(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0108741
(43) 공개일자 2017년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01) *A61L 27/20* (2006.01)
A61L 27/26 (2006.01) *A61L 27/50* (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01) *A61L 27/58* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 37/0015 (2013.01)
A61L 27/20 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0074703
(22) 출원일자 2016년06월15일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020160032280 2016년03월17일 대한민국(KR)

(71) 출원인
주식회사 엘지생활건강
서울특별시 종로구 새문안로 58 (신문로2가)
(72) 발명자
염준석
대전광역시 유성구 가정로 175 (장동)
심우선
대전광역시 유성구 가정로 175 (장동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **미세바늘패치를 이용한 히알루론산 필러**

(57) 요 약

본 발명은 주름 개선 효과가 우수한 용해성 미세바늘 및 필러 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 미세바늘을 이용하는 경우 간단한 방법으로 가교된 히알루론산(히알루론산 필러 물질)을 피내 또는 피하 투여할 수 있으며, 투여 후에 가교된 히알루론산의 팽윤성이 향상되어 우수한 주름 개선 효과를 발휘한다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61L 27/26 (2013.01)
A61L 27/502 (2013.01)
A61L 27/52 (2013.01)
A61L 27/58 (2013.01)
A61M 2037/0053 (2013.01)
A61M 2037/0061 (2013.01)
(72) 발명자
황영민
대전광역시 유성구 가정로 175 (장동)
유승민
대전광역시 유성구 가정로 175 (장동)
이설훈
대전광역시 유성구 가정로 175 (장동)
강내규
대전광역시 유성구 가정로 175 (장동)

명 세 서

청구범위

청구항 1

가교된 히알루론산; 및

당을 포함하는 용해성 미세바늘.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 미세바늘을 형성하는 물질은 피부 내에서 용해되는 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 당은 자일로스(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토스(Maltose), 락토스(Lactose), 글루코스(Glucose), 글루코사민(Glucosamine), 글루쿠론산(Glucuronic acid), 람노스(Rhamnose), 만노스(Mannose), 퓨코스(Fucose), 아라비노스(Arabinose), 아세틸글루코사민(Acetylglucosamine), 이노시톨(Inositol), 트레할로스(Trehalose), 이소말트(Isomalt), 자일리톨(Xylitol), 에리스리톨(Erythritol) 또는 이들 중 2 이상인 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 당은 미세바늘 총 중량 대비 1 내지 70 중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 당과 가교된 히알루론산은 1 : 0.00001 내지 0.5(당 : 가교된 히알루론산)의 중량비로 포함되는 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 6

제2항에 있어서,

상기 미세바늘을 형성하는 물질은 히알루론산(Hyaluronic acid), 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스, 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스(Na-CMC, Sodiumcarboxymethyl cellulose), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol), 폴리비닐피롤리돈(Poly vinyl pyrrolidone) 또는 이들의 2 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 미세바늘은 미세바늘을 형성하는 물질 이외에 가소제(plasticizer)를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 당은 가교된 히알루론산의 팽윤성을 향상시키는 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 미세바늘은 주름 개선용인 것을 특징으로 하는 미세바늘.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 미세바늘을 포함하는 미세바늘 패치.

청구항 11

S1) 가교된 히알루론산 및 당을 몰드에 채워 혼합하는 단계; 및

S2) 상기 몰드를 가온하고 건조한 후 분리하는 단계를 포함하는 주름 개선용 미세바늘의 제조 방법.

청구항 12

가교된 히알루론산; 및

당으로서 자일로스(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토스(Maltose), 락토스(Lactose), 글루코스(Glucose), 글루코사민(Glucosamine), 글루쿠론산(Glucuronic acid), 람노스(Rhamnose), 만노스(Mannose), 퓨코스(Fucose), 아라비노스(Arabinose), 아세틸글루코사민(Acetylglucosamine), 이노시톨(Inositol), 트레할로스(Trehalose), 이소말트(Isomalt), 자일리톨(Xylitol), 에리스리톨(Erythritol) 또는 이들 중 2 이상을 포함하는 필러 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 조성물은 피내 또는 피하 투여 후에 가교된 히알루론산이 팽윤되는 것을 특징으로 하는 필러 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 당은 조성물 총 중량 대비 1 내지 15 중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 필러 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 당과 가교된 히알루론산은 1 : 0.00001 내지 0.5(당 : 가교된 히알루론산)의 중량비로 포함되는 것을 특징으로 하는 필러 조성물.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 필러 조성물은 주름 개선용인 것을 특징으로 하는 필러 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 주름 개선 효과가 우수한 용해성 미세바늘 및 필러 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 의학 및 미용목적으로 보톡스와 같이 안면 신경을 마비시켜 주름 근육을 퇴화시키거나 히알루론산, 콜라겐, 미세고분자 등을 이용하여 연조직을 증강시켜 안면의 주름을 개선하는데 사용이 되어왔다. 특히 히알루론산은 몸 내부 조직을 구성하는 성분이므로 부작용이 없기 때문에, 안과용 수술 보조제, 관절기능 개선제, 약물전달 물질, 점안제, 주름개선제 등의 의료 및 의료 용구나 화장품 용도로 널리 사용되고 있으며, 미용 목적으로 최근 10여 년간 히알루론산 시장이 급격하게 증가되고 있다. 피부 속 히알루론산의 함량이 풍부하면 수분 지속력, 피

