

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2022년 3월 3일 (03.03.2022)



(10) 국제공개번호  
WO 2022/045823 A1

- (51) 국제특허분류:  
*A61K 8/85* (2006.01)      *A61Q 19/00* (2006.01)  
*A61K 8/90* (2006.01)      *A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 8/84* (2006.01)      *A61K 8/02* (2006.01)  
*A61K 8/73* (2006.01)      *A61K 31/765* (2006.01)  
*A61K 8/04* (2006.01)

- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/011507  
(22) 국제출원일: 2021년 8월 27일 (27.08.2021)  
(25) 출원언어: 한국어  
(26) 공개언어: 한국어

- (30) 우선권정보:  
10-2020-0110235 2020년 8월 31일 (31.08.2020) KR  
10-2021-0112934 2021년 8월 26일 (26.08.2021) KR

- (71) 출원인: 주식회사 바임 (VAIM CO.,LTD.) [KR/KR];  
29055 충청북도 옥천군 옥천읍 의료단지길 79, 103,  
Chungcheongbuk-do (KR).

- (72) 발명자: 김근풍 (KIM, Gun Poong): 33027 충청남도 논  
산시 별곡면 만어1길 330, Chungcheongnam-do (KR). 서  
석배 (SEO, Suk Bae); 06732 서울시 서초구 효령로72길  
57, A-1905, Seoul (KR). 이견필 (LEE, Kun Pil); 34379  
대전시 대덕구 대전로1185번길 30, 103-1102, Daejeon  
(KR).

- (74) 대리인: 특허법인 플러스 (PLUS INTERNATIONAL IP  
LAW FIRM); 35209 대전시 서구 한밭대로 809, 10층,  
Daejeon (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국  
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,  
ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,  
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

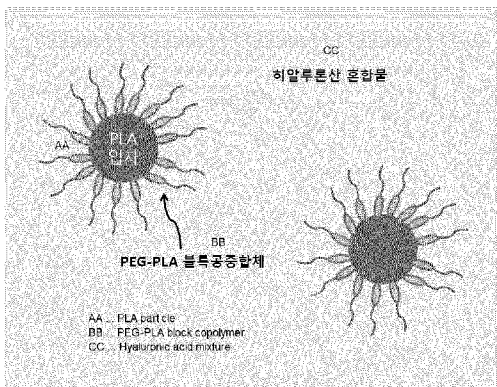
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역  
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,  
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유  
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:  
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: BIODEGRADABLE POLYMER DISPERSION, COMPOSITION COMPRISING SAME, AND SKIN IMPROVEMENT SYSTEM

(54) 발명의 명칭: 생분해성 고분자 분산체, 이를 포함하는 조성물 및 피부 개선용 시스템



(57) Abstract: The present invention relates to a biodegradable polymer dispersion comprising a lactic acid-based polymer, a block copolymer (PEG-PLA) containing a lactic acid-based polymer and polyethylene glycol, and a hyaluronic acid mixture, in which the biodegradable polymer dispersion itself has excellent physiological activity, has excellent dispersion stability of the lactic acid-based polymer, and can effectively carry an active ingredient. Also, the present invention relates to the provision of a composition comprising the biodegradable polymer dispersion and a skin improvement system.

(57) 요약서: 본 발명은 락트산계 중합체, 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체(PEG-PLA) 및 히알루론산 혼합물을 포함하고, 그 자체로도 우수한 생리활성을 가지며, 상기 락트산계 중합체의 분산 안정성이 우수하며, 유효성분의 효과적인 담지가 가능한 생분해성 고분자 분산체에 관한 것이다. 또한, 상기 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 조성물 및 피부 개선 시스템을 제공하는 것에 관한 것이다.



WO 2022/045823 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 생분해성 고분자 분산체, 이를 포함하는 조성물 및 피부 개선용 시스템

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 생분해성 고분자 분산체, 이를 포함하는 조성물 및 피부 개선용 시스템에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 피부는 표피, 진피 및 피하조직으로 이루어진다. 진피는 표피와 피하조직 사이의 층으로서, 표피에는 없는 혈관, 콜라겐, 엘라스틴 섬유, 모공, 입모근, 피지선, 한선, 여러 가지 감각신경, 섬유아세포 및 대식세포 등이 존재하며 피부 중 가장 많은 부위를 차지한다. 유효성분(활성 성분)의 경피흡수를 통해 피부상태를 개선하기 위해서는 표피에 존재하는 피부 장벽층을 투과하여야 한다. 그러나 대부분의 유효성분들이 장벽층을 투과하지 못하고 피부의 심층 조직으로 전달되지 못하기 때문에 유효성분의 경피흡수를 증진시키기 위해 화학적 흡수 촉진제의 사용, 장벽층 내에 물리적으로 미세기공을 형성하는 방법 또는 이온영동을 통해 전달시키는 방법들이 고려되어 왔다.
- [3] 한편 피부흡수가 어려운 유효 성분의 침투 및 투과를 증진시키기 위해 제제학적인 접근이 폭넓게 연구되어 왔으며, 특히 콜로이드나 나노 입자와 같은 약물전달시스템의 개발 또는 제형적 접근방법이 집중적으로 연구되었다.
- [4] 약물전달시스템에 기반한 유효 성분 전달 시스템으로는, 리포솜(liposome), 양이온성 고분자, 양자점, 자성입자 또는 금 나노입자 등의 나노입자들이 연구되었고, 이러한 전달 시스템은 세포 내로의 흡수를 촉진시키도록 설계되었다. 리포솜의 경우, 물리적 자기조립체로서 타겟팅 성능을 가지도록 설계가 용이한 장점을 가지지만, 전달 시스템의 콜로이드 안정성이 떨어지며, 주로 피부 장벽층에서의 확산에 의한 유효성분의 전달에 의존한다. 또한, 양이온성 고분자, 양자점, 금 나노입자 등을 이용하는 경우, 세포 독성이 일부 존재하고, 유효물질의 효과적인 전달이 용이하지 않으며, 전달 시스템이 생분해성을 가지지 않는 단점이 존재한다.
- [5] 이러한 문제를 해결하기 위하여, 최근 생분해성(biodegradable) 고분자를 이용한 담체 안에 유효 성분을 봉입함으로써, 유효 성분을 전달하거나 방출을 제어하는 시스템이 연구되고 있다. 그러나, 주로 분자량이 작은 유효성분을 봉입하는 데 적합하며, 고분자량의 유효성분을 봉입하는 경우, 유효 성분의 방출 제어가 어렵고, 초기 과다방출과 같은 문제점을 가지고 있다. 더욱이, 피하 및 근육 내 주사를 위한 용도로 활용되고 있어, 피부 외용제로서의 적용에는 부적합한 실정이다.
- [6] 따라서 피부 외용제로서도 적합하며, 세포 내에서의 생리활성의 극대화 및

유효성분의 효율적인 전달이 가능한 유효성분 전달 시스템이 요구되고 있다.

[7] [선행기술문헌]

[8] (특허문헌 1) 한국 공개특허공보 제10-2019-0095088호(2019.08.19.)

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

[9] 본 발명의 목적은 락트산계 중합체 및 이를 포함하는 조성물을 제공하는 것으로, 구체적으로 락트산계 중합체 입자의 표면에 위치하는 락트산계 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체(PEG-PLA) 및 히알루론산 혼합물을 포함하고, 그 자체로 피부에 침투하여 생리활성을 가지는 생분해성 고분자 분산체를 제공하는 것이다. 또한, 상기 락트산계 중합체 입자의 내부에 유효 성분을 포함하여, 피부의 심층으로의 유효 성분의 효과적인 전달이 가능한 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

[10] 본 발명의 다른 목적은 유효성분의 피부흡수를 증진시킬 수 있도록, 상기 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 장치를 포함하는 피부 개선용 시스템을 제공하는 것이다.

### 과제 해결 수단

[11] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명은 락트산계 중합체, 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체 및 히알루론산 혼합물을 포함하는 생분해성 고분자 분산체인 것을 특징으로 한다.

[12] 본 발명의 일 양태로서 상기 생분해성 고분자 분산체는 평균입도가 0.01 내지 30  $\mu\text{m}$ 인 구형의 입자인 것일 수 있다.

[13] 본 발명의 일 양태로서 상기 락트산계 중합체는 중량평균분자량이 10,000 내지 1,000,000 g/mol 인 것일 수 있다.

[14] 본 발명의 일 양태로서 상기 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체는 중량평균분자량이 2,000 내지 60,000 g/mol인 것일 수 있다.

[15] 본 발명의 일 양태로서 상기 락트산계 중합체와 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체의 중량비는 1 : 1 내지 20 : 1인 것일 수 있다.

[16] 본 발명의 일 양태로서 상기 히알루론산 혼합물은 히알루론산, 암모늄 치환 히알루론산 및 중량평균분자량 8,000 g/mol 미만의 히알루론산 올리고머를 포함하는 것일 수 있다.

[17] 본 발명의 일 양태로서 상기 히알루론산 혼합물의 전체 중량에 대하여 고분자량 히알루론산은 50 내지 90 중량%, 암모늄 치환 히알루론산은 1 내지 10 중량%, 히알루론산 올리고머는 10 내지 35 중량%로 포함하는 것일 수 있다.

[18] 본 발명의 일 양태로서 상기 히알루론산 혼합물과 락트산계 중합체의 중량비는 1 : 3 내지 1 : 20인 것일 수 있다.

[19] 본 발명의 일 양태로서 상기 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는

블록 공중합체(PEG-PLA)는 상기 락트산계 중합체를 포함하는 입자의 표면에 위치하는 것일 수 있다.

[20] 본 발명의 다른 일 양태는 상기 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 화장료 조성물인 것을 특징으로 한다.

[21] 본 발명의 다른 일 양태는 상기 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 피부 외용제 조성물인 것을 특징으로 한다.

[22] 본 발명의 다른 일 양태는 상기 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 약학 조성물인 것을 특징으로 한다.

[23] 본 발명의 일 양태로서 상기 생분해성 고분자 분산체는 상기 락트산계 중합체를 포함하는 입자의 내부에 유효성분을 포함하는 것일 수 있다.

[24] 본 발명의 또 다른 일 양태는 상기 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 장치를 포함하는 피부 개선용 시스템인 것을 특징으로 한다.

### 발명의 효과

[25] 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체는 히알루론산 혼합물을 포함하는 수상에 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체(PEG-PLA)가 표면에 위치하는 입자 형태의 락트산계 중합체가 분산된 형태로 포함됨으로써, 우수한 분산 안정성을 가지며, 락트산계 중합체의 입자 크기의 제어가 가능하며, 그 자체로 피부에 침투하여 생리활성을 가지는 장점을 가진다.

[26] 또한, 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체는 유효 성분을 포함하여, 피부 또는 기타 장벽을 통해 유효 성분을 효과적으로 전달할 수 있다. 구체적으로, 상기 유효 성분은 친수성과 소수성의 유효 성분을 모두 포함할 수 있어, 우수한 생리활성 및 치료 또는 개선의 효과를 구현할 수 있는 장점을 가진다. 더욱이, 상기 생분해성 고분자 분산체의 락트산계 중합체 입자의 내부에 유효 성분을 더 포함함으로써, 유효 성분의 지속적 방출을 제어할 수 있다.

