



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월23일

(11) 등록번호 10-2759640

(24) 등록일자 2025년01월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/20 (2006.01) A61F 2/00 (2025.01)

A61L 27/36 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/20 (2013.01)

A61F 2/0059 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7044573(분할)

(22) 출원일자(국제) 2016년02월12일

심사청구일자 2023년12월22일

(85) 번역문제출일자 2023년12월22일

(65) 공개번호 10-2024-0005189

(43) 공개일자 2024년01월11일

(62) 원출원 특허 10-2017-7024644

원출원일자(국제) 2016년02월12일

심사청구일자 2021년02월05일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/053009

(87) 국제공개번호 WO 2016/128550

국제공개일자 2016년08월18일

(30) 우선권주장

PCT/FR2015/050357 2015년02월13일 프랑스(FR)

PCT/IB2015/000350 2015년02월16일

국제사무국(IB)(IB)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130139305 A\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 29 항

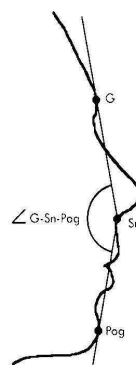
심사관 : 이수희

(54) 발명의 명칭 턱과 같은 얼굴 이목구비를 조각, 확대 또는 교정하기 위한 임플란트

## (57) 요약

오랜 동안 지속적으로 얼굴 이목구비의 얼굴 조각화 및 교정을 위해, 예를 들면 사람의 턱, 아래턱라인 또는 코를 포함하는 프로파일을 확대 및 형태화하기 위해 유용한 히알루론산계 조성물을 포함하는 주사가능한 디바이스를 제공한다. 치료 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61L 27/3691** (2013.01)  
**A61L 27/52** (2013.01)  
**A61L 27/54** (2013.01)  
*A61L 2300/402* (2013.01)  
*A61L 2400/06* (2013.01)  
*A61L 2430/02* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2006522851 A  
KR1020110040966 A  
US20100028437 A1  
US20100255068 A1  
W02012062775 A1  
US20060194758 A1\*  
Robert T. Adelson et al., "Objective  
assessment of the accuracy of  
computer-simulated imaging in rhinoplasty."  
American Journal of Otolaryngology-Head and  
Neck Medicine and Surgery (2008), Vol. 29, pp\*  
US20140147479 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료를 필요로 하는 환자의 턱 부위, 턱선 또는 코에 피하 또는 골막위로 임플란트 가능한 살균된 조성물에 있어서,

여기서 상기 조성물은 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)로 가교된 가교 히알루론산을 포함하고;

여기서 조성물의 히알루론산 농도는 20 mg/g 내지 30 mg/g이고;

여기서 가교를 위해 사용된 히알루론산은 다음을 함유하는 혼합물로 만들어지고;

(i) 히알루론산의 전체중량에 기초하여 0.2 MDa 내지 1.0 MDa 미만의 분자량을 갖는 저분자량 히알루론산 50중량% 이상; 및

(ii) 2.0 MDa 내지 4.0 MDa의 분자량을 갖는 고분자량 히알루론산;

여기서 상기 조성물은 5Hz에서 500Pa 내지 900Pa의 탄성 모듈러스를 갖고;

여기서 상기 조성물은 적어도 60 gmf의 응집성을 갖고;

여기서 상기 조성물은 1 mL COC 시린지 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 4N 내지 15N 사이의 압출력을 갖는 것인 치료를 필요로 하는 환자의 턱 부위, 턱선 또는 코에 피하 또는 골막위로 임플란트 가능한 살균된 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 22.5 mg/g인 살균된 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 25 mg/g인 살균된 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 27.5 mg/g인 살균된 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 가교를 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산 전체 중량에 기초하여 저분자량 HA를 70중량% 이상 함유하는 혼합물인 살균된 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 가교를 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산 전체 중량에 기초하여 저분자량 히알루론산 90중량% 및 고분자량 히알루론산 10중량%를 함유하는 혼합물인 살균된 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 응집성은 60 gmf 내지 200 gmf인 살균된 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 응집성은 60 gmf 내지 100 gmf인 살균된 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 압출력은 1 mL COC 주사기 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 7N 내지 12N인

살균된 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 압출력은 1 mL COC 시린지 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 8N 내지 10N인 살균된 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물은 마취제를 더 포함하는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 조성물은 리도카인 염산염을 더 포함하는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.3중량% 리도카인 염산염을 더 포함하는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 4% 내지 10%의 가교도를 갖는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 4%, 6%, 6.5%, 8% 또는 10%의 가교도를 갖는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 조성물은 인산염 완충액 pH 7.2의 1ml 내에 가교된 HA 25mg과 리도카인 3mg을 포함하고, 여기서 가교된 HA는 6.5%의 가교도를 갖는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 17

환자에서 턱 후퇴를 교정하기 위한 제1항 내지 제16항중 어느 하나의 항에 따른 살균된 조성물에 있어서, 환자의 얼굴의 적어도 하나의 치료 영역으로 상기 조성물의 유효량을 골막위로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 치료 영역은 아래턱점, 턱말마디, 왼쪽 군턱앞고랑, 오른쪽 군턱앞고랑, 및 입술밑 주름으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 투여 전에, 상기 환자는 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글의 계산에 기초하여 165° 미만의 미간-비하점-아래턱점(Glabella-subnasale-pogonion) 앵글을 갖는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 19

제17항에 있어서, 투여 전, 상기 환자는 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 계산식에 기초된 145° 내지 165°의 미간-비하점-아래턱점 앵글을 갖는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 20

제17항에 있어서, 상기 투여는 투여전 미간-비하점-아래턱점 앵글과 비교하여 증가된 미간-비하점-아래턱점 앵글을 갖는 환자를 초래하며, 여기서 상기 미간-비하점-아래턱점 앵글은 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 계산식에 기초되는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 21

제17항에 있어서, 여기서 상기 조성물의 히알루론산 농도는 25 mg/g이고,

여기서, 조성물을 가교하기 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산의 전체 중량에 기초하여 90중량%의 저분자량

히알루론산과 10중량%의 고분자량 히알루론산으로 만들어지고,

여기서, 상기 조성물은 5Hz에서 500 Pa 내지 800 Pa 사이의 탄성 모듈러스를 갖고,

여기서, 상기 조성물은 60 gmf 내지 100 gmf 사이의 응집성을 갖고,

여기서, 상기 조성물은 1ml COC 시린지와 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13mm/분에서 8N 내지 10N 사이의 압출력을 갖는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 22

환자의 턱 및 아래턱에 볼륨을 창출 또는 복원하기 위한 제1항 내지 제16항중 어느 하나의 항에 따른 살균된 조성물에 있어서,

이를 필요로 하는 환자의 턱 또는 아래턱라인으로 상기 조성물을 피하로 또는 골막위로 주입하는 것을 포함하는 살균된 조성물.

#### 청구항 23

제22항에서 있어서, 환자의 턱 또는 아래턱라인으로 상기 조성물의 주입후 9개월 내지 24개월 기간 동안 환자의 턱 또는 아래턱라인에 볼륨을 채우는 것을 포함하는 살균된 조성물.

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

일회용 시린지에 채워진 제1항 내지 제16항중 어느 하나의 항에 따른 조성물 및 적어도 하나의 1회용 바늘을 포함하는 키트.

#### 청구항 26

환자의 턱 및 아래턱 영역에 볼륨의 확대, 교정, 복원 또는 창출하기 위한 제1항 내지 제16항중 어느 하나의 항에 따른 살균된 조성물에 있어서,

환자의 얼굴의 적어도 하나의 치료 영역으로 상기 조성물의 유효량을 피하로 및/또는 골막위로 주입하는 것을 포함하고;

여기서 치료 영역은 아래턱점, 턱밑마디, 왼쪽 군턱앞고랑, 오른쪽 군턱앞고랑, 및 입술밑 주름으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 살균된 조성물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 1mL COC 시린지 및 18G 내지 40G의 미세 게이지 바늘을 사용하여 주입되는 것을 포함하는 살균된 조성물.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 단일 치료 영역을 위해 4.0 mL 미만의 주입 부피로 주입되는 것을 포함하는 살균된 조성물.

#### 청구항 29

제26항에 있어서, 조합된 초기 및 추가 치료를 위해 최대 4.0ml 미만의 총 부피로 주입되는 것을 포함하는 살균된 조성물.

#### 청구항 30

제26항에 있어서, 상기 아래턱점 및 턱밑마디는 다수의 작은 한봉지들(multiple small boluses)을 사용하여 골막위로 주입되고, 왼쪽 및 오른쪽 군턱앞고랑은 깊은 피하 연속 발사 기술을 사용하여 주입되고, 입술밑 주름은 직선, 역행 또는 선행의 표피적으로 피하 스레딩(threading)을 사용하여 주입되는 것인 살균된 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본 발명은 일반적으로 주사가능한 조성물에 관한 것이고, 보다 상세하게는 얼굴 하부에 구조 및 윤곽을 추가하기 위한 주사가능한 임플란트에 관한 것이다.