부 탄력이 좋아지며 히알루론산의 수분을 붙잡는 능력과 세포 활성화 효과로 인해 피부 볼륨증강 효과로 인한 주름 개선효과가 있다. 그러나 히알루론산 그 자체는 체내에서 수시간에 불과한 짧은 반감기를 나타내어 체내에 주입하기에는 한계가 있어, 가교결합시켜 하이드로젤 형태로 반감기(체내 지속성)를 증대시키는 피부 증강용 충전제 (deraml filler)로 개발되었으며 갈더마의 Restylane, 앨러간의 Hylaform 이 대표적인 제품으로 판매되고 있다.

[0003] 그러나 히알루론산 필러를 비롯한 각종 필러들은 가교된 고분자 물질로서 피부 내에 주입하기 위해서는 대부분 전문의의 처방과 숙련된 주사 기술이 필요하다. 따라서 누구나 쉽게 피부에 적용할 수 있는 방법이 요구된다. 몸에 외부 물질을 주입할 수 있는 방법은 주사, 패치, 미세바늘, microjet 형식이 될 수 있는데, 패치 방식으로 가교된 히알루론산이 각질층을 뚫기는 어렵고, microjet 형식은 가교된 히알루론산의 점도 문제와 크기로 인해 적용하기 어렵다. 따라서 미세바늘 형식으로 피부에 주입하는 방법을 고안하였다. 히알루론산 필러를 주사로 주입하게 되면 필러가 팽윤되어 피부 볼륨이 증가하여 주름개선 효과가 나타나는데 그러한 팽윤되는 성질 때문에 필러를 주사하였을 때 초기에는 매우 고통스럽기 때문에 필러 성분에는 마취제가 함유되기도 한다.

[0004] 따라서, 히알루론산 필러 물질로서 가교된 히알루론산을 사용하면서, 간단하게 적용할 수 있고 우수한 효과를 나타내는 새로운 시스템의 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제특허출원 PCT-FR2004-870

(특허문헌 0002) 미국 등록특허 US9238013B2

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Dermatologic Surgery, 1998, 24(12), 1317-1325.

(비특허문헌 0002) Journal of Cosmetic Laser Therapy, 2008, 10, 35-42.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 필러 물질인 가교된 히알루론산을 피부 내에 도입하기 위한 특정 제형 및/또는 시스템을 제공하는 것이다. 특히, 가교된 히알루론산의 건조 후 팽윤성 저하 문제를 해결할 수 있는 특정 제형 및/또는 시스템을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 가교된 히알루론산; 및 당을 포함하는 용해성 미세바늘을 제공하며, 바람직하게, 상기 미세바늘을 형성하는 물질은 피부 내에서 용해되어 미세바늘의 피부 적용 시 미세바늘이 용해 또는 붕괴된다.

[0009] 본 발명자들은 오랜 기간 연구 끝에 용해성 미세바늘 내에 가교된 히알루론산 및 당을 함침시켜 가교된 히알루론산이 피부 내로 전달되어 우수한 주름 개선 효과를 가질 뿐만 아니라, 당을 포함하여 종래 가교된 히알루론산의 건조 후 팽윤성이 저하되는 문제점을 해결하는 방법을 확인하여 본 발명을 완성하였다. 이를 통해 종래 가교된 히알루론산은 주사기를 이용하여 성형외과적인 시술로만 사용되었으나 보다 간편하게 적용할 수 있는 수단을 개발하였다.

[0010] 본 명세서에서 사용된 용어, "피부 주름"은 이에 한정되는 것은 아니지만, 피부가 쇠하여 생긴 잔주름을 의미한다.

[0011] 본 명세서에서 사용된 용어, "피부 주름 개선"은 이에 한정되는 것은 아니지만, 피부에 주름이 생성되는 것을

억제 및/또는 저해하거나, 이미 생성된 주름을 완화시키는 것을 의미한다.

[0012] 본 명세서에서 사용된 용어, "가교된 히알루론산"은 히알루론산 분자와 가교제간의 반응에 의해 형성된 히알루론산 가교 결합체를 의미하며, 본 발명에서 사용할 수 있는 히알루론산은 이에 한정되는 것은 아니지만, 닭벼슬에서 추출한 히알루론산, 스트렙토코커스 주에피데미쿠스(*Streptococcus zooepidemicus*)를 통해 생산하여 추출한 히알루론산, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)를 통해 생산하여 추출한 히알루론산, 화학적으로 합성한 히알루론산 또는 상업적으로 유통되고 있는 히알루론산 등을 모두 사용할 수 있다.