[27] 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체는 플라즈마 장치에 의하여 생리활성 효과 및 피부 침투력이 더욱 향상되어 우수한 피부 개선 효과를 가진다.

### 도면의 간단한 설명

[28] 도 1은 본 발명의 실시예 1에 따른 생분해성 고분자 분산체를 나타낸 모식도이다.

[29] 도 2 내지 도 18은 본 발명의 실시예들 및 비교예들에 따른 생분해성 고분자 분산체의 공초점 현미경(Confocal microscopy), 주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscope, SEM) 사진을 나타낸 것이다.

[30] 도 19는 본 발명의 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체의 인간 진피 섬유아세포에서의 세포 독성을 확인한 결과 그래프이다.

[31] 도 20은 본 발명의 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체의 인간 진피 섬유아세포에서의 플라즈마 처리 전후 프로콜라겐 합성능을 평가한

- 그래프이다.
- [32] 도 21은 본 발명의 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체의 인간 진피 섬유아세포에서의 플라즈마 처리 전후 MMP-1 억제능을 평가한 그래프이다.
- [33] 도 22은 본 발명의 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체의 인간 진피 섬유아세포에서의 플라즈마 처리 전후 엘라스타제 저해율을 평가한 그래프이다.
- [34] 도 23a는 본 발명의 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체의 인간 진피 섬유아세포에서의 플라즈마 처리 전후 콜라겐 발현량을 나타낸 이미지이다.
- [35] 도 23b는 본 발명의 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체의 인간 진피 섬유아세포에서의 플라즈마 처리 전후 엘라스틴 발현량을 나타낸 이미지이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [36] 이하 첨부된 도면들을 포함한 구체예 또는 실시예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 다만 하기 구체예 또는 실시예는 본 발명을 상세히 설명하기 위한 하나의 참조일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며, 여러 형태로 구현될 수 있다.
- [37] 또한 달리 정의되지 않는 한, 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업자 중 하나에 의해 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에서 설명에 사용되는 용어는 단지 특정 구체예를 효과적으로 기술하기 위함이고 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [38] 또한 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 특별한 지시가 없는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도할 수 있다.
- [39] 또한 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [40] 본 발명에서 사용되는 용어 '락트산계 중합체 입자'는 '락트산계 중합체를 포함하는 입자'와 동일한 의미로 사용된 것이다.
- [41] 본 발명에서 사용되는 용어 'PEG-PLA 블록 공중합체'는 '락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체'의 보다 구체화된 의미로 사용된 것이다.
- [42] 본 발명에서 사용되는 용어 '조성물'은 '화장료 조성물', '피부 외용제 조성물' 또는 '약학 조성물'을 포함하는 의미로 사용된 것이다.
- [43] 본 발명에서 사용되는 용어 '분산체'는 '수상에서 형성된 분산체'를 의미하는 것이고, '생분해성 고분자 분산체'를 포함하는 의미로 사용된 것이다.
- [44] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명은 생분해성 고분자 분산체, 이를 포함하는

조성물 및 피부 개선용 시스템을 제공한다.

- [45] 본 발명자는 우수한 생리활성을 가지고, 피부 장벽 내부로의 침투가 우수하여, 효과적인 피부 개선 또는 치료가 가능하고, 생체 내에서의 독성이 없는 전달 시스템에 관한 연구를 심화하였다. 이에 따라, 락트산계 중합체, 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체(PEG-PLA 블록 공중합체) 및 히알루론산 혼합물을 포함하는 생분해성 고분자 분산체를 통해, 상기와 같은 효과를 구현할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.
- [46] 이하, 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체에 대해 상세히 설명한다.
- [47] 본 발명의 일 양태에 따른 생분해성 고분자 분산체는, 락트산계 중합체, 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체 및 히알루론산 혼합물을 포함하는 것일 수 있다.
- [48] 상기 락트산계 중합체는 락트산을 구조단위에 포함하는 중합체를 의미하는 것이며, 상기 락트산은 L-락트산, D-락트산 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 락트산 단위는 락트산계 고분자를 구성하는 모든 단량체 성분 100 mol%에 대하여 50 mol% 이상으로 포함하는 것일 수 있고, 구체적으로는 60 mol% 이상일 수 있고, 더욱 구체적으로는 70 mol% 이상으로 포함하는 것일 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 락트산계 중합체는 폴리락트산(Poly(lactic acid), PLA), 폴리락트산-글리콜산 공중합체(Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) 등을 포함하는 것일 수 있고, 바람직하게는 폴리락트산(Poly(lactic acid), PLA)인 것일 수 있다.
- [49] 상기 락트산계 중합체는 중량평균분자량이 10,000 내지 1,000,000 g/mol인 것일 수 있고, 구체적으로 13,000 내지 500,000 g/mol인 것일 수 있으며, 더욱 구체적으로는 15,000 내지 250,000 g/mol인 것일 수 있다.
- [50] 상기 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체는, 락트산계 중합체와 폴리에틸렌글리콜 단위를 포함하는 중합체를 의미하는 것일 수 있고, 구체적으로 락트산계 중합체와 폴리에틸렌글리콜의 이중 블록 공중합체(PEG-PLA 블록공중합체)인 것일 수 있다. 이때, 상기 락트산계 중합체는 소수성(hydrophobic)을 갖고, 폴리에틸렌글리콜은 친수성(hydrophilic)을 가져, 양친성 특성을 가지는 것일 수 있다.
- [51] 상기 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체에서 상기 락트산계 중합체는 L-락트산, D-락트산 및 L,D-락트산으로 이루어진 군에서 선택된 단량체의 중합체일 수 있고, 중량평균분자량이 1,000 내지 40,000 g/mol인 것일 수 있으며, 구체적으로는 1,500 내지 30,000 g/mol일 수 있다. 상기 블록 공중합체는 중량평균분자량이 2,000 내지 60,000 g/mol일 수 있고, 상기 블록 공중합체에서의 폴리에틸렌글리콜은 중량평균분자량이 1,000 내지 20,000 g/mol인 것일 수 있고, 구체적으로는 3,000 내지 15,000 g/mol인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 블록 공중합체에서 락트산계 중합체 블록과 폴리에틸렌글리콜 블록의 중량비는 95 : 5 내지 50 : 50, 구체적으로 90 : 10 내지

70 : 30, 더욱 구체적으로 90 : 10 내지 80 : 20일 수 있다.

- [52] 상기 락트산계 중합체와 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체는 중량비로 1 : 1 내지 20 : 1인 것으로 포함되는 것일 수 있다. 상기 중량범위의 락트산계 중합체와, 블록 공중합체를 함께 포함함에 따라 본 발명의 락트산계 중합체 입자의 입도 제어성 및 분산 안정성이 향상될 수 있고, 후술하는 히알루론산 혼합물과의 혼화성이 향상되어 더욱 바람직할 수 있다. 또한, 상기 락트산계 중합체과 블록공중합체의 중량비를 조절함에 따라, 수상에서 형성하는 분산체의 크기 및 형상을 조절할 수 있다.
- [53] 보다 구체적으로 상기 락트산계 중합체와 블록 공중합체의 중량비가 1 : 1 내지 6 : 1인 경우, 상기 분산체의 크기가 0.01 내지 4  $\mu\text{m}$ 의 미립자로 제조될 수 있고, 상기 미립자의 내부에는 락트산계 중합체가 고밀도로 충전된 구형의 형상을 가지는 것일 수 있다.
- [54] 상기 락트산계 중합체와 블록 공중합체의 중량비가 6 : 1 내지 9 : 1인 경우, 상기 분산체의 형태가 구형 또는 한 방향으로 신장된 형태의 타원형 입자가 제조될 수 있으며, 상기 중량비가 9 : 1 내지 15 : 1인 경우, 분산체의 내부에 기공이 형성된 구형 또는 타원형의 형상을 가질 수 있다.
- [55] 상기 락트산계 중합체와 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체가 포함되어 수상에서 형성하는 분산체는 구형 또는 타원형의 입자인 것일 수 있고, 상기 입자는 평균입도가 0.01 내지 30  $\mu\text{m}$ 일 수 있고, 구체적으로는 0.1 내지 20  $\mu\text{m}$ 인 것일 수 있다.
- [56] 락트산계 중합체 단독으로 사용된 분산체의 경우 평균입도는 제조공정에 따라 미립화가 가능할 수 있으나 다분산도가 높고 분산체의 재연성이 떨어지는 문제가 있다. 그에 반해 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체는 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체가 포함됨에 따라, 제조방법에 따라 매우 높은 재연성을 가지며 높은 에너지를 가하지 않더라도 미립화가 가능하며, 입자의 분산도가 높은 장점을 가진다.
- [57] 상기 히알루론산 혼합물은 히알루론산, 암모늄 치환 히알루론산 및 히알루론산 올리고머의 3 종류의 히알루론산 혼합물을 의미하는 것일 수 있다.
- [58] 상기 히알루론산 혼합물에서, 상기 히알루론산은 중량평균 분자량 1,000,000 g/mol 내지 3,000,000 g/mol, 구체적으로는 1,200,000 g/mol 내지 2,200,000 g/mol의 고분자량의 히알루론산인 것일 수 있고, 상기 히알루론산 혼합물 전체 중량에 대하여 55 내지 90 중량%로 포함되는 것일 수 있고, 구체적으로 65 내지 85 중량%로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [59] 상기 암모늄 치환 히알루론산은 히알루론산의 수산기의 수소 원자 중 일부 또는 전부가 4급 암모늄 양이온기를 갖는 기로 치환된 것을 의미하는 것일 수 있고, 중량평균 분자량이 300,000 g/mol 내지 1,000,000 g/mol, 구체적으로 500,000 g/mol 800,000 g/mol인 것일 수 있고, 상기 히알루론산 혼합물 전체 중량에 대하여 1 내지 10 중량%로 포함되는 것일 수 있고, 구체적으로 3 내지 8 중량%로