### 배경 기술

- [0002] 발명의 배경이 되는 기술
- [0003] US 2010028437 A1 (LEBRETON PIERRE F [FR]) 04 February 2010 (2010-02-04)
- [0004] MARCOS BORRELL ET AL, "Lift capabilities of hyaluronic acid fillers", 21 January 2011 (2011-01-21), Vol. 13, No. 1, page 21-27, XP008177767
- [0005] 피부 필러는 얼굴에 주름살 및 구김살을 교정하고, 볼륨을 추가하기 위한 것으로 잘 알려진 주사가능한, 생체적합성 조성물이다. 히알루론산(HA)는 알러지 반응의 위험이 제기되지 않고, 일시적이며 가역적인 가장 바람직한 피부 필러의 하나임은 많은 사람들에게 의해 여전히 여겨지고 있다. 히알루론산계 피부 필러의 대부분은 특히 피부에서 주름살과 구김살을 치료하기 위해 개발되고 있다. 얼굴 윤곽형성 또는 실질적인 볼륨화에 유용하기 위해서, 소위 "리프트(lift)"라고 언급되는 조성물의 벌킹 효과를 증가시키는 것이 이로운 것이다. 또한, 전단 및 얼굴의 연조직에서 일어나는 일반적인 변형에 대한 조성물의 내성을 최대화하는 것이 이로운 것이다. 이들 내성, 예를 들면 탄력과 응집성을 최대화하는 단점중 하나는 그렇게 함으로써, 조성물의 점도가 이들이 얇은 바늘로 주사되기 어렵게되는 지점까지 증가할 것이라고 예측된다는 것이다.
- [0006] 따라서, 얼굴에 실질적인 볼륨을 추가하는데 효과적일 수 있도록, 예를 들면, 얼굴 하부를 윤곽형성하기 위해, 예를 들면, 턱을 확대 또는 교정, 예를 들면 턱 후퇴의 교정, 또는 예를 들면 코의 확대 또는 교정하기 위해 특별히 디자인되는 주사가능한 HA계 임플란트에 대한 큰 요구가 있다. 그의 높은 점도에도 불구하고 이런 임플란트가 얇은 바늘로 주사되기에 쉽다면 매우 이로운 것이다.
- [0007] 턱의 형태는 개개인의 개인적 특성과 관련되어지는 경향이 있는 강한 미적 감식력을 끌어내는 얼굴의 중요한 특징으로서 오랫동안 인식되고 있다. 돌출이 부족한 짧은 턱은 일반적으로 "약한 턱"으로 꼬리표가 붙는 반면, 우세한 턱은 개성이 강함을 내포하는 "강한 턱"으로 꼬리표가 붙는다.
- [0008] 여러 연구에서는 평균적인 비율을 갖는 얼굴이 가장 매력적으로 보여지고, 작은 턱을 포함한 작은 이목구비는 여성에서의 매력적이 되는 것을 방해하는 반면 연장된 턱(chin) 및 아래턱(jaw)은 성숙의 결과로서 남성에서 매력적이 되는 것을 방해한다고 제안하고 있다. 턱의 외관은 지각된 매력성의 결정요인이고, 개인의 심리사회적 웰빙(well-being)에 영향을 미칠 수 있다.
- [0009] 턱의 확대(chin augmentation)는 영구적인 임플란트를 아래턱(jaw) 위에 외과적으로 위치시키는 것에 의해 통상적으로 수행된다. 상기 방법은 ASAPS(the American Society for Aesthetic Plastic Surgery)에 기초된, 수행된 가장 많은 미용 외과수술의 하나이며, 2010년 이래 71% 증가하고 있다.
- [0010] 후퇴 턱(retrusive chin)은 성숙, 부상(trauma) 또는 얼굴 노화 동안 얼굴의 하부 삼분의 일의 성장에서의 변화의 결과일 수 있고, 후자는 이전 2개에 의해 일어나는 변형 또는 비대칭을 악화시킬 수도 있다. 큰턱(mandible)의 형태는 입, 턱 및 목에 영향을 미친다. 개개인의 노화에 따라서, 이 영역의 골격 지지에서의 감소는 두드러지게 연조직을 위축하고, 턱살을 늘어뜨리고, 턱 돌출을 감소시키고, 아래턱선을 약하게 보이게 만든다. 턱변형은 얼굴의 가장 일반적인 뼈 이상이고, 후퇴된 턱뼈(retruded bony chin)를 갖는 정상 수직 높이(vertical height)의 존재로 특징지어지는 수평 소아악증(horizontal microgenia)이 가장 일반적이다.
- [0011] 아래턱뼈 및 턱이 얼굴 하부의 뼈대를 구성함에 따라서, 노화-관련된 턱 후퇴 및 턱 면적의 윤곽 변화를 치료하거나 소아악증을 치료하기 위한 확대 방법은 수십년 동안 탐구되고 있다. 턱 후퇴를 교정하기 위한 접근법이 볼륨을 채우는 것인 경우, 치료 방법은 턱 임플란트, 턱끝성형, 및 실리콘 및 반영구 필러, 예를 들면 폴리메틸 메타크릴레이트 마이크로스피어 및 칼슘 하이드록시아파타이트(calcium hydroxyapatite)의 주입을 포함한다. 그러나, 이들 치료 방법 모두는 단점을 갖는다. 예를 들면, 턱 임플란트 및 턱끝성형은 턱 후퇴의 교정 및 면적(area)의 미적 블렌딩을 가져오지 않을 수도 있는 고통스러운 수술을 포함한다. 이 접근법은 임플란트를 제거할

필요를 야기할 수 있는 뼈 흡수 및 감염을 악화시킬 수도 있다. 반영구 필러의 주입은 용량의 불균화 및 반영구 필러와 관련된 유해사례 사이에 트레이드-오프(trade-off)를 갖는다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) US 2010028437 A1(2010-02-04)

### 비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) MARCOS BORRELL ET AL, "Lift capabilities of hyaluronic acid fillers", 21 January 2011 (2011-01-21), Vol. 13, No. 1, page 21-27

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0014] 따라서, 주사가능한 임플란트는 얼굴의 조각화(sculpturing), 예를 들면, 턱 및 사람의 기타 이목구비에서 볼륨의 확대, 교정, 복원 또는 창출하기 위하여 제공된다.

### 과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 얼굴의 볼륨 또는 얼굴의 윤곽을 창출하기 위한 안전하고 최소의 침입 방법을 제공하기 위해 특별히 제작된 일시적이며 가역적인 HA계 구조적 겔을 제공한다. 본 임플란트는 고탄력성과 고응집성을 포함하는 기계적 특성의 조합에 기인하여 다른 HA계 주사제와 비교하여 개선된 볼륨화 및 리프트 특성을 제공하면서, 동시에 여전히 얇은 바늘로 용이하게 주사가능하다. 본 임플란트는 피하 및/또는 골막위 공간으로 주입하기 위해 사용될 수도 있다. 많은 구현예에서, 상기 임플란트는 주입후 성형가능하며, 따라서 주입된 영역, 예를 들면, 턱 및 아래턱 영역을 지나서 조각화, 윤곽형성 및 형태화를 허용한다.

[0016] 상기 임플란트는 일반적으로 1,4-부탄디올 글리시딜 에테르(BDDE), 1,4-비스(2,3-에폭시프로폭시)부탄, 1,4-비스글리시딜옥시부탄, 1,2-비스(2,3-에폭시프로폭시)부탄, 및 1-(2,3-에폭시프로필)-2,3-에폭시시클로헥산으로 이루어진 군에서 선택된 가교제로 가교된 히알루론산을 포함하는 조성물을 포함한다. 일부의 경우에서, 상기 임플란트는 BDDE로 가교된 히알루론산(HA)를 포함하는 조성물을 일반적으로 포함한다. 상기 조성물은 주사용으로, 예를 들면 미세한 게이지 바늘을 통한 주사용으로 적합하며, 얼굴, 예를 들면 얼굴 하부, 예를 들면, 턱 또는 아래턱, 또는 얼굴 중간, 예를 들면, 코에서 볼륨 또는 리프트를 확대, 교정 또는 창출할 수 있다.

[0017] 일부의 구현예에서, HA 농도는 20 mg/g보다 크다. 일부의 구현예에서, HA 농도는 약 21 mg/g, 또는 약 22 mg/g, 또는 약 23 mg/g, 또는 약 24 mg/g, 또는 약 25 mg/g, 또는 약 26 mg/g, 또는 약 27 mg/g, 또는 약 28 mg/g, 또는 약 29 mg/g, 또는 약 30 mg/g 또는 그 이상이다. 다른 구현예에서, 조성물은 22.5 mg/g 내지 27.6 mg/g의 HA 농도, 예를 들면 25.0 mg/g을 갖는다.

[0018] 일부의 구현예에서, 상기 방법은 환자의 턱 또는 아래턱 라인으로 투여 또는 주사후 약 9개월 내지 약 2Pierre et al, Basics of Dermal Filler Rheology, Dermatol Surg, 41:S120-S126(2105)의 범위에서 일정 기간 동안 환자의 턱 또는 아래턱라인 또는 코에 볼륨 또는 리프트를 더한다. 상기 조성물은 예를 들면, 주사후 일정 시간 동안 임플란트 근처의 조직의 물리적 조작에 의해 성형될 수도 있다. 상기 조성물은 조성물이 더 이상 성형될 수 없고, 실질적으로 그의 형태를 임플란트 기간 동안, 임플란트 또는 주사후 약 24 내지 약 48시간 내에 유지하는 경우, 고정시간(setting time)을 가질 수도 있다.

[0019] 일부의 구현예에서, 상기 조성물은 마취제, 예를 들면, 리도카인 HCl을 더 포함한다. 예를 들어, 상기 조성물은 약 0.3% w/w 리도카인 HCl을 포함할 수도 있다.

[0020] 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 바람직하게 약 25 mg의 양으로 히알루론산겔; 및 바람직하게 약 3 mg의 양으로 리도카인 염산염을 바람직하게 적당량(q.s.) 1mL의 부피로 인산염 완충액(pH 7.2)중에 포함한다.

