

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6886518号  
(P6886518)

(45) 発行日 令和3年6月16日(2021.6.16)

(24) 登録日 令和3年5月18日(2021.5.18)

|                         |               |
|-------------------------|---------------|
| (51) Int.Cl.            | F I           |
| A 6 1 L 27/18 (2006.01) | A 6 1 L 27/18 |
| A 6 1 L 27/56 (2006.01) | A 6 1 L 27/56 |
| A 6 1 L 27/58 (2006.01) | A 6 1 L 27/58 |
| A 6 1 L 27/20 (2006.01) | A 6 1 L 27/20 |
| A 6 1 L 27/24 (2006.01) | A 6 1 L 27/24 |

請求項の数 7 (全 13 頁)

|                    |                               |           |  |
|--------------------|-------------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号          | 特願2019-531828 (P2019-531828)  | (73) 特許権者 | 511285358  |
| (86) (22) 出願日      | 平成29年8月10日 (2017.8.10)        |           | サムヤン バイオファーマシューティカルズ コーポレーション                    |
| (65) 公表番号          | 特表2020-501702 (P2020-501702A) |           | SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION           |
| (43) 公表日           | 令和2年1月23日 (2020.1.23)         |           | 大韓民国 03129 ソウル, チョンノグ, チョンノロ 33 ギル 31            |
| (86) 国際出願番号        | PCT/KR2017/008704             | (74) 代理人  | 110002837  |
| (87) 国際公開番号        | W02018/110792                 |           | 特許業務法人アスフィ国際特許事務所                                |
| (87) 国際公開日         | 平成30年6月21日 (2018.6.21)        | (72) 発明者  | キム, ジンス  |
| 審査請求日              | 令和1年8月9日 (2019.8.9)           |           | 大韓民国 21335 インチョン, プビョンノグ, カルウォルソロ, 26, ナンバー3-601 |
| (31) 優先権主張番号       | 10-2016-0169309               |           |  |
| (32) 優先日           | 平成28年12月13日 (2016.12.13)      |           |  |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 韓国 (KR)                       |           |  |
| (31) 優先権主張番号       | 10-2017-0099514               |           |  |
| (32) 優先日           | 平成29年8月7日 (2017.8.7)          |           |  |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 韓国 (KR)                       |           |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性高分子の多孔性微粒子、及びそれを含む高分子フィルター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を満足する生分解性高分子の多孔性微粒子：

- i) 球状 (spherical)、
- ii) 粒子径が 10 ~ 50 μm、
- iii) 直径 0.1 ~ 10 μm の気孔、及び
- iv) 多孔率が 10 ~ 20 %、
- D<sub>10</sub> が 20 μm より大きく、
- D<sub>90</sub> が 60 μm より小さく、

下記式で計算される SPAN 値が 0.8 未満である：

$$SPAN 値 = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$$

式中、D<sub>10</sub>、D<sub>50</sub>、D<sub>90</sub> は、粒子の累積分布における最大値のそれぞれ 10 %、50 %、90 % に対応するサイズ値であり、サイズ毎に粒子の相対的累積量を曲線で示す粒度分布曲線を測定及びプロットして、10 個のフラクションに分割したとき、それぞれ 1 / 10、5 / 10、9 / 10 に対応する粒子サイズとして表される；

及び 1 つ以上の生体適合性キャリア；を含む、高分子フィルター。

【請求項2】

生分解性高分子が、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、ポリ(乳酸-グリコール酸共重合体)、ポリ(ジオキサノン-カプロラクトン共重合体)、ポリ(乳酸-カプロラクトン共重合体)、及びそれらの誘導体、並びにそれらの

共重合体よりなる群から選ばれる 1 種以上であることを特徴とする請求項 1 に記載の高分子フィラー。

【請求項 3】

生分解性高分子の数平均分子量 (Mn) が、10,000 ~ 1,000,000 g/mol であることを特徴とする請求項 1 に記載の高分子フィラー。

【請求項 4】

生体適合性キャリアが、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、デキストラン、コラーゲン、及びそれらの組み合わせから選ばれることを特徴とする請求項 1 に記載の高分子フィラー。

