



등록특허 10-2015676



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월21일
(11) 등록번호 10-2015676
(24) 등록일자 2019년08월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 8/67* (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7000002
- (22) 출원일자(국제) 2012년06월01일
심사청구일자 2017년05월31일
- (85) 번역문제출일자 2014년01월02일
- (65) 공개번호 10-2014-0072008
- (43) 공개일자 2014년06월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/040459
- (87) 국제공개번호 WO 2012/167079
국제공개일자 2012년12월06일
- (30) 우선권주장
61/493,309 2011년06월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
KR1020060008906 A
(뒷면에 계속)

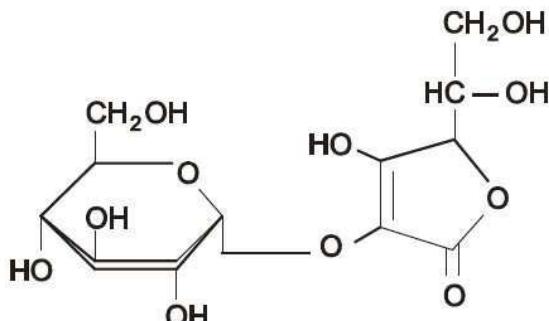
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 조혜진

(54) 발명의 명칭 항산화제를 포함하는 피부 충전제 조성물

(57) 요약

공액 비타민을 포함하는 주사가능한, 히알루론산-계 하이드로겔 조성물이 제공된다.

대 표 도 - 도1

AA2G, (L-아스코르브산 2-글루코사�드)

(72) 발명자

유, 시아오지에

미합중국 캘리포니아주 92602, 엘바인, 레거시 웨
이 79

찬, 아테네 완 치에

미합중국 캘리포니아주 94080, 사우스 샌프란시스
코, 벤트리 래인 2405

(56) 선행기술조사문헌

KR1020100046038 A*

US20090110671 A1

US20090143331 A1

US20100316683 A1

박동정, Conjugation of hyaluronic acid with
ascorbic acid and evaluation of its in vitro
activity on MC3T3-E1, 2008, 연세대학교 대학원,
석사학위논문

WO2007018124 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

히알루론산; 및

상기 히알루론산에 공유적으로 공액결합된 비타민 또는 비타민 C 유도체를 포함하고,

여기서 공액도(degree of conjugation)는 3 mol% 내지 40 mol%이고;

여기서 공액된 비타민 C 유도체는 생체내에서 효소적 분해에 의해 비타민 C로 전환되는 것인 주사가능한 진피 충전제.

청구항 2

제1항에 있어서, 히알루론산은 펜타에리트리톨 글리시달 에테르(Star-PEG 에폭시드), 펜타에리트리톨(3-아미노프로필)에테르(Star-PEG 아민) 또는 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)로 가교결합된 진피 충전제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 BDDE와 가교결합되고, 공액도는 3 mol% 내지 15 mol%인 진피 충전제.

청구항 4

제1항에 있어서, 비타민 C 유도체는 아스코르브산 2-글루코시드(AA2G)인 진피 충전제.

청구항 5

제1항에 있어서, 비타민 C 유도체는 아스코르빌 3-아미노프로필 포스페이트(비타젠(Vitagen))인 진피 충전제.

청구항 6

제1항에 있어서, 비타민 C 유도체는 소듐 아스코르빌 포스페이트(AA2P)인 진피 충전제.

청구항 7

히알루론산을 제공하는 단계;

가교결합제를 비타민 C 유도체와 반응시키는 단계;

반응된 가교결합제 및 비타민 C 유도체를 상기 히알루론산에 부가하여 공유적으로 공액결합된 비타민 C를 포함하는 가교결합된 히알루론산 조성물을 형성하는 단계; 및

가교결합된 히알루론산 조성물을 균질화 및 중성화하여 3 mol% 내지 40 mol%의 공액도를 가지는 주사가능한 젤을 수득하는 단계를 포함하고,

여기서 공액된 비타민 C 유도체는 생체내에서 효소적 분해에 의해 비타민 C로 전환되는 것인 진피 충전제를 제조하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 반응시키는 단계는 비타민 C 유도체를 가교결합제와 예비-반응시켜 가교결합제에 의해 캡핑된(capped) 비타민 C 유도체, 미반응된 가교결합제 및 유리 비타민 C 유도체를 함유하는 조성물을 얻는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 가교결합제는 BDDE 또는 4-팔 에폭시드(4-arm epoxide)이고, 비타민 C 유도체는 AA2G, 비타젠 또는 AA2P인 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 가교결합체는 Star-PEG 에폭시드 또는 Star-PEG 아민인 방법.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 비타민 C 유도체는 AA2G인 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 상기 비타민 C 유도체는 비타젠인 방법.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 비타민 C 유도체는 AA2P인 방법.

청구항 14

피부 증상의 치료적 처리에 사용하기 위한 제1항 내지 제6항중 어느 하나의 항에 따른 진피 충전제.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 2011년 6월 3일에 출원된 미국 특허 가출원 제61/493,309호에 대한 우선권 및 권리를 주장하며, 상기 개시는 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0003] 배경

본 발명은 일반적으로 피부 충전제 조성물에 관한 것이며, 더 상세하게는 항산화제를 포함하는 주사가능한 피부 충전제 조성물에 관한 것이다.

피부 노화는 점진적인 현상이며, 시간이 지나면서 발생하고 알코올 소비, 담배 및 태양 노출과 같은 생활방식 요인에 의해 영향받을 수 있다. 안면 피부의 노화는 위축, 느슨해짐, 및 비대해짐을 특징으로 할 수 있다. 위축은 피부 조직 두께의 막대한 감소에 해당한다. 피하 조직의 느슨해짐은 피부의 과잉 및 안검하수를 초래하고 볼

및 눈꺼풀이 쳐지는 현상을 야기한다. 비대해짐은 안면 및 목 아랫부분의 팽윤에 의한 과잉 중량의 증가를 가리킨다. 이들 변화는 전형적으로 건조함, 탄력 손실, 및 거친 표면상태와 연관된다.

[0006]

히알루론산(HA)이라고도 알려진 히알루로난(Hyaluronan)은 인체 전체에 걸쳐 결합, 상피, 및 신경 조직에 널리 분포되어 있는 비-황산화된 글리코스아미노글리칸이다. 히알루로난은 피부의 여러상이한 층에 풍부하며, 예를 들면, 양호한 수분공급을 보장하는 것, 세포와 매트릭스의 조직을 받쳐주는 것, 충전 물질로서 기능하는 것; 그리고 조직 재생 메커니즘에 관여하는 것과 같은 복합적인 기능을 갖는다. 그렇지만, 노화와 더불어, 피부에 존재하는 히알루로난, 콜라겐, 엘라스틴, 및 다른 매트릭스 중합체의 양은 감소한다. 예를 들면, 예컨대, 태양으로부터의 자외선에의 반복적 노출은 진피 세포로 하여금 이들의 히알루로난의 생산을 줄이는 것은 물론이고 이의 분해 속도를 증가시키게 한다. 이러한 히알루로난 손실은 예컨대, 불완전, 결손, 질환 및/또는 장애, 등과 같은 다양한 피부 병증을 유발한다. 예를 들면, 피부내 수분 함량과 진피 조직 내 히알루로난의 수준 사이에는 강한 상관관계가 존재한다. 피부가 노화되면서, 피부 내 히알루로난의 양 및 질은 감소된다. 이러한 변화는 피부의 건조 및 깊은주름을 야기한다.

[0007]

진피 충전제는 연조직 병증의 치료 및 다른 피부 요법에 있어서 유용하며, 이는 충전제가 이들 피부 병증을 치료하기 위해, 손실된 내생적인 매트릭스 중합체를 대체하거나, 또는 존재하는 매트릭스 중합체의 기능을 증진/촉진할 수 있기 때문이다. 과거에는, 미용 분야에서 깊은주름, 잔주름, 접힘, 흉터를 메우고, 진피 조직을 증진시키기 위해, 가령, 예컨대, 얇은 입술을 두툼하게 하거나, 푸꺼진 눈 또는 얇은 뺨을 채우기 위해 그러한 조성물이 사용된 바 있다. 피부 충전제 조성물에서 사용되는 하나의 흔한 매트릭스 중합체는 히알루로난이다. 히알루로난은 인체에 대해 자연적이므로, 일반적으로 잘 용인되며 광범위한 피부 병증을 위한 상당히 낮은 위험의 치료제이다.

[0008]

본래, 히알루로난을 포함하는 조성물은 가교되지 않은 상태로 존재하는 자연-발생의 중합체로부터 생성된다. 우수한 생체적합성 및 물 분자에 대한 친화성을 나타냄에도 불구하고, 자연-발생의 히알루로난은 진피 충전제로서는 불량한 생체역학적 특성을 나타낸다. 한 가지 주된 원인은 이 중합체가 가교되지 않았고, 고도로 용해성이이며, 따라서, 피부 영역에 투여된 경우 빠르게 사라지기 때문이다. 이러한 생체내 사라짐은 중합체의 빠른 분해에 의해, 이론적으로는 히알루로니다제를 통한 효소적 분해 및 자유-라디칼을 통한 화학적 분해에 의해 주로 성취된다. 따라서, 여전히 통상적으로 사용되고 있지만, 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함하는 조성물은 투여한지 수일 내에 분해되는 경향이 있고 따라서 이들의 피부 개선 효과를 유지시키기 위해 상당히 빈번한 재주사가 요구된다.

[0009]

이러한 생체내 분해 경로의 영향을 최소화하기 위해, 매트릭스 중합체는 또 다른 중합체에 가교결합되어 안정화된 하이드로겔을 형성한다. 가교결합된 매트릭스 중합체를 포함하는 하이드로겔은 더욱 고형인 물질이기 때문에, 그러한 하이드로겔을 포함하는 진피 충전제는 이식 부위의 장소에 더 오래 잔여한다. 또한, 이들 하이드로겔은, 이것이 갖는 더 고형인 성질이 충전제의 역학적 특성을 향상시켜, 충전제가 피부 영역을 더 잘 당기고 채우게 하기 때문에, 진피 충전제로서 더 적합하다. 히알루로난 중합체는 전형적으로 가교결합제로 가교결합되어 히알루로난 중합체 사이에 공유 결합을 형성한다. 그러한 가교결합된 중합체는 비-가교결합된 히알루로난 조성물에 비해, 분해에 대해 더 저항성이며, 따라서 덜 빈번한 재주사를 요하는, 덜 수용성인 하이드로겔 네트워크를 형성한다.

[0010]

아스코르브산 또는 AsA로도 알려진 비타민 C는 과산화수소와 같은 활성 산소종을 환원시키고, 이를 통해 중화시키며, 따라서 심혈관 질환, 고혈압, 만성 염증성 질환, 당뇨병, 및 중증 화상이 있는 병증의 치료를 비롯한 다양한 임상적 이익에 있어서 산화 스트레스를 감소시키는 항산화제로서 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 다른 이익 중에서도, 비타민 C는 항-염증제로서 기능하며, 콜라겐합성 및 혈관형성을 촉진한다. 비타민 C는 콜라겐 형성을 촉진하고, 혈관 및 연골을 발달시키고 유지시키기 위한 효소 반응에서 보조인자로서 기능함으로써, 콜라겐 합성 및/또는 혈관형성을 촉진하는 것으로 공지되어 있다. 비타민 C는 티로시나제의 생물학적 기능을 저해하여 멜라닌 형성을 차단하거나 멜라닌 색소를 밝게 만드는 것으로 공지되어 있다. 이러한 원인으로 인해, 비타민 C를 함유하는 피부 충전제 조성물을 개발하는데 대한 관심이 존재한다.

[0011]

비타민 C는 일반적으로 공기, 빛 및 열에 노출시 불안정하다. 이것은 또한 특정 수준에서는 세포독성인 것으로 생각된다. 비타민 C가 히알루론산 겔과 물리적으로 혼합되고 피부에 주사될 경우, 비타민 C는 일주일도 되지 않아 혼합물로부터 전부 방출된다.

[0012]

지연 방출 속도, 즉 수일보다는 수주 또는 심지어 수개월에 달하는 방출 속도를 갖는, 비타민 C 또는 다른 비타민을 갖는 주사가능한 히알루론산-계 조성물을 제공하는 것이 바람직할 것이다. 그러나, 비타민을 포함하는 안

정하고, 효과적인, 서방출 진피 충전제 제품을 개발하는 것은 어려운 것으로 증명되었다. 본 발명은 공액 비타민, 예를 들면, 비타민 유도체를 포함하는 향상된 히알루론산-계 피부 충전제 조성물을 제공한다.

발명의 내용

[0013] 요약

본 발명은 피부 병증을 치료하기 위해 유용한 신규한 진피 충전제를 제공한다. 더 상세하게는, 본 발명은 일반적으로 생체적합성 중합체, 예를 들면, 히알루론산, 및 비타민, 예를 들면, 비타민 C, 예를 들면 비타민 C 유도체를 포함하는 효과적이고, 지속적인, 치료적 피부 충전제 조성물을 제공한다.

본 발명의 한 양태에서, 중합체는 다당류, 예를 들면, 히알루론산이다. 히알루론산은 가교결합된 구성성분을 포함한다. 비타민은 비타민 C, 예를 들면, 비타민 C 유도체를 포함할 수 있다. 더 상세하게는, 비타민 C는 적어도 하나의 L-아스코르브산 2-글루코시드(AA2G), 아스코빌 3-아미노프로필 포스페이트(비타젠) 및 소듐 아스코르빌 포스페이트(AA2P)이다.

비타민은 정상적인 성장 및 영양공급을 위해 필수적이며 체내에서 합성될 수 없기 때문에 식사에 소량으로 요구되는 유기화합물의 그룹 중 어느 하나로서 일반적으로 정의된다.

본 발명의 한 양태에서, 비타민은 비타민 유도체이고, 적절한 반응 과정, 예를 들면, 에테르화, 아미드화 및 에스테르화에 의해 중합체에 공유적으로 공액결합된다.

공액도는 최대 약 5 mol%, 최대 약 10 mol%, 최대 약 15 mol%, 최대 약 20 mol%, 최대 약 25 mol%, 최대 약 30 mol%, 또는 최대 약 40 mol%이다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 제공된 바와 같은, 가교결합된 히알루론산 및 공액 비타민 C를 포함하는 주사가능한 피부 충전제 조성물을 제조하는 방법.

본 발명의 또 다른 양태에서, 피부에 본 발명에 따른 조성물을 주입하는 단계를 포함하는, 피부 결손을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도면의 간단한 설명

도 1은 L-아스코르브산 2-글루코시드(AA2G)의 구조를 나타내는 그림이다

도 2는 아스코빌 3-아미노프로필 포스페이트(비타젠)의 구조를 나타내는 그림이다.

도 3은 소듐 아스코르빌 포스페이트(AA2P)의 구조를 나타내는 그림이다.

도 4는 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)의 구조를 나타내는 그림이다.

도 5는 펜타에리트리톨 글리시달 에테르(Star-PEG 에폭시드)의 구조를 나타내는 그림이다.

도 6은 펜타에리트리톨 (3-아미노프로필) 에테르 (Star-PEG 아민)의 구조를 나타내는 그림이다.

도 7은 본 발명에 따른 다양한 피부 충전제 조성물에 대한 공액도 및 G' 값을 나타내는 표이다.

도 8은 본 발명에 따른 HA-AA2G(BDDE) 피부 충전제 조성물에 대한 공액도, HA 농도 및 G' 값을 나타내는 표이다.

도 9는 AA2G -PBS 용액으로부터의 AsA 방출에 대한 α -글루코시다제 농도의 영향을 나타내는 표이다.

도 10은 본 발명에 따른 공액 진피 충전제(서방출)로부터 유리 AsA의 방출 프로파일의 그림을 나타낸다(mol%의 AA2G 전환 대 반응 시간).

도 11A 및 11B는 본 발명에 따른 다양한 진피 충전제에 대한 추가적인 방출 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 상세한 설명

본 발명의 한 양태에서, 피부 충전제 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 일반적으로 생체적합성 중합체, 예를

들면, 다당류 가령 가교결합된 히알루론산, 및 상기 중합체에 공유적으로 공액결합된 비타민 C 유도체를 포함한다. 조성물은 피부 신생콜라겐합성을 위한 비타민 C의 서방출 뿐만 아니라 다른 치료적 또는 미용적 이익을 제공한다. 피부, 예를 들면 진피 내로 도입되는 경우, 조성물은 체내의 내생적 효소와 반응하고, 시간이 흐름에 따라, 생체활성 비타민 C가 효소의 절단작용을 통해 생체 내에 생성된다. 비타민 C가 조성물로부터 수주 또는 수개월에 걸쳐 방출되면서, 이것이 수반하는 이익을 신체가 이용할 수 있게 된다.

[0024] 중합체는 단백질, 웨티드 및 폴리웨티드, 폴리리신, 콜라겐, 콜라겐-전구체, 엘라스틴, 및 라미닌으로 이루어진 중합체의 그룹에서 선택될 수 있다.

[0025] 중합체는 히드록실, 아민, 및 카르복실 관능기를 갖는 합성 중합체로 이루어진 중합체의 그룹에서 선택될 수 있다: 폴리(비닐 알코올), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 아민, 폴리알릴아민, 탈아세틸화 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 및 폴리메타크릴산. 중합체는 수지상 폴리올 및 수지상 폴리아민을 비롯한 수지상(dentric) 또는 분지형 중합체로 이루어진 중합체의 그룹에서 선택될 수 있다. 중합체는 히드록실, 아민, 및 카르복실 관능기를 갖는 고형 표면으로 이루어진 중합체의 그룹에서 선택될 수 있다.

[0026] 다당류는 전분 및 이의 유도체; 텍스트란 및 이의 유도체, 셀룰로스 및 이의 유도체; 키틴 및 키토산 및 알지네이트 및 이의 유도체를 포함하는 다당류의 그룹에서 선택될 수 있다.

[0027] 본 발명의 한 예시적인 구체예에서, 중합체는 글리코스아미노글리칸이다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 둘 이상의 상이한 글리코스아미노글리칸 중합체를 더욱 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된, 용어 "글리코스아미노글리칸"은 "GAG" 및 "뮤코다당류"의 동의어이고 반복되는 이당류 단위체로 이루어진 긴 분지되지 않은 다당류를 지칭한다. 반복되는 단위체는 헥소즈아민(질소를 포함하는 6-탄당)에 연결된 헥소즈(6-탄당) 또는 헥수론산, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진다. GAG 패밀리의 구성원은 이들이 내포하는 헥소즈아민, 헥소즈 또는 헥수론산 단위체, 가령, 예컨대, 글루쿠론산, 이두론산, 갈락토스, 갈락토스아민, 글루코스아민)의 유형이 다양하며 또한 글리코시드 연결의 기하학이 다양할 수 있다. 글리코스아미노글리칸 중합체가 피부의 병증을 개선한다는 단서하에, 임의의 글리코스아미노글리칸 중합체가 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물에서 유용하다. 글리코스아미노글리칸의 비-제한적인 예는 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 케라탄 설페이트, 히알루로난을 포함한다. 글리코스아미노글리칸의 허용되는 염의 비-제한적인 예는 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 칼슘 염, 및 이들의 조합을 포함한다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물 및 방법에서 유용한 글리코스아미노글리칸 및 이들의 수득된 중합체가, 예컨대, Piron 및 Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, 미국 특허 공보 제2003/0148995호; Lebreton, Cross-Linking of Low and High Molecular Weight Polysaccharides Preparation of Injectable Monophase Hydrogels; Lebreton, Viscoelastic Solutions Containing Sodium Hyaluronate and Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Preparation and Uses, 미국 특허 공보 제2008/0089918호; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, 미국 특허 공보 제2010/0028438호; 및 Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained, 미국 특허 공보 제2006/0194758호; 및 Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, 국제 특허 공보 WO 2004/073759호에 기술되어 있으며, 상기 각각의 문헌은 그 전체가 본 명세서에 참고로서 포함된다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물 및 방법에서 유용한 GAG는 시중에서 입수 가능하며, 예컨대, 히알루로난-계 진피 충전제 JUVEDERM®, JUVEDERM® 30, JUVEDERM® Ultra, JUVEDERM® Ultra Plus, JUVEDERM® Ultra XC, 및 JUVEDERM® Ultra Plus XC(Allergan Inc, Irvine, California) 같은 것들이 있다. 표 1은 대표적인 GAG를 열거한다.

