

명세서

발명의 명칭: 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 조성물은 온도감응성, 생체 내로 주사 가능한 성상, 및 콜라겐 재생성 효과를 가짐으로써 우수한 조직수복용 주사 주입제로 사용될 수 있다.

[2]

배경기술

- [3] 대다수의 사람은 노화로 인해 콜라겐 생성 능력이 부족해질 경우 주름이 생성되고 피부 염증이 심한 경우 진피 조직 손실 등으로 섬유아세포의 콜라겐 생성이 부족하여 진피에 변형이 생겨 송곳으로 찌른 모양이나 폭 패이는 형태가 되어 흉터가 남게 된다.
- [4] 진피 조직 손실로 인한 콜라겐 생성이 부족한 경우 주름 또는 흉터로 남는 경우가 많은데, 이와 같은 진피 조직 손실로 인한 주름 또는 흉터를 개선하기 위해 조직수복용 주사 주입제를 사용할 수 있으며, 진피 조직 복원을 위해서 생체적합성 조직수복용 주사 주입제를 사용한다.
- [5] 현재 조직수복용 주사 주입제는 안면 성형용 히알루론산 겔을 이용한 제품들이 주로 개발되었으며, 생체적합성이 우수하고 생체 내 재흡수가 일어나기 때문에 많이 사용되고 있다. 그러나 히알루론산 겔은 진피 조직 내에 콜라겐 생성 자극 기능이 없고 입자 크기가 크며 점도가 높은 특징을 가지고 있다. 이러한 특성 때문에 좁고 깊은 피부 흉터 진피에 직접 주입 시 주변 피부가 융기할 우려가 있어 적절하지 않다. 또한, 필러 뭉침현상 등의 부작용이 발생하면 히알루론산나사체를 필러 시술 부위에 주사하여 기존 히알루론산을 분해하는 시술을 진행해야 하며, 필러 시술 부위에 심한 멍이나 붓기가 발생한다.
- [6] 한편, 기존 안면 성형용 합성고분자인 폴리카프로락톤 또는 폴리락티산을 이용한 조직수복용 주사 주입제는 투여 시 뭉침과 비염증성 결절 등의 부작용 우려 때문에 깊은 주름의 피하에 주입하도록 권장하고 있으며, 부작용이 발생하면 수술을 통해 제거하여야 하는 문제점이 있다. 또한, 기존 폴리카프로락톤 또는 폴리락티산을 이용한 조직수복용 주사 주입제는 체내 생분해성 기간이 12개월에서 24개월로 체내에 잔류하는 특징이 있는데, 이러한 특징으로 인해 상기 폴리카프로락톤 또는 폴리락티산을 피하에 적용하였을 때 지속적인 조직수복효과를 나타내지만, 피내(intraderal) 적용시 육아종이 발생하는 문제점이 제기된다.
- [7] 상기 폴리카프로락톤 기반 조직수복용 조성물 또는 주사 주입제와 관련하여, 한국공개특허 제10-2020-0158100호는 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체

적합성 고분자의 중합체를 미세입자로 제조한 조직수복용 조성물을 제시하고 있으나, 온도가 증가하면 점도가 증가하는 제형에 대해 보고하고 있으며, 한국공개특허 제10-2015-0053181호는 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중합체를 미세입자로 제조한 온도감응성 조직수복용 조성물을 제시하고 있으나, 30°C 이하에서는 겔 형태이지만 30°C 이상에서는 점도가 증가하여 졸 형태를 가지는 특징을 가지고 있어 진피 소실 부위 피부 주입 시 결절 또는 필러 뭉침 형성 등의 부작용 우려가 크므로 적절하지 않다. 또한, 한국공개특허 제10-2016-0122111호는 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중합체를 미세입자로 제조한 조직수복용 조성물을 제시하고 있으나, 20~35°C에서는 현탁액으로 존재하는 형태만 보고하며 사용 온도에 따른 성상 변화에 대한 보고는 이루어지지 않았으며, 한국공개특허 제10-2015-0010464호는 가용화제 없이 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 공중합체 마이크로 입자로 제조한 조직수복용 조성물을 제시하고 있으나, 사용 온도에 따른 성상 변화에 대한 보고는 이루어지지 않아 온도감응성에 대한 특징은 없고, 실험용 쥐 (SD rat) 피부에 주입 시 6주 후 조직에서 종괴와 같은 형태를 확인할 수 있어 조직수복을 위해서는 적절하지 않다.