【請求項 5】

高分子フィラー 100 重量%に対して、生分解性高分子の多孔性微粒子の含量が 10 ~ 50 重量%であり、生体適合性キャリアの含量が 50 ~ 90 重量%であることを特徴とする請求項 1 に記載の高分子フィラー。

【請求項 6】

注射製剤用に製造されることを特徴とする請求項 1 に記載の高分子フィラー。

【請求項 7】

シワ改善、顔面整形術、又はボディー整形術に使用されることを特徴とする請求項 1 に記載の高分子フィラー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生分解性高分子の多孔性微粒子、及びそれを含む高分子フィラーに関する。

【背景技術】

【0002】

これまで多くの人々は健康な生活を望んでいたが、高齢化時代の到来につれて、健康的な生活に加えて美しい人生も望んでいる。美しい人生を望む人々が増えるにつれて、関連する様々な製品が市場に登場している。

【0003】

老化を予防及び治療するための製品は、食品、医薬品、化粧品などの様々な分野で市場に出回っている。これらの中で、ボツリヌス毒素及びフェイシャルフィラーは医薬品分野における代表的な製品である。ボツリヌス毒素は、当初は筋肉弛緩目的で使用されていたが、現在は美容目的のために、顔面シワ改善のための形態として大々的に使用されている。また、コラーゲン及びヒアルロン酸などのような安全で生体吸収性があり、皮膚のボリュームを充填する薬剤として使用できるフィラーに対する市場が急激に拡大している。

【0004】

フィラー製品は、開発の過程に応じて以下の 4 世代に分類される。

【0005】

1 世代のフィラーは、動物から抽出したコラーゲン成分を使用した。しかし、コラーゲンに対するアレルギー反応を引き起こし、その保持期間は 1 ~ 3 カ月と短かった。従って、このフィラーは現在殆ど使用されていない。

【0006】

2 世代のフィラーは、ヒアルロン酸成分のフィラーであり、今では市場の 90% のシェアを占めている。ヒアルロン酸は、人体の関節液、軟骨、皮膚などに存在する安全な成分である。しかし、非架橋ヒアルロン酸は、皮下注射後 1 日以内に分解されてしまい、効果がない。従って、多くの製造業者は、ヒアルロン酸を架橋して 1 ~ 1.5 年間効果を発揮するフィラーを製造している。このとき、架橋のために使用される架橋剤の量が増加するにつれて、人体に毒性を誘発する可能性があるため、使用した架橋剤を完全に除去する技術が重要である。

【0007】

3 世代のフィラーは、生体内で分解されにくい物質で製造されたカルシウムフィラーと

10

20

30

40

50

永久的に分解されないポリメチルメタクリレート（PMMA）フィラーを含む。カルシウムフィラーは分解しにくいので、施術をうまく行えば、効果が長期間持続されるというメリットがある。しかし、施術後の効果が不十分な場合、注入した原料が完全に生分解されるまで長期間かかるというデメリットがある。PMMAフィラーは、永久的な効果を期待できるが、施術が上手くいかないと、その除去が困難であるというデメリットがある。また、人体内に長期間残留し、副作用を引き起こす可能性が高いため、市場から排斥される可能性がある。

#### 【0008】

4世代のフィラーは、生分解性高分子を用いたフィラーであり、現在、市場で脚光を浴びている。製品自体の体積によって皮膚のポリウムを保持するヒアルロン酸フィラーとは異なり、生分解性高分子フィラーは、高分子が分解されるときにコラーゲンの生成を誘導し、その結果、自然にポリウムを回復させて保持する。保持時間は、高分子の分子量によって制御することができ、現在市販されている製品は1～4年の長期間に渡ってポリウムを保持することができる。しかし、初期ポリウムは施術後1週間以内に急激に減少し、4週～6カ月の間にポリウムが徐々に上昇するという欠点がある。