표 1. GAG 의 예

명칭	헥수론산/헥소즈	헥소즈아민	글리코시드 연결 기하학	고유한 특징
콘드로이틴 설페이트	GlcUA 또는 GlcUA(2S)	GalNAc 또는 GalNAc(4S) 또는 GalNAc(6S) 또는 GalNAc(4S,6S)	-4GlcUA β 1- 3GalNAc β 1-	가장 일반적인 GAG
더마탄 설페이트	GlcUA 또는 IdoUA 또는 IdoUA(2S)	GalNAc 또는 GalNAc(4S) 또는 GalNAc(6S) 또는 GalNAc(4S,6S)	-4IdoUA β 1- 3GalNAc β 1-	비록 일부 헥수론산 단당류가 글루쿠론산일 수 있지만, 이두론산의 존재에 의해 콘드로이틴 설페이트와 구별됨.
케라탄 설페이트	Gal 또는 Gal(6S)	GlcNAc 또는 GlcNAc(6S)	-3Gal(6S) β 1- 4GlcNAc(6S) β 1-	케라탄설페이트 타입 II는 푸코실화될 수 있음.
헤파린	GlcUA 또는 IdoUA(2S)	GlcNAc 또는 GlcNS 또는 GlcNAc(6S) 또는 GlcNS(6S)	-4IdoUA(2S) α 1- 4GlcNS(6S) α 1-	임의의 공지된 생체 분자 중 가장 높은 음전하 밀도
헤파란 설페이트	GlcUA 또는 IdoUA 또는 IdoUA(2S)	GlcNAc 또는 GlcNS 또는 GlcNAc(6S) 또는 GlcNS(6S)	-4GlcUA β 1- 4GlcNAc α 1-	헤파린과 구조가 매우 유사, 그러나 햄파란 설페이트 이당류 단위체가 별개의 설페이트화 및 비- 황산화 도메인으로 구성됨.
히알루로난	GlcUA	GlcNAc	-4GlcUA β 1- 3GlcNAc β 1-	전적으로 비-황산화된 유일한 GAG

GlcUA = β -D-글루쿠론산GlcUA(2S) = 2-O-설포- β -D-글루쿠론산IdoUA = α -L-0|이두론산IdoUA(2S) = 2-O-설포- α -L-0|이두론산Gal = β -D-갈락토스Gal(6S) = 6-O-설포- β -D-갈락토스GalNAc = β -D-N-아세틸갈락토스아민GalNAc(4S) = β -D-N-아세틸갈락토스아민-4-O-설페이트GalNAc(6S) = β -D-N-아세틸갈락토스아민-6-O-설페이트GalNAc(4S,6S) = β -D-N-아세틸갈락토스아민-4-O, 6-O-설페이트GlcNAc = α -D-N-아세틸글루코스아민GlcNS = α -D-N-설포글루코스아민GlcNS(6S) = α -D-N-설포글루코스아민-6-O-설페이트

[0028]

본 발명의 양태는 부분적으로, 콘드로이틴설페이트 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "콘드로이틴설페이트 중합체"는 D-글루쿠론산(GlcA) 및 N-아세틸-D-갈락토스아민(GalNAc)의 두 개의 교호되는 단당류의 이당류를 포함하는 다양한 길이의 분자되지 않은, 설페이트화 중합체 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 콘드로이틴설페이트 중합체는 또한 L-이두론산(IdoA)으로 에피머화된 D-글루쿠론산 잔기를 포함할 수 있고, 그러한 경우에 생성되는 이당류는 더마탄설페이트라고 지칭된다. 콘드로이틴설페이트 중합체는 100개가 넘는 개별적인 당의 사슬을 가질 수 있고, 상기 사슬 각각은 다양한 위치 및 양으로 설페이트화될 수 있다. 콘드로이틴설페이트 중합체는 연골의 중요한 구조적 구성성분이며 압축에 대한 연골의 저항성의 대부분을 제공한다. 콘드로이틴설페이트 중합체가 피부의 병증을 개선한다는 단서하에, 임의의 콘드로이틴설페이트 중합체가 본 명세서에 개시된 조성물에서 유용하다. 콘드로이틴설페이트의 약제학적으로 허용되는 염의 비-제한적인 예는 소듐 콘드로이틴설페이트, 칼륨 콘드로이틴설페이트, 마그네슘 콘드로이틴설페이트, 칼슘 콘드로이틴설페이트, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0030]

본 명세서의 양태는, 부분적으로, 케라탄설페이트 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세

서에 사용된, 용어 "케라탄 설페이트 중합체"는 그 자체로 β -D-갈락토스 및 N-아세틸-D-갈락토스아민(GalNAc)를 포함하는 이당류 단위체를 포함하는 다양한 길이의 중합체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 케라탄 설페이트의 반복되는 영역 내부의 이당류는 사슬 말단에 푸코실화 및 N-아세틸뉴라민산 캡핑 될 수 있다. 케라탄 설페이트 중합체가 피부의 병증을 개선한다는 단서하에, 임의의 케라탄 설페이트 중합체가 본 명세서에 개시된 조성물에서 유용하다. 케라탄 설페이트의 약제학적으로 허용되는 염의 비-제한적인 예는 소듐 케라탄 설페이트, 칼륨 케라탄 설페이트, 마그네슘 케라탄 설페이트, 칼슘 케라탄 설페이트, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0031] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 히알루로난 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "히알루론산 중합체"는 "HA 중합체", "히알루론산 중합체", 및 "히알루로네이트 중합체"와 동의어이고, 교호되는 β -1,4 및 β -1,3 글리코시드 결합을 통해 서로 연결된 D-글루쿠론산 및 D-N-아세틸글루코스아민 단량체를 그 자체가 포함하는 이당류 단위체를 포함하는 음이온성, 비-황산화 글리코스아미노글리칸 중합체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 히알루로난 중합체는 동물성 및 비-동물성 공급원으로부터 정제될 수 있다. 히알루로난의 중합체는 약 5,000 Da 내지 약 20,000,000 Da의 크기 범위일 수 있다. 히알루로난이 피부의 병증을 개선한다는 단서하에, 임의의 히알루로난 중합체가 본 명세서에 개시된 조성물에서 유용하다. 히알루로난의 약제학적으로 허용되는 염의 비-제한적인 예는 소듐 히알루로난, 칼륨 히알루로난, 마그네슘 히알루로난, 칼슘 히알루로난, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0032] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "가교결합된"은 개별적인 중합체 분자, 또는 단량체 사슬을, 겔과 같은 더 안정한 구조로 연결하는 분자간 결합을 지칭한다. 따라서, 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체는 적어도 하나의 개별적인 중합체 분자를 또다른 분자에 연결하는 적어도 하나의 분자간 결합을 갖는다. 글리코스아미노글리칸 중합체의 가교결합은 전형적으로 하이드로겔의 형성을 야기한다. 그러한 하이드로겔은 높은 점도를 가지며 미세한 바늘을 통해 압출하기 위해 상당한 힘을 요한다. 본 명세서에 개시된 글리코스아미노글리칸 중합체는 다관능성 PEG-계 가교결합제, 디비닐 설폰, 디글리시딜 에테르, 및 비스-에폭시드, 비스카르보디이미드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 디알데히드 및 디설파이드 가교결합제를 이용하여 가교결합될 수 있다. 히알루로난 가교결합제의 비-제한적인 예는 다관능성 PEG-계 가교결합제 가령 펜타에리트리톨 테트라글리시딜 에테르(PETGE), 디비닐 설폰(DVS), 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE), 1,2-비스(2,3-에폭시프로포시)에틸렌(EGDGE), 1,2,7,8-디에폭시옥탄(DEO), (페닐렌비스-(에틸)-카르보디이미드 및 1,6 헥사메틸렌비스(에틸카르보디이미드), 아디포산 디히드라지드(ADH), 비스(설포석신이미딜)수베레이트(BS), 헥사메틸렌디아민(HMDA), 1-(2,3-에폭시프로필)-2,3-에폭시시클로헥산, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 유용한 가교-결합제가 Stroumpoulis 및 Tezel, Tunably Crosslinked Polysaccharide Compositions, 2010년 10월 22일 출원된 미국 특허 출원 제12/910,466호에 개시되어 있으며, 상기 문헌은 그 전체가 참고로서 포함된다. 글리코스아미노글리칸 중합체를 가교결합하는 방법의 비-제한적인 예는, 예컨대, 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법에서 유용한 글리코스아미노글리칸 중합체는, 예컨대, Piron 및 Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, 미국 특허 공보 제2003/0148995호; Lebreton, Cross-Linking of Low and High Molecular Weight Polysaccharides Preparation of Injectable Monophase Hydrogels; Lebreton, Viscoelastic Solutions Containing Sodium Hyaluronate and Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Preparation and Uses, 미국 특허 공보 제2008/0089918호; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, 미국 특허 공보 제2010/0028438호; 및 Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained, 미국 특허 공보 제2006/0194758호; 및 Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, 국제 특허 공보 WO 2004/073759호에 기술되어 있고, 상기 각각의 문헌은 그 전체가 본 명세서에 참고로서 포함된다.

[0033] 본 명세서에 따르면, 제형 내 "%"는 중량 대 중량(즉, w/w) 백분율로서 정의된다. 한 예로서: 1% (w/w)는 10 mg/g의 농도를 의미한다.

[0034] 한 구체예에서, 하이드로겔 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하고 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체는 본 명세서에 개시된 피부 병증을 개선시키기에 충분한 양으로 존재한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은 가교결합된 콘드로이틴 설페이트 중합체, 가교결합된 더마탄 설페이트 중합체, 가교결합된 케라탄 설페이트 중합체, 가교결합된 혼파란 중합체, 가교결합된 혼파란 설페이트 중합체, 또는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은 조성물에 존재하는 총 글리코스아미노글리칸 중, 예컨대, 약

1중량%, 약 2중량%, 약 3중량%, 약 4중량%, 약 5중량%, 약 6중량%, 약 7중량%, 약 8중량%, 또는 약 9%, 또는 약 10중량%를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은 조성물에 존재하는 총 글리코스아미노글리칸 중, 예컨대, 1중량% 이하, 2중량% 이하, 3중량% 이하, 4중량% 이하, 5중량% 이하, 6중량% 이하, 7중량% 이하, 8중량% 이하, 9중량% 이하, 또는 10중량% 이하를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은 조성물에 존재하는 총 글리코스아미노글리칸 중, 예컨대, 중량으로 약 0% 내지 약 20%, 중량으로 약 1% 내지 약 17%, 중량으로 약 3% 내지 약 15%, 또는 중량으로 약 5% 내지 약 10%, 예를 들면, 약 11중량%, 약 15중량% 또는 약 17중량%를 나타낸다.

[0035] 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 약 2 mg/g, 약 3 mg/g, 약 4 mg/g, 약 5 mg/g, 약 6 mg/g, 약 7 mg/g, 약 8 mg/g, 약 9 mg/g, 약 10 mg/g, 약 11 mg/g, 약 12 mg/g, 약 13 mg/g, 약 13.5 mg/g, 약 14 mg/g, 약 15 mg/g, 약 16 mg/g, 약 17 mg/g, 약 18 mg/g, 약 19 mg/g, 또는 약 20 mg/g의 농도로 존재한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 적어도 1 mg/g, 적어도 2 mg/g, 적어도 3 mg/g, 적어도 4 mg/g, 적어도 5 mg/g, 적어도 10 mg/g, 적어도 15 mg/g, 적어도 20 mg/g, 또는 적어도 25 mg/g, 또는 약 40 mg/g의 농도로 존재한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 1 mg/g 이하, 2 mg/g 이하, 3 mg/g 이하, 4 mg/g 이하, 5 mg/g 이하, 10 mg/g 이하, 15 mg/g 이하, 20 mg/g 이하, 25 mg/g 이하, 또는 40 mg/g 이하의 농도로 존재한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교결합된 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교결합된 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 약 7.5 mg/g 내지 약 19.5 mg/g, 약 8.5 mg/g 내지 약 18.5 mg/g, 약 9.5 mg/g 내지 약 17.5 mg/g, 약 10.5 mg/g 내지 약 16.5 mg/g, 약 11.5 mg/g 내지 약 15.5 mg/g, 또는 약 12.5 mg/g 내지 약 14.5 mg/g, 최대 약 40 mg/g의 농도로 존재한다.

[0036] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 저분자량 히알루로난 중합체, 고분자량 히알루로난 중합체, 또는 저분자량 및 고분자량 히알루로난 중합체 둘 다를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. "히알루로난"을 언급할 때 본 명세서에 사용된, 용어 "고분자량"은 1,000,000 Da 이상의 평균 분자량을 가지는 히알루로난 중합체를 지칭한다. 고분자량 히알루로난 중합체의 비-제한적인 예는 히알루로난 중합체를 약 1,500,000 Da, 약 2,000,000 Da, 약 2,500,000 Da, 약 3,000,000 Da, 약 3,500,000 Da, 약 4,000,000 Da, 약 4,500,000 Da, 및 약 5,000,000 Da 포함한다. "히알루로난"을 언급할 때 본 명세서에 사용된, 용어 "저분자량"은 1,000,000 Da 미만의 평균 분자량을 가지는 히알루로난 중합체를 지칭한다. 저분자량 히알루로난 중합체의 비-제한적인 예는 약 200,000 Da, 약 300,000 Da, 약 400,000 Da, 약 500,000 Da, 약 600,000 Da, 약 700,000 Da, 약 800,000 Da, 및 약 900,000 Da의 히알루로난 중합체를 포함한다.

[0037] 한 구체예에서, 조성물은 저분자량의 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 100,000 Da, 약 200,000 Da, 약 300,000 Da, 약 400,000 Da, 약 500,000 Da, 약 600,000 Da, 약 700,000 Da, 약 800,000 Da, 또는 약 900,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 100,000 Da 이하, 200,000 Da 이하, 300,000 Da 이하, 400,000 Da 이하, 500,000 Da 이하, 600,000 Da 이하, 700,000 Da 이하, 800,000 Da 이하, 900,000 Da 이하, 또는 950,000이하의 평균 분자량을 가지는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 100,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 200,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 400,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 500,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 600,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 700,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 800,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 600,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 700,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 800,000 Da, 또는 약 400,000 Da 내지 약 700,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다.

[0038] 다른 구체예에서, 조성물은 고분자량의 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 1,000,000 Da, 약 1,500,000 Da, 약 2,000,000 Da, 약 2,500,000 Da, 약 3,000,000 Da, 약 3,500,000 Da, 약 4,000,000 Da, 약 4,500,000 Da, 또는 약 5,000,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 적어도 1,000,000 Da, 적어도 1,500,000 Da, 적어도 2,000,000 Da, 적어도 2,500,000 Da, 적어도 3,000,000 Da, 적어도 3,500,000 Da, 적어도 4,000,000 Da, 적어도 4,500,000 Da, 또는 적어도 5,000,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 1,000,000 Da 내지 약 5,000,000

Da, 약 1,500,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 2,000,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 2,500,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 2,000,000 Da 내지 약 3,000,000 Da, 약 2,500,000 Da 내지 약 3,500,000 Da, 또는 약 2,000,000 Da 내지 약 4,000,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함한다.

[0039] 또 다른 구체예에서, 조성물은 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함하며 상기 가교결합된 히알루로난 중합체는 다양한 비율로 된, 고분자량 히알루로난 중합체 및 저분자량 히알루로난 중합체 둘 다의 조합을 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은 가교결합된 히알루로난 중합체를 포함하며 상기 가교결합된 히알루로난 중합체는 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 1:1, 약 1:5, 약 1:10, 약 1:15, 또는 약 1:20의 비율로 된, 고분자량 히알루로난 중합체 및 저분자량 히알루로난 중합체 둘 다의 조합을 포함한다.

[0040] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 임의의 가교결합도를 가지는 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "가교결합도"는 가교-결합제에 결합된 히알루로난 중 예컨대, 이당류 단량체 단위체와 같은 글리코스아미노글리칸 중합체 단량체 단위체의 백분율을 지칭한다. 가교결합도는 가교결합제 대 글리코스아미노글리칸의 백분율 중량 비로서 표현된다.

[0041] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "가교되지 않은"은 개별적인 글리코스아미노글리칸 중합체 분자, 또는 단량체 사슬을 연결하는 문자간 결합이 없음을 가리킨다. 따라서, 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체는 임의의 다른 글리코스아미노글리칸 중합체에 문자간 결합에 의해 연결되지 않는다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 콘드로이틴 살레이트 중합체, 가교되지 않은 더마탄 살레이트 중합체, 가교되지 않은 케라탄 살레이트 중합체, 가교되지 않은 혜파란 중합체, 가교되지 않은 혜파란 살레이트 중합체, 또는 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다. 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체는 수용성이고 일반적으로 자연에서 유체로 존재한다. 따라서, 가교결합되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체는 흔히 미세한 바늘을 통한 조성물의 압출 과정을 용이하게 하기 위해 홀택제로서의 글리코스아미노글리칸 중합체-계 하이드로겔 조성물과 혼합된다.

[0042] 한 구체예에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하며 상기 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체는 본 명세서에 개시된 피부 병증을 개선시키기에 충분한 양으로 존재한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 약 2 mg/g, 약 3 mg/g, 약 4 mg/g, 약 5 mg/g, 약 6 mg/g, 약 7 mg/g, 약 8 mg/g, 약 9 mg/g, 약 10 mg/g, 약 11 mg/g, 약 12 mg/g, 약 13 mg/g, 약 13.5 mg/g, 약 14 mg/g, 약 15 mg/g, 약 16 mg/g, 약 17 mg/g, 약 18 mg/g, 약 19 mg/g, 약 20 mg/g, 약 40 mg/g, 또는 약 60 mg/g의 농도로 존재한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 적어도 1 mg/g, 적어도 2 mg/g, 적어도 3 mg/g, 적어도 4 mg/g, 적어도 5 mg/g, 적어도 10 mg/g, 적어도 15 mg/g, 적어도 20 mg/g, 적어도 25 mg/g, 적어도 35 mg/g, 또는 적어도 40 mg/g의 농도로 존재한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 1 mg/g 이하, 2 mg/g 이하, 3 mg/g 이하, 4 mg/g 이하, 5 mg/g 이하, 10 mg/g 이하, 15 mg/g 이하, 20 mg/g 이하, 또는 25 mg/g 이하의 농도로 존재한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸은, 예컨대, 약 1 mg/g 내지 약 60 mg/g, 약 10 mg/g 내지 약 40 mg/g, 약 7.5 mg/g 내지 약 19.5 mg/g, 약 8.5 mg/g 내지 약 18.5 mg/g, 약 9.5 mg/g 내지 약 17.5 mg/g, 약 10.5 mg/g 내지 약 16.5 mg/g, 약 11.5 mg/g 내지 약 15.5 mg/g, 또는 약 12.5 mg/g 내지 약 14.5 mg/g의 농도로 존재한다.

[0043] 한 구체예에서, 조성물은 저분자량의 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 100,000 Da, 약 200,000 Da, 약 300,000 Da, 약 400,000 Da, 약 500,000 Da, 약 600,000 Da, 약 700,000 Da, 약 800,000 Da, 또는 약 900,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난을 포함한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 100,000 Da 이하, 200,000 Da 이하, 300,000 Da 이하, 400,000 Da 이하, 500,000 Da 이하, 600,000 Da 이하, 700,000 Da 이하, 800,000 Da 이하, 900,000 Da 이하, 또는 950,000 이하의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난을 포함한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 100,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 200,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 400,000 Da 내지 약 500,000 Da, 약 500,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 600,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 700,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 800,000 Da 내지 약 950,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 600,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 700,000 Da, 약 300,000 Da 내지 약 800,000 Da, 또는

약 400,000 Da 내지 약 700,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난을 포함한다.

[0044] 또 다른 구체예에서, 조성물은 고분자량의 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 1,000,000 Da, 약 1,500,000 Da, 약 2,000,000 Da, 약 2,500,000 Da, 약 3,000,000 Da, 약 3,500,000 Da, 약 4,000,000 Da, 약 4,500,000 Da, 또는 약 5,000,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난을 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 적어도 1,000,000 Da, 적어도 1,500,000 Da, 적어도 2,000,000 Da, 적어도 2,500,000 Da, 적어도 3,000,000 Da, 적어도 3,500,000 Da, 적어도 4,000,000 Da, 적어도 4,500,000 Da, 또는 적어도 5,000,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 약 1,000,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 1,500,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 2,000,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 2,500,000 Da 내지 약 5,000,000 Da, 약 3,000,000 Da, 약 2,500,000 Da 내지 약 3,500,000 Da, 또는 약 2,000,000 Da 내지 약 4,000,000 Da의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다. 또 다른 양태에서, 조성물은, 예컨대, 2,000,000 Da 초과 및 약 3,000,000 Da 미만, 2,000,000 Da 초과 및 약 3,500,000 Da 미만, 2,000,000 Da 초과 및 약 4,000,000 Da 미만, 2,000,000 Da 초과 및 약 4,500,000 Da 미만, 2,000,000 Da 초과 및 약 5,000,000 Da 미만의 평균 분자량을 가지는 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다.

[0045] 또 다른 구체예에서, 조성물은 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함하며 상기 가교되지 않은 히알루로난은 다양한 비율로 된, 고분자량 히알루로난 중합체 및 저분자량 히알루로난 중합체 둘 다의 조합을 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함하며 상기 가교되지 않은 히알루로난 중합체는 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 5:1, 약 1:1, 약 1:5 약 1:10, 약 1:15, 또는 약 1:20의 비율로 된, 고분자량 히알루로난 중합체 및 저분자량 히알루로난 중합체 둘 다의 조합을 포함한다.

