(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월16일
(11) 등록번호 10-1969622
(24) 등록일자 2019년04월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/50 (2006.01) *C08L 101/00* (2006.01)
C09B 57/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/50 (2013.01)
C08L 101/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7016780
(22) 출원일자(국제) 2013년12월02일
심사청구일자 2016년12월30일
(85) 번역문제출일자 2015년06월23일
(65) 공개번호 10-2016-0021741
(43) 공개일자 2016년02월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/072623
(87) 국제공개번호 WO 2014/085809
국제공개일자 2014년06월05일
(30) 우선권주장
61/731,843 2012년11월30일 미국(US)
13/817,612 2013년07월26일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2012024675 A1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 23 항

(73) 특허권자
딘 에이치. 데이비드
미국 오하이오주 43206 콜럼버스 시티 파크 애비뉴 628
시블라니 앨
미국 미시간주 48127 디어본 하이츠 비치 데일리 214
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
딘 에이치. 데이비드
미국 오하이오주 43206 콜럼버스 시티 파크 애비뉴 628
시블라니 앨
미국 미시간주 48127 디어본 하이츠 비치 데일리 214
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태평양

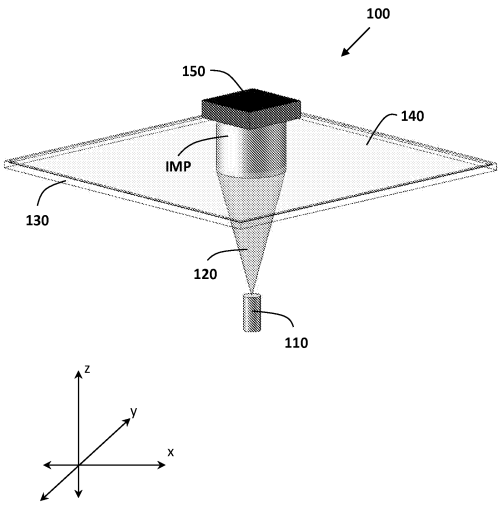
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **고정밀 의료 임플란트용 흡수체 및 반사성 생체적합성 염료**

(57) 요 약

생체적합성 수지를 포함하는 재흡수성 스캐폴드 및 임플란트의 적층 가공용 광-중합성 조성물. 상기 생체적합성 수지는 원하는 물리화학적 특성을 갖는 임플란트를 제조하도록 맞추어진 광개시제 또는 염료-개시제 패키지의 조합을 포함한다. 염료 또는 다른 구성물은 적층 가공 장치에서 만들어진 상기 제조된 부분의 층-간(z) 해상도를 조절한다. 광 흡수제 또는 다른 구성물은 상기 제조된 부분의 층-내(x-y) 해상도 내에서 조절한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C09B 57/00 (2013.01)
C08L 2203/02 (2013.01)
(73) 특허권자
모트 에릭 제이.
미국 미시간주 49080 플레인웰 태플린 레인 10026
피셔 존 피.
미국 메릴랜드주 20895 켄싱턴 코네티컷 애비뉴 10008
왕 마샤 오
미국 메릴랜드주 20759 풀턴 헌터브룩 레인 8229
미코스 안토니오스 지.
미국 텍사스주 77005 휴스턴 록스톤 로드 2329

(72) 발명자
모트 에릭 제이.
미국 미시간주 49080 플레인웰 태플린 레인 10026
피셔 존 피.
미국 메릴랜드주 20895 켄싱턴 코네티컷 애비뉴 10008
왕 마샤 오
미국 메릴랜드주 20759 풀턴 헌터브룩 레인 8229
미코스 안토니오스 지.
미국 텍사스주 77005 휴스턴 록스톤 로드 2329

(56) 선행기술조사문헌
US20060039939 A1
US20070154558 A1
US20050239971 A1
Zabti, M. M. "Effects of light absorber on micro stereolithography parts"(2012) Ph.D. Thesis, Univ. of Birmingham.

명 세 서

청구범위

청구항 1

재흡수성 임플란트의 적층 가공에 사용되고 적어도 하나의 폴리머 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 수지 조성물에 사용하기 위한 염료-개시제 패키지 조성물로서,

상기 염료-개시제 패키지 조성물은 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한하는 제1 염료, 광개시제 및 상기 제1 염료로부터 반사되는 광을 흡수하는 광 흡수제를 포함하며,

상기 제1 염료는 TiO_2, 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄, 독시시클린 히클레이트 및 암포테리신 B로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 광개시제는 아실포스핀 옥사이드이며, 및

상기 광 흡수제는 벤조페논, 벤조페논의 유도체, 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논), 디벤조일메탄, 아보벤존, 옥틴옥세이트, 옥토크릴렌 및 파디메이트 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 제1 염료는 TiO_2인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 광 흡수제는 벤조페논 또는 벤조페논의 유도체인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 벤조페논의 유도체는 2,4-디히드록시벤조페논, 2,2',4,4'-테트라히드록시벤조페논, 설리소벤존, 설릭소벤존 나트륨, 2,2'-디히드록시-4,4'-디메톡시벤조페논, 5-클로로-2-히드록시벤조페논, 디옥시벤존, 나트륨 2,2'-디히드록시-4,4'-디메톡시벤조페논-5,5'-디설포네이트, 2-히드록시-4-메톡시-4'-메틸-벤조페논, 벤조페논-2, 벤조페논-6, 옥타벤존 및 2-히드록시-4-메톡시벤조페논(옥시벤존)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 광 흡수제는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 광 흡수제는 아보벤존인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 제1 염료는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 광 흡수제는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 12

청구항 2에 있어서,

상기 TiO_2의 양은 상기 폴리머 및 용매의 0.1 내지 5.0 중량%인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 13

청구항 4에 있어서,

상기 BAPO의 양은 상기 폴리머 및 용매의 0.1 내지 5.0 중량%인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 14

청구항 7에 있어서,

상기 폴리머 및 용매의 중량에 대한 상기 옥시벤존의 양은 25 내지 35%인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 15

청구항 9에 있어서,

상기 폴리머 및 용매의 중량에 대한 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄의 양은 0.1 내지 5.0%인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 16

청구항 10에 있어서,

상기 폴리머 및 용매의 중량에 대한 BAPO의 양은 0.1 내지 5.0%인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 17

청구항 11에 있어서,

상기 폴리머 및 용매의 중량에 대한 옥시벤존의 양은 0.1 내지 5.0%인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

재흡수성 임플란트의 적층 가공에 사용되고 적어도 하나의 폴리머 및 적어도 하나의 용매를 포함하는 수지 조성물에 사용하기 위한 염료-개시제 패키지 조성물로서, 상기 염료-개시제 패키지 조성물은

상기 수지 조성물의 0.1 내지 5.0 중량%의 양인 제1 염료,

상기 수지 조성물의 0.1 내지 5.0 중량%의 양인 광개시제, 및

상기 수지 조성물의 5 내지 25 중량%의 양인 광 흡수제를 포함하며,

상기 제1 염료는 TiO_2, 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄, 독시시클린 히클레이트 및 암포테리신 B로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 광개시제는 아실포스핀 옥사이드이며, 및

상기 광 흡수제는 벤조페논, 벤조페논의 유도체, 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논), 디벤조일메탄, 아보벤존, 옥틴옥세이트, 옥토크릴렌 및 파디메이트 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서,

제2 염료를 추가로 포함하는 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서,

상기 제1 염료는 티타늄 디옥사이드인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

청구항 25에 있어서,

상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 30

청구항 26에 있어서,

상기 제2 염료는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 31

청구항 25에 있어서,

상기 광 흡수제는 벤조페논인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 32

청구항 31에 있어서,

상기 광 흡수제는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)인 염료-개시제 패키지 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함되는 2010년 8월 20일자 및 2011년 5월 29일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/373,353호 및 제61/491,194호에 대한 우선권을 주장하는 2011년 8월 22일자로 출원된 국제 특허 출원 PCT/US2011/048620의 일부 계속 출원이다. 본 발명은 또한 2012년 11월 30일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/731,843호에 대한 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에 의해 지급되는 기금 번호 R01-DE013740 및 R01-AR061460에 의한 정부 지원에 의해 수행되었다.

[0003] 본 발명은 고정밀 의료 임플란트용 흡수체(absorbant) 및 반사성 생체적합성 염료에 관한 것이다.

[0004]

배 경 기 술

[0005] 조직 공학은 도움을 받지 않은 신체가 그 자체로 재생할 수 있는 것보다 큰 조직 내의 결함을 재생하는 것을 시

도한다. 대부분의 경우, 조직 공학은 임플란트(implant)(종종 스캐폴드(scaffold)로도 나타냄), 세포 및 성장 인자의 3 가지 요소의 생성을 위한 기술을 필요로 한다. 조직 공학은 기관의 기능에 특이적인 세포뿐만 아니라 혈관구조(vasculature) 및 종종 결합 조직의 투입을 필요로 한다. 성장 인자는 농축된 조직 전구 세포의 성능 또는 회복성(reparative) 숙주 조직이 모이는 것을 도울 수 있다. 임플란트 또는 스캐폴드는 종종 줄기 세포 및/또는 침입하는 숙주 조직, 혈관구조 및 결합 조직에 대한 가이드(guide)를 제공하기 위해 필요하다. 임플란트는 환자 조직 내의 결함을 일치시키도록 디자인될 수 있다. 임플란트의 형태는 먼저 환자 내의 결함성 영역 또는 부피를 측정함으로써 결정될 수 있다. 이후, 임플란트는 상기 측정된 결함성 영역 또는 부피를 고려하여, 예를 들면, 컴퓨터 지원 디자인(computer aided design, CAD)에 의해 디자인될 수 있다. 이후, 임플란트는 제조될 수 있다.

[0006] 임플란트를 디자인 및 제조할 때 고려하는 인자로는 (a) 결합 부위 내로의 임플란트의 외부 표면 핏(fit), 및 (b) 조직, 혈관구조 및 결합 조직의 초기 투입을 가이드하기 위한 임플란트 내의 다공성 공간의 올바른 핏을 제공하기 위한 정확한 기하학을 포함한다. 임플란트 또는 스캐폴드의 다공성 공간 사이의 벽이 너무 두꺼우면, 이들이 재흡수되지 않을 수 있고, 이에 따라 리모델링에 대한 장벽이 된다. 상기 물질이 분해되면, 그 부산물은 비-독성이고 쉽게 대사되어서 조직 재생 및 리모델링을 방지하지 않도록 할 필요가 있다.

[0007] 스캐폴드의 기능적 기하학적 특성은 세포 부착, 증식 또는 성숙에 영향을 미치도록 디자인될 수 있다. 세포와 직접 상호작용하는 표면 특성은 스캐폴드의 거칠기 및 다공성을 포함한다. 거칠고 다공성인 구조는 세포의 로딩(loading), 새로운 조직의 성장 및 숙주 조직의 내부성장(ingrowth)을 촉진할 수 있다. 디자이너는 전체 임플란트의 기계적 특성뿐만 아니라 구멍 공간의 다공성, 만곡성(tortuosity), 투과성 및 총 구멍 부피 모두를 조절하도록 다공성 기하학을 다룰 수 있다. 많은 조직 공학 스캐폴드는 200 및 1,600 ㎛ 사이의 범위이고 50-500 ㎛의 제곱수(order)인 구멍 개구부의 형태와 같은 다양한 표면 특성을 갖는 구멍을 필요로 할 수 있다. 종래에는 상기 특성들은 트리칼슘 포스페이트 결정과 같은 입자를 스캐폴드가 제조될 수 있는 수지 내로 포함시킴으로써 얻어질 수 있다. 그러나, 숙주의 체내에서 상기 결정의 재흡수성에 관한 염려가 생길 수 있다.

[0008] 다른 중요한 기하학적 특성은 숙주 조직이 스캐폴드 내의 벽 또는 장벽과 마주치지 않도록 하기 위한 구멍 구조의 기울어진 방향일 수 있는데, 이는 상기 구멍 구조가 구멍 또는 채널이 숙주 조직쪽으로 향할 때보다 직각으로 만들어질 때 더욱 가능성이 있다. 임플란트 디자이너는 구멍 채널이 스캐폴드 내로 향하여서 이들이 숙주 조직을 향해 열리고 이에 따라 새로운 조직이 임플란트 내로 성장하고 상기 임플란트가 숙주 조직 내로 활발하게 포함되는 것을 촉진하기를 원할 수 있다.

[0009] 상기 기계적 및 기하학적 특성을 갖는 임플란트 또는 스캐폴드의 적층 가공(additive manufacturing)은 상대적으로 고정밀 레벨을 필요로 한다. 예를 들면, 정밀하게 렌더링(rendering)하면 전술한 것들 및 다른 것과 같은 복잡한 내부 구멍 구조가 보다 생성되기 쉽게 할 수 있다. 스테레오리소그래피(stereolithography)는 폴 자콥의 문헌(Rapid Prototyping & Manufacturing: Fundamentals of StereoLithography by Paul F. Jacobs (Jan 15, 1992)) 및 폴 F. 자콥의 문헌(Stereolithography & Other RP&M Technologies: From Rapid Prototyping to Rapid Tooling by Paul F. Jacobs (Jan 1, 1996))에 개시되어 있다.

[0010] 임플란트 또는 스캐폴드를 디자인 및 제조할 때 고려되어야 하는 추가적인 인자는 기계적 스트레스(stress)를 취급 및 전달하기 위한 부분에 대한 정확한 강도(strength) 및 강성도(stiffness)이다. 일부 경우에 있어서, 강도 및 강성도는 임플란트 또는 스캐폴드가 숙주의 체내에서 재흡수 또는 부서질 수 있도록 하기 위한 필요성에 대해 계량되어야 한다. 폴리머 분자량의 조작(manipulation)은 종종 임플란트의 강도 대 시험관내 및 생체내 재흡수 레벨의 속도 및 정도 모두를 조정하며, 분자량이 높을수록 종종 더 강해지고, 분자량이 낮을수록 종종 더 재흡수가 가능해진다. 그러나, 낮은 분자량의 스캐폴드 또는 임플란트를 후-경화(post-cure) 취급하는 것은 문제가 될 수 있고, 따라서 이상적인 렌더링 방법은 임의의 후-경화 취급의 필요성을 최소화시키는 것이다.

[0011] 임플란트 및 스캐폴드의 스테레오리소그래피성 렌더링이 개시되어 있으나, 상업적으로 입수가능한 장치에서의 제약으로 인해 지금까지 정밀도 레벨이 상대적으로 낮게 되었다.

[0012] 예를 들면, 종래 스테레오리소그래피성 렌더링 장치의 정밀도 및 해상도는 최적 기하학 규모의 하부 말단(low end)에서 상기 장치가 구멍 및 구멍 개구부와 같은 스캐폴드 또는 임플란트 표면 특성을 생성하는 것을 허용하지 않을 수 있다. 종래 스테레오리소그래피성 렌더링 장치는 임플란트 및 스캐폴드 내에 직각 방향의 구멍 구조를 제조할 수 있지만, 이들은 기울어진 방향의 구멍을 제조하기 위한 충분한 해상도를 제공할 수 없을 수 있다. 아울러, 스테레오리소그래피성 렌더링은 또한 임플란트 또는 스캐폴드의 제조의 맥락에서 다양한 다른 제

약을 가질 수 있다. 예를 들면, 종래 스테레오리소그래피 장치는 층들을 중합하기 위해 레이저를 사용한다. 상기 레이저는 액체 폴리머의 통(vat)의 맨위에서 아래를 가리킨다. 엘리베이터가 상기 통의 내부에 있고, 렌더링될 때 상기 부분을 층층이 아래로 당긴다. 당기는 속도는 전형적으로 상기 층 내의 모든 픽셀(pixel)을 동시에 당기기에는 충분히 빠르지 않으며, 이는 상기 임플란트 또는 스캐폴드가 렌더링될 때 상기 층 내에서 픽셀과 픽셀의 가교결합 및/또는 층들 사이의 과경화 또는 봉합(stitching)을 조절하기 어렵게 할 수 있다.

[0013] 또한, 종래 스테레오리소그래피 장치는, 예를 들면, 중합의 깊이 및 과경화의 레벨 또는 강도를 조절하기 위하여 층 내에서 한 점 대 다른 점에서 에너지의 양을 조정하는 방법을 제공하지 않을 수 있다. 중합의 깊이뿐만 아니라 경화의 레벨 또는 강도를 조절하는 것이 중요하다.

[0014] 많은 다른 형태의 광개시성 적층 가공에서와 같은 지속적 디지털 광 처리(continuous digital light processing, "cDLP")를 이용한 사슬 길이 의존성 성장에서의 해상도의 조절은 유용하고 정밀한 부분을 렌더링하기 위해 필수적이다. 매우 정밀한 적층 가공을 허용하는 몇 가지 중요한 기술적 측면들은 (i) 광의 정밀한 전달, (ii) 상기 광에서의 에너지의 파장 및 양의 양호한 조절, 및 (iii) 적절한 위치로 이동하여 각각의 층을 형성하고, 상기 층이 이전에 만들어진 층과 결합(즉, 적층)하게 하는 빌드(build) 표면이다.

[0015] 보통은, cDLP 제조에서, 경화의 깊이 또는 z-축 해상도를 조절하기 위한 수단으로서 광개시제를 활성화시키는 광의 파장을 제한하기 위하여 염료(또한 광 감쇠제(attenuator)로도 나타냄)로 알려져 있는 광 억제제가 폴리머 혼합물에 도입된다. 그러나, 상기 염료는 무수히 많지만, 생체적합성 염료를 선택하는 것은 훨씬 적다. 또한, 자외선 투과 및 USP 등급에 대해 효과적인 염료는 구하기 훨씬 더 어렵다. 상기 요구사항들을 충족하는 한 염료는 티타늄 디옥사이드이다. 많은 세라믹과 마찬가지로, 이것은 생체적합하고, 안전하며, 입자 크기가 작아서 광개시된 폴리머 혼합물에서 사용하기에 이상적이다. 그러나, 그 효과에 있어서, 티타늄 디옥사이드는 강한 자외선 흡수제(absorber)이지만, 또한 강한 산란 특성을 갖고 있어서, 부실한(inadvertent) 경화를 유도하고, 이에 따라 xy-평면 및 잠재적으로는 z-평면에서도 해상도를 떨어뜨리게 되는 불가피한 단점이 있다. 상기 현상은 "다크-큐어(dark-cure)"라고 불린다. 티타늄 디옥사이드와 함께 기능할 뿐만 아니라 그 자체로 원하는 물리적, 생물학적 및 화학적 특성을 갖는 재흡수성 생체적합성 조직 공학 스캐폴드를 생산하는 염료 또는 다른 생체적합성 제제를 확인하는 것이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 명세서에서는 3D 제조 재흡수성 스캐폴드 및 임플란트(조직 공학)에 사용되는 광-중합성 수지 혼합물용 조성물이 개시된다. 본 명세서에서, 수지란 용어는 폴리머 및 염료, 광개시제 등과 같은 다른 구성물을 함유하고 적층 가공 적용분야(application)에 사용되는 광-중합성 유동성 물질(예컨대, 액체)을 나타내기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 중량 백분율(%) 또는 중량/중량("w/w")이란 용어는 상호 교환가능하게 사용된다.