포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [60] 상기 히알루론산 올리고머는 히알루론산의 가수분해된 상태를 의미하는 것일 수 있고, 중량평균 분자량이 8,000 g/mol 미만인 것일 수 있고, 구체적으로는 5,000 g/mol 미만의 저분자량의 히알루론산을 의미하는 것일 수 있고, 하한은 제한되지는 않으나, 800 g/mol 이상인 것일 수 있다. 상기 히알루론산 올리고머는 히알루론산 혼합물 전체 중량에 대하여 10 내지 35 중량%로 포함되는 것일 수 있고, 구체적으로 13 내지 30 중량%로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [61] 상기 히알루론산 혼합물과 락트산계 중합체의 중량비는 1:3 내지 1:20인 것일 수 있고, 구체적으로 1:4 내지 1:16인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [62] 상술한 바와 같은 서로 다른 3종의 히알루론산의 혼합물을 사용함에 따라 후술하는 생분해성 고분자 분산체의 락트산계 중합체 입자의 분산 안정성을 더욱 향상시킬 수 있다. 특히 히알루론산 혼합물이 락트산계 중합체 입자와 결합됨에 따라 피부 장벽층과의 상호작용이 현저하게 향상될 수 있다. 통상적인 락트산계 중합체는 결정성이 높고 피부 장벽층을 구성하는 지질층과 낮은 상호작용을 가져 피부 장벽층에 흡착 또는 투과 특성이 현저하게 낮은 것으로 알려져있다. 그러나 히알루론산 혼합물이 락트산계 중합체 입자와 혼합되어, 락트산계 중합체 입자의 표면을 수화시켜 락트산계 중합체 입자가 피부 장벽층과 상호작용이 현저하게 향상되어 피부 장벽층에 강하게 흡착되거나 투과될 수 있다. 이에 따라 생분해성 고분자 분산체를 피부에 적용시, 피부 세포의 탄력 개선, 노화 억제 및 피부 세포의 성장 촉진 등의 생리활성을 더욱 향상시킬 수 있어 바람직하다.
- [63] 본 발명의 바람직한 일 양태에 따른 생분해성 고분자 분산체는, 도 1에서와 같이, 히알루론산 혼합물을 포함하는 연속상 상에 락트산계 중합체 입자가 분산되어 있고, 상기 락트산계 중합체 입자의 표면에 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체가 위치하는 것일 수 있다. 보다 구체적으로 상기 블록 공중합체는 소수성의 락트산계 중합체 부분이 상기 락트산계 중합체 입자를 향하는 형태로 위치하고, 친수성인 폴리에틸렌글리콜이 연속상을 향하는 형태로 위치한다. 이때, 연속상을 형성하는 3종류의 서로 다른 히알루론산을 혼합한 히알루론산 혼합물에 의하여, 상기 블록 공중합체의 소수성 부분인 락트산계 중합체 부분이 입자의 표면에 더욱 조밀하게 위치할 수 있으며, 친수성 부분인 폴리에틸렌글리콜에 의하여 우수한 분산 안정성을 구현할 수 있어, 연속상 내에 분산상인 다량의 락트산계 중합체 입자를 수용할 수 있어 더욱 바람직할 수 있다. 이에 따라 상기 생분해성 고분자 분산체에 후술하는 유효 성분을 각각의 상에 독립적으로 포함할 수 있어 더욱 바람직할 수 있다.
- [64] 이하, 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체의 제조방법에 대해 상세히

설명한다.

- [65] 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체의 제조방법은, 폴리락트산계 중합체와 블록공중합체를 용매에 용해시켜 고분자 용액을 제조하는 단계; 히알루론산 혼합물과 물을 혼합한 수용액을 제조하는 단계; 상기 고분자 용액에 수용액을 혼합하여 분산액을 제조하는 단계; 상기 분산액에서 용매를 제거하는 단계;를 포함하는 것일 수 있다.
- [66] 상기 고분자 용액을 제조하는 단계는 상술한 폴리락트산계 중합체와 블록공중합체를 용매에 용해시켜 제조하는 것일 수 있고, 상기 용매는 물에 대해 혼화성을 가지는 유기용매이면 제한되지 않으나, 구체적으로 아세톤(Acetone), 에탄올(Ethanol), 아세트산(Acetic acid), N,N-디메틸포름아마이드(N,N-Dimethylformamide) 및 N,N-디메틸아세트아마이드(N,N-Dimethylacetamide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상의 혼합물일 수 있고, 바람직하게는 아세톤(Acetone)을 사용하는 것일 수 있다.
- [67] 상기 고분자 용액 전체 중량에 대하여, 상기 용매는 70 중량% 내지 95 중량%로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [68] 상기 수용액을 제조하는 단계는 상술한 3종의 히알루론산을 사용하는 것일 수 있고, 상기 물은 전체 수용액에 대하여 95 중량% 내지 99.9 중량%로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [69] 상기 분산액을 제조하는 단계는 상기 고분자 용액에 수용액을 혼합하여 제조하는 것일 수 있고, 상기 고분자 용액과 수용액은 부피비로 1:1 내지 1:3로 혼합하여 제조되는 것일 수 있다. 이때, 상기 분산액은 수용액이 연속상을 형성하고, 상기 연속상 상으로 용매가 추출되어 상분리된 고분자가 분산상을 형성하는 것일 수 있다. 구체적으로 상기 분산액은 분산된 락트산계 중합체 입자의 표면에 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록공중합체가 위치한 것일 수 있다.
- [70] 상기 용매를 제거하는 단계는, 제한되지 않으나, 구체적으로 증발을 이용하는 것일 수 있고, 상기 증발 조건은 20 내지 130 °C에서 1 시간 내지 48 시간 동안 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 사용하는 용매의 종류에 따라, 증발 조건을 조절할 수 있다. 또한 상기 증발은 감압 하에서 수행되는 것일 수도 있다.
- [71] 상술한 단계를 거쳐 제조된 본 발명의 생분해성 고분자 분산체는 상기 히알루론산 혼합물을 포함하는 연속상 상에, 상기 락트산계 중합체 입자가 분산되고, 상기 락트산계 중합체 입자는 표면에 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록공중합체가 위치하는 형태인 것일 수 있다.
- [72] 본 발명의 일 양태에 따른 생분해성 고분자 분산체는 그 자체로의 우수한 생리활성 특성과, 생체적합성 및 다량의 유효 성분을 포함할 수 있는 높은 담지 특성을 가져, 다양한 분야로의 적용이 가능하고, 구체적으로 상기 생분해성

고분자 분산체를 포함하는 화장료 조성물 또는 피부 외용제 조성물 또는 약학 조성물 등을 들 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 유효 성분의 적용 양태는, 친수성의 연속상인 히알루론산 혼합물에 친수성의 유효 성분을 포함하는 제1 양태, 소수성의 락트산계 중합체 내부에 소수성의 유효 성분을 포함하는 제2 양태, 친수성의 연속상인 히알루론산 혼합물과 소수성의 락트산계 중합체 내부 각각에 유효 성분을 포함하는 제3 양태를 포함하는 것일 수 있다.

- [73] 상기 유효 성분은 피부 또는 기타 조직에서 생리활성이 있는 공지되어 있는 활성 성분이면 제한 없이 사용할 수 있고, 본 발명의 생분해성 고분자 분산체의 물성을 저해하지 않는 범위 내에서 추가의 향료, 비타민, 안정제, 황산화제 등과 같은 인체에 유해하지 않은 통상적인 첨가제를 더 포함할 수도 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [74] 상술한 본 발명의 생분해성 고분자 분산체 또는 상기 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 조성물은 공지된 내용제와 외용제 등의 제형으로 적용이 가능하며, 바람직하게는 크림, 연고, 로션, 겔 등의 외용제로 적용하는 것일 수 있다.
- [75] 상기 생분해성 고분자 분산체 또는 상기 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 조성물은 피부에 직접적으로 도포될 수 있고, 도포된 부위로 플라즈마 처리하는 경우, 상기 생분해성 고분자 분산체의 피부 내로 침투가 증가하고, 피부 내로의 흡수가 촉진됨에 따라, 생리활성 특성을 가속화시킬 수 있어, 단시간 내 효과적인 피부 개선이 가능하고, 피부 재생에 의한 치료에 도움을 줄 수 있어, 피부 개선에 적용 가능한 것이다. 또한, 상기 생분해성 고분자 분산체에 추가의 유효 성분을 포함하는 경우, 플라즈마 처리에 의하여, 피부 심층으로의 유효 성분의 확산을 촉진시켜, 피부 개선 또는 치료 효과를 더욱 극대화할 수 있어 바람직하다.
- [76] 상기와 같은 특성을 가지는 본 발명의 일 양태에 따른 생분해성 고분자 분산체 또는 이를 포함하는 조성물은 플라즈마 처리 장치와 함께 구비되어 바람직한 피부 개선 시스템으로 사용될 수 있다.
- [77] 이하 실시예 및 비교예를 바탕으로 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 다만 하기 실시예 및 비교예는 본 발명을 더욱 상세히 설명하기 위한 하나의 예시일 뿐, 본 발명이 하기 실시예 및 비교예에 의해 제한되는 것은 아니다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [78] [실험방법]
- [79] 1. 고분자 분산체의 생성 확인
- [80] 제조된 생분해성 고분자 분산체를 공초점 레이저 주사 현미경(Confocal laser scanning microscopy, CLSM)으로 생분해성 고분자 분산체의 형성을 분석하였다.
- [81] 2. 고분자 분산체의 물성 측정

- [82] 제조된 생분해성 고분자 분산체를 동결건조하여, 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope, SEM) 사진을 측정하였고, 또한, 제조된 생분해성 고분자를 나노제타 전위측정기(Malvern Instruments Zetasizer사의 Nano ZSP)를 이용하여, 입도 및 입도분포를 측정하였다.
- [83] [실시예 1]
- [84] 아세톤 25 mL에 폴리락트산(EVONIK사, RESOMER® R 202 S) 1.25 g과 PEG-PLA 블록공중합체(EBONIK사, RESOMER 100 DL mPEG5000) 1.25 g이 혼합된 고분자 용액을 제조하였다.
- [85] 증류수 1,000 mL에 히알루론산(분자량 1,200,000 g/mol) 6 g, 암모늄 치환 히알루론산으로 하이드록시프로필트리암모늄 히알루론산(분자량 500,000 g/mol) 0.4 g, 히알루론산 올리고머로 가수분해된 히알루론산나트륨(분자량 5,000 g/mol) 1.6 g을 혼합하여 수용액을 제조하였다.
- [86] 이후, 수용액 50mL에 상기 제조된 고분자 용액 25mL를 교반 하에 서서히 혼합하고, 혼합이 완료된 용액을 상온에서 아세톤을 감압 증발함으로써 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [87] [실시예 2]
- [88] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 1.67 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.83 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [89] [실시예 3]
- [90] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 1.87 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.63 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [91] [실시예 4]
- [92] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 2.08 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.5 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [93] [실시예 5]
- [94] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 2.08 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.42 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [95] [실시예 5]
- [96] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 2.08 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.42 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [97] [실시예 6]
- [98] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 2.14 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.36 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자

분산체를 제조하였다.

[99] [실시예 7]

[100] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 2.22 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.28 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[101] [실시예 8]

[102] 상기 실시예 1에서 아세톤 33 mL에 폴리락트산을 3.0 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.3 g을 혼합한 용액을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[103] [실시예 9]

[104] 상기 실시예 1에서 아세톤 48 mL에 폴리락트산을 4.5 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.3 g을 혼합한 용액을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[105] [실시예 10]

[106] 상기 실시예 1에서 아세톤 63 mL에 폴리락트산을 6.0 g, PEG-PLA 블록공중합체 0.3 g을 혼합한 용액을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[107] [실시예 11]

[108] 상기 실시예 1에서 폴리락트산 대신 폴리락테이트-co-글라이클레이트(EVONIK사, RESOMER RG 752 S) 1.5 g를 사용하고, PEG-PLA 공중합체를 0.5 g 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[109] [비교예 1]

[110] 상기 실시예 1에서 수용액 대신 물(H<sub>2</sub>O) 50mL를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[111] [비교예 2]

[112] 상기 실시예 2에서 수용액 대신 물(H<sub>2</sub>O) 50mL를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[113] [비교예 3]

[114] 상기 실시예 4에서 수용액 대신 물(H<sub>2</sub>O) 50mL를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[115] [비교예 4]

[116] 상기 실시예 7에서 수용액 대신 물(H<sub>2</sub>O) 50mL를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[117] [비교예 5]

[118] 상기 실시예 1에서 폴리락트산을 사용하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.