10

#### 【0009】

特許文献1は、ポリカプロラクトンポリマーを溶媒に可溶化した可溶化ポリカプロラクトンポリマーを、界面活性剤を含む、20～約10,000cPの粘度を有する液体と混合する工程；得られた溶液からポリカプロラクトン含有微小粒子を形成する工程；を含むポリカプロラクトン含有微小粒子の製造方法、及び上記製造方法によって得られた微小粒子を開示しており、この微小粒子は、少なくともi)5～200μm範囲の直径、ii)均一な密度、形態、及び含量、iii)実質的に球状の微小球体、及びiv)平滑な表面という特徴を有している。しかし、このような微小粒子は、柔らかく平滑な表面を有するが、それを用いて製造されたフィラーは、施術後1週間以内に初期ポリウムが急激に減少し、4週～6カ月の間にポリウムが徐々に上昇するという欠点がある。

20

#### 【0010】

特許文献2は、多孔性の生分解性高分子微粒子、及び温度感受性、相転移性、生体適合性高分子の水溶液を含み、インビトロでゲル相に変換される注射剤を開示している。上記注射剤は、体内注入後、尿失禁治療用の増量剤又はフィラーとして使用される。上記生分解性高分子微粒子は、多孔率が80～96%、その孔径が25～500μm、粒径が100～5,000μmの範囲であり、粒径が大きいため、注射が非常に困難であり、顔面適用への使用は殆ど不可能である。

30

#### 【0011】

従って、生体親和性があり、コラーゲン生成を誘導し、保持期間を長く多様に制御することができる生分解性高分子材料であって、従来のヒアルロン酸フィラーのように施術直後からポリウムを保持できるだけでなく、粒子径が小さくて、細い注射針で注射可能なため、注射後に患者が感じる痛みと異物感を最小限に抑えることができる高分子フィラーに対して長年のニーズがある。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

40

#### 【0012】

【特許文献1】韓国特許第1517256号

【特許文献2】韓国特許第1142234号

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0013】

本発明は、従来のフィラー製品における上記問題を解決することを目的としており、人体への注入後にコラーゲン生成を誘導し、長い保持期間を有する生分解性高分子材料であり、それと同時に、従来のヒアルロン酸フィラーのように施術直後からポリウムを保持することができ、細い注射針で注射が可能となるように小さな粒径を有し、それによって

50

、注射後に患者が感じる痛みと異物感を最小限に抑えることができる高分子フィラーの提供を技術的課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の一態様は、以下を満足する生分解性高分子の多孔性微粒子を提供する：

- i) 球状 (spherical)、
- ii) 粒子径が  $10 \sim 200 \mu\text{m}$ 、
- iii) 直径  $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$  の気孔、及び
- iv) 多孔率が  $5 \sim 50\%$ 。

【0015】

本発明の他の態様は、上記生分解性高分子の多孔性微粒子；及び1つ以上の生体適合性キャリア；を含む、高分子フィラーを提供する。

【発明の効果】

【0016】

本発明の高分子フィラーは、上記多孔性高分子粒子による。その結果、当該高分子の体積によって同じ質量に対して従来製品よりも大きな体積を有することができ、施術直後にも、ボリューム保持効果を提供することができる。

【0017】

本発明の高分子フィラーは、従来の高分子フィラーと同様に、高分子微粒子とキャリアとを混合して使用される。従来品と同様にキャリアが先に吸収されるが、残存する高分子が徐々に生分解されながら周辺組織の自己コラーゲン生成を長期間に渡って誘導し、ヒアルロン酸フィラーよりも長い保持期間を発揮する。また、本発明による多孔性微粒子高分子フィラーは、従来の高分子フィラーよりも高分子自体の体積が大きいため、キャリアの最初の吸収に関わらず、ボリューム減少の悪影響が殆どない。さらに、多孔性粒子の多孔率を制御して施術直後のボリューム減少率を調節することにより、所望のボリュームにすることができる。