[0017] 적층 가공 부분의 해상도는 광-중합성 수지 조성물에서 상기 수지 조성물 내에서 제조된 부분의 평면(z) 해상도, 광개시제 및 제조된 부분의 평면(x-y) 해상도를 조절하는 제2 물질 사이를 조절하는 제1 물질을 사용함으로써 조절된다.

[0018] 상기 재흡수성 임플란트의 적층 가공에서 사용되는 수지 조성물용 염료-개시제 패키지는 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한하는 염료, 광개시제 및 상기 제1 염료로부터 반사된 광을 흡수하는 광 흡수제를 포함한다. 한 구현예에 따르면, 상기 제1 염료는 TiO_2이다. 별개의 구현예에 따르면, 상기 광개시제는 아크릴포스핀 옥사이드이다. 별개의 구현예에 따르면, 상기 광 흡수제는 벤조페논이다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)이다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 광 흡수제는 "HMB"로도 알려져 있는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)이다.

[0019] 상기 재흡수성 임플란트의 적층 가공에 사용되는 수지 조성물용 염료-개시제 패키지는 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한하는 제1 염료, 광개시제 및 상기 제1 염료로부터 반사되는 광을 흡수하는 광 흡수제를 포함한다. 한 구현예에 따르면, 상기 제1 염료는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄(Irgacure® 784)이다. 별개의 구현예에 따르면, 상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)이다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 광 흡수제는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논), 디벤조일메탄 또는 이의 광안정성 유도체(예컨대, 아보벤존), 옥틴옥세이트, 옥토크릴렌 또

는 파디메이트 0이다.

[0020] 상기 재흡수성 스캐폴드 및 임플란트의 제조에 사용되는 액체 광-중합성 조성물용 염료-개시제 패키지는 염료, 광개시제 및 광 흡수제를 포함하며, 상기 염료는 상기 액체 광-중합성 조성물의 중량에 대해 약 0.1 내지 약 5.0 중량%의 TiO_2(w/w)이고, 상기 광개시제는 약 0.1 내지 약 5.0%(w/w)의 BAPO이며, 상기 광 흡수제는 약 25 내지 약 35%(w/w)의 옥시벤존이고, 상기 분모는 상기 조성물 또는 수지 내에 사용되는 액체 광-중합성 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량이다. 다른 구현예에서, 상기 염료는 약 0.1 내지 약 5.0 중량%의 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄이고, 상기 광 개시제는 약 0.1 내지 약 5.0 중량%의 BAPO이며, 상기 광 흡수제는 약 0.1 내지 약 5 중량%의 옥시벤존이다.

[0021] 상기 재흡수성 스캐폴드 및 임플란트를 제조하기 위해 사용되는 수지 조성물용 염료-개시제 패키지는 제1 염료 및 광개시제를 포함하고, 상기 제1 염료는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄을 포함하며, 상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)를 포함한다. 한 구현예에 따르면, 상기 조성물은 약 0.1-5.0(w/w)의 제1 염료 및 약 0.1-5.0%(w/w)의 광개시제를 포함하고, 상기 중량%는 상기 수지 내에 사용되는 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 기초한다. 다른 범위들은 약 0.1-1%(w/w)의 제1 염료 및 약 1-3%(w/w)의 광개시제를 포함한다.

[0022] 조직 공학 적용분야에 사용하기 위한 액체 광 중합성 조성물용 광개시제 패키지는 제1 광개시제 및 제2 광개시제를 포함하고, 상기 제1 광개시제는 적층 가공 장치에서 제1 광원에 노출될 때 상기 조성물을 경화하며, 상기 제2 광개시제는 상기 적층 가공 장치에서 상기 제1 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한하고, 상기 제2 광개시제는 상기 조성물을 후-경화시키기 위해 사용되는 제2 광원에 노출될 때 활성화된다. 한 구현예에서, 상기 제1 및 제2 광개시제 중 하나 또는 모두는 아실포스핀 옥사이드이다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 제1 광개시제는 BAPO이고, 상기 제2 광개시제는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄이다. 또한, 본 명세서에서는 광-중합성 폴리머를 제1 광개시제 및 제2 광개시제와 혼합하는 단계, 상기 혼합물을 국소화된 광에 노출시켜 상기 폴리머를 경화시키는 단계, 및 상기 생성물을 광 욕조(light bath) 내에서 후-경화시키는 단계를 포함하는 3D 프린트된 조직 공학 부분의 강도를 증가시키는 방법이 고려되며, 상기 제2 광개시제는 상기 제1 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한하고, 상기 광 욕조 내의 광은 상기 제2 광개시제를 활성화시켜 제조된 부분의 강도를 증가시킨다.

[0023] 적층 가공 수지를 위한 염료-개시제 패키지는 제1 염료, 광개시제, 광 흡수제, 및 선택적으로는 제2 염료를 포함한다. 상기 염료는 티타늄 디옥사이드 및/또는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄(Irgacure® 784)일 수 있다. 상기 광개시제는 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)-페닐포스핀옥사이드(BAPO)일 수 있다. 상기 광 흡수제는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)일 수 있다. 한 구현예에서, 상기 패키지는 약 0.1-5%(w/w)의 TiO_2, 약 0.1-5%(w/w)의 BAPO, 약 0.1-5%(w/w)의 Irgacure® 784, 및 약 8-15%(w/w)의 옥시벤존을 포함하고, 상기 중량%는 상기 조성물 내의 상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 기초한다.

[0024] 상기 재흡수성 임플란트의 적층 가공에서 사용하기 위한 액체 광-중합성 조성물은 생체적합성 폴리머, 용매, 및 염료-개시제 패키지를 포함한다. 한 구현예에 따르면, 상기 생체적합성 폴리머는 폴리프로필렌 푸마레이트를 포함하고, 상기 용매는 디에틸 푸마레이트를 포함하며, 상기 염료-개시제 패키지는 염료, 광개시제, 광 흡수제 및 선택적으로는 제2 염료를 포함한다.

[0025] 생체적합성, 재흡수성 스캐폴드의 3D 프린팅용 액체 광-중합성 조성물은 생체적합성 폴리머, 용매, 및 염료-개시제 패키지를 포함하고, 상기 생체적합성 폴리머는 폴리프로필렌 푸마레이트를 포함하며, 상기 용매는 디에틸 푸마레이트를 포함하고, 상기 염료-개시제 패키지는 염료 및 광개시제를 포함한다. 상기 조성물은 1:1, 1.5:1, 2:1 또는 3:1의 비로 폴리프로필렌 푸마레이트:용매의 중량비, 약 0.1-5.0%(w/w)의 염료, 및 약 0.1-5.0%(w/w)의 광개시제를 포함할 수 있고, 상기 염료의 중량%는 상기 조성물 내의 폴리프로필렌 푸마레이트 및 용매의 중량에 기초하며, 상기 광개시제의 중량%는 상기 조성물 내의 폴리프로필렌 푸마레이트 및 용매의 중량에 기초한다. 상기 조성물은 약 10-35%(w/w) 범위의 광 흡수제를 추가로 포함하고, 상기 광 흡수제의 중량%는 상기 조성물 내의 폴리프로필렌 푸마레이트 및 용매의 중량에 기초한다. 상기 조성물은 약 0.1-5.0%(w/w) 범위의 제2 염료를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0026] 적층 가공

[0027] 도 1은 임플란트(IMP)의 적층 가공을 위한 지속적 디지털 광 처리(cDLP) 장치(100)를 나타낸다. 상기 장치(100)는 디지털 마이크로-미러 장치(digital micro-mirror device, DMD) 프로젝터(110)를 포함한다. DMD는 층 이미지의 각각의 픽셀에서 투사된 광의 강도를 조절하는 마이크로-미러의 배열로 이루어지며, 임플란트(IMP)의 각각의 층의 각각의 복셀(voxel, volumetric pixel)을 효과적으로 중합한다. 지속적 디지털 광 처리(또한 "마이크로-스테레오리소그래피", "프로젝션 스테레오리소그래피" 또는 "프로젝션 프린팅"으로도 불림)에서 "지속적"이란 용어는 스테레오리소그래피와 같은 다른 적층 가공 방법에서 일어나는 복셀의 연속적 드로잉(successive drawing)(즉, 레이저 빔의 이동)과 대조적으로 층 내의 모든 복셀이 동시에 투사될 수 있음을 나타낸다. cDLP 기반의 적층 가공은 완전한 임플란트 층에 하나의 이미지로 부가될 수 있는 복수의 복셀, 또는 "복셀 마스크"를 투사한다. 이것은 전체 층이 동시에 경화되도록 한다(즉, 지속적 경화).

[0028] 또한, 본 명세서에서는 광가교결합에 의존하는 다른 3D 프린팅 기술이 고려되며, 본 명세서에서 고려되는 수지 조성물은 전통적인 스테레오리소그래피뿐만 아니라 2 광자 조형(two-photon fabrication)에 적용되고, 서브-마이크론 정밀도 및 광가교결합에 의존하는 다른 3D 프린팅 기술을 달성할 수 있다.

[0029] 프로젝터(110)는 그 위에 액체 광-중합성 물질을 포함하는 수지(140)가 있는 투명한 또는 반투명한 기저 플레이트(basement plate)(130)를 통해 광(120)을 투사한다. 상기 광(120)에 노출되면 상기 수지(140)가 적어도 부분적으로 경화 또는 중합되어 상기 임플란트(IMP)의 층을 형성하게 한다. 예시된 구현예에서, 상기 장치(100)는 상기 임플란트(IMP)가 작동적으로(operatively) 부착되는 빌드 플레이트(build plate)(150)를 추가로 포함한다. 상기 빌드 플레이트(150)는 모터(도시하지 않음)에 작동적으로 부착되며, 그 작동은 광(120)이 연속적으로 수지를 경화 또는 중합하여 임플란트(IMP)의 각 층을 형성할 때 연속적으로 상기 빌드 플레이트(150)를 기저 플레이트(130)로부터 멀리 시프트(shift) 또는 상승시킨다. 상기 광(120)은 이전에 렌더링된 층을 추가로 중합 또는 과경화시켜 새롭게 중합된 층을 이전의 층에 결합 또는 봉합시킨다

[0030] 한 구현예에서, 상기 cDLP 장치(100)는 envisionTEC(Gladbeck, Germany)에 의해 제조된 Perfactory® UV 장치이다. 다른 구현예에서, 상기 cDLP 장치(100)는 envisionTEC에 의해 제조된 Perfactory® UV 장치 이외의 cDLP 장치일 것이다.

[0031] 정밀도 및 해상도

[0032] 3D 프린팅 전략에서의 정밀도는 광의 전달을 지지하는 하드웨어, 상기 광에 반응하는 수지의 화학뿐만 아니라 층층이 제조하는 동안의 빌드 플랫폼 포지셔닝(positioning)의 정밀도에 의존한다. 광가교결합-기반의 3D 프린팅 기술은 모든 적층 가공 양식 중에서 가장 높은 정밀도를 가질 수 있다.

[0033] 한 구현예에서, 각각의 투사된 복셀 마스크는 또한 공간적으로 변하는 방사조도(irradiance)를 이용하며, 이는 각각의 픽셀에 상이한 광 강도 값이 할당될 수 있음을 의미한다. 각각의 픽셀에 상이한 강도 값을 할당하는 것의 이점은 층 내에서 경화 속도를 다르게 하고, 이미지 처리에서 발견되는 것과 유사한 안티-앨리어싱(anti-aliasing) 방법을 허용하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 상기 cDLP 장치(100)는 픽셀 시프팅과 유사한 공정을 통해 층-내(within-layer)(x-y) 해상도를 효과적으로 2 배로 하는 향상된 해상도 모듈(Enhanced Resolution Module, ERM)(도시하지 않음)이 장착되며, 이 기술은 x 및 y 방향으로 픽셀의 분획에 의해 마이크로-미러를 이동시킴으로써 장치의 진짜 해상도를 증가시킨다.

[0034] cDLP 렌더링의 독특한(unique) 특성은 결과물인 임플란트 또는 스캐폴드와 유사하게 정의되는 정밀도를 디자인, 또는 CAD 파일에서 발견되는 형태로 향상시키도록 허용한다. 증가된 정밀도의 한 공급원(source)은 평면-내(in-plane)(x-y) 해상도이며, 이것은 프로젝터 렌즈 배율과 DLP 칩의 해상도의 함수이다. 픽셀 크기는 75 ㎛ 이하일 수 있다. ERMN, 픽셀 시프팅, 안티-앨리어싱, 또는 이들의 조합은 상기 평면-내 해상도를 적어도 2 배수 추가로 증가시킬 수 있다.

[0035] 상기 cDLP 장치(100)는 증가된 평면-간(between-plane) 또는 (z) 해상도로 인해 증가된 정밀도를 추가로 제공한다. 상기 평면-간(z) 해상도는 다른 인자들 중에서도 일련의 층들 사이의 빌드 플레이트(150)를 시프트시키는 모터(도시하지 않음)에 의해 조절된다. 한 구현예에서, 상기 장치(100)는 50 ㎛ 및 15 ㎛만큼 작게 증가시킬 수 있는 모터를 갖는다. 상기 평면-간(z) 해상도는 광(120)의 침투(penetration) 깊이를 조절하여 중합화 에너지를 상기 임플란트(IMP)의 수지(140) 또는 이전에 렌더링된 층으로만 한정함으로써 추가로 조절될 수 있다.

[0036] 또한, 상기 임플란트 또는 스캐폴드의 해상도는 폴리머가 광-가교결합되는 곳에서 정밀도를 향상시키기 위해 다

뤄질 수 있는 상기 수지의 성분들 및 가교결합 밀도에 의해 결정된다. 상기 가교결합을 조절하면 렌더링된 임플란트 표면의 정밀도를 증가시켜 상기 임플란트 내부의 물질 특성을 조절하는 것을 허용할 수 있고, 광을 사용하여 가교결합 밀도의 불균일한 분포를 생성하고, 중합화의 해상도가 향상될 경우 제조 공정 동안에 필요로 하는 취급의 양을 감소시킬 수 있다.

[0037] Perfactory® UV 장치의 모델은 50 ㎛ 증가시킬 수 있는 모터 및 60 ㎜ 렌즈를 가지며, 71 ㎛ 평면-내(x-y) 자연 해상도 및 픽셀 시프팅을 이용한 35.5 ㎛의 해상도를 제공한다. 따라서, 상기 Perfactory® UV 장치의 모델은 35.5×35.5×50 ㎛ 복셀을 지속적으로 중합할 수 있다. 상기 Perfactory® UV 장치의 다른 모델은 42 ㎛ 자연 평면-내(x-y) 해상도 및 픽셀 시프팅을 이용한 21 ㎛의 해상도를 제공하게 되는 75 ㎜ 렌즈를 가질 것이다.

[0038] 광-중합성 물질

[0039] 상기 cDLP 공정은 부분적으로는 광-중합성 물질의 분자량을 조절함으로써 결과물인 임플란트(IMP)의 기계적 및 다른 특성들을 조절한다. 상기 물질의 분자량을 조작하면 결과물인 임플란트(IMP)의 강도를 조정하며, 분자량이 높을수록 일반적으로 더 강해진다. 따라서, 상기 임플란트(IMP)가 현저한 기계적 스트레스를 견뎌야 하는 적용분야의 경우에는 상기 광-중합성 물질은 상기 렌더링된 부분이 상기 기계적인 스트레스를 정확하게 취급 및 전달할 수 있도록 선택될 수 있다.

[0040] 환자의 신체에 이식하기 위한 의도인 임플란트 또는 스캐폴드와 같은 적용분야에 있어서, 상기 광-중합성 물질뿐만 아니라 임의의 개시제, 염료, 용매 및 다른 물질들을 포함하는 상기 임플란트 또는 스캐폴드의 성분들이 생체적합한 것이 중요하며, 이는 상기 임플란트가 살아있는 세포, 조직, 또는 기관을 손상시키거나 독성이 있는 위험성을 실질적으로 부여하지 않고, 또한 면역 시스템에 의해 거부될 위험성을 실질적으로 부여하지 않음을 의미한다. 일부 경우에 있어서, 일부 비-생체적합성 성분 또는 공정을 이용하는 것이 가능하다. 그러나, 이들은 대개 완전히 제거되거나 이식 전에 생체적합하게 될 것이다. 예를 들면, 일부 비-생체적합성 화학물질이 제조 공정 동안에 사용될 수 있지만, 이식 전에 완전히 제거되어야 한다.

[0041] 조직 공학 스캐폴드와 같은 적용분야에 있어서, 상기 스캐폴드의 재흡수성 또는 생체흡수성, 상기 부분이 숙주의 체내에서 부서지는 능력이 매우 중요한 고려사항이다. 상기 스캐폴드가 세포의 성숙과 다가오는 숙주 조직에 대한 반응으로 재흡수되는 것은 뼈와 같은 조직의 재생에 있어서 중요하다. 시기적절한 스캐폴드의 재흡수는 혈관구조가 성공적으로 통합(integration)하여 새로운 조직이 제한없이 리모델링 및 숙주에 포함되도록 허용하기 위해 중요하다. 따라서, 예측가능한 스캐폴드 재흡수는 중요하며, 물질 특성 손실의 예측가능한 속도, 스캐폴드 분해의 예측가능한 속도(예컨대, 큰 규모로(bulk) 분해되는 것보다 예측가능한 속도로 부러지거나 부식되는 폴리머를 선택하는 것이 유용할 수 있다), 및 예측가능한 pH 변화 속도를 포함한다. 넓은 범위의 생체적합성 폴리머가 존재하며, 폴리(L)락트산(PLA), 폴리(글리콜)산(PGA), 폴리(ε-카프로락톤)을 포함한다(Vert Bioabsorbable polymers in Medicine - an overview, Eurointervention Supplement (2009)(5)(F):F9-F14).

