

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97132866

※申請日期：97.8.28

※IPC 分類：

A61L 27/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

CO8B 37/08 (2006.01)

光起始組織填充物

PHOTOINITIATED TISSUE FILLER

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

約翰 霍普金斯大學

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY

代表人：(中文/英文)(簽章) 貝可 R 凱斯 / BAKER, R. KEITH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國·馬里蘭州 21218·巴爾的摩港·查理斯北街 3400 號

3400 N. Charles Street, Baltimore, Maryland 21218, U.S.A.

國 籍：(中文/英文) 美國/U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伊里斯佛 珍妮佛 H / ELISSEFF, JENNIFER H.

2. 海勒 艾力克斯安德 / HILLEL, ALEXANDER

3. 李 H 珍妮斯 / LEE, H. JANICE

國 籍：(中文/英文) 1. 2. 美國/U.S.A. 3. 南韓/SOUTH KOREA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 2007 年 8 月 1 日 60/953,375 （無主張優先權）

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

優先權主張

本申請案主張於 2007 年 8 月 1 日申請的美國臨時申請案第 60/953,375 號的優先權，其全部的內容合併於本文做為參考文獻。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種可塑造填充物及用於填充組織空間或增量軟組織處之方法。

【先前技術】

可交聯的玻尿酸(hyaluronic acid，簡稱 HA)及膠原(collagen)為用於外科手術及皮膚醫學領域做為重新與輪廓相符/重建組織的填充物的生物材料。用於軟組織增量(augmentation)的化妝品填充物的市場逐年增加，且需要創造出於施用部位存留更為持久的材料。醫師也需要改善對最終結果的控管，及允許術後矯正以符合病患的滿意度。

水凝膠(hydrogel)用以製造皮膚填充物已獲許可，其較現有填充物可維持較長久的美觀矯正。該術語『水凝膠』意指含有水但不溶於水之廣泛種類的聚合材料。一般水凝膠為交聯的及網狀的聚合物鍊。若每個聚合物鍊有兩個或更多個交聯，則形成可吸收大量溶劑的網狀物。因為水凝膠的似組織(tissue-like)含水量允許營養及廢物運送，故它們為組織工程學領域特別感興趣者。

有許多形成聚合物及交聯聚合物的方法。該等方法之一係關於光反應試劑及光誘發(light-induced)反應，該方法

係在單體溶液中製造反應性物質，其中，該單體聚合以形成鍊、單體、聚合物及鍊，依次可形成網狀物。

目前所用之化妝品填充物一般係衍生自生物性聚合物，如膠原或玻尿酸。由於該等化合物為天然生物製品，故即使交聯，它們仍敏感而易降解。因此，以該等材料達成的增量/矯正的美觀期有時間限制，且接受者常被要求進行額外且昂貴的重複注射/處理以維持所欲效果。習知化妝品填充物的另一缺點為缺乏可延展性(malleability)及可與輪廓相符性(contourability)以在注射後維持所欲的形狀及/或矯正的形狀，如，舉例言之，在人類頰骨或下頰整形(manipulation)。故對於該等類型或其他類似過程中，係使用更為侵入性的方式，其中，患者於全身麻醉下植入塑膠植入物。因此，在化妝品重建領域中持續需求具有可與輪廓相符及長效的改良聚合物填充物。

合成的聚合物具有高度可控制之物理性質及降解性質，使它們適合製造具有特殊性質的植入物。聚乙二醇(PEG)係為一種常用作生物相容性合成聚合物的例子。PEG及其他合成聚合物可經修飾以與官能基反應以允許交聯及形成水凝膠。

可將 PEG 衍生物，聚環氧乙烷二丙烯酸酯(PEODA)，以溶液注入體內及經聚合而形成交聯的不溶性膠體[1-5]。為了藉由自由基之形成而誘發光聚合作用，已使用各式的光起始劑。特別是，Hubbell 及其同事已使用伊紅 Y(Eosin Y)/三乙基胺經由氫離子雷射(514 奈米(nm)，70 毫瓦/平方

公分(mW/cm^2)，2 秒(s)曝光；美國雷射公司，鹽湖城)產生 PEODA 之水凝膠[6]。因其吸光範圍在可見藍光區，伊紅 Y 為經皮吸收(transdermal)光起始劑之良好候選者[7、8]。與 UV 相較，可見光之優點為具較長的可見光波長可更深入至皮膚。又，UV 光的高劑量意味為引起紅斑(erythema)及不同種類之皮膚癌之原因[9]。因此，使用可見光源的光聚合作用適合用於題述之化妝品應用[10]。然而，在人類皮膚下使用伊紅 Y 做為光起始劑及以可見光進行光聚合作用之可行性尚未被建立。

脈衝光(intense pulsed light, 簡稱 IPL)裝置於皮膚科診所中通常用於光回春(photorejuvenation)程序及光除毛(photoepilation)程序之可見光源[10-13]。然而，伊紅 Y 光起始作用與 IPL 裝置之相容性尚未被建立。

本發明可滿足適用於化妝品製劑領域之該等及其他缺失。

【發明內容】

在部分面向中，本發明係提供由可見光活化之新穎化妝品填充物，其包括可交聯的聚合性材料或其官能性衍生物。該聚合物及衍生的聚合性材料可被進一步描述為包含促進曝光時該聚合性材料之聚合、附著與交聯之經修飾的反應基團。藉由曝露於可見光，在該化妝品製劑中的液態合成聚合物填充物會變成半固態或膠狀，且其於原位(in situ)可修正成所欲輪廓及操作以達所欲之固體及/或半固體之經聚合的形式之結果。又，衍生的單體及聚合物的使

用係提供對生物性降解更具抗性的安定聚合物及網狀物。

實際上，可經修飾而包含光活化衍生性反應基團之任何聚合性材料可用於本化妝品填充物之製劑。藉由例示方式而非限制，及在特定實施例中，該聚合物可包括合成反應物及包括聚乙二醇(PEG)或其衍生物。在一些實施例中，該聚合物衍生物包括聚環氧乙烷二丙烯酸酯(PEODA)或聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)。

在另一面向中，本發明係提供一種於活體內(in vivo)形成植入物之方法。在特定實施例中，該方法包括將液態衍生性單體材料投予至宿主中之所欲位置，藉由以光曝光該液態衍生性單體材料而誘發凝膠作用以形成聚合性材料，及將正在凝膠及已凝膠之聚合性材料輪廓化而形成所欲構形以提供植入物。