- [0021] 일부의 구현예에서, 조성물은 저분자량 히알루론산과 고분자량 히알루론산의 혼합물로 만들어진다. 예를 들면, 가교된 히알루론산은 가교제로 가교되기 전에 약 50% 내지 약 100%의 저분자량 히알루론산으로 만들어질 수도 있다. 일부의 구현예에서, 가교된 히알루론산은 가교제로 가교되기 전에 약 70% 내지 약 90%의 저분자량 히알루론산으로 만들어질 수도 있다. 일부의 구현예에서, 가교된 히알루론산은 가교제로 가교되기 전에 약 90%의 저분자량 히알루론산으로 만들어질 수도 있다.
- [0022] 일차적으로 고분자량 HA를 사용하기 보다는 일차적으로 가교전에 저분자량 HA, 예를 들어 약 50% 또는 그 이상, 예를 들어 약 70% 또는 약 90% 저분자량 HA를 사용하여, 보다 높은 응집성과 탄력성을 갖는 보다 탄탄하고, 더 오래 지속가능하고, 성형가능한 하이드로겔을 생성하고, 이것은 피하의 또는 골막위(supraperiosteal) 주사의 수단으로 얼굴의 조각화 및 확대화에 대해 특히 적합하다.
- [0023] 일부의 구현예에서, HA는 약 4% 내지 약 12% 사이의 가교도를 갖는다. 예를 들면, HA는 약 4%, 또는 약 6%, 또는 약 8% 또는 약 10%의 가교도를 갖는다. 일부의 구현예에서, HA는 약 6.5%의 가교도를 갖는다. 다른 구현예에서, HA는 약 7.5%, 또는 약 8.5%, 또는 약 9.5%, 또는 약 10.5%의 가교도를 갖는다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 양태에서, 환자에서 턱 후퇴를 교정하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 환자의 턱에 유효량의 BDDE-가교된 히알루론산(HA), 약 10%의 가교도를 갖고, 20 mg/g보다 높은 HA 농도를 갖는 HA를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 바람직한 구현예에서, HA 농도는 약 25 mg/g이다.
- [0025] 특정 구현예에서, 상기 조성물은 약 10% BDDE(w/w)로 가교된 저분자량 히알루론산(NaHA)를 포함하고, pH 7.2의 인산염 완충액중의 0.3% 리도카인 염산염을 가지고, 약 25 mg/g의 농도로 제형화하고, 1 mL COC(시클릭 올레핀 코폴리머) 시린지 중에서 공급된다.
- [0026] 상기 조성물은 미세한 게이지 바늘, 예를 들면, 25G, 26G, 27G, 28G, 29G 또는 30G의 게이지를 갖는 바늘을 통과해 압출될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 바늘은 27 게이지 X 13 mm/ 27 G1/2 X 26 mm의 바늘이다.
- [0027] 압출력은 특정 비율로 그의 시린지로부터 조성물이 압출하는데 요구된 힘(뉴톤 N)이다. 예를 들면, 공급된 1mL COC 시린지 및 TSK 27G X 13 mm 바늘을 가지고, 본 발명의 일부 조성물의 압출력은 13 mm/분으로 약 4N 내지 약 15N이고, 이것은 매우 낮다고 여겨진다. 예를 들면, 압출력은 약 7N 내지 약 12N 사이일 수 있고, 바람직하게 약 8N 내지 약 10N이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 양태에서, 방법은 얼굴의 이목구비, 예를 들면, 개개인의 후퇴된 턱을 윤곽형성 또는 교정하기 위해 제공된다. 상기 방법은 예를 들면, 환자의 치료 영역에 유효량, 예를 들면 약 1.0 ml 또는 그 이상, 예를 들면 약 2.0 ml 또는 그 이상, 예를 들면 약 3.0 ml 또는 그 이상, 예를 들면 4.0 ml의 본 발명의 조성물을 피하(subdermally)로 투여하는 단계를 포함한다. 개선되어지거나 윤곽형성되어지는 얼굴의 이목구비는 환자의 턱, 예를 들면 후퇴된 턱일 수 있다. 치료 영역은 아래턱점(pogonion), 턱밑마디(mentum), 왼쪽 군턱앞고랑(pre-jowl sulcus), 오른쪽 군턱앞고랑 및 입술밑주름(sublabial crease)으로 이루어진 군에서 선택된다. 상기 치료는 상기 조성물을 2개 이상의 치료 영역으로 투입하는 단계를 포함할 수도 있다.
- [0029] 본 명세서에서 설명된 각각 및 모든 특징, 이런 특징의 2개 이상의 각각 및 모든 조합은 이런 조합이 포함된 특징이 상호적으로 불일치하지 않는 한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 환자의 G-Sn Pog 앵글을 계산하기 위한 얼굴 프로파일과 랜드마크를 보여준다.
- 도 2는 평균 턱의 벌스톤 앵글(Burstone Angle)을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 명세서에서 사용된 특정 용어는 이하에 상세히 설명되는 바와 같이 다음의 정의를 참조한다. 용어의 일반적인 의미로부터 용어의 정의가 이탈되는 경우, 출원인은 다르게 지적되지 않는 이상, 이하에 제공된 정의를 이용한다.
- [0032] 수치 값에서 "약"이라는 용어는 이 분야의 당업자에 의해 용이하게 이해될 것이고, 특정값이 +/-10%에 의해 수정될 수 있음을 의미하는 것이 바람직하다. 범위의 중점에 관하여서, 수정자 "약"은 하부 중점이 10% 감소될 수 있고, 상부 중점이 10% 증가될 수 있음을 의미하는 것이 바람직하다. 또한 본 명세서에서 개시된 각각의 수치값



또는 범위는 절대적일 수 있으며, 즉 수정자 "약"이 삭제될 수 있음이 고려된다.

- [0033] 본 명세서에서 HA의 "분자량"을 표현하는 모든 수는 중량평균분자량(Mw), 달톤으로 나타내어지는 것으로 이해되어진다.
- [0034] HA의 분자량은 다음의 마크 호윈크 식(Mark Houwink relation)을 사용하여 고유 점도(intrinsic viscosity) 측정으로부터 계산된다:
- [0035] 
$$\text{고유점도 (L/g)} = 9.78 \times 10^{-5} \times \text{Mw}^{0.690}$$
- [0036] 상기 고유점도는 유럽약전(European Pharmacopoeia)(HA monograph N° 1472, 01/2009)에 규정된 절차에 따라 측정된다.
- [0037] 다르게 표시되지 않는 이상, 분자량은 중량 평균 분자량(Mw)을 의미한다. 본 조성물을 만들기 위해 사용된 HA는 고분자량 HA, 저분자량 HA 및/또는 중간 분자량 H의 혼합물을 포함할 수 있으며, 여기서, 고분자량 HA는 약 2,000,000 Da 이상의 분자량(또는 고유 점도 2.2 L/g 이상)을 갖고, 저분자량 HA는 약 1,000,000 Da 미만의 분자량(또는 고유 점도 1.4 L/g 미만)을 갖는다. 예를 들어, 본 조성물에서 고분자량 HA는 약 2MDa 내지 약 4.0MDa의 범위, 예를 들면 약 3.0 MDa(2.9 L/g)이다. 또 다른 실예에서, 고분자량 HA는 약 2.4 MDa 내지 약 3.6 MDa의 평균분자량을 가지며, 예를 들면 약 3.0 MDa이다. 고분자량 HA는 2.2 L/g 이상의 고유 점도, 예를 들면 약 2.5 L/g 내지 약 3.3 L/g 사이의 고유 점도를 가질 수 있다.
- [0038] 저분자량 HA는 약 200,000 Da(0.2 MDa) 내지 1.0 MDa 미만 사이의 분자량을 가질 수 있으며, 예를 들면, 약 300,000 Da(0.3 MDa) 내지 약 750,000 Da(1.1 L/g)의 사이이고, 최대 0.99 MDa(1.4 L/g)를 초과하지 않는다. 저분자량 HA는 약 1.40 L/g 미만의 고유 점도를 가질 수 있으며, 예를 들면 약 0.6 L/g 내지 약 1.2 L/g 사이이다.
- [0039] 바람직하게, 저 및 고 분자량 HA 물질의 분자량 분포 사이에 겹치는 것은 없다.
- [0040] 바람직하게, 저분자량 HA와 고분자량 HA의 혼합물은 이중방식 분자량 분포를 갖는다. 상기 혼합물은 또한 다중 방식 분포를 가질 수 있다.
- [0041] 본 발명의 하나의 양태에서, 상기 조성물은 고분자량 성분과 저분자량 성분을 갖는 HA를 포함하며, 고분자량 성분은 저분자량 성분의 적어도 2배의 중량평균분자량을 갖는다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 가교도(degree of crosslinking)"는 개별적인 HA 폴리머 분자, 또는 모노머 체인을, 영구 구조 또는 본 명세서에서 개시된 연조직 필러 조성물로 합치는 분자간 정션을 말한다. 게다가, 본 발명의 목적을 위한 가교도는 HA계 조성물의 가교된 부위 내에서 HA-모노머성 유닛에 대한 가교제의 퍼센트 중량비로서 추가로 정의된다. 이것은 가교제 대 HA 모노머의 중량비로 측정된다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된 "미가교된 HA"는 가교되지 않은 개별적인 HA 폴리머 분자를 말한다. 미가교된 HA는 일반적으로 수용성으로 남아있다. 미가교된 HA 프랙션은 또한 예를 들어 윤활제로서 작용하고 얼굴 조직으로 주입을 촉진하기 위해 조성물중에 선택적으로 포함될 수도 있다. 이런 조성물은 첨가된 미가교 HA가 약 1.0 mg/g 내지 약 3 mg/g의 농도로 존재하는 미가교된 HA 프랙션을 포함할 수도 있다. 바람직하게, 미가교된 HA는 약 0.2 mg/g 내지 약 1.5 mg/g의 농도로 존재될 수도 있다.
- [0044] 다른 구현예에서, 미가교된 HA는 겔중에 존재하지 않거나 적어도 미가교된 HA가 윤활제로서 작용하기 위해 겔에 첨가되지 않는다.
- [0045] 본 명세서에서 설명된 조성물은 콘-플레이트 시스템을 사용하여 0.8% 스트레인을 갖는 오실레이션 레올로지에 의해 측정되고, 주파수의 범위를 넘어 측정된 탄성 모듈러스( $G'$ ) 값으로 표현되는 고수준의 탄력성 보여준다. 일부의 구현예에서, 5Hz 주파수에서 측정된 조성물의 탄성 모듈러스는 약 500 Pa 내지 약 900 Pa이다. 이것은 HA계 피부 필러에서 높은 탄력성으로 여겨지고, 전단 변형에 대해 보다 높은 내성인 임플란트를 만드는 것에 의해 리프팅 효과에 기여한다.
- [0046] 응집성(Cohesivity)는 그 자체로 부착되어 유지하는 겔의 용량을 말하고, 예를 들면 절단에 대한 내성 및 그것이 조각으로 분리됨없이 겔을 신장 또는 압축하는 능력을 의미한다. 본 발명에 따른 겔의 응집성은 다음과 같이 정량화될 수 있다(예를 들면, Derek Jones "Injectable Fillers: Principles and Practice", Wiley, 2011, Chapter 3). 작은 샘플의 겔(예를 들면, 1mL)을 레오미터의 평평한 표면에 위치시킨다. 샘플을 이것은 약간의 더미를 형성하도록 위치시킨다. 이동가능한 상부 플레이트를 샘플이 완전히 덮여지도록 샘플 위에 위치시키며,

예를 들면 레오미터의 표면에 수직 방향으로 플레이트를 바라봤을 때, 샘플이 보여질 수 없다. 이것을 보충하기 위해, 샘플 크기보다 큰 플레이트 크기를 선택해야 한다. 이상적으로, 플레이트 센터가 샘플 위에 위치되는 것이다. 전형적으로, 겔 물질 1mL에 대해, 25mm 직경 상부 플레이트가 사용된다.

[0047] 측정의 다음 단계에서, 이동가능한 플레이트와 표면 사이의 갭을 2.5 mm로 조절한다. 천천히 및 서서히 플레이트를 이 초기 위치로부터 0.9 mm의 갭폭을 향해 2분 내에 이동시키면서 플레이트상에서 정방향으로 샘플에 의해 행사된 힘(Fn)을 기록한다.

[0048] 0.9 mm의 갭폭에 도달되면, 시스템을 12분동안 휴식하게 한다. 이 시간 동안, 측정이 계속된다. 5번의 측정이 완료된다. 측정된 힘을 정규화하기 위해, 테스트 시작시 측정된 모든 5번의 초기 Fn 값을 평균화하고(산술 평균), 이 얻어진 평균이 모든 다른 데이터 포인트로부터 제한다. 이 테스트의 압축 부의 말단에서 최대 힘(상부 플레이트와 평면 사이의 최소 0.9mm 갭폭에 도달할 때)을 압축력이라 부르고, 겔의 응집성을 결정하기 위한 특성 값이다.