[0042] 또한, 항생제 및 생체활성 분자를 스캐폴드 수지에 포함시키는 것이 유리할 수 있다. 상기 생체활성 리간드의 포함은 상기 새로운 조직에 유용한 세포(예컨대, 뼈 스캐폴드 내의 조골세포)의 선택적인 부착을 촉진하는데 유용할 수 있고, 어떤 세포의 선택적인 부탁은 바람직하지 않은 세포 유형보다도 더 선호될 수 있다. 리간드는 또한 세포 부착에 관여하는 세포성 성분을 상향조절하고, 부착된 세포의 증식을 향상시키고, 및/또는 이후 원하는 조직 기능쪽으로 세포의 성숙을 촉진하기 위해 사용될 수 있다.

[0043] 스캐폴드의 강도 및 강성도는 상기 스캐폴드의 재흡수성의 속도에 대해 가중되어야 한다. 물질의 분자량의 조작은 일반적으로 재흡수 레벨 대 스캐폴드의 강도를 조정하며, 분자량이 높을수록 더 강해지게 되지만, 재흡수성이 덜한 스캐폴드 및 낮은 분자량은 더 약하지만 보다 재흡수성인 스캐폴드가 된다.

[0044] 낮은 분자량의 폴리머는 종종 안전하게 부서지고, 신체 내에 재흡수될 수 있다. 일반적으로, 재흡수성 폴리머는 보통의 자동차, 항공우주, 및 산업적 적용분야에서 사용되는 폴리머와 비교하여 종종 매우 분자량이 낮다. 재흡수성 폴리머는 상기 적용분야에서 사용되는 폴리머보다 대개 2-3 제곱수(order)만큼 더 낮은 크기의 분자량을 갖는다.

[0045] 재흡수성인 것 이외에도, 이상적으로는, 결과물인 임플란트는 충분한 "그린(green) 강도"를 가져서 그 구멍들을 포함하는 임플란트 구조로부터 중합되지 않은 물질을 렌더링 후 청소하도록 할 것이다. 그린 강도는 cDLP가 일어난 직후, 중합되지 않은 물질들이 세척되어 나간 후지만 UV 광 박스 노출 또는 열-기반의 경화와 같은 임의의 경화 후 이전에, 상기 렌더링된 임플란트의 강도로 정의된다.

[0046] 한 구현예에서, 본 발명의 cDLP 공정은 재흡수성 폴리머인 폴리(프로필렌 푸마레이트) 또는 PPF를 광-중합성 물

질로 사용한다. PPF는 낮은 분자량, 무독성 및 재흡수성을 포함하는 광-중합성 물질에 대해 상기에서 논의한 대부분의 특징들을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 cDLP 공정은 PPF 이외의 재흡수성 광-중합성 물질을 사용한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 cDLP 공정은 재흡수가능하지는 않지만 생체적합성 또는 생체중성인(bioneutral) 광-중합성 물질을 사용한다. 한 구현예에서, 상기 액체 광-중합성 물질은 대략 4,000 달톤 이하의 분자량을 갖는다. 다른 구현예에서, 상기 액체 광-중합성 또는 광-경화가능한 물질은 대략 1,200 달톤 이하의 분자량을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 광-경화가능한 물질은 1,000 달톤 및 20,000 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 그러나, 1,000-5,000 달톤, 2,500-8,000 달톤, 7,500-15,000 달톤 등을 포함하는 다른 분자량 범위도 가능하다.

[0047] 또한, 본 명세서에서는 스테레오리소그래피 지속적 디지털 강 가공, 또는 구멍을 갖거나 갖지 않을 수 있고, 세포, 성장 인자 및/또는 히드로겔 내에 현탁되는 다른 구성물을 갖거나 갖지 않을 수 있는 다른 광가교결합-기반의 3D 프린팅 방법에 의해 제조되는 임플란트 및 재흡수성 임플란트 및 생체적합성 구조가 고려된다. 상기 선택된 폴리머 또는 폴리머들은 수지 내에서 다른 구성물들이 서로간에 및 하나 이상의 폴리머에 결합하는 능력 및 상기 폴리머(들)와 다른 수지 구성물 사이의 다른 물리적 상호작용에 영향을 미칠 수 있다.

[0048] 점도

[0049] PPF와 같은 일부 액체 광-중합성 물질은 매우 점성이 있다. 도 1과 관련하여, 예를 들면, cDLP에서, 기저 플레이트(130) 위에서 이용가능한 수지(140)가 불충분하거나, 액체 광-중합성 물질을 포함하는 수지(140)의 과도한 점도로 인해 층 내에 공기 방울이 형성되면 생략된 층이 나올 수 있다. 이전 층이 경화된 영역에 남겨진 보이드(void) 공간 내로 흐르기 위해 더 많은 시간이 필요로 하기 때문에, 점성 수지는 또한 층들 사이에 더 긴 정지기(pause)를 필요로 할 수 있다. 더 긴 노출 시간(및/또는 단지 높은 점성 물질)은 또한 빌드 공정 동안에 스캐폴드가 투명한 기저 플레이트에 원하지 않게 부착하는 것을 유도할 수 있다.

[0050] 용매를 사용하면 수지의 점도를 감소시킴으로써 이러한 문제들을 완화할 수 있다. 분말(즉, 고체 결정), 세라믹, 또는 다른 성분들과 같이 궁극적으로 제조된 부분 내로 결합되는 물질을 첨가하면 수지 내에 상기 첨가물을 용해시키기 위한 용매의 사용을 필요로 할 수 있다. 그러나, 용매의 사용은 임플란트 또는 스캐폴드의 강직도(rigidity)에 영향을 미칠 수 있으며, 용매의 양이 많아질수록 임플란트가 덜 강직하게 된다. 이상적으로는, 수지의 점도는 임플란트의 강직도를 희생하지 않고 감소될 것이다. 또한, 수지의 점도를 감소시키기 위해 사용되는 임의의 물질은 독성이 없거나 거의 없는 것을 포함하는 액체 광-중합성 물질에 대해 전술한 것과 동일한 특징들을 일부 갖고 있을 것이다.

[0051] 수지(140) 내에 사용되는 액체 광-중합성 물질이 PPF인 한 구현예에서, 디에틸 푸마레이트(DEF)가 수지(140)에 첨가되어 상기 수지의 점도를 감소시킨다. DEF는 PPF에 대한 모노머 전구체이다. 상기 모노머는 결과물인 임플란트 또는 스캐폴드 내로 가교결합하며, 일단 가교결합되면 독성의 위험성이 없거나 거의 없게 된다. 한 구현예에서, DEF 대 PPF의 비율은 중량비로 약 1:1이다. 중량비로 DEF 대 PPF의 다른 비율은 약 1:3 내지 약 1:0.5를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 수지의 점도를 감소시키기 위해 사용되는 물질은 DEF 이외의 물질이다. 한 구현예에서, 수지의 점도를 감소시키기 위해 어떠한 물질도 첨가되지 않는다.

[0052] 또한, 일부 수지는 실온 또는 원하는 사용 온도에서 반드시 잘 흐를 수 있는 것은 아니기 때문에, 희석제와 같은 다른 물질들이 상기 수지 조성물에 첨가되어 그 "흐름" 특징을 향상시킬 수 있다. 예를 들면, DEF는 또한 PPF 수지를 포함하는 수지 조성물의 흐름 특징을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 용매는 일부 환경 하에서 희석제와 동일한 기능을 수행할 수 있다.

[0053] 광개시제

[0054] 중합 반응을 촉진하기 위하여 광개시제가 광-중합성 물질을 포함하는 수지에 첨가된다. 조직 공학에 사용하기 위해 필요로 하는 광개시제는 비독성 및 생체적합성이어야 한다. 광개시제는, 예를 들면, 상표명이 Irgacure® 819(BASF (Ciba Specialty Chemicals))인 비스(2,4,6-트리메틸벤조일)페닐포스핀 옥사이드(BAPO), 또는 상표명이 Irgacure® 784(BASF (Ciba Specialty Chemicals))인 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄과 같은 비스아실포스핀 옥사이드를 포함할 수 있다. 또한, 다른 Irgacure 광개시제, 예컨대 Irgacure 184, Irgacure 250, Irgacure 754, Irgacure 819-DW, Irgacure 1173, Irgacure 2022, Irgacure 2100, Irgacure BP, Irgacure TPO 및 Irgacure TPO-L이 사용될 수 있다. Dispersions & Pigments North America, BASF, http://www.dispersions-pigments.basf.us/p02/USWeb-Internet/pigments/en_GB/content /microsites/pigmentsdispersions/products/Irgacure 참조.

[0055] 피셔 등의 문헌(Photoinitiated Cross-Linking of the Biodegradable Polyester Poly(propylene fumarate). Part I. Determination of Network Structure., by Fisher et al., Biomacromolecules 2003, 4 1327-1334)에 개시된 것과 같이, 비스아실포스핀 옥사이드(예컨대, BAPO)는 광개시제의 아실 옥사이드 클래스의 3 가지 기본 멤버들 중 하나이다. 상기 클래스의 다른 멤버들은 모노아실포스핀 옥사이드(MAPO) 및 트리아실포스핀 옥사이드(TAPO)이다. 이들 화합물 모두는 조사시 벤조일-포스피노일 결합에 절단이 일어나서 자유 라디칼(radical)을 생성한다. 페닐글리옥실레이트, 히드록시케톤, 알파 아미노 케톤, 알파 히드록실 케톤, 벤질디메틸 케탈, 설포늄 염, 옥심 에스테르, 광산(photoacid) 발생기 및 전술한 화합물들의 임의의 조합과 같은 다른 화합물들이 또한 본 명세서에서 광개시제로 사용될 수 있다.

[0056] 또 다른 제제, 예를 들면 벤조페논(예컨대, 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)), 캠퍼퀴논, 및 적층 가공 공정을 위해 선택되는 광의 존재시 자유 라디칼을 생성하는 다른 광개시제가 광개시제로 사용될 수 있다. 옥시벤존, 캠퍼퀴논 및 다른 것들과 같은 광개시제는 경화 공정에서 도움을 주는 자유 라디칼을 생성하기 위해 공-개시제(co-initiator)를 필요로 할 수 있다. 상기 공-개시제는 디메틸아미노 벤조산 에틸에스테르("DMABE") 또는 트리에탄올아민("TEA") 또는 광개시제가 자유 라디칼을 생성하는 것을 돕는 임의의 다른 제제일 수 있다. 상기 제조 공정에서 사용되는 광의 파장, 광개시제에 의해 생성되는 자유 라디칼의 유형 및 형성 속도는 수지의 경화에 필요한 가교결합을 생성하는 개시제의 효율성을 결정할 것이다.

[0057] 한 구현예에서, 액체 광-중합성 물질을 포함하는 수지 내의 개시제의 중량%는 사용되는 액체 광-중합성 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 대해 약 0.5%-1.0%(w/w)의 범위이다. 다른 범위는 약 0.75%-1.5%(w/w), 약 1.0-2.0%(w/w), 약 2.0-3.0%(w/w)를 포함한다. 약 0.5% 이하 및 약 3.0%(w/w) 이상의 범위가 또한 고려된다.

[0058] 염료

[0059] 상기에 논의한 것과 같이, 상기 cDLP 공정의 평면-간(z) 해상도는 중합하는 광 에너지가 경화되는 광-중합성 물질 또는 이전에 경화된 임플란트 층 내로 침투하는 깊이를 조절함으로써 추가로 조절될 수 있다. 이전에 렌더링된 층 내로 일부 레벨의 광이 침투하는 것은 층간 결합으로도 알려져 있는 층들 사이의 과경화 또는 봉합을 보장하기 위해 필요할 수 있다. 그러나, 광이 너무 깊이 침투하면, 이전에 경화된 층들은 과경화되어 결과물인 임플란트 또는 스캐폴드가 원하지 않는 특징을 가질 수 있다.

[0060] 염료 또는 안료(본 명세서에서 일반적으로 "염료"로 나타냄)는 광-중합성 물질을 포함하는 수지에 첨가되어, 적어도 부분적으로는 중합하는 광 에너지가 스캐폴드 또는 임플란트 층 내로 침투하는 깊이를 조절하고, 따라서 층간 결합을 조절하는 것을 도와준다. 상기 염료는 무독성을 포함하는 상기 광-중합성 물질에 대해 전술한 것과 동일한 특징들을 몇 가지 가질 수 있다. 예를 들면, 중합하는 광 에너지가 스캐폴드 또는 임플란트 층 내로 침투하는 깊이를 정확하게 조절하도록 할 수 있는 아조-크롬 염료와 같은 염료는 독성이 있고, 따라서 임플란트 적용분야용으로는 매우 적합하지는 않을 수 있다. 고려해야 하는 선택된 염료의 특성은 렌더링 공정에 걸쳐서 액체 광-중합성 수지 내에 현탁되어 있을 수 있는 능력이다. 일부 염료의 경우, 염료가 가라앉아 버리면 상기 공정을 중단하고 수지를 재교반하는 것이 필요할 수 있다. 점도, 온도 및 움직임(motion)이 염료 또는 다른 수지 구성물을 용해시키는 능력에 영향을 미칠 수 있다.

[0061] 염료-개시제 패키지에 사용되는 염료는 스캐폴드 내로 포함되기 쉽기 때문에, 스캐폴드 표면 거칠기에 긍정적인 영향을 미치고, 항생제와 같이 생체활성 화합물로 작용하며, 또는 스캐폴드의 분해 환경에 달리 영향을 미칠 수 있는(예컨대, 달리 너무 산성이거나 염기성일 수 있다면 pH를 완충시킬 수 있는) 염료를 사용하는 것이 유용할 수 있다. 한 구현예에서, 사용되는 염료는 독시시클린 히클레이트(doxycycline hyclate)이다. 다른 구현예에서, 사용되는 염료는 암포테리신 B이다. 티타늄 디옥사이드(TiO_2)와 같은 염료는 광-중합성 물질을 포함하는 수지에 첨가되어 중합하는 광 에너지가 스캐폴드 또는 임플란트 층 내로 침투하는 깊이를 부분적으로 조절할 수 있다. TiO_2 이외의 염료 또는 TiO_2 이외의 염료들을 포함하는 염료들의 조합이 액체 광-중합성 물질을 포함하는 수지에 첨가되어 중합하는 광 에너지가 스캐폴드 또는 임플란트 층 내로 침투하는 깊이를 조절할 수 있다.

[0062] 다시 도 1과 관련하여, 한 구현예에서, DMD 프로젝터(110)는 광(120)을 그 위에 염료를 포함하는 수지(140)가 있는 기저 플레이트(130)를 통해 위쪽으로 투사한다. 상기 염료는 광(120)의 침투 깊이를 제한하며, 이로 인해 각각의 개별 복셀의 경화 깊이의 조절을 향상시킨다. 사용되는 염료의 농도는 광(120)의 침투 깊이를 조절하기 위해 변할 수 있다. 수지(140) 내에 존재하는 염료의 양은 중합 반응에 부여되는 에너지의 양에 영향을 미친다.

[0063] 상기 염료는 중합 깊이를 제한하여 z 방향에서의 해상도를 손실하지 않고 더 높은 레벨의 방사조도를 사용하는

옵션을 허용한다. 현재의 층은 이전에 렌더링된 층들의 과도한 과경화없이 높은 에너지 레벨에서 경화될 수 있다. 이러한 방식으로 더 높은 레벨의 광 에너지를 사용하면 임플란트 그린 강도를 증가시킬 수 있다.

[0064] 한 구현예에서, 수지 내의 염료의 농도는 폴리머(들) 및 사용되는 임의의 용매의 약 1-5 중량% (% w/w)이며, 광의 침투 깊이를 50 ㎛의 층들 및 70 ㎛의 이전에 경화된 층들의 과경화와 함께 대략 120 ㎛로 감소시킨다. 다른 구현예에서, 수지 내의 염료의 농도는, 예컨대 상기 수지 내의 폴리머(들) 및 임의의 용매(들)의 약 0.2 및 0.5 중량% 사이, 약 0.2 중량% 이하 또는 약 5 중량% 이상과 같은 다른 범위도 가능하지만, 상기 수지 내의 폴리머(들) 및 임의의 용매(들)의 약 0.01 및 약 0.2 중량% 사이이다. 이전의 층들의 과경화는 약 10% 및 300% 사이의 범위 내인 것으로 선택될 수 있다.

[0065] 염료-개시제 패키지

[0066] 도 2는 개시제, 광원 및 염료에 대한 파장 대 광 흡수/방출(emission)의 크기의 좌표를 나타내는 예시적인 차트(chart)를 나타낸다. 상기 염료의 일차적인 기능은 광을 차단하는 것이다. 많은 염료의 경우에는 광의 흡수에 의해 달성될 것이다. 다른 염료의 경우에는 광의 반사 또는 산란에 의해 달성된다. 따라서, 염료는 광자에 대해 개시제와 경쟁할 것이다. 도 2에서 a 및 b 선 사이의 영역은 cDLP 공정이 광 침투의 깊이 및 상기 개시제에 부여되는 중합하는 에너지의 양에 대해 가장 큰 통제를 하는 영역이다. 선 왼쪽에 대한 파장의 광은 상기 염료에 의해 차단되지 않을 것이지만, 선 b 오른쪽의 파장의 광은 상기 수지의 올바른 중합을 야기하지 않을 것이다.