在特定應用中，該液態衍生性聚合性材料係包括 PEODA/瑞絲朗(Restylane[®]，一種市售填充物，美國專利第 5,827,937 號)溶液之組合。在一些實施例中，PEODA/瑞絲朗溶液包括 10% 的 PEODA、15% 的 PEODA、20% 的 PEODA、25% 的 PEODA、30% 的 PEODA、35% 的 PEODA、40% 的 PEODA、45% 的 PEODA、50% 的 PEODA、60% 的 PEODA、70% 的 PEODA、或甚至高達 80% 的 PEODA。

在一些實施例中，光起始劑係包含於該方法或該方法之製劑中。在一些實施例中，光起始劑為一種會回應可見光者，如具有吸光值最大值在可見藍光範圍者。該種具有吸光值最大值在可見藍光範圍之光起始劑的例子為伊紅 Y。

在該方法之特定應用中，10%的 PEOA 或 20% 的 PEOA 溶液係與 200 毫莫耳濃度(mM)的三乙基胺及 50 微升/毫升(uL/ml)的伊紅 Y 起始劑組合使用。

在該方法的一些實施例中，所使用之照明裝置係指所用為脈衝光(IPL)源。在該方法的一些實施例中，伊紅 Y/三乙基胺之組合及 IPL 光源係用以提供組織填充物或植入物。在一些實施例中，所使用之照明裝置係指光會穿透皮膚者，亦即，照明設備係指置於皮膚上方或置於皮膚上，且施用可見光至皮膚表面。

所揭露之組成物可復包括細胞、或被囊細胞(encapsulated cell)、組織及/或經工程化之細胞及組織。

欲想本發明以涵蓋合成聚合物、生物降解性聚合物、光起始劑、質子受體、可見光源及脈衝強度及計畫療程(schedule regimen)之數種不同組合及濃度/量，及預期依欲治療之特定對象、化妝品植入物/化妝品填充物欲達成之特定類型及位置、適於特定應用的化妝品填充物的黏度及特定物理性質、及化妝品與醫療領域之熟習技藝人士已知與此類臨床程序相關的其他變因而變化。

本材料/方法之優點之一為增加填充物及植入物於活體內的駐留性/生命期。另一優點為一種改良的非侵入性的方法，以提供可將植入物或填充物原位輪廓化至特定對象及/或組織位置。另一優點為使用可被應用在皮膚表面之可見光。

在特定面向中，提供一種適於組織增量之組成物，係包括：(a)經修飾之玻尿酸；(b)PEOA；及(c)PEOA 聚合

作用之促進劑。PEODA 較佳係具有分子量(重量平均分子量)超過 2000、2500、或 3000，對多種應用而言，又以具有分子量(重量平均分子量)約 3400 為特佳者。適當的促進劑可包含如 N-乙烯基吡咯烷酮。特別佳的經修飾之玻尿酸為瑞絲朗(Restylane™)。該等較佳組成物亦可適當的包括起始劑，如伊紅 Y，及共起始劑(即，組成物具有至少兩種不同的起始劑)，如胺類，如三級胺。三級胺(如三乙基胺或其他三(C₁-C₁₆ 烷基)胺)可為較佳的共起始劑。在該等組成物中，PEODA 對經修飾之玻尿酸之重量比可適當而相當廣泛地變化，較佳地 PEODA 係以對經修飾之玻尿酸成分為過量之重量而存在，如其中以重量計(w/w)，PEODA 對玻尿酸之比例由約 2:1 至 10:1。以重量計(w/w)，特別適當之 PEODA 對玻尿酸之比例包括 10:1、5:1 與 2:1。

於特別佳之面向中，係提供軟組織處增量之方法，係包括：(a)將包括 PEODA 單體、經修飾之玻尿酸、及促進劑之組成物投予至該軟組織處；及(b)提供光至該軟組織處以誘發 PEODA 單體之聚合作用。該軟組織處適當為哺乳動物(特別是靈長類如人類)的軟組織處，如此類對象的頸部、眼窩、胸部、臉頰及/或鼻子。光可適當地由外部施用於對象。較佳地，該方法亦可包括藉由外部操作而塑形該軟組織處。該組成物係藉由任何適當的方式，如藉由皮下注射，而投予至軟組織處。PEODA 較佳係具有分子量(如重量平均分子量)超過 2000、2500、或 3000，對多種應用而言，以具有分子量(如重量平均分子量)約 3400 為特佳

者。適當的促進劑可包含如 N-乙基吡咯烷酮。特別佳的經修飾之玻尿酸為瑞絲朗(Restylane™)。

本發明之其他面向係如下所揭露。

【實施方式】

本發明係部分關於化妝品及醫療之以聚合物為基底的填充物，該填充物係形成藉由可見光源而光活化之可塑造膠體或似膠體的組成物。聚合物可為自然產物或合成物。

感興趣產物顯然具有允許無須侵入性手術插入或全身麻醉而於原位形成客製化、可與輪廓相符填充物或植入物之優點。通常，感興趣產物係被導入至皮膚下方(即，表皮下方)，且藉由提供至皮膚表面(亦即，自身體外部或皮膚外部)或至表皮之可見光曝光而誘發聚合作用。

本發明係針對化妝品填充物材料(特別是聚合性植入性材料)之生命期受限之困擾。在一些實施例中，與習知植入物材料相較下，以本案聚合物為基底的製劑(例如 PEODA)所製成之植入物及/或其他形成物於活體內之生命期係增加 50% 或更多，如增加 60%、70%、75%、80%、85%、90%、或甚至高達 100%。

本發明係提供原位聚合作用之技術以提供使用習知聚合性材料之化妝品及醫療矯正及/或增量程序，該習知聚合性材料包含以可見光源活化而能形成不溶性交聯的及交聯網狀物的聚合物成分。

例如，本揭露提供化妝品填充物，其包括 PEG 或其衍生物，如 PEODA，單獨使用或與其他聚合物(如可被交聯

的 HA)合併使用，以提供在光起始劑(如伊紅 Y)的存在下及視需要的質子受體(如三乙基胺)的存在下以可見光活化於原位形成不溶於水、交聯的聚合物製劑之化妝品填充物。

生物性表面意指生物材料或實體之外部(相對於如組織或器官而言)的暴露部份，如皮膚表面、細胞、組織、器官等，於該處包括感興趣光活化的交聯性單體製劑之製劑可被曝光或被施用，接著該製劑被誘發以於所述表面的原位形成膠體以供化妝品及/或矯正用途。