【0018】

従って、本発明による生分解性高分子フィラーは、粒径及び多孔率に応じて、ヒトに使用されるフィラーとして、顔面を含む人体の様々な部位に使用することができる。さらに、細かい注射針で注射できる程に粒径が小さいため、注射後に患者が感じる痛みと異物感を最小限に抑えることができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】本発明による生分解性高分子フィラーに使用される、生分解性高分子の多孔性微粒子の具体例における走査電子顕微鏡 (SEM) 写真である。

【図2】本発明の比較例1における微粒子の走査電子顕微鏡 (SEM) 写真である。

【図3】本発明の比較例2における微粒子の走査電子顕微鏡 (SEM) 写真である。

【図4】本発明の実施例1及び比較例1における微粒子の粒径と分布を示す図である。

【図5】本発明の実施例1で製造した高分子フィラーと比較例1のフィラーをラットに注入後、注入部位を撮影した写真である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、本発明をさらに詳細に説明する。

【0021】

本発明の高分子フィラーは、生体適合性及び生分解性を有するポリマーから製造された、生分解性高分子の多孔性微粒子を使用する。本発明において、生分解性高分子の多孔性微粒子を製造するために使用できる生分解性高分子は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、ポリ(乳酸-グリコール酸共重合体)、ポリ(ジオキサノン-カプロラクトン共重合体)、ポリ(乳酸-カプロラクトン共重合体)、及びそれらの誘導體、並びにそれらの共重合体よりなる群から選ばれる1種以上であってもよ

10

20

30

40

50

い。好ましくは、ポリ(乳酸)又はポリ(カプロラクトン)、特に好ましくは、ポリ(カプロラクトン)である。

【0022】

また、ファイラー保持期間を2年以上維持するための、上記生分解性高分子の数平均分子量(Mn)は、好ましくは10,000~1,000,000g/mol、より好ましくは10,000~100,000g/molの範囲である。

【0023】

上記生分解性高分子の多孔性微粒子の粒径は、注射が可能となるように、注射針の直径より小さくすべきである。また、粒子の形態は患者に苦痛を生じさせず、接触しても感じないように、実質的に球状の形態である。

10

【0024】

一具体例において、上記生分解性高分子の多孔性微粒子の粒径(粒子径)は、通常、200μm以下であってもよく、生体組織内でマクロファージによる貪食作用を受けないように10μm以上の直径を有することが好ましい。好ましい具体例において、生分解性高分子の多孔性微粒子は、10~100μm未満、より好ましくは10~80μm、さらに好ましくは10~50μm、最も好ましくは20~40μmの直径を有する。

【0025】

好ましい具体例において、生分解性高分子の多孔性微粒子は、粒度分布の基準として、 $d_{10}$ が20μmより大きく、 $d_{90}$ は100μmより小さく、好ましくは、 $d_{10}$ は20μmより大きく、 $d_{90}$ は60μmより小さく、より好ましくは、 $d_{10}$ は25μmより大きく、 $d_{90}$ は40μmより小さい。

20

【0026】

また、好ましい具体例において、生分解性高分子の多孔性微粒子は、粒子の均一な分布を示すSPAN値が1未満、好ましくは0.8未満、より好ましくは0.6未満、でなければならない。SPAN値は、粒子分布が広くなるにつれて大きくなり、粒径分布が狭くなるにつれて0に近くなる。SPAN値は下数式で計算される。

【0027】

【数1】

$$\text{span} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

30

・ $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ の定義：粒子の累積分布における最大値のそれぞれ10%、50%、90%に対応するサイズ値であり、サイズ毎に粒子の相対的累積量を曲線で示す粒度分布曲線を測定及びプロットして、10個のフラクションに分割したとき、それぞれ1/10、5/10、9/10に対応する粒子サイズとして表される。

