



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년04월27일  
(11) 등록번호 10-0954741  
(24) 등록일자 2010년04월19일

(51) Int. Cl.

A61K 31/74 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7017180

(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년06월28일

심사청구일자 2007년06월26일

(85) 번역문제출일자 2003년12월29일

(65) 공개번호 10-2004-0048382

(43) 공개일자 2004년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/020802

(87) 국제공개번호 WO 2003/007782

국제공개일자 2003년01월30일

(30) 우선권주장

PA/a2001/006732 2001년06월29일 멕시코(MX)

10/002,283 2001년12월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP61028521 A\*

KR1020000068167 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

메드 그래프트 마이크로텍 인코포레이션

미합중국 77056 텍사스 휴스턴 수트 1600 포스트  
오크 볼리바드 1330

(72) 발명자

캐세레스크리소포페랄타

멕시코06100멕시코시티히포드로모콘데사콜에이.브  
이.멕시코201

드라가르드다니엘레온

멕시코06100멕시코시티히포드로모콘데사콜에이.브  
이.멕시코201

(74) 대리인

최광호

전체 청구항 수 : 총 81 항

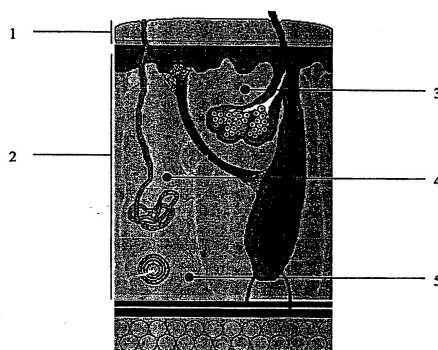
심사관 : 박영관

(54) 생분해성 주사가능한 이식제 및 관련된 제조방법과 용도

(57) 요약

본 발명은 의료 이식제에 관한 것이고, 보다 상세하게는 생분해성 주사가능한 이식제 및 그의 제조방법과 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

생분해성 주사주입물을 조제하는 방법에 있어서:

- a) 젖산 반복 단위체를 포함하는 중합체를 제1 분말로 분말화하는 단계;
- b) 제1 분말을 냉각 미세화하는 것에 의해 평균 직경  $20\mu\text{m}$  내지  $120\mu\text{m}$ 의 입자를 형성하는 단계;
- c) 상기 입자를 포함하는 유제 또는 현탁액을 형성하는 단계;
- d) 글리콜산 모노머를 포함하는 용액을 얻는 단계;
- e) 가열하는 동안 유제 및 용액을 혼합하여 수성 슬러리를 형성하는 단계;
- f) 수성 슬러리를 전형적으로 진공하 및 건조 공기 기류하에서 건조시켜 제2 분말을 얻는 단계; 및
- g) 제2 분말을 동결건조시키는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리머가 폴리락티산의 호모폴리머 또는 코폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 용액이 겔화제, 계면활성제, 동해방지제 또는 완충제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 약학적으로 인정된 담체내의 제2 분말의 서스펜션을 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 5

제1항에 따른 방법에 의해 제조되고, 락티산 반복단위체를 함유한 폴리머로 구성된 입자와 글리콜산 모노머를 포함하는 생분해성 주사주입물인 이식제에 있어서:

상기 입자의 직경이  $20\mu\text{m}$  내지  $120\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 이식제.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 입자의 직경이  $40\mu\text{m}$  내지  $80\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 이식제.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 입자의 평균직경이  $50\mu\text{m}$  내지  $70\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 이식제.

### 청구항 8

제5항에 있어서, 약학적으로 인정된 담체내에 입자의 서스펜션을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 약학적으로 인정된 담체가 물, 식염수, 녹말, 하이드로겔, PVP(polyvinylpyrrolidone), 다당류, 하일루론산 에스테르, 또는 플라즈마를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 폴리머의 농도가 약학적으로 인정된 담체 100 ml당 30mg 내지 40mg인 것을 특징으로 하는 이식제.

### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 폴리머의 농도가 약학적으로 인정된 담체 100 ml당 35mg 내지 38mg인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 12

제8항에 있어서, 상기 글리콜산의 농도가 약학적으로 인정된 담체 100 ml당 1.8mcg 내지 18.2mcg인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 글리콜산의 농도가 약학적으로 인정된 담체 100 ml당 11mcg 내지 14mcg인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 14

제5항에 있어서, 겔화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 겔화제가 셀룰로스 유도체, 약학적으로 인정된 산 또는 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 약학적으로 인정된 산이나 에스테르가 합성 하일루론산, 락틴산 에스테르, 소디움 카멜로스, 카프로산 에스테르로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 18

제5항에 있어서, 계면활성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 폴리소르베이트 또는 플루오른산을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 폴리옥시에틸렌 소르비탄이 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모놀로레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 21

제5항에 있어서, 상기 폴리머가 락틴산의 호모폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 상기 폴리머가 폴리-L-락틴산이나 폴리-D,L-락틴산을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 23

제5항에 있어서, 상기 폴리머가 락틴산의 코폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 폴리머가 락틴산과 글리콜산의 코폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 폴리머가 가교결합을 형성할 수 있는 반복단위체를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 26

제23항에 있어서, 상기 폴리머가 하나 이상의 락톤 반복단위체를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 27

제5항에 있어서, 상기 폴리머의 고유 점도가 3.5 내지 3.8 dl/g인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 28

제5항에 있어서, 상기 폴리머의 분자량이 150,000 내지 220,000 달톤인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 29

제8항에 있어서, 상기 폴리머의 분자량이 165,000 내지 180,000 달톤인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 폴리머의 용점이 170 내지 200℃인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 31

제5항에 있어서, 동해방지제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 동해방지제가 d-만니톨, 락토스, 수크로오스, 당, 탄수화물 또는 텍스트란을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 33

제5항에 있어서, 완충제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 완충제가 인산염이나 구연산염 완충제를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 35

제5항에 있어서, 상기 이식제가 예비충전된 살균주사기에 사용할 준비가 되어 있는 이식제.

#### 청구항 36

제5항에 있어서, 상기 이식제가 살균 서스펜션 형태로 약병에 들어있는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 37

제5항에 있어서, 상기 이식제가 동결전조 분말 형태인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 분말이 중량기준으로 0.002 내지 0.02 %의 글리콜산을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 분말이 중량기준으로 0.01 내지 0.02 %의 글리콜산을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

제.

#### 청구항 40

제37항에 있어서, 상기 분말이 중량기준으로 36 내지 45 %의 폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 분말이 중량기준으로 40 내지 41 %의 폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 42

제5항에 있어서, 이식제가 2개 격실의 예비충전 주사기에 들어있되, 한쪽 격실에는 냉동건조분말이, 다른쪽 격실에는 약학적으로 인정된 담체가 들어있는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 43

제5항에 있어서, 이식제가 감마선이나 전자선에 의해 살균되거나 에틸렌 산화물 개스에 노출되어 살균되는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 44

제5항에 있어서, 이식제가 약제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 상기 약제가 펩티드, 조직재생제, 마취제, 항생물질, 스테로이드, 피브로넥틴, 시토킨, 성장인자, 진통제, 방부제, 알파-인터페론, 베타-인터페론, 감마-인터페론, EPO(erythroietin), 글루카곤, 칼시토닌, 헤파린, 인터루킨-1, 인터루킨-2, filgrastim, cDNA, DNA, 단백질, 펩티드, HGH, 루테인 호르몬, ANF(atrial natriuretic factor) Factor VIII, Factor IX 또는 여포자극호르몬을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 상기 약제가 리도카인, 자일로카인, 노보카인, 벤조카인, 프틸로카인, 리피바카인, 프로포폴로 구성되는 군에서 선택되는 마취제를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 47

제1항에 따른 제조방법에 의해 제조되고, 폴리락틴산으로 구성된 입자와 글리콜산을 포함하는 생분해성 주사주 입물인 이식제에 있어서:

상기 입자의 평균직경이 40 $\mu$ m 내지 80 $\mu$ m인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 상기 입자의 평균직경이 55 $\mu$ m 내지 65 $\mu$ m인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 49

제47항에 있어서, 상기 폴리락틴산이 폴리-1-락틴산이나 폴리-d,l-락틴산 또는 코-폴리락티드-폴리글리콜리드를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 50

제47항에 있어서, 상기 폴리락틴산의 고유점도가 3.5 내지 3.8 dl/g인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 51

제47항에 있어서, 상기 폴리락틴산의 분자량이 점도에 따라 150,000 내지 180,000 달톤인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 52

제47항에 있어서, 약학적으로 인정된 담체내에 입자 서스펜션을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, 약학적으로 인정된 담체가 물을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 54

제53항에 있어서, 상기 약학적으로 인정된 담체가 물, 식염수, 녹말, 하이드로겔, PVP(polyvinylpyrrolidone), 다당류, 하일루론산 에스테르, 또는 플라즈마를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 55

제53항에 있어서, 상기 폴리락틴산이 약학적으로 인정된 담체 100 ml당 30mg 내지 40mg의 폴리머 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 56

제53항에 있어서, 상기 글리콜산이 약학적으로 인정된 담체 100 ml당 1.8mcg 내지 18.2mcg 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 57

제47항에 있어서, 이식제가 겔화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, 상기 겔화제가 셀룰로스 유도체, 약학적으로 인정된 산 또는 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 59

제58항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 60

제58항에 있어서, 이식제가 약학적으로 인정된 산이나 에스테르가 합성 하일루론산, 락틴산 에스테르, 소디움 카멜로스 또는 카프로산 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 61

제47항에 있어서, 이식제가 계면활성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 62

제61항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 폴리소르베이트 또는 플루오른산을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 63

제62항에 있어서, 상기 폴리옥시에틸렌 소르비탄이 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모놀로레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 64

제47항에 있어서, 이식제가 동해방지제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 동해방지제가 d-만니톨, 락토스, 수크로오스, 과당, 또는 텍스트란을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 66

제47항에 있어서, 이식제가 완충제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 67

제66항에 있어서, 상기 완충제가 인산나트륨이나 구연산염 완충제를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 68

제47항에 있어서, 이식제가 예비충전된 살균주사기에 사용할 준비가 되어 있는 이식제.

#### 청구항 69

제47항에 있어서, 이식제가 살균 서스펜션 형태로 약병에 들어있는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 70

제47항에 있어서, 이식제가 동결건조 분말 형태인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 71

제70항에 있어서, 상기 분말이 0.002 중량% 내지 0.02중량%의 글리콜산을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 72

제71항에 있어서, 상기 분말이 36중량% 내지 5중량%의 폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 73

제47항에 있어서, 이식제가 펩티드, 조직재생제, 마취제, 항생물질, 스테로이드, 피브로넥틴, 시토킨, 성장인자, 진통제, 방부제, 알파-인터페론, 베타-인터페론, 감마-인터페론, EPO(erythroietin), 글루카곤, 칼시토닌, 헤파린, 인터루킨-1, 인터루킨-2, filgrastim, cDNA, DNA, 단백질, 펩티드, HGH, 루테인 호르몬, ANF(atrial natriuretic factor) Factor VIII, Factor IX 또는 여포자극호르몬으로 구성되는 군에서 선택된 약제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 74

제1항에 따른 방법에 의해 제조된 이식제에 있어서:

- a) 글리콜산 모노머;
- b) 입자의 평균직경이 40 $\mu$ m 내지 80 $\mu$ m인 폴리락틴산 입자;
- c) 겔화제;
- d) 계면활성제;
- e) 동해방지제; 및
- g) 완충제;를 포함하고,

폴리락틴산 입자가 수성 서스펜션 형태인 것을 특징으로 하는 생분해성 주사주입물인 이식제.

#### 청구항 75

제74항에 있어서, 상기 폴리락틴산이 폴리-L-락틴산이나 폴리-L,D-락틴산인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 76

제74항에 있어서, 상기 폴리락틴산의 분자량이 150,000 내지 180,000 달톤인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 77

제74항에 있어서, 상기 폴리락틴산의 농도가 서스펜션 100ml당 30 내지 40 mg인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 78

제74항에 있어서, 상기 글리콜산의 농도가 서스펜션 100ml당 12 mcg 내지 13 mcg인 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 79

제74항에 있어서, 상기 겔화제가 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 80

제74항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 소르비탄을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 81

제74항에 있어서, 상기 동해방지제가 d-만니톨을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식제.

#### 청구항 82

삭제

#### 청구항 83

삭제

#### 청구항 84

삭제

#### 청구항 85

삭제

#### 청구항 86

삭제

#### 청구항 87

삭제

#### 청구항 88

삭제

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 의료 이식제에 관한 것이고, 보다 상세하게는 생분해성 주사가 가능한 이식제 및 그의 제조방법과 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 노령화 및/또는 특정 질병의 결과로 인하여, 콜라겐, 근육 및 지방과 같은 인체의 연질 조직은 감퇴되어, 외모에 나쁜 영향을 주거나 및/또는 기능을 감퇴시킬 수 있다. 나이로 인하여, 얼굴 피부는 중력, 태양 노출 및 미소, 저작활동 및 힐끗보기와 같은 수년간의 얼굴 근육 운동의 결과를 나타내기 시작한다. 피부를 젊고 풍만하



게 보이게하는 하부 조직은 망가지기 시작해서 상기 근육 움직이 나타나는 영역 전반에 걸쳐 흔히 웃음 라인, 미소 라인, 눈초리의 주름 또는 얼굴 주름을 남긴다. 눈, 관자놀이 및 볼 주변의 영역은 내려앉기 시작하고 움푹 패어진 외양으로 된다. 내부적으로, 신장기능 및 위장 반사의 조절과 같은 인체의 자동적인 기능의 다수를 제어하는 팔약근 근육은 나이 들거나 질병으로 인하여 감퇴하게된다. 이들 연질 조직 결핍을 교정하여 형태와 기능을 회복시키기 위한 노력으로서는 수많은 의료 충전제 제품 및 수법이 개발되어 왔다.