生物相容性聚合物意指官能化以作為施用至生物性表面之組成物之聚合物。聚合物係為一種天然聚合物或一種對宿主無毒性者。聚合物可為其中所有單體均相同的均聚物(homopolymer)，或包含兩種或更多種單體的雜聚物(heteropolymer)。術語『生物相容性聚合物』、『生物相容性交聯聚合物基質』及『生物相容性』當用於本聚合物時係為本領域所認知之意，且彼此相等，包括『生物性相容之聚合物』。例如，生物相容性聚合物包含天然聚合物、或合成聚合物，且對宿主(如動物或人類)無毒性，亦不會以產生有害濃度之單體性單元或寡聚性單元或其他副產物之速率降解(若聚合物降解的話)或對宿主產生毒性。

在本發明一些實施例中，生物降解係關於聚合物在有機體中之降解，如，降解成已知實際上為非毒性之單體性單元。然而，來自此種降解之寡聚性中間產物可能具有不同毒性，或生物降解作用可能涉及氧化作用或其他生化反應而產生不同於該聚合物單體次單元之分子。因此，在部

分實施例中，對欲於活體內使用(如植入或注射至病患體內)之生物可降解聚合物之毒性，可進行一種或多種毒性分析後而決定。並非任何標的組成物(composition of interest)皆須具有 100% 的純度才被認為具生物相容性；事實上，標的組成物僅必須如前述為生物相容性，因此，標的組成物可包括含有 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75% 或甚至更低之生物相容性聚合物之聚合物，即，包含如此處所述之聚合物及其他材料及賦形劑，且整體仍為生物相容性且不具毒性或最低限度毒性。

為決定聚合物及其他材料是否為生物相容性，毒性分析之執行可為必須。該等分析係為本領域所習知。該等分析之實例之一可以活細胞，如 HeLa、293、CHO 等進行。該聚合物樣本係如本領域習知而以例如化學方式或酵素方式部分或完全降解。將處理過之樣本產物之等份分裝物置於先前已接種細胞的培養盤上。將樣本產物與細胞培養。試驗結果可圖示為對分解樣本的濃度之相對生長%。也可測試未降解的聚合物、單體、網狀物等。

另外，聚合物、單體、聚合物基質及本發明配方亦可藉由習知之活體內測試而評估，例如大鼠皮下移植，以確認標的材料不會在皮下移植處造成顯著程度之如過敏或發炎。

術語『活化劑』或『生物活化劑』於此處可互換使用，於此意指誘發所欲藥理性或生理性效果之化學或生物化合物，其中，該效果可為預防性或治療性。該術語亦涵蓋該等活化劑之醫藥上可接受的、具藥學活性的衍生物，此處

特別指，包含但非限制，鹽類、酯類、醯胺類、前藥、活性代謝物、類似物(analog)等。當使用術語『活化劑』、『藥學上的活化劑』及『藥物』，可理解本發明包含活化劑本身，及其醫藥上可接受的、具藥學活性的鹽類、酯類、醯胺類、前藥、活性代謝物、類似物(analog)等。活化劑可為一種生物性實體，如病毒或細胞，無論是否為天然發生者或經操作(如轉形)者。

於此處『經交聯』意指包含分子間連結及視需要的分子內的連結(該連結係來自共價鍵形成)的組成物。在兩個可交聯的成分之間的共價鍵結為直接鍵結(於此情況，一個成分中的原子直接鍵結至另一個成分的原子)，或間接鍵結(例如經由連接基團)。在共價鍵之外，經交聯的膠體或聚合物基質亦可包含分子間及/或分子內的非共價鍵，如氫鍵及靜電(離子)鍵。

『經官能化』意指對已存在分子片段的一種修飾，用以產生或導入一個或多個新的反應性基團(如醯胺、酯或醯亞胺基團)，其能與其他分子、聚合物或官能基(如醯胺、酯或羧基基團)產生反應而形成共價鍵。例如，可藉由已知方法以與碳二醯亞胺及醯亞胺試劑之反應而官能化羧酸基，此法以醯亞胺基形式提供新的反應性官能基來取代羧基的氫之羧基功能。

膠體意指一種介於液態與固態之間物體的狀態，一般定義為聚合物網狀物於液態介質中膨潤。典型地，膠體為包含固體及液體兩者的二相膠狀分散物，其中，固體的量較二

相膠狀分散物所具者來的大者稱為『溶膠(sol)』。因此，『膠體(gel)』具有液體的一些特性(如形狀為彈性的及可變形的)及固體的一些特性(如形狀為不連接到足以於二維表面上維持三維形狀)。「膠凝時間」於此處亦指『膠化時間』，意指在適壓下組成物變成非流動性所需時間。一般表示為，達到其中彈力係數(G')相等或超過黏滯係數 G'' 時之物理狀態，即，當 $\tan(\delta)$ 變為 1 時(可以習知流變學技術測定)。

膠體為『可塑造的』係為在曝光之前或曝光期間可塑造形狀者，且可被輪廓化或塑形以呈現及維持特定形狀。故，在滴注(instillation)或投予至空間及經照明以催化膠凝作用後，標的組成物可藉由外部操作(使用如塑形裝置，如外科手術壓版或其他工具或具有平坦或弧形表面的工具或設備、手指、手掌、關節等)而塑形。

水凝膠為水可膨潤聚合物基質，可吸水以形成彈性膠體。水凝膠係由親水性聚合物交聯以形成水可膨潤、不溶性聚合物網狀物所組成。可藉由許多物理機制或化學機制，如光誘發反應，而啟動交聯。

『基質(matrix)』為藉由共價或非共價交聯而聚集之巨分子之三維網狀物。當置於液態環境時，乾燥的水凝膠膨潤至聚合物或網狀物之黏度、膠體狀態及/或交聯度所能允許的程度。基質可為網狀物。

光聚合作用為共價交聯聚合物鍊之方法，藉此光起始劑及聚合物溶液(稱為『前膠體(pre-gel)』或單體溶液)係暴露於特定於光起始劑之光源。當活化時，光起始劑與聚合

物鍊中的特定官能基反應，而連接該等官能基而形成水凝膠。該反應一般為迅速(3至5分鐘)且可於室溫或體溫進行。光誘發的膠凝作用能夠進行支架(scaffold)形成之空間及時間之控制，允許活體內於注射後及膠凝期間之形狀操作。細胞及生物活性因子可藉由膠凝作用前簡單的混入及與該聚合物溶液混合而併入該水凝膠支架中。