[119] [비교예 6]

- [120] 상기 실시예 1에서 PEG-PLA 블록공중합체를 사용하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여, 생분해성 고분자 분산체를 제조하였다.
- [121] 상기 실시예들 및 비교예들에 대하여 하기와 같이 특성을 평가하였다.
- [122] [실험예 1] 생분해성 고분자 분산체의 생성 및 입도 평가
- [123] 상기 실시예 1 내지 11 및 비교예 1 내지 6에서 제조한 생분해성 고분자 분산체 내의 분산된 입자의 평균 입도를 측정하여 하기 표 1에 나타내었다.
- [124] [표1]

	실시예											비교예					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2	3	4	5	6
평균 입도 (단위: $\mu\text{m}$ )	0.5	2.3	2.5	3.6	4.2	4.5	5.4	6.0	8.5	2.0	2.5	18	23	34	40	57	100

- [125] 상기 실시예 1 내지 11 및 비교예 1 내지 6에서 제조한 생분해성 고분자 분산체 공초점 현미경 사진 및 주사전자현미경(SEM) 사진을 도 2 내지 18에 각각 나타내었다.
- [126] 상기 표 1 및 도 2 내지 12에서와 같이, 실시예 1 내지 11의 경우, 생분해성 분산체가 구형 또는 타원형의 형태를 가지는 입자가 형성된 것을 확인할 수 있었고, 또한, 평균 입도가 10  $\mu\text{m}$  미만의 크기를 가지는 것을 확인할 수 있었다.
- [127] 이에 반해, 상기 표 1 및 도 13 내지 18에서와 같이, 비교예 1 내지 4의 경우, 3종의 히알루론산이 혼합된 수용액 대신 물을 사용하는 경우, 생성된 생분해성 고분자 분산체의 입자가 불균일하고, 평균 입도가 15  $\mu\text{m}$  이상의 크기를 가지는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 비교예 5의 경우, 폴리락트산(PLA)를 사용하지 않는 경우, 생성되는 생분해성 고분자 분산체의 입자가 크게 뭉치는 현상을 확인할 수 있었고, PEG-PLA 블록공중합체를 이용하지 않은 비교예 6의 경우, 폴리락트산(PLA)가 크게 뭉쳐서, 미세입자가 아닌 침전물이 생성되는 것을 확인할 수 있었다.
- [128] [실험예 2] 생분해성 고분자 분산체의 생리활성 특징 평가
- [129] 상기 실시예 1 및 실시예 4에 따라 제조된 생분해성 고분자 분산체에 대하여 플라즈마 조사 전후의 생리활성 변화를 측정하였다. 플라즈마는 헬륨 플라즈마 조사기기를 사용하였으며, 하기 조건에 따라 실시하였다.
- [130] 인간 진피 섬유아세포(human dermal fibroblast: HDF-N)(GIBCO)를 Medium 106(Gibco-BRL, Gaithersburg, MD) 배지와 저혈청 성장 보조제(LSGS; Gibco-BRL, Gaithersburg, MD)를 함유하고 1% 페니실린/스트렙토마이신을 첨가한 배지에서 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 조건으로 배양하였다.

[131] [표2]

Input Voltage	12VDC
Output Voltage	±2.5kV
Frequency	10-15 kHz
Plasma Density	$10^{11} \sim 10^{12}/\text{cm}^3$

[132] 2-1. 세포 독성 평가

[133] 인간 진피 섬유아세포 (HDF-N)를 96-웰플레이트에 분주하고, 37 °C 5 % CO<sub>2</sub> 조건에서 24시간 배양하였다. 이후 보충제가 제거된 배지로 교체하여 24시간 배양하였고, 양성 대조군의 경우 배지로 시험물질을 희석하여 교체하여, 24시간 배양하였다. 이후 5 mg/ml 농도의 MTT 용액을 처리하여 37°C배양기에서 4시간 동안 추가 배양하였다. 배양 후 상등액을 제거하고 MTT 환원에 의해 형성된 formazan에 DMSO를 첨가하여 세포를 용해시킨 다음, ELISA microplate reader (SoftMax Pro5, Molecular Devices, USA)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 모든 데이터는 평균 표준편차로 표시하였다. 각 데이터의 통계 분석은 Student's t-test의 양측검정을 시행하였으며, 대조군과 대비하여  $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판단하였다.

[134] 실험 결과 도 19에서 도시하고 있는 바와 같이, 본 발명의 구체적 실시예 1 및 4에 따른 생분해성 고분자 분산체를 농도별로 희석하여 세포 생존율을 측정 한 결과, 50% 농도까지 세포 독성이 없는 것으로 분석되어, 인간 진피 섬유아세포에서 안정성을 확인할 수 있었다.

[135] 2-2. 프로콜라겐 합성능 평가

[136] 인간 진피 섬유아세포(HDF-N)를 6-웰플레이트에 분주하고, 37 °C 5 % CO<sub>2</sub> 조건에서 24시간 배양하였다. 이후 보충제가 제거된 배지로 교체하여, 24시간 세포의 기아상태를 유지한 후, 실시예 1 및 4에 따른 생분해성 고분자 분산체를 처리한 후, 플라즈마를 3초 동안 조사하였다. 24시간 배양한 후, 배양된 세포의 배지를 수거하여 프로콜라겐 Type I C-Peptide (PIP) ELISA 키트 (MK101, Takara Bio Inc.)를 사용하여 프로콜라겐 양을 측정하였다. 모든 데이터는 평균 표준편차로 표시하였다. 각 데이터의 통계 분석은 Student's t-test의 양측검정을 시행하였으며, 대조군과 대비하여  $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판단하였다.

[137] 실험 결과 도 20에서 도시된 바와 같이, 대조군에 비하여, 실시예 1, 실시예 4 및 플라즈마만을 처리한 그룹에서 유의적인 효과를 확인하였다. 특히 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체에 플라즈마를 처리한 그룹에서 프로콜라겐 합성능의 우수한 것으로 나타났다. 상기 우수한 프로콜라겐 합성능을 통해 본 발명에 따른 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 처리 시 세포 내에서의 콜라겐 생합성이 증가하여 피부 재생 및 노화 방지 효과를 제공할 수 있음을 확인하였다.

[138] 2-3. MMP-1 억제능 평가

- [139] 인간 진피 섬유아세포(HDF-N)를 6-웰플레이트에 분주하고, 37 °C 5 % CO<sub>2</sub> 조건에서 24시간 배양하였다. 이후 보충제가 제거된 배지로 교체하여, 24시간 세포의 기아상태를 유지한 후, 배지를 제거하고 DPBS로 세척한 다음 DPBS 200  $\mu$ l를 첨가하여 UVB 30 mJ를 조사하였다. UVB를 조사한 후, 실시예 1 및 4에 따른 생분해성 고분자 분산체를 처리하고, 플라즈마를 3초 동안 조사하였다. 24시간 배양한 후, 배양된 세포의 배지를 수거하여 Human MMP-1 ELISA 키트 (ELH-MMP-1, RayBio Inc.)를 사용하여 MMP-1의 양을 측정하였다. 모든 데이터는 평균 표준편차로 표시하였다. 각 데이터의 통계 분석은 Student's t-test의 양측검정을 시행하였으며, 대조군과 대비하여  $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판단하였다.
- [140] 실험 결과 도 21에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예 1, 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 단독 처리군은 대조군과 대비하여 MMP-1이 유의적으로 증가함을 확인하였다. 다만, MMP-1의 발현 억제 효능에 있어서는 실시예 1 및 실시예 4에 플라즈마를 처리한 경우 유의적 차이는 나타나지 않았다.
- [141] 2-4. 엘라스타제 저해율 평가
- [142] 인간 진피 섬유아세포(HDF-N)를 6-웰플레이트에 분주하고, 37 °C 5 % CO<sub>2</sub> 조건에서 24시간 배양하였다. 이후 보충제가 제거된 배지로 교체하여, 24시간 세포의 기아상태를 유지한 후, 실시예 1 및 4에 따른 생분해성 고분자 분산체를 처리하고, 플라즈마를 3초 동안 조사하였다. 배양된 세포를 DPBS로 세척하고, 0.1% triton X-100 · 0.2M Tris 액 (pH 8.0) 용액을 넣어 녹인 후, 이를 액체 질소에서 얼렸다 녹였다를 3회 반복하여 세포를 균질화(homogenization) 하였다. 이를 4 °C에서 3000 rpm으로 20분간 원심분리한 후, 상층액을 취하여 섬유아세포 엘라스타제를 포함하는 효소액을 수득하였다. 상기 효소액을 단백질 정량하여 96-웰플레이트에 98  $\mu$ l의 부피를 맞춰 동량을 취한 뒤, 엘라스타제의 기질인 STANA (N-succinyl-tri-alanyl-p-nitroanilide, 50 mM)액을 2  $\mu$ l씩 각 웰 당 넣고, 37°C에서 배양하였다. 90분 경과 후, 405 nm에서 ELISA Reader로 엘라스타제 양을 측정하였다. 모든 데이터는 평균 표준편차로 표시하였다. 각 데이터의 통계 분석은 Student's t-test의 양측검정을 시행하였으며, 대조군과 대비하여  $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판단하였다.
- [143] 실험 결과 도 22에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 1, 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 단독 처리군은 대조군과 대비하여 엘라스타제의 활성이 유의적으로 감소함을 확인하였다. 특히 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체에 플라즈마를 처리한 경우 엘라스타제의 활성이 보다 더 감소하여 엘라스타제의 분해 저해 효과가 유의미하게 나타난 것을 확인할 수 있었다.
- [144] 2-5. 인공피부의 조직학적 평가
- [145] FBS(Invitrogen-GIBCO-BRL, Grand Island, NY)를 첨가한 배지를

12-웰플레이트에 1 ml씩 분주하고, 인간의 피부세포를 이용하여 진피 및 표피를 재현한 인공피부(Neoderm-ED, 테고사이언스)를 조심스럽게 옮겨 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 배양 조건에서 24시간 배양하였다. 그 후, 상기 실시예 1 및 4에서 제조한 생분해성 고분자 분산체를 인공피부에 처리하고, 플라즈마를 3초 동안 조사하였다. 24시간 배양 후, 인공피부를 10% NBF(neutral buffered formalin) 용액에 고정한 다음 파라핀에 포매하여 굳히고, 5  $\mu$ m 절편을 제작하였다. 그리고 MT 염색(Masson Trichrome staining), VVG 염색(Verhoeff-van Gieson staining)을 한 후, 조직 슬라이드 스캐너(Pannoramic MID II, 3D histech Ltd., HU)로 인공피부의 조직을 관찰하였다.