[0013] 상기 가교된 히알루론산의 분자량은 이에 한정되는 것은 아니지만, 다양한 물성과 생체 적합성을 구현하기 위해 100,000 내지 5,000,000이 바람직하다.

[0014] 상기 가교된 히알루론산은 히알루론산이 이에 한정되는 것은 아니지만, 디비닐설폰(divinylsulfone; DVS), 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(1,4-Butanediol diglycidyl ether; BDDE), 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르(ethylene glycol diglycidyl ether; EGDGE), 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르(1,6-hexanediol diglycidyl ether), 폴리에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르(polyethylene glycol diglycidyl ether), 폴리프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르(polypropylene glycol diglycidyl ether), 폴리테트라메틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르(polytetramethylene glycol diglycidyl ether), 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르(neopentyl glycol diglycidyl ether), 폴리글리세롤 폴리글리시딜 에테르(polyglycerol polyglycidyl ether), 디글리세롤 폴리글리시딜 에테르(diglycerol polyglycidyl ether), 글리세롤 폴리글리시딜 에테르(glycerol polyglycidyl ether), 트리메틸올 프로판 폴리글리시딜 에테르(tri-methylol propane polyglycidyl ether), 펜타에리스리톨 폴리글리시딜 에테르(pentaerythritol polyglycidyl ether), 소르비톨 폴리글리시딜 에테르(sorbitol polyglycidyl ether) 또는 이들 중 2 이상의 가교제와 결합된 가교 결합체일 수 있다.

[0015] 바람직하게는, 디비닐설폰, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르 또는 이들 중 2 이상일 수 있다.

[0016] 본 발명에서 상기 가교된 히알루론산은 미세바늘 총 중량 대비 0.0001 내지 70 중량% 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.001 내지 50 중량 % 포함될 수 있고, 더욱 바람직하게는 0.01 내지 40 중량% 포함될 수 있다. 0.0001 중량% 미만으로 포함될 경우 유효한 효과를 발휘하지 못할 수 있으며, 40 중량% 초과로 포함될 경우 미세바늘의 물성 및 내구성에 영향을 미칠 수 있으며 과량 사용에 따른 부작용을 초래할 수 있어 바람직하지 못하다.

[0017] 건조된 미세바늘에 가교된 히알루론산이 포함되어 히알루론산 분자간의 수소결합을 통해 단단하게 결합되어 피부 내에 적용되어도 팽윤성이 저하되어 우수한 주름 개선 효과를 발휘하기 어려웠으나, 본 발명에서 미세바늘에 상기 가교된 히알루론산과 함께 당을 포함하면, 히알루론산 분자간의 수소결합을 당이 막아주어 피부 내에 적용되어 수분이 공급될 때 팽윤성이 향상되는 효과를 발휘한다. 즉, 상기 당은 가교된 히알루론산의 팽윤성을 향상시킬 수 있다.

[0018] 상기 당은 이에 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어, 자일로스(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토스(Maltose), 락토스(Lactose), 글루코스(Glucose), 글루코사민(Glucosamine), 글루쿠론산(Glucuronic acid), 람노스(Rhamnose), 만노스(Mannose), 퓨코스(Fucose), 아라비노스(Arabinose), 아세틸글루코사민(Acetylglucosamine), 이노시톨(Inositol), 트레할로스(Trehalose), 이소말트(Isomalt), 자일리톨(Xylitol), 에리스리톨(Erythritol) 또는 이들 중 2 이상일 수 있으며, 바람직하게는 단당류 또는 이당류, 즉, 자일로스(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토스(Maltose), 락토스(Lactose), 글루코스(Glucose), 글루코사민(Glucosamine), 글루쿠론산(Glucuronic acid), 람노스(Rhamnose), 만노스(Mannose), 퓨코스(Fucose), 아라비노스(Arabinose), 아세틸글루코사민(Acetylglucosamine), 이노시톨(Inositol), 트레할로스(Trehalose), 이소말트(Isomalt) 또는 이들 중 2 이상일 수 있고, 더욱 바람직하게는 트레할로스일 수 있다.

[0019] 상기 당은 미세바늘 총 중량 대비 1 내지 70 중량% 포함될 수 있으며, 바람직하게는 10 내지 50 중량% 포함될 수 있다.

[0020] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 당과 가교된 히알루론산은 1 : 0.00001 내지 0.5(당 : 가교된 히알루론산)의 중량비로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 1 : 0.0001 내지 0.1의 중량비로 포함될 수 있다.