- [8] 또한, 기존 조직수복용 주사 주입제의 입자는 물리적인 조직수복에 초점을 두어 점성과 탄성이 상대적으로 높게 제조되므로, 30개 이상 이상의 주사침에서는 높은 주입력이 요구되며, 주사침이 막히는 등의 기술상의 불편함을 덜고자 18~27개 이하 주사침을 사용하지만 이는 시술 시 환자에게 큰 고통을 수반한다.
- [9] 이러한 상기의 문제점을 해결하기 위해, 본 발명자들은 온도가 상승함에 따라 점도가 감소하며 작은 입자 크기를 가짐으로써 주사 주입제로 용이하게 사용될 수 있는 조직수복용 조성물을 발명하여, 본 발명을 완성하였다.
- [10] [선행기술문헌]
- [11] [특허문헌]
- [12] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2020-0158100호
- [13] (특허문헌 0002) 한국공개특허 제10-2015-0053181호
- [14] (특허문헌 0003) 한국공개특허 제10-2016-0122111호
- [15] (특허문헌 0004) 한국공개특허 제10-2015-0010464호
- [16]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [17] 본 발명은 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 우수한 효과 및 물리화학적 특성을 갖는 조직수복용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [18] 또한, 본 발명은 상기 조직수복용 조성물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[19]

과제 해결 수단

[20] 본 발명은 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물을 제공하며, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체에 포함된 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중량비는 1:1 내지 15:1 이고, 상기 공중합체의 분자량은 1,000 내지 10,000 g/mol인 것을 특징으로 한다.

[21] 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체에 포함된 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중량비는 바람직하게 2:1 내지 8:1일 수 있고, 더욱 바람직하게는 2:1 내지 4:1일 수 있다.

[22] 상기 공중합체의 분자량은 바람직하게 3,000 내지 9,000 g/mol일 수 있다.

[23] 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 조성물 내의 농도는 1 내지 50 중량%일 수 있으며, 바람직하게 5 내지 40 중량%일 수 있다.

[24] 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 입자 크기는 10 μm 이하일 수 있으며, 바람직하게 5 μm 이하일 수 있고, 더욱 바람직하게는 1 μm 이하일 수 있다.

[25] 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물은 온도가 상승함에 따라 점도가 감소하는 것일 수 있다.

[26] 상기 친수성 생체적합성 고분자는 메톡시폴리에틸렌글리콜, 디히디록시폴리에틸렌글리콜, 모노알콕시폴리에틸렌글리콜, 모노아실폴리에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[27] 상기 소수성 생체적합성 고분자는 폴리카프로락톤, 폴리글리콜산 및 이를 포함하는 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[28] 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물은 주사 제형일 수 있으며, 상기 주사 제형의 주입력은 15 N 이하일 수 있다.

[29] 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물은 피내 주입 후 12주 이내에 생분해되는 것일 수 있고, 바람직하게는 10주 이내에, 더욱 바람직하게는 2주 내지 8주 사이에 생분해되는 것일 수 있다.

[30] 본 발명의 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체는 바람직하게 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체일 수 있다.

[31]

발명의 효과

[32] 본 발명의 조성물은 우수한 생체적합성 및 콜라겐 재생성 효과를 가짐으로써 조직수복용 조성물로 사용될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 온도가 상승함에 따

라 점도가 감소하는 온도감응성 및 생체 내로 주사 가능한 우수한 성상을 가짐으로써 부작용의 우려없이 주사 제형으로 사용될 수 있다.