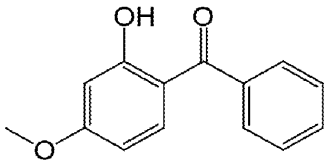
[0067] 광의 침투 깊이를 추가로 감소시키기 위하여, 수지 내의 염료의 양이 증가될 수 있다. 그러나, 염료의 양이 증가될 때 존재하는 개시제의 양이 증가되는 것도 필요할 수 있다. 따라서, 염료 및 개시제는 "염료-개시제 패키지"를 형성하는데, 그 이유는 수지 내에 포함되는 각각의 양은 서로의 양에 의존할 것이기 때문이다. 또한, 수지 내의 하나 이상의 염료/개시제를 선택하는 것은 3D 프린팅 공정에서 사용되는 광의 파장에 의존하여 변할 것이다. 도 2의 차트는 예시적이며, 다른 파장의 개시제, 광원 또는 염료가 사용되어 상이한 차트를 만들 수 있다.

[0068] 스캐폴드 또는 임플란트가 제조될 때의 전체적인 강도는 가교결합 밀도의 함수이며, 이것은 예컨대 하나 이상의 염료 및/또는 개시제와 같은 수지 내의 성분들에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 개시제를 사용하면 더 강한 부분(스캐폴드, 임플란트 등)을 생성할 것이지만, 염료의 양을 증가시키지 않으면, 중합되는 층은 더 두꺼워지고, "z" 방향의 해상도는 감소될 것이다. 일부 경우에 있어서, 상기 성분들 및 양은 이들이 함께 작용하도록 조율될 수 있다. 예를 들면, TiO_2와 함께 사용될 때, Irgacure 784는 수지 조성물 내에 TiO_2를 사용하는 것을 허용하며, 유익한 광개시 특성을 갖는다. 또한, 올바른 파장의 광에서 에너지의 양을 증가시키면 가교결합을 더 생성할 것이다. 그러나, 이것은 또한 층의 두께를 증가시키고, 이것에 의해 층 해상도를 감소시킬 것이다. 또한, 수지 내의 폴리머의 상대적인 양을 증가시키면 가교결합이 더 생성되도록 하겠지만, 폴리머의 양을 증가시키면 상기 폴리머를 가교결합하기 위한 개시제의 양을 증가시키는 것이 필요하고, 이것은 층의 두께를 증가시킬 것이다. 수지를 위해 선택되는 성분들은 상기 제조 공정에서 사용되는 광의 파장에 기초하여 선택되어야 한다. 염료는 상기 수지를 침투하여 개시제를 최대로 활성화시키는 파장의 빛을 제한하도록 선택되지만, 상기 광 침투의 제한은 상기 개시제가 기능을 할 수 없을 정도로 크지는 않아야 한다. 일부 경우에 있어서, 염료가 필요하지 않도록 수지를 조율하는 것이 가능할 수 있는데, 그 이유는 선택된 구성물들이 광 침투를 조절할 필요없이 원하는 층 두께를 경화하도록 하기 때문이다.

[0069] 염료를 사용하지 않고 광 중합성 폴리머(들)를 원하는 층 두께 및 해상도로 경화하도록 조율하는, 필수적으로 하나 이상의 광개시제("광개시제" 패키지)인 염료-개시제 패키지는 제1 광개시제 및 제2 광개시제를 포함할 수 있으며, 상기 제1 광개시제는 적층 가공 장치에서 제1 광원에 노출시 상기 조성물을 경화하고, 상기 제2 광개시제는 적층 가공 장치에서 상기 제1 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한한다. 상기 광개시제들 중 하나 또는 모두는 아크릴포스핀 옥사이드, 알파 히드록실 케톤, 페닐글로이옥실레이트, 벤조페논, 또는 전술한 것들의 임의의 조합일 수 있으며, 적층 가공 장치에 의해 사용되는 광의 파장에서의 활성화 잠재력, 및 적층 가공 장치에서 사용되는 폴리머의 광중합을 개시하는 능력에 기초하여 선택된다. 재흡수성 생체적합성 스캐폴드 또는 임플란트의 적층 가공을 위해 사용될 때, 상기 제1 광개시제는 BAPO일 수 있고, 상기 제2 광개시제는 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄일 수 있다. 상기 제1 및 제2 광개시제는 각각 상기 조성물에서 사용되는 폴리머(들) 및 임의의 용매(들)의 약 0.1 내지 약 5.0 중량%의 양으로 제공될 수 있다.

[0070] 광 흡수제

[0071] 염료-개시제 패키지는 또한 광 흡수 제제를 포함할 수 있다. TiO_2는 생체적합하고, 안정하며, 입자 크기가 작아서, 이를 광개시된 폴리머 혼합물에서 사용하기에 이상적이도록 만들지만, 강한 광 산란 특성을 갖고 있어서, "다크 큐어"라고 불리는 부실한 경화를 유도하여 층 해상도, 또는 "x-y" 해상도 내에서의 감소를 유발한다. 또한, 광 산란은 "z" 방향에서 너무 많은 경화를 초래하여 스캐폴드 내의 구멍의 위치에서 물질의 경화를 초래하거나, 또는 임플란트 층들 사이의 다른 원하지 않는 폴리머 경화를 초래할 수 있다. 광 산란을 조정하고 3D 프린팅 공정의 층-내('x-y') 해상도를 조절하기 위한 한 방법은 광 흡수제를 사용하는 것이다. 광을 흡수하여 알려진 깊이를 넘는 광 침투를 감소 또는 방지하는 물질이 수지에 첨가될 수 있다. 한 구현예에 따르면, 사용되는 광흡수제는 "HMB"로도 알려져 있는 옥시벤존(2-히드록시-4-메톡시벤조페논)(Sigma-Aldrich, CAS No. 131-57-7)이며, 이것은 자외선 광 흡수제이고, 다음의 구조를 갖는다:

[0072] 

[0073] 옥시벤존이 UV 광을 흡수하는 능력은 2 개의 페닐 고리 및 C=O 기의 파이 결합의 중첩을 포함하는 완전한 공액(conjugated) 분자를 생성하는 분자 상호작용으로 인한 것이다. 상기 C=O 기 및 2 개의 페닐 고리가 부분적으로 통합되면 카르보닐의 탄소로부터의 페닐 고리 내의 탄소쪽으로 전자 결핍이 전이(transference)됨으로 인해 상기 시스템을 안정화시킨다(Castro, G.T.; Blanco, S.E.; Giordano, O.S., UV Spectral Properties of Benzophenone. Influence of Solvents and Substituents, *Molecules* 5 (3):424 (2000)).

[0074] 자외선차단제에서 사용되는 다른 화합물과 같은 유사한 광 흡수 능력을 갖는 생체적합한 다른 유기 화합물이 또한 사용될 수 있다. 미국 FDA 또는 다른 기관에서 승인한 다른 자외선차단 제제는 아보벤존, 비스디설리졸 디나트륨, 디에틸아미노 히드록시벤조일 헥실 벤조에이트, 에캄술(ecamsule), 메틸 안트라닐레이트, 4-아미노벤조산, 시녹세이트, 에틸헥실 트리아존, 호모살레이트, 4-메틸벤질리덴 캠퍼, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 O, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 폴리실리콘-15, 트롤라민 살리실레이트, 베모트리지놀, 벤조페논 1-12(2,4-디히드록시벤조페논, 2,2',4,4'-테트라히드록시벤조페논, 설리소벤존, 설릭소벤존 나트륨, 2,2'-디히드록시-4,4'-디메톡시벤조페논, 5-클로로-2-히드록시벤조페논, 디옥시벤존, 나트륨 2,2'-디히드록시-4,4'-디메톡시벤조페논-5,5'-디설포네이트, 멕세논(mexenone)(2-히드록시-4-메톡시-4'-메틸-벤조페논), 벤조페논-2, 벤조페논-6, 옥타벤존), 드로메트리졸 트리실록산, 이스코트리지놀, 옥토크릴렌, 비스옥트리졸, 아연 옥사이드를 포함한다.

[0075] 일부 제조 적용분야의 경우 수지 조성물 내에 BAPO 및 Irgacure 784를 조합하면 요구되는 광 흡수제의 양을 감소시킬 수 있다.

[0076] 광 흡수제의 흡수 스펙트럼은 경화 공정(적층 가공 공정의 "빌드 페이스(phase)")에서 사용되는 광의 파장을 흡수하도록 선택된다. 광 흡수제의 흡수 능력은 광개시제에 의한 자유 라디칼의 생성은 억제하지 않지만 상기 공정에서 사용되는 하나 이상의 염료 또는 다른 광 감쇠제에 의해 산란되는 광을 흡수하기에 충분히 커서, 상기 xy 평면에서의 해상도를 유지하는 것이어야 한다. 광 흡수제는 광 침투를 원하는 양으로 방지하지만 또한 원하는 중합을 일으키는 광에 반응하여 자유 라디칼을 생성한다는 점에서 염료 및 개시제 양쪽으로 작용하는 물질일 수 있다.

[0077] 수지 내의 액체 광-중합성 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 대한 광 흡수제의 중량%는 약 (i) 0.1 내지 50%; (ii) 20-35%; (iii) 10%-30%; (iv) 0.1-10%로 다양할 수 있다.

[0078] 재흡수성 스캐폴드 및 임플란트의 제조를 위한 광 흡수제를 포함하는 수지 조성물은 광-중합성 물질, 상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 약 0.1 내지 5.0 중량%(w/w)의 광개시제, 상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 약 5.0 내지 35.0 중량%(w/w)의 광 흡수제, 및 상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 약 0.1 내지 5.0 중량%(w/w)의 염료를 포함한다. 상기 조성물은 선택적으로 상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 약 0.1 내지 5.0 중량%(w/w)의 양으로 제2 염료/광개시제를 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 다른 범위는 (상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 대한 구성물의 중량으로) 약 0.1 내지 3.0%(w/w)의 광개시제, 약 0.1 내지 3%(w/w)의 광 흡수제, 및 약 0.1 내지 약 3.0%(w/w)의 염료를 포함한다. 한 구현예에서, 상기 조성물은 (상기 폴리머(들) 및 임의의

용매의 중량에 대한 구성물의 중량으로) 약 1.0 내지 2.0%의 BAPO, 약 8.0 내지 15.0% 또는 약 8.0 내지 약 30.0%의 옥시벤존, 약 1.0 내지 약 5.0%의 TiO_2, 및 약 1.0 내지 5.0%의 Irgacure 784를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 조성물은 (상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 대한 구성물의 중량으로) 약 1.0 내지 3.0%의 BAPO, 약 0.1 내지 1.0%의 Irgacure 784, 및 약 0.1 내지 1.0%의 옥시벤존을 포함한다.

[0079] 광개시제 패키지의 일부로서 사용될 때, 수지 조성물 내에 요구되는 광 흡수제의 양은 다른 염료-개시제 패키지에서 보다 적을 수 있다. 일부 경우에 있어서, 광개시제들 중 하나는 또한 부분적으로 염료로서 작용하여 다른 광개시제를 활성화시키는 광의 일부를 제한할 수 있다. 또한, 광개시제는 다른 염료들만큼 많이 광을 산란시키지 않을 수 있다. 따라서, 요구되는 광 흡수제의 양은 염료-개시제 패키지를 이용하는 다른 수지 조성물에서보다 현저하게 낮을 수 있으며, 적층 가공 공정에서 사용되는 광에 대한 다른 구성물들의 효과에 의존한다. 예를 들면, (상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 대한 구성물의 중량으로) 각각 약 0.1 내지 5%의 BAPO 및 비스(.eta.5-2,4-시클로펜타디엔-1-일)-비스(2,6-디플루오로-3-(1H-피롤-1-일)-페닐)티타늄(Irgacure® 784)을 포함하는 광개시제 패키지에서 사용될 때, 옥시벤존은 상기 폴리머(들) 및 임의의 용매의 중량에 대한 구성물의 중량으로 약 0.1 내지 약 5%의 양으로 첨가될 수 있다.

[0080] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 본 명세서에서 고려되는 것과 같은 생체적합성 재흡수성 조직 공학 스캐폴드 또는 임플란트를 제조하기 위한 수지 조성물의 구성성분(constituency)을 최적화하기 위한 방법은 예컨대 생체적합한 것을 생성하기에 적합한 물질을 확인하는 단계, 및 시간에 따라 다양한 농도에서 상기 물질을 이용하여 얻어질 수 있는 경화 깊이를 모델링하는 단계를 포함한다. 수지에서 광 침투의 깊이를 제한하기 위한 가장 강한 용량을 갖는 물질을 확인하면 경화 깊이에 대해 무수한 조성물을 테스트하기 위해 요구되는 시간의 양을 감소시키고, 생체적합성 임플란트를 만들기 위해 적합한 조성물을 확인하기 위한 공정을 간소화시킨다. 상기 방법의 단계들은 (1) 광개시제를 활성화시키는 광의 투과를 제한하기 위한 능력을 최대로 나타내는 물질을 선택하는 단계; (2) 상기 광을 제한하는 물질을 광-중합성 폴리머에 상기 폴리머의 중량으로 다양한 농도의 상기 물질을 첨가하여 테스트 혼합물을 생성하는 단계; (3) 적층 가공 기구를 이용하여 상기 테스트 혼합물을 중합하는 단계; (4) 중합된 테스트 혼합물의 경화 깊이 대 시간의 자연 로그를 좌표로 나타내는 단계; (5) 경화 깊이 및 대응하는 농도의 광을 제한하는 물질을 선택하는 단계; 및 (6) 상기 폴리머 및 선택된 농도의 광을 제한하는 물질을 이용하여 임플란트를 빌딩하기 위한 최종 광 중합성 조성물에 대한 하나 이상의 제제를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 광을 제한하는 물질은 광개시제의 기능성을 억제하지 않도록 선택되어야 한다. 또한, 최종 광 중합성 조성물에 대해 선택된 하나 이상의 제제들 중 하나는 xy 평면에서 상기 광을 제한하는 물질에 의해 산란되는 광을 흡수하는 제제일 수 있다. 또한, 상기 방법은 정성적, 생물학적, 기능적 및 화학적 특성들을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 최종 3D 프리팅된 스캐폴드 또는 임플란트의 원하는 특성을 유발하기 위하여 하나 이상의 추가적인 구성물의 효과를 모델링하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 전술한 것과 같은 수지 조성물의 구성물의 원하는 농도를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0081] 테스트된 폴리머 혼합물 내의 다양한 TiO_2 농도에서 시간의 자연 로그 대 경화 깊이의 좌표를 나타내는 예는 도 3에 나타나 있다. 상기 방법은 가장 강한 광 감쇠 물질, 전형적으로는 염료 또는 안료의 농도에 기초하여 적층 가공 수지 조성물의 좌표를 나타내고 이를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0082] 스캐폴드

[0083] 스캐폴드 디자인은 환자-특이적 결손 부위에 정밀하게 맞는 외부 형태를 포함할 수 있다. 또한, 상기 디자인은 복잡한 3 차원 구조를 필요로 할 수 있다.

[0084] 도 4는 예시적인 스캐폴드(300)를 나타낸다. 상기 스캐폴드(300)는 스캐폴드(300)의 층과 직교하거나 직각인 구멍(310a 내지 310c)을 포함한다. 내부 공간을 포함하는 스캐폴드의 3 차원 기하학은 세포를 로딩하고 혈관 채널을 확립하는데 중요할 수 있다. 한 구현예에서, 스캐폴드는 구멍 또는 내부 채널을 포함한다. 한 구현예에서, 스캐폴드 내의 구멍 및 채널의 직경은 약 150 ㎛ 및 약 1 ㎜ 사이이다. 다른 구현예에서, 스캐폴드 내의 구멍 및 채널의 직경은 약 50 ㎛ 및 약 1.6 ㎜ 사이이다. 다른 구현예에서, 스캐폴드 내의 구멍 및 채널의 직경은 약 50 ㎛보다 작거나 약 1.6 ㎜보다 크다. 상기 범위에서 스캐폴드 구멍을 모델링하는 것은 다른 인자들 중에서 임플란트의 경화-후 수축 또는 이식전 세포 배양 또는 이식 자체에 의해 초래되는 습윤성으로 인한 부풀림을 정정하기 위해 CAD에서의 보완을 필요로 할 수 있다.

[0085] 구멍의 크기에 관한 스캐폴드 디자인 파라미터에 더하여, 상기 디자인은 세포의 로딩, 새로운 조직의 성장, 및 숙주 세포의 내부성장을 촉진하는 복잡한 다공성 구조를 필요로 할 수 있다. 예를 들면, 상기 디자인은 임플란

트가 완전히 분해되기 전에 조직의 내부성장을 허용하기 위하여 결손 부위 내에서 숙주 조직쪽으로 열린 구멍 또는 채널을 필요로 할 수 있다. 렌더링이 보다 정밀하면 복잡한 내부 구멍 구조가 생성될 수 있는 가능성이 더 커진다.

[0086] 도 5는 예시적인 다공성 구조 스캐폴드(400)를 나타낸다. 상기 스캐폴드(400)는 기울어진 구멍(410a 내지 410c)을 포함한다. 기울기는 x, y 및 z 방향에 평행하지 않은 임의의 방향으로서 정의되며, 이것에 의해 전술한 적층 가공 기술을 이용하여 스캐폴드가 렌더링된다. 기울어진(직교하지 않은) 구조는 숙주의 조직이 스캐폴드 내에서 확실히 벽(장벽)과 마주치지 않도록 하기 위하여 외부 표면뿐만 아니라 구멍 구조에 관하여 중요할 수 있으며, 이것은 구멍 및/또는 채널이 숙주 조직쪽으로 향할 때보다 구멍 구조가 직교하여 빌딩될 때 더 가능성이 있다. 임플란트 디자이너는 스캐폴드 내의 구멍 및/또는 채널이 이들이 숙주의 조직쪽으로 열리도록 향하여서 새로운 조직이 임플란트 내로 성장하고 상기 임플란트가 숙주의 조직 내로 능동적으로 포함되는 것을 촉진하기를 원할 수 있다.

[0087] 100-1,000 ㎛ 범위의 복셀 해상도를 갖는 적층 가공 장치는 직교 방향의 구멍 구조를 생성할 수 있지만, 이들은 상기 범위에서 기울어진 방향의 구멍을 생성하기에는 충분하지 않은 해상도를 제공할 수 있다. cDLP 장치의 해상도는 기울어진 방향의 구멍을 갖는 구조의 렌더링이 가능하게 한다.