[0021] 본 발명자들은 다양한 투여 시스템을 연구하였으며, 특히 히알루론산 필러는 주사기를 통해 몸에 주입할 수 밖에 없기 때문에 숙련된 시술자가 아니면 주입하기 어려웠으나, 본 발명자들은 여러 노력 끝에 용해성 미세바늘에 가교된 히알루론산 및 당을 함침하여 미세바늘을 피부에 적용함에 따라 간편하게 가교된 히알루론산을 효과적으로 전달하여 우수한 피부 주름 개선 효과를 발휘할 수 있다는 놀라운 발명을 하였다. 즉, 본 발명에 따른

미세바늘은 주름 개선용일 수 있다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 용어, "함침"은 가교된 히알루론산 및 당이 미세바늘에 함유될 수 있는 형태를 의미할 수 있으며, 바람직하게는 i) 미세바늘을 형성하는 물질과 함께 가교된 히알루론산 및 당을 함유(미세바늘을 형성하는 물질 사이사이에 가교된 히알루론산 및 당이 분산된 형태를 포함), 또는 ii) 미세바늘에 구멍을 내어 상기 구멍 내에 가교된 히알루론산 및 당을 함유할 수 있다. 상기 i) 또는 ii)의 형태로 미세바늘을 제조하는 경우, 가교된 히알루론산 및 당이 피부 내로 효과적으로 침투할 수 있으며, i)의 형태로 미세바늘을 제조하는 것이 바람직하다.

[0023] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 미세바늘을 형성하는 물질은 피부 내에서 용해되어 미세바늘의 피부 적용 시 미세바늘이 용해 또는 붕괴됨으로써 미세바늘의 내부에 포함된 가교된 히알루론산이 피부 내부에서 효과적으로 재팽윤되어 우수한 주름 개선 효과를 발휘한다.

[0024] 본 발명에서 상기 미세바늘은 바람직하게는 피부 내에서 용해성일 수 있으며, 용해성 미세바늘을 형성하기 위해서 예를 들어, 히알루론산(Hyaluronic acid), 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스(Na-CMC, Sodium carboxymethyl cellulose), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol), 및 폴리비닐피롤리돈(Poly vinyl pyrrolidone) 등의 수용성 고분자; 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 특히 미세바늘의 피부 투과 강도, 피부 내에서의 용해 속도 등을 종합적으로 고려하면 히알루론산(Hyaluronic acid) 및 소듐-카르복시메틸 셀룰로오스(Na-CMC, Sodium carboxymethyl cellulose)의 혼합물이 바람직하며, 글리세린(Glycerin)까지 혼합된 것이 더욱 바람직하다.

[0025] 바람직하게는, 본 발명의 미세바늘은 미세바늘을 형성하는 상기 성분들 이외에 가소제, 계면활성제, 보존제, 항염제 등을 추가적으로 포함할 수 있다.

[0026] 상기 가소제(plasticizer)로는, 예를 들어, 에틸렌글리콜(Ethylene glycol), 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 디프로필렌글리콜(Dipropylene glycole), 부틸렌글리콜(Butylene glycol), 글리세린(Glycerin) 등의 폴리올이 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명에 따른 미세바늘의 길이는 특정 크기에 한정되는 것은 아니지만, 각질층을 통과하여 피부 세포를 타겟으로 하는 본 발명의 목적상 미세바늘은 미세바늘 팁(tip) 끝을 기준으로 높이가 10 내지 2000㎛ 일 수 있고, 바람직하게는 50 내지 500㎛ 일 수 있다.

[0028] 또한, 본 발명은 상기 미세바늘을 포함하는 미세바늘 패치를 제공하며, 즉 상기 미세바늘이 부착되어 있는 가교된 히알루론산 및 당 투여용(또는 전달용) 미세바늘 패치(patch)를 제공한다.

[0029] 본 발명에서 상기 패치는 상기 본 발명의 가교된 히알루론산 및 당이 함침된 미세바늘이 하나 이상 부착되어 있으며 상기 미세바늘이 부착되어 있는 면이 피부에 부착될 수 있도록 제작된 시트를 의미할 수 있다. 상기 시트의 크기는 특정 크기에 한정되는 것은 아니며, 피부에 흡수될 가교된 히알루론산 및 당의 양 또는 부착 부위에 따라 적절하게 조절할 수 있다. 또한, 피부에 부착할 수 있는 시트의 면에는 하나 이상, 바람직하게는 다수의 미세바늘이 부착될 수 있다.

[0030] 또한, 패치의 피부에 부착될 수 있는 면에도 가교된 히알루론산 및 당을 함유시켜 미세바늘에 의해 형성된 구멍에 가교된 히알루론산 및 당이 침투할 수 있도록 할 수 있으며, 우수한 주름 개선 효과를 달성하기 위하여 가교된 히알루론산 및 당은 미세바늘에 함침시키는 것이 바람직하다.

[0031] 또한, 본 발명은 S1) 가교된 히알루론산 및 당을 몰드에 채워 혼합하는 단계; 및 S2) 상기 몰드를 가온하고 건조한 후 분리하는 단계를 포함하는 주름 개선용 미세바늘의 제조 방법을 제공한다.