[0003] 연질 조직 충전제, 가장 흔히 주사가가능한 콜라겐 또는 자가 지방은 조직 결핍 충전에 도움을 주어 일시적으로는 피부가 보다 매끈하고 더욱 젊어보이는 외관을 회복하게 한다. 피부 내부적으로 주사될 때, 이들 충전제는 얼굴의 주름지고 가라앉은 영역을 통통하게 만들어 풍만성을 부여한다. 주사된 콜라겐 및 지방은 주로 피부 조직의 외관을 향상시키는데 이용된다. 이들은 두꺼운 얼굴의 주름, "처진" 볼, 피부의 오목한 곳 및 일부 유형의 상처를 메우는 것을 도울 수 있다. 이들은 또한 입술을 더욱 젊어보이게 하기 위한 충전제로서 사용될 수 있다.

[0004] 과도활동한 근육에 의해 유발되거나 또는 느슨해진 피부에 의한 얼굴 또는 눈썹에서의 깊은 주름은 페이스리프트 또는 브로우리프트와 같은 성형수술에 의해 더욱 효과적으로 치료될 수 있다. 주사제는 얼굴 수술과 조합되어 사용되지만, 주사제 단독으로는 수술에서와 같이 얼굴 윤곽을 변화시킬 수 없다.

[0005] 1981년 식품의약국으로부터 승인을 받은 주사가가능한 소의 콜라겐은 미국에서 시판된 최초의 주사가가능한 충전제 제품이었다. 알레르기 반응은 소의 콜라겐 주사제의 주요 위험이다. 콜라겐 주사는 알레르기 병력을 가진 사람에서는 주의해서 사용해야하므로 환자가 그 물질에 대해 알레르기를 갖는지 여부를 결정하기 위해 주사하기 1개월 전에 피부 시험을 실시해야한다. 콜라겐은 치료 부위의 말단을 따라 몇개 지점에서 삽입되는 미세 주사기를 이용하여 주사된다. 이 물질의 일부는 수일내에 체내에 흡수되는 염수이기 때문에, 의사는 그 영역을 조금 더 과도하게 충전시킬 것이다. 알레르기와 관련된 위험성은 감염, 농양, 염증, 피부 박리, 상처 및 부스럼을 포함하며, 이들은 처리된 영역에서 지속될 수 있다.

[0006] 콜라겐의 수명은 환자의 생활양식 및 물리적 특징 뿐만 아니라 처리된 인체의 부분에 따라 달라진다. 일반적으로, 주사된 물질은 근육 이동에 의해 좀더 많은 영향을 받는 영역에서 더 빠르게 사라질 것이다. 최대의 성형 효과를 유지하기 위해 6개월 또는 그 이상의 간격으로 주사를 반복해야한다.

[0007] 콜라겐 주사는 불완전 팔약근 메카니즘으로부터 기인한 스트레스 요실금을 처리하기 위해 또한 사용된다. 방광 경부에 주입되면, 이 충전제는 팔약근 메카니즘의 천연 기능을 증대하는 연질 벌킹 재료로 작용하여, 요 절제를 회복하도록 돕는다. 그러나, 환자는 요 절제를 유지하기 위해 재처리를 필요로 할 수 있다.

[0008] 자가 지방 이식 또는 미량지방주입으로 공지된 지방-주입 과정은 환자의 복부, 대퇴부, 엉덩이 또는 다른 곳으로부터 지방 세포를 추출하고 이들을 얼굴 피부 아래로 재주입하는 것을 포함한다. 지방은 처진 볼이나 코와 입 사이의 웃음 라인을 충전하고, 피부 함몰 또는 오목한 부분을 교정하거나 이마 주름을 최소화하고 또 입술을 올리기 위해 가장 흔히 사용된다.

[0009] 지방 주입은 소의 콜라겐에 비하여 2개의 이점을 제공한다. 지방 세포는 살아있는 세포여서 체내의 한 영역으로부터 부터 주입될 다른 부위로 이식된다. 세포가 일단 이식되면, 이들은 계속적으로 살아있으므로 콜라겐 단백질 처럼 빠르게 또는 급격하게 사라지지 않는다. 또한, 주입된 지방은 환자 자신의 체내에서 적출하기 때문에, 주사에 대한 알레르기 반응의 위험이 없다. 부가적으로, 비교적 대용량(50 - 100 cc)의 지방 세포를 이식함으로써 관자놀이 및 볼을 비롯한 처진 얼굴 영역을 올려준다.

[0010] 지방 주입의 단점은 이식 과정에 존재한다. 한쪽 영역으로부터 제거되어 다른 곳으로 이식된 지방 세포는 일시적으로 훼손될 수 있고 또 새로운 부위에서 생존하기 위한 적합한 혈액 공급을 찾지 못할 수 있다. 새로운 부위에 이식된 지방 세포의 1/2 내지 2/3는 치사되어 체내에 흡수되는 것으로 추산된다. 따라서, 새로운 위치에 주입해야할 재료 양의 2 내지 3배 이상을 주입(필요한 이식량의 1/3을 공급하기 위해)해야하지만, 한 위치에서 정확한 양을 얻기 위해 그 과정을 2 내지 3회 반복해야한다. 지방 주사는 소의 콜라겐에 비하여 더 오래 지속되지만, 그를 모으는 과정에 시간이 더 소요된다. 또한, 처리된 영역에서 유발된 파괴(더 많은 양의 재료가 주입되는 것으로 인하여)는 처리한지 3 내지 5일 후에 팽윤, 부스럼 및 탈색을 유발할 수 있다.

[0011] 주사가가능한 생성물은 환자 자신의 콜라겐 및/또는 섬유아세포로부터 준비할 수 있거나, 공여 시체 피부로부터 준비할 수 있다. 이들 재료는 소의 것과 유사하게 작용하지만 알레르기 반응의 위험은 피할 수 있다. 조직 제공자는 전형적으로 전염병을 갖는지 조사한다; 그러나, 이들 생성물과 관련하여서는 인간의 면역결핍 바이러스를 비롯한 전염성 바이러스 질병의 우려가 존재한다.

- [0012] 다수의 다른 생물학적 충전제 물질이 얼굴 회춘 목적으로 개발되어 왔다. 이들은 환자 자신의 혈액과 혼합되어 주입되어 피부를 통통하게 만드는(주사가 가능한 콜라겐과 유사) 돼지의 젤라틴 분말 화합물 및 비동물 유래 히알루론산(모든 살아있는 생물에서 발견되는 물질)을 포함한다. 돼지 제제는 불특정 결과, 동물 기원 성분의 이용으로 인한 높은 항원성 및 혈액 적용을 통한 감염의 우려를 갖는다. 이와 대조적으로, 히알루론산 제품은 알레르기 반응은 유발하지 않지만, 3 내지 6개월만 지속된다.
- [0013] 생물물질의 고유한 위험을 극복하기 위해 다수의 합성 제품이 개발되어 왔다. 합성 제품은 팽창된 폴리테트라플루오로에틸렌(ePTFE), 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA), 폴리디메틸실옥산(PDMS) 및 폴리아크릴아미드와 같은 비-생분해성 성분을 포함할 수 있다. 이들 물질은 체내에서 쉽게 분해되지 않으므로 영구적이다. 인체는 이들 중합체에 대하여 외래 물질 반응을 축적하여 그 재료 주위에 단단한 섬유상 캡슐을 형성한다. 위험은 이들 물질이 주사 위치에서부터 멀리 이동하거나 또는 캡슐화 위치에서 봉입 낭포를 형성할 가능성을 포함한다. FDA는 이러한 이동의 우려와 자기면역 장애를 유발할 위험성으로 인하여 액체 실리콘을 충전제 물질로 미국에서 사용하는 것을 금지하였다. 비생분해성 주사제는 입자의 이동으로 인한 요실금의 치료에 문제가 있었다.
- [0014] 이동하지 않고 캡슐화하지 않는 고도의 생체적합성 합성 충전제 물질을 제공하기 위한 다른 방법은 생분해성 중합체를 사용하는 것이다. 생분해는 골격에서 가수분해적으로 안정한 결합을 갖는 중합체를 합성하는 것에 의해 달성된다. 이러한 특징과 관련된 통상의 화학적 작용기는 에스테르, 무수물, 오르토에스테르, 및 아미드이다. 1960년 이후로, 변형된 다당류(셀룰로오스, 키틴 및 텍스트란) 또는 변형된 단백질(피브린 및 카세인)과 같은 천연 공급원으로부터 유도된 다수의 중합체를 포함한 다양한 생분해성 합성 중합체가 개발되어 왔다.
- [0015] 일부 시판되는 생분해성 디바이스는 글리콜산과 젖산의 동중중합체 또는 공중합체로 구성된 폴리에스테르이다. 글리콜산과 L-젖산 및 D,L-젖산의 공중합체는 디바이스 및 약물 전달 적용을 위해 개발되어 왔다. 이들 중합체로 구성된 의료 디바이스는 상처 밀봉(수술실, 스테이플); 조직 스크류; 정형 고정 디바이스(핀, 봉, 스크류, 시침질, 인대); 치과용도(검 제품 및 턱뼈의 재생과 같은 가이드드(guided) 조직 재생); 심장혈관 적용(스텐트, 그라프트); 위장 적용(문합 고리); 및 반월판 및 연골부 수선용 적용 시스템용으로 사용되어 왔다. 일부 생분해성 중합체는 성형 주름 패치용으로 사용되어 왔다. 널리 사용되는 디바이스는 상표명 Vicryl<sup>TM</sup>의 흡수성 수술실 재료로서 에티콘이 개발한 90% 글리콜산 및 10% L-젖산의 공중합체이다. 이것은 3개월 내지 4개월내에 흡수되지만 더 긴 강도유지 시간을 갖는다.
- [0016] FDA에 의해 승인된 제1 생체활성 분해성 중합체중의 하나는 폴리락티드-코-글리콜리드 산이다. 이 중합체를 기재로한 이식체는 진행된 전립선암을 치료하기 위한 느리게 용해되는 주사가 가능한 디바이스이다. 이 디바이스는 4개월 까지 서서히 아세트산을 방출하기 위한 미세구 형태의 폴리글리콜산(25%) 및 폴리젖산(75%)의 생분해성 혼합물을 사용함으로써 매일 주사할 필요가 없다.
- [0017] ProLease<sup>R</sup> 및 Medisorb<sup>R</sup>, 서서히 용해되는(수 일 내지 수 개월) 주사가 가능한 제품의 창제를 위한 의료 디바이스와 같은 다른 제품이 승인되었다. 양쪽 수법은 폴리-D,L-락티드-코-글리콜리드의 혼합물로 통합된 생체활성 분자를 포함하는 주사방법으로 구성된다.
- [0018] 생분해성 동중중합체 및 글리콜산 및 젖산의 공중합체를 주사가 가능한 벌킹 이식체로서 사용하는 것은 호주 특허 744,366호에 기재되어 있다. 이 특허는 겔로 현탁된 평균 직경 5  $\mu$  내지 150  $\mu$ 의 중합성 젖산 미세구의 사용을 개시하고 있다. 상기 발명에 따르면, 글리콜산 반복 단위체는 젖산 코-글리콜산 중합체에 통합되어 분해속도에 영향을 준다.
- [0019] 그러나, 상술한 생분해성 중합체를 주사가 가능한 벌킹제 또는 이식체로서 사용하는 것에 대한 표면 전하 특징에 기인한 주요 장애는 중합체 입자가 임상적으로 사용하기 전 및/또는 사용하는 동안 응집되는 경향이 있는 것이다. 이러한 응집은 상기 물질이 혼합되기 어렵게 하여 다음 구성을 필요로 하게된다: 상기 혼합은 미세입자를 적합하게 현탁시키기 위하여 보르텍스 혼합기와 같은 보조적인 실험 장치를 필요로 한다. 또한, 공격적인 혼합에도 불구하고, 상기 중합체 입자는 자주 응집되어 주사기나 바늘을 막히게하여 제품 소비 및/또는 적절하지 않은 제품 주사를 초래하게된다. 응집된 형태로 주사되면, 상기 중합체는 몸안의 세포조직내 공간을 통과할 수 없거나 그에 의해 적합한 방식으로 통합되고 분해될 수 없다. 대신, 응집된 입자는 주사된 부위에서 단단하고, 불용성인 노동을 형성하여, 부종이나 팽윤을 초래할 것이고, 이를 제거하기 위한 의료치료를 요할 것이다. 또한, 폴리젖산을 기초로 하며, 환자놀이 및/또는 불에서 지방 손실을 보충하기 위한 제품은 상기 과정이 몇번의 중재 - 25 내지 30일 간격으로 3 내지 6회-를 요하기 때문에 상기 목적에 비용이 많이 소요된다.
- [0020] 용액 형태의 글리콜산 단량체(GA)는 다수의 성형 제품에 존재하며 그의 생체재료로서의 용도는 갈릴 접착을 증

가시키는 것과 관련한 병리학에 대해서 제시되어 있다. GA는 여드름 예방 치료를 위해 국소적 및 주사 용액 성분으로 사용되어왔다. GA는 또한 염증을 감소시키고 습윤화를 최적화하는 것으로 보여진다. (글리콜산은 피부 수분의 300% 증가를 초래하는 것으로 문서화되어 있다). 이러한 유리한 수화 및 세포내 확산 특성에도 불구하고, 지금까지 GA 단독 또는 중합성 충전제와 조합된 형태로 함유하는 주사가 가능한 이식제가 제안되어 있지 않았다.

[0021] 예컨대, 당분야에서 주사가 가능한 제품은 매우 짧은 수명 및/또는 알레르기 반응을 특징으로 한다. 또한, 이들 성분의 일부는 위험하고 치명적일 수 있다. 이들 결점을 극복하는 생분해성 중합성 이식제는 주사기 막힘이나 노들 형성과 같은 적용상 복잡작용을 갖고 있었다.

[0022] 따라서, 장시간에 걸쳐 매우 느리게 분해되고; 알레르기 반응, 거부반응 또는 감염을 유발하지 않으며; 손상 잔류물이나 노들을 제거하기 위한 수술을 필요로 하지 않으며; 또 폐, 신장, 간 또는 인간의 다른 부위로 이동하여 위험한 결과를 유발하지 않는 이식제를 설계하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 용도를 위해, 응집, 주사기 막힘 및 노들 형성을 갖지 않는 우수한 유동 특성을 갖는 이식제가 또한 바람직하다.