[33]

도면의 간단한 설명

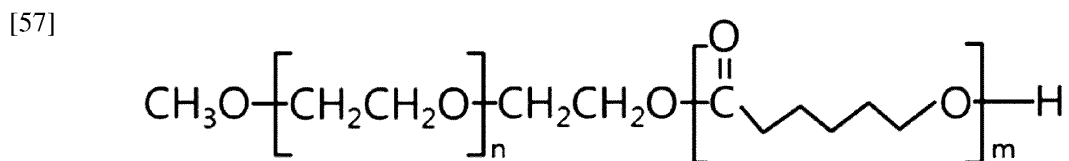
- [34] 도 1은 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체(단, n 및 m은 각각 정수를 의미한다.) 및 핵자기공명 분광법을 통한 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 중합비율의 계산 방법을 나타낸다.
- [35] 도 2는 실시예 1에 따라 제조된 조성물의 침전물 생성 여부를 나타낸다.
- [36] 도 3은 실시예 5에 따라 제조된 조성물의 농도에 따른 성상을 나타낸다.
- [37] 도 4는 실시예 1과 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물의 주사 주입제를 나타낸다.
- [38] 도 5는 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 실험용 쥐에 주입한 후 시간의 경과에 따른 피부 변화를 나타낸다.
- [39] 도 6은 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 실험용 쥐에 주입한 후 4주 후의 피부 조직을 Hemato & Eosin 염색한 결과를 나타낸다.
- [40] 도 7은 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 실험용 쥐에 주입한 후 4주 후의 피부 조직을 Masson's Trichrome 염색한 결과를 나타낸다.
- [41] 도 8은 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 실험용 쥐에 주입한 후 피부 두께를 측정된 결과를 나타낸다.
- [42] 도 9는 실시예 1에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 실험용 쥐에 주입하고, 1주, 2주, 8주 후에 피부 조직을 Hemato & Eosin 염색한 결과를 나타낸다.
- [43] 도 10은 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 실험용 쥐에 주입하고, 1주, 2주, 8주 후에 피부 조직을 Hemato & Eosin 염색한 결과를 나타낸다.
- [44] 도 11은 비교예 3 폴리카프로락톤 조직수복용 조성물을 실험용 쥐에 주입하고, 1주, 2주, 8주 후에 피부 조직을 Hemato & Eosin 염색한 결과를 나타낸다.
- [45]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [46] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시태양 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시태양 및 실시예에 한정되지 않는다.

- [47] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [48] 본 발명은 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 온도가 상승함에 따라 점도가 감소하는 것을 특징으로 한다.
- [49] 본 발명에서 "조직 수복"이란 외상, 염증, 및 노화 등의 원인으로 조직에 괴사 및 결손 등이 생겼을 때에 그 조직을 본래 상태로 되돌리거나, 얼굴 또는 신체의 주름 개선, 윤곽 개선, 조직의 부피감 형성, 또는 흉터 치유 등의 목적으로 조직을 재생하는 기전을 말한다.
- [50] 상기 조직수복용 조성물은 수용액 또는 하이드로겔일 수 있다.
- [51] 본 발명에 있어서, "친수성 생체적합성 고분자"는 수용성 용제에 대한 친화성 및 생체적합성을 가지는 고분자로서, 천연 또는 인공합성 고분자 물질 등 생물학적 활성 물질에 부가될 수 있는 인체에 유용한 모든 생체적합성 고분자를 총칭하며, 주로 약물의 용해도와 생체적합성을 개선시키는 용도로 사용되나 이에 한정되지 않는다.
- [52] 상기 친수성 생체적합성 고분자는 메톡시폴리에틸렌글리콜, 디히드록시폴리에틸렌글리콜, 모노알콕시폴리에틸렌글리콜, 모노아실폴리에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜을 포함하며, 바람직하게는 메톡시폴리에틸렌글리콜일 수 있다.
- [53] 본 발명에 있어서, "소수성 생체적합성 고분자"는 비수용성 용제에 대한 친화성 및 생체적합성을 가지는 고분자로서, 비수용성 의약품 비히클 또는 소수성 의료용 재료의 제조용도로 사용되나 이에 한정되지 않는다.
- [54] 상기 소수성 생체적합성 고분자는 폴리카프로락톤, 폴리글리콜산 및 이를 포함하는 공중합체를 포함하며, 바람직하게는 폴리카프로락톤일 수 있다.
- [55] 본 발명에서 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체는 하기의 구조를 갖는 공중합체를 의미한다.

