

# 필러에 대한 개략: 성분, 효과, 유동학적 특징을 중심으로



김창연

한양대학교 의과대학 성형외과학교실

## Overview of Filler: Compositions, Effects, Rheological Consideration

Chang Yeon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Hanyang University

As increasing demands for facial soft tissue augmentation by injection and minimal invasive procedures, filler has become increasingly popular and a suitable method for patients' demands. Over several decades, many filler products have been introduced. Successful clinical application of filler products requires a thorough understanding of their compositions, effects, and rheology. This study reviewed filler products according to the classification of effect duration: permanent, semipermanent, temporary.

(J Korean Soc Aesthetic Plast Surg 17: 1, 2011)

**Key Words:** Soft tissue, Collagen, Hyaluronic acid, Filler

### I. 서 론

사람이 나이를 들어감에 따라 지구 중력, 태양광, 그리고 안면 근육들의 작용으로 인한 영향을 받게 되고, 젊어 보이던 얼굴 피부는 탄력을 잃게 되고 여러 주름이 생기게 된다. 이러한 안면 노화는 진피층이 얇아지고, 탄력이 없어지며, 지방층이 위축되는 현상으로 특징지어 질 수 있다.<sup>1</sup> 아무리 세월의 힘에는 거스를 수 없다고는 하지만 사람은 오래 전부터 좀 더 젊어 보이고 싶은 욕망이 있었으며, 이에 따라 안면 노화를 치료하는 보툴리눔 독신, 레이저, 필링, 박피, 안면거상술, 지방이식술, 필러 등과 같은 다양한 방법들이 소개되어 왔고 환자의 상태와 요구도에 따라 시행되고 있다.

이 중 필러는 안면의 주름 개선과 비구순 주름 (nasolabial fold), 안와 주위의 꺼짐 등의 연부조직 부피 감소로 인한 채증진에 대한 효과로 인해 최근 사용이 증가하고 있으며,<sup>2,4</sup> 다양한 제품들이 소개되고 있다.

필러의 간단한 역사를 보면 자가지방이 연부조직 용기를 위해 100여 년 전에 사용되었으며, 19세기 말경부터 1920년대까지 파라핀 (paraffin)이 (아시아에는 1960년대 이후까지) 사용되었다. 이후 주사용 실리콘 (injectable silicone)이 다양하게 사용되었으나 이러한 이물질들은 염증세포에 포식되지 못해 이물질 육아종을 형성하거나, 피막이 형성되어 시간이 지남에 따라 안면 변형을 유발하게 되어 더 이상 사용되고 있지는 않다.<sup>5</sup>

이상적인 필러의 조건으로는 오래 효과가 지속하나 영구히 존재하지 않으며, 부작용이 최소한이어야 하며, 알러지 검사가 필요 없으며, 사용하기 편해야 하고, 주사시 통증이 없고, 가격적인 면에서도 적당해야 한다<sup>6</sup>고 알려져 있으며, 현재까지 소개되고 있는 여러 필러들은 이상적인 조건에 충족하기 위해서 많은 개선과 발전을 지속하고 있다. 이에 저자는 필러의 효과 지속성에 따른 영구 (permanent), 반영구 (semipermanent), 그리고 일시적 (temporary) 필러 분류를

Received February 7, 2011  
Revised February 10, 2011  
Accepted February 12, 2011

**Address Correspondence :** Chang Yeon Kim, M.D., Ph.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Hanyang University, 17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul, 133-792, Korea Tel: 02) 2290-8560/Fax: 02)2295-7671/ E-mail: psykim@hanyang.ac.kr

#### 김창연 약력

한양대학교 의과대학 졸업  
동 대학원 의학박사  
현 한양대학교 의과대학 조교수

따라 각 필러의 작용기전과 유동학적 특징들을 고찰하고자 한다.