### 발명의 상세한 설명

[0023] 발명의 요약

[0024] 본 발명은 생물학적 조건하에서 느리게 분해되며, 알레르기 반응이 낮으며, 비이동성이고 비교적 저렴하고 적용하기 간단한 생체적합성, 생분해성, 주사가 가능한 벌킹제(bulking agent) 또는 이식제를 제공함으로써 당분야 고유의 다수 문제를 해결한다.

[0025] 본 발명의 요지는 나이, 상처, 질병 또는 기타 결함으로 인하여 변형된 연질조직에 대하여 형태 및/또는 기능을 회복하기 위한 재구성적 수술에 사용하기 위한 것으로 글리콜산 단량체(이후, "GA"로 칭함)를 함유하는 용액 및 젯산 반복 단위체를 함유하거나 포함하는 중합체(이후 "PLA"로 칭함)의 입자 현탁액 또는 유제를 포함하는 생분해성, 주사가 가능한 벌킹제 또는 이식제(이후, "주사제"로 칭함) 뿐만 아니라 예비활성화된 고체 형태의 주사제 및 관련 제조방법과 용도를 포함한다.

[0026] 본 명세서에 기재된 주사제는 당분야에서 고유한 많은 문제를 해결한다. 예컨대, 본 발명의 주사제는 당분야의 통상의 것과 비교하여 우수한 유동 특성을 갖는다. GA의 저분자량 및 친수성(GA는 물에서 고 용해성이다)은 응집을 방해하여 더 진한 PLA(고분자량 및 소수성 표면을 가짐)의 유동을 촉진시킴으로써 주사기의 막힘이나 체내에서 노들의 형성을 피한다. 따라서, 소수성 미립자 현탁액에 추가되면, 용액 형태의 GA의 친수성 특성은 소수성 입자가 응집되는 경향을 분명하게 극복한다.

[0027] 또한, 주사될 때, GA는 진피의 상층을 흘러 수화시켜서, 그의 탄성을 새롭게하여 더욱 건강한 피부로 만들어, 물리적 외관을 향상시키고 PLA 미립자의 효과를 향상시킨다. 보다 특히, PLA가 분해함에 따라서, 인체는 섬유증(fibrosis) 반응을 개시하여 처리된 영역에서 콜라겐의 침착을 향상시킨다. 충전된 영역은 또한 GA의 작용에 의해 향상된 탄성으로 반응한다. 이 특징은 PLA로 하여금 독자적으로 작용하지만 GA를 보충하게 한다.

[0028] 본 명세서에 기재된 주사가 가능한 이식제는 바람직하게는 생분해성 및 생체적합성이다. PLA 및 GA 성분은 완전하지 않다하더라도 실질적으로 체내에서 분해된다. 젯산의 중합체는 생체내에서 비효소적으로 가수분해될 수 있다. 가수분해 생성물은 대사(예컨대 젯산 또는 기타 반복 단위체가 전형적으로 대사반응됨)되고 분비되거나 충분히 또는 부분적으로 완전한 상태로 분비된다. 어떤 이론에 구애받고 싶지 않지만, PLA는 물 확산에 이어, 가수분해, 단편화 및 식균작용에 의한 연장 가수분해, 확산 및 가수분해를 거쳐 분해되는 것으로 보인다. 상기 분해 과정은 12개월 정도 소요되며 본 명세서에 기재된 주사제의 제형 및 제조에서의 변수, 예컨대 중합체, 부형제의 특성 및 제조 방법에 따라서 조절될 것이다. 분해 부생성물은 정상적인 호흡 및 분비를 통하여 배출될 수 있다.

[0029] 본 발명의 제1 요지는 주사기를 통하여 주입되기에 충분하게 작지만 매크로파아지에 의해 잡아먹히지 않도록 충분히 큰 크기를 갖는 글리콜산 및 생체적합성/생분해성 중합체 입자를 포함하는 생분해성 주사가 가능한 벌킹제 또는 이식제에 관한 것이다.

[0030] 본 명세서에 기재된 주사가 가능한 이식제는 용액 상으로 존재하는 글리콜산을 갖는 약제학적으로 허용되는 담체중의 중합체 입자 현탁액으로 전형적으로 투여된다. 그러나, 상기 주사제의 저장 수명을 향상시키기 위해 다양한 물리적 형태(예컨대 12개월 보다 큰 저장 수명을 갖는 냉동 건조된 형태)로 상기 주사제를 저장하는 것이 제품을 소비자에게 보내기 위한 선적시 도움을 줄 수 있다. 따라서, 본 발명의 요지는 활성화된 형태(즉, 즉시 투

여될 수 있는) 뿐만 아니라 예비활성화된 형태(즉, 투여하기 전에 부가적인 조작 또는 처리를 필요로 하는)인 주사제를 포함한다. 따라서, 본 발명의 구체예는 탈수화된, 멸균된, 전형적으로 냉동 건조된 분말, 유제, 현탁액, 수성 유제 등을 포함하며, 이들에 한정되지 않는다.

[0031] 본 발명의 벌킹제/주사제는 글리콜산(GA)을 포함한다. GA의 농도는 특정 용도 및 이식제의 형태에 따라 다를 것이다. 전형적으로, 당업자는 환자에 따라서 GA 농도를 달리할 수 있다는 것을 인지하고 있을 것이다. 예컨대, 주사가 가능한 이식제가 약제학적으로 허용되는 담체중의 입자 현탁액 형태이면(예컨대, 활성화된 형태), GA는 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 1.8 mcg 내지 약 18.2 mcg GA의 농도(또는 약 0.0018중량% 내지 약 0.002중량%)로 존재할 것이고, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 12 mcg 내지 13 mcg, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 12.7 mcg으로 존재한다. 그러나, 상기 이식제가 예비활성화된 고체 형태라면, GA는 전형적으로 약 0.002 중량% 내지 약 0.02 중량%, 바람직하게는 약 0.014 중량%를 포함할 것이다.

[0032] 중합체 입자의 크기 및 형태는 목적하는 용도에 따라서 다양하게 상이할 것이다. 그러나, 주사제에 포함된 중합체 입자는 20  $\mu$  내지 약 120  $\mu$ , 바람직하게는 약 40  $\mu$  내지 약 80  $\mu$ 의 직경을 갖고, 더욱 바람직하게는 약 50  $\mu$  내지 약 70  $\mu$ , 또는 약 55 내지 약 65  $\mu$ 의 평균 직경을 갖는다. 입자의 형상은 목적하는 용도 및 다양한 제조 변수에 따라 다양하게 변경될 수 있지만, 바람직한 형태는 실질적으로 구상이다(흔히 주사제 분야에서는 미세구로 지칭). 소망하는 형태와 크기를 갖는 중합체 입자는 중합체를 분말화하고 그 분말을 소망하는 형태 및 크기로 냉각 미세화하는 것에 의해 제조된다.

[0033] 상기 중합체 입자는 실질적인 양의 젖산 반복 단위체를 함유하는 중합체를 포함한다(전형적으로 10 내지 100 중량%의 젖산 반복 단위체, 바람직하게는 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 내지 약 100%). 따라서, 본 발명의 구체예는 중합체가 폴리-L-젖산 또는 폴리-D,L-젖산 및 젖산의 공중합체와 같은 젖산의 공중합체를 포함하는 이식제를 포함한다.

[0034] 본 발명에 포함되는 공중합체는 목적하는 용도 및 제조 변수에 따라 다양한 조성을 가질 수 있다. 예컨대, 젖산 및 글리콜산의 공중합체를 사용할 수 있다. 또한 소망하는 작용기를 갖는 상이한 반복 단위체(락톤)를 혼입하는 젖산의 동중중합체 및 공중합체가 이용될 수 있다. 따라서, 가교반응을 허용하거나 또는 중합체의 분해속도를 증가 또는 감소시키거나 또는 분해에 의해 생성된 가수분해 생성물의 대사에 영향을 주거나 또는 이식제의 주사 부위에서 투여될 수 있는 약물 또는 기타 생체활성 화합물에 대하여 우선적으로 결합될 수 있는 반복 단위체를 함유하는 중합체를 이용할 수 있다. 또한, 젖산의 동중중합체 및 공중합체는 이들의 합성 후 및/또는 이들을 개별적인 입자로 가공하기 전, 가공하는 동안 또는 가공 한 후 작용화되거나 변형됨으로써 부가적 화학 기, 잔기 또는 작용기를 혼입하거나 또는 중합체 또는 그의 입자의 표면 또는 기타 특성을 변화시킬 수 있다.

[0035] 상기 중합체는 바람직하게는 불순물을 함유하지 않으며, 바람직하게는 고정제된 형태로 적용된다.

[0036] 본 발명에 따른 주사제에 사용된 중합체의 특성은 목적하는 용도 및 조성에 따라 다양할 수 있으며 또 당업자들이 생분해성, 생체적합성 소수성 입자를 형성할 수 있는 한 결정적인 것은 아니다. 따라서, 주사가 가능한 용도의 경우, 상기 중합체 입자는 적합한 크기의 주사기를 통하여 주사되기에 적합해야한다. 전형적으로, 본 발명에서 사용된 중합체는 약 3.0 내지 약 4.5 dl/g의 고유점도, 보다 전형적으로 약 3.5 내지 약 3.8 dl/g 또는 약 3.60 내지 약 3.75 dl/g의 고유점도를 나타낸다. 사용된 중합체는 또한 약 1.0 내지 약 1.5 kg/l, 바람직하게는 약 1.24 kg/l의 밀도를 갖고 또 약 170° 내지 약 200℃의 용점을 갖는다.

[0037] 중합체의 점도로 측정된 분자량은 전형적으로 약 100,000 내지 약 250,000 달톤 범위, 바람직하게는 약 150,000 내지 약 200,000 또는 220,000 달톤, 보다 바람직하게는 약 165,000 내지 약 180,000 달톤 또는 약 172,000 달톤 범위이다.

[0038] 본 명세서에 기재된 이식제는 다양한 양의 중합체 입자를 포함할 수 있으며 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 30 mg 내지 약 40 mg의 중합체, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 36 mg 내지 약 37 mg의 중합체를 활성화된 형태로 포함할 수 있다. 그러나, 상기 이식제가 예비활성화된 고체 형태이면, 상기 중합체 입자는 전형적으로 고체의 약 36% 내지 약 45중량%, 바람직하게는 약 40 내지 약 41중량%를 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명의 다른 구체예는 겔화제를 포함하는 이식제를 포함한다. 겔화제는 전형적으로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 산 또는 에스테르를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 또는 에스테르 겔화제는 합성 히알루론산, 젖산 에스테르, 나트



를 카르멜로오스, 및 카르폰산 에스테르를 포함한다. 겔화제는, 활성화된 이식제에 존재하면, 약 0 내지 10중량%, 보다 바람직하게는 약 1% 내지 약 5중량%의 농도로 존재하며, 약 2% 내지 약 3중량%가 바람직하다. 주사제에 대한 예비활성화된 동결건조된 분말 형태는 약 0 내지 40중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 30 중량%, 또는 약 22 내지 약 26중량%의 겔화제(존재하는 경우)를 포함할 수 있다.

[0040] 본 명세서에 기재된 주사제는 또한 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 폴리소르베이트 또는 플루론산과 같은 계면활성제를 함유할 수 있으며, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트가 바람직하다.

[0041] 다른 구체예는 동결방지제를 더 포함하는 주사제를 포함한다. 적합한 동결방지제는 당 및 탄수화물, 예컨대 d-만니톨, 락토오스, 수크로오스, 프럭토오스 및 텍스트란을 포함한다.

[0042] 다른 구체예로서, 본 명세서에 기재된 주사제에 안정화제를 주입(완충제와 같은 - 즉, 이염기성 및 일염기성 인산염 및 시트르산염)하는 것은 주사제 제품이 구성되거나 또는 물 또는 기타 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 활성화된 후 30 내지 45일간 안전하게 보존시킨다. (유사한 제품은 일단 활성화되면 72 시간 이하의 수명을 갖는다)

[0043] 따라서, 본 발명의 주사가 가능한 이식제는 완충제 또는 계를 포함할 수 있다. 완충제는 약제학적으로 허용되는 완충액으로서, 인산염 및 시트르산염 완충액이지만, 이들에 한정되지 않는다. 완충제는, 존재하는 경우, 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 0 내지 0.1 mg의 농도, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 100 ml당 약 0.08 mg 내지 약 0.1 mg의 농도로 활성화된 형태로 존재할 수 있고, 현탁액 100 ml당 약 0.09 mg이 바람직하다. 주사가 가능한 동결건조된 분말 형태는 전형적으로 0 내지 0.2 중량%, 또는 약 0.09% 내지 약 0.11 중량%의 완충제를 포함할 수 있다.

[0044] 본 발명의 다른 요지는 의약을 포함하는 주사가 가능한 이식제를 포함한다. 이러한 의약은 이식제의 주입 위치에서 투여하려는 생체활성 조성물, 약제, 의약 또는 화합물일 수 있다. 예컨대 상기 의약은 이식제 주입과 관련된 통증이나 불편감을 경감시키기 위한 마취제 또는 중합체의 통합성을 촉진시키거나 주사 위치에 상처를 감소시키기 위한 조성물을 포함할 수 있다. 마취제의 예는 리도카인, 크실로카인, 노보카인, 벤조카인, 프틸로카인, 리피바카인 및 프로포폴을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다. 전형적으로 마취제는 수성 계와 함께 사용되므로 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합되어 투여하기 전 주사제의 불활성 형태에 부가될 수 있다.