[0046] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 실질적으로 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "실질적으로 가교되지 않은"은 본 명세서에 개시된 조성물에서 상기 조성물의 적어도 90중량%의 수준의 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체가 존재하고, 조성물의 나머지 10중량% 이하는 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하는 다른 구성성분으로 이루어진 것을 가리킨다. 본 구체예의 양태에서, 조성물은 실질적으로 가교되지 않은 콘드로이틴 설페이트 중합체, 실질적으로 가교되지 않은 더마탄 설페이트 중합체, 실질적으로 가교되지 않은 케라탄 설페이트 중합체, 실질적으로 가교되지 않은 헤파란 중합체, 실질적으로 가교되지 않은 헤파란 설페이트 중합체, 또는 실질적으로 가교되지 않은 히알루로난 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸은 조성물에 존재하는 총 글리코스아미노글리칸 중, 예컨대, 약 90중량% 이상, 약 91중량% 이상, 약 92중량% 이상, 약 93중량% 이상, 약 94중량% 이상, 약 95중량% 이상, 약 96중량% 이상, 약 97중량% 이상, 약 98중량% 이상, 또는 약 99% 이상, 또는 약 100중량%를 나타낸다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸을 포함하며 상기 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸은 조성물에 존재하는 총 글리코스아미노글리칸 중, 예컨대, 중량으로 약 90% 내지 약 100%, 중량으로 약 93% 내지 약 100%, 중량으로 약 95% 내지 약 100%, 또는 중량으로 약 97% 내지 약 100%를 나타낸다.

[0047] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체가 본질적으로 없는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "본질적으로 없는"(또는 "본질적으로 이를 포함하여 구성된")은 단지 미량의 가교-결합된 매트릭스 중합체만 검출될 수 있는 조성물을 가리킨다. 본 구체예의 한 양태에서, 조성물은 가교결합된 콘드로이틴 설페이트 중합체가 본질적으로 없는 콘드로이틴 설페이트, 가교결합된 더마탄 설페이트 중합체가 본질적으로 없는 더마탄 설페이트, 가교결합된 케라탄 설페이트 중합체가 본질적으로 없는 케라탄 설페이트, 가교결합된 헤파란 중합체가 본질적으로 없는 헤파란, 가교결합된 헤파란 설페이트 중합체가 본질적으로 없는 헤파란 설페이트, 또는 가교결합된 히알루로난 중합체가 본질적으로 없는 히알루로난 설페이트를 포함한다.

[0048] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체가 전혀 없는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "전혀 없는"은 사용되는 장치 또는 공정의 검출 범위 내에서, 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체가 검출될 수 없거나 그의 존재가 확인될 수 없는 조성물을 가리킨다. 본 구체예의 한 양태에서, 조성물은 가교결합된 콘드로이틴 설페이트 중합체가 전혀 없는 콘드로이틴 설페이트, 가교결합된 더마탄 설페이트 중합체가 전혀 없는 더마탄 설페이트, 가교결합된 케라탄 설페이트 중합체가 전혀 없는 케라탄 설페이트, 가교결합된 헤파란 중합체가 전혀 없는 헤파란, 가교결합된 헤파란 설페이트 중합체가 전혀 없는 헤

파란 설페이트, 또는 가교결합된 히알루로난 중합체가 전혀 없는 히알루로난 설페이트를 포함한다.

[0049] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 임의의 비율의 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 가교결합된 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체의 이러한 비율은 젤:유체 비율로도 알려져 있다. 이러한 비율이 본 명세서에 개시된 바와 같이 피부 병증을 개선하는 본 명세서에 개시된 조성물을 생성한다는 단서 하에, 임의의 젤:유체 비율이 본 명세서에 개시된 조성물을 제조하는데 유용하다. 본 발명의 조성물에서 젤:유체 비율의 비-제한적인 예는 100:0, 98:2, 90:10, 75:25, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 25:75, 10:90; 2:98, 및 0:100를 포함한다.

[0050] 본 구체예의 양태에서, 조성물은 젤:유체 비율이, 예컨대, 약 0:100, 약 1:99, 약 2:98, 약 3:97, 약 4:96, 약 5:95, 약 6:94, 약 7:93, 약 8:92, 약 9:91, 또는 약 10:90인 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 젤:유체 비율이, 예컨대, 1:99 이하, 2:98 이하, 3:97 이하, 4:96 이하, 5:95 이하, 6:94 이하, 7:93 이하, 8:92 이하, 9:91 이하, 또는 10:90 이하인 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은 젤:유체 비율이, 예컨대, 약 0:100 내지 약 3:97, 약 0:100 내지 약 5:95, 또는 약 0:100 내지 약 10:90인 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함한다.

[0051] 본 구체예의 다른 양태에서, 조성물은 젤:유체 비율이, 예컨대, 약 15:85, 약 20:80, 약 25:75, 약 30:70, 약 35:65, 약 40:60, 약 45:55, 약 50:50, 약 55:45, 약 60:40, 약 65:35, 약 70:30, 약 75:25, 약 80:20, 약 85:15, 약 90:10, 약 95:5, 약 98:2, 또는 약 100:0인 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은 젤:유체 비율이, 예컨대, 15:85 이하, 20:80 이하, 25:75 이하, 30:70 이하, 35:65 이하, 40:60 이하, 45:55 이하, 50:50 이하, 55:45 이하, 60:40 이하, 65:35 이하, 70:30 이하, 75:25 이하, 80:20 이하, 85:15 이하, 90:10 이하, 95:5 이하, 98:2 이하, 또는 100:0 이하인 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함한다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 조성물은 젤:유체 비율이, 예컨대, 약 10:90 내지 약 70:30, 약 15:85 내지 약 70:30, 약 10:90 내지 약 55:45, 약 80:20 내지 약 95:5, 약 90:10 내지 약 100:0, 약 75:25 내지 약 100:0, 또는 약 60:40 내지 약 100:0인 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체를 포함한다.

[0052] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 조성물이 개체에 투여될 때 유익한 효과를 제공하는 다른 물질 또는 물질의 조합을 더욱 포함할 수 있다. 그러한 유익한 물질은, 제한 없이, 항산화제, 가려움-방지제, 셀룰라이트-방지제, 흉터-방지제, 항-염증제, 마취제, 자극-완화제, 혈관수축제, 혈관확장제, 항-출혈제 가령 지혈제 또는 항-섬유소용해제, 박피제, 탄력부여제, 항-여드름제, 착색제, 착색-방지제, 또는 보습제를 포함한다.

[0053] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 마취제를 임의로 포함할 수 있는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 마취제는 바람직하게는 국소 마취제, 즉, 가역적인 국소 마취 및 통각의 상실을 야기하는 마취제, 가령 예를 들면, 아미노아미드 국소 마취제 및 아미노에스테르 국소 마취제이다. 본 명세서에 개시된 조성물에 포함되는 마취제의 양은 조성물의 투여시 개체가 겪는 통증을 완화시키기 위한 유효량이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 조성물에 포함되는 마취제의 양은 총 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 5%이다. 마취제의 비-제한적인 예는 리도카인, 암부카인, 아몰라논, 아밀로카인, 베녹시네이트, 벤조카인, 베톡시카인, 바이펜아민, 부피바카인, 부타카인, 부탐벤, 부타닐리카인, 부테타민, 부톡시카인, 카르티카인, 클로로프로카인, 코카에틸렌, 코카인, 시클로메티카인, 디부카인, 디메티소퀸, 디메토카인, 디페로돈, 디시클로닌, 엑고니딘, 엑고닌, 에틸클로라이드, 에티도카인, 베타-유카인, 유프로신, 펜알코민, 포르모카인, 헥실카인, 허드록시테트라카인, 이소부틸 p-아미노벤조에이트, 류시노카인 메실레이트, 레복사드롤, 리도카인, 메피바카인, 메프릴카인, 메타부톡시카인, 메틸 클로라이드, 미르테카인, 나에파인, 옥타카인, 오르소카인, 옥세타자인, 파르에톡시카인, 페나카인, 페놀, 피페로카인, 피리도카인, 폴리도카놀, 프라목신, 프릴로카인, 프로카인, 프로파노카인, 프로파라카인, 프로피포카인, 프로폭시카인, 슈도코카인, 피로카인, 로피바카인, 살리실 알코올, 테트라카인, 톨리카인, 트리메카인, 졸라민, 이들의 조합, 및 이들의 염을 포함한다. 아미노에스테르 국소 마취제의 비-제한적인 예는 프로카인, 클로로프로카인, 코카인, 시클로메티카인, 시메토카인(라로카인), 프로폭시카인, 프로카인(노보카인), 프로파라카인, 테트라카인(아메토카인)을 포함한다. 아미노아미드 국소 마취제의 비-제한적인 예는 아르티카인, 부피바카인, 신초카인(디부카인), 에티도카인, 레보부피바카인, 리도카인(리그노카인), 메피바카인, 피페로카인, 프릴로카인, 로피바카인, 및 트리메카인을 포함한다. 본 명세서에 개시된 조성물은 단일 마취제 또는 복수의 마

취제를 포함할 수 있다. 복합 국소 마취제의 비-제한적인 예는 리도카인/프릴로카인(EMLA)이다.

[0054] 따라서 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 마취제 및 이들의 염을 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 아미노아미드 국소 마취제 및 이들의 염 또는 아미노에스테르 국소 마취제 및 이들의 염을 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 프로카인, 클로로프로카인, 코카인, 시클로메티카인, 시메토카인, 프로폭시카인, 프로카인, 프로파라카인, 테트라카인, 또는 이들의 염, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 아르티카인, 부피바카인, 칸초카인, 에티도카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 피페로카인, 프릴로카인, 로피바카인, 트리메카인, 또는 이들의 염, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 리도카인/프릴로카인 조합을 포함한다.

[0055] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8% 약 0.9%, 약 1.0%, 약 2.0%, 약 3.0%, 약 4.0%, 약 5.0%, 약 6.0%, 약 7.0%, 약 8.0%, 약 9.0%, 또는 약 10%의 양으로 마취제를 포함한다. 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 0.6%, 적어도 0.7%, 적어도 0.8% 적어도 0.9%, 적어도 1.0%, 적어도 2.0%, 적어도 3.0%, 적어도 4.0%, 적어도 5.0%, 적어도 6.0%, 적어도 7.0%, 적어도 8.0%, 적어도 9.0%, 또는 적어도 10%의 양으로 마취제를 포함한다. 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 0.1% 이하, 0.2% 이하, 0.3% 이하, 0.4% 이하, 0.5% 이하, 0.6% 이하, 0.7% 이하, 0.8% 이하 0.9% 이하, 1.0% 이하, 2.0% 이하, 3.0% 이하, 4.0% 이하, 5.0% 이하, 6.0% 이하, 7.0% 이하, 8.0% 이하, 9.0% 이하, 또는 10% 이하의 양으로 마취제를 포함한다. 추가적인 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 1.0%, 약 0.1% 내지 약 2.0%, 약 0.1% 내지 약 3.0%, 약 0.1% 내지 약 4.0%, 약 0.1% 내지 약 5.0%, 약 0.2% 내지 약 0.9%, 약 0.2% 내지 약 1.0%, 약 0.2% 내지 약 2.0%, 약 0.5% 내지 약 1.0%, 또는 약 0.5% 내지 약 2.0%의 양으로 마취제를 포함한다.

[0056] 또다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 마취제를 포함하지 않는다.

[0057] 본 발명의 한 양태에서, 적어도 일부가 가교결합된 중합체, 예를 들면, 글리코스아미노글리칸 중합체, 예를 들면 히랄루론산 중합체, 예를 들면, 히알루론산, 및 상기 중합체에 공유적으로 공액결합된 유익한 물질을 포함하는, 주사가능한 진피 충전제가 제공된다.

[0058] 중합체에 공유적으로 공액결합된 유익한 물질은 예를 들면, 체내에 물질의 연장된 방출을 증진하기 위해 중합체에 화학적으로 공액결합될 수 있는 비타민, 항산화제, 성장인자, 웨티드 또는 임의의 다른 유익한 물질을 포함한다.

[0059] 유익한 물질은 비타민을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 비타민은 비타민 C, 레티노이드, 및 비타민 E 중 적어도 하나이다.

[0060] 특히 유리한 구체예에서, 중합체에 공유적으로 공액결합된 유익한 물질은 비타민 C, 또는 비타민 C 유도체이다. 조성물 내 비타민 C의 양은 체내에 방출될 때 적어도 하나의 요망되는 치료적 또는 미용적 이익, 예를 들면, 제한 없이, 신생콜라겐합성, 항-염증, 세포 생존률의 증진, 항산화, 혈관형성, 불투명도, 및 다른 이익을 제공하기 위한 유효량이다. 본 명세서에 개시된 조성물에 포함되는 비타민 C의 양은 총 조성물 중 중량으로 약 0.04% 내지 약 5.0%, 예를 들면, 총 조성물 중 중량으로 약 0.1% 내지 약 4.0%, 예를 들면, 총 조성물 중 중량으로 약 0.2% 내지 약 2.0%이다. 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물에 포함되는 비타민 C의 양은 총 조성물 중 중량으로 약 0.3% 내지 약 1.2%이다.

[0061] 본 발명의 조성물 내 중합체에 공유적으로 공액결합된 적절한 비타민 C 또는 비타민 C 유도체는 아스코르브산, L-아스코르브산, L-아스코르브산 2-설페이트(AA-2S) 및 L-아스코르브산 2-포스페이트(AA-2P), 아스코르브산 2-0-글루코시드(AA-2G), 6-0-아실-2-0-알파-D-글루코파라노실-L-아스코르브산(6-아실-AA-2G), (아스코빌 3-아미노프로필 포스페이트, 아스코빌 팔미테이트), 유도체 및 이들의 조합을 포함한다. 본 명세서에 개시된 조성물은 단일 비타민 C 물질 또는 복수의 비타민 C 물질을 포함할 수 있다.

[0062] 본 발명의 또다른 양태에서, 중합체에 화학적으로 공액결합된 유익한 물질은 레티노이드이다. 적절한 레티노이드는 레티놀(-히드록실 기, -OH), 트레티노인(레티노산-카르복실산 기-COOH), 및 아다팔렌(카르복실 기, -COOH)를 포함한다.

[0063] 본 발명의 또다른 양태에서, 중합체에 화학적으로 공액결합된 유익한 물질은 비타민 E, 예를 들면,

(g-토코페롤, d-토코페롤)이다.

[0064] 본 발명의 또 다른 양태에서, 중합체에 화학적으로 공액결합된 유익한 물질은 항산화제, 예를 들면, 알파-리포산(ALA, -COOH), 디메틸아미노에탄올(DMAE, -OH), 카탈라제(Catalase) (-OH)이다.

[0065] 본 발명의 또 다른 양태에서, 중합체에 화학적으로 공액결합된 유익한 물질은 성장 인자(아민 기 존재), 예를 들면, 표피 성장 인자(EGF- 아민 기 존재), 형질전환 성장 인자(TGF- 아민 기 존재)이다.

[0066] 본 발명의 또 다른 양태에서, 중합체에 화학적으로 공액결합된 유익한 물질은 웨티드(아민 기 존재), 예를 들면, 마이크로콜라겐 웨타웨티드, 케라틴, 또는 엘라스틴이다.

[0067] 본 발명의 또 다른 양태에서, 적어도 일부가 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 예컨대, 본 명세서에 개시된 조성물의 효소적 분해 및/또는 화학적 분해와 같은 조성물의 분해를 감소 또는 방지하기 위한 유효량으로 항산화제를 포함하는 주사가능한 진피 충전제가 제공된다. 따라서, 본 명세서에 개시된 조성물에 포함되는 항-산화제의 양은 총 조성물 중 중량으로 약 0.1% 내지 약 10%이다. 항산화제의 비-제한적인 예는 폴리올, 플라보노이드, 피토알렉신, 아스코르브산 물질, 토코페롤, 토코트리에놀, 리포산, 멜라토닌, 카로테노이드, 이들의 유사체 또는 유도체, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 명세서에 개시된 조성물은 단일 항산화제 또는 복수의 항산화제, 레티놀, 조효소, 이데베논, 알로퓨리놀, 글루타티온, 소듐 셀레나이트를 포함할 수 있다.

[0068] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 중합체 및 상기 중합체에 공유적으로 공액결합된 비타민 C를 포함하는 하이드로겔 조성물을 제공한다. 비타민 C의 비-제한적인 예는 아스코르브산 및 아스코르브산의 나트륨, 칼륨, 및 칼슘 염, 긴-사슬 지방산을 갖는 아스코르브산의 지용성 에스테르(아스코르빌 팔미테이트 또는 아스코르빌 스테아레이트), 마그네슘 아스코르빌 포스페이트(MAP), 소듐 아스코르빌 포스페이트(SAP), 및 아스코르브산 2-글루코시드(AA2GTM), 소듐 아스코르빌 포스페이트(AA2P), 디소듐 아스코르빌 설레이트, 및 아스코빌 3-아미노프로필 포스페이트(비타젠)을 포함한다.

[0069] 아스코르브산은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 약 0.01%~0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%~0.9%, 약 1.0%, 약 2.0%, 약 3.0%, 약 4.0%, 약 5.0%, 약 6.0%, 약 7.0%, 약 8.0%, 약 9.0%, 또는 약 10%의 양으로 조성물에 존재할 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 0.6%, 적어도 0.7%, 적어도 0.8%~0.9%, 적어도 1.0%, 적어도 2.0%, 적어도 3.0%, 적어도 4.0%, 적어도 5.0%, 적어도 6.0%, 적어도 7.0%, 적어도 8.0%, 적어도 9.0%, 또는 적어도 10%의 양으로 아스코르브산을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 0.1% 이하, 0.2% 이하, 0.3% 이하, 0.4% 이하, 0.5% 이하, 0.6% 이하, 0.7% 이하, 0.8% 이하, 0.9% 이하, 1.0% 이하, 2.0% 이하, 3.0% 이하, 4.0% 이하, 5.0% 이하, 6.0% 이하, 7.0% 이하, 8.0% 이하, 9.0% 이하, 또는 10% 이하의 양으로 아스코르브산을 포함한다. 추가적인 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 총 조성물 중 중량으로, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 1.0%, 약 0.1% 내지 약 2.0%, 약 0.1% 내지 약 3.0%, 약 0.1% 내지 약 4.0%, 약 0.1% 내지 약 5.0%, 약 0.2% 내지 약 0.9%, 약 0.2% 내지 약 1.0%, 약 0.2% 내지 약 2.0%, 약 0.5% 내지 약 1.0%, 또는 약 0.5% 내지 약 2.0%의 양으로 아스코르브산을 포함한다.

[0070] 본 발명의 한 구체예에서, 가교결합된 히알루론산-계 중합체 및 상기 중합체에 화학적으로 공액결합되고 최대 약 3 mol%, 최대 약 5 mol%, 최대 약 10 mol%, 최대 약 15 mol%, 최대 약 20 mol%, 최대 약 25 mol%, 최대 약 30 mol%, 또는 최대 약 40 mol%의 공액도를 가지는 비타민 C를 포함하는 하이드로겔 조성물이 제공된다.

[0071] 본 발명의 한 구체예에서, 히알루론산이 Star-PEG 에폭시드 또는 Star PEG 아미드와 가교결합된 진피 충전제가 제공된다. 본 구체예에서, 공액도는 약 20 mol% 내지 약 32 mol%일 수 있다.

[0072] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 히알루론산이 BDDE와 가교결합된 진피 충전제가 제공된다. 본 구체예에서, 공액도는 약 3 mol% 내지 약 15 mol%, 예를 들면, 약 10 mol% 내지 약 13 mol%일 수 있다.

[0073] 일부 구체예에서, 진피 충전제는 지속적인 생체이용성을 갖는다. 예를 들면, 인간의 피부에 도입되었을 때, 적어도 약 1 개월 및 최대 약 20 개월 또는 그보다 길게 아스코르브산 또는 다른 비타민을 상기 인간에게 방출하기에 유효한 진피 충전제가 제공된다.