[56] [화학식 1]



- [58] (단, 상기 n 및 m은 각각 정수를 의미한다.)
- [59] 상기 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체는 친수성 물질인 메톡시폴리에틸렌글리콜과 소수성 성분인 폴리카프로락톤의 중합 고분자인 mPEG-PCL의 회합으로 이루어지는 선형 양친매성 공중합체를 의미한다. 또한, 본 발명은 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조직수복용 조성물의 제조방법을 제공한다.

- [60] 상기 제조방법은 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자를 중합시켜 공중합체를 제조하는 단계 및 상기 공중합체를 생리식염수에 가하여 수용액을 얻는 단계를 포함한다.
- [61] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [62]
- [63] **[제조예 1]**
- [64] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **3,875g/mol**
- [65]
- [66] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(2,000g/mol) 230g과 단량체 카프로락톤(분자량: 114g/mol) 114g에 촉매를 첨가하여 120°C로 18시간 동안 중합하여 분자량 3,875g/mol인 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다. 분자량은 GPC(겔크로마토그래피)로 측정하였다.
- [67]
- [68] **[제조예 2]**
- [69] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **3,316g/mol**
- [70]
- [71] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(2,000g/mol) 220g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [72]
- [73] **[제조예 3]**
- [74] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **3,349g/mol**
- [75]
- [76] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(2,000g/mol) 290g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [77]
- [78] **[제조예 4]**
- [79] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **7,569g/mol**
- [80]
- [81] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(4,000g/mol) 230g과 단량체 카프로락톤 114g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [82]
- [83] **[제조예 5]**
- [84] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **8,464g/mol**

- [85]
- [86] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(4,000g/mol) 220g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [87]
- [88] **[제조예 6]**
- [89] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **6,426g/mol**
- [90]
- [91] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(4,000g/mol) 290g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [92]
- [93] **[제조예 7]**
- [94] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **7,721g/mol**
- [95]
- [96] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(5,000g/mol) 230g과 단량체 카프로락톤 114g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [97]
- [98] **[제조예 8]**
- [99] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **7,775g/mol**
- [100]
- [101] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(5,000g/mol) 220g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [102]
- [103] **[제조예 9]**
- [104] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **7,882g/mol**
- [105]
- [106] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(5,000g/mol) 290g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [107]
- [108] **[제조예 10]**
- [109] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **10,342g/mol**
- [110]

- [111] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(8,000g/mol) 230g과 단량체 카프로락톤 114g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [112]
- [113] **[제조예 11]**
- [114] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **9,776g/mol**
- [115]
- [116] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(8,000g/mol) 220g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [117]
- [118] **[제조예 12]**
- [119] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **11,711g/mol**
- [120]
- [121] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(8,000g/mol) 290g과 단량체 카프로락톤 72g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [122]
- [123] **[제조예 13]**
- [124] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체 **847g/mol**
- [125]
- [126] 폴리에틸렌글리콜 모노메틸에테르(400g/mol) 230g과 단량체 카프로락톤 114g을 이용하여 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체를 제조하였다.
- [127]
- [128] **[비교예 1]**
- [129] 가교 히알루론산 조직수복용 주사제
- [130]
- [131] 가교 히알루론산이 2.2% 포함된 하이드로겔 제형(1.1mL)으로, 프리필드 시린지에 충전된 조직수복용 주사제(제품명: 더채움 프리미엄 No.1, 제조사: (주)아크로스)이다.
- [132]
- [133] **[비교예 2]**
- [134] 가교 히알루론산 조직수복용 주사제
- [135]
- [136] 가교 히알루론산이 2.2% 포함된 하이드로겔 제형(1.1mL)으로, 프리필드 시린지에 충전된 조직수복용 주사제(제품명: 더채움 프리미엄 No.2, 제조사: (주)아크로스)이다.