[0088] 부가적으로, 처음의 목표가 세포의 부착인 조직 공학 스캐폴드 적용분야에 있어서, PPF의 소수성 표면은 라디오 주파수 글로우-방전(radiofrequency glow-discharge, RFGD)을 통하거나, 단백질 흡수를 제공하기 위하여 임플란트를 혈청 내에 침지시킴으로써 변형될 수 있다. 세포의 부착은 또한 표면에 임베드된(embedded) 세포외 매트릭스 성분들을 모방하는 다른 인자들에 의해 매개될 수 있다. 이것은 1 ㎚ 내지 100 ㎛ 범위의 직경을 갖는 요철 구조를 포함할 수 있는 표면 거칠기뿐만 아니라 상기 물질의 순응도(compliance)를 포함한다.

[0089] 일단 부착되면, 목표는 세포의 증식과 궁극적으로는 숙주 조직으로 통합될 때에는 성숙으로 옮겨지기 쉽다. 염료가 표면 거칠기에 대해 갖는 효과에 더하여, 트리칼슘 포스페이트 결정과 같은 다른 성분들이 상기 적층 가공 장치에서 수지에 첨가될 수 있다. 그러나, 염료와 마찬가지로, 용해도, 결정의 크기 및 응집하는 경향에 의존하여, 수지 내에 현탁된 결정을 스캐폴드 렌더링 공정에 걸쳐서 상대적으로 일정한 농도로 유지하는 것은 어려울 수 있다. 상기 결정형 구조, 및 수지 조성물에서 사용되는 임의의 구조물의 크기는 변할 수 있고, 결과물인 스캐폴드의 특성을 변화시키기 위해 사용될 수 있다.

[0090] 벽의 두께와 같은 스캐폴드 디자인 특성은 거시 스트레인(strain) 분포에 영향을 미치고, 트라우마(trauma)에 저항하기 위해 최적화될 수 있다. 또한, 조직 재생 동안에 상기 임플란트가 로딩되기 위한 필요성과 함께 원하는 재흡수 공정에 균형을 잡는 것이 필요할 수 있다. 스캐폴드의 스트레인을 생성하는 부분을 국소화시킬 필요성은 다공성이 없는 구역 또는 복합 물질을 이용하여 렌더링된 구역을 고려하는 것을 필요로 할 수 있으며, 이들 중 일부는 분해되지 않을 수 있다.

[0091] 후-렌더링(Post Rendering)/후-경화(Post Curing)

[0092] 최종 부분의 정밀도는 부분의 청소/후-렌더링을 통해 의존할 수 있다. 이것은 렌더링 후에 가교결합하게 되는 임의의 경화되지 않은 잔류 수지를 제거하는 것이 필요할 수 있다. 다음으로, 세척 절차의 선택은 cDLP 공정에 의해 경화될 때의 수지의 기계적 본성(integrity) 또는 그린 강도에 의존한다. 정밀하게 렌더링되지만 부드럽게 남아 있는 부분은 올바르지 않은 취급 또는 가혹한 용매의 사용에 의해 손상될 수 있다. 일단 청소되면, 최종 부분의 강도는 UV 욕조에서의 후-경화에 의해 향상될 수 있다. 의료용 절차에서 사용되는 부분, 예컨대 환자에게 이식되는 임플란트는 의료용 세트 내에 취급될 것이고, 따라서 청소, 멸균, 및 수술전 공정의 일부로서 취급하기 위해 필요한 충분한 강도를 필요로 한다.

[0093] 후-경화는 프린트된 임플란트의 강도를 조율하기 위해 사용될 수 있다. 사실, 상기 적층 가공 공정의 빌드 페이스를 위해 선택된 광의 파장에서 활성화되지 않는 광개시제가 선택될 수 있다. 이것은 빌드 페이스 동안에는 염료로서 사용되고, 후-경화 페이스 동안에는 (후-경화 동안에 이를 달성하기 위한 올바른 파장을 선택함으로써) 광개시제로 사용되어 임플란트의 가교결합 밀도를 증가시킬 수 있다. 빌드 페이스 동안에는 활성화시키지 않으면서 후-경화 페이스 동안에 광개시제를 사용하기 위한 다른 방법은 3D 프린팅 페이스 동안에 사용되는 광을 제한하거나, 프린팅 페이스 동안에 광을 충분히 차단하여 광개시제가 후-경화 때까지 활성화되지 않도록 하는 것을 포함한다.

[0094] 빌드 페이스 동안에는 염료로, 후-경화 페이스 동안에는 광개시제로 사용되는 방식으로 사용될 수 있는 광개시제의 한 예는 Irgacure 784이다. Irgacure 819(BAPO)와의 조합으로 사용될 때, BAPO는 상기 빌드 페이스에서

의 일차적인 광개시제이고, Irgacure 784는 염료로서 작용한다(이것은 수지의 색을 변화시킨다). 이후, Irgacure 784는 후-경화 페이스 동안에 활성화된다. 상기 구현예에서, Irgacure 784는 부분적으로는 BAPO를 활성화시키는 광의 일부를 제한하지만 상기 빌드 페이스 동안에 수지 조성물 내에서 광을 산란시키지 않아 xy 해상도가 손상되지 않기 때문에 광 흡수제는 필요하지 않다. 또한, Irgacure 784는 상기 빌드 페이스 동안에 완전히 활성화되지 않지만 제조된 생성물의 제조 후 처리 과정, 예컨대, 후-경화 과정에서 이후에 활성화된다. BAPO 및 Irgacure 784로 제조된 실린더의 강도는 도 6 및 도 7에 나타나 있으며, 이들 모두 "그린" 실린더(후-경화 없음) 및 UV 광 욕조에서 8 시간까지의 후-경화 후를 나타낸다. 실린더의 탄성도 및 포괄적 강도는 후-경화와 함께 극적으로 증가하였다. 임의의 적층 가공 공정의 빌드 페이스 동안에, 폴리머(들) 및 광개시제(들)의 혼합물은 국소화 광에 노출되어 폴리머를 경화시키고, 임의의 후-렌더링 단계(예컨대, 결과물인 부분의 청소) 이후, 상기 부분은 광 욕조에 노출되어 상기 폴리머를 원하는 강도로 후-경화시킨다. 후-경화는 상기 부분을 UV 광 욕조에서 30분 이상 둘 수 있다. 후-경화는 광 욕조 내에서 8 시간까지, 또는 그 이상을 필요로 할 수 있다. 따라서, 후-경화 시간은 시간뿐만 아니라 수지 내의 구성성분 및 농도를 이용하여 원하는 기계적 특성을 갖는 임플란트를 생성하도록 교정(calibration)될 수 있다.

[0095] 선택적으로, 상기 부분을 빌딩하기 위해 사용되는 조성물은 또한 염료, 광 흡수제 또는 원하는 최종 생성물에 의해 요구되는 것과 같은 다른 제제와 같은 하나 이상의 다른 제제를 포함한다. 한 구현예에 따르면, 광 중합성 조성물은 광 중합성 폴리머, 용매 또는 희석제 및 하나 이상의 광개시제를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0096] 도 1은 임플란트의 적층 가공을 위한 지속적 디지털 광 처리(cDLP) 장치를 나타낸다.

도 2는 개시제, 광원 및 염료에 대해 파장 대 광흡수/방출의 크기의 좌표를 나타내는 예시적인 차트를 나타낸다.

도 3은 액체 광-중합성 수지의 층의 경화 깊이에 대한 티타늄 디옥사이드 염료 농도의 효과를 보여주는 좌표를 나타낸다.

도 4는 예시적인 다공성 구조 스캐폴드를 나타낸다.

도 5는 기울어진 구멍을 포함하는 예시적인 다공성 구조를 나타낸다.

도 6은 "그린"(비-후-경화된) 스캐폴드와 비교하여 후-경화된 3D 프린트된 스캐폴드의 탄성을 나타낸다.

도 7은 "그린"(비-후-경화된) 스캐폴드와 비교하여 후-경화된 3D 프린트된 스캐폴드의 강도를 나타낸다.

도 8은 예시적인 스캐폴드의 등척성(isometric) 정면도 및 평면도를 나타낸다.

도 9는 상이한 백분율의 티타늄 디옥사이드 및 옥시벤존과 1%로 고정된 농도의 BAPO를 이용하여 생체적합성 수지의 경화 층 두께에 대한 효과의 좌표를 나타낸다.

도 10은 상이한 백분율의 티타늄 디옥사이드 및 옥시벤존과 2%로 고정된 농도의 BAPO를 이용하여 생체적합성 수지의 경화 층 두께에 대한 효과의 좌표를 나타낸다.

도 11은 상이한 백분율의 티타늄 디옥사이드 및 옥시벤존과 3%로 고정된 농도의 BAPO를 이용하여 생체적합성 수지의 경화 층 두께에 대한 효과의 좌표를 나타낸다.

도 12는 적층 가공 공정의 한 구현예에 따라 제조된 고체 실린더의 스트레스 대 스트레인의 좌표를 나타낸다.

도 13은 적층 가공 공정의 한 구현예에 따라 제조된 고체 실린더의 파단(failure)까지의 스트레스 대 스트레인의 좌표를 나타낸다.

도 14는 환자에서 이식하기 위한 조직 공학 스캐폴드의 제조 및 조직 성장 촉진 방법을 나타낸다.

도 15는 환자에게 이식되는 임플란트를 제조하는 지속적 디지털 광 처리를 위한 공정을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] 하기 실시예는 본 발명의 다양한 구현예의 비제한적인 예들을 의도하는 것이다.

[0098] 실시예 1

[0099] 제1 구현예는 예측가능한 재흡수, 세포 부착 및 증식, 숙주 포함(incorporation) 및 조직 재생 특성을 갖는 스캐폴드를 정밀하게 렌더링하기 위한 cDLP 적층 가공 시스템의 교정에 초점을 맞추었다.

[0100] 도 8은 각각 예시적인 스캐폴드(500)의 등척성 정면도 및 평면도를 나타낸다. 본 교정 연구의 목표는 스캐폴드(500)의 "플레이트 및 포스트(post)" 기하학을 이용하여 스캐폴드의 적층 가공을 위한 cDLP 시스템을 교정하는 것이었다. 상기 구현예에서, 실린더성 테스트 스캐폴드는 직경이 6.0 ㎜이고 길이가 12.4 ㎜였다. 수직 채널(510)의 직경은 800 ㎛였다. 플레이트들(520)은 두께가 400 ㎛이고 서로 800 ㎛ 떨어져 있었다. 상기 플레이트들 사이의 포스트(530)는 직경이 600 ㎛였다. cDLP 공정의 교정은 적어도 6 단계로 이루어졌다.

[0101] 상기 교정 절차의 첫 번째 단계는 PPF, DEF, BAPO 및 염료를 포함하는 cDLP 수지의 단일 층을 중합하는 것이었다. 연구에는 적어도 염료 농도, 개시제 농도 및 방사조도 기간의 3 가지 변수가 있다. 변할 수 있는 다른 인자들은 폴리머의 분자량 및 다분산성뿐만 아니라 방사조도 레벨(즉, 광이 적용되는 양 및 속도)일 것이다. 목표는 층들 사이의 정확한 과경화를 보장하지만 원하는 "z" 단계 크기 및 정밀한 기하학의 생성을 허용하기에 충분히 얇은 층 두께를 갖는 것이었다. x, y 및 z에서의 해상도는 원하는 외부 및 내부 구멍 표면 기하학의 정밀도를 결정할 것이다.

[0102] 제2 단계는 선택된 수지 형상(configuration)의 물질 특성이 유용한 스캐폴드를 제공할 것임을 보장하는 것이었다. 일부 경우에 있어서, 스캐폴드는 이식 직후에 세포 및/또는 성장 인자와 함께 로딩될 것이다. 다른 경우에 있어서, 스캐폴드는 이식 전에 전-배양(즉, 생물반응기에서)될 것이다.

[0103] 제3 단계는 수지를 사용하여 cDLP 장치의 상부 엘리베이터 상의 기저 플레이트 위에 "번-인(burn-in)" 패치를 형성하는 것을 포함하였다. 상기 구현예의 경우, 본 발명자들은 빌드 플레이트 상에 번-인 패치를 직접 경화할 수 없었다. 따라서, 상기 번-인 패치는 기저 플레이트 위의 수지를 과경화함으로써 얻어졌다. 이후, 과경화된 수지 패치는 빌드 플레이트로 전달되고, UV 욕조(Procure™ 350, 3D Systems)를 이용하여 상기 플레이트 위에 경화된 후, 열선 총(heat gun)을 이용하여 덥혔다. 열을 사용하여 수지의 염료 함량이 패치 가장자리에서 UV 침투를 방지할 수 있도록 상기 패치 중심이 아래의 빌드 플랫폼에 경화되는 것을 보장하였다. 상기 패치가 상기 장치에 재도입될 때 상기 가열된 층 및 플랫폼을 냉각하여 경화가 가속화되는 것을 방지하도록 유의하였다. 상기 절차는 스캐폴드가 금속 플랫폼 자체보다 PDF 수지에 직접 경화되도록 하였다.

[0104] 제4 단계는 스캐폴드 CAD 파일을 렌더링을 위한 cDLP 장치에 전달하는 것을 포함하였다. 상기 CAD 파일은 스캐폴드와 번-인 패치 사이의 공간에 걸치는 지지 구조를 함유할 수 있다. 상기 지지 구조는 번-인 패치 위로 충분히 올라가서 스캐폴드의 렌더링 동안에 수지가 번-인 패치와 스캐폴드 사이를 순환하도록 하고, 상기 절차 후에 중합되지 않은 수지가 세척되어 나가도록 한다.

[0105] 제5 단계는 상기에 논의한 것과 같은 복수층의 스캐폴드의 렌더링을 포함하였다.

[0106] 제6 단계는 시험관내 및 생체내 양쪽 모두에서 스캐폴드를 테스트하는 것을 포함하였다. 시험관내 테스트는 기계적 테스트, 세포 또는 조직이 없는 생물학적 환경, 세포, 성장인자 및/또는 조직이 있는 생물학적 환경을 포함한다.

[0107] 공지의 방법을 이용하여 1,200 달톤의 PPF를 준비, 합성 및 정제하였다. 간략히, DEF(Acros, Pittsburgh, PA) 및 프로필렌 글리콜(Acros)을 1:3의 몰 비로 히드로퀴논 및 염화아연을 각각 가교결합 억제제 및 촉매로 이용하여 반응시켰다. 상기 반응은 중간체인 비스(히드록시프로필)과 부산물인 에탄올을 생성하였다. 이후, 상기 중간체를 진공 하에 에스테르교환(transesterification)하여 폴리(프로필렌 푸마레이트) 및 부산물인 프로필렌 글리콜을 생성하였다. 이후, PPF를 정제하였고, 겔 투과 크로마토그래피를 이용하여 수평균분자량을 계산하였다(Mn = 1,200 달톤).

[0108] 320 ㎚ 결정인 R320 티타늄 디옥사이드 TiO_2(Sachtleben White Plains, NY)를 사용하였다. PPF 4.8% TiO_2(테스트 범위: 0-4.8%), 2% BAPO(테스트 범위: 0.5-2%), 33% DEF(테스트 범위: 33 및 50%), 및 300 초 동안(60 초 및 300 초가 테스트됨) 200 mW/dm^2의 방사조도 레벨의 133 ㎛ 층. 의도된 층 경계를 넘어서는 중합의 측면 확산(즉, x 및 y 방향)이 관찰되었다. 상기 영역은 더 높은 농도의 TiO_2에서, 특히 높은 염료 농도에서 증가된 광 투입과 함께 가장 빨리 증가하였다. 측면 확산의 영역은 노출이 예상되는 영역만큼 빨리 또는 강하게 경화되지는 않았다. 상기 현상을 정량하기 위하여, 정상 경화 테스트 교정 절차에 추가적인 단계를 부가하였다.

경화된 층 두께, 즉 z 차원을 측정하는 것에 더하여, x-y 차원도 또한 측정하였다.

[0109] 상기 경화 테스트 절차는 작은 정사각형 모양의 테스트 패턴의 UV 노출을 이용하였다. TiO_2 농도의 증가, 경화된 정사각형 모양의 얇은 층의 길이 및 폭을 각각 기록하였다. 부가적으로, 측면 중합에 의해 영향을 받는 영역을 포함하여 총 경화된 영역의 길이 및 폭을 또한 측정하였다. 상기 데이터를 이용하여, 과경화의 백분율을 계산하는 것이 가능하였다. 길이 및 폭, 또는 x 및 y 측정을 각 부분에 대해 평균하였고, 상기 공정을 TiO_2 및 BAPO 농도에 대해 각각 3 회(n=3) 반복하였다.

[0110] 첫 번째 시도는 불완전한 빌드와 상기 기저 플레이트 위에 형성된 중합된 물질의 막을 생성하였다. 이것은 (1) 중합된 수지를 규칙적으로 스트레인해 내고, (2) 상기 기저 플레이트를 규칙적으로 청소하고, 및 (3) 16 시간의 빌드 사이클에 걸쳐 상기 기저 플레이트를 모니터링함으로써 정정되었다. 스캐폴드의 내부 구멍 공간으로부터 중합되지 않은 폴리머를 청소하는 것은 초음파 알코올 욕조를 이용하는 단순한 절차였다. 렌더링된 스캐폴드는 80 ㎛ 이내로 정밀하였다.

[0111] 5 가지 상이한 조합의 BAPO 농도(중량%) 및 노출 시간(초)에 대해 티타늄 디옥사이드 농도(중량%)의 함수로서 중합의 깊이(㎛)를 특정하였다. 상기 테스트로부터, 2 중량% BAPO 및 60 초의 노출 시간을 갖는 2 중량% 농도의 티타늄 디옥사이드는 133.3 ㎛와 동일한 평균 깊이를 생성할 것임이 결정되었다. 따라서, 상기 세팅을 사용하여 83.3 ㎛의 과경화를 갖는 50 ㎛ 층을 빌딩할 수 있었다. 200 mW/dm^2의 방사조도를 사용하였다.

