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0278] 또 다른 실시양태에서, 제1 체는 325 내지 425 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내며; 제2 체는 175 내지 225 μm 범위의 메쉬 크기를 나타내고; 제3 체는 110 내지 170 μm 범위의 메쉬 크기를 나타낸다.
- [0279] 일 실시양태에서, 체질 단계 (a), (b) 또는 (c)의 적어도 하나에 따른 체질은 5 내지 30 $^{\circ}\text{C}$, 예컨대 5 내지 25 $^{\circ}\text{C}$ 또는 5 내지 20 $^{\circ}\text{C}$ 또는 5 내지 15 $^{\circ}\text{C}$ 또는 5 내지 10 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 실행된다.
- [0280] 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)의 전후, 또는 제2 체질 단계 (b)의 전후, 또는 제3 체질 단계 (c)의 전후에, 방법은 본 발명의 제1 측면과 관련하여 정의된 하기 단계 (i) 내지 (vi)의 적어도 하나를 포함한다.
- [0281] 따라서, 제6 측면의 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)의 전후, 또는 제2 체질 단계 (b)의 전후, 또는 제3 체질 단계 (c)의 전후에, 방법은 하기 단계 (i) 내지 (vi)의 적어도 하나를 포함한다:
- [0282] (i) 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물을 가교하는 단계;
- [0283] (ii) 단계 (i)에서의 가교 후에, 가교를 종결시키는 단계;
- [0284] (iii) 임의로 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계;
- [0285] (iv) 단계 (ii) 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 투석하는 단계;
- [0286] (v) 마취제 및/또는 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인, 또는 리도카인 하이드로클로라이드, 또는 리도카인 하이드로클로라이드 1 수화물, 또는 테트라카인, 또는 리도카인 및 테트라카인을 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하는 단계;
- [0287] (vi) 단계 (v)에서 얻은 산물을 주사기에 충전하고 이를 멸균하는 단계.
- [0288] 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)의 전후, 또는 제2 체질 단계 (b)의 전후, 또는 제3 체질 단계 (c)의 전후에, 방법은 하기 단계 (i) 내지 (vi)의 적어도 하나를 포함한다:
- [0289] (i) 제1 중합체 및 물을 포함하는 혼합물을 가교하는 단계;
- [0290] (ii) 단계 (i)에서의 가교 후에, 가교를 종결시키는 단계;
- [0291] (iii) 임의로 단계 (ii)에서 얻은 산물을 제2 중합체와 블렌딩하는 단계;
- [0292] (iv) 단계 (i), 또는 단계 (ii), 또는 단계 (iii)에서 얻은 산물을 투석하는 단계;
- [0293] (v) 마취제 및/또는 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인, 또는 리도카인 하이드로클로라이드, 또는 리도카인 하이드로클로라이드 1 수화물, 또는 테트라카인, 또는 리도카인 및 테트라카인을 단계 (i), 또는 단계 (ii), 또는 단계 (iii), 또는 단계 (iv)에서 얻은 산물과 혼합하는 단계;
- [0294] (vi) 단계 (i), 또는 단계 (ii), 또는 단계 (iii), 또는 단계 (iv), 또는 단계 (v)에서 얻은 산물을 주사기에 충전하고 이를 멸균하는 단계.
- [0295] 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)는 단계 (i) 이후에 실행된다.
- [0296] 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b)는 단계 (i) 이후에 실행된다.
- [0297] 또 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 및 제3 체질 단계 (c)는 단계 (i) 이후에 실행된다.
- [0298] 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)는 단계 (ii) 이후에 실행된다.
- [0299] 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b)는 단계 (ii) 이후에 실행된다.
- [0300] 또 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 및 제3 체질 단계 (c)는 단계 (ii) 이후에 실행된다.