標的水凝膠可為促進細胞、組織及器官修復且阻止疤痕形成之半互穿式(semi-interpenetrating)網狀物。標的水凝膠係衍生成包含反應性基團以促進聚合作用及連結。標的水凝膠亦可帶有對生物性表面、人造表面及/或第二聚合物或網狀物具反應性之反應性基團或官能基。後者的反應性亦可固著(anchor)感興趣的膠體在或至標的位置。標的水凝膠亦可經設置為具有能使膠化的水凝膠以較長的時間存留於或駐留於位置之黏度。可藉由所用之單體及聚合物、交聯程度、水凝膠的吸水程度及併入增稠劑(如生物性聚合物、如蛋白質、脂質、多醣等)以控制黏度。增稠劑之實例之一為HA，無論其交聯與否。

聚合物用以指述由重複單體單元所組成之分子，包含均聚物、嵌段共聚物、雜聚物、無規共聚物、接枝共聚物等。『聚合物』亦包含直鍊聚合物及分支鍊聚合物，而分支鍊聚合物包含高度分支、樹狀、梳狀(comb-burst)及星芒狀(starburst)聚合物。

單體為聚合物中的基本重複單元。單體可為本身是單體、或可為至少兩個相同或不同的單體之二聚物或寡聚

物，且各二聚物或寡聚物於聚合物中重複。大單體 (macromer)，即巨分子量之單體，一般為通常在終端帶有反應性基團之聚合物或寡聚物，該反應性基團使該分子如同單體般反應。

聚合起始劑 (polymerizing initiator) 意指可藉由例如自由基生成而起始單體或大單體之聚合作用之物質。聚合起始劑一般為氧化劑。例示聚合起始劑包含藉由暴露於如電磁輻射 (如可見光) 而活化者。

本發明之某些單體性次單元可以特別是幾何異構物或立體異構物的形式存在。另外，本發明之聚合物及其他組成物亦可為光學活化者。本發明涵蓋所有該等化合物，包含順式異構物及反式異構物、R-鏡像異構物 (enantiomer) 及 S-鏡像異構物、非鏡像異構物 (diastereomer)、(d)-異構物、(l)-異構物、其消旋性混合物、及其其它混合物，皆屬於本發明之範疇。其他非對稱性碳原子可出現於取代基 (例如烷基) 中。本發明包含所有該等異構物及其混合物。

術語『經取代的』、『官能基』及『反應性基團』係用以包含在標的單體、聚合物及網狀物上有機化合物之所有可行的取代基。在廣泛的面向中，可行的取代基包含有機化合物之非環狀系及環狀系、分支及非分支、碳環系及雜環系、芳族系及非芳族系。例示性取代基包含，例如本領域已知之羧基、胺基、醯胺基、羥基等。對適當的有機化合物而言，可行的取代基可為一個或多個且相同或不同。針對本發明之目的，雜原子 (如氮) 可具有氮取代基，及/或

任何滿足雜原子之價數之此處所述之有機化合物之可行的取代基。本發明並未意圖以任何方式限制有機化合物之可行的取代基。

能調控聚合物或網狀物形成之官能基或部分可被加入天然形成的分子或合成的分子中，該實行方法係為本領域已知。官能基包含此處所教示包含不同基(radical)及化學實體，及包含烯基部分如丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、二甲基丙烯酸酯、寡聚丙烯酸酯、寡聚甲基丙烯酸酯、乙基丙烯酸酯、衣康酸酯(itaconates)或丙烯醯胺酯。官能基復包含醛基。其他官能基可包含烯系不飽和單體，包含，例如，丙烯酸系或甲基丙烯酸系烷基酯，如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、丙烯酸正辛酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸壬酯、甲基丙烯酸苄酯；相同酸(丙烯酸或甲基丙烯酸)的羥基烷基酯，如丙烯酸 2-羥基乙酯、甲基丙烯酸 2-羥基乙酯及甲基丙烯酸 2-羥基丙酯；相同酸的腈及醯胺，如丙烯腈、甲基丙烯腈、及甲基丙烯醯胺；乙酸乙烯酯；丙酸乙烯酯；二氯亞乙烯；氯乙烯；及乙烯基芳族化合物如苯乙烯、第三丁基苯乙烯及乙烯基甲苯；順丁烯二酸二烷基酯；衣康酸二烷基酯；伸甲基丙二酸二烷基酯(dialkyl methylene-malonates)；異戊二烯及丁二烯。包含羧酸基之適當的烯系不飽和單體包含丙烯酸單體如丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、衣康酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸；衣康酸單烷基酯包含衣康酸單甲基酯、

衣康酸單乙基酯、及衣康酸單丁基酯；順丁烯二酸單烷基酯包含順丁烯二酸單甲基酯、順丁烯二酸單乙基酯及順丁烯二酸單丁基酯；檸檬康酸(citraconic acid)及苯乙烯羧酸。適當的聚烯系不飽和單體包含丁二烯、異戊二烯、甲基丙烯酸烯丙酯、烷基二醇的二丙烯酸酯如丁二醇二丙烯酸酯及己二醇二丙烯酸酯；二乙烯基苯等。

應理解以上述說明書內含之取代作用或經取代包括下述隱含限制條件，該取代作用係依據被取代的原子與取代基之可行價數，且該取代作用形成安定化合物，即，化合物不會發生自發性變形，如重排、環化、脫去或其他反應。

針對本發明之目的，化學元素依據元素週期表(Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87)而定之。

在部分實施例中，揭露係針對包括通常衍生自生物性聚合物(如膠原或玻尿酸)之化妝品填充物之組成物。在部分實施例中，聚合物通常經連結以產生所欲黏度及物理性質。該等起始分子為胞外基質的天然成份。其他適當的聚合物包含亦為天然產生者，如糖胺聚多醣類(glycosaminoglycan)、黏多醣類(mucopolysaccharide)、膠原類或蛋白多醣成分，如玻尿酸、硫酸肝素、葡萄糖胺、皮膚素(dermatan)、角蛋白(keratin)、肝素、玻尿酸(hyaluronan)可聚蛋白多糖(aggrecan)等。一般而言，任何生物相容性聚合物可用來作為該標的聚合物。