[146] MT 염색 결과, 도 23a에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예 1, 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 단독 처리군은 대조군과 대비하여 콜라겐 발현량이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 특히 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체에 플라즈마를 처리한 경우 콜라겐 발현량이 더욱 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[147] VVG 염색 결과, 도 23b에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예 1, 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 단독 처리군은 대조군과 대비하여 엘라스틴 발현량이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 특히 실시예 1 및 실시예 4에 따른 생분해성 고분자 분산체에 플라즈마를 처리한 경우 엘라스틴 발현량이 더욱 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[148]

[149] 이상과 같이 본 발명에서는 특정된 사항들과 한정된 실시예 및 도면에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다.

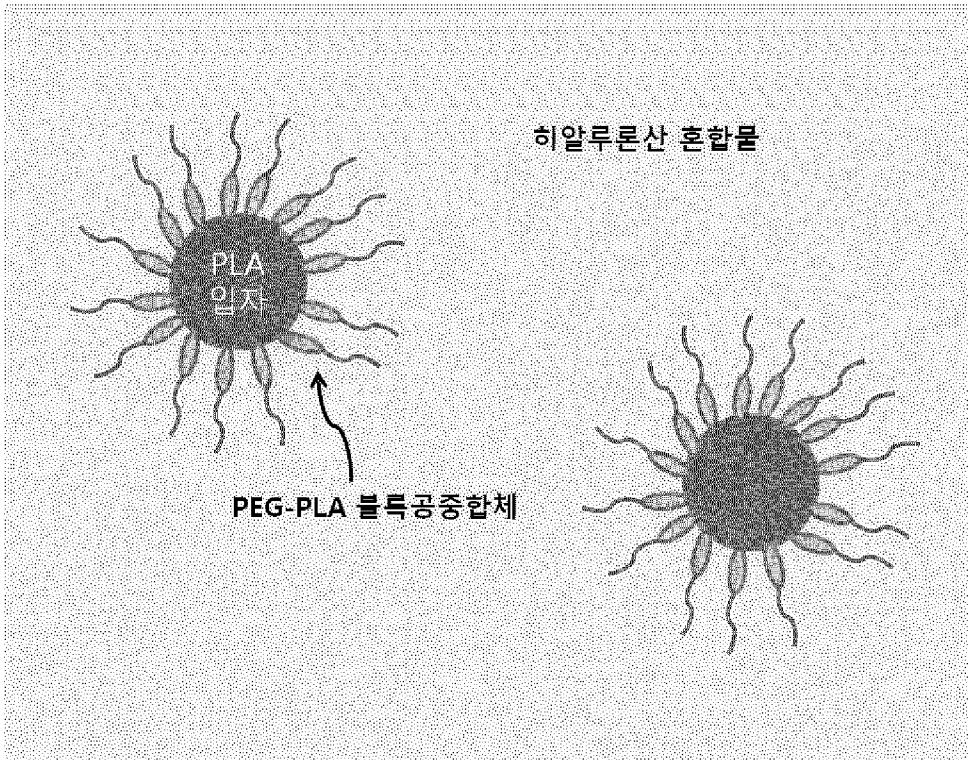
[150] 따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니되며, 후술하는 청구범위뿐 아니라 이 청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

## 청구범위

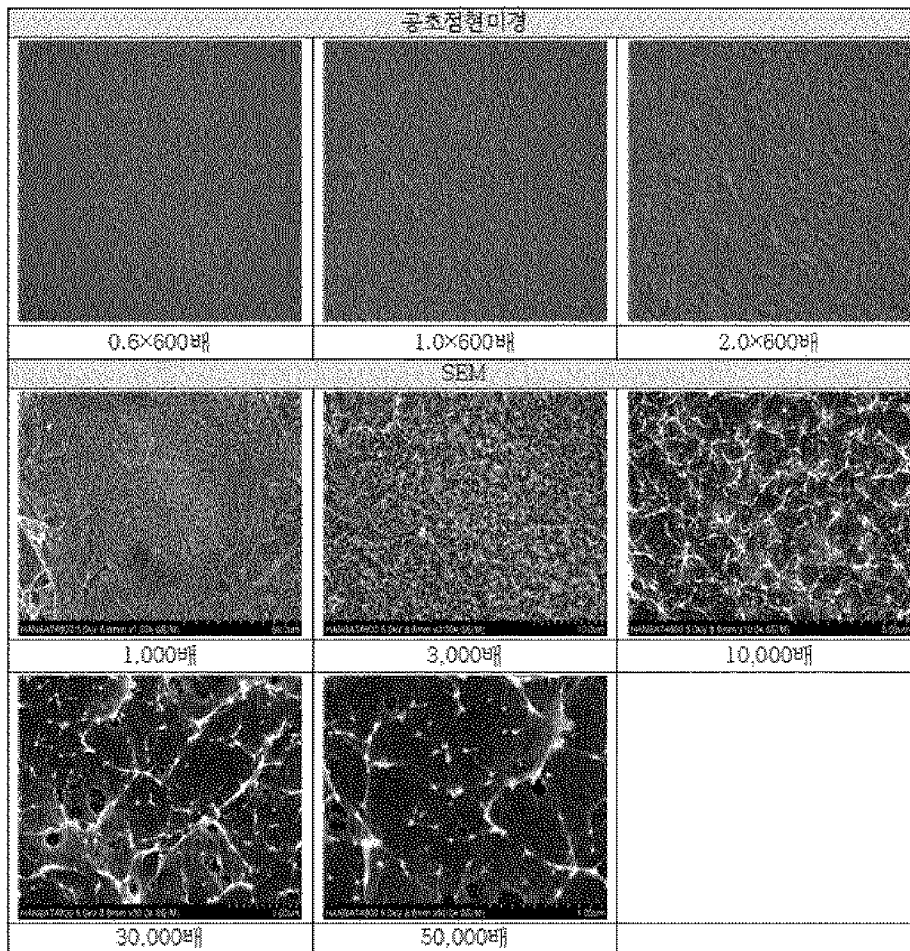
- [청구항 1] 락트산계 중합체, 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체 및 히알루론산 혼합물을 포함하는 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,  
상기 생분해성 고분자 분산체는 평균입도가 0.01 내지 30  $\mu\text{m}$ 인 구형의 입자인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,  
상기 락트산계 중합체는 중량평균분자량이 10,000 내지 1,000,000 g/mol 인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,  
상기 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체는 중량평균분자량이 2,000 내지 60,000 g/mol인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,  
상기 락트산계 중합체와 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체의 중량비는 1:1 내지 20:1인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,  
상기 히알루론산 혼합물은 히알루론산, 암모늄 치환 히알루론산 및 중량평균분자량 8,000 g/mol 미만의 히알루론산 올리고머를 포함하는 것인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,  
상기 히알루론산 혼합물의 전체 중량에 대하여 고분자량 히알루론산은 50 내지 90 중량%, 암모늄 치환 히알루론산은 1 내지 10 중량%, 히알루론산 올리고머는 10 내지 35 중량%로 포함하는 것인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,  
상기 히알루론산 혼합물과 락트산계 중합체의 중량비는 1:3 내지 1:20인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 9] 제2항에 있어서,  
상기 락트산계 중합체 및 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 블록 공중합체(PEG-PLA)는 상기 락트산계 중합체를 포함하는 입자의 표면에 위치하는 것인 생분해성 고분자 분산체.
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 화장료 조성물.
- [청구항 11] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 피부 외용제 조성물.

- [청구항 12] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 생분해성 고분자 분산체를 포함하는 약학 조성물.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,  
상기 생분해성 고분자 분산체는 상기 락트산계 중합체를 포함하는 입자의 내부에 유효성분을 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 14] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 생분해성 고분자 분산체 및 플라즈마 장치를 포함하는 피부 개선용 시스템.

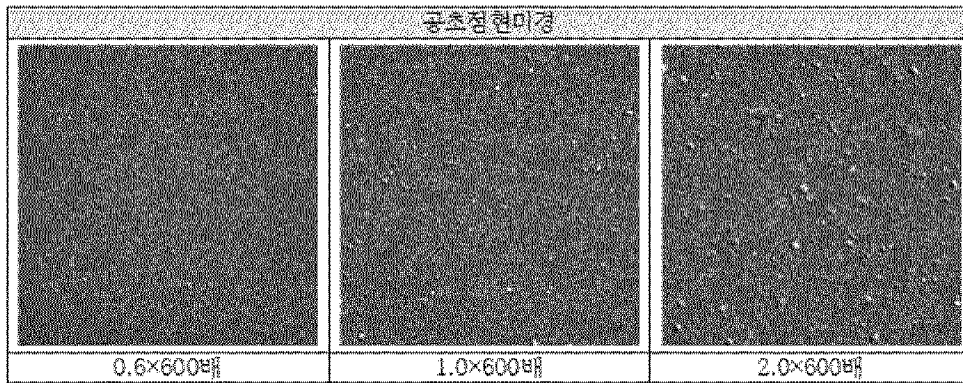
[도1]



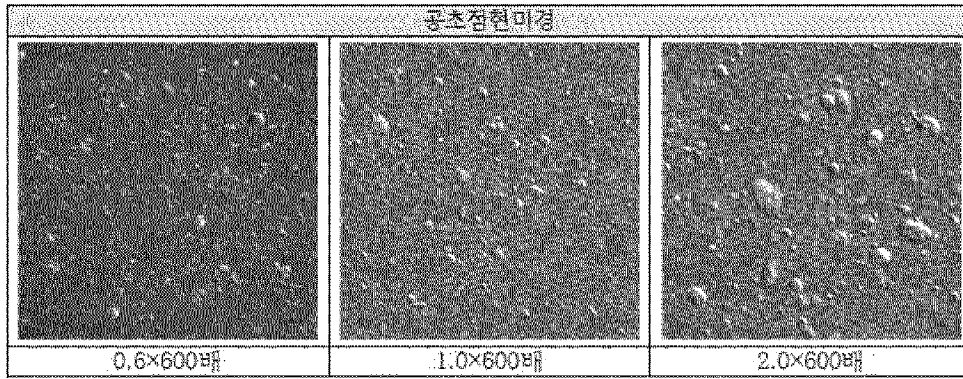
[도2]