- [0301] 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)는 단계 (iii) 이후에 실행된다.
- [0302] 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b)는 단계 (iii) 이후에 실행된다.
- [0303] 또 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 및 제3 체질 단계 (c)는 단계 (iii) 이후에 실행된다.
- [0304] 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)는 단계 (iv) 이후에 실행된다.
- [0305] 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b)는 단계 (iv) 이후에 실행된다.
- [0306] 또 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 및 제3 체질 단계 (c)는 단계 (iv) 이후에 실행된다.
- [0307] 일 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a)는 단계 (v) 이후에 실행된다.
- [0308] 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b)는 단계 (v) 이후에 실행된다.
- [0309] 또 다른 실시양태에서, 제1 체질 단계 (a) 및 제2 체질 단계 (b) 및 제3 체질 단계 (c)는 단계 (v) 이후에 실행된다.
- [0310] 체의 사용은 산물의 목적하는 균질성에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 관련없는 화합물 및 입자, 예컨대 겔화된 입자의 제거를 지원하거나, 입자의 치수 조절을 도와 전단력을 적용함으로써 체의 기공을 통해 입자가 들어맞도록 한다. 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법에서 사용되는 체질 단계 또는 수회의 체질 단계들은 제1 중합체, 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하는 특히 균질한 조성물, 즉, 특히 균질한 겔의 제조를 가능케 한다. 균질성은 화장품 또는 의학적 용도에 조성물을 응용하는 것과 같은 의도된 응용을 지원하고 개선한다.
- [0311] 제7 측면에 따라, 본 발명은 본 발명의 제6 측면에, 또는 제6 측면에 정의된 실시양태의 어느 하나에 또는 적어도 2가지 실시양태의 어느 하나에 정의된 방법에 의해 제조되거나 얻을 수 있는 조성물, 예컨대 겔에 관한 것이며, 조성물은 가교된 제1 중합체, 및 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택된다.
- [0312] 제8 측면에 따라, 본 발명은 본 발명의 제6 측면에, 또는 제6 측면의 실시양태의 어느 하나에 정의된 방법에 의해 제조되거나 얻을 수 있는 조성물 및 주사기를 포함하는 키트, 또는 본 발명의 제7 측면에 정의된 조성물 및 주사기를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0313] 제9 측면에 따라, 본 발명은 화장품 응용에 있어서 또는 피부과 충전제로서 본 발명의 제6 측면에, 또는 제6 측면에 정의된 실시양태의 어느 하나에 또는 적어도 2가지 실시양태의 어느 하나에 정의된 방법에 의해 제조되거나 얻을 수 있는 조성물의 용도, 또는 본 발명의 제7 측면에 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0314] 제10 측면에 따라, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 본 발명의 제6 측면에, 또는 제6 측면에 정의된 실시양태의 어느 하나에 또는 적어도 2가지 실시양태의 어느 하나에 정의된 방법에 의해 제조되거나 얻을 수 있는, 가교된 제1 중합체, 및 가교된 또는 가교되지 않은 선택적인 제2 중합체, 및 물을 포함하고, 여기에서 제1 및 제2 중합체는 폴리스카라이드 중에서 선택되는 조성물, 예컨대 겔, 또는 본 발명의 제7 측면에 정의된 조성물에 관한 것이다.
- [0315] 제11 측면에 따라, 본 발명은 가교된 히알루론산 및 물을 포함하는 조성물의 제조에 있어서 적어도 하나의 체 또는 적어도 하나의 체질 단계의 사용에 관한 것이다.
- [0316] 이러한 사용의 일 실시양태에서, 적어도 2개의 체 또는 2회의 체질 단계가 사용된다.
- [0317] 다른 실시양태에서, 적어도 3개의 체 또는 적어도 3회의 체질 단계가 사용된다.

[0318] **실시예**

[0319] **실시예 1**

[0320] **완충액의 제조**

[0321] 염을 물에 용해시켜 소듐 클로라이드, 2 염기성 무수 소듐 포스페이트, 1 염기성 소듐 포스페이트 2 수화물 및 물로부터 완충액을 제조하였다.