[0074] 본 명세서의 양태는 부분적으로, 복소 탄성계수, 탄성 계수, 점성 계수 및/또는 $\tan \delta$ 를 나타내는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 개시된 조성물은 힘이 가해질 때(응력, 변형) 조성물이 탄성 구성성분(고형-유사 가령, 예컨대, 가교결합된 글리코스아미노글리칸 중합체) 및 점성 구성성분(액체-유사

가령, 예컨대, 가교되지 않은 글리코스아미노글리칸 중합체 또는 이동상)을 가지는 점에서 점탄성이다. 이러한 특징을 기술하는 유변학적 속성은 복소 탄성계수 (G^*)이고, 이것은 변형에 대한 조성물의 총 저항성을 정의한다. 복소 탄성계수는 실수 및 허수부분을 가지는 복소 수이다: $G^* = G' + iG''$. G^* 의 절대값은 $\text{Abs}(G^*) = \text{Sqrt}(G'^2 + G''^2)$ 이다. 복소 탄성계수는 탄성 계수(G') 및 점성 계수(G'')의 합으로서 정의될 수 있다. Falcone, et al., *Temporary Polysaccharide Dermal Fillers: A Model for Persistence Based on Physical Properties*, Dermatol Surg. 35(8): 1238-1243 (2009); Tezel, 상기와 동일, 2008; Kablik, 상기와 동일, 2009; Beasley, 상기와 동일, 2009; 상기 문헌 각각은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

탄성 계수, 또는 탄성률(modulus of elasticity)은 힘을 받을 때 변형에 저항하는 하이드로겔 재료의 능력, 또는, 역으로, 비-영구적으로 변형되는 물체의 경향을 가리킨다. 탄성 계수는 조성물의 강성도(stiffness)를 특징화하고 또한 저장 탄성률로도 공지되어 있고 이는 상기 용어가 조성물의 운동으로부터의 에너지의 저장을 설명하기 때문이다. 탄성 계수는 탄성 및 강도 사이의 상호작용을 설명하고($G' = \text{응력}/\text{변형도}$), 따라서, 조성물의 경성도 또는 연성도의 정량적인 척도를 제공한다. 물체의 탄성 계수는 탄성 변형 영역에서 이의 응력-변형도 곡선의 기울기로서 정의된다: $\lambda = \text{응력}/\text{변형도}$, 여기서 λ 는 파스칼(Pascal) 단위의 탄성 계수이고; 응력은 변형을 야기하는 힘을 상기 힘이 가해지는 면적으로 나눈 것이고; 변형도는 응력에 의해 야기된 변화 대 물체의 원래 상태의 비이다. 비록 힘이 가해지는 속도에 의존적이지만, 더 강성인 조성물은 더 높은 탄성 계수를 가질 것이다며 물질을 가령, 예컨대, 주사로 소정의 간격만큼 변형하기 위해 더 많은 힘을 요할 것이다. 방향을 비롯하여, 어떻게 응력이 측정되어야 하는지 특정하는 것은, 많은 유형의 탄성 계수를 정의할 수 있게 해준다. 세 가지 주요 탄성 계수는 입장 탄성률, 전단 탄성률, 및 체적 탄성률이다.

점성 계수는 또한 손실 탄성률로서 알려져 있고 이는 상기 계수가 점성 소실에 따라 손실되는 에너지를 설명하기 때문이다. $\tan \delta$ 는 점성 계수 및 탄성 계수의 비이다, $\tan \delta = G''/G'$. Falcone, 상기와 동일, 2009. 본 명세서에 개시된 $\tan \delta$ 값에 있어서, $\tan \delta$ 는 1 Hz의 진동수에서 동적 탄성계수로부터 수득된다. 더 낮은 $\tan \delta$ 는 더 강성임, 더 경성의 또는 더 탄성임 조성물을 해당한다.

또 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 탄성 계수를 나타낸다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 25 Pa, 약 50 Pa, 약 75 Pa, 약 100 Pa, 약 125 Pa, 약 150 Pa, 약 175 Pa, 약 200 Pa, 약 250 Pa, 약 300 Pa, 약 350 Pa, 약 400 Pa, 약 450 Pa, 약 500 Pa, 약 550 Pa, 약 600 Pa, 약 650 Pa, 약 700 Pa, 약 750 Pa, 약 800 Pa, 약 850 Pa, 약 900 Pa, 약 950 Pa, 약 1,000 Pa, 약 1,200 Pa, 약 1,300 Pa, 약 1,400 Pa, 약 1,500 Pa, 약 1,600 Pa, 약 1,700 Pa, 약 1,800 Pa, 약 1,900 Pa, 약 2,000 Pa, 약 2,100 Pa, 약 2,200 Pa, 약 2,300 Pa, 약 2,400 Pa, 또는 약 2,500 Pa의 탄성 계수를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 적어도 25 Pa, 적어도 50 Pa, 적어도 75 Pa, 적어도 100 Pa, 적어도 125 Pa, 적어도 150 Pa, 적어도 175 Pa, 적어도 200 Pa, 적어도 250 Pa, 적어도 300 Pa, 적어도 350 Pa, 적어도 400 Pa, 적어도 450 Pa, 적어도 500 Pa, 적어도 550 Pa, 적어도 600 Pa, 적어도 650 Pa, 적어도 700 Pa, 적어도 750 Pa, 적어도 800 Pa, 적어도 850 Pa, 적어도 900 Pa, 적어도 950 Pa, 적어도 1,000 Pa, 적어도 1,200 Pa, 적어도 1,300 Pa, 적어도 1,400 Pa, 적어도 1,500 Pa, 적어도 1,600 Pa, 적어도 1,700 Pa, 적어도 1,800 Pa, 적어도 1,900 Pa, 적어도 2,000 Pa, 적어도 2,100 Pa, 적어도 2,200 Pa, 적어도 2,300 Pa, 적어도 2,400 Pa, 또는 적어도 2,500 Pa의 탄성 계수를 나타낸다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 25 Pa 이하, 50 Pa 이하, 75 Pa 이하, 100 Pa 이하, 125 Pa 이하, 150 Pa 이하, 175 Pa 이하, 200 Pa 이하, 250 Pa 이하, 300 Pa 이하, 350 Pa 이하, 400 Pa 이하, 450 Pa 이하, 500 Pa 이하, 550 Pa 이하, 600 Pa 이하, 650 Pa 이하, 700 Pa 이하, 750 Pa 이하, 800 Pa 이하, 850 Pa 이하, 900 Pa 이하, 950 Pa 이하, 1,000 Pa 이하, 1,200 Pa 이하, 1,300 Pa 이하, 1,400 Pa 이하, 1,500 Pa 이하, 또는 1,600 Pa 이하의 탄성 계수를 나타낸다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 25 Pa 내지 약 150 Pa, 약 25 Pa 내지 약 300 Pa, 약 25 Pa 내지 약 500 Pa, 약 25 Pa 내지 약 800 Pa, 약 125 Pa 내지 약 300 Pa, 약 125 Pa 내지 약 500 Pa, 약 125 Pa 내지 약 800 Pa, 약 500 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 600 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 700 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 800 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 900 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 1,000 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 1,100 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 1,200 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 500 Pa 내지 약 2,500 Pa, 약 1,000 Pa 내지 약 2,500 Pa, 약 1,500 Pa 내지 약 2,500 Pa, 약 2,000 Pa 내지 약 2,500 Pa, 약 1,300 Pa 내지 약 1,600 Pa, 약 1,400 Pa 내지 약 1,700 Pa, 약 1,500 Pa 내지 약 1,800 Pa, 약 1,600 Pa 내지 약 1,900 Pa, 약 1,700 Pa 내지 약 2,000 Pa, 약 1,800 Pa 내지 약 2,100 Pa, 약 1,900 Pa 내지 약 2,200 Pa, 약 2,000 Pa 내지 약 2,300 Pa, 약 2,100 Pa 내지 약 2,400 Pa, 또는 약 2,200 Pa 내지 약 2,500 Pa의 탄성 계수를 나타낸다.

또다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 점성 계수를 나타낸다. 본 구체예의 양태에서, 하

아이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 10 Pa, 약 20 Pa, 약 30 Pa, 약 40 Pa, 약 50 Pa, 약 60 Pa, 약 70 Pa, 약 80 Pa, 약 90 Pa, 약 100 Pa, 약 150 Pa, 약 200 Pa, 약 250 Pa, 약 300 Pa, 약 350 Pa, 약 400 Pa, 약 450 Pa, 약 500 Pa, 약 550 Pa, 약 600 Pa, 약 650 Pa, 또는 약 700 Pa의 점성 계수를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 10 Pa 이하, 20 Pa 이하, 30 Pa 이하, 40 Pa 이하, 50 Pa 이하, 60 Pa 이하, 70 Pa 이하, 80 Pa 이하, 90 Pa 이하, 100 Pa 이하, 150 Pa 이하, 200 Pa 이하, 250 Pa 이하, 300 Pa 이하, 350 Pa 이하, 400 Pa 이하, 450 Pa 이하, 500 Pa 이하, 550 Pa 이하, 600 Pa 이하, 650 Pa 이하, 또는 700 Pa 이하의 점성 계수를 나타낸다.. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 10 Pa 내지 약 30 Pa, 약 10 Pa 내지 약 50 Pa, 약 10 Pa 내지 약 100 Pa, 약 10 Pa 내지 약 150 Pa, 약 70 Pa 내지 약 100 Pa, 약 50 Pa 내지 약 350 Pa, 약 150 Pa 내지 약 450 Pa, 약 250 Pa 내지 약 550 Pa, 약 350 Pa 내지 약 700 Pa, 약 50 Pa 내지 약 150 Pa, 약 100 Pa 내지 약 200 Pa, 약 150 Pa 내지 약 250 Pa, 약 200 Pa 내지 약 300 Pa, 약 250 Pa 내지 약 350 Pa, 약 300 Pa 내지 약 400 Pa, 약 350 Pa 내지 약 450 Pa, 약 400 Pa 내지 약 500 Pa, 약 450 Pa 내지 약 550 Pa, 약 500 Pa 내지 약 600 Pa, 약 550 Pa 내지 약 650 Pa, 또는 약 600 Pa 내지 약 700 Pa의 점성 계수를 나타낸다.

[0079] 또 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 임의의 $\tan \delta$ 를 나타낸다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 또는 약 2.5의 $\tan \delta$ 를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 0.1 이하, 0.2 이하, 0.3 이하, 0.4 이하, 0.5 이하, 0.6 이하, 0.7 이하, 0.8 이하, 0.9 이하, 1.0 이하, 1.1 이하, 1.2 이하, 1.3 이하, 1.4 이하, 1.5 이하, 1.6 이하, 1.7 이하, 1.8 이하, 1.9 이하, 2.0 이하, 2.1 이하, 2.2 이하, 2.3 이하, 2.4 이하, 또는 2.5 이하의 $\tan \delta$ 를 나타낸다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 0.1 내지 약 0.3, 약 0.3 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 0.8, 약 1.1 내지 약 1.4, 약 1.4 내지 약 1.7, 약 0.3 내지 약 0.6, 약 0.1 내지 약 0.5, 약 0.5 내지 약 0.9, 약 0.1 내지 약 0.6, 약 0.1 내지 약 1.0, 약 0.5 내지 약 1.5, 약 1.0 내지 약 2.0, 또는 약 1.5 내지 약 2.5의 $\tan \delta$ 를 나타낸다.

[0080] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 투명성 및/또는 투광성을 가지는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 투명성은 (또한 투명도(pellucidity) 또는 투명도(diaphaneity)로 지칭됨) 빛이 재료를 통해 통과하게 하는 물리적 특성인 반면, 투광성은 (또한 반투명(translucence) 또는 반투명도(translucidity)로 지칭됨) 오로지 빛이 확산되어 통과하도록 한다. 반대되는 특성은 불투명도이다. 투명한 재료는 투명하지만, 반투명한 재료는 투명하게 보일 수 없다. 본 명세서에 개시된 실크 피브로인 하이드로겔은 투명성 및 투광성과 같은 광학적 특성을 나타낼 수도, 나타내지 않을 수도 있다. 특정한 경우, 예컨대, 표층 주름을 채우는 경우에, 불투명한 하이드로겔을 갖는 것이 유리할 것이다. 눈을 채우기 위한 렌즈 또는 "액"의 개발과 같은 다른 경우에, 반투명한 하이드로겔을 갖는 것이 유리할 것이다. 이들 특성은 하이드로겔 재료의 구조적 분산에 영향을 줌으로써 개질될 수 있을 것이다. 하이드로겔의 광학적 특성을 제어하기 위해 사용되는 요인은 중합체 농도, 겔 결정화도, 및 하이드로겔 균질성을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0081] 빛이 재료와 만나면, 빛은 재료와 여러 상이한 방식으로 상호작용할 수 있다. 이들 상호작용은 빛의 성질(빛의 파장, 진동수, 에너지, 등) 및 재료의 성질에 의존적이다. 광파는 반사, 및 굴절이 있는 투과의 일부 조합에 의해 물체와 상호작용한다. 따라서, 광학적으로 투명한 재료는 받는 빛의 대부분이 투과되도록 허용하고, 빛은 거의 반사되지 않는다. 빛의 통과를 허용하지 않는 재료는 광학적으로 불투명하다고 또는 단순히 불투명하다고 지칭된다.

[0082] 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 광학적으로 투명하다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 약 75%, 빛의 약 80%, 빛의 약 85%, 빛의 약 90%, 빛의 약 95%, 또는 빛의 약 100%를 투과시킨다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 적어도 75%, 빛의 적어도 80%, 빛의 적어도 85%, 빛의 적어도 90%, 또는 빛의 적어도 95%를 투과시킨다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 약 75% 내지 약 100%, 빛의 약 80% 내지 약 100%, 빛의 약 85% 내지 약 100%, 빛의 약 90% 내지 약 100%, 또는 빛의 약 95% 내지 약 100%를 투과시킨다.

[0083] 또 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 광학적으로 불투명하다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 약 5%, 빛의 약 10%, 빛의 약 15%, 빛의 약 20%, 빛의 약 25%, 빛의 약 30%, 빛의 약 35%, 빛의 약 40%, 빛의 약 45%, 빛의 약 50%, 빛의 약 55%, 빛의 약 60%, 빛의 약 65%, 또는 빛의 약 70%를 투과시킨다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 5% 이하, 빛의 10%

이하, 빛의 15% 이하, 빛의 20% 이하, 빛의 25% 이하, 빛의 30% 이하, 빛의 35% 이하, 빛의 40% 이하, 빛의 45% 이하, 빛의 50% 이하, 빛의 55% 이하, 빛의 60% 이하, 빛의 65% 이하, 빛의 70% 이하, 또는 빛의 75% 이하를 투과시킨다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 55%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 65%, 약 15% 내지 약 70%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 55%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 65%, 약 25% 내지 약 70%, 또는 약 25% 내지 약 75%를 투과시킨다.

[0084] 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 광학적으로 반투명하다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 약 75%, 빛의 약 80%, 빛의 약 85%, 빛의 약 90%, 빛의 약 95%, 또는 빛의 약 100%를 확산적으로 투과시킨다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 적어도 75%, 빛의 적어도 80%, 빛의 적어도 85%, 빛의 적어도 90%, 또는 빛의 적어도 95%를 확산적으로 투과시킨다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 빛의 약 75% 내지 약 100%, 빛의 약 80% 내지 약 100%, 빛의 약 85% 내지 약 100%, 빛의 약 90% 내지 약 100%, 또는 빛의 약 95% 내지 약 100%를 확산적으로 투과시킨다.

[0085] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 하이드로겔을 입자로 분말화하고 임의로, 예컨대, 물 또는 식염수 용액과 같은 이동상과 혼합함으로써 더욱 가공되어 주사용 또는 국소용의 물질 가령 용액, 오일, 로션, 젤, 연고, 크림, 슬러리, 밤(salve), 또는 페이스트를 형성할 수 있다. 따라서, 개시된 하이드로겔 조성물은 단상성 또는 다상성 조성물일 수 있다. 하이드로겔은 직경으로 약 10 μm 내지 약 1000 μm , 가령 약 15 μm 내지 약 30 μm , 약 50 μm 내지 약 75 μm , 약 100 μm 내지 약 150 μm , 약 200 μm 내지 약 300 μm , 약 450 μm 내지 약 550 μm , 약 600 μm 내지 약 700 μm , 약 750 μm 내지 약 850 μm , 또는 약 900 μm 내지 약 1,000 μm 의 입자 크기로 파쇄될 수 있다.

[0086] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 주사가능한 본 명세서에 개시된 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "주사가능한"은 미세한 바늘을 갖는 주사용 장치를 이용하여 개체의 피부 영역에 조성물을 투여하기 위해 요구되는 특성을 가지는 재료를 가리킨다. 본 명세서에 사용된, 용어 "미세한 바늘"은 27 게이지(gauge) 이하의 바늘을 가리킨다. 본 명세서에 개시된 조성물의 주사가능성은 상기 논의된 바와 같이 하이드로겔 입자의 크기를 조절함으로써 성취될 수 있다.

[0087] 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 미세한 바늘을 통해 주사가능하다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 27 게이지, 약 30 게이지, 또는 약 32 게이지의 바늘을 통해 주사가능하다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 22 게이지 이하, 27 게이지 이하, 30 게이지 이하, 또는 32 게이지 이하의 바늘을 통해 주사가능하다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 22 게이지 내지 약 35 게이지, 22 게이지 내지 약 34 게이지, 22 게이지 내지 약 33 게이지, 22 게이지 내지 약 32 게이지, 약 22 게이지 내지 약 27 게이지, 또는 약 27 게이지 내지 약 32 게이지의 바늘을 통해 주사가능하다.

[0088] 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 100 mm/분의 속도로 약 60 N, 약 55 N, 약 50 N, 약 45 N, 약 40 N, 약 35 N, 약 30 N, 약 25 N, 약 20 N, 또는 약 15 N의 압출 힘으로 주입될 수 있다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 27 게이지 바늘을 통해 약 60 N 이하, 약 55 N 이하, 약 50 N 이하, 약 45 N 이하, 약 40 N 이하, 약 35 N 이하, 약 30 N 이하, 약 25 N 이하, 약 20 N 이하, 약 15 N 이하, 약 10 N 이하, 또는 약 5 N 이하의 압출 힘으로 주입될 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 30 게이지 바늘을 통해 약 60 N 이하, 약 55 N 이하, 약 50 N 이하, 약 45 N 이하, 약 40 N 이하, 약 35 N 이하, 약 30 N 이하, 약 25 N 이하, 약 20 N 이하, 약 15 N 이하, 약 10 N 이하, 또는 약 5 N 이하의 압출 힘으로 주입될 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 32 게이지 바늘을 통해 약 60 N 이하, 약 55 N 이하, 약 50 N 이하, 약 45 N 이하, 약 40 N 이하, 약 35 N 이하, 약 30 N 이하, 약 25 N 이하, 약 20 N 이하, 약 15 N 이하, 약 10 N 이하, 또는 약 5 N 이하의 압출 힘으로 주입될 수 있다.

[0089] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 응집성을 나타내는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 응집

응집성 인력, 응집성 힘, 또는 압축 힘으로도 지칭되는 응집성은 분자를 모으도록 작용하는, 재료 내 유사-분자 사이의 분자간 인력에 의해 야기되는 재료의 물리적 특성이다. 응집성은 그램-힘(gmf)의 단위로 표현된다. 응집성은, 다른 요인 중에서도, 초기 유리 글리코스아미노글리칸 중합체의 분자량 비, 글리코스아미노글리칸 중합체의 가교결합도, 가교결합 후 잔여 유리 글리코스아미노글리칸 중합체의 양, 및 하이드로겔 조성물의 pH에 의해 영향받는다. 조성물은 투여 부위에 그대로 잔여하기 위해 충분히 응집성이어야 한다. 추가적으로, 특정 응용분야에서, 기계적인 부하가 반복되는 경우에, 조성물이 그의 형태를 유지하고, 따라서 기능성을 유지하기 위해 충분한 응집성이 중요하다. 따라서, 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 물과 동등한 응집성을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 투여 부위에 그대로 잔여하기에 충분한 응집성을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 그의 형태를 유지하기 위해 충분한 응집성을 나타낸다. 추가적인 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 그의 형태 및 기능성을 유지하기에 충분한 응집성을 나타낸다.

[0090] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 생리적으로-허용되는 오스몰농도(osmolarity)를 나타내는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "오스몰농도"는 용액 내 삼투적으로 활성인 용질의 농도를 가리킨다. 본 명세서에 사용된, 용어 "생리적으로-허용되는 오스몰농도"는 살아있는 유기체가 정상적으로 기능하는데 부합하거나, 이를 특징으로 하는 오스몰농도를 가리킨다. 따라서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 투여는 포유동물에게 투여하였을 때 실질적으로 어떠한 장기적이거나 영구적인 유해한 효과도 가지지 않는 오스몰농도를 나타낸다. 오스몰농도는 용매의 리터당 삼투적으로 활성인 용질의 오스몰(Osmol/L 또는 Osm/L)의 단위로 표현된다. 오스몰농도는 용질의 몰 대신에 삼투적으로 활성인 용질 입자의 몰을 측정하기 때문에 몰농도와 구별된다. 이러한 구분은 일부 화합물이 용액에서 해리될 수 있는 반면, 다른 화합물은 그렇지 않을 수 있기 때문에 발생한다. 용액의 오스몰농도는 다음 등식으로 산출될 수 있다: $Osmol/L = \sum \phi_i n_i C_i$, 여기서 ϕ 는 용액의 비-균질성 정도를 설명하는 삼투 계수이고; n 는 분자가 해리되어 발생한 입자(예컨대 이온)의 수이고; C 는 용질의 몰 농도이고; i 는 특정 용질의 정체를 나타내는 지수이다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 오스몰농도는 용액을 측정하는 통상적인 방법을 이용하여 측정될 수 있다.