[0032] 상기 미세바늘의 제조 방법에서 사용된 용어들은 상기 미세바늘과 관련된 내용에서 설명한 바와 동일하다.

[0033] 본 발명자들은 가교된 히알루론산 및 당을 먼저 혼합하는 단계를 거친 후, 나머지 구성 성분을 혼합하는 단계를 거치지 않고 모든 구성 성분을 정해진 순서 없이 혼합하는 경우 본 발명이 이루고자 하는 효과를 온전히 달성할 수 없다는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명에 따른 미세바늘을 제조하기 위해서는 가교된 히알루론산 및 당을 먼저 몰드에 채워 혼합하는 단계를 포함한다.

[0034] 또한, 본 발명은 가교된 히알루론산; 및 당으로서 자일로스(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토스(Maltose), 락토스(Lactose), 글루코스(Glucose), 글루코사민(Glucosamine), 글루쿠론산(Glucuronic acid), 람노스(Rhamnose), 만노스(Mannose), 퓨코스(Fucose), 아라비노스(Arabinose), 아세틸글루코사민

(Acetylglucosamine), 이노시톨(Inositol), 트레할로스(Trehalose), 이소말트(Isomalt), 자일리톨(Xylitol), 에리스리톨(Erythritol) 또는 이들 중 2 이상을 포함하는, 바람직하게는 단당류 또는 이당류, 즉, 자일로스(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토스(Maltose), 락토스(Lactose), 글루코스(Glucose), 글루코사민(Glucosamine), 글루쿠론산(Glucuronic acid), 람노스(Rhamnose), 만노스(Mannose), 퓨코스(Fucose), 아라비노스(Arabinose), 아세틸글루코사민(Acetylglucosamine), 이노시톨(Inositol), 트레할로스(Trehalose), 이소말트(Isomalt) 또는 이들 중 2 이상을 포함하는 필러 조성물을 제공하며, 상기 당은 더욱 바람직하게는 트레할로스일 수 있다.

[0035] 상기 필러 조성물은 피내 또는 피하 투여 후에 가교된 히알루론산이 팽윤될 수 있으며, 이를 통해 우수한 주름 개선 효과를 발휘할 수 있다. 즉, 상기 필러 조성물은 주름 개선용일 수 있다.

[0036] 본 발명에 따른 필러 조성물에서 상기 당은 조성물 총 중량 대비 0.001 내지 20 중량% 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 15 중량% 포함될 수 있고, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 10 중량% 포함될 수 있다.

[0037] 또한, 상기 당과 가교된 히알루론산은 1 : 0.00001 내지 0.5(당 : 가교된 히알루론산)의 중량비로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 1 : 0.0001 내지 0.1의 중량비로 포함될 수 있다.

발명의 효과

[0038] 본 발명에 따른 미세바늘을 이용하는 경우 간단한 방법으로 가교된 히알루론산(히알루론산 필러 물질)을 피내 또는 피하 투여할 수 있으며, 투여 후에 가교된 히알루론산의 팽윤성이 향상되어 우수한 주름 개선 효과를 발휘한다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 본 발명에 따른 미세바늘을 제조하는 여러 방법 중 일 예를 보여주는 도면이다.

도 2는 본 발명에 따른 가교된 히알루론산(좌); 및 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물(우)의 건조 후 재팽윤 되는 현상을 보여주는 사진이다.

도 3은 본 발명에 따른 가교된 히알루론산(좌); 및 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물(우)의 건조 후 재팽윤 되는 현상을 현미경으로 관찰한 사진이다.

도 4는 본 발명에 따른 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물의 건조 전(상)(255 ㎛); 및 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물의 건조 후(하)(182 ㎛) 재팽윤 되는 현상을 입도분석기로 분석한 결과이다.

도 5는 본 발명에 따른 가교된 히알루론산(상); 및 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물(하)을 건조 후 돼지피부 주입한 뒤, 돼지피부가 팽윤되는 현상을 보여주는 사진이다.

도 6은 본 발명에 따른 가교된 히알루론산; 및 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물로 제조한 미세바늘 패치 속, 가교된 히알루론산의 형태를 보여주는 사진이다.

도 7은 본 발명에 따른 가교된 히알루론산; 및 가교된 히알루론산과 트레할로스의 혼합물로 제조한 미세바늘 패치 속 가교된 히알루론산을 돼지 피부에 주입하였을 때 나타나는 구조를 보여주는 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0042] <용해성 미세바늘의 제조>

[0043] 용해성 미세바늘은 solution casting 방법으로 제조되며, solution 을 몰드(mold)에 캐스팅(casting) 하여 진공 혹은 원심분리로 미세 몰드에 액을 채운 후 건조하여 제조하였다.

[0044] 미세바늘 구조체를 형성하는 물질은 일반적인 합성 및 천연 수용성 고분자가 사용되었다.