[137]

[138] **[비교예 3]**

[139] 폴리카프로락톤 조직수복용 주사제

[140]

[141] 폴리카프로락톤 25%과 카르복시메틸셀로오스(Carboxymethyl Cellulose) 75%가 포함된 하이드로겔 제형(1mL)으로, 프리필드 시린지에 충전된 조직수복용 주사제(제품명: 엘란쎄, 제조사: Sinclair)이다.

[142]

[143] **[실시예 1]**

[144] 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물

[145]

[146] 상기 제조예 1 내지 제조예 13의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체의 농도가 각각 20%가 되도록 인산완충생리식염수를 가한 후 혼합 및 교반하여 수용액을 제조하였다.

[147]

[148] **[실시예 2]**

[149] 메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물

[150]

[151] 상기 제조예 1 내지 제조예 12의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체의 농도가 각각 30%가 되도록 인산완충생리식염수를 가한 후 혼합 및 교반하여 수용액을 제조하였다.

[152]

[153] **[실시예 3]**

[154] 메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물

[155]

[156] 상기 제조예 1 내지 제조예 12의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체의 농도가 각각 40%가 되도록 인산완충생리식염수를 가한 후 혼합 및 교반하여 수용액을 제조하였다.

[157]

[158] **[실시예 4]**

[159] 메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물

[160]

[161] 상기 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체의 농도가 각각 10%가 되도록 인산완충생리식염수를 가한 후 혼합 및 교반하여 수용액을 제조하였다.

[162]

[163] [실시예 5]

[164] 메톡시 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물

[165]

[166] 상기 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체의 농도가 각각 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 및 40%가 되도록 인산완충생리식염수를 가한 후 혼합 및 교반하여 수용액을 제조하였다.

[167]

[168] [실험예 1]

[169] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 중합비율 및 분자량에 따른 조성물의 성상 평가

[170]

[171] 상기 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 조직수복용 조성물을 유리 바이알에 3mL을 병입하고 밀봉하여 7일간 25°C 항온기에 보관한 후 침전물 생성의 여부를 육안으로 판정하였고, 침전물이 확인되는 조성물은 현탁액으로 판단하였다.

[172] 중합된 공중합체는 분자구조는 ¹H-NMR을 통해 분석하였으며, 도 1에 나타낸 바와 같이 각 신호를 확인하여 분자구조를 분석한 후 피크의 적분값을 이용하여 친수성 고분자의 분자량과 소수성 고분자의 분자량 중합비율을 산정하였다.

[173] [표1]

구분	친수성:소수성 고분자의 중합비율	분자량 (g/mol)	성상		침전물 (생성 ○, 없음 -)	
			실시예 1	실시예 2	실시예 1	실시예 2
제조예 1	3.37:1	3,875	졸	겔	-	-
제조예 4	2.16:1	7,569	겔	겔	-	-
제조예 5	3.16:1	8,464	졸	겔	-	-
제조예 6	7.02:1	6,426	졸	졸	-	-
제조예 7	16.4:1	7,721	현탁액	현탁액	○	○
제조예 10	8.14:1	10,342	현탁액	현탁액	○	○
제조예 11	23.15:1	9,776	현탁액	현탁액	○	○
제조예 12	27.8:1	11,711	현탁액	현탁액	○	○

[174] 상기 표 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 조성물 중 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물은 침전물이 생성되지 않았고, 평균 입자 크기 또한 현저하게 작은 것으로 나타났다.

[175] 따라서, 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 중합비율이 1:1 내지 15:1이고, 분자량이 1,000 내지 10,000 g/mol인 공중합체가 우수한 물리화학적 특성 및 성상을 갖는 것을 알 수 있다.