【0028】

本発明に用いられる生分解性高分子の多孔性微粒子は、多孔性であるため、多孔率に応じて同じ質量当たりの体積が大きくなる。

40

【0029】

一具体例で、上記生分解性高分子の多孔性微粒子の多孔率は、5~50%、好ましくは10~50%、より好ましくは10~30%であってもよい。

【0030】

本発明において、「多孔率」は、下記式により求められる。

多孔率 = (多孔性高分子微粒子の体積 - 非多孔性高分子微粒子の体積) / 多孔性高分子微粒子の体積 × 100

【0031】

本発明による生分解性高分子の多孔性微粒子の孔径(直径)は、0.1μm~20μm、好ましくは0.1~10μmであってもよい。

50

## 【0032】

このような生分解性高分子の多孔性微粒子の製造方法としては、乳化法、溶媒蒸発法、沈殿法などの当分野で一般的な方法を用いることができ、本発明はこれに限定されない。

## 【0033】

本発明の高分子フィラーに含まれる生分解性高分子の多孔性微粒子の量は、高分子フィラー100重量%に対して、通常10～50重量%、より具体的には10～30重量%であってもよく、所望の注射部位での所望のボリューム効果に応じて調節することができる。

## 【0034】

本発明の高分子フィラーは、1つ以上の生体適合性キャリアも含む。このようなキャリアは、注射後、通常1日～6カ月以内に体内に吸収される。

## 【0035】

一具体例において、上記生体適合性キャリアとして、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、デキストラン、コラーゲン、及びそれらの組み合わせから選ばれるものを使用することができる。

## 【0036】

本発明の高分子フィラーに含まれる生体適合性キャリアの量は、高分子フィラー100重量%に対して、通常、50～90重量%、より具体的には70～90重量%であってもよい。

## 【0037】

上記生体適合性キャリアは、上記成分以外に、注射製剤に通常含まれる添加剤成分、例えば、グリセリンなどの潤滑剤、リン酸緩衝液などをさらに含んでもよい。

## 【0038】

本発明の高分子フィラーは、好ましくは注射製剤であってもよい。本発明の高分子フィラーの注射製剤は、滅菌注射器又は滅菌バイアルに収納して提供ことができ、前処理を必要としないため使用の利便性が高く、注入後、所定時間に100%生分解されるので、生体組織内に異物が残らず安全であり、動物由来の物質を一切含まないためアレルギー反応を引き起こさない。

## 【0039】

さらに、本発明の高分子フィラーは、従来の製品（例えば、高分子含有量30%）と比較して、同じ量の高分子でより大きな体積効果を提供できるので、キャリアが吸収されると、ボリューム効果をさらに維持することができる。従って、本発明の高分子フィラーは、シワ改善、顔面整形術、又はボディー整形術用に好ましく用いることができる。

## 【0040】

以下の実施例によって、本発明をさらに詳細に説明する。しかし、以下の実施例は、本発明を説明することのみ意図しており、いかなる方法においても本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

## 【実施例】

## 【0041】

## 実施例1

数平均分子量50,000g/molのポリカプロラクトン（PCL）を用いて、直径20～40μmの生分解性高分子の多孔性微粒子（多孔率：10%）を膜乳化法で製造した。即ち、生分解性高分子PCL1gと多孔形成のためのテトラデカン0.2gを塩化メチレン20gに溶解し、PVA水溶液中で均一に混合して、多孔率10%の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

## 【0042】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース3重量%、グリセリン27重量%、及びリン酸緩衝液70重量%から製造したキャリアと混合した。このときの混合率は、混合物100重量%に対して、多孔性微粒子30重量%及びキャリア70重量%であった。

10

20

30

40

50

## 【0043】

## 実施例 2

数平均分子量 50,000 g/mol のポリカプロラクトン (PCL) を用いて、直径 20 ~ 40  $\mu\text{m}$  の生分解性高分子の多孔性微粒子 (多孔率: 20%) を膜乳化法で製造した。即ち、生分解性高分子 PCL 1 g、多孔形成のためのテトラデカン 0.3 g を塩化メチレン 20 g に溶解し、PVA 水溶液中で均一に混合して、多孔率 20% の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