[0046] <가교된 히알루론산을 포함하는 용해성 미세바늘 제조(실시예 1)>

표 1

[0048]

성분	실시예 1 (단위 : 중량%)	비교예 1 (단위 : 중량%)
Oligo HA	6	6
Na CMC	6	6
Trehalose	10	10
Glycerin	5	5
HCO-40	0.2	0.2
가교된 히알루론산 (0.1%)	30	-
물	To 100	To 100

[0049] 트레할로스(Trehalose) 및 가교된 히알루론산(Hylasome EG10, Vantage)을 먼저 정제수에 용해한 후, Oligo-HA(Hyaluronic acid), Na-CMC(Sodium carboxymethyl cellulose), 글리세린(Glycerin) 및 PEG-40 하이드로제네이티드 케스터 오일(HCO-40)을 첨가하여 미세바늘 용액을 제조하였다. 제조한 용액을 실리콘 미세바늘 몰드에 캐스팅(casting) 한 후, 3000 rpm 에서 10 분간 원심분리하여 미세 몰드에 액을 충진하였다. 용액 충진 후 건조 오븐(70℃)에서 3시간 동안 건조하고, 접착 필름을 이용하여 미세바늘을 실리콘 몰드로부터 분리해 냈다(실시예 1).

[0051] **<실험예 1>**

[0052] **가교된 히알루론산의 건조 후 재팽윤성 평가**

[0053] 본 발명자들은 가교된 히알루론산(Hylasome EG10, Vantage)의 재팽윤성을 평가하기 위해 Hyalsome EG10, Hyalsome EG10 + 트레할로스 10 중량%를 섞은 용액을 60℃의 오븐에서 건조시킨 후, 정제수에 섞어 재팽윤성을 평가하였다.

[0054] 수분이 많기 때문에 육안으로 확인하기 위해 알시안 블루(alcian blue) 8GX (sigma-aldrich) 0.1%를 섞어 가교된 히알루론산을 염색 한 뒤 측정하였다.

[0055] 그 결과, 도 2와 같이 가교된 히알루론산 만을 건조시킨 경우에는(좌) 재팽윤이 되지 않아 진한 파란색 필름 형태의 조각이 떠다니는 것을 확인하였으나, 트레할로스를 섞은 혼합물의 경우에는(우) 가교된 히알루론산이 잘 팽윤되어 용액 전체가 푸른색을 띠는 것을 확인하였다.

[0056] 또한, 도 3과 같이 현미경으로 관찰한 결과, 건조 전의 가교된 히알루론산을 염색한 경우와(좌) 가교된 히알루론산을 트레할로스와 섞은 용액을 건조 후(우), 재팽윤 시켰을 때 모양 변화가 거의 없었으며, 도 4와 같이 입도 분석을 한 결과, 가교된 히알루론산과 트레할로스 혼합물의 건조 전 히알루론산의 입자의 평균 크기는 약 250 ㎛(상), 가교된 히알루론산을 트레할로스와 섞은 용액을 건조 후, 재팽윤 시켰을 때 입자의 크기는 약 190 ㎛(하), 건조 후 재팽윤시 약 80 %의 입자크기의 회복도를 나타내었다.

[0057] 이는 트레할로스가 건조가 일어날 때, 히알루론산 분자 사이에 끼어들어서 히알루론산 분자 간에 강력한 수소결합을 형성하지 못하도록 방해하였고, 다시 물이 유입되었을 때 트레할로스는 물에 녹아버리기 때문에 재팽윤이 일어난 것으로 예측되었다. 이러한 성질을 이용하여 우수한 주름 개선용 미세바늘 패치를 개발할 수 있다.

[0059] **<실험예 2>**

[0060] **가교된 히알루론산이 함유된 조성물에 의한 피부 볼륨 증강효과 평가**

[0061] 본 발명자들은 가교된 히알루론산(Hyalsome EG10, Vantage)이 함유된 조성물의 피부 볼륨 증강효과를 평가하기 위해 가교된 히알루론산이 함유된 조성물을 60℃의 오븐에서 건조시킨 후, 돼지 피부를 갈라서 건조물을 넣고 봉합하였다.

[0062] 그 결과, 도 5와 같이 가교된 히알루론산이 함유된 물질을 넣은 돼지 피부가 그 이전에 비해 볼록하게 증가함을 확인하였다. 따라서 본 발명에서 상술한 방법과 같이 가교된 히알루론산의 재팽윤성을 높여서 미세바늘 패치법으로 간편하게 피부에 주입할 수 있음을 확인하였다.