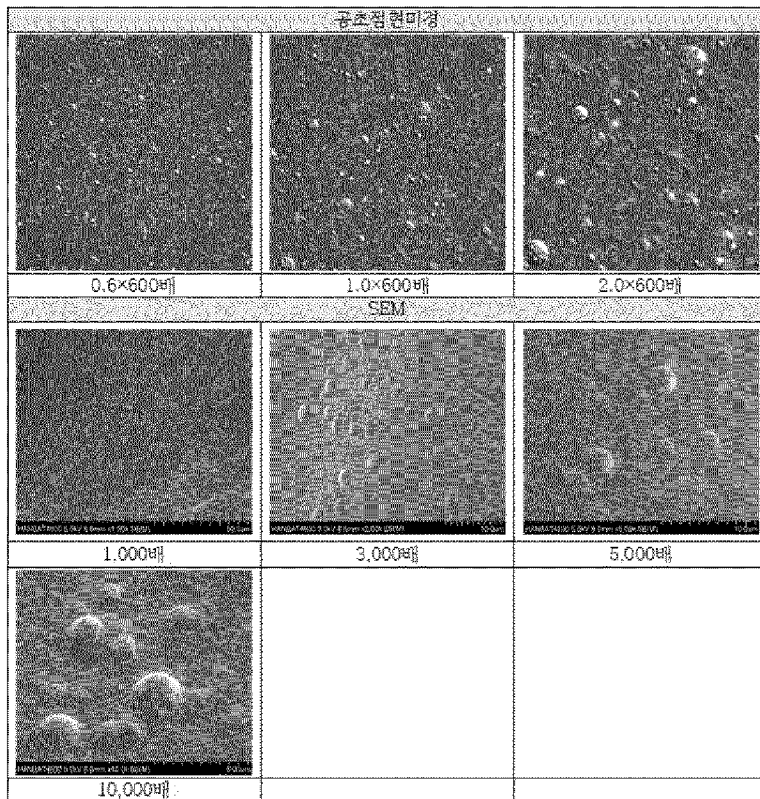
[도3]



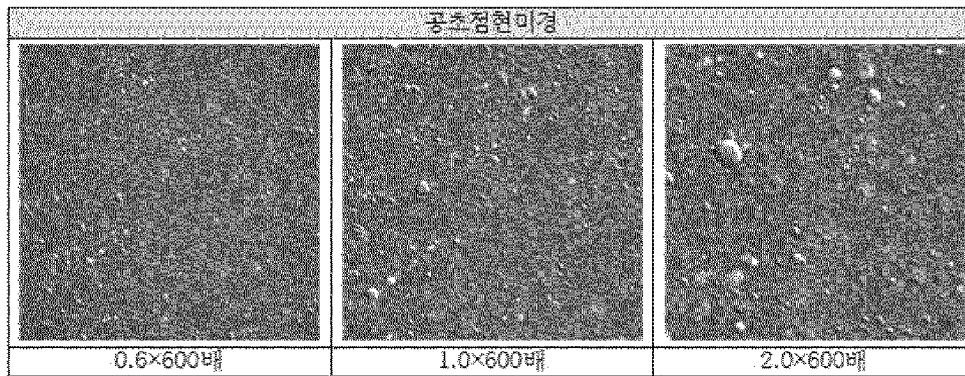
[도4]



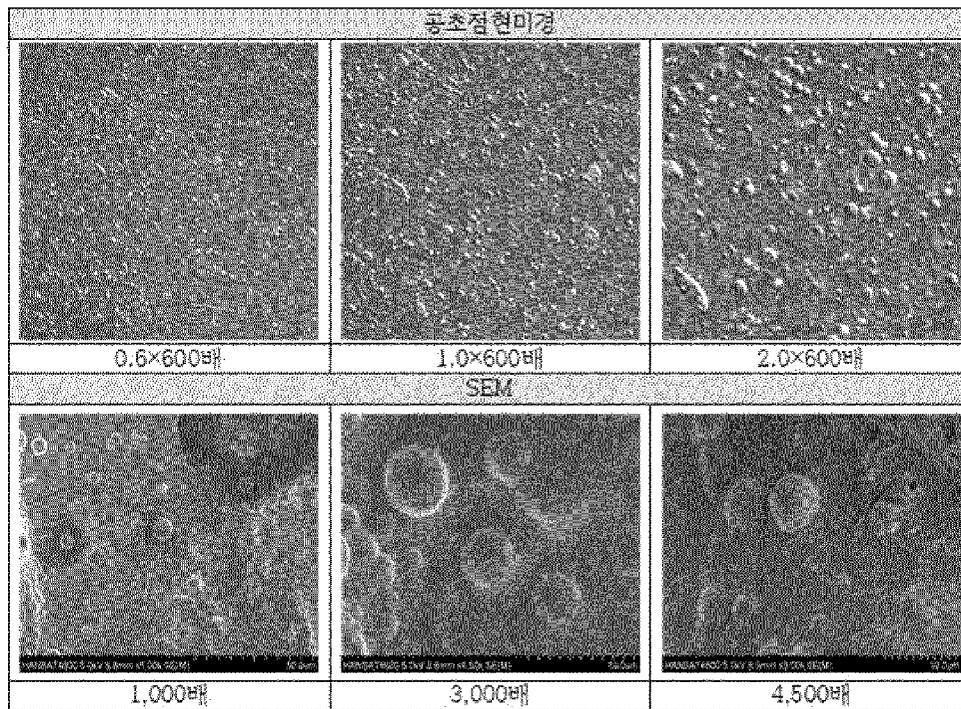
[도5]



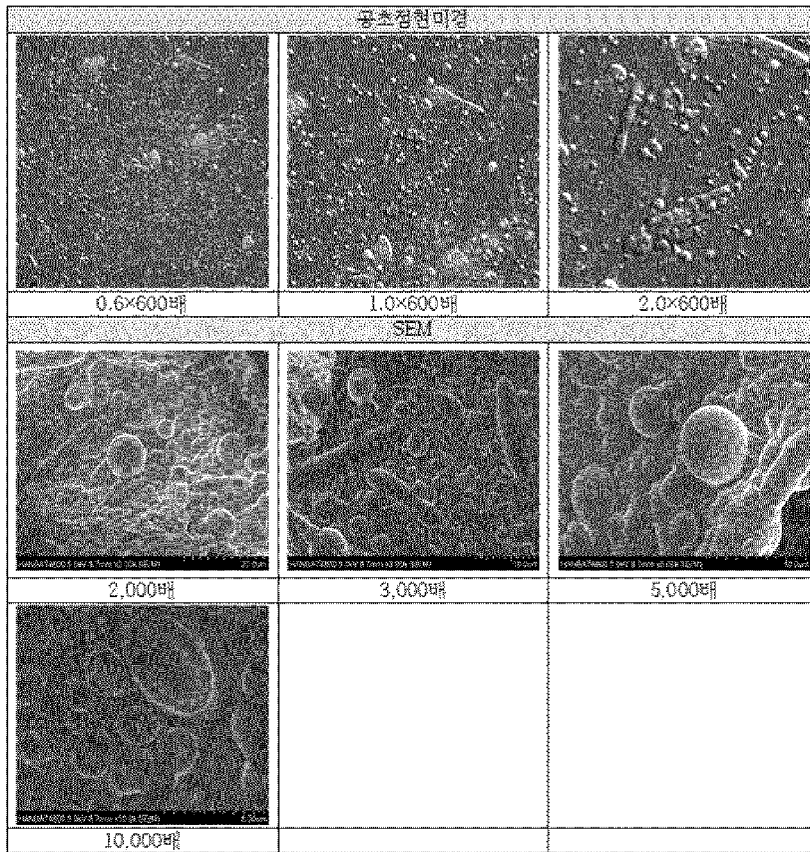
[도6]



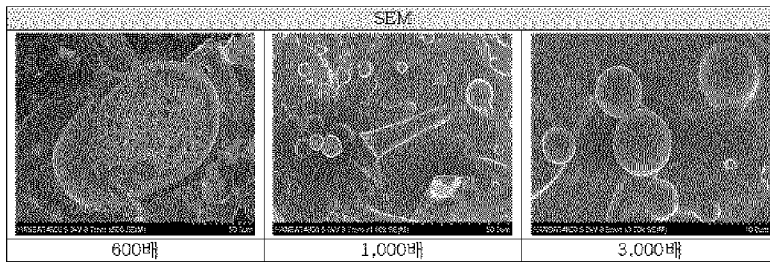
[도7]



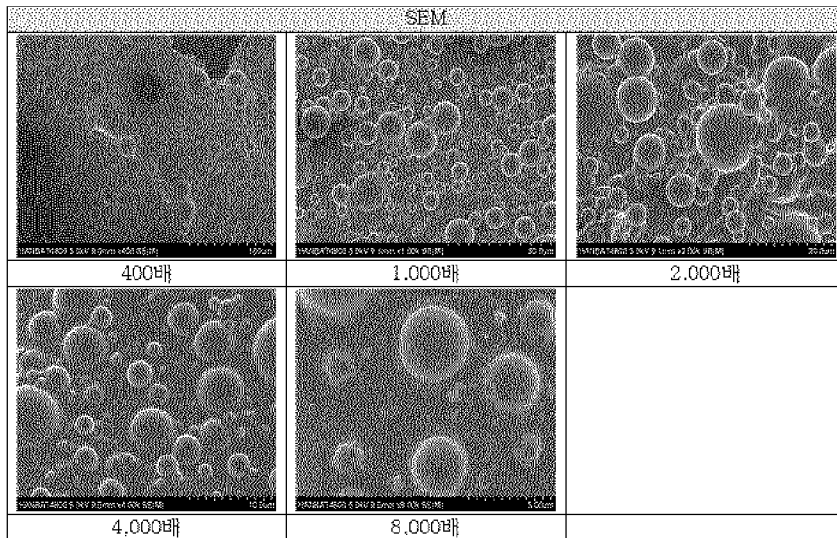
[도8]



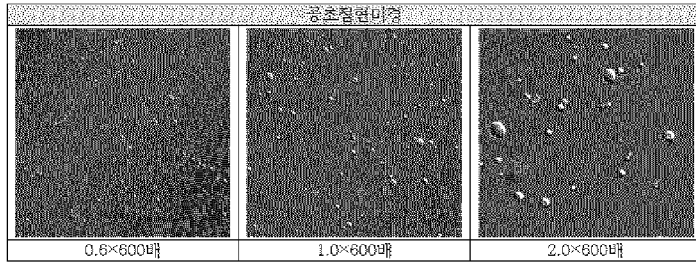
[도9]



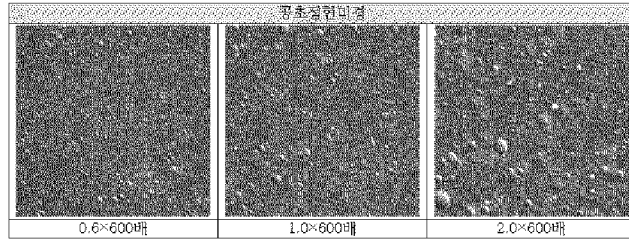
[도10]



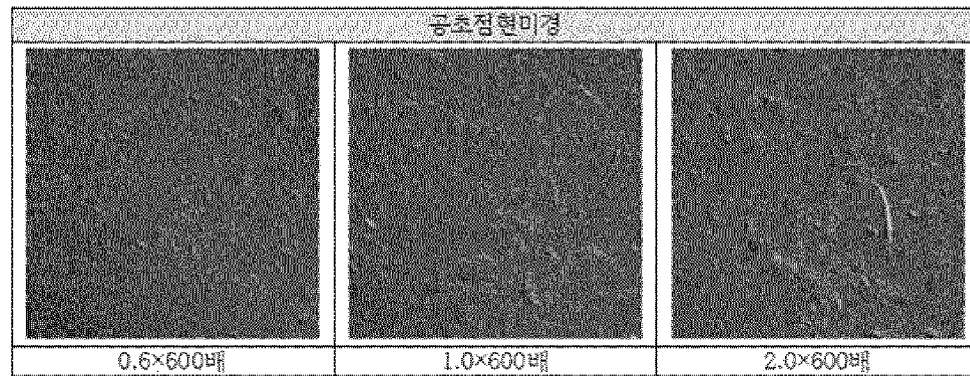
[도11]