[0091] 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 생리적으로-허용되는 오스몰농도를 나타낸다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 100 mOsm/L, 약 150 mOsm/L, 약 200 mOsm/L, 약 250 mOsm/L, 약 300 mOsm/L, 약 350 mOsm/L, 약 400 mOsm/L, 약 450 mOsm/L, 또는 약 500 mOsm/L의 오스몰농도를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 적어도 100 mOsm/L, 적어도 150 mOsm/L, 적어도 200 mOsm/L, 적어도 250 mOsm/L, 적어도 300 mOsm/L, 적어도 350 mOsm/L, 적어도 400 mOsm/L, 적어도 450 mOsm/L, 또는 적어도 500 mOsm/L의 오스몰농도를 나타낸다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 100 mOsm/L 이하, 150 mOsm/L 이하, 200 mOsm/L 이하, 250 mOsm/L 이하, 300 mOsm/L 이하, 350 mOsm/L 이하, 400 mOsm/L 이하, 450 mOsm/L 이하, 또는 500 mOsm/L 이하의 오스몰농도를 나타낸다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 100 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 400 mOsm/L, 약 300 mOsm/L 내지 약 400 mOsm/L, 약 270 mOsm/L 내지 약 390 mOsm/L, 약 225 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 325 mOsm/L, 약 275 mOsm/L 내지 약 300 mOsm/L, 또는 약 285 mOsm/L 내지 약 290 mOsm/L의 오스몰농도를 나타낸다.

[0092] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 생리적으로-허용되는 삼투질농도(osmolality)를 나타내는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "삼투질농도"는 체내 용매의 킬로당 삼투적으로 활성인 용질의 농도를 가리킨다. 본 명세서에 사용된, 용어 "생리적으로-허용되는 삼투질농도"는 살아있는 유기체가 정상적으로 기능하는데 부합하거나, 이를 특징으로 하는 삼투질농도를 가리킨다. 따라서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 투여는 포유동물에게 투여하였을 때 실질적으로 어떠한 장기적이거나 영구적인 유해한 효과도 가지지 않는 삼투질농도를 나타낸다. 삼투질농도는 용매의 킬로그램당 삼투적으로 활성인 용질의 오스몰(osmol/kg 또는 Osm/kg)의 단위로 표현되며, 상기 용액에 존재하는 모든 용질의 몰농도의 총합과 동일하다. 용액의 삼투질농도는 삼투압계를 이용하여 측정될 수 있다. 현대의 연구실에서 가장 일반적으로 사용되는 장치는 빙점 강하 삼투압계이다. 이러한 장치는 삼투질농도가 증가할 때 용액에서 발생하는 빙점의 변화(빙점 강하 삼투압계) 또는 삼투질농도가 증가할 때 용액에서 발생하는 증기압의 변화(증기압 강하 삼투압계)를 측정한다.

[0093] 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 생리적으로-허용되는 삼투질농도를 나타낸다. 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 100 mOsm/kg, 약 150 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg, 약 300 mOsm/kg, 약 350 mOsm/kg, 약 400 mOsm/kg, 약 450 mOsm/kg, 또는 약 500 mOsm/kg의 삼투질농도를 나타낸다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 적어도 100 mOsm/kg, 적어도 150

mOsm/kg, 적어도 200 mOsm/kg, 적어도 250 mOsm/kg, 적어도 300 mOsm/kg, 적어도 350 mOsm/kg, 적어도 400 mOsm/kg, 적어도 450 mOsm/kg, 또는 적어도 500 mOsm/kg의 삼투질농도를 나타낸다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 100 mOsm/kg 이하, 150 mOsm/kg 이하, 200 mOsm/kg 이하, 250 mOsm/kg 이하, 300 mOsm/kg 이하, 350 mOsm/kg 이하, 400 mOsm/kg 이하, 450 mOsm/kg 이하, 또는 500 mOsm/kg 이하의 삼투질농도를 나타낸다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 100 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 약 300 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 약 270 mOsm/kg 내지 약 390 mOsm/kg, 약 225 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 325 mOsm/kg, 약 275 mOsm/kg 내지 약 300 mOsm/kg, 또는 약 285 mOsm/kg 내지 약 290 mOsm/kg의 삼투질농도를 나타낸다.

[0094] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 실질적인 안정성을 나타내는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 언급할 때 본 명세서에 사용된, 용어 "안정성" 또는 "안정한"은 개체에 투여하기 전에 저장되는 동안 어떠한 실질적이거나 상당한 정도까지 쉽게 붕괴, 분해 또는 파괴되지 않는 조성물을 가리킨다. 본 명세서에 사용된, 용어 "실질적인 열 안정성", "실질적으로 열 안정한", "오토클레이브에 안정한", 또는 "스팀 멸균에 안정한"은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물이 본 명세서에 개시된 바와 같은 열 처리를 받을 경우 실질적으로 안정한 것을 가리킨다.

[0095] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 안정성은 하이드로겔 조성물을, 예컨대, 정상 압력에서 또는 압력 하에서의 스팀 멸균(예컨대, 오토클레이브)과 같은 열 처리로 처리하여 측정될 수 있다. 바람직하게는 열 처리는 적어도 약 100°C의 온도에서 약 일분 내지 약 10 분간 수행된다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 실질적인 안정성은 1) 멸균 후 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 압출 힘(ΔF)의 변화를 측정함으로써 평가될 수 있고, 여기서 (특정 첨가제를 갖는 하이드로겔 조성물의 압출 힘) 마이너스 (부가적인 첨가제가 없는 하이드로겔 조성물의 압출 힘)에 의해 측정할 때 2N 미만의 압출 힘의 변화는 실질적으로 안정한 하이드로겔 조성물을 시사하고; 및/또는 2) 멸균 후 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 유변학적 특성의 변화를 측정함으로써 평가될 수 있고, 여기서 (첨가제를 갖는 겔 제형의 $\tan \delta$ 1 Hz) 마이너스 (첨가제가 없는 겔 제형의 $\tan \delta$ 1 Hz)에 의해 측정할 때 0.1 미만의 $\tan \delta$ 1 Hz 변화는 실질적으로 안정한 하이드로겔 조성물을 시사한다. 따라서, 실질적으로 안정한 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 멸균 후 다음 특징: 균질성, 압출 힘, 응집성, 히알루로난 농도, 물질(들) 농도, 오스몰농도, pH 중 하나 이상, 또는 열 처리 전에 하이드로겔에 의해 요구되는 다른 유변학적 특징을 보유한다.

[0096] 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 적어도 하나의 물질을 포함하는 하이드로겔 조성물은 본 명세서에 개시된 요망되는 하이드로겔 특성을 유지시키는 열 처리를 이용하여 가공된다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 적어도 하나의 물질을 포함하는 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 100°C, 약 105°C, 약 110°C, 약 115°C, 약 120°C, 약 125°C, 또는 약 130°C의 열 처리를 이용하여 가공된다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 적어도 하나의 물질을 포함하는 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 적어도 100°C, 적어도 105°C, 적어도 110°C, 적어도 115°C, 적어도 120°C, 적어도 125°C, 또는 적어도 130°C의 열 처리를 이용하여 가공된다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 글리코스아미노글리칸 중합체 및 적어도 하나의 물질을 포함하는 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 약 100°C 내지 약 120°C, 약 100°C 내지 약 125°C, 약 100°C 내지 약 130°C, 약 100°C 내지 약 135°C, 약 110°C 내지 약 120°C, 약 110°C 내지 약 125°C, 약 110°C 내지 약 130°C, 약 110°C 내지 약 135°C, 약 120°C 내지 약 125°C, 약 120°C 내지 약 130°C, 약 120°C 내지 약 135°C, 약 125°C 내지 약 130°C, 또는 약 125°C 내지 약 135°C의 열 처리를 이용하여 가공된다.

[0097] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 장기 안정성은 하이드로겔 조성물을, 예컨대, 약 45°C 환경에서 약 60 일간 저장과 같은 열 처리로 처리하여 측정될 수 있다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 장기 안정성은 1) 45°C 열 처리 후 하이드로겔 조성물의 투명도 및 색상을 측정함으로써 평가될 수 있고, 여기서 맑고 무색의 하이드로겔 조성물은 실질적으로 안정한 하이드로겔 조성물을 시사하고; 2) 45°C 열 처리 후 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 압출 힘(ΔF)의 변화를 측정함으로써 평가될 수 있고, 여기서 (45°C 열 처리 전에 특정 첨가제를 갖는 하이드로겔 조성물의 압출 힘) 마이너스 (45°C 열 처리 후에 특정 첨가제를 갖는 하이드로겔 조성물의 압출 힘)에 의해 측정할 때 2N 미만의 압출 힘 변화는 실질적으로 안정한 하이드로겔 조성물을 시사하고; 및/또는 3) 멸균 후 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 유변학적 특성의 변화를 측정함으로써 평가될 수 있고, 여기서 (45°C 열 처리 전에 특정 첨가제를 갖는 겔 제형의 $\tan \delta$ 1 Hz) 마이너스 (45°C 열 처리 후에 특정 첨가제를 갖는 겔 제형의 $\tan \delta$ 1 Hz)에 의해 측정할 때 0.1 미만의 $\tan \delta$ 1 Hz 변화는 실질적으로 안정

한 하이드로겔 조성물을 시사한다. 따라서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 장기 안정성은 45°C 열 처리 후 다음 특징 중 하나 이상의 보유에 의해 평가된다: 맑음(투명성 및 투광성), 균질성, 및 응집성.

[0098] 본 구체예의 양태에서, 하이드로겔 조성물은 실온에서, 예컨대, 약 3 개월, 약 6 개월, 약 9 개월, 약 12 개월, 약 15 개월, 약 18 개월, 약 21 개월, 약 24 개월, 약 27 개월, 약 30 개월, 약 33 개월, 또는 약 36 개월 동안 실질적으로 안정하다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은 실온에서, 예컨대, 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월, 적어도 18 개월, 적어도 21 개월, 적어도 24 개월, 적어도 27 개월, 적어도 30 개월, 적어도 33 개월, 또는 적어도 36 개월 동안 실질적으로 안정하다. 본 구체예의 다른 양태에서, 하이드로겔 조성물은 실온에서, 예컨대, 약 3 개월 내지 약 12 개월, 약 3 개월 내지 약 18 개월, 약 3 개월 내지 약 24 개월, 약 3 개월 내지 약 30 개월, 약 3 개월 내지 약 36 개월, 약 6 개월 내지 약 12 개월, 약 6 개월 내지 약 18 개월, 약 6 개월 내지 약 24 개월, 약 6 개월 내지 약 30 개월, 약 9 개월 내지 약 12 개월, 약 9 개월 내지 약 18 개월, 약 9 개월 내지 약 24 개월, 약 9 개월 내지 약 30 개월, 약 9 개월 내지 약 36 개월, 약 12 개월 내지 약 18 개월, 약 12 개월 내지 약 24 개월, 약 12 개월 내지 약 30 개월, 약 12 개월 내지 약 36 개월, 약 18 개월 내지 약 24 개월, 약 18 개월 내지 약 30 개월, 또는 약 18 개월 내지 약 36 개월 동안 실질적으로 안정하다.

[0099] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 약제학적으로-허용되는 조성물인 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 개체에 투여될 때 부작용, 알러지 또는 다른 의도치 않거나 원치않는 반응을 생성하지 않는 임의의 분자 독립체 또는 조성물을 의미한다. 약제학적으로-허용되는 하이드로겔 조성물은 의학 및 수의학 분야에 있어서 유용하다. 약제학적으로-허용되는 하이드로겔 조성물은 개체에 단독으로, 또는 다른 보조적인 활성 성분, 물질, 약물 또는 호르몬과 조합되어 투여될 수 있다.

[0100] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 "약학적 부형제" 또는 "부형제"의 동의어이고 포유동물에게 투여하였을 때 실질적으로 어떠한 장기적이거나 영구적인 유해한 효과도 가지지 않는 임의의 부형제를 지칭하며, 예컨대, 안정화제, 증량제, 결정-방지제, 동결건조-보호제, 첨가제, 비허클, 담체, 희석제, 또는 보조제와 같은 화합물을 포함한다. 부형제는 일반적으로 활성 성분과 혼합되거나, 또는 활성 성분을 희석 또는 감싸게 될 수 있으며 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 활성 성분의 약제학적으로 허용되는 조성물로의 가공을 촉진하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있음이 또한 생각된다. 임의의 약학적으로 허용되는 부형제가 활성 성분과 비적합성이지 않는 한, 약제학적으로 허용되는 조성물에서 상기 성분의 사용이 고려된다. 약학적으로 허용되는 부형제의 비-제한적인 예는, 예컨대, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999); Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001); 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003)에서 찾을 수 있고, 상기 문헌 각각은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0101] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은, 제한없이, 완충액, 보존제, 긴장성 조절제, 염, 항산화제, 삼투압 조절제, 유화제, 습윤제, 감미제 또는 착향제, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다른 약제학적으로 허용되는 구성성분을 임의로 포함할 수 있음이 더욱 생각된다.

[0102] 약제학적으로 허용되는 완충액은, 수득되는 제제가 약제학적으로 허용된다는 단서 하에, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 완충액이다. 약제학적으로 허용되는 완충액의 비-제한적인 예는 아세테이트 완충액, 보레이트 완충액, 시트레이트 완충액, 중성 완충된 식염수, 포스페이트 완충액, 및 포스페이트 완충된 식염수를 포함한다. 치료적 유효량의 활성 성분이 이러한 유효 농도의 완충액을 이용하여 회수된다는 단서 하에, 임의의 농도의 약제학적으로 허용되는 완충액이 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 배합하기에 유용할 수 있다. 생리적으로-허용되는 완충액의 농도의 비-제한적인 예는 약 0.1 mM 내지 약 900 mM 범위 내에 있다. 수득되는 제제가 약제학적으로 허용된다는 단서 하에, 약제학적으로 허용되는 완충액의 pH는 조정될 수 있다. 필요시 산 또는 염기가 약제학적 조성물의 pH를 조정하기 위해 사용될 수 있음이 이해된다. 치료적 유효량의 매트릭스 중합체 활성 성분이 이러한 유효 pH 수준을 이용하여 회수된다는 단서 하에, 임의의 완충된 pH 수준이 약제학적 조성물을 배합하기에 유용할 수 있다. 생리적으로-허용되는 pH의 비-제한적인 예는 약 pH 5.0

내지 약 pH 8.5의 범위 내에 있다. 예를 들면, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 또는 약 6.5 내지 약 7.5, 약 7.0 내지 약 7.4, 또는 약 7.1 내지 약 7.3일 수 있다.

[0103] 약제학적으로 허용되는 보존제는, 제한 없이, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오설파이트, 아세틸시스테인, 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 보존제는, 제한 없이, 벤잘 코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐머큐리 아세테이트, 페닐머큐리 니트레이트, 안정화된 옥시 클로로 조성물, 가령, 예컨대, PURITE[®](Allergan, Inc. Irvine, CA) 및 칠란트(chelant), 가령, 예컨대, DTPA 또는 DTPA-비스아미드, 칼슘 DTPA, 및 CaNaDTPA-비스아미드를 포함한다.

[0104] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물에서 유용한 약제학적으로 허용되는 긴장성 조절제는, 제한 없이, 염 가령, 예컨대, 소듐 클로라이드 및 칼륨 클로라이드; 및 글리세린을 포함한다. 조성물은 염으로서 제공될 수 있고, 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석산산, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 많은 산을 이용하여 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태보다 수성 또는 다른 양성자성 용매에서 더 용해 성인 경향을 갖는다. 약학 분야에 공지된 이들 및 다른 물질이 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 포함될 수 있음이 이해된다. 약학적으로 허용되는 구성성분의 다른 비-제한적인 예는, 예컨대, Ansel, 상기와 동일, (1999); Gennaro, 상기와 동일, (2000); Hardman, 상기와 동일, (2001); 및 Rowe, 상기와 동일, (2003)에서 찾을 수 있고, 상기 문헌 각각은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0105] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 투여함으로써 개체의 연조직 병증을 치료하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "치료하는"은 개체에서 연조직 불완전, 결손, 질환, 및/ 또는 장애를 특징으로 하는 연조직 병증의 미용적 또는 임상적 증상을 감소시키거나 제거하는 것; 또는 개체에서 연조직 불완전, 결손, 질환, 및/ 또는 장애를 특징으로 하는 병증의 미용적 또는 임상적 증상의 발병을 지연시키거나 예방하는 것을 가리킨다. 예를 들면, 용어 "치료하는"은 연조직 결손, 질환, 및/ 또는 장애를 특징으로 하는 병증의 증상을, 예컨대, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 감소시키는 것을 의미할 수 있다. 연조직 결손, 질환, 및/ 또는 장애를 특징으로 하는 병증을 치료하는데 있어서 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 효과는 병증과 연관된 하나 이상의 미용적, 임상적 증상, 및/ 또는 생리적 지표를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 연조직 결손, 질환, 및/ 또는 장애의 개선은 또한 병행 요법에 대한 필요성 감소에 의해 표시될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 특정한 연조직 결손, 질환, 및/ 또는 장애와 연관된 적절한 증상 또는 지표를 알 것이며 개체가 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물을 이용한 치료를 위한 후보인지 결정하는 방법을 알 것이다.

[0106] 하이드로겔 조성물은 개체에 투여된다. 개체는 전형적으로 임의의 연령, 성별 또는 인종의 인간이다. 전형적으로, 연조직 병증을 치료하는 종래 절차를 위한 후보인 임의의 개체가 본 명세서에 개시된 방법을 위한 후보이다. 비록 노화 피부의 징후를 경험하는 대상은 성인이지만, 조기 노화 또는 치료에 적절한 다른 피부 병증(예를 들면, 흉터)을 겪는 대상이 또한 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물로 치료할 수 있다. 또한, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물 및 방법은, 기준의 연조직 이식 기술로는 기술적으로 불가능하거나 미적으로 허용되지 않을 수 있는, 신체 일부 또는 영역의 작은/중간의 확대, 형태 변화 또는 윤곽 변형을 원하는 개체에 적용할 수 있다. 수술-전 평가는 전형적으로 절차의 모든 관련 위험 및 이익을 알려주는 주지된 사전동의 외에도 일상적 검사 및 신체 검사를 포함한다.

[0107] 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물 및 방법은 연조직 병증을 치료하기에 유용하다. 연조직 병증은, 제한 없이, 연조직 불완전, 결손, 질환, 및/ 또는 장애를 포함한다. 연조직 병증의 비-제한적인 예는 유방 불완전, 결손, 질환 및/ 또는 장애, 가령, 예컨대, 유방 확대, 유방 복원, 유방고정술, 소유방증, 흉부 발육부전, Poland 증후군, 구형 구축(capsular contraction) 및/ 또는 파열과 같은 이식 합병증으로 인한 결손; 안면 불완전, 결손, 질환 또는 장애, 가령, 예컨대, 안면 확대, 안면 복원, 메조테라피(mesotherapy), Parry-Romberg 증후군, 심재 홍반성 루푸스, 진피 패임(divot), 흉터, 푹꺼진 뺨, 얇은 입술, 코의 불완전 또는 결손, 후-안와(retro-orbital) 불완전 또는 결손, 안면 접힘, 주름 및/ 또는 깊은주름 가령 미간 주름, 팔자 주름, 입주위 주름, 및/ 또는 쳐진입꼬리 주름, 및/ 또는 안면의 다른 윤곽 기형 또는 불완전; 목 불완전, 결손, 질환 또는 장애; 피부 불완전, 결손, 질환 및/ 또는 장애; 다른 연조직 불완전, 결손, 질환 및/ 또는 장애, 가령, 예컨대, 상부 팔, 하부 팔, 손, 어깨, 등, 복부를 비롯한 몸통, 엉덩이, 상부 다리, 종아리를 비롯한 하부 다리, 발바닥 지방 충을 비롯한 발, 눈, 생식기, 또는 다른 신체 부위, 영역 또는 면적의 확대 또는 복원, 또는 이들 신체 부위, 영역 또는 면적에 영향을 주는 질환 또는 장애; 요실금, 변실금, 다른 형태의 실금; 및 위식도 역류 질환(GERD)을 포함한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "메조테라피"는 표피, 진피-표피 접합부, 및/ 또는 진피에 소형 복수

의 액적으로서 투여되는 물질의 표피-내, 진피-내, 및/또는 피하 주사를 비롯한 피부의 비-수술적 미용적 치료 기술을 가리킨다.

[0108] 본 명세서에 개시된 방법 중 어느 하나와 사용되는 하이드로겔 조성물의 양은 전형적으로 요망되는 개조 및/또는 개선, 요망되는 연조직 병증 증상의 감소 및/또는 제거, 개체 및/또는 전문의에 의해 요망되는 임상적 및/또는 미용적 영향, 및 치료되는 신체 부위 또는 영역을 기초로 하여 결정될 것이다. 조성물 투여의 효과는 하나 이상의 다음 임상적 및/또는 미용적 척도에 의해 나타날 수 있다: 개조된 및/또는 향상된 연조직 형태, 개조된 및/또는 향상된 연조직 크기, 개조된 및/또는 향상된 연조직 윤곽, 개조된 및/또는 향상된 조직 기능, 조직 내 부성장 지원 및/또는 신생 콜라겐 부착, 조성물의 지속된 생착(engraftment), 증대된 환자 만족 및/또는 삶의 질, 및 이식가능한 외부적 재료 사용의 감소.