[0112] 높은 굴절률의 TiO_2는 광 산란을 초래하였다. 상기 산란은 z 방향만이 아니라 모든 방향에서 있지만, 경화되는 고체 층의 양은 지속적으로 z 방향에서만 일어났다. 측면에는 추가적인 층이 없고, 현재 위치 위의 층들은 아직 존재하지 않았기 때문에, 다른 방향에서의 층간 과경화는 없었다. TiO_2의 농도를 증가시키면 증가된 양의 측면 과경화를 유도하였다. 테스트는 200 mW/dm^2 방사조도 및 300 초의 노출 시간을 이용하여 수행되었다. 각각의 티타늄 디옥사이드 농도에 대해 2 가지 레벨의 BAPO를 테스트하였다.

[0113] 사용된 cDLP 장치는 z 에서는 13 ㎛까지, x 및 y에서는 71 ㎛, 및 안티-앨리어싱 또는 픽셀 시프팅 소프트웨어를 이용할 때에는 35.5 ㎛까지의 자연 정밀도를 제공할 수 있다. 이것은 환자 특이적 임플란트를 준비하기에 충분한 해상도이다. 상기 해상도는 충분히 높아서 표면 특성(예컨대, 표면 거칠기)이 세포가 반응하기 위한 이상적인 규모로 렌더링될 수 있다.

[0114] 1,200 달톤 PPF를 이용하여, 본 발명자들은 cDLP 장치를 이용하여 60 ㎛만큼 얇은 층을 렌더링할 수 있었다. 결과물인 매우 정밀한 스캐폴드는 스캐폴드-특이적 세포 부착, 증식, 성숙 및 재흡수 파라미터의 모델링, 예측 및 최종적인 디자인이 향상되도록 하기 쉽다. 염료-개시제 패키지를 사용하면 충분한 그린 강도를 갖는 매우 높은 정밀한 특성의 제조를 허용하여 중합되지 않은 수지가 공격적인 렌더링 후 제거와 취급되도록 한다.

[0115] 실시예 2

[0116] 본 구현예는 60 ㎜ 렌즈를 갖는 Perfactory® UV 장치 상에서 시행되었다. 총 수지 질량의 상대적으로 적은 양의 염료(예를 들면, 0.01 내지 0.2 중량%)가 필요하였다. 본 연구에서 사용된 염료는 산업적 적용분야에서 전형적으로 사용되는 것보다 더 큰 농도였고, 총 폴리머 질량의 0.5%까지였다. 상기 염료는 생체적합성인 것이 중요하다. 본 연구에서, 노랑색 크롬 아조 염료가 사용되었다. 본 연구에서 사용된 개시제의 양은 2.0%의 Irgacure® 819(BASF (Ciba), Florham Park, NJ)였다. 수지의 점도를 감소시키기 위하여 본 연구에서 사용된 물질은 PPF의 모노머 전구체인 디에틸 푸마레이트(DEF)였다.

[0117] 디자인된(즉, CAD 소프트웨어에서) 플레이트의 두께 및 포스트의 직경은 각각 0.4 ㎜ 및 0.6 ㎜였다. 생성된 10 개 플레이트의 스캐폴드는 0.43±0.02 ㎜의 평균 플레이트 두께 및 0.63±0.01 ㎜의 평균 포스트 두께를 가졌다. 상기 특징들의 정확성(precision)(즉, 낮은 표준편차)은 높은 정밀도만큼 중요할 수 있다. 상기 특징들은 디자인된 치수보다 조금 높게 측정되었다. 여기에서 상기 특징들은 예측된 것보다 조금 컸지만, 전형적으로는 프로토폴리머의 경화시에 관찰되어 디자인된 것보다 *작아지는* 수축 효과가 있다. 상기 효과는 복셀에 대한 에너지 분포 및 단일 복셀 데이터 세트의 노출에서 사용되는 전략을 다룸으로써 cDLP 시스템에서 해결될 수 있다. 부분 지지체를 디자인함에 있어서, 스캐폴드의 이방성(anisotropic) 수축을 방지하기 위해 왜곡될 수 있는 지지체 기하학을 이용하는 것이 핵심적이다. 상기 부분이 빌드 플랫폼에 단단히 부착된다면, 베이스는 수축될 수 없지만 스캐폴드의 나머지는 수축되어 변형의 양에 있어서 이방성을 유도한다. 빌드 플랫폼 및 과경화의 물리적 번역에 의해 평면-간 치수를 보장할 수 있기 때문에, 평면-내 치수만이 정정될 필요가 있다(즉, 수축을 위

한 정정을 위해 조정됨).

[0118] 실시예 3

[0119] 본 구현예의 경우, 사용된 Perfactory 장치는 60 ㎜ 렌즈를 가져서 픽셀-시프팅을 이용하여 71 ㎛ 및 35.5 ㎛의 평면-내 자연 해상도를 제공하였다. 재흡수성 폴리머인 폴리(프로필렌 푸마레이트)(PPF)를 사용하였다. 노랑색 크롬 아조 염료를 첨가하였다. 본 구현예에서 사용된 개시제는 Irgacure® 819(BASF (Ciba), Florham Park, NJ)였다. 상기 PPF의 점도를 감소시키기 위해 사용된 물질은 PPF의 모노머 전구체인 디에틸 푸마레이트였다. 평면-간 에너지 세팅을 교정하여 200 mW/dm^{2}의 방사조도, 120-240 초의 노출 시간을 이용할 때 120 ㎛의 복셀 높이를 달성하였다. 스캐폴드의 형태는 CAD(Computer Aided Design) 프로그램으로 구성되었고, 120 초 노출을 이용하여 6 개의 스캐폴드를 렌더링하였다. 이후, 2 개의 스캐폴드는 240 초 노출을 이용하여 렌더링하였다. 캘리퍼(caliper)를 이용하여 각각의 스캐폴드의 총 직경의 10 번의 측정을 수집하였다. 의도된 스캐폴드 직경은 6 ㎜였다.

[0120] 120 초 노출을 이용하여 렌더링된 스캐폴드(n=6)는 다음의 직경을 가졌다: 5.83±0.03, 5.83±0.03, 5.85±0.04, 5.82±0.02, 5.83±0.02 및 5.85±0.03 ㎜. 240 초 노출을 이용하여 렌더링된 스캐폴드(n=2)는 다음의 직경을 가졌다: 6.03±0.03 및 6.02±0.02 ㎜. 240 초 노출 결과는 120 초 노출 부분보다 적은 수축을 보여주었다.

[0121] 실시예 4

[0122] Perfactory UV 장치를 사용하여 "플레이트 및 포스트" 기하학을 이용하여 2 또는 4 분 중 하나의 노출로 6 ㎜의 직경 및 1.2 ㎜(N=10) 또는 12.4 ㎜(N=8) 중 하나의 길이를 갖는 다공성 실린더성 PPF 스캐폴드를 렌더링하였다. 상기 스캐폴드를 위한 컴퓨터 지원 디자인을 50 ㎛ 두께의 층과 120 ㎛의 경화 깊이로 렌더링하여 충분한 과경화(층간 결합)를 보장하였다. 노랑색 크롬 아조 염료, Irgacure® 819(BASF [Ciba], Florham Park, NJ) 개시제 및 디에틸 푸마레이트를 기본 물질인 PPF에 첨가하였고, 스캐폴드 제조를 위해 사용하였다. 500-195-20 Mitutoyo(Aurora, IL) 캘리퍼를 사용하여 스캐폴드 특징들을 측정하였다. 12.4 ㎜의 스캐폴드를 마이크로-CT 스캔하였다. 1.2 ㎜ 스캐폴드는 주사전자현미경(SEM)을 통해 이미지화하였다.

[0123] 마이크로-CT 이미지의 정성적 분석은 이방성을 제공하였지만, 예측가능한 수축이었다. SEM 이미지의 정성적 분석은 층 주변부에서 얇은 것을 제공하였다. 상기 1.2 ㎜ 스캐폴드는 0.43 ㎜(0.02 표준편차)의 평균 관찰된 포스트 직경(0.4 ㎜로 예측됨) 및 0.63 ㎜(0.01 표준편차)의 평균 관찰된 플레이트 직경(0.6 ㎜로 예측됨)을 제공하였다. 상기 12.4 ㎜(4 분 노출 군)는 6.03 ㎜(0.03 표준편차)의 평균 직경(6 ㎜로 예측됨)을 제공하였다. 과경화를 정밀하게 교정하면 본 연구에서 층간 결합 및 400 ㎛의 가장 작은 스캐폴드 특징의 완전한 형성을 보장한다.

[0124] 실시예 5

[0125] 전술한 2 단계 공정을 이용하여 1,200 달톤의 평균 분자량(Mn)을 갖는 폴리(프로필렌 푸마레이트)(PPF)를 합성하였다. DEF를 1 g DEF/2 g PPF의 비로 첨가하여 상기 물질의 점도를 낮추었다. 광개시제인 BAPO(BASF (Ciba), Ludwigshafen, Germany)을 5, 10 또는 20 ㎎/g의 조합된 PPF/DEF 수지 질량의 농도로 첨가하였다. 교정 동안에 이용되는 티타늄 디옥사이드의 농도는 0-48 ㎎ TiO_2/g의 PPF/DEF로 다양하였다. 300 ㎚의 평균 입자 크기를 갖는 루틸(rutile) 티타늄 디옥사이드(Sachtleben, Duisburg, Germany)를 사용하였다. 여기에서 나열된 성분들을 조합할 때, 혼합 공정을 가속화하고 수지의 균일성을 보다 빨리 달성하기 위하여 특별한 순서가 유용하였다. BAPO를 먼저 PPF보다 훨씬 점도가 낮은 DEF에 첨가하였고, 완전히 용해될 때까지 혼합하였다. 이후, 상기 DEF/PAPO 혼합물에 첨가하기 전에 상기 PPF를 가열하여 점도를 낮추었다. 상기 폴리머가 가교결합하는 것을 초래할 수 있는 과도한 온도(>70℃)를 피하도록 유의하였다. 상기 PPF/DEF/BAPO 혼합물이 준비되면, 추가 단계에서 TiO_2를 첨가하여 TiO_2 농도의 함수로서 경화 파라미터를 교정하도록 하였다.

[0126] 본 연구에서 사용되는 cDLP-기반의 적층 가공 장치는 Perfactory® Mini Multi Lens(envisionTEC, Ferndale, MI)였고, UV 모드에서 구동하였다. 경화 테스트는 TiO_2 농도와 경화된 층의 두께 사이의 상관관계를 결정하기 위해 수행되었다. 각각의 테스트를 수행하기 위하여, 몇 방울의 수지를 유리 슬라이드 위에 두었다. 상기 Perfactory 장치를 사용하여 수지를 정사각형 모양의 테스트 패턴을 이용하여 고정된 방사조도 및 시간으로 경화시켰다. 상기 테스트를 위해 200 mW/dm^{2}의 방사조도를 사용하였고, 유리 슬라이드의 부가된 두께에 대해 교

정하도록 유의하였다. 60 또는 300 초의 노출 시간을 사용하였다. 상기 특정된 시간의 기간이 지난 후, 과량의 경화되지 않은 폴리머를 슬라이드로부터 제거하여 고체 정사각형 테스트 패턴만을 남겼다. 면도기의 날을 사용하여 슬라이드로부터 얇은 층을 제거하였고, 디지털 캘리퍼를 사용하여 상기 층의 두께를 측정하였다. 평가된 각각의 BAPO 및 TiO_2 농도의 독특한 조합에 대해 3 회 반복을 수행하였다.

[0127] 실시예 6

[0128] 1 g의 DEF/2 g의 PPF 비를 이용하여 수지를 준비하였다. 20 ㎎의 BAPO/g의 수지 및 10 ㎎의 TiO_2/g의 수지를 사용하였다. 처음의 층으로서 빌드 플레이트에 경화된 수지가 올바르게 부착하기 위해 필요한 성공적인 빌드가 경화된다. 산업적 표준 방법을 이용하여 PPF 수지와 빌드 플랫폼 사이의 부착을 달성함에 있어서 일부 어려움에 직면하였고, 일부 중재(intervention)가 필요하였다. 먼저, 2 개의 50 ㎛ 층을 이용하여 얇은 베이스 플레이트를 렌더링하였는데, 이것은 빌드 플랫폼에 올바르게 부착하지 않았고, 이후에 투명한 기저에 고정된 채로 남아있었다. 상기 얇은 플레이트를 면도기 날을 이용하여 상기 기저로부터 주의깊게 제거하였고, Perfactory 장치 바깥의 빌드 플랫폼의 중앙에 직접 두었다. 베이스 플레이트와 플랫폼 사이에 포획된 모든 공기를 제거하도록 유의하였다. 이후, 베이스 플레이트를 UV 욕조에서 20 분 동안 경화시켰다. UV 노출에 더하여, 열선 총을 사용하여 베이스 플레이트의 경화를 완료하여 빌드 플랫폼에 강한 결합을 달성하였다. PPF 수지로부터 생성된 미리 부착된 베이스 플레이트를 제공함으로써 이후의 빌드 동안에 원하는 부분의 올바른 부착을 제공하였다. 상기 단계가 완료되면, 200 mW/dm^2 방사조도 및 150 초의 노출 시간을 이용하여 테스트 스캐폴드를 빌딩하였다.

[0129] 테스트 부분의 일부 후-가공이 필요하였다. 먼저, 테스트 부분을 아세톤으로 세정한 후, 200 프루프(proof) 에탄올로 세정하여 임의의 과량의 경화되지 않은 수지를 내부 구멍 공간으로부터 제거하였다. 또한, 압축 공기를 사용하여 테스트 스캐폴드를 청소하였다. 상기 부분이 경화되지 않은 수지로부터 자유로우면, 빌드 플랫폼을 UV 욕조에 두고, 2 시간의 추가적인 노출을 가하여 수지를 완전히 경화시키고 상기 부분을 강화하였다. 이후, 베이스 플레이트를 빌드 플랫폼으로부터 분리하였고, 개별 테스트 스캐폴드를 베이스 플레이트로부터 제거하였다. 상기 스캐폴드 지지체를 면도기 날을 이용하여 제거하였다.

[0130] DEF를 첨가함으로써 완전한 스캐폴드를 렌더링하기 위해 사용되는 수지를 얇게 하여 농도를 1:1 PPF/DEF로 증가시켰다. 이것은 상기 물질의 자동중합으로 인해 수지의 점도가 증가하였기 때문에 필요하였다. BAPO 및 TiO_2 농도는 상기 공정에서 15 ㎎ BAPO/g 수지 및 0.75 ㎎ TiO_2/g 수지로 효과적으로 감소되었다. 전술한 것과 같이 미리 부착된 베이스 플레이트를 사용하였다. 200 mW/dm^2의 방사조도 및 150 초의 노출 시간을 이용하여 스캐폴드를 렌더링하였다. 빌드 공정이 완료된 후, 스캐폴드를 빌드 플랫폼으로부터 제거하고, 200 프루프 에탄올로 세정하였다. 추가적인 청소는 에탄올 세정, 압축 공기의 사용, 및 에탄올에서의 초음파 청소를 번갈아 하는 단계를 포함하였다. 아세톤은 테스트 스캐폴드에 손상을 주는 것으로 나타났기 때문에 이를 사용하는 것은 피하였다. 과량의 수지가 스캐폴드로부터 제거되면, 이들을 UV 욕조에 2 시간 동안 두었다. 상기 스캐폴드 지지체는 면도기 날을 이용하여 제거하였다.

[0131] 골수를 성인인 인간 지원자로부터 입수하였다. 단리된 hMSC의 1 차 배양물을 접종하였다. 상기 hMSC의 1차 단리물을 배양 플라스크 당 250,000의 밀도로 계대배양하였다. 상기 hMSC에 트립신을 처리하였다. 세포를 계수하였고, 스캐폴드에 접종하기 위하여 조밀한 세포 주입물(infusate)을 3,250만 세포/2 ㎖로 준비하였다. 4 개의 PPF 스캐폴드를 렌더링하였고, 에틸렌 가스 옥사이드로 멸균하였으며(140°F), 10% 우태아혈청에서 12시간 동안 침지함으로써 미리 적셨다. 각각의 스캐폴드에 로딩된 hMSC의 수는 325만이었다(최적 세포 접종 밀도는 예상되는 세포의 직경 및 스캐폴드 표면적에 기반하였다). 마이크로피펫을 이용하여 200 ㎕의 hMSC 주입물을 다중-웰 플레이트(저-부착 플라스틱) 내의 스캐폴드 위에 층을 만들었다. 상기 플레이트를 진공 챔버에 두고 1 분 동안 25" Hg로 신속하게 펌프하였다. 이후, 고 밀도 세포-주입물을 이용하여 로딩된 스캐폴드를 2 시간 동안 인큐베이션하여 세포의 부착을 촉진하였다.

[0132] 2 시간이 끝났을 때, 상기 웰을 배양 배지(10% 우태아혈청을 갖는 DMEM-LG)로 채워 건조를 방지하였다. 스캐폴드를 6, 24, 30 및 48 시간의 4 번의 시간 간격으로 순차적으로 수확하였다. 상기 스캐폴드 모두를 1% 글루타르알데히드 용액으로 30 분 동안 고정한 후, 인산염 완충 생리식염수(PBS)으로 세정 및 주사전자현미경(SEM)을 위해 4℃에서 보관하였다.

[0133] 실시예 7

[0134] PPF 스캐폴드의 z-축 해상도에 대한 TiO_2, (광 흡수제로서) 옥시벤존, 및 BAPO를 포함하는 염료-개시제 패키지의 효과를 Perfactory P3(EnvisionTEC Brusseler Straβe 51, D-45968 Gladbeck Germany)에서 단일 층 경화 테스트를 수행함으로써 테스트하였다. 테스트 요법(regime)은 BAPO 및 HMB의 세팅 레벨에서 1:1의 PPF:DEF의 비를 이용하였고, 상기 조성물 내의 TiO_2("경화 테스트 혼합물(curing test mixture)", 또는 "CTM")의 백분율은 변하였다. 단지 하기 표 1에 나타낸 테스트 #1 만이 2:1의 PPF:DEF 비를 사용하였다.