## 【0044】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース 3 重量%、グリセリン 27 重量%、及びリン酸緩衝液 70 重量% から製造したキャリアと混合した。このときの、混合率は、混合物 100 重量% に対して、多孔性微粒子 30 重量% 及びキャリア 70 重量% であった。

10

## 【0045】

## 実施例 3

数平均分子量 50,000 g/mol のポリカプロラクトン (PCL) を用いて、直径 20 ~ 40  $\mu\text{m}$  の生分解性高分子の多孔性微粒子 (多孔率: 10%) を膜乳化法で製造した。即ち、生分解性高分子 PCL 1 g と多孔形成のためのテトラデカン 0.2 g を塩化メチレン 20 g に溶解し、PVA 水溶液中で均一に混合して、多孔率 10% の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

## 【0046】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース 3 重量%、グリセリン 27 重量%、及びリン酸緩衝液 70 重量% から製造したキャリアと混合した。このときの、混合率は、混合物 100 重量% に対して、多孔性微粒子 40 重量% 及びキャリア 60 重量% であった。

20

## 【0047】

## 実施例 4

数平均分子量 50,000 g/mol のポリカプロラクトン (PCL) を用いて、直径 20 ~ 40  $\mu\text{m}$  の生分解性高分子の多孔性微粒子 (多孔率: 20%) を膜乳化法で製造した。即ち、生分解性高分子 PCL 1 g と多孔形成のためのテトラデカン 0.3 g を塩化メチレン 20 g に溶解し、PVA 水溶液中で均一に混合して、多孔率 20% の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

30

## 【0048】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース 3 重量%、グリセリン 27 重量%、及びリン酸緩衝液 70 重量% で製造したキャリアと混合した。このときの、混合率は、混合物 100 重量% に対して、多孔性微粒子 40 重量% 及びキャリア 60 重量% であった。

## 【0049】

## 実施例 5

数平均分子量 50,000 g/mol のポリカプロラクトン (PCL) を用いて、直径 20 ~ 40  $\mu\text{m}$  の生分解性高分子の多孔性微粒子 (多孔率: 10%) をマイクロ流体法で製造した。即ち、生分解性高分子 PCL 1 g と多孔形成のためのテトラデカン 0.2 g を塩化メチレン 20 g に溶解し、マイクロ流体装置を用いて、PVA 水溶液中で均一に投入し、多孔率 10% の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

40

## 【0050】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース 3 重量%、グリセリン 27 重量%、及びリン酸緩衝液 70 重量% から製造したキャリアと混合した。このときの、混合率は、混合物 100 重量% に対して、多孔性微粒子 30 重量% 及びキャリア 70 重量% であった。

## 【0051】

## 実施例 6

50

数平均分子量50,000 g/molのポリカプロラクトン(PCL)を用いて、直径20~40 μmの生分解性高分子の多孔性微粒子(多孔率:20%)をマイクロ流体法で製造した。即ち、生分解性高分子PCL 1gと多孔形成のためのテトラデカン0.3gを塩化メチレン20gに溶解し、マイクロ流体装置を用いて、PVA水溶液へ均一に投入し、多孔率20%の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

#### 【0052】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース3重量%、グリセリン27重量%、及びリン酸緩衝液70重量%から製造したキャリアと混合した。このときの、混合率は、混合物100重量%に対して、多孔性微粒子30重量%及びキャリア70重量%であった。

10

#### 【0053】

##### 実施例7

数平均分子量80,000 g/molのポリ乳酸(PLA)を用いて、直径20~40 μmの生分解性高分子の多孔性微粒子(多孔率:10%)を膜乳化法で製造した。即ち、生分解性高分子PLA 1gと多孔形成のためのテトラデカン0.2gを塩化メチレン20gに溶解し、PVA水溶液中で均一に混合して、多孔率10%の生分解性高分子の多孔性微粒子を製造した。

#### 【0054】

製造した生分解性高分子の多孔性微粒子を、カルボキシメチルセルロース3重量%、グリセリン27重量%、及びリン酸緩衝液70重量%から製造したキャリアと混合した。このときの、混合率は、混合物100重量%に対して、多孔性微粒子30重量%及びキャリア70重量%であった。