[0064] **<실험예 3>**

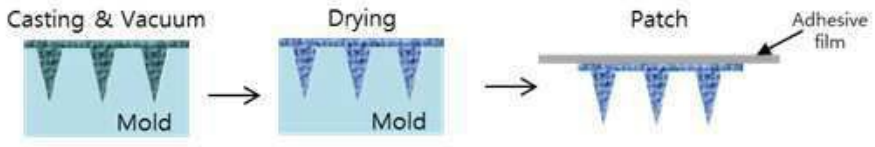
[0065] **미세바늘 패치 속 가교된 히알루론산의 함유형태 평가**

[0066] 가교된 히알루론산(Hyalsome EG10, Vantage)이 미세바늘 패치 속에서 어떠한 형태로 존재하는지 평가하였다. 먼저, 가교된 히알루론산이 미세바늘에 균일하게 함침되도록 가교된 히알루론산을 Ultra Turrax (T-18, IKA)를 이용하여 5분 동안 잘게 갈아주었다. 그 후, 가교된 히알루론산은 투명하여 확인하기 어렵기 때문에 육안으로 확인하기 위해 알시안 블루(alcian blue) 8GX (sigma-aldrich) 0.1%를 섞어 가교된 히알루론산을 염색한 뒤 미세바늘패치를 제작하였고, 현미경 (Leica DM 1000)을 이용하여 미세바늘 패치에 존재하는 가교된 히알루론산을 확인하였다.

[0067] 그 결과, 도 6에 나타낸 바와 같이 미세바늘 패치의 베드에 30 ~ 50 ㎛ 크기의 가교된 히알루론산이 파란색의 구형의 형태로 존재하고 있음을 확인하였다. 따라서 본 발명에서 상술한 방법과 같이 가교된 히알루론산은 미세바늘 패치 제형에서 풀어지지 않고 구조를 명확하게 지니기 때문에 피부에 주입 시, 주름개선 효과를 나타낼 수 있음을 확인하였다.