[0049] 특별히, 20 gmf(0.1962 N) 또는 그 이상의 힘은 본 발명에서 응집성 물질로 나타낸다. 보다 낮은 압축력 값을 갖는 겔은 일반적으로 본 발명에서 응집성이라고 여겨지지 않는다. 이 측정의 정확성은 대략  $\pm 5$  gmf이다. 본 발명에서, 주사가능한 제형물은 적어도 약 60 gmf의 고 응집성을 갖고, 예를 들면 약 60 내지 약 200 gmf이다. 예를 들면, 바람직한 구현예에서, 응집성은 약 60 내지 약 100 gmf 사이이고, 이것은 얼굴의 연조직에서 압력 및 수직력(normal force)에 대한 높은 내성을 임플란트에 제공할 것이다.

[0050] 피부 필러라는 측면에서, 상기에서 정의된 바와 같은 응집성은 그의 탄성 모듈러스 G'와 함께 임상적으로 겔에 의해 제공된 리프트 용량(임상적으로 볼륨화/벌킹 효과)에 기여할 것이다. 응집 겔이 우수한 볼륨화 효과를 보여줄 수 있으며, 유사한 탄성 모듈러스를 갖는 비-응집 또는 약한 응집 물질은 수직 압축으로 넣었을 때 보다 응집성인 물질보다 더 퍼지는 비-응집 겔 물질에 기인하여 보다 낮은 리프트 용량을 보여준다. 본 발명에서, 조성물은 임플란트시에 리프팅 효과를 최대화하기 위해 고수준의 탄성 모듈러스와 고수준의 응집성 모두를 보여준다.

[0051] 특정의 이로운 예시적인 구현예에서, 본 임플란트 또는 필러는 일반적으로 이것을 필요로 하는 환자, 예를 들면 개선된 얼굴 프로파일 또는 보다 강한 턱을 요구하는 환자의 턱 영역, 코 또는 아래턱 라인으로 피하 또는 골막 위 이식할 수 있는 응집성의 무균 조성물을 포함한다. 상기 조성물은 일반적으로 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(BDDE)로 가교된 가교된 히알루론산(HA)를 포함하고; 조성물의 HA 농도는 20 mg/g 이상이다. 예를 들어, 일부의 구현예에서, HA 농도는 약 22.5 mg/g 또는 약 25 mg/g, 또는 약 27.5 mg/g이다. 가교를 위해 사용된 HA는 저분자량 히알루론산과 고분자량 히알루론산의 혼합물로 만들어질 수도 있다. 일부의 구현예에서, 상기 조성물은 5Hz에서 약 500 Pa 내지 약 900 Pa 사이의 탄성 모듈러스와 약 60 gmf 이상의 응집성을 갖는다. 이롭게, 일부 구현예에서, 상기 조성물은 1mL COC 시린지 및 27G x 13 mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 약 4N 내지 약 15N 사이의 압출력, 예를 들면 약 8N 내지 약 10N의 압출력을 보여준다.

[0052] 본 발명의 하나의 양태에서, 시판되는 HA계 피부 필러에 비해 개선된 리프트 용량을 갖는 주사가능한 HA계 임플란트가 제공된다. 본 임플란트는 본 발명의 일부의 경우에서 대안적으로 피부 필러 및 피하 필러로 언급된다. 본 발명의 임플란트 및 필러는 히알루론산(HA) 및 HA의 제약학적으로 허용가능한 염, 예를 들면 히알루론산 나트륨(NaHA)에 기초된다. 이들 조성물을 제조하기 위한 방법, 및 이들 조성물의 사용 방법이 또한 제공된다.

[0053] 본 명세서에서 사용된 히알루론산(HA)는 임의의 이것의 히알루론산염을 말할 수 있으며, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 히알루론산 나트륨(NaHA), 히알루론산칼륨, 히알루론산마그네슘, 히알루론산칼슘 및 이들의 조합을 포함한다. HA 및 제약학적으로 허용가능한 이것의 염 모두는 본 발명에서 사용될 수 있다.

[0054] 게다가, 마취제를 갖는 구현예에서, 하나 이상의 마취제의 농도가 조성물의 주입시 경험된 고통을 완화하기에 효과적인 양이다. 적어도 하나의 국소 마취제는 암부카인(amabucaine), 아몰라논(amolanone), 아밀로카인(amylocaine), 베녹시네이트(benoxinate), 벤조카인(benzocaine), 베크톡시카인(betoxycaine), 비페나민(biphenamine), 부피바카인(bupivacaine), 부타카인(butacaine), 부탐벤(butamben), 부타닐리카인(butanilicaine), 부테타민(butethamine), 부톡시카인(butoxycainre), 카트카인(carticaine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 코카에틸렌(cocaethylene), 코카인(cocaine), 시클로메틸카인(cyclomethycaine), 디부카인(dibucaine), 디메티소퀸(dimethisoquin), 디메토카인(dimethocaine), 디페로돈(diperodon), 디시클로민(dicyclomine), 엑코니딘(ecgonidine), 엑고닌(ecgonine), 염화에틸, 에티도카인(etidocaine), 베타-유카인(beta-eucaine), 유프로신(euprocine), 페날코민(fenalcomine), 포모카인(formocaine), 헥실카인(hexylcaine),

히드록시테트라카인(hydroxytetracaine), 이소부틸 p-아미노벤조에이트(isobutyl p-aminobenzoate), 뤼시노카인 메실레이트(leucinocaine mesylate), 레복살드롤(levoxadrol), 리도카인(lidocaine), 메피바카인(mepivacaine), 메프릴카인(meprylcaine), 메타부톡시카인(metabutoxycaine), 염화메틸, 밀테카인(myrtecaine), 내페인(naepaine), 옥토카인(octocaine), 오르토카인(orthocaine), 옥세타자인(oxethazaine), 파레톡시카인(parethoxycaine), 페나카인(phenacaine), 페놀, 피페로카인(piperocaine), 피리도카인(piridocaine), 폴리도카놀(polidocanol), 프라목신(pramoxine), 프릴로카인(prilocaine), 프로카인(procaine), 프로파노카인(propanocaine), 프로파라카인(proparacaine), 프로피포카인(propipocaine), 프로폭시카인(propoxycaine), 프세도코카인(pseudococaine), 피로카인(pyrrrocaine), 로피바카인(ropivacaine), 살리실 알콜(salicyl alcohol), 테트라카인(tetracaine), 토일카인(tolycaine), 트리메카인(trimecaine), 졸라민(zolamine), 및 이들의 염들로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 마취제는 리도카인이며, 예를 들면 리도카인 HCl의 형태이다. 본 명세서에서 설명된 조성물은 조성물의 약 0.1중량% 내지 약 5중량%, 예를 들면 약 0.2중량% 내지 약 1.0중량% 사이의 리도카인 농도를 가질 수 있다. 하나의 구현예에서, 상기 조성물은 조성물의 약 0.3중량%(w/w)의 리도카인 농도를 갖는다. 본 명세서에서 설명된 조성물중의 리도카인의 농도는 농도가 환자에게 위해를 가함 없이 치료적 이점을 제공하기에 적합하다는 것을 의미하는 치료적으로 효과적일 수 있다.

[0055] 본 조성물은 정제된 HA 물질, 예를 들면 NaHA 화이버; 요구된 분자량을 갖는 HA 물질, 예를 들면 요구된 비율로 저분자량 및 고분자량 HA의 혼합물의 형태로 제공하는 단계, HA 물질을 수화하는 단계; 및 가교된 HA계 겔을 형성하기 위해 요구된 비율로 수화된 HA 물질을 적합한 가교제로 가교하는 단계에 의해 제조될 수 있다. 상기 겔은 중성화되고 팽윤될 수 있다. 요구되는 경우, 리도카인을 함유하는 용액, 바람직하게는 리도카인 염산염의 산성염이 HA/리도카인 겔을 형성하기 위해 첨가될 수도 있다. 상기 겔은 예를 들면 전단력으로 두들김 또는 혼합하는 것으로 균질화될 수도 있다. 균질화된 조성물은 시린지중에 패키징될 수도 있다. 상기 시린지는 이어서 효과적인 온도 및 압력에서 오토클레이빙에 의해 살균되어진다. 예를 들면 상기 조성물은 적어도 약 120℃ 내지 약 130℃의 온도 및/또는 적어도 약 12 PSI(스퀘어 인치당 파운드) 내지 20 PSI의 압력에 적어도 약 1분 내지 약 15분 동안 노출시켜 오토클레이빙에 의해 살균된다. 살균된 시린지는 의사에 의해 사용하기 위한 미세한 게이지 바늘과 함께 패키징된다.

[0056] 보다 상세하게, 초기 원료 HA 물질은 NaHA의 화이버 또는 분말, 예를 들면 박테리아에서 얻어진 NaHA 섬유를 포함할 수도 있다. 대안적으로, HA 물질은 동물 유래일 수도 있고, 예를 들면 수탉벼슬(rooster combs) 유래일 수 있다. 상기 HA 물질은 HA를 포함하는 원료 물질과 적어도 하나의 기타 다당류, 예를 들면 글리코사민이고글리칸(GAG)의 조합물일 수 있다고 예상된다.

[0057] 조성물을 제조하는 하나의 방법에서, 순수하고 건조한 NaHA 화이버는 미가교된 NaHA 겔을 생성하기 위해 알칼리성 용액중에서 수화된다. 임의의 적합한 알칼리성 용액은 이 단계에서 NaHA를 수화하기 위해 사용될 수도 있고, 예를 들면 이것으로 제한되는 것은 아니지만 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH), 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>), 수산화리튬(LiOH) 및 등등을 함유하는 수성 용액이다. 얻어지는 알칼리성 겔은 7.5 이상의 pH를 가질 것이다. 얻어지는 알칼리성 겔의 pH는 9 이상의 pH, 또는 10 이상의 pH, 또는 12 이상의 pH, 또는 13 이상의 pH를 가질 수 있다.

[0058] 제조 공정에서의 다음 단계는 수화된, 알칼리성 NaHA 겔을 적합한 가교제로 가교하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 가교제는 다당류 및 이들의 유도체를 그들의 히드록실기를 통해 가교하기에 적합하다고 알려진 임의의 제제일 수 있다. 하나의 특정의 적합한 가교제는 1,4-부탄디올 글리시딜 에테르(BDDE)이다.

[0059] 다른 구현예에서, HA의 가교화는 가교제, 예를 들면 BDDE를 함유하는 알칼리성 용액중에 조합된 고 및 저 분자량 화이버를 수화하는 것에 의해 HA 화이버의 수화 동안 성취된다.