20

#### 【0055】

##### 比較例1

原料としてPCLを使用する市販のフェイシャルフィラー(Ellanse(登録商標))を購入した。

#### 【0056】

##### 比較例2

原料としてポリ乳酸(PLA)を使用する市販のフェイシャルフィラー(Sculptura(登録商標))を購入した。

30

#### 【0057】

##### 実験例1

上記実施例1で得られた生分解性高分子の多孔性微粒子、比較例1及び2の微粒子を走査電子顕微鏡(SEM)で観察した。その結果を、それぞれ図1、図2、及び図3に示す。図1に示すように、本発明に係る生分解性高分子の多孔性微粒子は、粒径が20~40 μm、孔径が0.1~6 μmを有し、従来の製品と比較して、より小さい粒径及びより小さい直径を有する均一な孔を有していた。

#### 【0058】

##### 実験例2

実施例1で製造した生分解性高分子の多孔性微粒子及び比較例1の微粒子の、粒径及び分布を測定した。その結果を図4に示す。図4に示すように、本発明の生分解性高分子の多孔性微粒子は、比較例1の微粒子と比較して、全体的に小さく(実施例1:20~40 μm、比較例1:30~50 μm)、平均値に照らしてより均一であり、より狭い分布を示すことを確認できた。その結果を表1に示す。

40

#### 【0059】



【表 1】

|      | D <sub>10</sub> | D <sub>50</sub> | D <sub>90</sub> | C.V. <sup>1)</sup> | span  |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------|
| 実施例1 | 24.92 μm        | 29.82 μm        | 36.59 μm        | 19.1%              | 0.391 |
| 比較例1 | 31.06 μm        | 38.83 μm        | 51.01 μm        | 24.3%              | 0.514 |

1) C. V(変動係数): 標準偏差を平均で割った値、相対分散度の測定基準。  
計算値が0に近い程、粒子は平均的に分布しており、分散度は小さいことを意味する。

10

## 【0060】

## 実験例 3

混合した製剤をシリンジ内に充填後、ヘアレスマウスの背中に200 μL注射した。実施例1～7で製造した高分子フィラーと比較例1及び2の高分子フィラーをマウスに注射し、注射部分の写真を2週間撮影した。注射部分のサイズを図5に示す。サイズの変化は一定期間を周期とし、持続的に測定した。その結果を表2に示す。

## 【0061】

表2に示すように、本発明の生分解性高分子の多孔性微粒子を含むフィラー製剤では、施術後の初期ボリューム減少率が著しく向上したことを確認できた。

## 【0062】

20

【表 2】

|                | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 | 実施例 6 | 実施例 7 | 比較例 1 | 比較例 2 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 施術直後の<br>ボリューム | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| 1週間後の<br>ボリューム | 90%   | 95%   | 95%   | 100%  | 90%   | 95%   | 85%   | 50%   | 10%   |
| 3カ月後の<br>ボリューム | 100%  | 105%  | 100%  | 110%  | 100%  | 100%  | 95%   | 80%   | 60%   |