[0045] 본 명세서에 기재된 주사제에 이용될 수 있는 다른 의약은 펩티드, 조직 재생제, 항생제, 스테로이드, 피브로넥틴, 사이토카인, 성장인자, 진통제, 살균제, 알파-, 베타- 또는 감마-인터페론, 에리트르포이에틴, 글루카곤, 칼시토닌, 헤파린, 인터루킨-1, 인터루킨-2, 필그라스티م, cDNA, DNA, 단백질, 펩티드, HGH, 루테인화 호르몬, 심방심실의 이노 인자, 인자 VIII, 인자 IX 및 난포 자극 호르몬을 포함한다.

[0046] 본 발명의 구체예는 약제학적으로 허용되는 담체중의 중합체 입자의 현탁액 형태의 이식제를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 물, 염수, 녹말, 히드로겔, 폴리비닐피롤리돈, 다당류, 히알루론산 에스테르 및 플라즈마를 포함하며, 이들에 한정되지 않으며, 물이 바람직하다.

[0047] 일개 구체예는 예비충전된 멸균 주사기; 멸균 현탁액 형태의 바이알; 동결건조된 분말 형태 주사제; 및 2성분 (1개 성분은 분말, 바람직하게는 동결건조된 분말을 함유하고 나머지 1개 성분은 약제학적으로 허용되는 담체를 함유한다) 예비충전된 주사기에 즉시 사용될 수 있는 주사제를 포함한다.

[0048] 본 명세서에 기재된 주사제는 감마 또는 E-비임 조사 또는 에틸렌 옥사이드 가스 노출에 의해 멸균될 수 있다.

[0049] 본 발명의 다른 구체예는 글리콜산 및 폴리젓산으로 구성된 입자(폴리-L-젓산 또는 폴리-D,L-젓산 및 공-폴리락티드-폴리글리콜리드를 포함하며, 이들에 한정되지 않음)를 포함하며 상기 입자의 평균직경이 약 40  $\mu$  내지 약 80  $\mu$  인 생분해성, 주사가 가능한 이식제를 포함한다.

[0050] 본 발명의 다른 구체예는 다음을 포함하는 생분해성, 주사가 가능한 이식제를 포함한다:

[0051] a) 글리콜산;

[0052] b) 평균직경이 약 40  $\mu$  내지 약 80  $\mu$  인 폴리젓산 입자;

[0053] c) 겔화제;

- [0054] d) 계면활성제;
- [0055] e) 동결방지제; 및
- [0056] f) 완충제.
- [0057] 본 명세서에 기재된 주사가능한 이식제의 제조방법 또한 종래 기술에 비하여 현저한 진보를 나타낸다. 보다 자세하게는, 본 명세서에 기재된 분리, 세척 및 건조 수법은 종래기술에서 이용된 몇개의 전달 및 오염 단계 - 유사 제품의 제조 및 공급을 오염시켰던 문제였던 - 를 피할 수 있으므로, 무균 공정을 가능하게 한다. 본 발명의 방법은 또한 시간을 절약하여 제조 비용을 현저히 감축시킨다.
- [0058] 따라서, 본 발명의 요지는,
- [0059] a) 젯산 반복 단위체를 포함하는 중합체를 제1 분말로 분말화하는 단계;
- [0060] b) 제1 분말을 냉각 미세화하는 것에 의해 평균 직경 약  $20\mu$  내지 약  $120\mu$ , 바람직하게는 약  $40\mu$  내지 약  $80\mu$  인 입자를 형성하는 단계;
- [0061] c) 상기 입자를 포함하는 유제 또는 현탁액을 형성하는 단계;
- [0062] d) 글리콜산을 포함하는 용액을 얻는 단계;
- [0063] e) 가열하는 동안 유제 및 용액을 혼합하여 수성 슬러리를 형성하는 단계;
- [0064] f) 수성 슬러리를 전형적으로 진공하 및 건조 공기 기류하에서 건조시켜 제2 분말을 얻는 단계; 및
- [0065] g) 제2 분말을 동결건조시키는 단계를 포함하는, 생분해성의 주사가능한 이식제를 제조하는 방법을 포함한다.
- [0066] 상기 제조된 주사제는 경우에 따라 겔화제, 계면활성제, 동결방지제 및 완충제를 포함한다.
- [0067] 본 발명의 다른 요지는 또한 물, 염수, 녹말, 히드로겔, 폴리비닐피롤리돈, 다당류, 히알uron산 에스테르 또는 플라즈마와 같은 약제학적으로 허용되는 담체중의 제2 분말의 현탁액을 형성하는 단계를 더 포함한다.
- [0068] 본 발명의 다른 요지는 얼굴의 지방 손실(지방성 위축)을 교체하기 위해, 예컨대 노령화 또는 질병으로 인하여 지방, 콜라겐 또는 근육 손실을 겪고 있는 환자의 연질 조직 영역에서 부피감을 제공하기 위해 본 명세서에 기재된 주사가능한 벌킹제 및 이식제를 사용하는 방법을 포함한다.
- [0069] 본 발명의 다른 요지는 요 또는 유문의 결함 또는 하부 식도 괄약근과 같은 괄약근 결함을 치료하거나, 또는 장기 부전을 치료하기 위한 상기 주사가능한 벌킹제 및 이식제의 사용방법도 포함한다. 예컨대, 요실금의 경우, 상기 벌킹제는 방광을 제어하는 괄약근에서 내시경적으로 주입될 수 있는 반면에, 산 역류를 치료하기 위해서는 벌킹제는 십이지장 괄약근에서 내시경적으로 주입될 수 있다.
- [0070] 본 명세서에 기재된 주사가능한 이식제는 주름이나 상처 부위에 주사하는 것에 의해 주름과 상처를 치료하거나 또는 성대의 특정 상태를 치료하거나 또는 힘줄을 지지하기 위해 상기 부위에 주사하는 것에 의해 사용될 수 있다.
- [0071] 따라서, 본 발명의 요지는 젯산 반복 단위체를 포함하는 중합체 입자 및 글리콜산을 포함하며 입자의 평균 입경이 약  $20\mu$  내지 약  $120\mu$ , 바람직하게는  $40\mu$  내지 약  $80\mu$  인 벌킹제를 인간을 비롯한 포유동물에게 연질 조직 증대를 필요로 하는 주사 부위에 주사하는 것을 포함하는 연질 조직을 증대시키는 방법을 포함한다.
- [0072] 상기 주사 부위는 천성적 이형, 천연두나 여드름 상처와 같은 상처 또는 주름일 수 있다. 또한, 상기 벌킹제는 인간의 얼굴 지방 손실 또는 괄약근 결함을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 괄약근 결함을 치료하기 위해 사용되는 경우, 상기 주사 부위는 요도 또는 요도 주변 조직 또는 유문 또는 하부 식도 괄약근에 인접하는 조직일 수 있다. 주사 부위는 성대를 규정하는 조직일 수 있다.
- [0073] 사용된 주사제가 충분한 부피이고 및/또는 체내에서 용이하게 흡수될 수 있는 의약 또는 기타 성분을 포함하는 경우, 주사부위를 벌킹제/이식제로 과잉 충전시켜서, 의약이나 기타 성분이 흡수되거나 또는 주사부위 및 인접 조직으로 통합되거나 분산되는 후에도 상기 주사부위에서 충분한 충전제를 제공한다.
- [0074] 놀랍게도, GA 만을 주사하면 피부의 현저한 수화효과를 갖는다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 요지는 콜리콜산을 인간의 주름에 주사하는 것을 포함하는 인간의 주름 외관을 향상시키는 방법도 포함한다.

## 실시예

- [0080] 1. 생분해성, 주사 증량제 및 이식제
- [0081] 본 명세서에 기재된 생분해성 주사이식제와 증량제는 글리콜산(GA; glycolic acid)의 생체활성분자와, (PLA에서 언급된) 젖산 반복단위체를 함유한 폴리머를 포함한다. PLA는 바람직하게 미세소체계 전달계에서 친수성 매트릭스를 형성하고, 이것은 GA와 PLA의 안정성과 원하는 형태의 안전한 이식을 확보하도록 디자인되었다. GA와 바람직한 PLA 조성물은 둘다 무독성이고, 생분해성이며, 생체적응성이고 생체흡수성인 의료성분이고, 부작용이나 알러지반응이 없음이 과학적으로 밝혀졌다.
- [0082] 미세소체의 작용은 미세소체를 통한 생체활성분자의 확산과 폴리머의 생분해에 의해 지배된다고 믿어진다. 이 과정은 글리콜산, 겔 첨가제, 동해방지제, 계면활성제, pH 안정제를 포함한 여러 변수를 통해 조절된다.
- [0083] 주사제는 통상 냉동건조된 부동성 분말로서 병에 포장된다. 증류된 주사물이나 기타 약학적으로 인정된 담체로 활성화되면, 겔라틴성(서스펜션) 용액은 피하주사로 이식될 수 있다.
- [0084] 따라서, 본 발명은 글리콜산(GA) 모노머와, PLA(젖산을 함유한 폴리머)의 생체적합 생분해성 입자들을 포함한 생분해성 주사주입 증량제와 이식제(이하 "주사제"라 함)을 포함한다. 주사제는 통상 PLA 입자, 바람직하게는 미세소체를 포함하고, 그 직경은 주로 20 내지 120  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 40 내지 80  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 약 60  $\mu\text{m}$  이다. 대식세포와 모세관 확장에 의한 즉각적인 식세포작용을 최소화하려면 직경이 약 40  $\mu\text{m}$  이상인 미세소체를 채택하는 것이 바람직하다. 직경이 80  $\mu\text{m}$ 보다 작으면 주사제의 파립조각이 최소화되고 피내 주사바늘(통상 26-28 게이지)를 통해 주사제를 자유롭게 주입할 수 있어서 바람직하다.
- [0085] 몇몇 경우에는, 주사제가 셀룰로스 유도체, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC; hydroxypropylmethylcellulose), 또는 카르복시메틸셀룰로스(CMC; carboxymethylcellulose)와 같은 겔화제; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레 약제(Tween 80<sup>TM</sup>)이나 플루론산과 같은 계면활성제; 아피로젠 만니톨(d-만니톨), 텍스트란, 기타 당염자에게 알려진 물질과 같은 동해방지제; 인산나트륨, 구연산염 버퍼와 같이 pH를 안정화시키는 증량제를 포함할 수도 있다. 주사제는 또한 주사과정동안 통증과 화끈함을 최소화시키는 국부마취제를 포함할 수도 있다.
- [0086] 입자들 사이의 반응은 폴리머와 첨가제(불활성 기질) 특성을 포함한 정확한 제조/제약 변수의 영향을 받는다.
- [0087] 본 명세서에 기재된 주사이식제는 통상 액상으로 제공되는 GA와 함께 폴리머 입자의 서스펜션으로서 투약된다. 그러나, 본 발명의 주사제는 다양한 물리적 형태, 예컨대 활성화된 형태(즉, 투약준비된 상태)와 예비활성 형태(즉, 투약 전에 추가적인 조작이나 처리를 요하는 형태) 둘다로 저장되는 것이 바람직할 수도 있다.
- [0088] 활성형태는 통상 약학적으로 인정된 담체에 폴리머 입자들이 서스펜션 상태로 이르는 것이다. 대표적인 약학적으로 인정된 담체로는 물, 식염수, 하이드로겔, PVP(polyvinylpyrrolidone), 다당류, 하일루론산 에스테르, 또는 플라즈마가 있다. 예비활성 형태는 대개 약학적으로 인정된 담체 및/또는 약학적으로 인정된 담체(글리콜산, 증량제, 동해방지제, 겔화제, 계면활성제, 약제, 마취제 등)에 녹는 성분이 부족한 건조분말이다.
- [0089] 본 발명의 주사제는 통상 예비충전된 살균주사기에 준비되거나 살균 서스펜션 형태로 병에 준비된다. 바람직한 실시예에서, 주사제는 살균과 저장을 촉진하기 위해 동결건조 분말 형태일 수도 있다. 이들 실시예에서, 최종 사용자는 주사 전에 물이나 기타 약학적으로 인정된 담체 및/또는 추가 성분들을 첨가한다. 주사제는 두개의 격실로 구분되어 예비충전된 주사기에 제공될 수도 있는바, 한쪽 격실에는 냉동건조분말이, 다른쪽 격실에는 물이나 기타 약학적으로 인정된 담체가 들어있다. 주사준비를 위해 이중증류수 등으로 바로 재구성하면, 겔형 유체(서스펜션)를 피내나 피하 주사로 이용할 수 있다. 서스펜션의 점도는 온도에 반비례한다.
- [0090] 사용된 생분해성 폴리머는 특별한 용도의 의학적 목적에 맞도록 적당한 기계적 물성을 가져야 한다. 상당한 팽창을 일으켜서는 안되고 독성효과도 일으켜서는 안되며, 바람직하게는 분해될 때 신진대사되는 것이 좋다.
- [0091] 폴리머 조성물과 물질의 기계적/분해 물성 사이의 관계는 투약 활동에 중요할 수 있다. 일반적으로, 기계적 물성과 분해시간은 적용분야의 니즈에 일치해야 한다. 특별한 분야에 바람직한 폴리머의 구성은 다음과 같아야 한다:
- [0092] - 주변조직을 치료할 때까지 충분히 강하게 남아있고 적용분야와 매칭되는 기계적 물성을 가질 것;
- [0093] - 염증이거나 독성반응을 일으키지 않을 것;