[0109] 예를 들면, 유방 확대 절차에 있어서, 조성물 및 방법의 효과는 하나 이상의 다음 임상적 및/또는 미용적 척도에 의해 나타날 수 있다: 증가된 유방 크기, 개조된 유방 형태, 개조된 유방 윤곽, 지속된 생착, 구형 구축 위험의 감소, 지방괴사성 낭종 형성 비율 감소, 증대된 환자 만족 및/또는 삶의 질, 및 유방 이식물 사용의 감소.

[0110] 또 다른 예로서, 안면 연조직을 치료함에 있어서 조성물 및 방법의 효과는 하나 이상의 다음 임상적 및/또는 미용적 척도에 의해 나타날 수 있다: 증가된 안면 특징의 크기, 형태, 및/또는 윤곽 가령 증가된 입술, 뺨 또는 눈 영역의 크기, 형태, 및/또는 윤곽; 개조된 안면 특징의 크기, 형태, 및/또는 윤곽 가령 개조된 입술, 뺨 또는 눈 영역 형태의 크기, 형태, 및/또는 윤곽; 피부 내 깊은주름, 접힘 또는 잔주름의 감소 또는 제거; 피부 내 깊은주름, 접힘 또는 잔주름에 대한 저항성; 피부의 수분재보충; 피부에 대한 증가된 탄성; 피부 거칠음의 감소 또는 제거; 증가된 및/또는 향상된 피부 긴장; 스트레치 라인 또는 마크의 감소 또는 제거; 증가된 및/또는 향상된 피부톤, 광택, 밝기 및/또는 광채; 증가된 및/또는 향상된 피부 색상, 피부 창백함의 감소 또는 제거; 조성물의 지속된 생착; 감소된 부작용; 향상된 환자 만족 및/또는 삶의 질.

[0111] 또 다른 예로서, 요실금 절차에 있어서, 팔약근 보조를 위한 조성물 및 방법의 효과는 하나 이상의 다음 임상적 척도에 의해 나타날 수 있다: 실금 빈도의 감소, 지속된 생착, 향상된 환자 만족 및/또는 삶의 질, 및 이식가능한 외부적 충전제 사용의 감소.

[0112] 본 구체예의 양태에서, 투여되는 하이드로겔 조성물의 양은, 예컨대, 약 0.01 g, 약 0.05 g, 약 0.1 g, 약 0.5 g, 약 1 g, 약 5 g, 약 10 g, 약 20 g, 약 30 g, 약 40 g, 약 50 g, 약 60 g, 약 70 g, 약 80 g, 약 90 g, 약 100 g, 약 150 g, 또는 약 200 g이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 투여되는 하이드로겔 조성물의 양은, 예컨대, 약 0.01 g 내지 약 0.1 g, 약 0.1 g 내지 약 1 g, 약 1 g 내지 약 10 g, 약 10 g 내지 약 100 g, 또는 약 50 g 내지 약 200 g이다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 투여되는 하이드로겔 조성물의 양은, 예컨대, 약 0.01 mL, 약 0.05 mL, 약 0.1 mL, 약 0.5 mL, 약 1 mL, 약 5 mL, 약 10 mL, 약 20 mL, 약 30 mL, 약 40 mL, 약 50 mL, 약 60 mL, 약 70 g, 약 80 mL, 약 90 mL, 약 100 mL, 약 150 mL, 또는 약 200 mL이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 투여되는 하이드로겔 조성물의 양은, 예컨대, 약 0.01 mL 내지 약 0.1 mL, 약 0.1 mL 내지 약 1 mL, 약 1 mL 내지 약 10 mL, 약 10 mL 내지 약 100 mL, 또는 약 50 mL 내지 약 200 mL이다.

[0113] 치료의 기간은 전형적으로 개체 및/또는 전문의에 의해 요망되는 미용적 및/또는 임상적 효과 및 치료받는 신체 부위 또는 영역을 기초로 하여 결정될 것이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 투여는 연조직 병증을, 예컨대, 약 6 개월, 약 7 개월, 약 8 개월, 약 9 개월, 약 10 개월, 약 11 개월, 약 12 개월, 약 13 개월, 약 14 개월, 약 15 개월, 약 18 개월, 또는 약 24 개월 동안 치료할 수 있다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 투여는 연조직 병증을, 예컨대, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 12 개월, 적어도 13 개월, 적어도 14 개월, 적어도 15 개월, 적어도 18 개월, 또는 적어도 24 개월 동안 치료할 수 있다. 본 구체예의 추가적인 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물의 투여는 연조직 병증을, 예컨대, 약 6 개월 내지 약 12 개월, 약 6 개월 내지 약 15 개월, 약 6 개월 내지 약 18 개월, 약 6 개월 내지 약 21 개월, 약 6 개월 내지 약 24 개월, 약 9 개월 내지 약 12 개월, 약 9 개월 내지 약 15 개월, 약 9 개월 내지 약 18 개월, 약 9 개월 내지 약 21 개월, 약 6 개월 내지 약 24 개월, 약 12 개월 내지 약 15 개월, 약 12 개월 내지 약 18 개월, 약 12 개월 내지 약 21 개월, 약 12 개월 내지 약 24 개월, 약 15 개월 내지 약 21 개월, 약 15 개월 내지 약 24 개월, 약 18 개월 내지 약 21 개월, 약 18 개월 내지 약 24 개월, 또는 약 21 개월 내지 약 24 개월 동안 치료할 수 있다.

[0114] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 투여하는 것을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "투여하는"은 임상적으로, 치료적으로, 또는 실험적으로 유익한 결과를 잠재적으로 생성하는

본 명세서에 개시된 조성물을 개체에 제공하는 임의의 전달 메커니즘을 의미한다. 조성물을 개체에 투여하기 위해 사용되는 실제 전달 메커니즘은 당해 분야의 숙련가에 의해, 제한 없이, 피부 병증의 유형, 피부 병증의 위치, 피부 병증의 원인, 피부 병증의 중증도, 요망되는 완화의 정도, 요망되는 완화의 기간, 사용되는 특정 조성물, 사용되는 특정 조성물의 분비 속도, 사용되는 특정 조성물의 약력학, 사용되는 특정 조성물에 포함된 다른 화합물의 성질, 투여의 특정한 경로, 특정한 특징, 개체의 병력 및 위험 요인, 가령, 예컨대, 연령, 체중, 일반적인 건강 등, 또는 이들의 임의의 조합을 비롯한 요인들을 고려함으로써 결정될 수 있다. 본 구체예의 한 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 주사에 의해 개체의 피부 영역에 투여된다.

[0115] 개별적인 환자에 대한 하이드로겔 조성물의 투여의 경로는 전형적으로 개체 및/또는 전문의에 의해 요망되는 미용적 및/또는 임상적 효과 및 치료되는 신체 부위 또는 영역을 기초로 하여 결정될 것이다. 본 명세서에 개시된 조성물은, 제한 없이, 바늘이 있는 주사기, 피스톨(예를 들면, 유압공기식-압축 피스톨), 카테터, 국소적으로, 또는 직접 수술 이식에 의한 것을 포함하는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 진피 영역 또는 피하 영역과 같은 피부 영역에 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 약 0.26 mm 내지 약 0.4 mm의 직경 및 약 4 mm 내지 약 14 mm 범위의 길이를 갖는 바늘을 이용하여 주입될 수 있다. 대안적으로, 바늘은 21 내지 32 G일 수 있고 약 4 mm 내지 약 70 mm의 길이를 가질 수 있다. 바람직하게는, 바늘은 일회용 바늘이다. 바늘은 주사기, 카테터, 및/또는 피스톨과 조립될 수 있다.

[0116] 또한, 본 명세서에 개시된 조성물은 한 번, 또는 여러 번에 걸쳐 투여될 수 있다. 근본적으로, 사용되는 시간은 품질 관리 표준을 따를 것이다. 예를 들면, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 한 번 또는 각 세션을 수 일, 또는 수 주 간격으로 하여 여러 세션에 걸쳐 투여될 수 있다. 예를 들면, 개체는 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 일 또는 매 1, 2, 3, 또는 4 주에 투여받을 수 있다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 개체에 투여하는 것은 매월 또는 매-2 개월 기준일 수 있거나 매 3, 6, 9, 또는 12 개월에 투여될 수 있다.

[0117] 유방 연조직 대체 절차에 있어서, 투여의 경로는 겨드랑이, 유륜주위, 및/또는 유방하 경로를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 조성물은 겨드랑이를 통한 내시경 흉근하 접근을 통해 전달될 수 있다. 안면 연조직 대체 절차에 있어서, 투여의 경로는 앞이마, 관자놀이, 광대뼈, 안주위, 하악골, 입주위 또는 턱 경로일 수 있다. 요실금 절차에서, 투여의 경로는 경요도 또는 요도주위 경로를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 투여는 전방성(antegrade) 경로를 통해 전달될 수 있다. 본 명세서에 논의된 경로는 요망되는 임상적 효과를 얻기 위한 다중 경로의 사용을 배제하지 않는다.

[0118] 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 진피 영역을 제공한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "진피 영역"은 표피-진피 접합부를 포함하는 피부의 영역을 가리키며 표층 진피(유두상 영역) 및 심부 진피(망상 영역)를 포함하는 진피를 가리킨다. 피부는 세 가지 주요 층으로 이루어진다: 방수를 제공하고 감염에 대한 장벽으로서 기능하는 표피; 피부의 부속기관을 위한 장소로서 기능하는 진피; 및 하피(피하 지방층). 표피는 혈관을 보유하지 않으며, 진피로부터의 확산에 의해 영양을 공급받는다. 표피를 이루는 세포의 주요 유형은 케라틴세포, 멜라닌 세포, 랑게르한스(Langerhans) 세포 및 메르켈(Merkels) 세포이다.

[0119] 진피는 결합 조직을 이루고 응력 및 변형으로부터 신체를 완충하는 표피 아래의 피부층이다. 진피는 기저막에 의해 표피에 밀착되어 연결되어 있다. 진피는 또한 촉감 및 열감 감각을 제공하는 많은 기계감각수용기/신경 말단을 포함한다. 진피는 모공, 땀샘, 피지샘, 아포크린샘, 림프관 및 혈관을 포함한다. 진피 내 혈관은 영양공급 및 자체내 세포뿐만 아니라 표피의 기저층으로부터의 노폐물 제거를 제공한다. 진피는 구조적으로 두 부분으로 나뉜다: 유두상 영역으로 지칭되는 표피에 인접한 표층 부분 및 망상 영역으로도 공지된 심부의 더 두꺼운 부분.

[0120] 유두상 영역은 느슨한 세망(areolar) 결합 조직으로 이루어진다. 이의 명칭은 표피를 향해 뻗어있는 돌기라고 불리는 손가락모양의 돌출부위로 인해 얻어졌다. 상기 돌기는 진피에 표피와 맞물리는 "돌출된" 표면을 제공하여, 피부의 두 층 사이의 연결을 강화한다. 망상 영역은 유두상 영역의 심부에 존재하며 일반적으로 더 두껍다. 망상 영역은 조밀한 불규칙한 결합 조직으로 이루어지며, 영역 전반에 걸쳐 짜여진 조밀하게 밀집된 콜라겐성, 탄성, 및 망상 섬유로부터 명칭을 얻었다. 이들 단백질 섬유는 진피에 그의 강도, 신장성, 및 탄성의 특성을 제공한다. 망상 영역 내에 또한 위치하는 것은 모근, 피지샘, 땀샘, 수용체, 손발톱, 및 혈관이다. 문신의 잉크는 진피에 잔여한다. 임신으로 인한 스트레치 마크 또한 진피에 위치한다.

[0121] 하피는 진피 아래에 위치한다. 이의 목적은 피부의 진피 영역을 기저의 뼈 및 근육에 부착하는 것뿐만 아니라

혈관 및 신경을 공급하는 것이다. 하피는 느슨한 결합 조직 및 엘라스틴으로 이루어진다. 주요 세포 유형은 섬유아세포, 대식세포 및 지방세포(하피는 체내 지방의 50%를 함유한다)이다. 지방은 신체의 완충 및 보온 역할을 한다.

[0122] 본 구체예의 한 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은 진피 영역 또는 피하 영역으로의 주사에 의해 개체의 피부 영역에 투여된다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물은, 예컨대, 표피-진피 접합부 영역, 유두상 영역, 망상 영역, 또는 이들의 임의의 조합으로의 주사에 의해 개체의 진피 영역에 투여된다.

[0123] 다른 본 명세서의 양태는, 부분적으로, 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 병증으로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 피부 병증을 치료하는 방법을 개시하며, 여기서 조성물의 투여는 피부 병증을 개선하며, 이를 통해 피부 병증을 치료한다. 본 구체예의 한 양태에서, 피부 병증은 피부 탈수를 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 탈수로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 조성물의 투여는 피부에 수분을 재보충하고, 이를 통해 피부 탈수를 치료한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 피부 탄성의 부족을 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 탄성의 부족으로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부의 탄성을 증가시키고, 이를 통해 피부 탄성의 부족을 치료한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 피부 거칠음을 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 거칠음으로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부 거칠음을 감소시키고, 이를 통해 피부 거칠음을 치료한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 피부 긴장의 부족을 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 긴장으로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부를 더 팽팽하게 만들고, 이를 통해 피부 긴장의 부족을 치료한다.

[0124] 본 구체예의 추가적인 양태에서, 피부 스트레치 라인 또는 마크를 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 스트레치 라인 또는 마크로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부 스트레치 라인 또는 마크를 감소시키거나 제거하고, 이를 통해 피부 스트레치 라인 또는 마크를 치료한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 피부 창백함을 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 창백함으로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부톤 또는 광채를 증가시키고, 이를 통해 피부 창백함을 치료한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 피부 깊은주름을 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 피부 깊은주름으로 고통받는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부 깊은주름을 감소시키거나 제거하고, 이를 통해 피부 깊은주름을 치료한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 피부 깊은주름을 치료하는 방법은 본 명세서에 개시된 하이드로겔 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물의 투여는 피부 깊은주름에 대한 피부 저항성을 생성시키고, 이를 통해 피부 깊은주름을 치료한다.

[0125] 본 발명의 특정 구체예에 따른 공액 비타민 C/HA 젤은 방출 프로파일의 관점에서 비타민 C와 HA의 물리적인 혼합을 뛰어넘는 확실한 장점을 나타내었다. 공액 HA 젤은 단순 시험관내 방출 조건(관여하는 효소 부재)에서 충분히 안정하다. 공액 비타민 C 젤은 효소의 보조를 통해 지연된 방출을 나타내는 것으로 생각된다. 에테르화를 통한 공액 AA2G 젤의 경우에, 활성 비타민 C의 방출은 α -글루코시다제 및/또는 히알루로니다제에 의해 개시된다. 아미드화를 통한 공액 비타민 또는 AA2P 젤의 관점에서, 활성 비타민 C의 방출은 포스파타제에 의해 개시된다. 공액 AA2G 젤의 경우에, 활성 비타민 C의 방출은 가수분해 및 글루코시다제에 의해 개시된다.

[0126] 일부 구체예에서, 진피 충전체는 지속적인 생체이용성을 갖는다. 예를 들면, 인간의 피부에 도입되었을 때, (예를 들면, 안면의 공동의 연조직 결손의 연결을 위해 상기 인간에게 진피 내로 또는 피하로), 적어도 약 1 개월 및 최대 약 20 개월 또는 그보다 길게 아스코르브산(또는 다른 비타민)을 상기 인간에게 방출하는 진피 충전체가 제공된다.

[0127] 예를 들면, 충전체 지속기간과 대등하도록 지속되는 비타민 C 효능을 예측하기 위해, 공액도가 추정된다. 이러한 추정은 에테르화를 통해 HA에 공액결합된 AA2G의 제형을 기초로 하였다. 상기 제형은 생리적 조건 하에서 안정하지만 세포막에 부착된 α -글루코시다제에 의해 아스코르브산 (AsA)을 방출하기 시작한다. AsA의 방출은 충전체/세포 계면에서 α -글루코시다제가 세포막에 부착되어 있는 사실로 인해 발생한다. HA-AA2G로부터의 AsA의 추가적인 방출은 섬유아세포가 AA2G를 이용할 수 있도록 HA 분해를 동반할 것이다. AsA의 방출은 따라서 AA2G 공액도 및 HA의 지속에 의존적이다. 5 mol%의 공액도를 갖는 젤은 대략 활성 비타민 C를 적어도 1 개월까지, 예를 들면, 3~5 개월의 기간 동안 방출할 수 있을 것이고; 10 mol % 공액도를 갖는 젤은 활성 비타민 C를 최대 6~8 개월의 기간 동안 방출할 수 있을 것이고; 15 mol% 공액도를 갖는 젤은 활성 비타민 C를 최대 10~ 개월의

기간 동안; 30 mol%은 최대 일년 반 동안 방출할 수 있을 것이다.

공액도 (mol%)	이용가능한 총 AsA*(mM)	계산된 수(개월)**
3	2.13	2.8
5	3.55	3.1
10	7.10	6.3
15	10.65	9.4
25	17.75	15.7
30	21.13	18.8

[0128]

[0129] * 겔의 변수를 기초로 함: 부피, 0.1cc; 농도, 24 mg/ml. $(0.1 \times 24 \times 3\% \times 1000) / (338 \times 0.1) = 2.13$ (mM)

[0130]

** 가정:

[0131]

- AsA는 일정한 속도로 방출됨.

[0132]

- AsA의 유효 농도는 0.05mM이고 > 2 일간 유효하게 유지됨 $2.13 \times 2 / (0.05 \times 30) = 2.8$ (개월)

[0133]

본 발명의 한 구체예에서, Star-PEG 에폭시드로 가교결합된 히알루론산을 포함하고 약 5 mol% 내지 약 40 mol%의 공액도를 가지고 히알루론산과 공액결합된 비타민 C 유도체(예를 들면, AA2G(아스코르브산 2-글루코시드), 비타젠(3-아미노프로필-L-아스코르빌 포스페이트) 및 SAP(소듐 아스코르빌 포스페이트) 중 하나를 가지는 진피 충전제가 제공된다.

[0134]

이러한 진피 충전제를 제조하는 방법은 4-팔(arm) 에폭시드에 의해 캡핑된 AA2G(AA2G-4 팔 에폭시드), 미반응된 4-팔 에폭시드 및 유리 AA2G를 포함하는 조성물을 얻기 위해 적절한 비, 반응 온도 및 반응 시간으로 펜타에리트리톨 글리시달 에테르(Star-PEG 에폭시드)를 아스코르브산 2-글루코시드(AA2G)와 반응시키는 단계를 포함한다. AA2G 캡핑된 4 팔 에폭시드(AA2G-4 팔 에폭시드)는 에폭실 기를 통해 히알루론산에 공액결합된다. 미반응된 4 팔 에폭시드는 히알루론산을 가교결합하기 위한 가교결합제로서 그리고 AA2G를 추가로 공액결합하기 위한 공액결합제로서 기능한다.

[0135]

본 발명의 또 다른 구체예에서, BDDE와 가교결합된 히알루론산을 포함하고, 약 3 mol% 내지 약 15 mol%의 공액도를 가지고 상기 히알루론산에 공액결합된 비타민 C 유도체(예를 들면, AA2G (아스코르브산 2-글루코시드), 비타젠(3-아미노프로필-L-아스코르빌 포스페이트) 및 SAP(소듐 아스코르빌 포스페이트) 중 하나를 가지는 진피 충전제가 제공된다.

[0136]

이러한 진피 충전제를 제조하는 방법은 BDDE에 의해 캡핑된 AA2G(AA2G-BDDE), 미반응된 BDDE 및 유리 AA2G를 포함하는 조성물을 얻기 위해 적절한 비, 반응 온도 및 반응 시간으로 BDDE를 아스코르브산 2-글루코시드(AA2G)와 반응시키는 단계를 포함한다. AA2G 캡핑된 BDDE(AA2G-BDDE)는 에폭실 기를 통해 히알루론산에 공액결합된다. 미반응된 BDDE는 히알루론산을 가교결합하기 위한 가교결합제로서 그리고 AA2G를 추가로 공액결합하기 위한 공액결합제로서 기능한다.

[0137]

도 9는 AA2G-PBS 용액으로부터의 AsA 방출에 대한 α -글루코시다제 농도의 영향을 나타내는 표이다. AA2G에서 AsA로의 전환은 α -글리코시다제의 농도에 의존적이다. α -글리코시다제 농도가 겔의 그램당 6.3 유닛(unit)인 경우 AA2G는 15분 내에 거의 완전히 AsA로 전환되었다. α -글리코시다제 농도가 겔의 그램당 4.7 유닛인 경우, AA2G를 AsA로 완전히 전환시키는데 30분이 소요되었다. 또한 α -글리코시다제 농도 감소는 AA2G에서 AsA로의 느린 전환을 야기하였다.