- [0322] 완충액 내 HA의 제조
- [0323] 완충액의 제조 후에, 2.5 MDa 내지 3.0 MDa 미만의 분자량을 나타내는 소듐 히알루로네이트를 쿼트 믹싱볼에 가하고 완충액 일부를 여기에 가하였다. 내용물을 250 rpm에서 교반기를 사용하여 2.0 내지 2.5 시간 혼합하는 한편 믹싱볼 상의 재킷 설정값을 50 °C로 설정하였다. 혼합 후, 내용물을 5 내지 7 °C로 냉각시켰다.
- [0324] 알칼리 용액의 첨가
- [0325] 소듐 하이드록사이드를 상기 완충액에 용해시켜 제1 알칼리 용액을 제조하였다. 그 후, 소듐 하이드록사이드를 상기 완충액에 용해시켜 제2 알칼리 용액을 제조하였다. 그 후, 제1 알칼리 용액을 믹싱볼 내의 내용물에 가하고 내용물을 5 °C 재킷 설정값에서 250 rpm으로 30 내지 40 분간 혼합하였다.
- [0326] 가교 반응[단계 (i)]
- [0327] BDDE를 일부의 제2 알칼리 완충액에 가하여 가교액을 제조하였다. 가교제 BDDE를 포함하는 이 알칼리 용액을 믹싱볼 내의 내용물에 가하여 5 °C 재킷 설정값에서 500 rpm으로 10 내지 15 분간 혼합되도록 하였다. 그 후, 혼합 속도를 100 rpm으로 낮추고 온도 설정값을 30 °C의 온도로 변화시켰다. 28 °C의 온도에 도달한 후, 혼합을 중지하고, 내용물을 약 3 시간 동안 세팅되도록 하였다.
- [0328] 가교 반응의 종결을 위한 퀴치액의 제조
- [0329] 일부의 완충액에 1M HCl 용액을 가하여 퀴치액을 제조하였다.
- [0330] 퀴칭 반응[단계 (ii)]
- [0331] 재킷 상의 온도 설정값을 5 °C로 하고 퀴치액을 볼 내용물에 가하였다. 그 후 내용물을 500 rpm으로 10 내지 15 분간 혼합하였다.
- [0332] 가교된 HA의 처리
- [0333] 단계 (ii)에서 생성된 중합체를 덩어리(chunk) 또는 스트립(strip)으로 형성될 수 있는 조각으로 절단하였다. 덩어리 또는 스트립의 크기는 1,27 cm x 1,27 cm x 1,27 cm(0.5 x 0.5 x 0.5 인치) 또는 이보다 작을 수 있다. 덩어리 또는 스트립을 5 °C의 재킷 설정값에서 150 rpm으로 약 2.5 내지 3.0 시간 동안 혼합하였다. 혼합 후, 혼합된 산물을 558.8 μ m(0.022") 스크린을 통해 압출하고 믹싱볼 내에 다시 위치시킨 후, 5 °C의 재킷 설정값에서 150 rpm으로 2.0 내지 2.5 시간 동안 추가로 혼합하였다.
- [0334] 제2 중합체의 제공
- [0335] $M_w \geq 3.0$ MDa를 나타내는 HA(소듐염)을 일부의 완충액에 가하였다. 오버헤드 믹서를 사용하여 짧은 시간동안 내용물을 혼합하였다.
- [0336] 겔의 제조[단계 (iii)]
- [0337] 완충액 중의 일부 제2 중합체(1% w/w)를 쿼트 믹서(quart mixer) 안의 내용물에 가하였다. 내용물을 250 rpm으로 1 내지 5 분간 혼합하였다.
- [0338] 투석 반응[단계 (iv)]