## II. 영구 필러 (Permanent filler)

### 1. Polymethylmethacrylate microspheres (PMMA)

Artecoll이란 이름으로 대표되는 이 제품은 1994년 독일에서 개발되었으며, 입자 크기를 더 작고 균일하게 만들면서 ArteFill (Artes Medical, Inc., San Diego, Calif)이란 미국 제품명으로 바뀌게 되었다.<sup>7</sup> 성분 구성은 homogenous polymethylmethacrylate microspheres가 20%, 깊은 진피하 주입을 위한 매개체인 partly denatured 3.5% bovine collagen이 80%로 구성되어 있고 입자 크기는 30~42  $\mu\text{m}$ 이며, 완전히 중합되어 있고, 부드럽고, 둥근 표면을 가지고 있다. 이러한 크고, 부드럽고, 둥근 표면으로 인해 입자는 대식세포에 포식되지 않으며, bovine collagen이 1~3개월에 걸쳐 서서히 분해되면서 환자 자신의 collagen 섬유로 대체되며 피막을 형성하기 때문에 주사된 입자가 다른 부위로 전위되는 것을 방지하는 기전으로 작용한다. Bovine collagen을 사용함에 따라 알러지 검사가 시술 전 필요하다.

이외 알려진 제품으로는 Aphrodite Gold, Metacrill, Bioplasty, Precise 등이 있다.

### 2. Polyacrylamide hydrogel

Aquamid (Contura International, Soeborg, Denmark)로 대표되며, 2001년 유럽 CE 승인되었으며 16년 이상 연부조직 증대를 위해 사용되어져 왔다.<sup>8</sup> 구성 성분은 2.5% cross-linked polyacrylamide와 97.5% pyrogen-free water로 되어있다. 상온에서 태양광을 차폐하고 보관해야 한다. Polyacrylamide는 acrylamide 중합화에서 얻을 수 있는 biopolymer로 acrylamide 자체는 유전자 독성 (genotoxicity)과 신경 독성 (neurotoxicity)이 있으나 polyacrylamide는 생체 내 분해과정에 대한 저항성이 있고 생체막을 투과하는 능력이 없으므로 독성이 없다.<sup>9</sup> 또한 친수성의 안정화된 물질로 알려져 있다.

유사한 제품으로는 Interfall, Bio-Alcamid, Outline, Amazing Gel, Formacryl, Argiform 등이 있다.

## III. 반영구 필러 (semipermanent filler)

### 1. Calcium hydroxylapatite

Radiesse (BioFrom Medical, San Mateo, Calif)이란 제품으로, 구성 성분은 synthetic calcium hydroxylapatite microspheres가 30%, aqueous carrier gel이 70%로 되어있다. 입자의 크기

는 25~45  $\mu\text{m}$ 이며, 인체 뼈와 치아의 무기질 부분의 구성과 동일하다. Calcium hydroxylapatite는 다양한 형태로 지난 20여 년 간 구강 혹은 악안면 결손과 관련된 여러 수술 및 치과 치료에 사용되어 왔다. 연부조직에 주사 시 carrier gel은 점차적으로 흡수가 되어 calcium hydroxylapatite 입자만 남게 되고, 조직구 (histiocyte)와 섬유아세포 (fibroblast)의 작용으로 입자 주위로 새로운 collagen이 형성되어 부피 증대의 효과를 유지하게 된다. 이때 남겨진 calcium hydroxylapatite 입자는 시간이 지남에 따라 calcium과 phosphate ions으로 분해되어 인체 밖으로 배출되게 된다.<sup>10</sup> 장기간의 동물 실험에서는 3년 간 효과가 지속되는 보고가 있으나 통상 인체 내에서는 1년 넘는 기간 정도 유지되는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup>

### 2. Poly-L-lactic acid

Sculptra (Dermik Laboratories, sanofi-aventis, Bridgewater, NJ)란 제품이며 유럽 일부 국가에서는 NewFill이란 제품명으로 알려져 있다. 주로 HIV와 관련된 안면 지방위축증에 대한 치료목적으로 사용되어 왔으며, 최근 들어 미용 목적으로도 사용되고 있다. 구성 성분은 microparticles of poly-L-lactic acid, sodium carboxymethylcellulose, 그리고 mannitol이며, 이들은 가루 형태로 이루어져 있고, 주사 시 sterile water를 첨가해서 사용하게 된다. 주사하기 2~72시간 전에 3~5 mL의 sterile water를 상온에서 첨가하여 주사용제로 만들어야 한다.<sup>11</sup> 주사된 poly-L-lactic acid는 섬유아세포의 자극을 유발해서 collagen 형성을 촉진하여 진피층의 두께가 증가하는 것으로 알려져 있다. 미용적으로 만족한 결과를 얻기 위해서는 4~6주 간격으로 과교정 없이 여러 차례의 시술이 필요하다.