[0060] 본 조성물의 HA 성분에서의 가교도는 적어도 약 4%이고 최대 약 12% BDDE/HA, w/w이고, 예를 들면 약 10%, 예를 들면 약 8%, 예를 들면 약 6%, 예를 들면 약 4%이다. 특정 구현예에서, 가교도는 약 6.5%이다. 일부의 구현예에서, HA는 약 6.5%의 가교도를 갖는다. 다른 구현예에서, HA는 약 7.5%, 또는 약 8.5%, 또는 약 9.5%, 또는 약 10.5%의 가교도를 갖는다.

[0061] 수화된 가교 HA 겔은 요구된 HA 농도를 얻기 위해 팽윤될 수도 있다. 이 단계는 가교된 수화 HA 겔을 중성화시키는 것에 의해, 예를 들면 HCl과 같은 산을 함유하는 수성 용액을 첨가하는 것에 의해 성취된다. 상기 겔은 이어서 충분한 시간 동안 및 낮은 온도에서 인산염 완충된 염수(PBS)중에서 팽윤된다.

- [0062] 상기 겔은 가교된 물질을 회수하기 위해, 물질의 pH를 안정화시키고, 임의의 미반응된 가교제를 제거하기 위해 통상적인 수단, 예를 들면 인산염 완충액에 대한 투석, 또는 알콜 침전과 같은 통상적인 수단에 의해 정제될 수도 있다. 추가적인 물 또는 약간 알칼리성 수성 용액이 조성물중에서의 HA의 농도를 요구된 농도로 하기 위해 첨가될 수 있다. 일부의 구현예에서, 조성물의 HA 농도는 20 mg/g 이상, 예를 들면 약 25 mg/g 으로 조절된다. 다른 구현예에서, HA 농도는 약 21 mg/g, 약 22 mg/g, 약 23 mg/g, 약 24 mg/g, 약 26 mg/g, 약 27 mg/g, 약 28 mg/g, 약 29 mg/g, 또는 약 30 mg/g의 HA 농도를 얻기 위해 조정된다.
- [0063] 리도카인과 같은 마취제가 최종 조성물중에 포함되는 구현예에서, 정제된 가교된 HA 겔의 pH는 겔이 약 7.2 이상, 예를 들어, 약 7.5 내지 약 8.0의 pH를 갖도록 약간 알칼리성이 되게 겔이 조정될 수 있다. 이 단계는 임의의 적합한 수단, 예를 들면 희석 NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub> 또는 LiOH의 적합한 양을 겔 또는 임의의 다른 알칼리성 분자, 용액 및/또는 완충 조성물에 첨가하는 것에 의해 성취 될 수 있다.
- [0064] 마취제, 예를 들면 리도카인 HCl과 같은 리도카인의 유효량이 정제된 가교 NaHA 겔에 이어서 첨가된다. 예를 들면, 일부의 구현예에서 리도카인 HCl을 주입을 위해 물을 사용하여 가용화되는 분말 형태로 제공된다(WFI). 상기 겔은 완충액으로 중성으로 유지되거나, 최종 HA/리도카인 조성물이 요구된 실질적으로 중성 pH를 가지도록 희석된 NaOH로 조정하는 것으로 중성으로 유지된다. 리도카인을 함유하는 최종 조성물은 조성물의 적어도 약 0.1중량% 내지 약 5중량%, 예를 들면 2중량%의 리도카인 농도를 가질 수 있고, 또 다른 실시예에서 약 0.3중량%이다.
- [0065] 리도카인 HCl의 첨가 후, 또는 대안적으로 리도카인 HCl의 첨가 동안, HA/리도카인 겔, 또는 조성물이 요구된 응집성과 안정성을 갖는 고도로 균질한 HA/리도카인을 창출하기 위해 균질화된다. 바람직하게, 균질화 단계는 실질적으로 균질한 혼합물을 얻기 위해 상기 겔을 조절된 전단력으로 혼합, 교반 또는 두들김하는 단계를 포함한다.
- [0066] HA 조성물을 균질화하는 단계 후에, 미가교된 HA 용액 또는 겔의 양은 윤활성을 증가시키기 위해 조성물에 첨가될 수 있다.
- [0067] 일부의 구현예에서, 미가교된 HA의 용액은 균질화 후에 조성물에 첨가되지 않는다.
- [0068] 이어서, 상기 조성물은 시린지로 도입되고 살균된다. 본 발명에 따른 유용한 시린지는 점성의 피부 필러 조성물을 전달할 수 있는 이 분야에 공지된 임의의 시린지를 포함할 수 있다. 상기 시린지는 일반적으로 약 0.4 ml 내지 약 3ml, 보다 바람직하게 약 0.5ml 내지 약 1.5ml, 또는 약 0.8ml 내지 약 2.5ml의 내부 체적을 가질 것이다. 이 내부 체적은 고점도 피부 필러 조성물을 주입하기에 필요한 압출력에 중요한 역할을 하는 시린지의 내경과 관련된다. 상기 내경은 일반적으로 약 4mm 내지 약 9mm이고, 보다 바람직하게 약 4.5mm 내지 약 6.5mm, 또는 약 4.5mm 내지 약 8.8mm이다. 게다가, HA 조성물을 시린지로부터 전달하기 위해 요구된 압출력은 바늘 게이지에 의존된다. 일반적으로 사용된 바늘의 게이지는 약 18G 내지 약 40G, 보다 바람직하게 약 25G 내지 약 33G, 약 25G 내지 약 30G 사이의 게이지를 포함한다. 예를 들면, 일부의 구현예에서, 상기 조성물은 1ml 시린지 중에 패키징되고, 27G 바늘을 사용하여 주사된다.
- [0069] 채워진 시린지의 살균하는 바람직한 방법의 하나는 오토클레이브에 의한 것이다. 오토클레이빙은 열, 압력 및 습기를 살균이 필요한 샘플에 적용하는 것으로 성취될 수 있다. 많은 다른 살균 온도, 압력 및 회전수가 이 단계를 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 채워진 시린지는 적어도 약 120℃ 내지 약 130℃ 또는 그 이상의 온도에서 살균될 수도 있다. 습기가 이용될 수도 이용되지 않을 수도 있다. 적용된 압력은 일부의 구현예에서, 살균 공정에서 사용된 온도에 의존한다. 살균 사이클은 적어도 약 1분 내지 약 20분 또는 그 이상이다.
- [0070] 살균의 또 다른 방법은 전염성 제제를 사멸 또는 제거하는 것으로 잘 알려진 가스상 종(species)의 사용을 포함한다. 바람직하게, 에틸렌 옥사이드는 살균 가스로 사용되고, 이 분야에서 살균 메디컬 디바이스 및 생성물로 유용하다고 알려져 있다.
- [0071] 살균의 추가적인 방법은 전염성 제제를 사멸 또는 제거하는 것으로 이 분야에서 알려진 방사선 소스의 사용을 포함한다. 방사선 빔은 HA 조성물을 함유하는 시린지를 타겟팅하고, 이어서 에너지 과장이 원치않는 전염성 제제를 사멸 또는 제거한다. 바람직하게, 유용한 에너지는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 자외(UV)선, 감마선, 가시광선, 전자파, 또는 원치않는 전염성 제제를 사멸 또는 제거하는 과장의 임의의 기타 과장 또는 밴드를 포함하고, 바람직하게 HA 조성물을 분해하는 실질적인 변경이 없어야 한다.
- [0072] 바람직하게, 본 조성물은 오랜 기간 동안 저장하는 경우 안정하게 유지된다. 예를 들면, 많은 본 발명의 조성물



들은 약 2 내지 25 ℃ 사이의 온도에서 저장되는 경우 약 6개월, 약 12개월, 약 18개월 또는 약 24개월 또는 그 이상의 유효 기간을 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 18개월 동안 2 내지 25℃ 온도에서 안정하다. 다른 특정 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 24개월 동안 2 내지 25℃의 온도에서 안정화된다.