[176]

[177] [실험예 2]

[178] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 농도에 따른 조성물의 성상 평가

[179]

[180] 상기 실시예 5에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물의 농도에 따른 성상을 비교하였고, 그 결과를 하기 표 2 및 도 3에 나타내었다.

[181] [표2]

구분	농도별 성상					
	5%	10%	20%	25%	30%	40%
제조예 1	줄상	줄상	줄상	겔상	겔상	겔상
제조예 4	줄상	줄상	겔상	겔상	겔상	겔상
제조예 5	줄상	줄상	줄상	줄상	줄상	겔상
제조예 6	줄상	줄상	줄상	겔상	겔상	겔상

[182] 상기 표 2 및 도 3에 나타난 바와 같이, 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 5~40% 농도로 포함된 조성물 모두 줄(sol) 또는 겔(gel) 형태를 유지하는 것을 확인하였다.

[183] 따라서, 본 발명의 조성물은 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 농도가 5 내지 40%로 포함되는 경우 생체 내로 주사 가능한 우수한 성상을 갖는 것을 알 수 있다.

[184]

[185] [실험예 3]

[186] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물의 온도 변화에 따른 점도 평가

[187]

[188] 상기 실시예 1 및 실시예 3에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 및 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물을 유리 용기에 충전하여 각 5°C, 20°C, 25°C, 30°C, 및 35°C의 온도로 설정된 항온

수조에 20분간 담근 후 점도계(VISCO B, ATAGO)를 이용하여 점도를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[189] [표3]

구분		온도별 점도(mPa · s)				
		5°C	20°C	25°C	30°C	35°C
실시예 1	제조예 1	449	213	180	84	31
	제조예 4	36,102	10,605	9,319	1,202	948
	제조예 5	279	179	160	97	43
실시예 3	제조예 1	28,565	9,735	3,152	1,238	735
	제조예 5	15,605	3,089	2,328	968	427

[190] 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 3에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 및 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물은 온도가 상승함에 따라 점도가 감소하는 것을 확인하였다.

[191] 따라서, 본 발명의 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물은 생체 내로 주사 가능한 우수한 성상을 갖는 것을 알 수 있다.

[192]

[193] [실험예 4]

[194] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물의 주사침 주입력 평가

[195]

[196] 온도가 25°C로 유지되는 항온기에서 48시간 이상 보관한 후, 상기 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조직수복용 조성물을 프리필드 주사기에 충전한 후 26G 주사침과 30G 주사침을 각각 결속하여 주입력을 확인하였다. 주입력 측정은 압축시험기(MCT-1150, AND)을 이용하여 12 mm/min의 속도로 밀대를 미는 방식으로 측정하였다. 비교예 1 내지 비교예 3은 기존 제품에 각각 26G 주사침과 30G 주사침을 결속하여 주입력을 확인하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[197] [표4]

구분		성상	주입력(N)	
			26G	30G
실시예 1	제조예 1	겔	1.2	4.1
	제조예 4	겔	3.9	14.5
	제조예 5	줄	1.6	4.8

	제조예 6	줄	0.9	2
실시에 2	제조예 1	겔	2.6	10.2
	제조예 5	겔	2.7	8.8
	제조예 6	겔	1.3	4.8
비교예	비교예 1	겔	16	37.2
	비교예 2	겔	10.9	23
	비교예 3	겔	23	34

[198] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물은 26G 주사침과 30G 주사침 모두에서 15N 이하의 주입력을 나타내었고, 이는 비교예 1 내지 3의 조성물의 주입력보다 현저하게 낮은 수준인 것을 확인하였다.

[199] 따라서, 본 발명의 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물은 생체 내로 주사 가능한 우수한 성상을 갖는 것을 알 수 있다.