作為該標的聚合物之適當的親水性聚合物包含合成的

聚合物，如聚乙二醇、聚環氧乙烷、部分或全部水解之聚乙烯基醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙基噁唑啉、聚環氧乙烷-共-聚環氧丙烷嵌段共聚物(泊洛沙姆(Poloxamer)及美羅沙波(meroxapol))、泊洛沙胺(poloxamine)、羧甲基纖維素，及經羥基烷基化的纖維素如羥基乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素(methylhydroxypropyl cellulose)；及天然聚合物，如多醣或碳水化合物如 Ficoll™、聚蔗糖、葡聚糖、硫酸乙醯肝素(heparan sulfate)、硫酸軟骨素(chondroitin)或藻酸，及多肽或蛋白質，如明膠、膠原、血清白蛋白或卵白蛋白；或其共聚物或混合物。如此處所用，『纖維素』包含纖維素及上述類型之衍生物；『葡聚糖』包含葡聚糖及其類似衍生物。

在部分實施例中，生物相容性聚合物之單體性單元可經由位於該生物聚合物之單體上的一個或多個硫、羧酸或醇部分而官能化。例如，在硫酸軟骨素之例中，羰基可與醯亞胺基利用如碳二醯亞胺化學作用而衍生。醇基可利用如三信反應(Mitsunobu reaction)(Procter et al., Tetra. Lett. 47(29)5151-5154, 2006)衍生。

多醣為非常黏的液體或為流動減黏的(thixotropic)，且隨時間藉由緩慢的結構進化而形成膠體，亦為有用者。例如亦可使用可形成似髮膠黏稠度之可注射膠體之玻尿酸。經修飾的玻尿酸衍生物為特別有用者。如此處所用，『經修飾的玻尿酸』意指經化學性修飾的玻尿酸。經修飾的玻尿酸可以預選的化學修飾作用而設計及合成，以調整連結及生物降

解的速率及程度。例如，經修飾的玻尿酸為使用相對疏水性基團(如丙酸或苯甲酸)酯化而設計及合成，以使聚合物更為疏水及成膠狀，或將其以胺基接枝以促進靜電自我組裝。故，可合成可注射的、在壓力下流動的，但非處於壓力下維持膠狀結構的經修飾的玻尿酸。玻尿酸及玻尿酸衍生物可購自 Genzyme, Cambridge, MA. and Fidia, Italy。

上述聚合物之合成方法係為本領域熟習技藝之人士所熟知者，例如參照，Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts, E. Goethals, ed.(Pergamen Press, Elmsford, N.Y. 1980)。許多聚合物，如聚丙烯酸，係為商業可購得。天然產物可為分離自本領域已知之生物性來源者，或為商業可購得者。天然產生或合成之聚合物可利用本領域可得及已描述的化學反應修飾，如三月的“Advanced Organic Chemistry”, 4th Ed., 1992, Wiley-Interscience Publication, New York。

眾多化學選擇係已知可用於修飾接著進行自由基聚合作用之聚合物。例如，甲基丙烯酸酐、甲基丙烯酸鹽氯及甲基丙烯酸縮水甘油酯可用於添加甲基丙烯酸基團至聚合物鍊之一個或多個單體。舉例來說，為了反應效能可使用甲基丙烯酸縮水甘油酯。又，可選擇修飾劑以最佳化無胞毒性副產物。

可得之光解性(photolabile)化合物係包含但非限於二硫化物、安息香及苄可用作標的光起始劑(photoinitiator of interest)。例示性光起始劑之非限制性列表包含二苯甲酮、

三甲基二苯甲酮、噻噸酮(thioxanthone)、2-氯噻噸酮、9,10-蒽醌、雙-4,4-二甲基胺基二苯甲酮、安息香乙醚、安息香縮酮(benzil ketal)、 α -二烷氧基苯乙酮、 α -羥基烷基苯酮、 α -胺基烷基苯酮、醯基磷氧化物、二苯甲酮/胺、噻噸酮/胺、二茂鈦(titanocene)、2,2-二甲氧基苯乙酮、1-羥基環己基苯基酮、2-甲基-1-[4-(甲基硫)苯基]-2-(4-咪啉基)-1-丙酮、2-羥基-1-[4-(羥基乙氧基)苯基]-2-甲基-1-丙酮、 α -羥基-酮及苯偶醯二甲縮酮(benzil dimethyl ketal)，即由 Ciba Chemicals 銷售之 Irgacure 651 及 184，及 Darocur 1173，孟加拉玫紅(Rose Bengal)、樟腦醌(camphorquinone)、紅螢素(erythrosine)、及其混合物等。

基於欲膠化之全部可聚合成分、所欲聚合作用及/或網狀化的程度、所欲聚合作用及/或網狀化的速率等做為設計選擇，前膠，單體溶液係包括為例如 0.05 至約 1.5 重量%、0.1 至 1.0 重量%或 0.08 至 0.5 重量%的量的光起始劑。

單體溶液可包括光起始劑，光起始劑可於使用前與單體混合，或分別施用。

視需要，亦包含質子受體。適當的質子受體為本領域已知。適當的質子受體之實例為胺，如三級胺，如三乙基胺。

照明設備可為適合活化所用光起始劑之光源，及可自身體外部活化光起始劑者。當使用熱起始劑時，則使用紅外線光源；而使用紫外線活化的起始劑時，則使用適當的紫外線光源，較佳的光源是白光光源。因此，使用適當的光起始劑如伊紅 Y，使該起始劑最大吸光值與光源為一

致。如上所述，此種可見光源之一種為 IPL 裝置。一般所用的市售 IPL 帶有氙閃燈。只要藉由提供電磁輻射至身體、至所需位置，或自皮膚表面上方，使膠凝作用發生在身體中於皮膚表面下方及類似之處，則其他適當光源亦可使用。電磁輻射係以能進行膠凝作用之強度、時間及持續期間而施用。光源可位於皮膚表面上方或直接在皮膚表面。

標的單體溶液亦可包含任何不同的其他材料，如本領域所知之惰性材料，如防腐劑、填充物、賦形劑或稀釋劑；藥學活性分子或試劑，如小分子或生物性之細胞等。故，適當的惰性劑或生物性活化劑可添加至單體溶液。在後者之例中，活化劑可於位置或於標的聚合的或網狀化的結構接鄰處發揮局部藥學活性，或可自形成的支架、基質或網狀物釋放出以移動穿過接鄰組織空間、或可進入循環系統而具有較低的局部效果。