## IV. 일시적 필러 (temporary filler)

### 1. Collagen 제품군

1970년대 출시된 Zyderm (Allergan, Irvine, Calif)은 bovine collagen을 추출하여 만든 제품으로 이후 cross-linking을 통해 지속성을 강화한 Zyplast와 점성이 좋게 한 Zyderm II가 있다. 구성은 95~98%가 type I collagen이며, 나머지가 type II이다.<sup>12</sup> 이러한 인체가 아닌 이종 collagen 추출물은 사용 전에 알러지 검사가 반드시 필요하며, 알러지 검사 결과를 확인하고 주사하기까지 일정 시간이 소요되며, 실제 주사된 이후에도 그 효과가 유지되는 기간이 짧고, 충분한 부피 증대의 효과를 얻기 어렵다는 단점이 있다.<sup>5</sup> 하지만 이런 단점들은 오히려 연부조직 증대를 위한 다양한 필러의 개발을 촉진했다는 긍정적인 측면이 있다.

Porcine collagen제품으로는 Evolence (ColBar LifeScience, Herzliya, Israel)이 있으며, porcine tendon에서 추출한 collagen을 cross-linking시키면서 다른 화학물 첨가 없이 ribose를 첨가하여 bovine제품에 비해 면역유발성이 훨씬 적으며, 좀 더 오래 효과를 유지할 수 있는 제품으로 만든 것이다.<sup>12</sup>

인간 collagen을 기반으로 한 다양한 제품들도 있는데, Autologen (Autogenesis Technologies, Acton, Mass)이 최초의 제품이라 할 수 있으며, 자가진피조직을 채취하여 주사하기 용이한 형태로 처리하여 주사하게 된다. Dermalogen (Collagenesis, Inc., Beverly, Mass)은 Autologen과는 유사하나 사체의 진피를 이용한다는 점이 다르다 하겠다. 이외에 micronized human cadaveric dermis인 Cymetra (LifeCell Corporation, Palo Alto, Calif)와 injectable human cadaveric fascia인 Fascian (Biosystmes, Beverly Hills, Calif)제품도 있다.<sup>5</sup>

하지만 인간 collagen 기반 제품으로 대표적인 것은 CosmoDerm 1, CosmoDerm 2, 그리고 CosmoPlast (Allergan, Irvine, Calif)이다. 다른 제품과는 달리 조직 공학을 기반으로 한 인간 섬유아세포 배양을 통해 만든 제품이라는 것이 차이점이며, Zyderm I, Zyderm II, Zyplast와는 같은 정도와 주사 특성을 보인다. CosmoDerm 1은 3.5%, CosmoDerm 2는 6.5%의 collagen 농도를 가지고 있다. 이 제품들은 알러지 검사 없이 사용될 수 있다는 것이 장점이라 하겠다.<sup>12</sup>

**2. Hyaluronic acid 제품군**

Hyaluronic acid (이하 HA) 필러는 현재 가장 많이 사용되고 있으며 다양한 제품들이 출시되어 있다. 알러지 검사가 필요 없고 collagen 제품보다 오래 효과가 지속되는 성분에 대한 욕구가 HA 필러의 개발을 유도하였고 2003년 Restylane (Medicis Aesthetics Holdings Inc., Scottsdale, AZ)이 HA 필러로는 처음으로 미국 FDA 승인을 받았다.<sup>13</sup>

HA는 결합조직의 세포외 기질에서 발견되는 polysaccharide (특히 glycosaminoglycan)로 활액, 안구 유리체, 히알린 연골, 피부 진피에서 고농도로 존재한다. 인체 내에서의 기능은 물리학적으로는 공간을 충전하고, 윤활작용, 충격

흡수 등의 작용을 하고, 생화학적으로는 염증세포를 조절하고, 세포외 기질의 proteoglycan과 상호작용하며, 유리기(free radical)를 제거하는 역할을 한다.<sup>14</sup>