[0135] Perfactory 상에서 마스크의 생성을 수행하여 상기 빌드를 이용하여 복사계(radiometer) 내에서 교정 플레이트의 맨위의 유리 슬라이드(Fisher)에 대해 광 강도를 260 mW/dm^2로 교정하였다. 이후, 노출 시간을 120 초로 세팅하였다. 테스트시 6-7 방울의 CTM을 슬라이드의 가운데에 두었다. 경화 테스트 후, 슬라이드를 꺼내어 위아래를 뒤집고 종이-타월에 눌러 내어 모든 과량의 경화되지 않은 물질을 제거하였다. 상기 경화된 테스트-정사각형을 주의깊게 측정하였다. 산란된 광에 의해 초래되는 부실한 경화를 주목하여 관찰하였다. 이후, 상기 테스트-정사각형을 면도기 날을 이용하여 주의깊게 제거하였고, 강도의 관찰을 기록하였다.

[0136] 옥시벤존과 함께 소량의 TiO_2는 상기 수지에 걸쳐 분산시키고 상기 TiO_2에 의해 초래되는 "산란" 광을 흡수함으로써 (TiO_2 단독과 비교하여) 가교결합 밀도를 증가시키고, 이것에 의해 (TiO_2 단독과 비교하여) xy 평면 해상도를 향상시키는 것은 돕지만 경화 공정을 촉매하는 것도 돕는 것으로 나타났다. 상기 산란된 광을 흡수하면 보다 많은 빛을 수지에 가하여 국소적으로 폴리머를 촉매도록 한다. 또한, 옥시벤젠은 TiO_2보다 PPF에 훨씬 더 신속하게 현탁되는데, 이것은 결과물인 부분의 강도를 증가시키는 것을 돕는다. 전체적으로, 상기 TiO_2/HMB/BAPO 염료 패키지는 상기 제조 장치가 방치되지만 결과물인 재흡수성 폴리머 임플란트의 해상도를 유지, 및 실제로는 향상시키면서 구동하도록 한다. 하기 표 1은 상기 경화 테스트에서 테스트된 조성물을 제공한다. 표 1은 w/w%를 보여주며, 상기 백분율은 폴리머 및 용매의 총 중량에 대한 특정 성분의 중량이다.

표 1

[0137]

테스트 번호	원래 테스트 확인자	BAPO (%) (w/w)	HMB (%) (w/w)	TiO_2 (%) (w/w)	층 두께 (㎛) (평균 시험 수)	노출 시간 (초)	주석/ 정성적 평가
1*	1	0.25	1	0	460 (1)	150	
2	2	0.19	10	0	43 (3)	150	
3	3	0.3	10	0	78 (3)	150	
4	4	0.5	10	0	164 (6)	150	
5	5	0.5	12	0	132 (10)	150	
6	11	0.35	7	0	310 (1)	150	
7	12	0.35	15	0	138 (5)	150	
8	17	0.3	15	0	136 (11)	150	
9	24	0.4	17	0	225 (2)	미기록	
10	24	0.4	25	0	137 (2)	미기록	
11	25	0.4	28	0	114	미기록	
12	28	1	33	0	118 (10)	150	
13	29	1	0	0	498 (4)	150	
14	29	1	10	0	380 (1)	150	
15	29	1	25	0	250 (2)	150	
16	30	1	25	1	190 (5)	150	
17	31	1	25	2	157 (3)	150	
18	32	1	25	3	135 (4)	150	
19	35	1	0	0	525 (1)	78	
20	36	1	0	1	273 (3)	78	HMB가 없음 - 큰 다크 큐어 존(zone)
21	36/37	1	5	1	231 (5)	78	다크 큐어 존이 감소됨
22	37	1	15	1	170 (1)	78	동일한 구동에서 다크 큐어 존이 존재함
23	37	1	15	2	145 (3)	78	다크 큐어 존이 거의 없음
24	38	1	0	2	220 (4)	78	
25	38	1	0	5	122 (2)	78	두께가 감소됨

26	40	1	26	1	132 (5)	78	다크 큐어 존이 없음
27	41	1	20	1	180 (4)	78	다크 큐어 존이 없음
28	43	1	28	1	140 (3)	72	다크 큐어 존이 없음
29	43	1	28	1	124 (11)	65	다크 큐어 존이 없음
30	44	1	28	1	120 (4)	60	다크 큐어 존이 없음
31	44	1	28	1	190 (1)	120	다크 큐어가 적음
32	45	1	28	1	120 (3)	60	다크 큐어가 없음 - 성공적인 빌드용으로 사용됨

[0138] 표 1은 성공적인 스캐폴드를 빌딩하기 위한 시도에서의 시험(trial)의 진행을 보여주며, PPF:DEF의 비, BAPO, HMB 및 TiO_2의 양 및 혼합물이 UV 광에 노출되는 시간을 변화시킨다. 테스트 번호 1은 2:1의 PPF:DEF 비는 너무 높아서 460 ㎛의 층 두께를 갖게 됨을 보여준다. (목표는 120 ㎛였다). 1:1의 PPF:DEF 비를 이용하는 테스트 번호 2 내지 5는 TiO_2가 없으며, 조성물 내의 HMB의 양을 증가시키고, 150 초의 노출 시간, 예컨대 0.19 내지 0.5%의 매우 낮은 레벨의 BAPO, 및 10%의 HMB를 이용하면, 상기 층 두께가 평균 43 ㎛부터 164 ㎛로 증가함을 보여준다. 0.5% BAPO를 유지하고, HMB를 12%로 증가시키면, 150의 노출 시간에서 상기 층 두께가 120 ㎛로 감소된다. 산란제, 또는 수지의 "다크 큐어"의 존재는 주목하지 않았는데, 그 이유는 처음의 시험은 BAPO, HMB 및 TiO_2를 이용한 염료-개시제 패키지의 최적화를 목적으로 하였기 때문이다. 테스트 번호 6은 개시제의 양과 염료의 양을 증가시키면 층 두께가 증가됨을 보여준다. 테스트 7에서 염료의 양을 증가시키면 층 두께가 감소되었다. 테스트 9 내지 11은 개시제의 양이 증가된다면 원하는 범위 내의 층 두께를 유지하기 위해서는 염료의 양을 증가시킬 필요가 있음을 추가로 나타낸다.

[0139] 테스트 12 내지 15는 BAPO의 농도를 1%로 높이고, TiO_2는 첨가하지 않으면서, HMB의 양을 0 내지 33%로 변화시켰음을 나타낸다. 많은 양의 HMB는 확실히 층 두께를 감소시키기 위해 필요하지만, HMB의 양은 충분하지만 (33%) TiO_2는 없는 스캐폴드 빌드는 해상도는 정확하지만 강도는 충분하지 않게 되었다: 상기 부분은 취급하기에 너무 약했다.

[0140] 1% BAPO, 25% HMB의 혼합물을 선택하여 TiO_2의 양을 증가시키기 시작하였다. 테스트 번호 16-18에서 TiO_2의 농도가 1%로부터 3%로 증가할 때, 층 두께는 190 ㎛로부터 135 ㎛로 감소하였지만, 노출 시간은 150 초를 유지하였다. 정밀도를 유지하면서 상기 공정을 보다 효과적으로 하기 위하여, 상기 구성물의 농도를 다시 변화시켰고, 다음으로 노출 시간을 감소시켰다.

[0141] 테스트 20-23은 다크 큐어 또는 xy 평면의 불충분한 해상도를 제거하기 위해 HMB가 필요함을 나타낸다.

[0142] 궁극적으로, 1% BAPO, 28% HMB 및 1% TiO_2의 최종 블렌드는 60 초의 노출 시간으로 120 ㎛의 원하는 층 두께를 갖는 성공적인 스캐폴드를 빌딩하였다.

[0143] 1% BAPO 및 0% HMB로 시작하여 TiO_2의 농도를 0%로부터 3%까지 증가시키는 후속 경화 테스트를 이용하여 상기 결과를 확인하였다. 예컨대, 1% BAPO, 0% HMB 및 0% TiO_2를 이용하여 5 테스트를 하고, 이후 상기 TiO_2를 1%로 증가시켜 5 실린더를 빌딩하는 등으로 5 개의 테스트 실린더를 각각의 테스트 농도에서 빌딩하였다. 1% BAPO, 0% HMB 및 3% TiO_2가 테스트되면, HMB를 증가시켰다: 1% BAPO, 10% HMB, 0% TiO_2, 등. 예측한 것과 같이, BAPO의 양을 1%에서 3%로 증가시키면 층 두께를 감소시켰고, TiO_2를 증가시키면 다크 큐어를 증가시켰지만 빌드의 강도를 향상시켰고, 결과물인 빌드는 3% TiO_2에서 종종 취급시의 부서짐에 대해 저항하였다. 옥시벤젠의 양을 증가시키면 TiO_2에 의해 생성된 다크 큐어를 감소시켰다. 다크 큐어가 없고, 물리적 및 정성적 특성이 양호한 (예컨대, 빌드 플랫폼으로부터 용이하게 "박리" 또는 제거되고, 상당히 공격적으로 취급될 수 있으며, 강도가 양호한) 잠재적으로 성공적인 빌드 농도는 (a) 2% BAPO, 30% HMB, 및 0% 내지 2% TiO_2는 더 약한 빌드가 되고, 및 (b) 1% BAPO, 30% HMB 및 1-2% TiO_2와 함께 나타났다. 이것은 1% BAPO, 28% HMB 및 1% TiO_2에서 성공적인 스캐폴드 빌드를 보여준 초기의 구동 테스트를 확인하였다. 상기 확증적인 테스트 결과는 도 9 내지 도 11에 좌표로 나타낸다.

[0144] 실시예 8

[0145] 267 mW/dm^{2}의 강도, 노출 시간 120 초에서 마이크로(EnvisionTEC, Inc., Dearborn, MI) 프린터를 사용하여 50 ㎛의 층 두께를 갖는 6 ㎜×12 ㎜ 고체 실린더를 렌더링하였다. 본 실시예에서, 광개시제 패키지를 사용하였고, 염료는 첨가하지 않았다. PPF 및 DEF 혼합물의 중량에 대해 3 중량% Irgacure® 819(NASF [Ciba], Floham Park, NJ) 및 3 중량% Irgacure 784®(BASF [Ciba], Florham Park, NJ)인 각각의 개시제를 PPF:DEF의 중량 비가 1.5:1인 상기 폴리머 및 용매 혼합물에 첨가하였다.

[0146] 상기 실린더를 프린트하였고, 장치로부터 제거하였다. 실린더 중 하나의 강도를 1,000 lb_f(4,448 N)의 로드 셀, 0.1 ㎜/s의 스트레인 속도 및 2 ㎜의 최대 스트레인을 갖는 Instron 8501(Norwood, MA)을 이용하여 테스트하였다. 상기 실린더는 그래프의 선형 부분에서 약 868 MPa의 최대 탄성 모듈러스(modulus)를 나타내었다. 실린더의 스트레스 대 스트레인의 좌표는 도 12에 나타나 있다. 동일한 실린더의 강도를 테스트하였으나 파단하였고, 334 MPa의 평균 모듈러스를 나타내었다. 파단까지의 스트레스 대 스트레인의 좌표는 도 13에 나타나 있다. 본 실시예에 따라 제조된 고체 부분은 높은 압축력을 겪을 수 있는 조직 공학 장치에 대해 이점이 있음을 확인할 수 있었다.

[0147] 실시예 9

[0148] 본 실시예에서, 실시예 8과 마찬가지로, 염료의 첨가가 없는 광개시제 패키지를 테스트하였다. 층 당 350 mW/dm^{2}의 강도 및 30 초의 노출 시간에서 Perfactory P3 UV 장치를 사용하여 다공성 실린더성 PPF 스캐폴드("슬리브(sleeve)")를 렌더링하였다. 표적 치수는 대략 2.75 ㎜의 외경, 대략 2.5 ㎜의 내경, 대략 6 ㎜의 높이, 약 125 ㎛의 벽 두께 및 약 350 ㎛의 구멍 크기였다. 최종 실린더의 치수는 조금 낮았다. 3%의 Irgacure® 819(BAPO)(BASF [Ciba], Florham Park, NJ) 및 0.5%의 Irgacure® 784(BASF [Ciba], Florham Park, NJ)(PPF 및 DEF의 조합된 중량에 기초한 중량%) 및 디에틸 푸마레이트를 기본 물질인 PPF에 첨가하였고(1:1인 결과물인 PPF:DEF 비를 위하여), 스캐폴드 제조를 위해 사용하였다. TiO_2는 사용하지 않았다. 상기 스캐폴드를 프린트하였고, cDLP 장치로부터 제거하였으며, UV 광 챔버(3D Systems ProCure)에서 480 분 동안 후-경화하였다. 100 lb_f(444 N)의 로드 셀, 0.1 ㎜/s의 스트레인 속도 및 2 ㎜의 최대 스트레인을 갖는 Instron 8501(Norwood, MA)을 이용하여 압축 테스트를 수행하였다. 새롭게 제조된 스캐폴드, 즉 "그린" 스캐폴드 및 후-경화된 스캐폴드에 대해 상기 테스트를 수행하였다. 그 결과, 후-경화한 경우 탄성 모듈러스에서 1,800%의 증가 및 후-경화한 경우 압축 강도에서 2,200%의 증가를 보여주었다. 도 6 및 도 7은 상기 결과를 나타낸다.

[0149] 실시예 10

[0150] 본 실시예에서, 3% Irgacure 819(BASF Corp, Florham Park, NJ) 및 3% Irgacure 784(BASF Corp., Floham Park, NJ)(폴리머 및 용매의 조합된 중량에 기초한 중량%)의 광개시제 패키지를 다시 테스트하였고, 이 때 층 두께와 3D 프린트된 부분의 그린 강도에 대한 노출 시간의 효과를 조사하였다. 층간 강도는 프린트된 부분의 총 강도를 평가함에 있어서 중요하며, PPF의 단일 경화된 층 또는 다른 재흡수성 폴리머와 대조적으로 3D 프린트된 부분에서만 테스트될 수 있다. DEF(Acros, Pittsburgh, PA)를 가열하여 상기 Irgacure를 용해시켰다. 상기 개시제 및 용매를 1.5:1.0 PPF/DEF 비로 PPF(실시예 1에서 개시된 것과 같이 준비된 1,200 달톤의 PPF)에 첨가하였다. 경화 테스트를 수행하여 120, 150 및 180 ㎛의 층 두께를 생성하였다. 약 195 mW/dm^{2}의 UV 광 강도에서 Perfactory Micro(EnvisionTEC, Inc.)에 대하여 상기 두께에서의 노출 시간은 각각 90, 180 및 210 초였다. 상기 빌드 플레이트를 각 층 사이에 50 ㎜로 진행하였고, 그 결과 각각 70, 100 및 130 ㎛ 과경화되었다.

[0151] 고체 PPF 실린더(6 ㎜ 길이, 3 ㎜ 직경)를 SolidWorks(Dassault Systems SolidWorks Corporation, Waltham, MA)으로 디자인하였다. 상기 기하학을 Perfactory Micro로 전달하였다. 3 개 세트의 실린더를 각각 90 초(N=2), 180 초(N=7) 및 210 초(N=5)에서 프린트하였다. 상기 부분은 후-경화하지 않았고, 이에 따라 상기 부분의 그린 강도에 대한 노출의 효과를 테스트할 수 있었다. 압축 테스트를 0.1 ㎜/s의 스트레인 속도로 Instron 8501(Norwood, MA)에서 수행하였다. 각각의 노출 시간에서 평균 모듈러스에 의해 정의된 것과 같은 프린트된 부분의 그린 강도는 표 2에 나타나 있다.

표 2

[0152]

노출 시간(s)	층 두께(㎛)	평균 모듈러스(N)
90	120	38.9 MPa (2)
180	150	122.7 MPa (7)

210	180	188.5 MPa (5)

[0153] 상기 데이터는 노출 시간이 층 두께에 영향을 미친다는 것을 나타낸다. 과경화(30 ㎛)의 단계의 크기를 일정하게 유지하면서 노출 시간 및 과경화 깊이를 증가시키면 3D 렌더링된 부분의 그린 강도에 영향을 미친다. 제1군(120 ㎛ 층 두께)으로 유지된 부분의 강도는 3D 프린팅을 위해 필요로 하는 레벨 이하는 아니었지만, 다른 2개의 군보다는 현저하게 낮았다. 노출 시간-그린 강도 상관관계의 하부 말단(70 ㎛ 과경화 및 50 ㎛ 진행(advance))에서, 감소된 제조 시간 및 증가된 해상도가 관찰되었지만, 상기 빌드 절차 동안에 일부 시점에서 박리(delamination)되지 않고 만족스러운 3D 프린트된 스캐폴드를 달성하기에는 불충분한 층-간(between-layer) 가교결합의 위험성이 있었다. 상기 노출 시간-그린 강도 상관관계의 다른 말단에서, 증가된 강도 및 빌드 완료 속도가 관찰되었지만, 실린더 내의 해상도는 줄어들었다.

[0154] 실시예의 방법들은 도 14 및 도 15의 순서도를 참조하여 보다 잘 이해될 수 있다. 설명을 간략하게 하기 위하여, 상기 예시된 방법론이 나타나 있고, 일련의 블록으로 개시되어 있지만, 일부 블록들은 상기 나타나거나 개시된 것과는 상이한 순서로 또는 다른 블록들과 동시에 일어날 수 있기 때문에, 상기 방법론은 상기 블록들의 순서에 의해 한정되는 것은 아님이 이해되어야 한다. 또한, 예시적인 방법론을 실행하기 위해 상기 예시된 모든 블록보다 적은 수가 필요할 수 있다. 또한, 추가적인 또는 대안적인 방법론은 도시하지 않은 추가적인 블록들을 도입할 수 있다. 도 14 및 도 15는 순서대로 일어나는 다양한 행위들을 나타내지만, 예시된 다양한 행위들은 실질적으로 동시에 일어날 수 있음이 이해되어야 한다. 몇 가지 공정들이 개시되어 있지만, 더 많거나 적은 수의 공정들이 도입될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0155] 도 14는 환자에서 이식하기 위한 조직 공학 스캐폴드의 제조 및 조직 성장 촉진 방법(600)을 나타낸다. 상기 방법(600)은, (610)에서, 디지털 마이크로미러 장치(DMD)를 포함하는 DLP(Digital Light Processing) 적층 가공 장치에서 조직 공학 스캐폴드를 나타내는 데이터를 받는 단계를 포함한다. (620)에서, 상기 방법(600)은 빌드 플레이트 및 중합 후 재흡수가능한 액체 광-중합성 물질을 포함하는 생체적합성 수지가 배치되어 있는 투명 또는 반투명 플레이트 상의 대응하는 스캐폴드의 층들에 광을 투사하기 위해 상기 DMD를 작동시키는 단계를 추가로 포함한다. (630)에서, 상기 방법(600)은 상기 빌드 플레이트를 선택된 증가분만큼 시프팅하여서 투사된 광이 연속적으로 상기 수지의 일부를 적어도 부분적으로 중합하도록 초래하여 실질적으로 상기 스캐폴드의 층들을 닮도록 하는 단계를 추가로 포함한다.