[0339] 12,000 내지 14,000 Da의 MWCO를 나타내는 투석막을 멸균수로 수화시켰다. 그 후, 단계 (iii)에서 얻은 겔을 약 380 μm , 예컨대 381 μm (0.015")의 메쉬 크기를 나타내는 스크린을 통해 압출한 다음, 200 μm , 예컨대 203.2 μm (0.008")의 메쉬 크기를 나타내는 스크린을 통해 압출한 다음, 투석막 내로 약 140 μm , 예컨대 139.7 μm (0.0055")의 메쉬 크기를 나타내는 스크린을 통해 압출시켰다. 투석막을 충전하면 약 20.3 cm(8 인치)의 유효 길이 및 약 25.4 cm(10 인치)의 전체 길이를 나타내었다. 그 후, 막을 상기 완충액을 함유하는 용기 내에 위치시켰다. 용기를 5 $^{\circ}\text{C}$ 설정값으로 냉각시키고 내용물을 교반하였다. 투석액을 12 ± 2 시간의 간격으로 2회 교체하였다. 37 ± 2 시간동안 투석을 진행하였다.

[0340] 단계 (iv)에서 얻은 산물의 압출[단계 (vi)]

[0341] 투석 후에 막을 합하고 혼합하여 약 140 μm , 예컨대 139.7 μm (0.0055")의 메쉬 크기를 나타내는 체를 통해 2회 압출한 다음, 진공 하에 30 내지 40 분간 추가로 혼합하였다. 생성된 물질을 주사기 내로 압출하고 스팀 멸균하였다.

[0342] 단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.

[0343] 실시예 2

[0344] 가교 단계 (i)에서의 차이를 제외하고는 실시예 1에 따라 반응을 실행하였다:

[0345] BDDE를 제2 알칼리 완충액의 일부에 첨가하여 가교액을 제조하였다. 가교제 BDDE를 포함하는 이 알칼리 용액을 믹싱볼 내의 내용물에 가하고 5 $^{\circ}\text{C}$ 의 재킷 설정값에서 500 rpm으로 10 내지 15 분간 혼합하였다. 그 후, 혼합 속도를 100 rpm으로 낮추고 온도 설정값을 33.33 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 변화시켰다. 31.33 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에 도달한 후, 혼합을 중단하고 내용물을 약 3 시간 동안 세팅되도록 하였다.

[0346] 단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다. 이 겔은 실시예 1에 따른 겔보다 높은 탄성 및 점도를 나타내었다.

[0347] 실시예 3

[0348] 단계 (iii) 후에 얻은 겔에 마취제 및 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인을 첨가하는 차이를 제외하고는 실시예 1에 따라 반응을 실행하였다:

[0349] 리도카인 첨가[단계 (v)]

[0350] 리도카인 HCl 1 수화물 용액을 완충액에 용해시키고, 겔을 기준으로 하여 0.35 wt%의 양으로 단계 (iii)에 따라 제조된 겔을 함유하는 투석막에 가하였다. 내용물을 약 140 μm , 예컨대 139.7 μm (0.0055")의 메쉬 크기를 나타내는 체를 통해 2회 압출할 수 있으며, 그 후 진공 하에 30 내지 40 분간 추가로 혼합하였다.

[0351] 단계 (v) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.

[0352] 실시예 4

[0353] 가교 단계 (i)에서의 차이를 제외하고는 실시예 1에 따라 반응을 실행하였다:

[0354] BDDE를 제2 알칼리 완충액의 일부에 첨가하여 가교액을 제조하였다. 가교제 BDDE를 포함하는 이 알칼리 용액을

믹싱볼 내의 내용물에 가하고 5 °C의 재킷 설정값에서 500 rpm으로 10 내지 15 분간 혼합하였다. 그 후, 혼합 속도를 100 rpm으로 낮추고 온도 설정값을 27 °C의 온도로 변화시켰다. 25 °C의 온도에 도달한 후, 혼합을 중단하고 내용물을 약 3 시간 동안 세팅되도록 하였다.

단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다. 이 겔은 실시예 1에 따른 겔보다 낮은 탄성 및 점도를 나타내었다.

실시예 5

가교 단계 (i) 및 블렌딩 단계 (iii)에서의 차이를 제외하고는 실시예 1에 따라 반응을 실행하였다:

BDDE를 제2 알칼리 완충액의 일부에 첨가하여 가교액을 제조하였다. 가교제 BDDE를 포함하는 이 알칼리 용액을 믹싱볼 내의 내용물에 가하고 5 °C의 재킷 설정값에서 500 rpm으로 10 내지 15 분간 혼합하였다. 그 후, 혼합 속도를 100 rpm으로 낮추고 온도 설정값을 30 °C의 온도로 변화시켰다. 27 °C의 온도에 도달한 후, 혼합을 중단하고 내용물을 약 3 시간 동안 세팅되도록 하였다.