이러한 HA는 1g의 HA가 6L의 물과 결합할 수 있으며, 피부에 정상적으로 존재하며, 부작용의 가능성이 적다는 점들이 필러로써 매력적인 장점이 될 수 있다. 하지만 천연 HA는 피부 내에서 짧은 시간만 존재할 수 있으며, 실제로 천연 HA를 주사하면 단지 며칠간만 효과가 유지가 되어 이를 오랜 시간 유지시키기 위해 제조과정에서 여러 처리가 필요하다. 현재 시판되고 있는 HA 필러는 수십 종에 이르며 각 제품들은 HA를 기반으로 한 점은 공통점이나 사용된 crosslinker, cross-linking 정도, gel hardness, 점성, HA 농도 등의 여러 요소에 따라 서로 다른 특징을 가지게 된다. 따라서 이러한 점성과 탄성에 대한 특징을 이해하는 것이 HA 필러를 이해하고 선택하는데 필수적이라 하겠다.

**가. HA의 화학적 구성**

HA는 D-glucuronic acid와 D-N-acetylglucosamine disaccharide가 반복되는 polysaccharide로 이루어져있다 (Fig. 1). 각각의 disaccharide monomer의 분자량은 400 Da 정도이다.

**나. HA의 cross-linking**

필러를 제조할 때 가공되지 않은 HA는 건조된 가루로 추출된다. 여기에 물을 첨가하게 되면 계란의 흰자처럼 보이는 점성을 지닌 액체가 되고 이러한 상태를 free HA라 한다. 이러한 free HA형태로 필러로 사용하면 hyaluronidase와 유리기에 의해 빠르게 분해되어 필러로써의 기능을 하기 불가능하다. 이러한 점을 극복하기 위한 것이 cross-linking이다. HA polymer에 crosslinker가 결합하여 그물망형태를 이루게 되고 점성이 있는 액체를 겔 (gel)형태로 변환시킨다. 이때 주로 사용되는 crosslinker는 1,4-butanediol diglycidal ether (BDDE)나 di-vinyl sulfone (DVS)이다. 이러한 HA gel은 분해효소와 유리기에 노출을 줄일 수 있어 분해 속도를 늦출 수 있다.

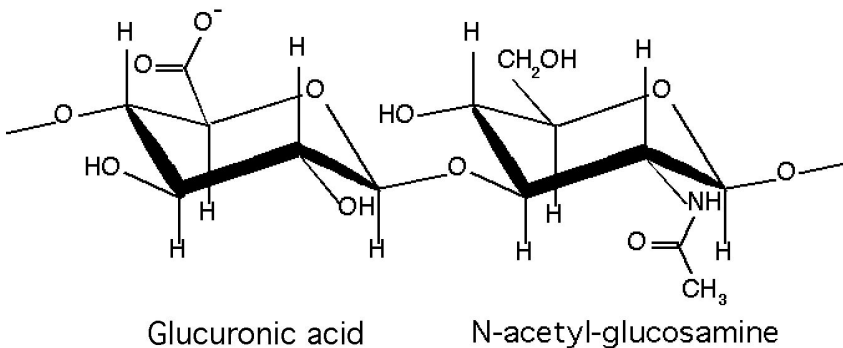
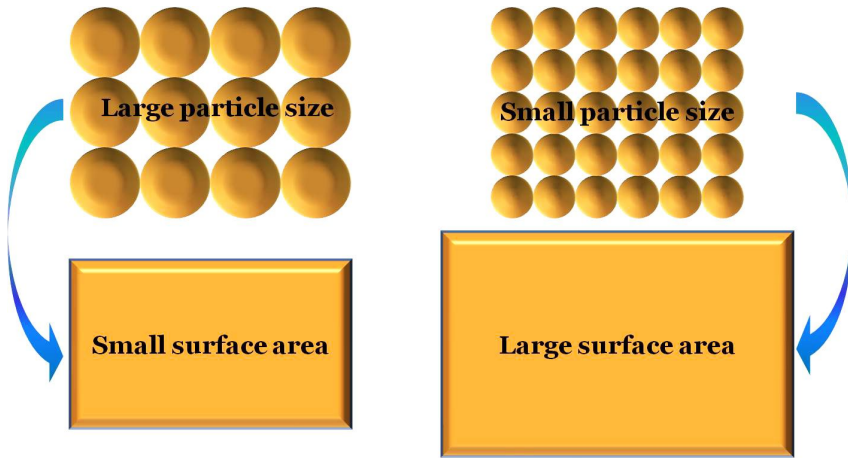


Fig. 1. Hyaluronic acid.