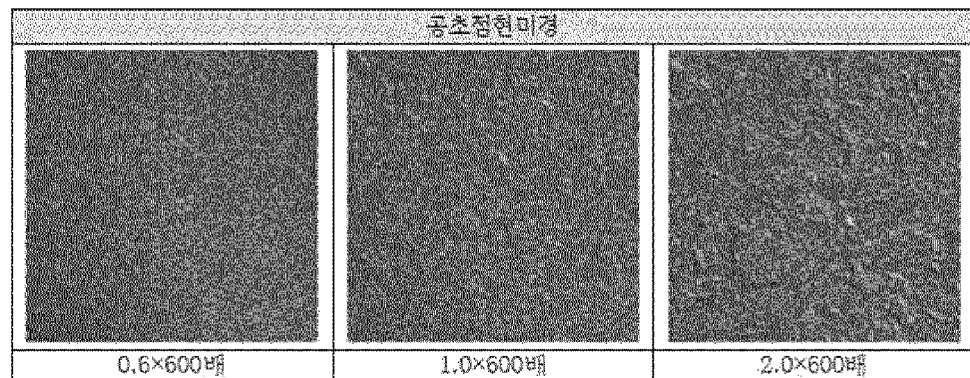
[도12]



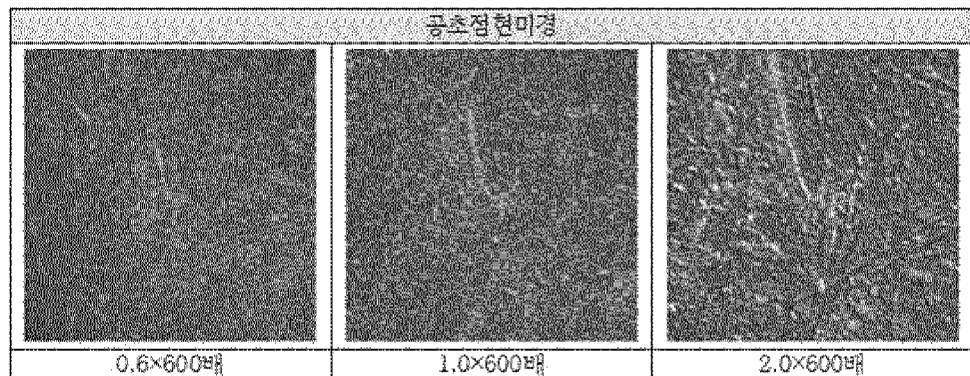
[도13]



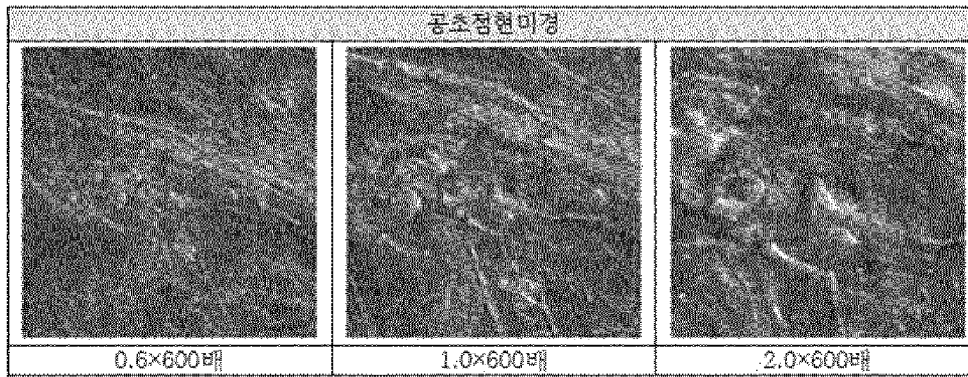
[도14]



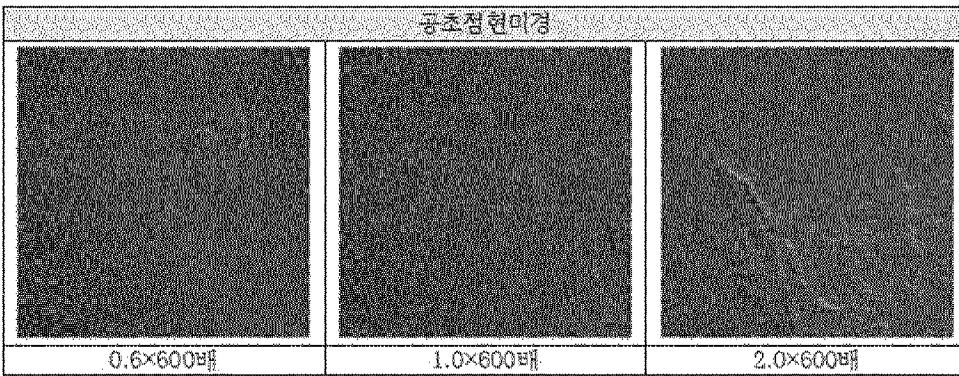
[도15]



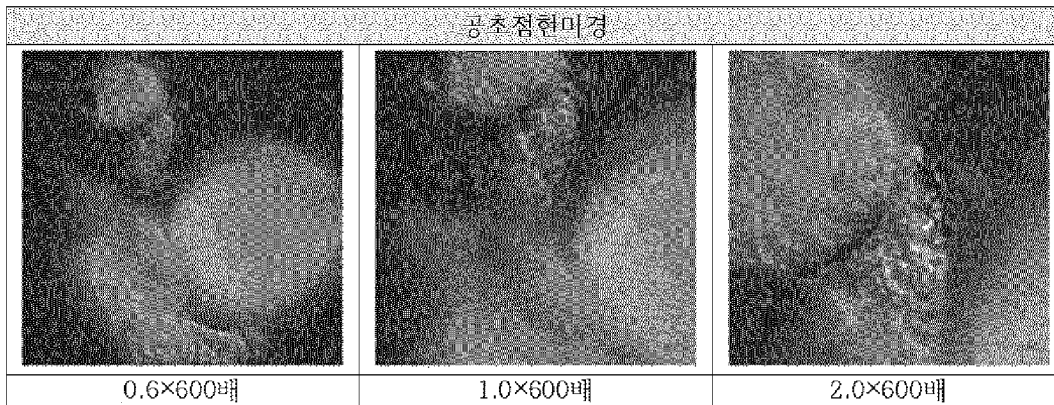
[도16]



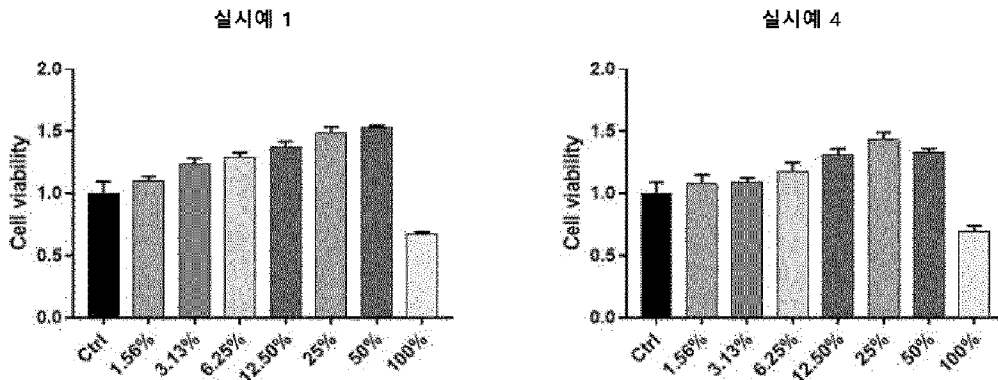
[도17]



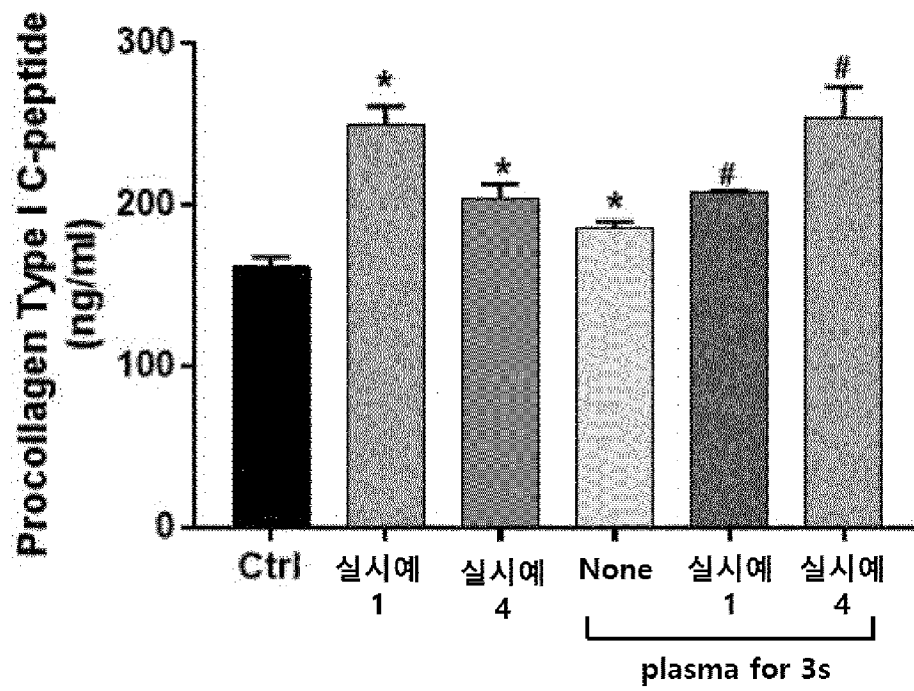
[도18]



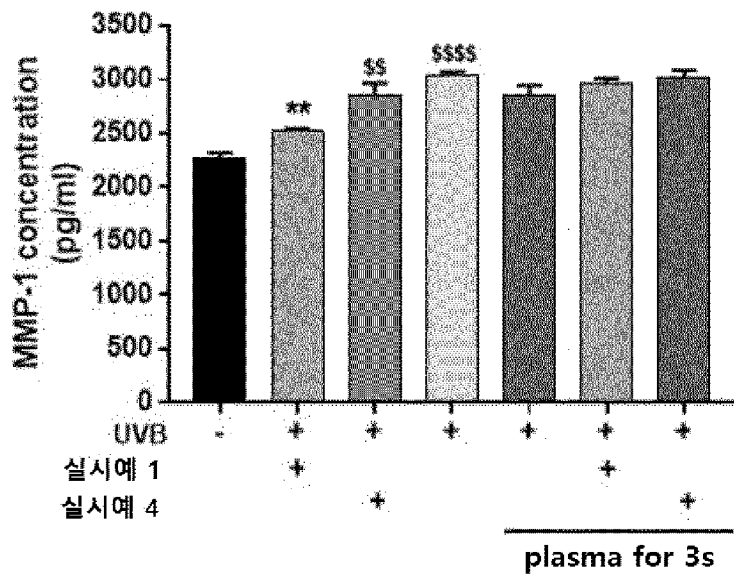
[도19]