- [0094] - 목적을 이룬 뒤에는 아무 흔적도 없이 신체내에서 신진대사될 것;
- [0095] - 최종 부산물 형태로 쉽게 처리될 것;
- [0096] - 저장수명이 상당할 것;
- [0097] - 쉽게 살균될 것.
- [0098] 생분해성 폴리머의 기계적 성능에 영향을 주는 요인으로는, 모노머 선택, 개시제 선택, 처리상태, 첨가제의 존재 등이 있다. 이들 요인들은 폴리머의 소수성, 결정도, 용융유리 천이온도, 분자량, 분자량 분포, 말단기, 서열분포, 잔류모노머나 첨가제의 존재에 영향을 준다.
- [0099] 이식성 증량제나 이식제는 이식된 뒤에는 신체에 흡수되어 아무 흔적도 없을 때까지 자체 기계적 물성을 유지해야 한다. 가수분해적으로 불안정한 백본의 간단한 화학적 가수분해는 여기서 사용된 폴리머의 분해에 널리 알려진 메커니즘이다. 이것은 두가지 단계로 일어난다. 첫번째 단계서, 물은 PLA 입자 무리에 스며들어, 비정질 상의 화학적 결합을 공격하고 폴리머 장쇄를 짧은 수용성 단편으로 변환시킨다. 비정질 상에서 먼저 일어나기 때문에, 물성의 손실 없이 분자량이 감소되는데, 이는 폴리머 매트릭스가 여전히 결정질 영역에 의해 같이 유지되기 때문이다. 분자량 감소에 뒤이어 물성의 감소가 생기는데, 이는 물이 입자를 단편화하기 시작하기 때문이다. 두번째 단계로, 효소가 공격하고 단편의 신진대사가 일어나, 폴리머 질량이 급속 손실된다. 이런 형태의 분해를 - 입자에 물이 침투하는 속도가 폴리머가 수용성 물질로 변화하는 속도를 넘을 때 - 벌크부식이라 한다. 시중에서 유통되는 합성기구와 봉합사는 벌크부식으로 분해된다.
- [0100] 표면부식으로 알려진 두번째 형태의 생분해는 물이 입자에 침투하는 속도가 폴리머가 수용성 물질로 변하는 속도보다 낮을 때 일어난다. 표면부식결과 기구는 시간이 경과할수록 얇아지지만 벌크성은 남아있다. 폴리무수물과 폴리옥소에스테르는 이런 형태의 부식을 겪는 물질로서, 통상 폴리머가 소수성이되 화학결합이 가수분해에 아주 취약할 때 일어난다. 일반적으로, 이런 과정을 생부식이라 한다. 분해흡수 메커니즘은 다음과 같은 여러 관련인자의 결과이다:
- [0101] - 폴리머 백본의 화학적 안정성;
- [0102] - 촉매, 첨가제, 불순물, 가소제의 존재; 및
- [0103] - 기구의 형태.
- [0104] 폴리머 분해를 촉진하는 인자는 다음과 같다:
- [0105] - 소수성 백본;
- [0106] - 소수성 말단기;
- [0107] - 백본내의 반응성 가수분해 기;
- [0108] - 낮은 결정도;
- [0109] - 높은 다공성; 및
- [0110] - 작은 다바이스 사이즈.
- [0111] 생분해 폴리머 젯산을 함유한 입자들은 고압작용의 영향을 받지 않으며, 감마선이나 전자선 또는 에틸렌 산화물(EtO) 개스의 노출에 의해 살균된다. 그러나, 방사선과 EtO 살균에는 문제가 있다. 방사선, 특히 2Mrd 이상의 방사능은 폴리머 체인의 분해를 유도하여, 분자량 감소는 물론 최종 물성과 분해시간에 영향을 줄 수 있다. 독성 EtO는 안전위험을 초래할 수 있으므로, 최종 포장 전에 디바이스에서 모든 개스를 제거하는 것이 아주 중요하다. 온도와 습도 상태 역시 디바이스를 살균할 때 주의해야 한다. 온도는 살균중에 형태가 변하지 않도록 폴리머의 유리전이온도 밑으로 유지해야 한다. 필요하다면, 방사선 처리중에 0도 이하로 유지할 수 있다.
- [0112] 2. 주사제의 화학적 성분
- [0113] 2.1 글리콜산(GA)
- [0114] 본 발명의 주사제는 글리콜산( $\text{HOCH}_2\text{COOH}$ )를 포함한다. 글리콜산은 중간강도의 유기산으로서 알파하이드록시산 계열의 첫째 멤버다. GA는 물, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 아세트산, 에틸 아세테이트에 쉽게 녹지만, 에틸에테르에는 쉽게 녹지 않으며, 하이드로카본 솔벤트에는 아주 잘 녹지 않는다. 자유 글리콜산은 고농도일 때 저분자량



폴리에스테르 올리고머와 평형상태로 존재한다. 이들 성분은 회석되거나 중화되었을 때 자유 글리콜산으로 되돌아간다.

[0115] 본 발명에 사용하는 GA는 시중에서 구입하거나 당업자에게 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 생체의학에 적용하려면 정화된 GA가 바람직하다.

[0116] 이론적으로 확립되지는 않았지만, 글리콜산은 본 발명의 주사제에서 다목적 기능을 한다고 믿어진다. 첫째, 소수성 PLA 미소입자들이 가는 피내주사바늘을 통해 쉽게 흘러, 막히지 않는다고 보는데, 주사바늘이 막히는 것은 종래의 폴리락틴산 주사이식제에서는 심각한 문제이다. 소수성이 높은 GA는 (통상 물 형태의) 액상에 용해된다고 본다. 둘째, 글리콜산은 이식 미세입자들의 주사부분에 대한 급속한 확산을 촉진하여, 결절의 형성을 방해하는데, 이것 역시 종래의 폴리락틴산 주사제에서는 복잡한 문제를 일으켰다.

[0117] 글리콜산은 이식제의 침투와 주사된 영역의 수화를 촉진하여, (주사과정에서 생기는 조직상처로 인한) 감염을 줄일 수 있다. 이와 관련해, 소수성 글리콜산은 플라즈마 레티노이드 단백질 없이도 세포내 수상을 쉽게 확산시킨다. GA는 또한 각막층에서 성장하는 각질세포의 점착을 방해하는 케라틴 레귤레이터 기능을 하기도 한다. 따라서, GA는 피부 외피의 유연성, 수화성, 팽창성을 촉진한다. 주사했을 경우 GA 분해는 수주일내에 일어난다고 본다.

[0118] 이들 요인들 모두 미세입자 이식제의 침투, 동화, 분해를 촉진하고, 주사제의 조직충전성/순응성을 지원하여 건강한 피부를 촉진한다.

[0119] 주사제가 PLA 입자의 서스펜션 형태로 있는 본 발명의 실시예에서, GA는 통상 약학적으로 인정된 담체, 바람직하게는 물에 용해될 수 있다.

[0120] 주사제내의 GA의 농도는 적용분야, 특히 PLA 조성물과 입자, 그리고 주사제의 다른 성분의 존재에 관련하여 변화한다. 일반적으로, 당업자라면 환자에게 투여되는 GA의 농도, 즉 주사이식제내에 활성형태로 있는 GA의 농도에 관심이 있을 것이다. 따라서, 주사이식제이 약학적으로 인정된 담체에 입자 서스펜션 형태(예; 할성 형태)로 있으면, GA는 약학적으로 인정된 담체 100 ml에 약 1.8 mcg 내지 18.2mcg 농도(약 0.0018 내지 0.0002 중량%)로 존재할 수 있고, 바람직하게는 담체 100ml당 12 내지 13 mcg, 더 바람직하게는 담체 100 ml당 약 12.7mcg 존재할 수 있다.

[0121] 그러나, 이상 설명한 주사이식제를 예비활성 고체형태로 제조, 저장, 운반하는 것도 바람직할 수 있다. 이식제이 예비활성 고체형태이면, GA는 일반적으로 약 0.002 내지 0.02 중량%, 바람직하게는 0.014 중량% 함유할 수 있다.

## [0122] 2.2 폴리락틴산(PLA)

[0123] 본 발명의 주사제는 락틴산 반복단위체를 함유한 폴리머(PLA)를 포함한다. 이론적으로 증명되지는 않았지만, PLA는 본 발명의 주사제에서 다목적 기능을 한다고 믿어진다. 첫째, PLA는 증량제는 조직순응제 역할을 한다. PLA는 환자 신체내에서 분해되거나 동화되는 동안 효소과정을 촉진한다. 폴리머가 동화되는 동안, 이물질에 대한 환자의 반응인 제한된 조직반응이 일어난다. 이 반응은 섬유증(neocollagenesis 과정)을 일으켜, 주사제를 투입하는 부분의 손실조직량을 대체한다. PLA의 생체적합성으로 인해 세포성장과 조직재생 능력이 우수하다.

### [0124] 2.2.1 PLA 조성 및 물성

[0125] PLA는 락틴산 폴리머, 즉 락틴산 반복단위체를 일반보다 많이 함유하는 폴리머를 포함할 수 있다. 따라서, 개시된 주사제에 채택되는 PLA는 통상 상당량의 락틴산 반복단위체(10 내지 100 중량%의 락틴산 반복단위체, 바람직하게는 50 중량%, 60중량%, 70중량%, 80중량%, 90중량% 내지 100중량%)를 함유할 수 있다.

[0126] 폴리머는 모노머라 불리우는 저분자량 반복단위체로 이루어진 고분자량 분자이다. 모노모를 결합해 폴리머를 만드는 과정을 중합이라 한다.

[0127] 폴리락틴산은 락틴산( $\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ )에서 유도된 반복단위체를 함유한 폴리-알파-히드록시산이다. 폴리락틴산은 여러가지 다른 광학이성질체들중의 하나 또는 이들의 혼합물로서 L, D, 메소, 라세미(50% L, 50% D) 이성질체로 존재할 수도 있다. L-PLA, L,D-PLA의 일반적 범위의 물성은 다음과 같다:

[0128]	분자질량(Kda)	결정도(%)	점도 N(dl/g)	밀도 P(g/cm <sup>3</sup> )
L-PLA	50-756	15-74	0.61-8.2	1.25
LD-PLA	21-550	0(비정질)	0.25-2.01	1.29

- [0129] 다양한 형태의 폴리락티산을 시중에서 구입하거나, 락티드 이분자체의 중합(Kronenthal, 1975)과 같이 당업자에게 알려진 방법으로 제조할 수 있다. 따라서, 바람직한 실시예에서, L-락티드는 촉매/개시제로 주석 옥토에이트(stannous octoate)를 공개시제(co-initiator)로 로릴(lauryl) 알코올(도데카놀)을 사용해 고온에서 중합될 수 있다. 중합 및 정제(잔류 모노머 제거) 이후, 폴리머를 작은 입자로 분쇄할 수 있다.
- [0130] 폴리(1-락티드)는 생분해성, 면역학적 비활성, 생체적합성, 생체흡수성 합성폴리머로서, 지방족 폴리에스테르에 속한다. 생조직이나 락티산에 대한 가수분해로 인한 수성환경에 접촉할 때 생분해가 자연적으로 일어난다.
- [0131] (초기 더욱 수성인 영역에서의) 물의 확산에 뒤이은 가수분해, 물질 단편화, 그리고 마지막으로 확산, 신진대사와 함께 일어나는 더 강력한 가수분해에 의해 생분해가 시작된다. 생분해 부산물은 기본적으로 호흡에 의해 제거된다.
- [0132] PLA는 비특히 가수분해에 의해 분해된다. 결정도, L-PLA 함량, 분자량이 증가하거나, 가수분해가 되지 않거나 가교결합의 형성을 허용하는 반복단위체가 병합될수록 생분해는 늦어질 수 있다. 따라서, 이들 물성을 변경해 흡수시간을 조정할 수 있다.
- [0133] 동화의 기계적, 약학적 성질은 화학적인 폴리머 구성과 그 분자량에 따라 변한다. 예컨대, 결정질 형성(대부분 L-락티드로 구성됨)과 고분자량(100000 달톤 이상)에서는 동화기간을 늘릴 수 있다(1년 이상). 다른 형태로 동화속도를 조정할 수 있다(체인에 라디칼 첨가 등).
- [0134] 따라서, 본 발명의 실시예에서는, 폴리머가 락티산의 호모폴리머로서 폴리-1-락티산이나 폴리-d,1-락티산, 그리고 락티산의 코폴리머를 포함하는 이식제도 포함한다.
- [0135] 본 발명에 포함된 코폴리머는 적용례와 조제인자에 따라 그 조성이 변할 수 있다. 예컨대, 락티산과 글리콜산의 코폴리머를 사용할 수도 있다. 또, 원하는 기능을 갖는 반복단위체(예; 락톤)가 다른 락티산의 호모폴리머와 코폴리머를 사용할 수도 있다. 따라서, 예컨대, 가교결합을 허용하거나, 다소간 소수성 공격에 취약하거나, 이식제 주사부분에 투여될 수 있는 약제나 다른 화학물에 결합되는 반복단위체를 채택할 수도 있다.
- [0136] 폴리머는 불순물이 거의 없고 고도로 정제된 형태로 사용되는 것이 바람직하다.
- [0137] 본 발명의 주사제에 사용된 폴리머의 성질은 적용례에 따라 크기 변하고, 당업자가 소수성 입자들을 형성할 수 있는 한 중요하지 않다. 따라서, 주사제로 사용하기 위해, 폴리머 입자들은 적당한 크기의 주사제를 통해 주사하기에 적당해야만 한다. 본 발명의 특징에 중요할 수 있는 PLA의 고유 점도는 대개 (25℃에서 클로로포름에서 측정하여) 약 3.0-4.5 dl/g이지만, 바람직하게는 약 3.2-4.2 dl/g이고, 더 바람직하게는 약 3.5 또는 3.6 내지 3.8 dl/g이며, 가장 바람직하게는 약 3.62-3.75 dl/g 또는 약 3.7 dl/g이다. 사용된 PLA의 밀도는 일반적으로 약 1.0 내지 1.5 kg/l, 바람직하게는 약 1.24kg/l이다.
- [0138] 폴리머의 점도로 결정되는 분자량은 통상 약 100,000 내지 250,000 달톤, 바람직하게는 약 150,000 내지 200,000 또는 220,000 달톤, 또는 160,000이나 165,000 내지 180,000 달톤이다. 용점은 (10℃/min로 DSC(differential scanning calorimetry)로 측정하여) 약 170 내지 200℃이고, 바람직하게는 약 175 내지 195℃이다.
- [0139] 폴리머 입자의 양<sub>w</sub> 변하는데, 통상 약학적으로 인정된 담체 100ml당 약 30mg 내지 40mg, 바람직하게는 36mg 내지 37mg이다. 이식제이 예비활성 고체형태이면, 폴리머 입자들이 통상 36 내지 45 중량%, 바람직하게는 40 내지 41 중량% 포함될 수 있다.
- [0140] 바람직한 실시예에서는 폴리-L-락티드를 사용하는데, 그 예로는 미국 아리조나주 버밍햄시의 버밍햄 폴리머사에서 제조하는 폴리머 폴리(L-락티드)와 PURAC의 PURASORB PL이 이따다. 생체의학에 적용하려면, 잔류용매가 0.01% 미만이고 잔류 모노머가 0.1% 미만으로 정제된 및/또는 고도정제된 폴리락티산이 바람직하다.
- [0141] 2.2.2 PLA 입자 조제
- [0142] 본 발명의 주사제에 사용될 수 있는 PLA 입자들은 대개 적당한 크기 및/또는 형태로 PLA 입자를 처리하여 조제된다. 따라서, 어떤 경우, PLA 입자를 이단분쇄과정 처리할 수 있다. 첫번째 단계로, PLA를 분쇄하고, 두번째 단계로 고체를 (80℃에서) 냉간미분화하여 직경약 20 내지 120  $\mu\text{m}$ , 또는 40 내지 80  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 40 $\mu\text{m}$ , 50 $\mu\text{m}$ , 55 $\mu\text{m}$  내지 65 $\mu\text{m}$ , 70 $\mu\text{m}$ , 80 $\mu\text{m}$  및/또는 평균직경 약 60 $\mu\text{m}$ 의 입자를 얻는다. 이 과정은 결정질 PLA를 사용할

때 특히 바람직하다.