[0138]

도 10은 본 발명에 따른 공액 진피 충전제(서방출)로부터 유리 AsA의 방출 프로파일의 그림을 나타낸다(mol%의 AA2G 전환 대 반응 시간). AA2G는 AA2G/Juvederm 혼합물에서 40분 내에 완전히 AsA로 전환되었다. HA-AA2G 공액결합체는 AA2G에서 AsA로의 전환의 시간 의존성을 나타내었다.

[0139]

도 11A 및 11B는 본 발명에 따른 다양한 진피 충전제에 대한 추가적인 방출 데이터를 나타낸다. 더 상세하게는, HA-AA2G 겔에서 AA2G에서 AsA로의 전환은 α -글리코시다제 농도에 의존적이다. 높은 α -글리코시다제 농도는

AA2G에서 AsA로의 빠른 전환을 야기하였다. 소정의 α -글리코시다제 농도에 있어서, 상이한 제형은 AA2G에서 AsA로의 상이한 프로파일을 나타내었다.

[0140] **실시예**

[0141] **실시예 1: 가교결합제로서 BDDE를 이용하는 가교결합된 HA 젤에 대한 AA2G 공액결합**

400.6 mg의 LMW HA를 ~30분간 주사기 내 1802 mg의 1 wt% NaOH에서 수화하였다. 800.7 mg의 AA2G를 바이알에 담고, 그 후에 713.7 mg의 BDDE 및 1416.8 mg의 10% NaOH를 담았다. 상기 용액(pH >12)이 50°C 수조에서 ~20분간 반응되게 하고, 이후 수화된 HA에 부가하였다. 부가 후에, 혼합물을 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 혼합된 페이스트를 바이알에 담고 50°C 수조 내에 ~2.5 시간 동안 배치하였다. 223.5 mg의 12M HC1을 9.05 g PBS, pH7.4에 부가하였다. ~2.5 시간 후에, HA-AA2G 젤이 형성되었다. 젤을 조각으로 자르고, HC1-PBS 용액을 여기에 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 밤새 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 15,000 MWCO RC 투석용 백에 담고 PBS, pH7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~185 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다.

[0143] **실시예 2: AA2G 공액결합의 측정**

[0144] 실시예 1에 기술된 바와 같은 젤의 중량을 투석 직전, 및 투석 후에 기록하였다. 젤이 투석 후에 ~1g/mL이라고 가정하였다. 1L의 PBS 내 > 8 시간당 눈에 띄는 AA2G이 검출되지 않았을 시점에 투석을 중지하였다. AA2G를 UV/Vis 분광광도계(Nanodrop 2000C, ThermoScientific)를 이용하여 260nm에서 측정하였다. AA2G의 보정 곡선은 2% HA에서 상이한 농도의 AA2G를 이용하여 계산하였다($A@260nm = 1.4838 [AA2G(mM)]$).

[0145] 투석 후에 HA의 중량: HA의 출발 중량 \times (투석 전 실제 중량/이론적 중량)

[0146] 투석 후에 AA2G의 mmol: 등식($A@260nm = 1.4838 [AA2G(mM)]$)에 투석 후의 흡수 @ 260nm를 대입.

[0147] AA2G의 공액결합 @: ($mmol$ 의 AA2G/ $mmol$ 의 HA) $\times 100\%$

[0148] 실시예 1에 기술된 바와 같은 젤 내 AA2G 공액도는 14.7 mol%이다.

[0149] **실시예 3: 젤 유변학적 특성의 측정:**

[0150] 진동 평행판 점탄성측정기(Anton Paar, Physica MCR 301)를 사용하여 실시예 1에서 수득된 젤의 특성을 측정하였다. 사용된 판의 지름은 25 mm였다. 판 사이의 간격은 1 mm로 설정되었다. 각 측정에 있어서, 일정한 변형에서 주파수 스위프(frequency sweep)를 먼저 진행하였고, 그 후에 고정 주파수에서 변형 스위프를 진행하였다. 1% 변형에서의 변형 스위프 곡선으로부터 G' (저장 탄성률)를 얻었다. 수치는 젤에 대하여 1450 Pa이다.

[0151] **실시예 4: 조정가능한 공액도 및 젤 유변학적 특성을 갖는, 가교결합제로서 BDDE를 이용하는 가교결합된 HA 젤에 대한 AA2G 공액결합.**

[0152] 본 절자는 실시예 1에 기술된 것과 유사하였다. 공액도는 가교결합제 대 HA 및 AA2G 몰 비를 조정하여 변형된다. 젤 특성을 실시예 3에 기술된 바와 같이 측정하였다. 세부 내용은 다음과 같다:

400.8 mg의 LMW HA를 ~30분간 주사기 내 1752.1 mg의 1% NaOH에서 수화하였다. 800.3 mg의 AA2G를 바이알에 담고, 그 이후에 354.1 mg의 BDDE 및 1402.0 mg의 10% NaOH를 배치하였다. 상기 용액(pH >12)이 50°C 수조에서 ~20분간 반응되게 하고, 이후 수화된 HA에 부가하였다. 부가 후에, 혼합물을 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 혼합된 페이스트를 바이알에 담고 50°C 수조 내에 ~2.5 시간 동안 배치하였다. 140.9 mg의 12M HC1을 9.0053 g PBS, pH7.4에 부가하였다. ~2.5 시간 후에, HA-AA2G 젤이 형성되었다. 젤을 조각으로 자르고, HC1-PBS 용액을 여기에 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 밤새 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 15,000 MWCO RC 투석 용 백에 담고 PBS, pH7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~164.5 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다. 공액도는 13%이다. 젤 저장 탄성률(G')은 803 Pa이다.

[0154] **실시예 5: 공액도는 5.3 %, G' 는 ~ 300 Pa인, 가교결합제로서 BDDE를 이용하는 가교결합된 HA 젤에 대한 AA2G 공액결합.**

[0155] 400.3 mg의 LMW HA를 ~30분간 주사기 내 3002.0 mg의 1% NaOH에서 수화하였다. 800.5 mg의 AA2G를 바이알에 담

고, 그 이후에 264.3 mg의 BDDE 및 1100.0 mg의 10% NaOH를 배치하였다. 상기 용액(pH >12)이 50°C 수조에서 ~20분간 반응되게 하고, 이후 수화된 HA에 부가하였다. 부가 후에, 혼합물을 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 혼합된 페이스트를 바이알에 담고 50°C 수조 내에 ~2.5 시간 동안 배치하였다. 104.2 mg의 12M HCl을 8.5128 g PBS, pH7.4에 부가하였다. ~2.5 시간 후에, HA-AA2G 젤이 형성되었고, HCl-PBS 용액을 여기에 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 주말 동안(~55 시간) 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 15,000 MWCO RC 투석용 백에 담고 PBS, pH7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~114 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다. 공액도 및 젤 유변학적 특성은 실시예 2 및 3에 기술된 바와 같은 절차로 측정된다. 공액도는 5.3%이다. 젤 저장 탄성률은 ~ 300 Pa이다.

[0156] 실시예 6: 공액도는 29.4 %이고, G'는 ~ 235 Pa인, 가교결합제로서 star-PEG 에폭시드를 이용하는 가교결합된 HA 젤에 대한 AA2G 공액결합.

200.4 mg의 LMW HA를 ~30분간 주사기 내 2000 mg의 1% NaOH에서 수화하였다. 400 mg의 AA2G를 바이알에 담고, 그 이후에 312.7 mg의 star-PEG 에폭시드 및 1026.5 mg의 10% NaOH를 배치하였다. 상기 용액이 50°C 수조에서 ~20분간 반응되게 하고, 이후 수화된 HA에 부가하였다. 부가 후에, 혼합물을 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 혼합된 페이스트를 바이알에 담고 50°C 수조 내에 ~2.5 시간 동안 배치하였다. 187.4 mg의 12M HCl을 3.034 g PBS, pH7.4에 부가하였다. ~2.5 시간 후에, HA-AA2G 젤이 형성되었고, HCl-PBS 용액을 여기에 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 주말 동안(~68 시간) 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 15,000 MWCO RC 투석용 백에 담고 PBS, pH 7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~95 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다. 공액도 및 젤 유변학적 특성은 실시예 2 및 3에 기술된 바와 같은 절차로 측정된다. 공액도는 29.4%이다. 젤 저장 탄성률은 ~ 235 Pa이다.

[0158] 실시예 7: 공액도는 27.8%이고, G'는 ~ 363 Pa인, 가교결합제로서 star-PEG 에폭시드를 이용하는 가교결합된 HA 젤에 대한AA2G 공액결합.

200.3 mg의 LMW HA를 ~30분간 주사기 내 2000 mg의 1% NaOH에서 수화하였다. 400.2 mg의 AA2G를 바이알에 담고, 그 이후에 313.4 mg의 star-PEG 에폭시드 및 1022.6 mg의 10% NaOH를 배치하였다. 상기 용액을 수화된 HA에 부가하였다. 부가 후에, 혼합물을 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 혼합된 페이스트를 바이알에 담고 50°C 수조 내에 ~2.5 시간 동안 배치하였다. 196.5 mg의 12M HCl을 3.016 g PBS, pH7.4에 부가하였다. ~2.5 시간 후에, HA-AA2G 젤이 형성되었고, HCl-PBS 용액을 여기에 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 밤새(~24 시간) 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 15,000 MWCO RC 투석용 백에 담고 PBS, pH7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~98.5 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다. 공액도 및 젤 유변학적 특성은 실시예 2 및 3에 기술된 바와 같은 절차로 측정된다. 공액도는 27.8%이다. 젤 저장 탄성률은 ~ 363 Pa이다.

[0160] 실시예 8: 공액도는 9.8 mol %이고, G'는 ~ 238 Pa인, 가교결합제로서 BDDE를 이용하는 가교결합된 HMW HA 젤에 대한AA2G 공액결합.

400.3 mg의 HMW HA를 ~30분간 주사기 내 2501.3 mg의 4 wt% NaOH에서 수화하였다. 1200 mg의 AA2G를 바이알에 담고, 그 이후에 304.7 mg의 BDDE 및 1178.6 mg의 16 wt% NaOH를 배치하였다. 상기 용액(pH >12)이 50°C 수조에서 ~20분간 반응되게 하고 20 cc 주사기로 옮긴 후, 수화된 HA에 부가하였다. 부가 후에, 혼합물을 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 혼합된 페이스트를 20 cc 바이알에 담고 50°C 수조 내에 ~2.5 시간 동안 배치하였다. ~2.5 시간 후에, HA-AA2G 젤이 형성되었다. 이후 226.6 mg의 12M HCl을 8492.2 mg 10X PBS, pH7.4에 부가하여 HCl-PBS 용액을 수득하고 젤을 중성화하고 팽윤되게 하기 위해 HCl-PBS 용액을 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 48시간 동안 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 20,000 MWCO CE 투석용 백에 담고 PBS, pH7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~114 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다. 공액도 및 젤 유변학적 특성은 실시예 2 및 3에 기술된 바와 같은 절차로 측정된다. 공액도는 5.3%이다. 젤 저장 탄성률은 ~ 300 Pa이다.

[0162] 실시예 9: 공액도는 15 mol %이고, G'는 ~ 365 Pa인, 가교결합제로서 BDDE를 이용하는 가교결합된 LMW HA 젤에 대한 비타젠 공액결합.

[0163] 398.2 mg의 LMW HA를 ~40분간 주사기 내 1753.24 mg의 1 wt% NaOH에서 수화하였다. BDDE(311.7 mg)를 팽윤된 HA에 부가하고 추가로 80분간 HA가 계속 팽윤되게 두었다. 팽윤된 HA/BDDE 혼합물을 50°C에서 20분간 선-반응시켰다.

[0164] 801.9 mg의 비타젠을 1459.7 mg의 10 wt% NaOH 내에 개별적으로 용해시키고 BDDE와 선-반응된 HA와 혼합하였다. 혼합물을 50°C에서 추가로 2.5 시간 동안 계속 반응되게 하였다. ~2.5 시간 후에, HA-비타젠 젤이 형성되었다. 이후 195 mg의 12M HCl을 9004.0 mg의 10X PBS, pH7.4에 부가하여 HCl-PBS 용액을 수득하고 젤을 중성화하고 팽윤되게 하기 위해 HCl-PBS 용액을 부가하였다. 젤이 중성화되게 두고 회전식 혼합기에서 48시간 동안 팽윤되게 하였다. 젤을 ~60 μ m 스크린을 통해 거르고 2 주사기 사이에서 ~20회 왕복시킴으로써 혼합하였다. 젤을 20,000 MWCO CE 투석용 백에 담고 PBS, pH7.4 완충액에서 투석하였다. 투석은 PBS 완충액을 자주 교체해주면서, ~120 시간 동안 진행하였다. 투석 후에, 젤을 주사기에 담고 4°C 냉장고에 저장하였다. 젤 유변학적 특성은 실시예 3에 기술된 바와 같은 절차로 측정되었다. 공액도는 질량평형에 의해 ~ 15 mol%로 산출되며 젤 저장 탄성률은 ~ 365 Pa이다.

실시예 10: 아미드화 화학을 통한 선형 HA에 대한 비타젠 공액결합

[0165] 200.3 mg의 HMW HA를 60 cc 주사기 내 10 ml의 물에서 수화하였다. 500 mg의 비타젠을 0.5 ml의 물에 용해시키고 용액을 pH4.8까지 중성화하였다. 197.7 mg의 EDC 및 149 mg의 NHS를 6 ml의 물에 개별적으로 용해하였다. 상기 용액(용액 및 EDC/NHS 용액)을 23.5 ml의 물을 포함하는 또다른 60 cc 주사기에 부가하였다. 상기 두 개의 주사기를 2 주사기 사이에서 20회 왕복시킴으로써 혼합한다. 혼합물을 하나의 주사기에 저장하고 37°C 욕(bath) 내에 4 시간 동안 침지시켰다. 용액을 최종적으로 어떠한 확인가능한 비타젠도 관찰되지 않을 때까지 PBS pH7.4 완충액에 대하여 투석하였다. 공액도는 실시예 3에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 측정하였다. 공액도는 약 10 mol%이다.

실시예 11: 가교결합된 HA 젤에 대한 AA2P 공액결합

[0166] 200.4 mg의 LMW HA를 ~30분간 주사기 내 1000 mg의 MES 5.2 완충액에서 수화시킨다. 292 mg의 AA2P를 바이알에 담고, 그 이후에 300 mg의 star-PEG 아민을 부가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 반응하도록 둔다. 젤을 PBS 완충액으로 수화시키고 PBS 완충액에 대해 투석하여 미반응된 AA2P를 제거하였다. 최종적으로 젤을 실시예 2 및 3에 기술된 바와 같이 특징분석하여 공액도 및 젤 유변학적 특성을 측정하였다. 공액도는 약 20 mol%이다. 저장 탄성률(G')은 약 500 Pa이다.

실시예 12

AA2G를 갖는 HA/BDDE 진피 충전제 제품의 제형화

[0167] 상기 실시예에 기술된 임의의 젤에, 투석 후에, 적절한 양의 유리 HA 젤을 부가하여 젤의 젤 응집성 및/또는 주사가능성을 개선 또는 변형할 수 있다. 예를 들면, 유리 HA 섬유는 균질한 점탄성 젤("유리" HA 젤)을 얻기 위해 포스페이트 완충액 용액에서 팽윤되게 된다. 이러한 가교되지 않은 젤은, 투석 단계 전에, 실시예 1에서 수득된 HA/BDDE 가교결합된 젤에 부가된다(예를 들면, 약 1% 내지 약 5%, w/w 유리 HA를 가지는 조성물을 얻기 위함). 생성된 젤은 이후 즉시-충전가능한(Ready-to-Fill) 무균 주사기에 채워지고 적어도 약 1 분간 멸균을 위해 충분한 온도 및 압력으로 오토클레이브 처리된다. 오토클레이브 후에, 최종 HA-AA2G 제품은 포장되고 진피 충전제로서 사용을 위해 전문의에게 배분된다.

실시예 13

리도카인을 포함하는 HA-AA2G 진피 충전제의 제형화

[0168] 실시예 12의 절차를 따르지만, 투석 단계 후에 및 유리 HA 젤의 부가 전에, 리도카인 클로르하이드레이트(리도카인 HCl)를 혼합물에 부가한다. 산제 제형의 (리도카인 HCl)를 먼저 WFI에 가용화하고 0.2 μ m 필터를 통해 여과할 수 있다. 약염기성 pH(예를 들면, 약 7.5 내지 약 8의 pH)에 도달하기 위해, 희석된 NaOH 용액을 응집성 HA-AA2G 젤에 부가한다. 리도카인 HCl 용액을 이후 상기 약염기성 젤에 부가하여 최종적으로 요망되는 농도, 예를 들면, 약 0.3% (w/w)의 농도에 도달하게 한다. HA-AA2G/리도카인 혼합물의 생성되는 pH는 이후 약 7이고 HA 농도는 약 24 mg/mL이다. 적절한 블렌더 메커니즘이 구비된 표준 반응기에서 적절한 균질성을 얻기 위해 기계적인 혼합을 수행한다.

실시예 14

[0176] HA 하이드로겔에 대한 카르복실 관능기를 포함하는 첨가제의 공액결합.

[0177] 레티노산(AKA, 트레티노인), 아다팔렌 및 알파-리포산과 같은 첨가제가 카르복실 관능기(-COOH)를 포함한다. 이들 첨가제는 EDC 화학을 이용한 에스테르화를 통해 HA 하이드로겔에 공액결합된다. 본 발명의 구체예에 따른 공액결합에 있어서 예가 하기에 기술된다:

[0178] 200 mg의 HMW HA를 60 cc 주사기 내 10 ml의 pH 4.8 MES 완충액에서 수화시킨다. 또다른 주사기에서, 200 mg의 레티노산을 5 ml의 물-아세톤 혼합물 (물/아세톤 부피비 1:3)에 용해시킨다. 상기 두 개의 주사기를 주사기 연결기를 통해 약 20회 혼합한다. 이후 197.7 mg의 EDC 및 149 mg의 NHS를 개별적인 주사기 내 6 ml의 물에 개별적으로 용해시킨다. EDC 및 NHS를 함유하는 주사기를 HA 및 레티노산을 함유하는 주사기에 연결하여 2 주사기 사이에서 적어도 20회 왕복시킴으로써 반응물질이 혼합되게 한다. 혼합물을 하나의 주사기에 저장하고 37°C 욕내에 4 시간 동안 침지시켰다. 젤을 이소프로판올에 대하여 투석하여 비공액 레티노산을 제거하고, 이후 무균 조건 하에서 PBS 완충액에 대해 투석한다. 젤을 멸균된 주사기에 포장하고 4°C에서 저장한다.

[0179] 실시예 15

[0180] HA 하이드로겔에 히드록실 관능기를 포함하는 첨가제의 공액결합.

[0181] 레티놀(AKA, 트레티노인), 카탈라제, 디메틸아미노에탄올 및 g-토코페롤과 같은 첨가제가 히드록실 관능기(-OH)를 포함한다. 이들 첨가제는 EDC 화학을 이용한 에스테르화를 통해 HA 하이드로겔에 공액결합된다. 상기 공액결합에 있어서 전형적인 예가 하기에 기술된다:

[0182] 200 mg의 HMW HA를 60 cc 주사기 내 10 ml의 pH 4.8 2-(N-모르폴리노) 에탄설휘산(MES) 완충액에서 수화시킨다. 또다른 주사기에서, 200 mg의 레티놀 산을 5 ml의 물-아세톤 혼합물(물/아세톤 부피비 1:3)에 용해시킨다. 상기 두 개의 주사기를 주사기 연결기를 통해 약 20회 혼합한다. 이후 197.7 mg의 EDC 및 149 mg의 NHS를 개별적인 주사기 내 6 ml의 물에 개별적으로 용해시킨다. EDC 및 NHS를 함유하는 주사기를 HA 및 레티놀을 함유하는 주사기에 연결하여 2 주사기 사이에서 적어도 20회 왕복시킴으로써 반응물질이 혼합되게 한다. 혼합물을 하나의 주사기에 저장하고 37°C 욕내에 4 시간 동안 침지시켰다. 젤을 이소프로판올에 대하여 투석하여 비공액 레티노산을 제거하고, 이후 무균 조건 하에서 PBS 완충액에 대해 투석한다. 젤을 멸균된 주사기에 포장하고 4°C에서 저장한다.

[0183] 실시예 16

[0184] 후-개질에 의한 HA 하이드로겔에 히드록실 관능기를 포함하는 첨가제의 공액결합.