- [0073] 본 조성물의 주입 기술은 베벨(bevel)의 앵글 및 방향, 및 투여된 양에 따라 다양해진다. 일반적으로, 본 조성물은 최적의 교정 및 심미적 턱 윤곽을 성취하기 위해 아래턱점, 턱밑마디(mentum)(턱의 내면), 군턱앞고랑(pre-jowl sulci, 왼쪽 및 오른쪽), 및 입술밑(멘탈) 주름(sublabial crease)로의 치료를 제한하면서 턱 돌출을 증가시키기 위해 피하적으로 및/또는 골막위로 주사된다. 적절한 주입 부피는 검사자에 의해 결정되지만 일반적으로 조합된 초기 및 추가 치료 동안 최대 전체 부피가 약 4.0 ml를 넘지 않아야 한다. 최대 전체 약 4.0 ml은 반복 치료를 위해 허용된다. 임의의 치료 섹션에서 단일 치료 영역으로 주입되는 것은 약 2.0ml 이상을 넘지 않고, 여기서 치료 영역은 아래턱점, 턱밑마디, 군턱앞고랑(왼쪽 및 오른쪽), 및 입술밑(멘탈) 주름으로 정의된다.
- [0074] 본 조성물의 주입전에, 치료 영역은 박테리아 또는 외래 물질(예를 들면, 메이크업, 글로브로부터 탈크)로 주사 가능한 필터의 오염물 없는 것을 보장하기 위해 철저히 소독되어야 한다.
- [0075] 다음에, 공급된 27G 1/2"/27 G x 13 mm 바늘이 시린지에 부착되어야 한다(사용방법에 따라). 본 조성물의 주입전에, 플런저 로드(plunger rod)는 생성물이 바늘 밖으로 흐르는게 눈에 띄고, 멸균 거즈상에 임의의 초과물이 닦여질때까지 눌러져야 된다.
- [0076] 본 조성물은 다음과 같이 주입된다: 본 조성물을 천천히 주입하고, 색깔 변화 또는 탈색의 흔적에 대해 피부를 관찰한다. 대상체를 고통 또는 불편함을 대해 관찰한다. 본 조성물은 부드럽고 측정된 방식으로 주입한다. 주입 위치에 국소적 혈관 구조를 염두하여 바늘을 삽입한다. 바늘의 팁의 혈관내 위치를 제안하기 위해 혈액이 뒤로 흐르는 것이 없는지 확인하기 위해 흡입한다.
- [0077] 아래턱점은 다수의 작은 한봉지들(multiple small boluses)을 사용하여 골막위로 주입될 수 있다. 턱밑마디는 다수의 작은 한봉지를 사용하여 골막위로 주입될 수 있다. 군턱앞고랑(왼쪽 및 오른쪽)은 깊은 피하 연속 발사 기술을 사용하여 주입될 수 있다. 입술밑(멘탈) 주름은 직선, 역행 또는 선행의 표피적으로 피하 스레딩(threading)을 사용하여 주입될 수도 있다.
- [0078] 치료가 완결되면, 치료된 위치는 제품이 골고루 분포되고 둘러싸는 조직의 윤곽에 일치하도록 부드럽게 마사지할 수 있다. 지나친 교정이 발생하며, 최적의 결과를 얻기 위해 너의 손가락 사이의 또는 밑에 있는 뼈에 마주하는 영역을 부드럽게 마사지한다.
- [0079] 본 조성물은 혈관(혈관내)로 주입되지 않을 수 있다. 히알루론산을 맥관구조로의 도입은 혈관을 막고, 경색(infarction) 또는 색전(embolization)을 일으킬 수 있다. 혈관 막힘 및 색전의 증상은 절차상의 부적절함 또는 주입 위치를 벗어남에 따른 고통, 주입된 영역외로 확장하고 혈관의 지류 분포를 나타낼 수 있는 즉각적인 헐썩함, 및 탁함 또는 그물 모양 외관과 같은 허혈성 조직을 반영하는 색변화를 포함한다.
- [0080] 지나치게 표피적으로 또는 다량으로 소 영역에의 주입은 가시적 및 지속적인 덩어리 및/또는 탈색을 초래할 수도 있다.
- [0081] 역행(retrograde) 기술을 이용하는 경우, 본 조성물을 바늘을 뒤로 천천히 당기면서 플런저 로드상에 편평한 압력을 적용하여 주입한다. 피부에서 지나치게 표피적으로 물질이 누출 또는 그치는 것을 방지하기 위해 바늘이 피하/피부 경계를 통과하기 전에 주입이 멈추어져야 하는 것이 중요하다. 선행 기술을 사용하는 경우, 바늘은 주입이 시작되기 전에 피하 조직에 있어야 한다.
- [0082] 바늘이 막히는 경우, 플런저 로드에 압력을 증가시키지 말고, 주입을 멈추고 바늘을 바꾼다.
- [0083] 치료된 영역이 주입 후 즉시 팽윤되는 경우, 아이스 팩을 짧은 기간 동안 위치에 적용시킬 수 있다. 대상체가 1 주 이상 지속되는 염증 반응 또는 기타 다른 부작용 생기는 것을 보고하는 경우, 의사는 적절한 치료를 사용해야 한다.
- [0084] 바람직한 구현예에서, 본 조성물은 바람직하게 약 25mg의 양으로 히알루론산 겔; 및 바람직하게 약 3mg의 양으로 인산염 완충액(pH 7.2) 중에서, 바람직하게 적당량(q.s.) 부피 1ml로, 예를 들어 1ml 단일-사용 시린지중에 미리 채워진 리도카인 염산을 포함하고, 여기서, 히알루론산 겔은 BDDE로 가교된다. 미리채워진 예를 들어 1ml 단일-사용 시린지는 2개의 단일 사용 바늘(예를 들면 27G 1/2"/27G x 13 mm 바늘)과 함께 키트(블리스터 팩)중에 포함될 수 있다. 시린지의 내용물은 습열에 의해 살균될 수 있다. 단일-사용 바늘은 방사선에 의해 살균될

수도 있다.

- [0085] 본 조성물은 얼굴 볼륨, 예를 들면, 턱 및 아래턱에서 복원 및 창출을 위해 고려된 주사가능한 임플란트이다. 리도카인의 존재는 치료 동안 대상체의 고통을 줄이는 수단이다.
- [0086] **실시예 1**
- [0087] **본 발명의 구현예에 따른 주사가능한 임플란트의 제조**
- [0088] 약 0.9 MDa의 분자량을 갖는 히알루론산 나트륨(NaHA)(0.9g)의 미리건조된 화이버를 제1 용기로 덜어냈다.
- [0089] 약 0.3 MDa의 분자량을 갖는 NaHA(0.1g)의 미리건조된 화이버를 제 2 용기로 덜어냈다.
- [0090] NaHA의 2개의 다른 등급을 합치고, 1% 수산화나트륨 용액중에 희석시키고, 실질적으로 균질한 알칼리성 HA 겔을 얻기 위해 20℃ 내지 50℃에서 1 내지 2시간 동안 혼합시켰다.
- [0091] 별도의 용기에, 선택된 가교제, 1,4-부탄디올 디글리디리 에테르(BDDE)를 1% 수산화나트륨 용액으로 희석시켜 최종 농도 10% BDDE(wt/wt)로 했다.
- [0092] 알칼리성 HA 겔에 10%(wt/wt) BDDE(이전에 제조된 BDDE 용액)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 기계적으로 균질화시켰다.
- [0093] 이어서, 상기 혼합물을 3 내지 4.5시간 동안 50℃에서 유지시켰다.
- [0094] 얻어지는 가교된 HA 폴리머를 이어서 pH를 안정화하기 위해 염산을 함유한 인산염 완충액(PB)중에 담지시켰다.
- [0095] 그렇게 얻어진 가교된 HA폴리머를 정제된 하이드로겔을 제공하기 위해 미반응된 가교제 및 HA를 제거하기 위해 인산염 완충액 욕조중에 담지시켰고, 여기서 가교도는 약 6.5%이다.
- [0096] 선택적으로, 고분자량을 갖는 건조 HA 물질은 미가교된 HA 겔을 얻기 위해 인산염 완충액 1리터중에서 수화된다. 이 미가교된 HA 겔은 전체 HA 농도의 최대 5%(w/w)를 나타내도록 가교된 HA 조성물에 첨가될 수 있다.
- [0097] 얻어진 하이드로겔은 이어서 최종 균질성을 보장하기 위해 기계적으로 균질화되고, 오토클레이브에서 살균된 시린지로 패키징된다.
- [0098] 얻어진 겔은 미세한 게이지 바늘(예를 들면 27 게이지)를 통해 피하로 또는 골막위로 투여될 수 있는 주사가능한 조성물이다. 상기 조성물은 본 명세서에서 설명된 바와 같이 얼굴의 볼륨, 예를 들면 사람의 턱, 아래턱 또는 코에서 복원, 윤곽형성 또는 창출화에 유용하다.
- [0099] 본 발명의 하나의 양태에서 환자의 얼굴 프로파일을 개선시키는 방법이 제공된다. 예를 들면 일부의 구현예에서, 얼굴의 G-Sn-Pog 얼굴 앵글을 변화시키는, 예를 들면 얼굴의 G-Sn-Pog 얼굴 앵글을 증가시키는 방법이 제공된다. 예를 들면, 일부의 구현예에서 치료 방법은 환자에서의 후퇴 턱을 교정하기 위하여 제공된다. 본 발명의 일부의 구현예에서, 환자는 약 165° 미만의 초기 예비-치료 G-Sn-Pog 얼굴 앵글을 치료했다. 이 치료 후, 환자는 증가된 G-Sn-Pog 얼굴 앵글, 즉 초기 예비-치료 얼굴 앵글보다 큰 얼굴 앵글을 갖는다. 하나의 구현예에서, 환자는 투여 단계 후 약 169° 또는 그 이상의 G-Sn-Pog 앵글을 갖는다. 상기 G-Sn-Pog 앵글은 통상적인 설비를 이용하여 측정될 수 있으며, 예를 들어 계산은 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글의 계산식에 기초하여, 예를 들어 캔필드(Canfield) 사이언티픽 페이스얼 이미징 설비를 사용하여 될 수 있다. 도 1은 환자의 G-Sn-Pog 앵글을 계산하기 위한 얼굴 프로파일 및 랜드마크를 보여주며, 이것은 공지된 방법을 사용하여 턱 후퇴의 존재 및/또는 정도를 진단 또는 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0100] 상기 방법은 일반적으로 환자의 얼굴의 적어도 하나의 치료 영역에 유효량의 BDDE-가교된 히알루론산(HA), 약 6.5% 또는 약 10%의 가교도를 갖고, 20 mg/g보다 큰 HA 농도를 갖는 HA를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함된다.
- [0101] 일부의 구현예에서, 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 설명된 바와 같은 조성물을 환자의 얼굴의 적어도 하나의 치료 영역으로 골막위로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 환자는 145° 내지 165° 의 G-Sn-Pog 얼굴 앵글을 갖는다. 얼굴 앵글 값은 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 또는 다른 기술을 사용하는 계산식에 기초될 수도 있다. 일부 구현예에 따르면, 투여 단계는 치료 전, 예를 들면 투여 단계 바로 직전 환자의 G-Sn-Pog 얼굴 앵글에 상대적으로 증가된 G-Sn-Pog 앵글을 갖는 환자를 초래한다. 일부의 구현예에서, 환자는 투여 단계 후 적어도 약 3개월, 또는 보다 바람직하게 적어도 약 6개월, 예를 들어 약 9개월 내지 약 24

개월의 기간동안 증가된 G-Sn-Pog 앵글을 갖는다. 예를 들면, 환자는 투여 단계 후 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 9개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 18개월 또는 적어도 약 24개월 동안 증가된 G-Sn-Pog 앵글을 갖는다.

[0102] 일부의 구현예에서, 치료 영역은 아래턱점, 턱밑마디, 왼쪽 군턱앞고랑, 오른쪽 군턱앞고랑, 및 입술밑 주름으로 이루어진 군에서 선택된 영역이다. 상기 치료는 조성물을 2개 이상의 치료 영역으로 투여하는 단계를 포함할 수도 있다. 상기 투여는 치료 영역 마다 약 0.5ml 내지 약 3.0ml의 양으로 조성물을 골막위로 또는 피하로 주입하는 단계를 포함한다. 일부의 구현예에서 소정의 치료 영역으로 주입된 양은 2.0ml을 넘지 않는다. 일부의 구현예에서, 단일 치료 섹션에서 주입된 전체 양은 전체 치료 영역에 대해 2.0ml 내지 약 6.0ml, 예를 들면, 약 2.5ml, 약 3.0ml, 약 3.5ml, 약 4.0ml, 약 4.5ml, 약 5.0ml, 약 5.5ml, 또는 약 6.0ml이다. 일부의 구현예에서, 단일 치료 섹션으로 투여된 양은 약 4.0ml 또는 미만이다.

[0103] **턱 및 아래턱에서 볼륨의 복원 및 창출**

[0104] 하나의 양태에서, 본 발명은 턱 및 아래턱에서, 예를 들면 얼굴의 특정 치료 영역을 가로질러 조각화, 형태화 및 윤곽형성로 볼륨의 복원 및 창출하기 위한 방법을 제공한다. 상기 치료 영역은 하나 이상의 아래턱점(턱의 전방 표면의 대부분 돌출 부위), 턱밑마디(턱에서의 가장 아래 지점), 왼쪽 및 오른쪽 군턱앞고랑(왼쪽 안티고니온 노치(antagonion notch) 및 오른쪽 안티고니온 노치), 및 입술밑(멘탈) 주름(아래입술과 턱 사이의 주름)을 포함할 수도 있다.