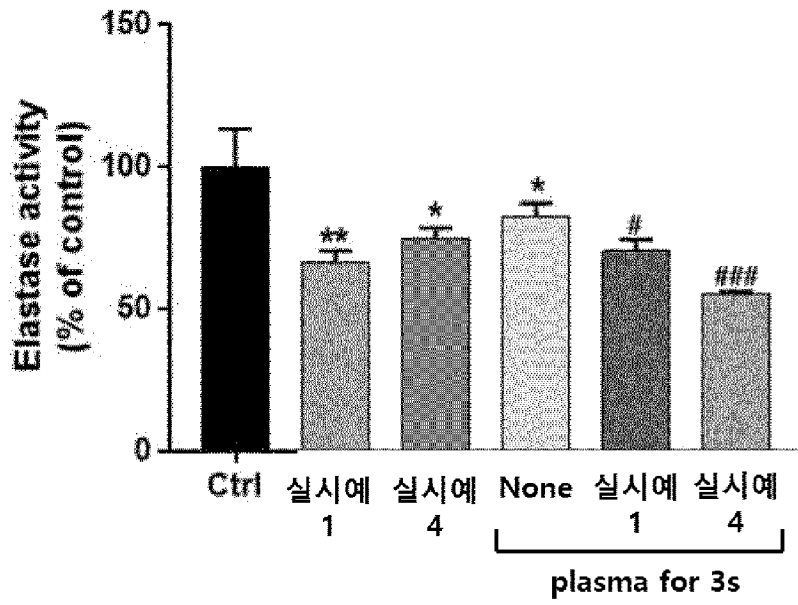
[도20]



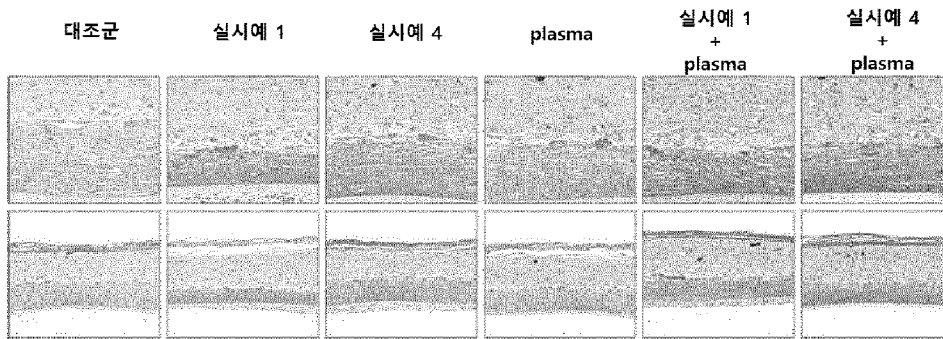
[도21]



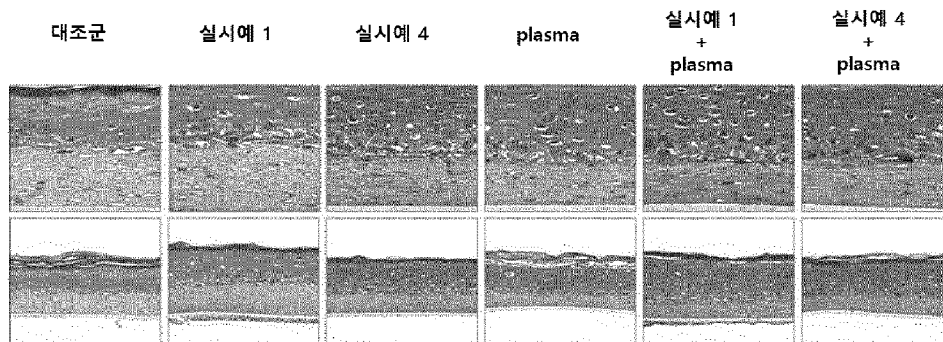
[도22]



[도23a]



[도23b]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2021/011507**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 8/85(2006.01)i; A61K 8/90(2006.01)i; A61K 8/84(2006.01)i; A61K 8/73(2006.01)i; A61K 8/04(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 8/02(2006.01)i; A61K 31/765(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 8/85(2006.01); A61K 31/728(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61K 47/36(2006.01); A61K 8/02(2006.01); A61K 8/11(2006.01); A61K 8/98(2006.01); A61K 9/127(2006.01); A61K 9/50(2006.01); A61N 1/44(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 생분해성 고분자 (biodegradable polymer), 피부 (skin), 락트산계 중합체 (lactic acid polymer), 폴리에틸렌글리콜 (polyethylene glycol), 히알루론산 (hyaluonic acid), 분산 (dispersion)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014-039012 A1 (NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY) 13 March 2014 (2014-03-13) See abstract; paragraphs [0041] and [0049]; claims 1-6, 9-10 and 27-28; and figure 2.	1-14
Y	KR 10-2002-0045569 A (SAMYANG CORPORATION) 19 June 2002 (2002-06-19) See abstract; paragraphs [0016]-[0028], [0048]-[0049] and [0082]; and claims 1-16.	1-14
Y	KR 10-2016-0053230 A (PROSTEMICS CO., LTD. et al.) 13 May 2016 (2016-05-13) See abstract; and claim 23.	14
A	KR 10-2018-0003443 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 09 January 2018 (2018-01-09) See entire document.	1-14
A	US 2015-0044270 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 12 February 2015 (2015-02-12) See entire document.	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>13 December 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>14 December 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/KR <b>Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208</b> Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/011507**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014-039012	A1	13 March 2014	CN	104602712	A	06 May 2015
				EP	2892564	A1	15 July 2015
				JP	2015-527391	A	17 September 2015
				JP	6408469	B2	17 October 2018
				SG	10201701773	A	27 April 2017
				SG	11201501039	A	30 March 2015
				US	2015-0250891	A1	10 September 2015
				US	9987367	B2	05 June 2018
				KR	10-2002-0045569	A	19 June 2002
AU	2002-222733	B2	30 March 2006				
AU	2273302	A	18 June 2002				
CA	2430481	A1	13 June 2002				
CA	2430481	C	22 July 2008				
CN	1477952	A	25 February 2004				
CN	1477952	C	04 January 2006				
EP	1339389	A1	03 September 2003				
EP	1339389	B1	20 August 2008				
JP	2004-514734	A	20 May 2004				
KR	10-0446101	B1	30 August 2004				
US	2004-0037885	A1	26 February 2004				
US	7153520	B2	26 December 2006				
WO	02-45689	A1	13 June 2002				
KR	10-2016-0053230	A	13 May 2016				
				WO	2016-068382	A1	06 May 2016
KR	10-2018-0003443	A	09 January 2018	CN	107550750	A	09 January 2018
US	2015-0044270	A1	12 February 2015	CA	2791278	A1	01 September 2011
				CA	2791278	C	24 November 2015
				EP	2538929	A2	02 January 2013
				US	10369107	B2	06 August 2019
				US	2012-0321719	A1	20 December 2012
				US	2016-0235674	A1	18 August 2016
				US	2018-0161277	A1	14 June 2018
				US	2019-0321297	A1	24 October 2019
				US	8889193	B2	18 November 2014
				US	9566242	B2	14 February 2017
				US	9937130	B2	10 April 2018
				WO	2011-106702	A2	01 September 2011
				WO	2011-106702	A3	26 January 2012

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> <b>A61K 8/85(2006.01)i; A61K 8/90(2006.01)i; A61K 8/84(2006.01)i; A61K 8/73(2006.01)i; A61K 8/04(2006.01)i;</b> <b>A61Q 19/00(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 8/02(2006.01)i; A61K 31/765(2006.01)i</b>		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 8/85(2006.01); A61K 31/728(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61K 47/36(2006.01); A61K 8/02(2006.01); A61K 8/11(2006.01); A61K 8/98(2006.01); A61K 9/127(2006.01); A61K 9/50(2006.01); A61N 1/44(2006.01)		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 생분해성 고분자 (biodegradable polymer), 피부 (skin), 락트산계 중합체 (lactic acid polymer), 폴리에틸렌글리콜 (polyethylene glycol), 히알루론산 (hyaluonic acid), 분산 (dispersion)		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	WO 2014-039012 A1 (NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY) 2014.03.13 요약; 단락 [0041], [0049]; 청구항 1-6, 9-10, 27-28; 도면 2	1-14
Y	KR 10-2002-0045569 A ((주)회사 삼양사) 2002.06.19 요약; 단락 [0016]-[0028], [0048]-[0049], [0082]; 청구항 1-16	1-14
Y	KR 10-2016-0053230 A ((주)프로스테믹스 등) 2016.05.13 요약; 청구항 23	14
A	KR 10-2018-0003443 A ((주)아모레퍼시픽) 2018.01.09 전체 문헌	1-14
A	US 2015-0044270 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2015.02.12 전체 문헌	1-14
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌		
국제조사의 실제 완료일 <b>2021년12월13일(13.12.2021)</b>		국제조사보고서 발송일 <b>2021년12월14일(14.12.2021)</b>
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대 전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2014-039012 A1	2014/03/13	CN 104602712 A	2015/05/06
		EP 2892564 A1	2015/07/15
		JP 2015-527391 A	2015/09/17
		JP 6408469 B2	2018/10/17
		SG 10201701773 A	2017/04/27
		SG 11201501039 A	2015/03/30
		US 2015-0250891 A1	2015/09/10
		US 9987367 B2	2018/06/05
KR 10-2002-0045569 A	2002/06/19	AT 405251 T	2008/09/15
		AU 2002-222733 B2	2006/03/30
		AU 2273302 A	2002/06/18
		CA 2430481 A1	2002/06/13
		CA 2430481 C	2008/07/22
		CN 1477952 A	2004/02/25
		CN 1477952 C	2006/01/04
		EP 1339389 A1	2003/09/03
		EP 1339389 B1	2008/08/20
		JP 2004-514734 A	2004/05/20
		KR 10-0446101 B1	2004/08/30
		US 2004-0037885 A1	2004/02/26
		US 7153520 B2	2006/12/26
		WO 02-45689 A1	2002/06/13
KR 10-2016-0053230 A	2016/05/13	KR 10-1752286 B1	2017/06/30
		WO 2016-068382 A1	2016/05/06
KR 10-2018-0003443 A	2018/01/09	CN 107550750 A	2018/01/09
US 2015-0044270 A1	2015/02/12	CA 2791278 A1	2011/09/01
		CA 2791278 C	2015/11/24
		EP 2538929 A2	2013/01/02
		US 10369107 B2	2019/08/06
		US 2012-0321719 A1	2012/12/20
		US 2016-0235674 A1	2016/08/18
		US 2018-0161277 A1	2018/06/14
		US 2019-0321297 A1	2019/10/24
		US 8889193 B2	2014/11/18
		US 9566242 B2	2017/02/14
		US 9937130 B2	2018/04/10
		WO 2011-106702 A2	2011/09/01
		WO 2011-106702 A3	2012/01/26