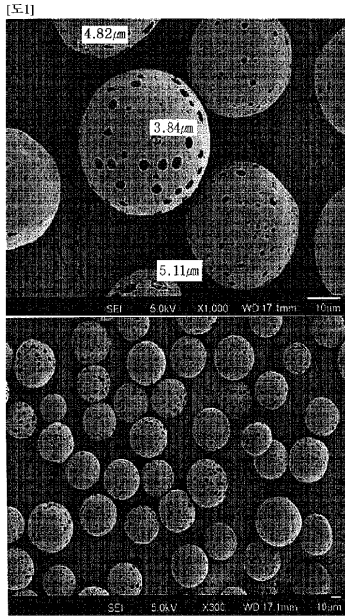
10

20

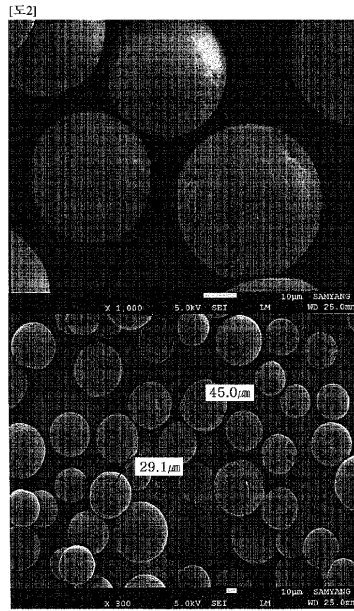
30

40

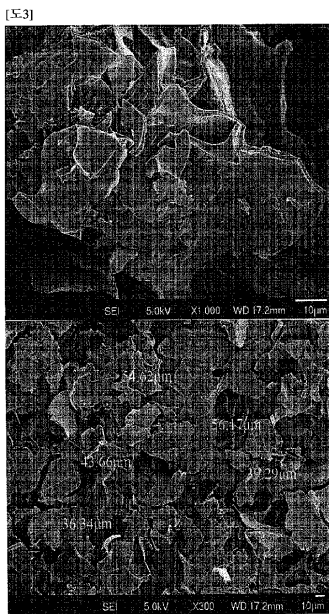
【図 1】



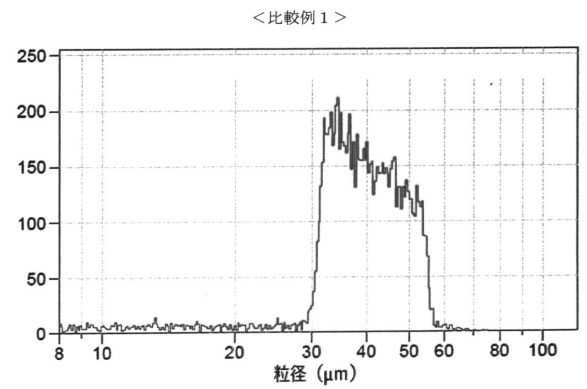
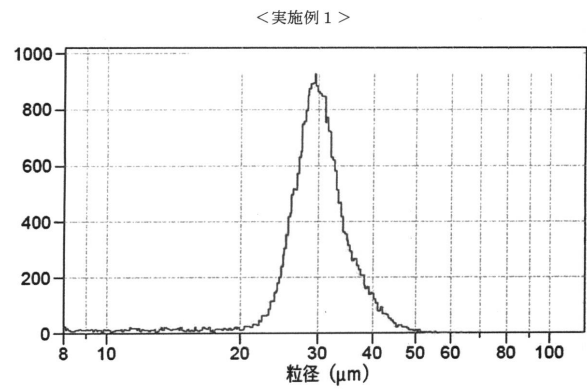
【図 2】



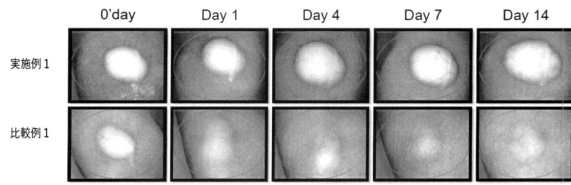
【図 3】



【図 4】



【 5 】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 シン, ワンス  
大韓民国 34522 デジョン, ドン - グ, セウル - 口 68ボン - ギル, 7 - 8
- (72)発明者 パク, ナジョン  
大韓民国 16228 ギョンギ - ド, スウォン - シ, ヨントン - グ, クワンギョ - 口, 286,  
ナンバー 8004 - 501
- (72)発明者 コ, ヨンジュ  
大韓民国 35245 デジョン, ソ - グ, デュンサン - 口, 201, ナンバー 602 - 403
- (72)発明者 キム, ジュンベ  
大韓民国 34049 デジョン, ユソン - グ, エクスポ - 口, 448, ナンバー 301 - 904

審査官 高橋 樹理

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0317478 (US, A1)  
特開2016 - 087474 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61L 27/00 - 27/60