**Fig. 2.** Particle size and rate of degradation. The larger the particle, the smaller the total surface area available for enzymatic degradation.

**다. Cross-linking 정도**

Cross-linking 정도란 crosslinker에 의해 결합된 HA disaccharide monomer의 퍼센트를 말한다. 즉 cross-linking 정도가 4%라 함은 100개의 HA disaccharide monomer 당 4개의 crosslinker가 결합되어있다는 것이다. 따라서 cross-linking 정도가 클수록 인체 내에서 분해되는 속도도 늦어져 필러로써의 효과가 오래 지속될 수 있게 된다. 하지만 무작정 cross-linking 정도를 높게 할 수는 없게 되는데 그 이유는 다음에 설명할 겔 경도 (gel hardness)가 증가하게 되고, 물을 흡수하는 친수성은 감소하여 조직을 거상하는 능력이 감소하게 된다. 나아가 극단적으로 cross-linking 정도를 높게 되면 인체 내에서 분해되지 못하므로 거부반응, 피막형성, 육아종 형성 등이 일어날 수 있다.

**라. 겔 경도 (gel hardness)**

겔 경도란 HA 겔의 단단함을 말하며, G'으로 표시한다. HA 농도, cross-linking 정도, uncross-linked HA 양, 그리고 제조 과정 등이 겔 경도에 영향을 주게 된다. 겔 경도는 두 개의 판 사이에 겔을 놓고 위쪽 판을 수평으로 빠르게 이동시켰을 때 겔이 형태를 유지하기 위해 필요한 힘으로 이해할 수 있다. 즉 다른 조건이 같은 상태에서 cross-linking 정도만 높을 경우, HA polymer는 단단하게 결합되어 있으며, 이때 겔을 변형시키기 위해 필요한 힘은 더 크게 되므로 겔 경도는 증가하게 된다.

이러한 겔 경도는 주사 시 용이함에 적용될 수 있다. 피하로 주사하기 용이하게 하고자 최종 제조된 HA 필러 겔이 아주 작은 입자로 이루어져 있다 하더라도, 겔 경도가 높은 경우 주사하기가 쉽지 않게 된다. 따라서 이러한 점을 극복하기 위해 겔 경도가 낮은 uncross-linked HA를 첨가하여 윤활유로 사용하기도 한다. 이때 사용되는 uncross-linked HA는 단지 주사가 용이하게 하기 위한 목적이며 인체 내에서 빠

르게 분해되므로 필러로써의 기능은 없다.

**마. HA 입자 크기 (particle size)**

HA 입자의 크기는 인체 내에서 분해작용에 저항하며 필러로써의 기능을 오래 유지하는데 영향이 있다. 단위 부피당 표면적은 HA 입자가 큰 경우가 입자가 작은 경우보다 작으므로 분해효소와 유리기의 공격에 노출될 면적이 줄어들게 된다 (Fig 2).

**바. HA 농도 (concentration)**

HA는 주사된 이후 물과 결합하여 부피를 증대시킴으로써 필러의 기능을 한다 하겠다. 따라서 제조된 HA 필러가 이미 평형 수화 (equilibrium hydration)되어 있는 상태이면 주사된 후 주변 조직으로부터 물을 끌어들이지 못하므로 필러로써의 기능은 없다 하겠다. 즉 20~24 mg/mL의 높은 HA 농도를 가진 경우 평형 수화 보다는 낮으므로 주사된 후 주변 조직으로부터 물을 끌어들이어 조직 용기의 효과를 얻을 수 있게 된다.

**사. HA의 근원 (source)**

HA를 추출할 있는 근원은 박테리아 (Streptococcus zooepidemicus), 수탉 벼슬 (rooster comb), 인간 땀줄, 소 유리체 등이 있다. 이중 인간 땀줄은 단백질과 핵산이 많이 포함됨에 비해 박테리아와 수탉 벼슬은 포함 정도가 적어 HA 근원으로 널리 사용되고 있다. 따라서 수탉의 벼슬을 HA 근원으로 한 경우를 animal-based HA라 하고 박테리아를 근원으로 사용한 경우를 non-animal-based HA 혹은 nonanimal stabilized HA (NASHA)라 한다. 두 근원간의 차이점을 보면 DNA와 RNA 내용물은 비슷하나 내독소 (endotoxin)는 수탉 벼슬이 높다.<sup>15,16</sup> 구조적인 차이는 최종 polymer chain의 길이에 있다. Non-animal-based HA인 경우 4,000~6,000 monomeric