如上述，官能化的標的單體亦可與其他皮膚醫學、整形外科、化妝品等之填充物、貼片等(如市售者)結合使用。實例包含：包括交聯的 HA 的瑞絲朗(RestylaneTM)、包括 HA 的 Juvederm (Allergan 公司)、包括膠原的 Zyderm、包括在膠原中的微球的瑞得喜(RadiesseTM)等。故，標的單體溶液可與已知填充物混合以提供可塑造的、可輪廓相符及具有長存留時間等之組成物。

藉由例示方式，本發明之聚合物基質組成物可用於阻斷或填充恰好於皮膚表面下方之不同的空腔(lumen)及空隙。故，本發明係關於一種於宿主(如人類患者)中組織增

量之方法，其中，係利用本領域已知方法導入標的單體溶液至所欲位置，例如於需要增量之組織處注射單體，及一旦施用，將體表曝露於可見光以進行該置放之單體溶液之聚合作用。亦提供一種套組，係包含可注射之單體及投遞工具，如注射器，及視需要的光源、光起始劑及質子受體。

『增量』意指缺陷之修復、預防或緩解，特別是因組織損失或缺乏所致缺陷，藉由以標的聚合物或網狀物來提供、增量或取代該組織。增量亦指包含天然結構或特徵(feature)之補充，亦即，添加至既存身體部分之建構，例如，增加如唇、鼻、胸、耳、生殖器官之部分、眼窩、額、頰等之尺寸。雖本發明主要係設計對於軟組織增量，其亦涵蓋硬組織增量，以本發明之可注射之組成物施用至硬組織，且可與例如促進礦物化或骨骼形成之材料之組合使用。故，組織增量可包含填平如於臉部及頸部之細紋、綳折、皺紋、輕微的臉部凹陷、唇顎裂、表皮皺紋等；矯正因老化或疾病所致之輕微變形，包括於手及足、手指及腳趾；為了發聲復健之聲帶或會咽之增量；睡眠線或表情紋之表皮填充；因老化流失之表皮及皮下組織之置換；嘴唇增量；眼周之皺紋及眼窩凹陷之填平；胸部增量；額部增量；頰及/或鼻增量；因為如過度抽脂(overzealous liposuction)或其他創傷所致之軟組織、表皮、皮下的凹陷之填平；痤瘡或創傷性疤痕及皺紋之填平；法令紋(nosolabial line)、皺眉紋(nosoglabellar line)及下顎紋(infraoral line)等之填平。

標的單體溶液為具有在使用溫度下適於自投遞工具擠出之黏度者，投遞工具如手術用細針，如具有規格為至少 22、至少 27 或更細之針頭。因此，『可注射的』溶液為藉由施加典型注射壓力時，具有允許流動通過適當投遞工具之質地及黏度者，投遞工具如手術用針、其他手術設備、或其他投遞工具如用於內視鏡或經皮切開手術之設備。標的單體溶液經由如本領域已知的適當的施用器(如導管、插管、針頭、注射器、管狀設備等)而為可注射者。

單體溶液之黏度作為設計選擇而可改變，以適於所欲用途。例如，針對表皮位置或小體積組織空間的施用，可使用黏度較低的單體溶液以確保溶液的流動性。在其他位置，如較大組織空間或較深的位置中，可使用黏度較大的單體溶液以利於單體溶液在暴露於光起始劑及光之前或期間存留於該處。

本發明亦提供能實施本發明之方法之套組。該套組可自市售材料或試劑製備之，且可以藥學及醫學領域中已知之不同實施例而來。例如，該套組可包括足以進行至少一次治療的量的光活化單體溶液、視需要的無菌緩衝溶液或水、其他必須或有助於實施該方法之試劑、及說明書。說明書包含描述試劑濃度或至少一個方法參數(如欲試劑用量、試劑安定條件等)的實體表述，以允許使用者實施本發明之方法。在一實施例中，套組包括通常已預消毒之放置標的單體之投遞工具。該等投遞工具可包含(例示但非限制)小注射器(如規格 22 至 27)、大注射器(如規格 13 至 19)或

用於內視鏡或經皮切開手術之設備。投遞工具可預消毒且包裝於無菌容置工具(如塑膠封套)中。試劑可以溶液、懸浮液、或實質上為乾粉(如凍乾形式)而獨立地提供或與改善使用容易度及安定度之成分以混合物方式提供。當其中提供降解性試劑時，選擇本領域已知之使試劑安定度最大化之條件，如貯存於較低溫度、添加安定劑(如甘油或還原劑)等。不安定性試劑可與該套組之較安定成分一起提供或分別提供。試劑及說明書可被置放於用以固持試劑之容器中，以提供內容物之支撐及保護、提供分裝單位、提供隔離、提供運輸形式等。

試劑以藥學領域上可接受之方式製造、套組化、保存等，而實施方法及使用試劑為如本領域已知之適於體內使用者，詳見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 最新版。

本發明已大致描述過，並藉由參考下列實施例而更詳細了解。下列實施例僅為說明本發明某些面向及實施例，且並非意圖限制本發明。

實施例 1-包含 PEG 及 HA 之皮膚填充物

本實施例係證實本發明之功效，提供一種包括經修飾之可交聯的聚合物與 HA 之光活化可注射化妝品填充物。

在 HA 填充物(Restylane™)中的 PEG 的濃度範圍係經檢驗。於 PEG 中併入藍色染料使該植入物及其降解之能見度較佳。當 PEG 不存在時，HA 迅速溶解於緩衝溶液中。當添加較多的 PEG 至填充物時，形狀(併入染料)可維持較久。

所得適當的 PEG-HA 之濃度接著進行活體內試驗，驗證了將經交聯的聚合物併入市售皮膚填充物係延長填充物之生命期。數據係整理及表示於第 1 圖，已證實增加了皮膚光填充物之存留時間，第 1 圖包含與僅有 HA(瑞絲朗)相比較，HA(瑞絲朗)及 PEG 之組合增加了幾乎 100% 的存留時間。

實施例 2-包含 PEOA 及 HA 之化妝品填充物

本實施例係證實本發明之功效，提供一種包括 HA 與 PEOA 之化妝品填充物。

數種測試聚合物組合包含聚合物濃度及組成物之組成。該等因子在單體特性(如水凝膠之黏度、交聯密度及後續膨潤及機械特性)上扮演重要角色。

大單體溶液：藉由於瑞絲朗®中混合 200 mM 的三乙基胺(Sigma Aldrich)、50 微升/毫升($\mu\text{L}/\text{mL}$)的伊紅 Y(Sigma Aldrich)、N-乙基吡咯烷酮(Sigma Aldrich)及 PEOA (SunBio, Seoul, South Korea, 分子量: 3400 g/mol)而製備之 PEOA/HA(瑞絲朗®)大單體溶液。使用三種不同的 PEOA 濃度: 4% 及 10% 的 PEOA 及 20% 的 4-臂 PEOA。