[0105] 턱의 형태 및 돌출부는 매력적이게 하는 얼굴의 비율 밸런스에 기여한다. 돌출 부족 턱은 일반적으로 "약한 턱"으로 표현되고, 우세한 턱은 "강한 턱"으로 표현되며, 개성의 강함을 내포한다. 여러 연구에서는 평균 비율을 갖는 얼굴이 가장 매력적으로 보여지고, 작은 턱을 포함하는 어린애의 이목구비는 여자에게 매력적인 것을 방해하며, 강한 턱 및 아래턱은 남자에서 매력적인 것을 방해한다. 턱의 외관은 인지된 매력의 결정자이며, 개인의 심리사회적 웰빙에 영향을 미칠 수 있다.

[0106] 평균 비율은 인구에서 얼굴 프로파일의 대표의 분석에 의해 판단되며, 코, 입술 및 턱밑마디 사이의 거리 및 앵글을 포함한다. 여러개의 연조직 랜드마크는 평균 얼굴 피라미터로부터 턱 돌출 및 후퇴 편차를 측정하고 진단하기 위해 두부 측정법(cephalometric) 분석을 사용하였다. 상부 얼굴 및 선행 하부 얼굴 구성요소의 교착점 및 미간(glabella), 비하점(subnasale), 및 아래턱점(G-Sn-Pog)에서의 지점에 의해 형성된 앵글이 인구집단중에서 공통 평균 턱 돌출을 이해하기 위해 광범위하게 분석되었다. 벌스톤 앵글(Burstone angel)(도 2)는 평균 턱에 대한 대략 169° 로 정의되고, 근사치 앵글(168° 내지 169°)은 여러 연구로 확인되고 있다.

[0107] 증가적으로, 평균 턱으로부터 편차는 얼굴의 비매력(unattractiveness)으로 인식되게 한다. 얼굴 프로파일과 매력의 인식 사이의 관계를 분석하는 것은 턱의 중요성(prominence)이 이 인식에서 중요한 역할을 함을 보여준다. 턱 중요성 정도 및 매력 사이의 관계를 이해하기 위해, 이상적인 프로파일 이미지로부터 2-mm 증가로 변경된 일련의 프로파일 이미지를 예비치료 턱교정 환자, 임상의 및 비전문가 그룹에 보여졌다. 대상자들에게 매우 매력적이지 않음 내지 매우 매력적임을 7-점 리케르트 척도로 각 이미지에 등급을 매기도록 요청했다. 인식된 매력의 등급은 턱 후퇴의 각 2mm에 대해 리케르트 척도에서 평균 0.15 감소했고, 4mm의 변화후에 명백해졌다. 수술이 요구되는 턱 후퇴의 정도는 환자 및 임상의에 대해서는 11mm이고, 비전문가에게 10mm이다. 가장 매력적인 이미지는 실제 수직선에 남아있는 연조직 아래턱점을 갖는 이상적인 턱교정 프로파일을 보여준 것이다.

[0108] **실시예 2**

[0109] **턱 후퇴 또는 약한 턱을 갖는 대상체에서 G-Sn-Pog 얼굴 앵글을 증가시키는 방법.**

[0110] 본 발명의 조성물은 주사가능한 임플란트로서 32살 남성 환자의 턱 및/또는 아래턱에 피하 또는 골막위 주사에 의해 투여되었다. 환자는 그가 "약한 턱"을 가지고 있음을 불평했다. 의사는 환자의 얼굴 앵글을 측정하고, 약 150° 의 G-Sn-Pog 앵글을 결정하였고, 이것은 실질적으로 평균 턱의 전통적인 벌스톤 앵글(대략 169°)보다 낮았다. 상기 측정은 캔필드 이미징 설비 및 소프트웨어를 사용하여 얻어진 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글의 계산에 기초된다.

[0111] 의사는 환자의 턱/아래턱 후퇴가 턱 돌출부를 수평적으로 증가시키는 것과 일치하는 치료 목적을 갖고 교정할 수 있지만(프로파일 뷰에서), 턱 늘리기 또는 넓히기는 아닌 것으로 여겼다.

[0112] 의사는 그가 본 명세서에서 설명된 이식할 수 있는 조성물을 사용하여 환자에게 보다 매력적인 얼굴 프로파일과 보다 강한 아래턱 라인을 제공할 수 있다고 믿었다.

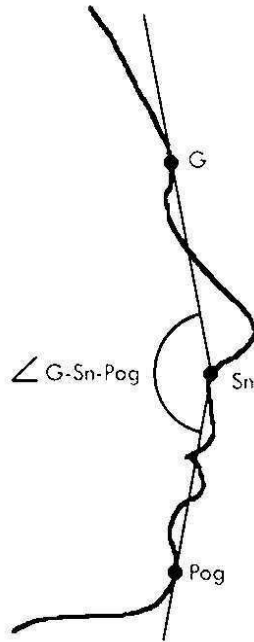
- [0113] 환자는 세번의 치료 섹션을 진행하였고, 이하에 설명된 바와 같이 초기 치료, 추가 치료 및 반복 치료를 포함한다.
- [0114] 각각의 치료를 위해, 치료 영역은 적어도 하나 이상의 다음의 치료 영역을 포함한다: 아래턱점(턱의 선행 표면에서 가장 돌출하는 지점), 턱밑마디(턱에서 가장 낮은 지점), 왼쪽 군턱 앞고랑(왼쪽 안티고니온 노치), 오른쪽 군턱 앞고랑(오른쪽 안티고니온 노치), 및/또는 입술밑 주름(아래 입술과 턱밑마디 사이의 주름).
- [0115] 의사는 임의의 치료 섹션에서 단일 치료 영역으로 2.0ml를 넘지 않게 이식하였다.
- [0116] 초기 치료는 다음과 같이 환자에게 수행되었다. 의사는 무균성의 피부 제조물을 사용하고 그의 표준 실무에 따라 마취제를 투여하였다. 얼음 및 국소적 마취의 적용은 주입시 불편함을 감소시킬 수 있다. 주입가능한 마취제는 치료 영역으로만 제한되고, 오직 평면화된 치료 영역을 왜곡하지 않게 확실히 투여하였다.
- [0117] 키트에 공급된 바늘(27 게이지 x 13 mm/ 27G ½")을 사용하여, 의사는 본 명세서에서 설명된 조성물을 턱 돌출부를 증가(프로파일 뷰에서 수평적으로)시키기 위해, 뿐만 아니라 심미적으로 조각하고, 윤곽형성하고, 형태화하기 위해 피하로 및/또는 골막위로 주사하였고, 아래턱점, 턱밑마디, 군턱앞고랑 및 입술밑(멘탈) 주름으로 치료를 제한하였다. 적합한 주입 기술은 상기에 설명되고 있다. 치료 목적은 턱 돌출을 증가(프로파일 뷰에서 수평적으로)시키고 심미적인 턱 윤곽을 성취하는 것이다. 의사는 적절한 주사 부피를 조합된 초기 및 가능한 추가 치료에 대해 최대 약 4.0ml로 결정하였다.
- [0118] 의사는 요구된 얼굴 윤곽을 성취하기 위해 위에 가로놓인 조직의 치료된 영역을 손조작으로 부드럽게 성형하였다.
- [0119] 추가 치료는 환자에 의해 요구된 경우 또는 의사의 의견이 있는 경우 초기 치료후 대략 30일에 발생하였으며, 턱 돌출 및/또는 심미적 윤곽형성에서 최적의(완전한) 증가가 초기 치료에 의해 성취되지 않았다. 추가 치료가 수행되는 경우, 조합된 전체(초기 치료 및 추가 치료)로서 투여된 조성물의 부피는 약 2.0ml 내지 약 4.0ml의 범위이다. 이 방문 동안, 의사는 임의의 국소적 반응에 대해 치료 영역을 평가하고, 임의의 기록된 증상을 논의하였다. 3D 얼굴 디지털 이미지(정면 및 프로파일 이미지)는 턱 후퇴의 앵글을 계산하기 위한 목적으로 포착하였다. 의사가 초기 치료 후 성취되지 않은 턱 돌출에서 최적(완전한)의 증가 또는 심미적 윤곽형성이 추가로 이어지는 방문을 결정하는 경우, 이어서 환자는 그가 추가 치료를 받을지를 충고받는다.
- [0120] 단일 반복 치료는 반복된 치료가 의사의 의견으로 및/또는 환자에 의해 요구되는 경우, 18개월 내지 24개월 사이의 스케줄화된 방문으로 투여되었다. 턱을 위한 주입 부피는 반복 치료에 대해 전체 부피 4.0ml를 넘지 않는다.
- [0121] 비록 본 발명이 상세한 정도로 설명되고 기술되고 있지만, 본 발명은 실시예로만 만들어진 것이며, 이하에 청구되는 바와 같이 부분들의 조합과 배치에서의 수많은 변화가 후에 청구되는 바와 같이 본 발명의 정신에 이탈됨 없이 이 분야의 기술자에 의해 의지될 수 있다.
- [0122] 다르게 표시되지 않는 이상, 성분, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 및 본 명세서 및 청구항에서 사용된 등등의 양을 나타내는 모든 수치는 "약"이라는 용어에 의해 모든 경우에서 변형될 수 있다고 이해되어진다. 따라서, 반대로 나타내지 않는 이상, 명세서 및 첨부된 청구항에서 개시된 수치적 파라미터는 본 발명에 의해 얻어질 수 있는 요구된 특성에 따라 다양해질 수 있는 근사치이다. 적어도 및 청구항의 범위에 대한 균등론의 적용을 제한하려는 시도없이, 각각의 수치 파라미터는 기록된 중요한 숫자라는 측면으로 이해되어야 하고, 일반적인 라운딩 테크닉을 적용하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0123] 본 발명의 넓은 범위를 제기하는 수치 범위 및 파라미터가 적절함에도 불구하고, 특정 실시예에서 제기된 수치값은 가능한 정밀하게 기록된다. 그러나, 임의의 수치값은 이들 각각의 테스트 측정법에서 밝혀진 표준편차로부터 필연적으로 나오는 특정 오차를 고유적으로 포함한다.
- [0124] 본 명세서에 개시된 특정 구현에는 "구성되는" 또는 "필수적으로 구성되는"이라는 표현을 사용하는 청구항에서 추가적으로 한정될 수도 있다. 청구항에서 사용된 경우, 보정마다 제출되거나 부가되든지, 이행 용어(transition term) "구성되는(consisting of)"는 청구항에서 특정되지 않은 임의의 구성요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 이행 용어 "필수적으로 구성되는(consisting essentially of)"은 특정 물질 또는 단계 및 기본 및 신규 특징에 물질적으로 영향을 미치지 않는 것들로 청구항의 범위를 한정한다. 또한 청구된 본 발명의 구현에는 본 명세서에서 고유적으로 또는 명확히 설명되고 이용될 수 있다.
- [0125] 마지막으로, 본 명세서에 개시된 발명의 구현에는 본 발명의 원리를 설명하기 위한 것으로 이해되어진다. 이용



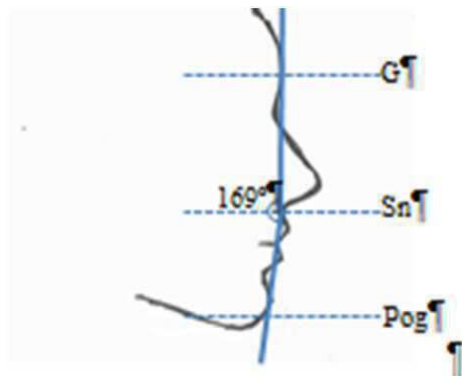
될 수 있는 다른 변형이 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 실시예에 의해 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 대안적인 배열은 본 명세서에서 교시된 것에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 이전에 보여지고 설명된 바와 같이 한정되지 않는다.