units로 짧고 평균 분자량은 1.5~2.5 MDa이며, animal-based HA인 경우 10,000~15,000 monomeric units로 길고 평균 분자량은 4~6 MDa이다. Animal-based HA 필러 중 대표적인 것은 Hydraform (Genzyme, Framingham, Mass)이며, non-animal-base HA 필러로는 Restylane, Juvederm (Allergan, Irvine, Calif), Perlane (Q-Med, Uppsala, Sweden) 등이 있다.

## V. 결 론

인간의 젊어지고자 하는 욕망은 고대부터 있어왔다. 이러한 욕망을 최소침습적인 방법을 통해 해결할 수 있는 것이 필러라고 생각된다. 지난 몇 십 년에 걸쳐 수많은 필러 제품들이 출시되어 사용되다 일부는 사라졌으며, 또 새로운 제품들이 나오고 있다. 이렇게 많은 필러에 대해 각각 그 성분과 효과, 작용기전이 다르며, 이에 대한 철저한 이해가 반드시 필요하다 생각된다. 환자가 원하는 바와 의사가 교정해 줄 수 있는 부분을 충분히 의논하고 각각의 부위에 적합한 성격의 필러를 선택한다면 최소침습으로 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Matarasso SL, Carruthers JD, Jewell ML: Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). *Plast Reconstr Surg* 117(3 Suppl): 3S, 2006
- Raspaldo H: Volumizing effect of a new hyaluronic acid sub-dermal facial filler: A retrospective analysis based on 103 cases. *J Cosmet Laser Ther* 10: 134, 2008
- Allemann IB, Baumann L: Hyaluronic acid gel (Juvederm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging* 3: 629, 2008
- Donath AS, Glasgold RA, Meier J, Glasgold MJ: Quantitative evaluation of volume augmentation in the tear trough with a hyaluronic acid-based filler: A three-dimensional analysis. *Plast Reconstr Surg* 125: 1515, 2010
- Fagien S, Klein AW: A brief overview and history of temporary fillers: Evolution, advantages, and limitations. *Plast Reconstr Surg* 120(Suppl): 8S, 2007
- Dover JS: The filler revolution has just begun. *Plast Reconstr Surg* 117(3 Suppl): 38S, 2006
- Cohen SR, Berner CF, Gleason MC, et al.: ArteFill: A long-lasting injectable wrinkle filler material-summary of the U.S. Food and Drug Administration trials and a progress report on 4- to 5-year outcomes. *Plast Reconstr Surg* 118(Suppl): 64S, 2006
- Pallua N, Wolter TP: A 5-year assessment of safety and aesthetic results after facial soft-tissue augmentation with polyacrylamide hydrogel (Aquamid): A prospective multicenter study of 251 patients. *Plast Reconstr Surg* 125: 1797, 2010
- Zarini E, Supino R, Pratesi G, et al.: Biocompatibility and tissue interactions of a new filler material for medical use. *Plast Reconstr Surg* 114: 934, 2004
- Graivier MH, Bass LS, Busso M, et al.: Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correctin of the mid- and lower face: Consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 120(Suppl): 55S, 2007
- Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, et al.: Injectable poly-L-lactic acid: 3 years of aesthetic experience. *Dermatol Surg* 35: 344, 2009
- Matarasso SL: Injectable collagens: Lost but not forgotten-a review of products, indications, and injection techniques. *Plast Reconstr Surg* 120(Suppl): 17S, 2007
- Tezel A, Fredrickson GH: The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther* 10: 35, 2008
- Monheit GD, Coleman KM: Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther* 19: 141, 2006
- Clark III CP: Animal-based hyaluronic acid fillers: Scientific and technical considerations. *Plast Reconstr Surg* 120(Suppl): 27S, 2007
- Carruthers A, Carruthers J: Non-animal-based hyaluronic acid fillers: Scientific and technical consideration. *Plast Reconstr Surg* 120(Suppl): 33S, 2007