接著，將大單體溶液注射於 78 歲女屍之皮膚下方，並藉由 IPL 於三種不同條件下(每次照射強度-5 焦耳/平方公分(J/cm^2))曝光以進行光聚合作用。

皮下模式：將約 100 μL 的大單體溶液置於模型中並置入皮下。照射 IPL 光線，計算並記錄大單體溶液之聚合作用所需 IPL 脈衝數量(表 1)。

皮膚囊袋：於皮下製造有平滑表面的限制空間，將約 500 pL 的大單體溶液(沒有模型)而置入該囊袋中。照射 IPL 光線，計算並記錄大單體溶液之聚合作用所需 IPL 脈衝數量(表 1)。

皮內注射：於皮膚下注射大單體溶液。

在施用不同的 IPL 脈衝之後，觀察大單體溶液之固化作用。於切除該位置後確認聚合作用。

IPL 光源與皮膚之距離對聚合作用有影響，且若 IPL 光源距離屍體皮膚表面超過 3 公分，大單體溶液則不聚合。因此，IPL 光源維持離皮膚約 1 公分之處，且測定對於大單體溶液之光聚合作用所需能量(表 1)。結果指出使用伊紅 Y 起始劑及 IPL 光源，PEODA/瑞絲朗[®]之大單體溶液確實可於皮膚及皮內空間中聚合。

表 1

組別	程序	脈衝 (每次 5 J/cm ²)	總量(J/cm ²)	聚合作用
瑞絲朗 [®] +10% PEODA	皮下膜式	12	60	+
	皮膚囊袋	10	50	+
	皮內注射	18	90	+
瑞絲朗 [®] +4% PEODA	皮下膜式	12	60	+
	皮膚囊袋	14	70	-
		18	90	+
	皮內注射	30	150	+
瑞絲朗 [®] +20% 4 臂 PEODA	皮下膜式	8	40	+
	皮膚囊袋	6	30	+
	皮內注射	10	50	+

此處所提及之所有公開文獻及專利皆以參考文獻方式將全文內容併入本案，好比個別指出之個別公開文獻及專利皆以參考文獻方式併入本案。

參考文獻

下列參考文獻係以參考文獻方式將全文內容併入本案。

1. Elisseeff J, Anseth K, Sims D, McIntosh W, Randolph M, Langer R: Transdermal photo polymerization for minimally invasive implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3104-3107.
2. Williams CG, Kim TK, Taboas A, Malik A, Manson P, Elisseeff J: In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a photopolymerizing hydrogel. *Tissue Eng* 2003;9:679-688.
3. Elisseeff J: Injectable cartilage tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1849-1859.
4. Elisseeff J, Anseth K, Sims D, McIntosh W, Randolph M, Yaremchuk M, Langer R: Transdermal photo polymerization of poly(ethylene oxide)-based injectable hydrogels for tissue-engineered cartilage. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1014-1022.
5. Nguyen KT, West JL: Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials* 2002;23:4307-4314.
6. Hill-West JL, Chowdhury SM, Slepian MJ, Hubbell JA: Inhibition of thrombosis and intimal thickening by in situ photopolymerization of thin hydrogel barriers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5967-5971.
7. Nakayama Y, Matsuda T: Photocurable surgical tissue adhesive glues composed of photo reactive gelatin and poly(ethylene glycol) diacrylate. *Blamed Mater Res* 1999;48:511-521.
8. Valdesaguilera O, Pathak C, Shi J, Watson D, Neckers D: Photopolymerization studies using visible light photoinitiators. *Macro* 1992;25:541-547.
9. Levine JA, Sorace M, Spencer J, Siegel DM: The indoor UV tanning industry: a review of skin cancer risk, health benefit claims, and regulation. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1038-1044.
10. Marayannis KB, Vlachos SP, Savva MP, Kontoes PP: Efficacy of long- and short pulse alexandrite lasers compared with an intense pulsed light source for epilation: a study on 532 sites in 389 patients. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:140-145.
11. Negishi K, Kushikata N, Takeuchi K, Tezuka Y, Wakamatsu S: Photorejuvenation by intense pulsed light with objective measurement of skin color in Japanese patients. *Dermatol Surg* 2006;32:1380-1387.
12. Goldman MP, Weiss RA, Weiss MA: Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. *Dermatol Surg* 2005;31:1179-1187; discussion 1187.
13. Sadick NS, Weiss R, Kilmer S, Bitter P: Photorejuvenation with intense pulsed light: results of a multi-center study. *J Drugs Dermatol* 2004;3:41-49.

【圖式簡單說明】

第 1A 圖係說明以光而與 PEG 在小鼠的皮下空間交聯的以 HA 為基底的填充物在超過 140 天係有更多體積存留；及第 1B 圖係為 28 天後的特定比較，更清楚定義兩組之差別。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係提供適於各種應用的可見光活化的聚合物化妝品(cosmetic)填充物製劑。在一些實施例中，光活化聚合物組成物包括習知聚合性材料(如 HA)及經修飾的、可交聯的聚合物(如 PEG 或 PEODA)，以允許暴露於可見光源(如 IPL 裝置)下時，於該聚合物基質中原位形成交聯。該製劑提供了一種在膠凝期間可與輪廓相符(contourable)之更為安定的組成物。

六、英文發明摘要：

Visible light-activated polymer cosmetic filler preparations useful in a variety of applications are provided. In some embodiments, the photo-activated polymer composition comprises a conventional polymeric material, such as HA, together with a modified, cross-linkable polymer, such as PEG or PEODA, to permit the formation of crosslinks within the polymer matrix in situ on exposure to a visible light source, such as an IPL device. The preparations provide for a more stabilized composition that is contourable during gelation.