[0143] 입자의 형상은 적용례와 각종 제조인자들에 따라 크게 다를 수 있지만, (미세소체로서 주사분야에 사용하려면) 구형이 바람직하다.

## [0144] 2.3 겔화제

[0145] 경우에 따라, PLA 입자들을 겔형태나 비교적 균질한 서스펜션 형태로 주사할 수 있다. 주사제는 또한 주사를 쉽게 하기 위해 겔화제와 물이나 기타 약학적으로 인정된 담체를 포함할 수 있다. 겔화제는 당분야에 잘 알려져 있고, 겔형성을 돕는 성분이다. 겔화제로 적당한 것은, HPMC, CMC, 합성 히알루론산, 락틴산, 소듐 카멜로스, 카프로산 에스테르 등의 셀룰로스 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, HPMC가 바람직하다.

[0146] 활성형태의 겔화제의 농도는 적용례에 따라, 특히 PLA의 농도와 입자, 겔화제의 종류에 따라 변할 수 있지만, 일반적으로는 중량 기준으로 0-10%, 더 바람직하게는 1 내지 5%, 더 바람직하게는 2 내지 3%이다. 주사제용의 예비활성 분말은 통상 중량기준으로 겔화제를 0-40%, 바람직하게는 20 내지 30%, 더 바람직하게는 22 내지 26% 함유할 수 있다. 겔화제의 양은 원하는 유동성을 갖는 서스펜션이 너무 두껍지도 너무 액체성도 아니도록 선택한다.

## [0147] 2.4 동해방지제

[0148] 경우에 따라, 주사제는 동해방지제를 포함할 수도 있다. 동해방지제는 냉각중에 생체조직의 동상을 방지하거나 줄이는 약품이다. 동해방지제로 적당한 것은 d-만니톨, 락토스, 수크로오스, 과당, 텍스트란과 같은 당과 탄수화물이되, 이에 한정되지 않으며, d-만니톨이 바람직하다. 주사될 활성 서스펜션내의 동해방지제의 농도는 경우에 따라, 특히 PLA 조성과 입자, 동해방지제의 종류에 따라 변하지만, 서스펜션 100ml당 0-50 mg, 통상 27 내지 35 mg, 바람직하게는 29 내지 32mg이다. 주사제용의 동결건조 분말은 필요시 동해방지제를 중량기준으로 0-45%, 바람직하게는 30 내지 40%, 더 바람직하게는 33 내지 38%, 가장 바람직하게는 35% 함유한다.

## [0149] 2.5 계면활성제

[0150] 경우에 따라, 주사제가 계면활성제를 포함할 수도 있다. 계면활성제란 용액내의 표면장력을 줄여 작고 안정된 기포를 형성할 수 있는 약품이다. 적당한 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 소르비탄과 같은 폴리소르베이트, 또는 폴루론산, 바람직하게는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모놀로레이트가 있지만, 이에 한정되지 않으며, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween 80<sup>TM</sup>), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테레이트(Tween 60<sup>TM</sup>), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모놀로레이트(Tween 20<sup>TM</sup>)가 바람직하고, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween 80<sup>TM</sup>)가 가장 바람직하다.

[0151] 이들 실시예에서, 계면활성제의 농도는 활성 형태의 이식제에 중량 기준으로 0내지 0.03%, 더 바람직하게는 0.019 내지 0.024%, 더 바람직하게는 약 0.021% 존재한다. 주사제용의 동결건조 분말 형태는 중량기준으로 계면활성제의 0 내지 0.3%, 바람직하게는 0.22 내지 0.27%, 더 바람직하게는 약 0.24% 포함할 수 있다.

## [0152] 2.6 완충제

[0153] 경우에 따라, 주사제는 완충제를 함유할 수도 있다. 완충제는 용액에 첨가되어 산이나 염기를 희석하거나 소량 추가하여 pH의 변화에 저항하는 화합물이다. 효과적인 완충시스템은 동일한 농도의 산-염기쌍(또는 완충제)을 함유한 용액을 이용한다. 여기 사용된 완충제는 약학적으로 인정된 것으로서 인산염과 구연산염의 염(결레 산 및/또는 염기)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 완충제의 농도는 가 세기, 이식제의 조성, 의도하는 목적에 따라 다르지만, 통상 활성 형태에서 약학적으로 인정된 담체 100ml당 0 내지 0.1mg 또는 0.08 내지 0.1 mg이고, 약 0.09 mg이 바람직하다. 주사제용의 동결건조분말 형태는 분말건조제를 중량기준으로 0 내지 0.2%, 바람직하게는 0.09 내지 0.22% 포함할 수 있다.

## [0154] 2.7 약제

[0155] 주사 이식제는 약제를 함유할 수도 있다. "약제"란 이식제를 주사할 부분에 투여하고자 하는 모든 생체활성 조성물, 약품, 화합물을 포함한다. 예컨대, 약제는 이식제를 주입할 때 생기는 통증이나 불편함을 감소시키는 마취제나, 주사부분의 외상을 감소시키거나 폴리머의 주입을 촉진하는 조성물을 포함할 수 있다. 대표적인 마취제로는 리도카인, 자일로카인, 벤조카인, 프틸로카인, 리피바카인, 프로포폴이 있지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0156] 이상 설명한 주사제에 사용할 수 있는 다른 약제로는, 펩티드, 조직재생제, 항생물질, 스테로이드, 피브로넥틴, 시토킨, 성장인자, 진통제, 방부제, 알파-인터페론, 베타-인터페론, 감마-인터페론, EPO(erythroietin), 글루카곤, 칼시토닌, 해파린, 인터루킨-1, 인터루킨-2, filgrastim, cDNA, DNA, 단백질, 펩티드, HGH, 루테인 호르몬, ANF(atrial natriuretic factor) Factor VIII, Factor IX, 여포자극호르몬을 함유한 약제를 포함한다. 약학적으로 인정된 담체와 주사제를 활성혼합하는 동안 주사하기 직전에 주사제에 약제를 첨가하곤 한다.
- [0157] 3. 주사제 조제방법
- [0158] 이상 설명한 주사제는 원하는 크기와 형상의 락탄산 반복단위체를 함유한 폴리머를 갖는 입자들을 글리콘산 및 동해방지제, 완충제, 겔화제, 계면활성제 등의 다른 성분과 결합하여 조제된다. 당업자에게 잘 알려진 기술이나 반응으로 폴리머를 합성 및/또는 변형하거나 시중에서 구입할 수 있다. 원하는 형상과 크기의 폴리머 입자들은 폴리머를 분말로 분쇄한 다음 분말을 원하는 형상과 크기로 냉간 미분화하여 얻는 것이 바람직하다.
- [0159] 바람직한 실시예에서, 다른 성분들을 함유한 용액을 얻어 폴리머 입자 슬러리와 혼합해, 에멀션을 형성하고, 이를 씻고 여과한 다음 건조시켜 분말을 얻는다. 이 분말을 더 처리(통상 동결건조)하여 예비활성 주사주입물을 형성한다. 이런 예비활성 주사제를 궁극적으로 폴리머 입자의 활성 서스펜션으로 재구성한다.
- [0160] 미세입자나 미세소체를 기초로 한 제품을 만드는데 있어 중요한 단계는 고체형태의 슬러리를 회수하고 최종 제품을 건조시키는 것이다. 이것은 입자 크기가 작을수록 어렵다. 원심분리와 여과를 한 뒤, 진공건조와 동결건조를 하는 표준 방법에는 여러 이송 단계들이 있어서, 제품을 손실하거나 오염시킬 우려가 있고, 오염문제는 무균 처리가 필요할 때 아주 치명적이고, 공지된 표준 방법에 필요한 3, 4일을 견디지 못한다.
- [0161] 본 방법은 슬러리 매질에서 미세소체들을 분리하여 망에서 씻은 다음 회수된 미세소체들을 건조할 수 있다는 점에서 종래의 방법에 비해 유리하다. 미세소체의 원래 특성들이 유지되고 처리시간은 7/8 시간 이내이다.
- [0162] 4. 주사제 사용방법
- [0163] 이상 설명한 주사제는 흉터, 주름 안면지방의 성형치료, 비뇨기과 치료, 또는 요실금이나 산역류를 일으키는 유문조임근 결핍증, 성대마비의 치료, 선천성 기형의 교정 등 다양한 치료시 포유류의 연조직을 팽창시키는 증량제로서 사용될 수도 있다. 보 발명의 주사제는 포유류에 약품을 투여하기 위한 약품운반체로 사용될 수도 있다. 치료하기에 바람직한 포유류는 인간이다.
- [0164] 본 발명의 방법에서, 주사제는 통상 치료하거나 약품처리될 조직에 피내 또는 피하 주사기로 주입된다. 어떤 주사기도 이용할 수 있지만, 카풀스(carpules) 주사기가 바람직하다.
- [0165] 4.1 흉터, 주름, 안면지방손실의 성형치료
- [0166] 본 발명의 주사이식제를 천연두자국이나 흉터(수두, 여드름, 언청이같은 선천적 기형), 주름과 같은 연조직 결함을 부풀리거나 매끄럽게 하는데 사용될 수 있다. 이 이식제는 또한 인간의 안면지방손실을 증대시키는 증량제로도 사용된다.
- [0167] 주사이식제의 효과적 사용을 위한 해부영역은 통상 안면의 피부일 수 있다. 구조적으로 이 피부는 두개의 주요부: 얇은 외피부로서 내부의 두꺼운 연결조직에 부착되고 상피로 구성되는 표피(1)와, 피하지방조직(지방)(2)로 구성된다. 각종 성형 및 지방이영양증 치료를 위해 주사할 부분이 도 1에 도시되어 있는데, 수두를 치료할 부분, 주름을 치료하고 얼굴측면(4)을 모델링하는 더 깊은 부분인 미세안면선(3), 및 지방이영양증을 치료할 더 깊은 부분(5)을 포함한다.
- [0168] 4.2 괄약근 기능저하의(요실금, 유문) 치료
- [0169] 이상 설명한 주사제는 각종 괄약근 기능저하 치료에도 사용할 수 있다. 요실금의 경우, 또는 남자의 전립선 절제 뒤, 요실금 현상을 피하려면 괄약근을 보조하여 요도를 압박할 필요가 있다.
- [0170] 요실금(방광 통제 미흡)에는 여러종류가 있다:
- [0171] 신체운동(기침, 재채기, 운동)으로 인한 스트레스;
- [0172] 예상치 못한 많은 시간(예; 잠잘 때)에 대량 방뇨; 및
- [0173] 이들의 혼합, 즉 스트레스와 방뇨가 같이 일어나는 것.
- [0174] 모든 형태의 요실금은 환자의 연령에 무관하게 치료될 수 있다. 배설억제는 순응적인 수용기와 괄약근 효율에



따라 다른데, 괄약근은 방광경부(6)의 불수의근과 외부괄약근의 수의골격근(7)으로 구성된다.

[0175] 따라서, 본 발명은 이상의 증량제/주사제를 사용해 괄약근인 요도(8)를 크게 국부적으로 압박하여, 증량제의 주사로 요도 직경을 줄이고, 결국 스트레스성 요실금을 없애거나 줄이는 것을 포함한다(도 2A, 2B 참조). 이 경우, 중요한 것은 요도조직이나 요도주변조직에 주사하는 것일 수 있다. 따라서, 도 2B의 사진 삽입물(9-11)로 도시된 것과 같이, 방광경의 도움으로 방광경부(7) 둘레의 조직에 증량제를 주입하여 조직크기를 증가시키는 것이 일반적인 과정이다. 이식제는 체적을 증가시키고 요도를 막아 스트레스성 요실금을 줄인다. 주사는 통상 매년 반복될 수 있다. 주사제를 국부마취제를 사용해 약 반시간 주입할 수 있다.

[0176] 산역류의 경우, 증량제를 이용해 날문괄약근 결핍증을 치료할 수 있다. GERD(gastroesophageal reflux disease)는 위(12)의 위산과 기타 성분이 식도(13)나 횡격막(14)로 들어가는 것을 조정하는 것에 관련된다. 역류현상의 70%는 식도하부 괄약근의 동시 이완중에 일어나거나, 식후 장기간의 이완때문이다. 30%는 하부괄약근의 압박기간동안 일어난다. 주요 증상은 속쓰림(식후 30 내지 60분)이다. GERD는 천식, 만성기침, 후두염, 인후염, 심장에 관련되지 않은 가슴통증을 유발할 수도 있다. GERD는 생활습관의 변화와 의학적 치료를 요하는 만성병이다.