[0185] 본 실시예는 두-단계 공정이다. 제1 단계: HA 하이드로겔, 예컨대 Juvederm 또는 레스틸란을 EDC/NHS로 처리하여 HA의 카르복실 기를 활성화한다. 제2 단계: 활성화된 HA 하이드로겔을 히드록실 기를 포함하는 첨가제로 처리한다. 히드록실 기를 포함하는 첨가제는 레티놀, 카탈라제, 디메틸아미노에탄올 및 g-토코페롤 히드록실 관능기(-OH)이다. 가교결합된 HA 젤에 대한 첨가제의 공액결합에 있어서 전형적인 예는 하기와 같다:

[0186] 2 gm의 Juvederm 젤을 실온에서 200 gm의 EDC 및 150 mg의 NHS와 혼합시킨다. 이후 3 ml의 아세톤-물 혼합물 내 200mg의 레티놀을 부가한다. 상기 혼합물을 37°C에서 4 시간 동안 반응시킨다. 젤을 이소프로판올에 대하여 투석하여 비공액 레티노산을 제거하고, 이후 무균 조건 하에서 PBS 완충액에 대해 투석한다. 젤을 멸균된 주사기에 포장하고 4°C에서 저장한다.

[0187] 실시예 17

[0188] HA 하이드로겔에 대한 성장 인자, 웨티드, 또는 엘라스틴의 공액결합

[0189] 관능적 아민 기를 포함하는 표피 성장 인자(EGF), 형질전환 성장 인자(TGF) 및 웨티드와 같은 첨가제는 HA에 공액결합되어 유익한 진피 충전제를 형성할 수 있다. 이들 첨가제는 아미드화 화학을 통해 HA에 공액결합된다. 공액결합에 있어서 전형적인 예가 하기에 기술된다:

[0190] 200.3 mg의 HMW HA를 10 ml의 MES pH 5.4 완충수에서 수화시킨다. 100 mg의 MES 용액 내 20 mg의 EGF를 부가한다. 상기 혼합물에, 197.7 mg의 EDC 및 149 mg을 부가한다. 수득된 반응 혼합물을 37°C에서 4 시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후에, 젤을 이소프로판올에 대하여 추가로 투석하고 이후 무균 조건 하에서 PBS 완충액에 대해 투석한다. 젤을 멸균된 주사기에 포장하고 4°C에서 저장한다.

[0191] 맷으면서, 비록 본 명세서의 양태가 다양한 구체예를 참조로 기술되었지만, 당해 분야의 숙련가는 개시된 특정

실시예가 단지 본 명세서에 개시된 주제의 원리를 예시할 뿐임을 쉽게 이해할 것이라는 점이 이해되어야 한다. 그러므로, 개시된 주제가 어떠한 방식으로든 본 명세서에 기술된 특정한 방법론, 프로토콜, 및/또는 시약, 등에 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 따라서, 당해 분야의 숙련가는 수많은 및 다양한 변형 또는 변화를 만들 수 있거나 개시된 주제의 대안적인 구성이 본 명세서의 사상으로부터 벗어나지 않고 본 명세서의 교시에 따라 만들 어질 수 있다. 세부 사항의 변화가 첨부된 청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 마지막으로, 본 명세서에 사용된 전문용어는 단지 특정한 구체예를 설명하기 위한 목적을 위한 것일 뿐이며, 오로지 청구범위에 의해서만 규정되는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 상기 설명에 포함되거나 첨부된 도면에 나타나는 모든 내용은 단지 예시이며, 제한하는 것이 아닌 것으로 해석되어야 함이 의도된다. 따라서, 본 발명은 앞서 나타나고 기술된 것에 제한되지 않는다.

[0192] 본 발명의 특정한 구체예는 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자가 숙지하는 최적의 방식을 포함하여, 본 명세서에 기술된다. 물론, 이들 기술된 구체예에 대한 변형이 전술된 설명의 독해시 당해 분야의 숙련가에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자가 그러한 변형을 적절한 대로 사용할 것이라 예상하며, 본 발명자는 본 발명이 본 명세서에 구체적으로 기술된 것과 달리 실시될 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용되는 바 본 명세서에 첨부된 청구범위에 언급된 내용의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 게다가, 모든 가능한 변형으로된 상기-기술된 요소의 임의의 조합은 달리 본 명세서에 지시되었거나 달리 문맥에 의해 명백하게 상반되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

[0193] 본 명세서에 개시된 본 발명의 대안적 요소 또는 구체예의 그룹화는 제한으로서 간주되지 않아야 한다. 각각의 그룹의 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본 명세서에서 나타나는 다른 요소와 임의로 조합되어 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원이 편의 및/또는 특허성의 이유로 인해 그룹에 포함되거나, 그로부터 삭제될 수 있음이 예상된다. 임의의 그러한 포함 또는 삭제가 발생하는 경우, 본 명세서는 변형된 따라서 첨부된 청구범위에서 사용된 모든 마쿠쉬(Markush) 그룹의 기재된 설명을 충족시키는 그룹을 포함하는 것으로 간주된다.

[0194] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건, 등을 나타내는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "약"은 그렇게 수식된 항목, 변수 또는 기간이 언급된 항목, 변수 또는 기간의 수치 위 및 아래로 플러스 또는 마이너스십 퍼센트의 범위를 포함함을 의미한다. 따라서, 상반되게 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 변수는 본 발명에 의해 수득되는 것이 요망되는 특성에 따라 달라질 수 있는 추정치이다. 최소한, 그리고 청구의 범위에 대한 균등론의 적용을 제한하려는 노력이 아니면서, 각각의 수치 변수는 적어도 기록된 유효 숫자의 수에 비추어 그리고 일반적인 반올림 기술을 적용함으로써 간주되어야 할 것이다. 본 발명의 넓은 범위를 제시하는 수치 범위 및 변수가 추정치임에도 불구하고, 특정 실시예에 제시된 수치 값은 가능한 한 정확하게 기록된다. 임의의 수치 값은, 그러나, 내재적으로 이들의 개별적인 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필수적으로 야기되는 특정한 오류를 내포한다.

[0195] 본 발명을 설명하는 맥락에서(특히 하기 청구범위의 맥락에서) 사용되는 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 지시어는, 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥에서 명백히 상반되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 간주되어야 한다. 본 명세서에서 수치 범위의 나열은 단지 상기 범위 내에 속하는 각각의 개별적인 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 기능하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한, 각각의 개별적인 수치는 마치 이러한 수치가 본 명세서에서 개별적으로 언급된 것과 같이 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥에서 명백히 상반되지 않는 한 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 용법(예컨대, "가령")의 사용은 오로지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것으로 의도되며 달리 청구된 본 발명의 범위에 대해 제한을 제시하지 않는다. 명세서 내 어떠한 단어도 임의의 비-청구된 요소가 본 발명의 실시를 위해 필수적인 것이라고 나타내는 것으로 간주되어서는 안된다.

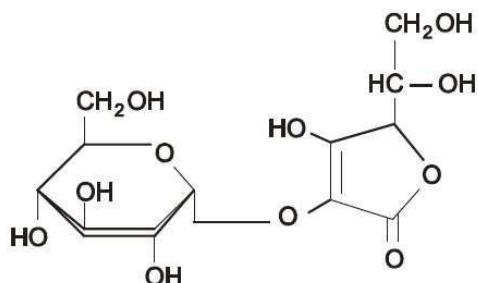
[0196] 본 명세서에 개시된 특정한 구체예는 구성되는 또는 필수로 하여 구성되는이라는 언어를 이용하는 청구범위에서 더욱 제한될 수 있다. 청구항에서 사용될 때, 출원된 그대로든 보정시 부가되었든간에, 접속어 "로 구성되는"은 청구항에 특정지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 접속어 "를 필수로 하여 구성되는"은 특정된 물질 또는 단계 및 기초적이고 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 물질 또는 단계에 청구의 범위를 제한한다. 그렇게 청구된 본 발명의 구체예는 본 명세서에서 암시적 또는 명시적으로 기술되고 허용된다.

[0197] 본 명세서에서 언급되고 확인되는 모든 특허, 특허 공보, 및 다른 간행물은 예를 들면, 본 발명과 연계되어 사

용될 수 있는 그러한 간행물에 기술된 조성물 및 방법론을 기술하고 개시할 목적을 위해, 그 전체가 참고로서 본 명세서에 개별적이고 명시적으로 포함된다. 이들 간행물은 본 명세서의 출원일 전의 개시에 대해서만 제공된다. 이와 관련하여 어떤 것도 본 발명자가 이전 발명으로 인해 또는 임의의 다른 이유로 인해 그러한 개시를 선행할 자격이 없다는 인정으로서 간주되어서는 안된다. 현재까지 와 같은 모든 발언 또는 이들 문서의 내용에 대한 과 같은 표현은 출원인이 입수 가능한 정보를 기초로 하며 날짜 또는 이들 문서의 내용의 보정에 대한 과 같은 어떠한 허용도 구성하지 않는다.

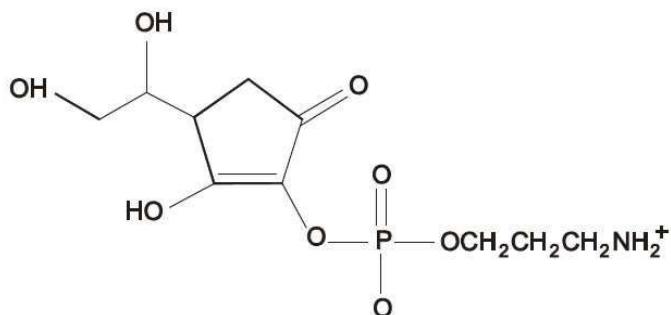
도면

도면1



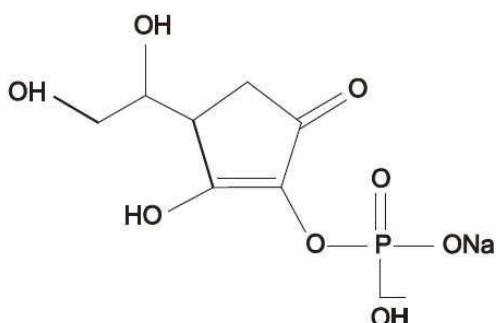
AA2G, (L-아스코르브산 2-글루코시드)

도면2



비타젠, (아스코빌 3-아미노프로필 포스페이트)

도면3



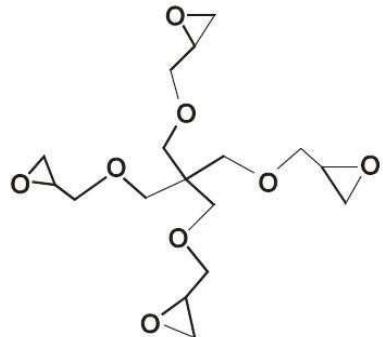
AA2P, 소듐 아스코르빌 포스페이트

도면4



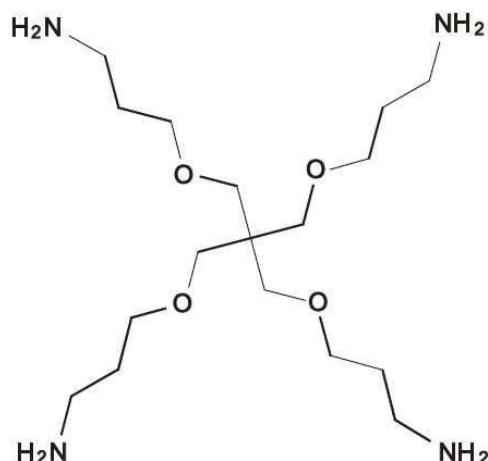
BDDE, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르

도면5



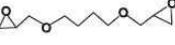
Star-PEG 에폭시드, 펜타에리트리톨 글리시달 에테르

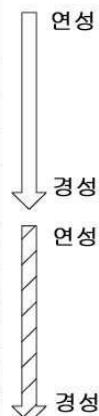
도면6



Star-PEG 아민, 펜타에리트리톨 (3-아미노프로필) 에테르

도면7

샘플 ID	가교결합제	공액도 (HA-AA2G, mol%)	G' (Pa)
		12	69
		9.78	291
		10.47	377
	BDDE	12.44	1160
	 Star 팔 PEG 에폭시드	32.26	132
		31.25	263
		20.48	421
		31.87	1160



HA-AA2G/에폭실: 겔 합성 결과

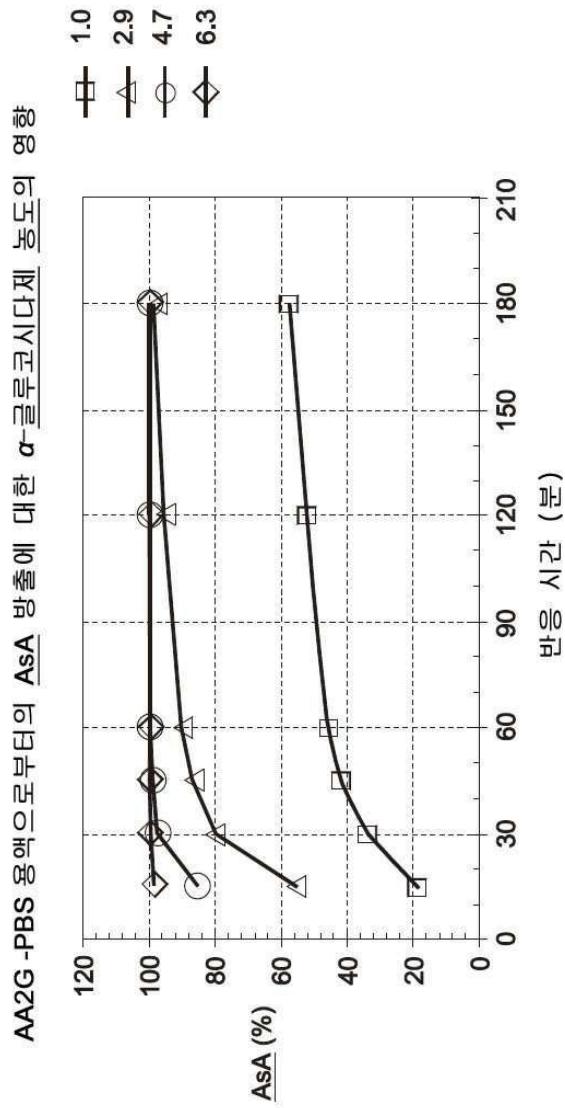
도면8

공액도 (HA-AA2G, mol%)	겔 농도 (mg/ml)	G' (Pa)
8.0	25	42
12.0	17	69
11.6	24	113
12.6	24	237
9.8	17	291
10.5	17	377
8.5	26	700
13.0	22	1010
11.9	23	1260



HA-AA2G (BDDE)

도면9

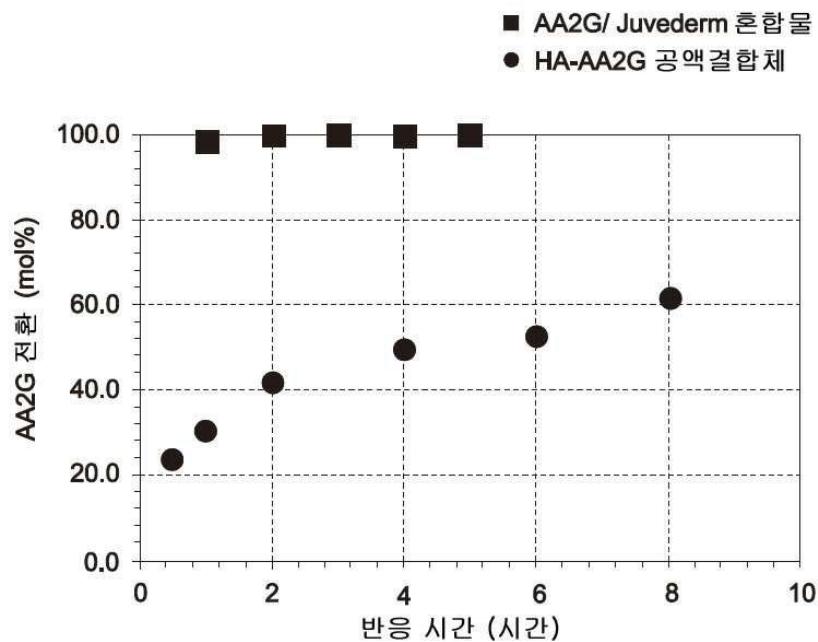


AA2G를 AsA로 효율적으로 절단하기 위해 α -글루코시다제의 효소적 방법을 확립함

- 빠른 전환
- AA2G의 전환은 효소 농도에 의존적 - 100% 전환이 더 높은 효소 농도에서 수분 이내에 도달됨
- 반응은 일차 동역학을 따름:

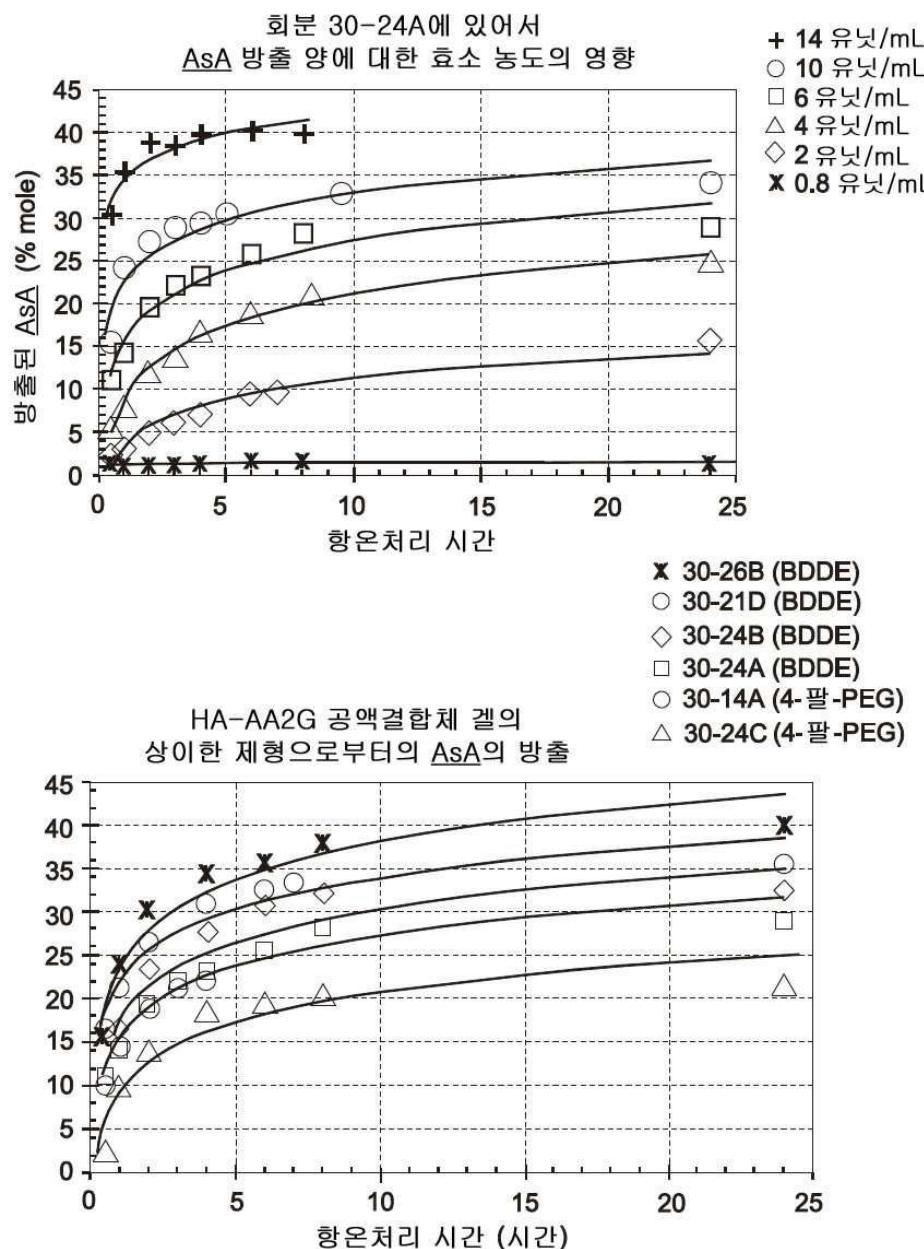
$$C = C_0 (1 - e^{-kt})$$

도면10



- HA-AA2G 물리적 혼합물에서 AA2G는 즉시 AsA로 전환되었음.
- HA-AA2G 공액결합체는 AsA로의 지연된 전환을 나타내었음

도면11a



도면11b

가교 결합제	공액도 (AsA mole / AA2G mole)%
BDDE	9.78
BDDE	10.04
BDDE	10.49
BDDE	13.76
Star-PEG	19.30
Star-PEG	31.87

동일한 제형에 있어서, 방출된 양은 효소 농도의 증가와 함께 증가한다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제10항

【변경전】

제7항에 있어서, 상기 가교체는

【변경후】

제7항에 있어서, 상기 가교결합체는

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제2항

【변경전】

1,4-부타디올 디글리시딜 에테르(BDDE)

【변경후】

1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)