十、申請專利範圍：

1. 一種填充表皮下組織空間之方法，係包括於該空隙中導入包括官能化之單體或官能化之聚合物之溶液至該空間中，及接著提供可見光至該空間上方的皮膚表面以形成包括該單體、該聚合物或兩者之網狀物，其中，該溶液復包括可見光起始劑，及視需要的質子受體、填充物、或兩者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，該光起始劑為伊紅 Y(Eosin Y)。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，係包括質子受體。
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中，該質子受體為三乙基胺。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，該單體為 PEODA。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，係包括填充物。
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中，該填充物為玻尿酸。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中，該玻尿酸係經交聯。
9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，該可見光係由 IPL 裝置所提供。
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中，該裝置係置於該皮膚上方約 1 公分處。
11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中，該裝置係置於該皮膚上。

12.一種可塑造組成物，係包括聚合物、網狀物或兩者，及可見光起始劑，及視需要的質子受體、填充物、或兩者於組織空間中。

13.如申請專利範圍第 12 項之組成物，其中，該光起始劑為伊紅 Y。

14.如申請專利範圍第 12 項之組成物，係包括質子受體。

15.如申請專利範圍第 14 項之組成物，其中，該質子受體為三乙基胺。

16.如申請專利範圍第 12 項之組成物，其中，該聚合物或網狀物包括 PEODA。

17.如申請專利範圍第 12 項之組成物，係包括填充物。

18.如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中，該填充物為玻尿酸。

19.如申請專利範圍第 18 項之組成物，其中，該玻尿酸係經交聯。

20.一種用於組織增量之組成物，係包括：

(a)經修飾之玻尿酸；

(b)PEODA；

(c)PEODA 聚合作用之促進劑。

21.如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，PEODA 具有分子量約 3400。

22.如申請專利範圍第 20 或 21 項之組成物，其中，該促進劑為 N-乙基吡咯烷酮。

23.如申請專利範圍第 20 或 21 項之組成物，其中，該經修

飾之玻尿酸為瑞絲朗(Restylane™)。

24.如申請專利範圍第 20 或 21 項之組成物，復包括起始劑。

25.如申請專利範圍第 24 項之組成物，其中，該起始劑為伊紅 Y。

26.如申請專利範圍第 24 項之組成物，復包括共起始劑。

27.如申請專利範圍第 26 項之組成物，其中，該共起始劑為三級胺。

28.如申請專利範圍第 26 項之組成物，其中，該共起始劑為三乙基胺。

29.如申請專利範圍第 20 或 21 項之組成物，其中，以重量計(w/w)，PEODA 對玻尿酸之比例為約 2:1 至 10:1。

30.如申請專利範圍第 20 或 21 項之組成物，其中，以重量計(w/w)，PEODA 對玻尿酸之比例為 10:1、5:1 或 2:1。

31.一種用於增量軟組織處之方法，係包括：

將包括 PEODA 單體、經修飾之玻尿酸、及促進劑之組成物投予至該軟組織處；及

施加光至該軟組織處以誘發 PEODA 單體之聚合作用。

32.如申請專利範圍第 31 項之方法，其中，該光係由外部施加。

33.如申請專利範圍第 31 項之方法，復包括藉由外部操作而塑形該軟組織處。

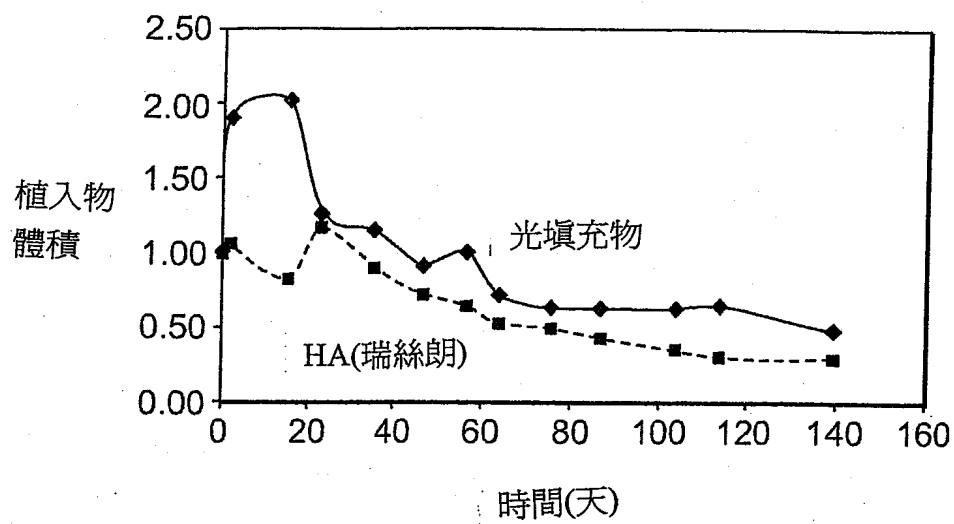
34.如申請專利範圍第 31 項之方法，其中，該組成物係藉

由皮下注射而投予。

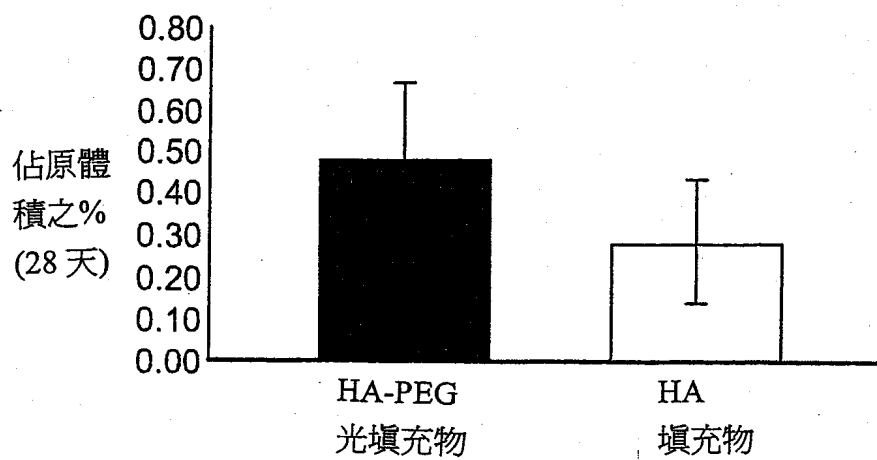
35.如申請專利範圍第 31 項之方法，其中，PEODA 具有分子量約 3400。

36.如申請專利範圍第 31 項之方法，其中，該經修飾之玻尿酸為瑞絲朗(RestylaneTM)。

37.如申請專利範圍第 31 項之方法，其中，該軟組織處係選自下列各者所組成之群組：唇、頸、眼窩、胸、頰及鼻子。



第1A圖



第1B圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

由於本案的圖皆為試驗化合物的結果數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式