## 도면

### 도면1



### 도면2



G<sup>°</sup>=°미간, Sn<sup>°</sup>=°비하점, Pog<sup>°</sup>=°아래턱점

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 2

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 22.5 mg/g인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 22.5 mg/g인 살균된 조성물.

**【직권보정 2】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 3

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 25 mg/g인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 25 mg/g인 살균된 조성물.

**【직권보정 3】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 4

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 27.5 mg/g인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 농도는 27.5 mg/g인 살균된 조성물.

**【직권보정 4】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 5

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 가교를 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산 전체 중량에 기초하여 저분자량 HA를 70중량% 이상 함유하는 혼합물인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 가교를 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산 전체 중량에 기초하여 저분자량 HA를 70중량% 이상 함유하는 혼합물인 살균된 조성물.

**【직권보정 5】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 6

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 가교를 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산 전체 중량에 기초하여 저분자량 히알루론산 90중량% 및 고분자량 히알루론산 10중량%를 함유하는 혼합물인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 가교를 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산 전체 중량에 기초하여 저분자량 히알루론산 90중량% 및 고분자량 히알루론산 10중량%를 함유하는 혼합물인 살균된 조성물.

**【직권보정 6】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 7

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 응집성은 60 gmf 내지 200 gmf인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 응집성은 60 gmf 내지 200 gmf인 살균된 조성물.

【직권보정 7】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 8

【변경전】

제7항에 있어서, 상기 응집성은 60 gmf 내지 100 gmf인 조성물.

【변경후】

제7항에 있어서, 상기 응집성은 60 gmf 내지 100 gmf인 살균된 조성물.

【직권보정 8】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 압출력은 1 mL COC 주사기 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 7N 내지 12N인 조성물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 압출력은 1 mL COC 주사기 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 7N 내지 12N인 살균된 조성물.

【직권보정 9】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 10

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 압출력은 1 mL COC 시린지 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 8N 내지 10N인 조성물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 압출력은 1 mL COC 시린지 및 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13 mm/분에서 8N 내지 10N인 살균된 조성물.

【직권보정 10】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 11

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 마취제를 더 포함하는 것인 조성물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 마취제를 더 포함하는 것인 살균된 조성물.

【직권보정 11】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 12

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 리도카인 염산염을 더 포함하는 것인 조성물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 리도카인 염산염을 더 포함하는 것인 살균된 조성물.

【직권보정 12】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 13

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.3중량% 리도카인 염산염을 더 포함하는 것인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 전체 중량에 기초하여 0.3중량% 리도카인 염산염을 더 포함하는 것인 살균된 조성물.

**【직권보정 13】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 14

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 4% 내지 10%의 가교도를 갖는 것인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 4% 내지 10%의 가교도를 갖는 것인 살균된 조성물.

**【직권보정 14】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 15

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 4%, 6%, 6.5%, 8% 또는 10%의 가교도를 갖는 것인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 히알루론산은 4%, 6%, 6.5%, 8% 또는 10%의 가교도를 갖는 것인 살균된 조성물.

**【직권보정 15】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 16

**【변경전】**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 인산염 완충액 pH 7.2의 1ml 내에 가교된 HA 25mg과 리도카인 3mg을 포함하고, 여기서 가교된 HA는 6.5%의 가교도를 갖는 것인 조성물.

**【변경후】**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 인산염 완충액 pH 7.2의 1ml 내에 가교된 HA 25mg과 리도카인 3mg을 포함하고, 여기서 가교된 HA는 6.5%의 가교도를 갖는 것인 살균된 조성물.

**【직권보정 16】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 18

**【변경전】**

제17항에 있어서, 상기 투여 전에, 상기 환자는 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글의 계산에 기초하여 165° 미만의 미간-비하점-아래턱점(Glabella-subnasale-pogonion) 앵글을 갖는 것인 살균 조성물.

**【변경후】**

제17항에 있어서, 상기 투여 전에, 상기 환자는 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글의 계산에 기초하여 165° 미만의 미간-비하점-아래턱점(Glabella-subnasale-pogonion) 앵글을 갖는 것인 살균된 조성물.

**【직권보정 17】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 19

【변경전】

제17항에 있어서, 투여 전, 상기 환자는 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 계산식에 기초된  $145^{\circ}$  내지  $165^{\circ}$  의 미간-비하점-아래턱점 앵글을 갖는 것인 것인 조성물.

【변경후】

제17항에 있어서, 투여 전, 상기 환자는 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 계산식에 기초된  $145^{\circ}$  내지  $165^{\circ}$  의 미간-비하점-아래턱점 앵글을 갖는 것인 것인 살균된 조성물.

【직권보정 18】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 20

【변경전】

제17항에 있어서, 상기 투여는 투여전 미간-비하점-아래턱점 앵글과 비교하여 증가된 미간-비하점-아래턱점 앵글을 갖는 환자를 초래하며, 여기서 상기 미간-비하점-아래턱점 앵글은 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 계산식에 기초되는 것인 조성물.

【변경후】

제17항에 있어서, 상기 투여는 투여전 미간-비하점-아래턱점 앵글과 비교하여 증가된 미간-비하점-아래턱점 앵글을 갖는 환자를 초래하며, 여기서 상기 미간-비하점-아래턱점 앵글은 환자의 디지털 이미지로부터 유도된 얼굴 앵글 계산식에 기초되는 것인 살균된 조성물.

【직권보정 19】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 21

【변경전】

제17항에 있어서, 여기서 상기 조성물의 히알루론산 농도는 25 mg/g이고,

여기서, 조성물을 가교하기 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산의 전체 중량에 기초하여 90중량%의 저분자량 히알루론산과 10중량%의 고분자량 히알루론산으로 만들어지고,

여기서, 상기 조성물은 5Hz에서 500 Pa 내지 800 Pa 사이의 탄성 모듈러스를 갖고,

여기서, 상기 조성물은 60 gmf 내지 100 gmf 사이의 응집성을 갖고,

여기서, 상기 조성물은 1ml COC 시린지와 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13mm/분에서 8N 내지 10N 사이의 압출력을 갖는 것인 조성물.

【변경후】

제17항에 있어서, 여기서 상기 조성물의 히알루론산 농도는 25 mg/g이고,

여기서, 조성물을 가교하기 위해 사용된 히알루론산은 히알루론산의 전체 중량에 기초하여 90중량%의 저분자량 히알루론산과 10중량%의 고분자량 히알루론산으로 만들어지고,

여기서, 상기 조성물은 5Hz에서 500 Pa 내지 800 Pa 사이의 탄성 모듈러스를 갖고,

여기서, 상기 조성물은 60 gmf 내지 100 gmf 사이의 응집성을 갖고,

여기서, 상기 조성물은 1ml COC 시린지와 27G x 13mm 바늘을 사용하여 13mm/분에서 8N 내지 10N 사이의 압출력을 갖는 것인 살균된 조성물.

【직권보정 20】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 23

【변경전】

제22항에서 있어서, 환자의 턱 또는 아래턱라인으로 상기 조성물의 주입후 9개월 내지 24개월 기간 동안 환자의 턱 또는 아래턱라인에 볼륨을 채우는 것을 포함하는 조성물.

【변경후】

제22항에서 있어서, 환자의 턱 또는 아래턱라인으로 상기 조성물의 주입후 9개월 내지 24개월 기간 동안

환자의 턱 또는 아래턱라인에 볼륨을 채우는 것을 포함하는 살균된 조성물.

【직권보정 21】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 27

【변경전】

제26항에 있어서, 1mL COC 시린지 및 18G 내지 40G의 미세 게이지 바늘을 사용하여 주입되는 것을 포함하는 조성물.

【변경후】

제26항에 있어서, 1mL COC 시린지 및 18G 내지 40G의 미세 게이지 바늘을 사용하여 주입되는 것을 포함하는 살균된 조성물.

【직권보정 22】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 28

【변경전】

제26항에 있어서, 단일 치료 영역을 위해 4.0 mL 미만의 주입 부피로 주입되는 것을 포함하는 조성물.

【변경후】

제26항에 있어서, 단일 치료 영역을 위해 4.0 mL 미만의 주입 부피로 주입되는 것을 포함하는 살균된 조성물.

【직권보정 23】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 29

【변경전】

제26항에 있어서, 조합된 초기 및 추가 치료를 위해 최대 4.0mL 미만의 총 부피로 주입되는 것을 포함하는 조성물.

【변경후】

제26항에 있어서, 조합된 초기 및 추가 치료를 위해 최대 4.0mL 미만의 총 부피로 주입되는 것을 포함하는 살균된 조성물.

【직권보정 24】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 30

【변경전】

제26항에 있어서, 상기 아래턱점 및 턱밑마디는 다수의 작은 한봉지들(multiple small boluses)을 사용하여 골막위로 주입되고, 왼쪽 및/오른쪽 군턱앞고랑은 깊은 피하 연속 발사 기술을 사용하여 주입되고, 입술밑 주름은 직선, 역행 또는 선행의 표피적으로 피하 스레딩(threading)을 사용하여 주입되는 것인 조성물.

【변경후】

제26항에 있어서, 상기 아래턱점 및 턱밑마디는 다수의 작은 한봉지들(multiple small boluses)을 사용하여 골막위로 주입되고, 왼쪽 및 오른쪽 군턱앞고랑은 깊은 피하 연속 발사 기술을 사용하여 주입되고, 입술밑 주름은 직선, 역행 또는 선행의 표피적으로 피하 스레딩(threading)을 사용하여 주입되는 것인 살균된 조성물.