도면

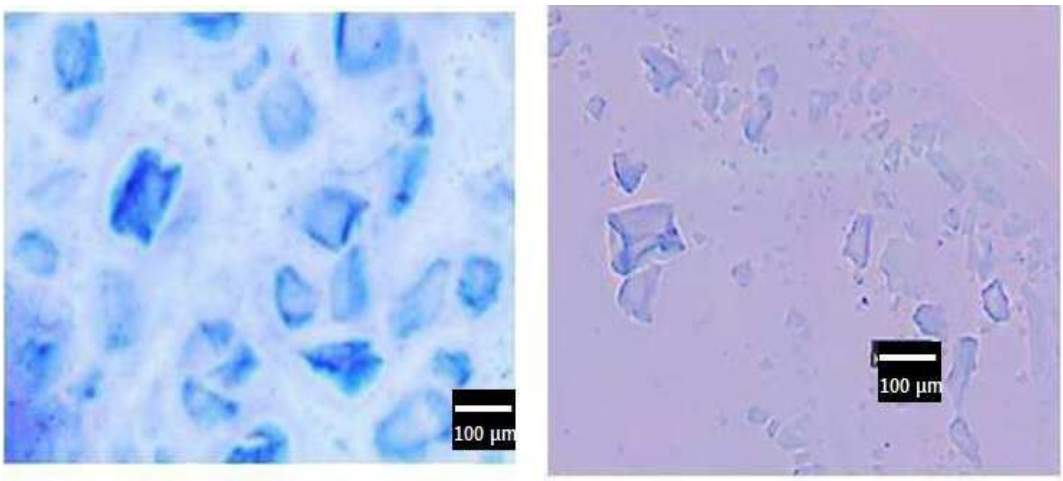
도면1



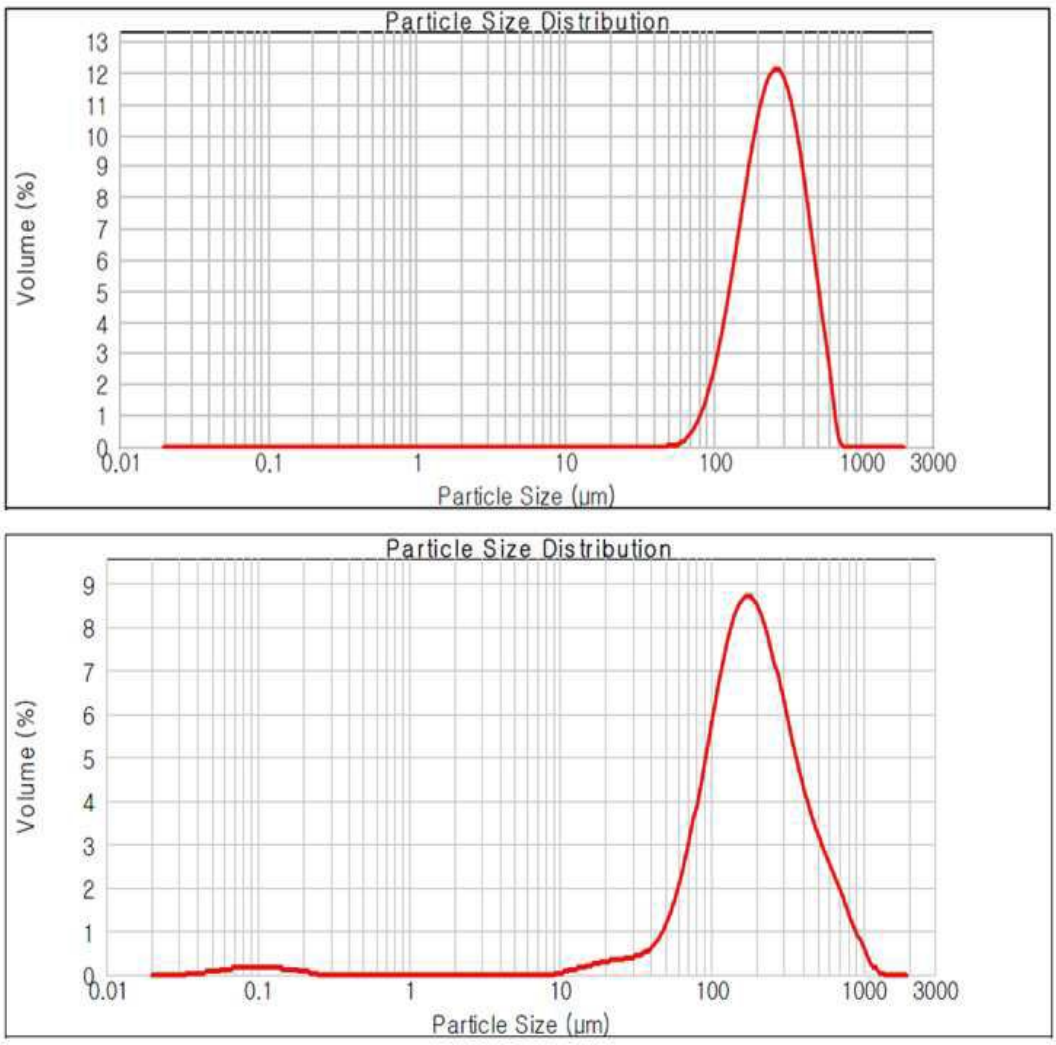
도면2



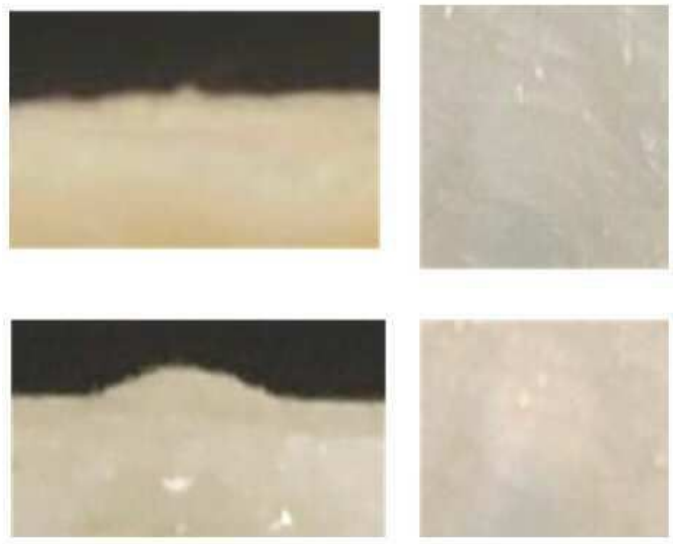
도면3


100 μm
100 μm

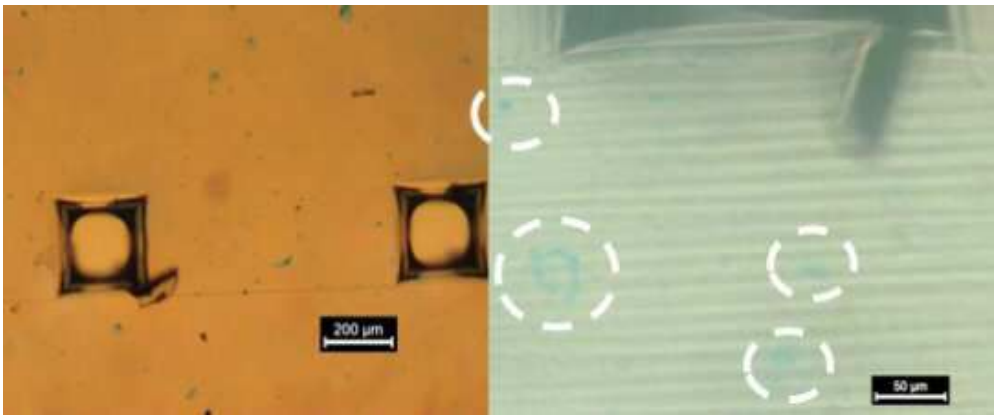
도면4


Particle Size Distribution
Volume (%)
Particle Size (μm)
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
Particle Size Distribution
Volume (%)
Particle Size (μm)

도면5



도면6



도면7