[200]

[201] [실험예 5]

[202] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물의 입도 분석

[203]

[204] 상기 실시예 1과 실시예 2에 따라 제조된 조성물의 입자 크기를 측정하기 위해 침전물이 생성되는 제조예와 침전물이 생성되지 않고 줄 또는 겔을 형성하는 군으로 구분하였다. 침전물이 생성되는 실시예 1에 따라 제조된 제조예 7, 제조예 10, 제조예 11, 및 제조예 12의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물은 Mastersizer 2000(제조사: MALVERN)을 사용하여 레이저 회절 및 산란법으로 입자 크기를 측정하였다. 침전물이 생성되지 않는 줄과 겔의 형태인 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물은 ELSZ-1000(제조사: OTSUKA ELECTRONICS)을 사용하여 동적 광산란법으로 측정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[205] [표5]

구분		성상	평균 입자 크기(μm)
실시예1	제조예 1	겔	1.0
	제조예 4	겔	0.3
	제조예 5	줄	0.7

	제조예 6	줄	0.8
	제조예 7	현탁액	14.1
	제조예 10	현탁액	21.6
	제조예 11	현탁액	33.0
	제조예 12	현탁액	25.8
실시에 2	제조예 1	겔	0.8
	제조예 5	겔	0.4
비교예	비교예 1	겔	측정되지 않음
	비교예 2	겔	측정되지 않음
	비교예 3	겔	42 (보고된 수치*)
*Kim J. (2020). Isovolemic Degradation of Polycaprolactone Particles and Calculation of Their Original Size from Human Biopsy. Plastic and reconstructive surgery. Global open, 8(6), e2866.			

[206]

[207] 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 침전물이 생성되지 않는 줄과 겔의 형태인 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 1, 제조예 4, 제조예 5, 및 제조예 6의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물은 입자의 크기가 작은 것을 확인하였으며, 비교예 3의 입자 크기와 비교하여 현저하게 작은 크기를 갖는 것을 확인하였다.

[208] 따라서, 본 발명의 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물은 생체 내로 주사 가능한 우수한 성상을 갖는 것을 알 수 있다.

[209]

[210] [실험예 6]

[211] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물의 조직수복능 평가

[212]

[213] 본 발명의 조직수복용 조성물의 피내 이식을 통한 생체적합성 평가 및 콜라겐 재생성 확인을 위해 하기와 같이 실험을 진행하였다.

[214] 실험군은 상기 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 1cc 주사기에 충전하여 30게이지 주사침을 사용하였으며(도 4 참조), 대조군으로 0.2mL의 생리식염수를 1cc 주사기에 충전하여 30게이지 주사침을 사용하였다.

[215] 상기 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물 0.2mL를 실험용 쥐(SD rat) 경배

부의 피내에 주입하였다. 주입 후 0주, 1주, 2주, 4주, 6주, 12주마다 SD rat를 희생시킨 후 주입 부위의 피부를 절개하여 피부 조직을 적출하였다. 피부 조직은 Hemato & Eosin 염색과 Masson's Trichrome 염색을 하여 조직병리학적 평가와 피부 두께, 콜라겐 재생성 등을 확인하였다. 주입 부위의 조직병리학적 평가는 하기 표 6에 나타낸 바와 같이, histologic score를 기준으로 등급을 산정하였고, 피부 두께는 염색한 피부 조직을 광학현미경(BX51, Olympus)과 디지털카메라(DP74, Olympus)로 촬영하고 cellsens 소프트웨어(Olympus)를 이용하여 측정하였으며 표피(epidermis)와 진피(dermis)만 포함하여 측정하였다.

[216] [표6]

Grade		Histologic findings
0	No inflammation	No visible reaction
1	Almost clear	Slight reaction with a few inflammatory cells
2	Mild	Clear inflammatory reaction with one or two giant cells
3	Moderate	Fibrous tissue with inflammatory cells, lymphocytes, and giant cells
4	Severe	Granuloma with encapsulated implant-clear foreign body reaction

[217] 그 결과, 조직병리학적으로 실험군과 대조군의 H&E염색 슬라이드를 평가한 결과, 전 시험기간 동안 0 또는 1 등급으로 판정되어 이물반응이 없는 것을 확인하였다.