[0177] 따라서, 본 발명은 하부 식도괄약근(15)에 국부적인 압박을 가하는데 증량제/주사제를 이용한다. 따라서, 내시경의 도움으로 하부식도괄약근(15) 부근의 조직에 증량제를 주사해 조직을 팽창시키고(도 3 참조), 괄약근 압력을 정상화시키는 것이 일반적인 과정이다. 이식제는 체적을 증가시키고 괄약근을 단아 역류를 줄인다. 주사는 매년 반복하는 것이 좋다. 국부마취제를 사용해 45분 내지 한시간 동안 주사제를 주입할 수 있다.

[0178] 4.3 발기부전 치료

[0179] 발기부전(ED; erectile dysfunction)이나 지속적인 발기불능은 일반적으로 신체적이거나 심리적 또는 이들 둘다가 원인일 수 있다. 대부분의 남성 발기불능은 심리적이기 보다는 신체적인 원인이 많다. 신체적인 ED는 심각하거나 만성적인 생리적 조건의 결과로서, 신경이나 혈관에 관련된다. 증상의 80%는 신체적 질병에 기인하고, 그중 70%는 동맥이나 혈관 병때문이다. 또, 발기불능이나 부적절한 발기는 모든 연령대의 남성들에게 영향을 준다.

[0180] 따라서, 본 발명에서는 증량제/주사제를 이용해 ED를 치료하는 것도 포함한다. 요도(18), 근배부정맥(19), 심배부정맥(20), 심동맥(21) 도시되어 있는 도 4와 같이, 요도해면체(17)의 길이를 통해 심근막(16)에 직접 증량제를 주입한다.

[0181] 4.4 성대 치료

[0182] 본 발명은 연조직의 형상을 변화시켜 후두 성대 내부에 주사이식제를 주입하는 것도 포함한다.

[0183] 4.5 약제 운반체

[0184] 본 발명은 또한 약학적으로 활성제나 약제의 방출을 제어하는 조성물과 방법에도 관련된다.

[0185] **실시예1:재료**

[0186] 하기하는 재료들을 실시예에서 사용하여 본 발명의 바람직한 구체예를 실시했다. 다른 유사한 재료들도 사용할 수 있다.

[0187] **글리콜산.** Glypure?, 기술등급에서 발견되는 미량의 유기 및 무기 불순물을 최소화한 매우 정제된 형태의 글리콜산을 듀폰 케미칼 솔루션스 엔터프라이즈로부터 구입했다. Glypure?는 70% 글리콜산과 30% 물로 구성된 맑은 수용액이며, 용액의 총 산 명세는 70 - 72 %이고, 전형적인 자유 산은 64.1 % - 66.7 % 이다. Glypure?는 25 °C(77 °F)에서 pH 0.1 및 26 °C(79 °F)에서 1.25 g/cm<sup>3</sup>의 밀도를 나타낸다. 실시예에서, Glypure?는 0.01 %로 더 희석시켰다.

[0188] **폴리락트산.** PURASORB?PL, 매우 순수한 폴리 L-락트산 ((3S-시스)-3,6-디메틸-1,4-디옥산- 2,5 디온 단일중합체)는, PURAC 로 부터 구입했다. PURASORB?PL은 무향기의 물-불용성의 흰색 결정성 고체로서 1.24 kg/l의 밀도; 25 °C의 클로로포름에서 3.5 - 4.5 dl/g의 고유점도, 목표치 3.62dl/g; 170,000 내지 220,000 달톤의 점도로써 결정된 분자량 범위, 목표치 172,000; 특이 광회전 (20 °C에서 클로로포름에서) 약 - 156.6°, 융점 약 170 - 200 °C(차등주사계측기("DSC"), 10 °C/분), 목표치 178.0 - 190.1°C; 약 86.5 J/g의 용융열 (10°C/분, DSC로 결정)을 가진다.

[0189] PURASORB?PL은 헤드 스페이스 기체 크로마토그래피로써 결정된 바 잔류용매 <0.01%를 함유하고, GC로 결정된 바 단량체 <0.1%를 함유한다.

[0190] 물 함량은 칼 피셔(Karl Fisher)법으로 결정했다.

[0191] **히드록시프로필메틸셀룰로오스**. 히드록시프로필메틸셀룰로오스 ("HPMS"), 메틸셀룰로오스 프로필렌글리콜 에테르는 많은 상인들로 부터 구입할 수 있다. 이렇게 구입한 HPMS는 105℃에서 2 시간동안 건조시켰다.

[0192] **D- 만니톨**. D- 만니톨은 결정성 흰색 미세물로서 많은 상인들로 부터 구입할 수 있다. 실시예들에서 사용된 d- 만니톨은 건조 약품에 대해 측정되어 96.0%이상 및 102.0%이하의  $C_6H_{14}O_6$ 를 함유한다. D- 만니톨은 물에 쉽게 용해되고, 알칼리성 용액에 용해되고, 피리딘에 약간 용해되고, 에탄올에 매우 잘 용해되고, 에테르에 실질적으로 용해되지 않는다.

[0193] **이-염기성 인산나트륨**. 이-염기성 인산나트륨은 무수성이거나 수화된 형태이고( 예컨대,  $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ ), 흰색 또는 무색의 과립형 염이다. 실시예들에서 사용되는  $Na_2HPO_4$ 는 건조약품을 참고로 계산되어 98 % 이상 및 100.5 % 이하의 이-염기성 인산나트륨을 함유하고, 물에 쉽게 용해되고, 에탄올에 아주 약간만 용해된다.

[0194] **실시예2: 주사물질의 제조**

[0195] 하기 일반절차를 사용하여 실시예에서 설명한 주사물질을 제조했다.

[0196] **상I: 혼합물의 제조**

[0197] PLA(1 kg)를 무게측정하여 이 - 단계 분쇄 공정에 제공했다. 먼저, PLA(1-PLA에 대해 굵은 중합체 결정체)를  $\pm 5\%$ 의 입증된 손실과 함께  $\pm 150/200 \mu$ 의 분말로 분쇄하여, 약 950 g의 사용하기 좋은 가공된 중합체를 초래한다. -80 °C의 온도(임계치), SCFM 공기@ 70°F & 100 PSIG, 스팀 (lb/hr)@ 700°F & 200 PSIG를 유의하며, 0.20  $\mu$ 의 비율로 여과된 기체  $N_2$ 의 압력에 의해, 이 분말을  $N_2$ 분위기 하에서 냉각 미분화하여 (-80°C) 약 40  $\mu$  - 80  $\mu$  직경 및 약 60  $\mu$  평균직경의 미소구 분말을 얻으며,  $\pm 10\%$ 의 입증된 손실과 함께 ,855 g의 사용하기 좋은 가공된 중합체를 초래한다.

[0198] 그 다음 미소구를 고-유화 기술을 사용하여 소수성 PLA 미소구를 얻었다. 분쇄된 PLA( $\pm 855$  g )를 스텐레스 스틸 용기(거울마감내부)에서 10 l의  $CH_2Cl_2$ (클로로포름)에 용해시켰다. 이 용액에 10 g의 PLA(10 % wt/wt: 클로로포름/나트륨)당 2.6 ml의 1.7M NaCl 및 2 %의 PVA (폴리비닐 알코올)을 첨가했다. 이것을 5분동안 활발하게 회전시켜 유화하여 소수성 구를 얻었다. 회전기에서 생성된 혼합물을 음향실 음향계에 10분간 적용하였다.

[0199] 35 ml의 글리콜산을 350 ml의 생-증류된 미네랄제거수에서 0.01 %로 희석했다(0.1ml).

[0200] HPMC (414.750 g) 및 d-만니톨 (595g)을  $N_2$  분위기하에서 2 l의 클로로포름 및 5 l의 물 (ppi)에 첨가하고, 혼합하여, 부피, 고도 및 온도에 의존하여 약 15분동안 ,회전기에서 활발히 유화시켰다.

[0201] 긴장활성제(폴리옥소에틸렌 솔비탄 모노올레이트( 트윈 80 )(22.5g) 및 PH안정제 (완충제-이염기성 인산나트륨 (0.583 g), 일염기성 인산나트륨(1.166 g))mf  $N_2$  분위기하에서 5 l ppi의 물과 혼합하고 30분동안 활발히 혼합했다.

[0202] **상 II:일체혼합**

[0203] 상기 네개 용액을 압력 가열 탱크로 쏟아 붓고 80 °C에서 (  $N_2$  분위기하에서)가열하여, 용매를 증발시켰다. 가열공정동안 활발한 혼합(700 rpm)을 3시간동안 유지했다. (약 95%의 물을 증발시키고, 잔류물은 슬러지로서, 이 후단계동안 더 동결-건조시켜 실질적으로 모든 물을 제거했다.)

[0204] **상III ; 고체 생성물 분리**

[0205] PharmaSep? 작동장치를 최종 혼합물내에 함유된 모든 고형물의 무균 전달과 혼합물로 부터 유동 장치를 제거하기 위해, 그리고 건조 입자들을 회수하기 위한 깨끗한-공기/진공 적용을 통해 수집된 고형 생성물을 건조하기 위해 사용했다. 이 장치는 건조 전에 세척 및 행굼을 쉽게한다. 행굼을 마치면, 모든 포획된 미소구를 진공 적용과 건조한 공기의 도입을 동시에 하여 건조시켰다. 건조된 미소구는 플러그를 통해 내려받았다.

[0206] 구체적으로, 상II로 부터의 미소구 잔류물/수성 슬러리를 장치를 진동시키면서, 예정된 최적 속도(전형적으로

약 200 g/분)로 입구 또는 공급구를 통해 도입했다. 생성물의 체에서 최적의 이동성을 얻기 위해서, 장치의 조절기를 최대 중량점 100% 및 최소 중량점 90%로 조정했으며, 주 조절 각도는 30 도이고; 이들 계수와 함께 장치는 생성물의 체에서 0.052-인치 수평 진폭, 0.104-인치 수직 진폭, 및 34.7 도의 상각도를 얻었다.

[0207] 상부 막이 사용되며, 이는 150  $\mu$  물질의 체질망을 가지며, 25  $\mu$  체질망인 생성물을 위한 6 -인치 막을 사용했다. 모터의 속도는 1800 rpm으로 고정시켰다. 모든 건조 단계 내내 진동을 유지했다.

[0208] 고체 미소구를 기계를 진동시키면서 최적의 예정 상태로 공급구멍으로 도입했다. 커다란 미소구들은 상부 망에서 수집하고, 크기 40  $\mu$  - 80  $\mu$ 의 미소구들을 생성물의 망에 수집했다. 크기 40  $\mu$  이하의 극미세 미소구를 배출관으로 통하는 장치를 따라 버렸다. 생성물의 망에 수집된 미소구들을 300 ml의 이중 증류수로 5 회 헹구었다. 헹군후에, 수집한 미소구를 유량계에 의해 측정된 질소 분위기 (100 - 299 mL/분)하에, 망 아래 및 상부에서 진공( 22 인치 수은)의 적용에 의해 건조했다.

[0209] 건조기간은 실온에서 7 - 8 시간이다. 건조된 깨끗한 공기(질소)를 도입하여, 습도 및 잔류 용매의 배출을 쉽게 했다. 건조동안 및 고형물을 도입하는 동안 생성물의 망을 통해 지나는 극미세 미소구를 여과 막( 기공 크기 0.45  $\mu$  )으로 수집하고, 진공-건조하고, 분류했다. 손실은 6 -8 %로 입증되었다.

[0210] **과정 조절.** 미소구상에서 건조과정의 효과를 증명하기 위해, 대략 1.6 리터의 고형물을 3개 동일한 부분으로 나누었다.(3개 이차 군)

[0211] **미소구 분석 :** 각각의 이차 군의 미소구를 평가하여, 성분, 습도함량, 입자크기, 표면형태, 질량밀도, 비표면적을 형성했다.

[0212] 습도함량은 습도 분석기를 사용하여 계산했다.

[0213] 평균 미소구 크기의 분포는 레이저 게이지를 사용하여 계산했다.

[0214] 비표면적은 BET 분석기를 사용하여 계산했다.

[0215] 표면형태는 주사전자현미경으로 확인했다.

[0216] **상IV : 병에담기, 동결건조 및 최종생성물 제조**

[0217] 유리병들(7 mm유리/22 직경)을 Vibrio Filter Dryer에서 구한 475.74 mg의 건조 분말로 채우고, 주사가능한 생성물(브로모부틸)을 위한 특별한 고무마개로 단았다. 이후 분말을 - 28℃, 50 마이크로바의 진공압력, 10 ℃의 용해 에서 36시간동안 동결건조했다. 흰색의 균일한 건조 펠릿을 얻었고, 병의 바닥 3분의이를 덮었다. 동결 건조된 주사물을 함유한 승인된 병들을 플라스틱(PVC) 및 알루미늄 보안고리로 밀봉하고, 감마선( $\lambda$ )으로 멸균했다.

[0218] **실시예 3: 모범 배합물들**

[0219] 동결건조된 병이 함유한다:

성분	질량(mg)	%
글리콜산(GA)	0.07	0.01
폴리아세트산(PLA)	200.00	40.81
히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)	118.33	24.14
D-만니톨 아피로겐	170.00	34.69
pH안정화제(이염기성 인산나트륨 완충액)	0.50	0.10
계면활성화제(트윈 80)	1.20	00.24
<b>총</b>	<b>490.10</b>	<b>99.99</b>

[0221] 이것은 주사가능한 제제를 위해 5.5 ml의 이중 증류수와 함께 순간적으로 활성화 하여 하기 주사가능한 물질을 생산한다:

성분	질량(mg)	%
글리콜산(GA)	0.07	0.0012
폴리아세트산(PLA)	200.00	3.34
히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)	118.33	1.98

D-만니톨 아피로겐	170.00	2.84
pH안정화제(이염기성 인산나트륨 완충액)	0.50	0.0083
계면활성화제(트윈 80)	1.20	0.02
이중 증류수	5,500	91.82
총	5,599.10	100.00

[0223] **실시예 4 :동물 및 임상연구**

[0224] 주사가 가능한 이식물 및 체적화제를 동물연구 및 임상시도에 사용하여 효과 및 안전성을 결정했다.