제2 중합체의 제공

Mw ≥ 3.0 MDa를 나타내는 HA(소듐염)을 완충액의 일부에 가하였다. 내용물을 짧은 시간 동안 오버헤드 믹서를 사용하여 혼합하였다.

겔의 제조[단계 (iii)]

완충액 내의 제2 중합체(3% w/w)의 일부를 쿼트 믹서 내의 내용물에 가하였다. 내용물을 250 rpm으로 1 내지 5 분간 혼합하였다.

단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.

실시예 6

가교 단계 (i) 및 블렌딩 단계 (iii)에서의 차이를 제외하고는 실시예 1에 따라 반응을 실행하였다:

BDDE를 제2 알칼리 완충액의 일부에 첨가하여 가교액을 제조하였다. 가교제 BDDE를 포함하는 이 알칼리 용액을 믹싱볼 내의 내용물에 가하고 5 °C의 재킷 설정값에서 500 rpm으로 10 내지 15 분간 혼합하였다. 그 후, 혼합 속도를 100 rpm으로 낮추고 온도 설정값을 25 °C의 온도로 변화시켰다. 22 °C의 온도에 도달한 후, 혼합을 중단하고 내용물을 약 3 시간 동안 세팅되도록 하였다.

제2 중합체의 제공

Mw ≥ 3.0 MDa를 나타내는 HA(소듐염)을 완충액의 일부에 가하였다. 내용물을 짧은 시간 동안 오버헤드 믹서를 사용하여 혼합하였다. 그 후, 단계 (i)에서 사용된 가교액의 일부를 완충액 내의 제2 중합체에 가하였다.

겔의 제조[단계 (iii)]

완충액 내의 가교된 제2 중합체(1% w/w)의 일부를 쿼트 믹서 내의 내용물에 가하였다. 내용물을 250 rpm으로 1 내지 5 분간 혼합하였다.

[0371] 단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.

[0372] **실시예 7**

[0373] 단계 (iii) 후에 얻은 겔에 마취제 및 부정맥 치료제, 예컨대 리도카인을 첨가하는 차이를 제외하고는 실시예 2에 따라 반응을 실행하였다:

[0374] 리도카인 첨가[단계 (v)]

[0375] 리도카인 HCl 1 수화물 용액을 완충액에 용해시키고, 겔을 기준으로 하여 0.35 wt%의 양으로 단계 (iii)에 따라 제조된 겔을 함유하는 투석막에 가하였다. 내용물을 약 140 μm , 예컨대 139.7 μm (0.0055")의 메쉬 크기를 나타내는 체를 통해 2회 압출할 수 있으며, 그 후 진공 하에 30 내지 40 분간 추가로 혼합하였다.

[0376] 단계 (v) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.

[0377] **실시예 8**

[0378] 단계 (ii) 후에 블렌딩 단계 (iii)을 생략하는 차이를 제외하고는 실시예 1에 따라 반응을 실행하였다:

[0379] 단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 이 겔을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.

[0380] **실시예 9 내지 14**

[0381] 단계 (ii) 후에 블렌딩 단계 (iii)을 생략하는 차이를 제외하고는 실시예 2 내지 7에 따라 반응을 실행하였다.

[0382] 각각 단계 (iv) 후에 얻어지고 단계 (vi) 후에 주사기 내에 함유된 산물들은 등장성의, 멸균된, 점탄성 주사용 겔이었다. 상기 겔들을, 예를 들어, 안면 피부 조직의 부피를 증가시키는데, 즉, 상기 피부 조직을 보강하고/하거나 보통의 또는 깊은 피부 주름을 보정하는데 적합한 임플란트로 사용할 수 있다.