[218] 또한, 도 5 내지 도 8에 나타낸 바와 같이, 실시예 1과 실시예 2에 따라 제조된 제 조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물이 주입된 피부 부위는 정상 조직에 비해 피부의 두께 및 진피의 밀도가 증가한 것을 확인하였으며, 이를 바탕으로 콜라겐의 재생성 또한 확인하였다.

[219]

[220] [실험예 7]

[221] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물의 생분해성 평가

[222]

[223] 본 발명의 조직수복용 조성물의 피내 이식을 통한 생분해 시간 확인을 위해 하기와 같이 실험을 진행하였다.

[224] 실험군은 상기 실험예 6과 같이 상기 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제 조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물을 1cc 주사기에 충전하여 30게이지 주사침을 사용하였고, 대조군으로는 비교예 3(제품명: 엘란쎄)에 27게이지 주사침을 사용하였다.

- [225] 상기 실험군 및 대조군 0.2mL를 실험용 쥐(SD rat) 경배부의 피내에 각각 주입하고, 주입 시점으로부터 2주, 4주, 6주, 8주마다 SD rat를 희생시킨 후 주입 부위의 피부를 절개하여 피부 조직을 적출하였다. 피부 조직은 Hemato & Eosin 염색을 하였고, 염색한 피부 조직을 광학현미경(BX51, Olympus)과 디지털카메라(DP74, Olympus)로 촬영하였는데, 주입 부위의 조직수복용 조성물 입자의 잔존 유무 및 이물(foreign body)반응 등으로 생분해성 여부를 확인하였다.
- [226] 그 결과, 도 9 및 도 10에 나타낸 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 2에 따라 제조된 제조예 5의 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체가 포함된 조성물이 주입된 피부 부위에서 조성물 주입 후 1주차와 2주차에서 관찰되는 조직수복용 조성물의 이물반응이 8주 후 확인되지 않았고, 조직수복용 조성물 입자도 확인되지 않았다.
- [227] 반면, 비교예 3의 폴리카프로락톤 기반 조직수복용 조성물의 경우, 1주차와 2주차에서 관찰되는 이물반응이 8주 후까지 확인되었고, 조직수복용 조성물 입자도 지속적으로 확인되었다(도 11).
- [228] 따라서, 본 발명의 조성물은 우수한 체내 생분해성을 갖는 것을 알 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체를 포함하는 조성물에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체에 포함된 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중량비가 1:1 내지 15:1이고, 상기 공중합체의 분자량이 1,000 내지 10,000 g/mol인 것을 특징으로 하는, 조직수복용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체에 포함된 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중량비가 2:1 내지 8:1인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 공중합체의 분자량이 3,000 내지 9,000 g/mol인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체에 포함된 친수성 생체적합성 고분자와 소수성 생체적합성 고분자의 중량비가 2:1 내지 4:1인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 조성물 내의 농도가 1 내지 50 중량%인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 조성물 내의 농도가 5 내지 40 중량%인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 입자 크기가 10 μm 이하인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 입자 크기가 5 μm 이하인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체의 입자 크기가 1 μm 이하인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 조성물은 온도가 상승함에 따라 점도가 감소하는 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자는 메톡시폴리에틸렌글리콜, 디히드록시폴리에틸렌글리콜, 모노알콕시폴리에틸렌글리콜, 모노아실폴리에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.

- [청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 소수성 생체적합성 고분자는 폴리카프로락톤, 폴리글리콜산 및 이를 포함하는 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 조성물은 주사 제형인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 상기 주사 제형의 주입력은 15 N 이하인 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 15] 제13항에 있어서, 상기 조성물은 피내 주입 후 12주 이내에 생분해되는 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 16] 제13항에 있어서, 상기 조성물은 피내 주입 후 10주 이내에 생분해되는 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 17] 제13항에 있어서, 상기 조성물은 피내 주입 후 2주 내지 8주 사이에 생분해되는 것을 특징으로 하는 조직수복용 조성물.
- [청구항 18] 제1항에 있어서, 상기 친수성 생체적합성 고분자 및 소수성 생체적합성 고분자 공중합체는 메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤 공중합체인 것을 특징으로 하는, 조직수복용 조성물.