[0225] 하기 일반 절차를 명세서에 기술된 주사가 가능한 이식물 및 체적화제를 사용하는 미용절차 및 지질성을 평가하는 임상적인 연구에 사용했다. 적용전에, 수술용 비누와 요오드로 처리될 부위를 철저히 무균 세척하고, 처리될 부위를 표시했다. 26 게이지 바늘의 3 ml 주사기를 사용했다(바늘을 사용후 파괴한다). 치료 유형에 따라 국소 또는 부분 마취를 할 수 있다. 예를들어, 물 내 2 % 리도케인은 국소마취 또는 분기 신경의 차단(피하 또는 구강 점막에 대한 침투)을 통증완화를 위해 사용할수 있다. 주사가 가능한 이식물은 고안된 얼굴의 사분면에 45 ° - 55 ° 의 각도로 바늘로 주사했다. 환류를 실시하여 혈관이 상하지 않음을 확실시했다. 얼굴의 사분면에 "터널화" (즉, 동시에 생성물이 주사되고, 바늘을 천천히 바꾸어 ,생성물이 남아있는 터널을 형성한다) 및 "그릴" ( 즉, 열십자 형태의 터널화)을 사용하여 침투시켰다. 약 10 % 20 %의 접촉- 수정이 생성물을 분배하기 위해 상기 부위에 부드럽게 마사지 하면서 수행되었다. 얼음 팩을 5 - 10 분간 제공하여,침투면의 출혈 및 부종을 피했다.

[0226] **동물에서 임상 시도:**

[0227] 동물연구를 2000년 10월에서 2001년 2월까지 실시했다. 사용된 동물은 실험 쥐 (48)이고, 각 8마리 쥐 6개 군으로 나누었다. 6개 군의 각 8마리를 실시예3의 글리콜산과 폴리아세트산의 구성 배합물 0.2 cc의 투여량으로 4가지 다른 몸 부분에 주사했다. 이어서, 각 군당 2 마리씩의 4개 아군으로 나누었다.

[0228] 프로그램을 시작한뒤, 3일 뒤, 15일 뒤, 45일 뒤, 90일 뒤에 조정을 했다. 조정기간에, 각 조직에서 8회 생체검사를 했다. 목적은 염증, 섬유증, 인캡슐레이션, 흡수와 같은 반응을 검출하는데 있었다.

[0229] 치료하기로 지정된 신체부위는 진피; 점막; 연골; 피하세포조직; 근육; 골막과 뼈였다.

[0230] 모든 쥐에 국제표준에 따른 표시를 하였다.

[0231] 진피, 피하세포조직, 점막, 근육에서의 흡수에 대한 조직반응은 첫번째 날에는 최소였는데, 이는 이물질이 외부 세포형태로 발견되었기 때문이다.

[0232] 더 긴시간동안 흡수율은 점차 증가되었는데, 이물질에 대한 세포간반응에 의해 판단했다.

[0233] 연골에서의 반응에 대해, 식세포작용의 적극적 데이터가 부드러운 인접 조직에서 발견되었다. 연골은 그대로였고 연골세포에서 어떤 흡수도 보고되지 않았다.

[0234] 골막과 뼈에서는 이물질(PLA)이 세포간 형태로 존재함이 관찰되었다. 뼈에서는 아무 물질이 발견되지 않았다.

[0235] 조직반응 결과, GA와 PLA는 생체흡수됨이 밝혀졌다. 흡수는 천천히 일어나는데, 이는 90일 기간 끝에 세포외 이물질이 발견되었기 때문이다. 흡수율은 세포내 형태로 물질이 나타나는 것으로 결정되었다. 물질의 농도가 높을수록 오랫동안 발견되었는데 주로 부드러운 조직(진피, 피하세포조직, 근육, 점막)에서 그렇다. 골막에서는 흡수율이 낮았다. 연골이나 뼈에서는 흡수가 전혀 없었다.

[0236] **글리콜산을 돼지쥐에 실험한 결과:**

[0237] 예비테스트에서, 39마리의 돼지쥐를 이용해 피내주사용 제품농축물을 형성했다. 모든 동물은 성체였고 성은 고려하지 않았다. 이들 동물을 4개의 케이스로 나눠, 각각 9, 10, 10, 10마리로 구분했다. 프로필 글리콜 수용액에 글리콜산을 용해했다. 3일 및 7일 뒤에 측정했다.

[0238] 0.1%의 0.1ml의 양에서, 3일째 조직괴사가, 7일째 궤양이 나타났다.

[0239] 0.3%의 0.1ml의 양에서, 3일째 명백한 부종이, 7일째 epydermolyse와 부종이 나타났다.

[0240] 0.2%의 0.1ml의 양에서, 3일째 hyperaemia가, 7일째 정상조직이 나타났다.



[0241] 0.01%의 0.1ml의 양에서, 동물의 40%가 최소부종과 부종없는 hyperaemia, 나머지 60%는 hyperaemia가 나타나지 않았다.

[0242] 실험 결과, 글리콜산 양은 0.02 내지 0.01 %가 적합하고 후자가 이상적임이 밝혀졌다.

[0243] 인간에 대한 글리콜산 실험 결과:

[0244] 35명의 인간환자에게 0.01%의 글리콜산 5ml를 피내주사했다. 충혈, 부종 또는 반상출혈을 띠는 조직에서 역반응이 전혀 보고되지 않았다. 콜라겐 합성과 면역조절자가 조직에 미치는 것보다 더 심한 반응을 보이는 레티노이드와의 비교한 결과, 글리콜산은 낮은 국부 독성을 보이고 체계적인 영향 등은 전혀 보이지 않았다.

[0245] **인간의 안면 지방이영양증 치료 결과:**

[0246] 인간에 대해 치료실험을 하여, 주사시식제가 안전하고, 생체흡수성이며, 수용체(예; 환자의 안면 지방이영양증)에 의해 쉽게 동화됨을 보이도록 하였다.

[0247] 사용량: 각 환자에 투여된 양은 1, 2 약병이었다. 각각의 약병에는 동결건조물 490.1mg이 들어있고, 이들에는 5.5ml의 주사물이 5,990.1mg의 약병에 대해 들어있다. 적용된 면적과 사용량은 다음과 같다:

지방이영양증	감염부위	지방손실	기간	투여량	주사부위
증상이 약한5명의 환자	뺨	10-20%	2	3-4cc	얇은 피내
중간증상 12명의 환자	뺨, 깊은 스마일라인, 비샤지역	20-30%	3	4-5cc	얇은 피내와 깊은 피내
심각한 환자 10명	비샤지역, 깊은 스마일라인, 내 부하악골, frontal temporal, malar temporal	30-50%	4	5-8cc	얇은 피내와 깊은 피내 & 피하
극히 심한 5명	비샤지역, 깊은 스마일라인, 내 부하악골, frontal temporal, malar temporal	50%	5	6-10cc	얇은 피내와 깊은 피내 & 피하

[0249] 첫번째 기간 이후, 26명의 환자는 12시간 미만 지속된 부종을 보였는데, 이는 마취제와 바늘을 통해 조직에 침투한 이물체의 존재 때문이었다. 1명의 호나자만이 반상출혈을 보였다.

[0250] 두번째 기간 뒤, 11명의 환자에게서 부종이 보였고, 역반응, 알러지, 기타 불편함은 없었다.

[0251] 세번째 기간 뒤, 8명의 환자에게 부종이 보였고, 1명의 환자는 48시간내에 흡수되는 약한 부종을, 1명의 환자는 순한 반상출혈을 보였다.

마지막 기간 뒤의 기간	안면윤곽 교정	부작용	흡수율 %
30일	75%	0	0
90일	85%	0	2
120일	100%	0	3
180일	80%	0	10

[0253] 일례로, 한명의 환자에게서 보인 회복율은 아래와 같다:

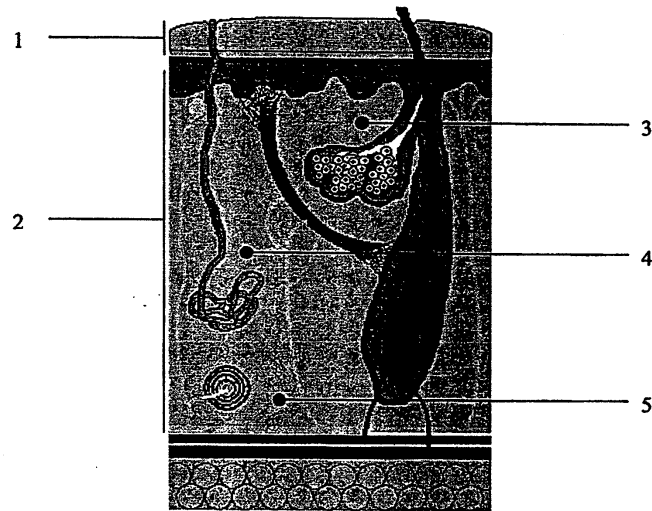
날짜	구역	좌측뺨	우측뺨
1차 치료	표피	0.07cm	0.05cm
2001.5.14	진피	0.29cm	0.22cm
3차 치료 뒤	표피	0.08cm(+0.01cm)	0.07cm(+0.02cm)
2001.7.2	진피	0.33cm(+0.04cm)	0.30cm(+0.08cm)

### 도면의 간단한 설명

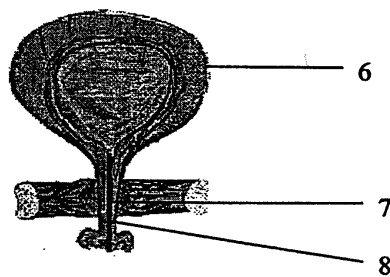
- [0075] 이하, 첨부 도면들을 참조하여 본 발명에 대해 자세히 설명한다.
- [0076] 도 1은 성형을 위한 진피의 주사부위를 보여주는 도면;
- [0077] 도 2A, 2B는 요실금 치료를 위한 주사부위
- [0078] 도 3은 하부 식도 괄약근 기능저하 치료를 위한 주사부위;
- [0079] 도 4는 발기부전 치료를 위한 주사부위.

### 도면

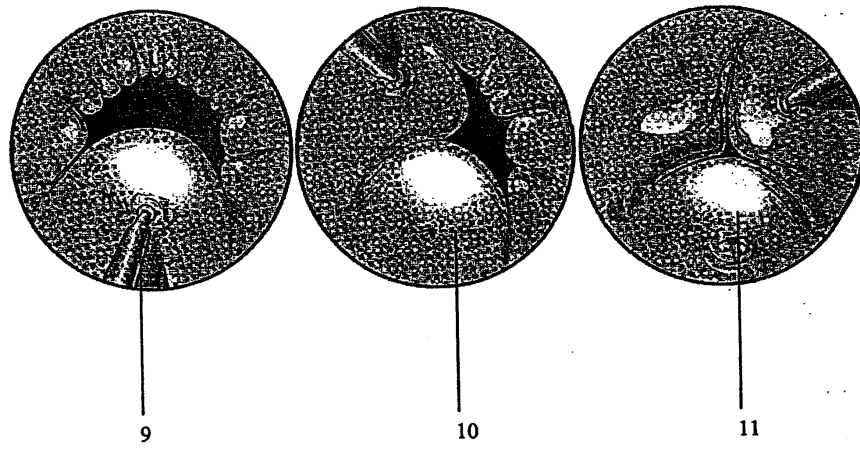
도면1



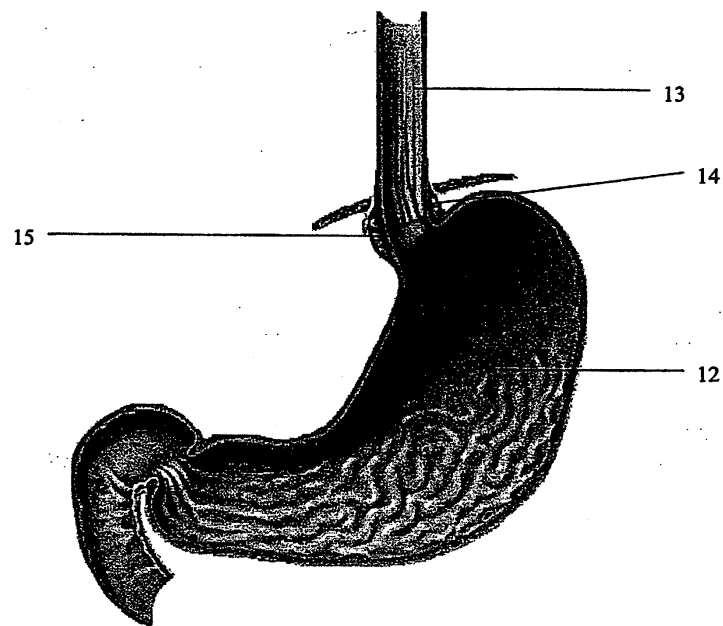
도면2a



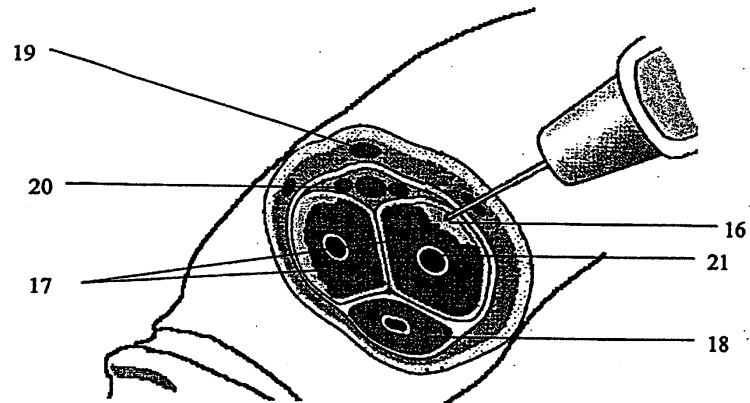
도면2b



도면3



도면4



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 제1항

【변경전】

평균 직경 20  $\mu$  내지 120  $\mu$

【변경후】

평균 직경 20 $\mu$ m 내지 120 $\mu$ m