[0156] 도 15는 환자에게 이식되는 임플란트를 제조하는 지속적 디지털 광 처리(cDLP)를 위한 공정(700)을 나타낸다. 상기 공정(700)은, (710)에서, 디지털 마이크로미러 장치(DMD) 및 투명 또는 반투명 플레이트를 포함하는 적층 가공 장치를 제공하는 단계를 포함한다. (720)에서, 상기 공정(700)은 액체 광-경화형 물질 및 개시제를 포함하는 생체적합성 수지를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. (730)에서, 상기 공정(700)은 상기 투명 또는 반투명 플레이트 위에 일정량의 수지를 배치(deposit)하는 단계를 추가로 포함한다. (740)에서, 상기 공정(700)은 상기 일정량의 수지의 일부를 광에 노출하여 상기 노출된 양의 수지를 경화시켜 임플란트의 층을 형성하도록 상기 DMD를 작동시키는 단계를 추가로 포함한다. 한 구현예에서(나타내지 않음), 상기 공정(700)은 상기 임플란트의 렌더링된 층을 시프트하는 단계 및 상기 투명 또는 반투명 플레이트 위에 추가적인 양의 수지를 배치하는 단계를 추가로 포함한다.

[0157] (750)에서, 상기 공정(700)은 상기 추가적인 양의 수지의 적어도 일부를 광에 노출하여 상기 노출된 추가적인 양의 수지를 적어도 부분적으로 경화시켜 상기 임플란트의 추가적인 층을 형성하고 이전의 층의 적어도 일부를 적어도 부분적으로 과경화시켜 상기 이전의 층과 추가적인 층 사이에 적어도 일부의 층간 결합을 초래하도록 상기 DMD를 작동시키는 단계를 추가로 포함한다. 한 구현예에서, 상기 공정(700)은 이후에 상기 투명 또는 반투명 플레이트 위에 추가적인 양의 수지를 배치하기 전에 임플란트의 추가적인 층을 시프팅하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 추가적인 제조 장치에서 적어도 한 모터는 75 ㎛ 이하의 증가로 상기 시프팅이 일어나도록 초래한다. (760)에서, 상기 공정(700)은 추가적인 양의 수지의 적어도 일부를 노출시키기 위하여 상기 DMD를 작동시키는 단계 (750)을 필요한 만큼 여러 번 반복하여 상기 임플란트를 층층이 물리적으로 렌더링하는 단계를 추가로 포함한다.

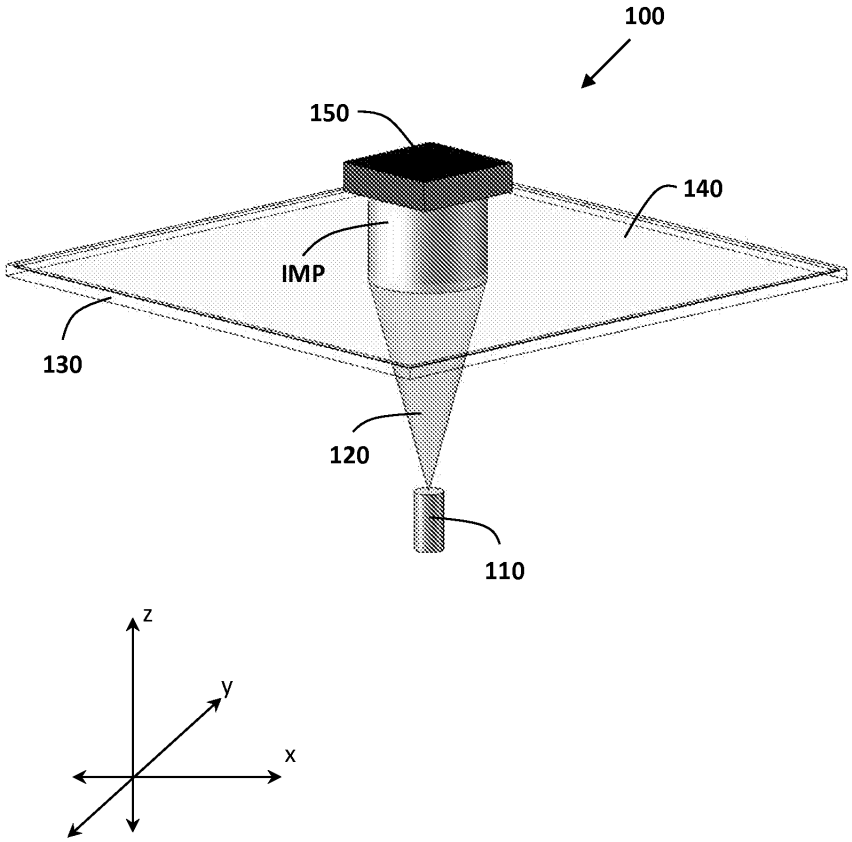
[0158] 예시적인 시스템, 방법 등을 실시예를 개시함으로써 나타내었고, 상기 실시예는 상당히 상세하게 개시되었지만, 이러한 상세한 내용으로 부속하는 청구항의 범위를 제한하거나 또는 어떠한 방식으로든 한정하기 위한 의도는 아니다. 물론, 상기 시스템, 방법 등을 개시하기 위한 목적으로 모든 인식가능한 조합의 성분들 또는 방법론들을 개시하는 것은 가능하지 않다. 추가적인 이점 및 변형이 본 기술분야의 기술자에게 즉시 명확할 것이다.

따라서, 본 발명은 구체적인 상세한 설명 및 예시적인 실시예에 나타나거나 개시된 내용에 한정되지 않는다. 따라서, 본 발명은 부속하는 청구항의 범위 내에 속하는 변경, 변형 및 변동들을 포괄하기 위한 의도이다. 또한, 전술한 설명은 본 발명을 제한하기 위한 의미는 아니다. 오히려, 본 발명의 범위는 부속하는 청구항 및 그 등가물에 의해 결정되어야 한다. 모든 경우에 있어서, 나열된 범위는 대략적인 범위로서 경계선의 ±5% 정도의 변화량을 갖는다. 달리 말하면, 20%는 "약 20%"로 이해되어야 한다.

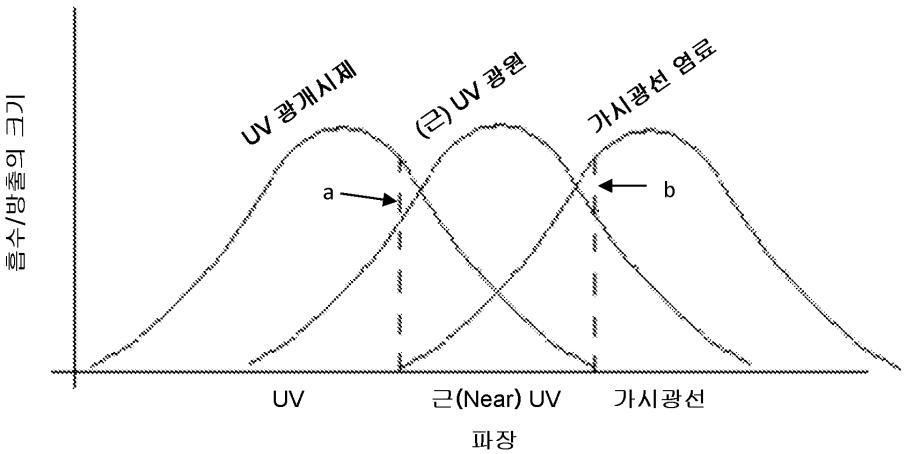
[0159] 본 명세서에서 인용 및 논의된 모든 문헌들은 그 전체가 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

도면

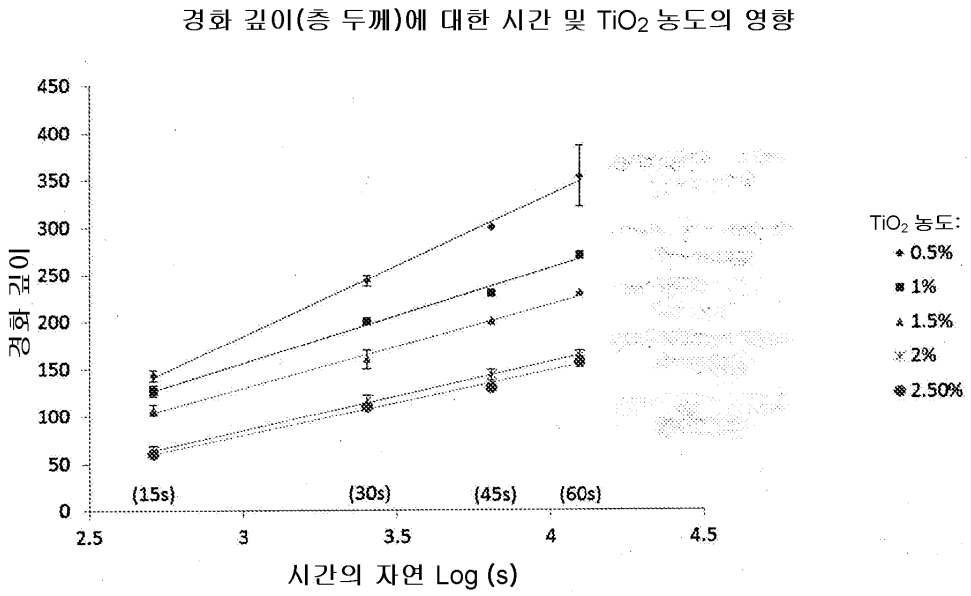
도면1



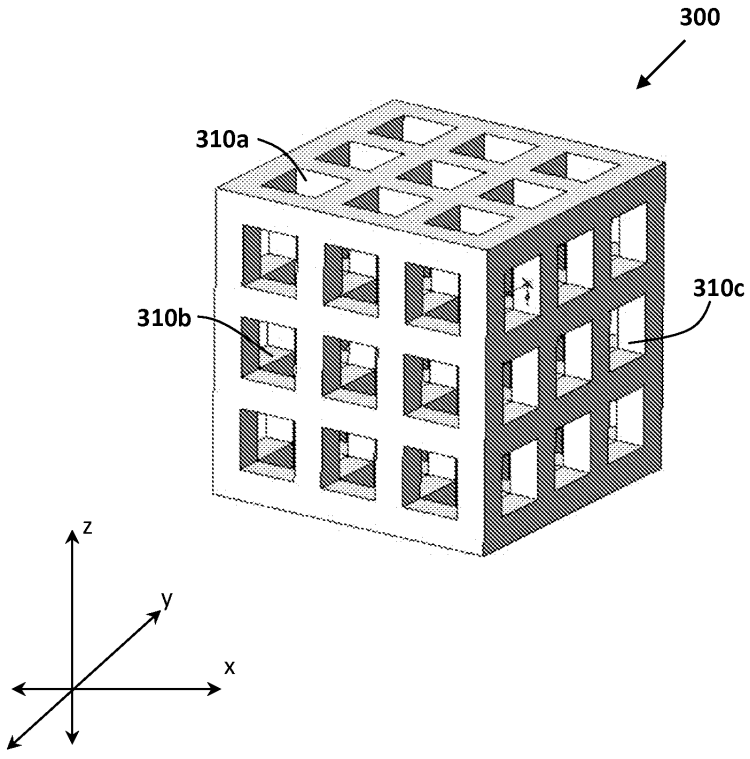
도면2



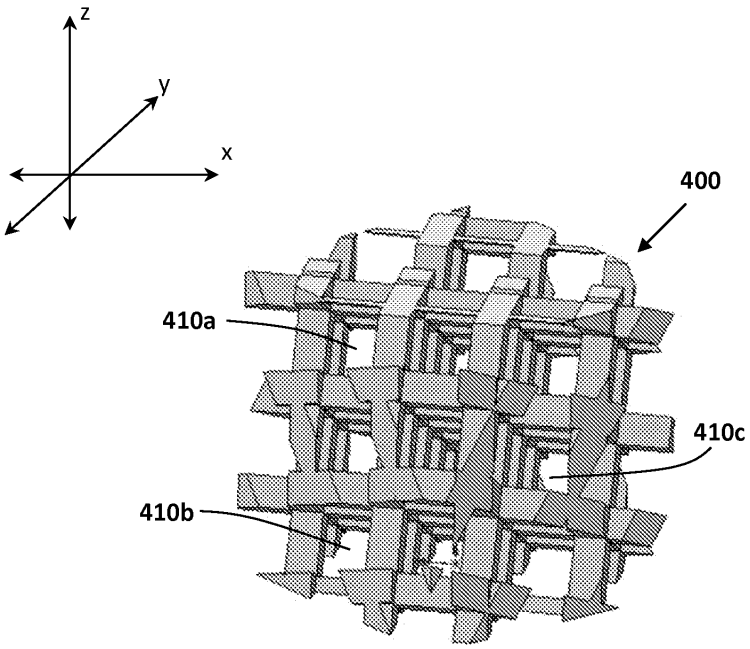
도면3


경화 깊이(층 두께)에 대한 시간 및 TiO2 농도의 영향
경화 깊이
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
(15s)
(30s)
(45s)
(60s)
2.5
3
3.5
4
4.5
시간의 자연 Log (s)
TiO2 농도:
0.5%
1%
1.5%
2%
2.50%

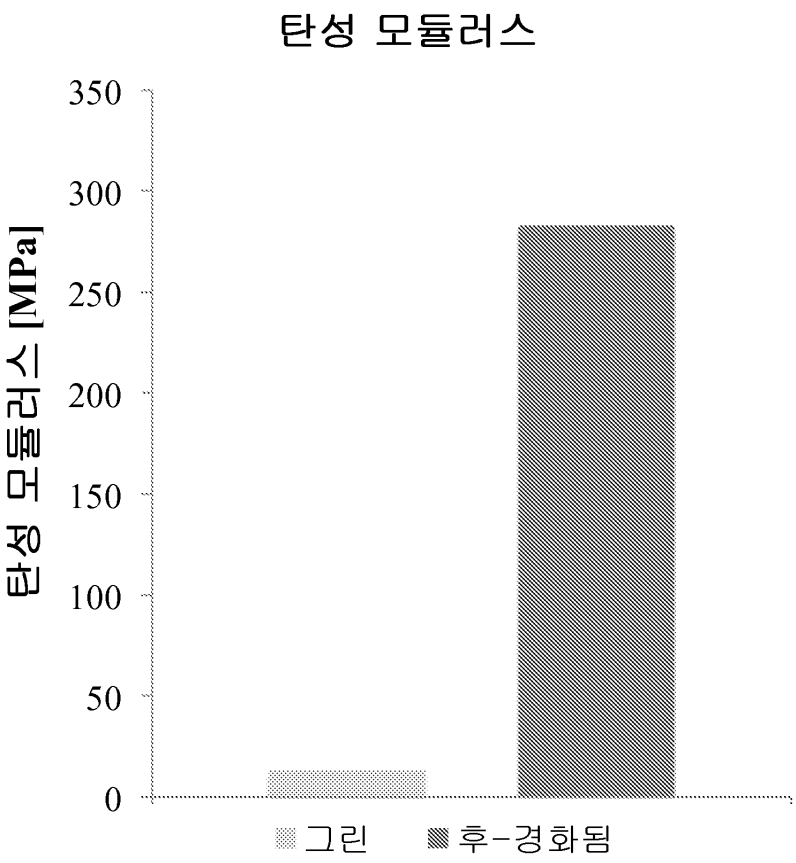
도면4


300
310a
310b
310c
z
y
x

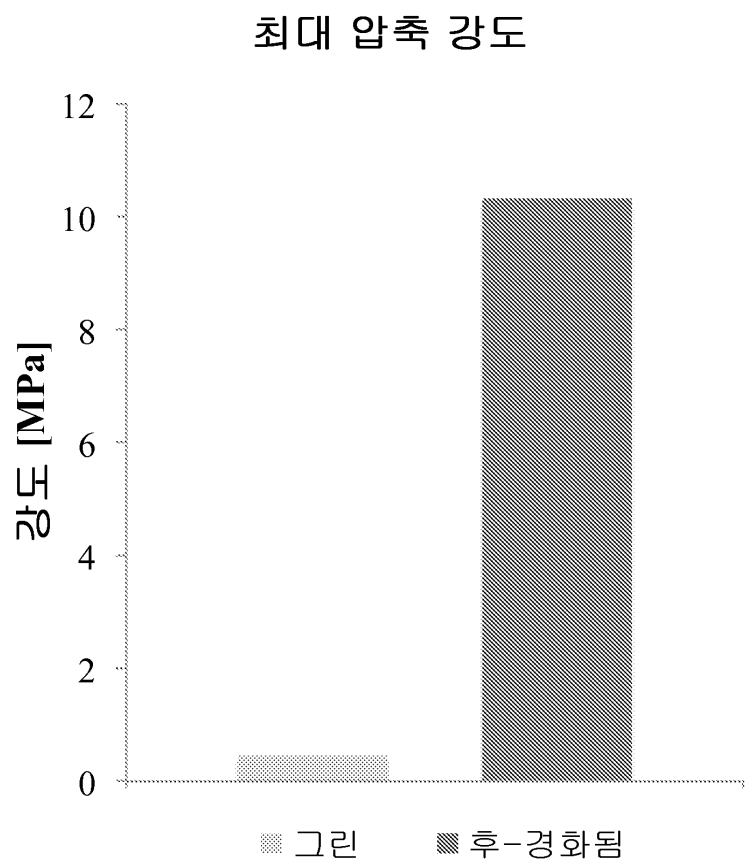
도면5


z
y
x
400
410a
410c
410b

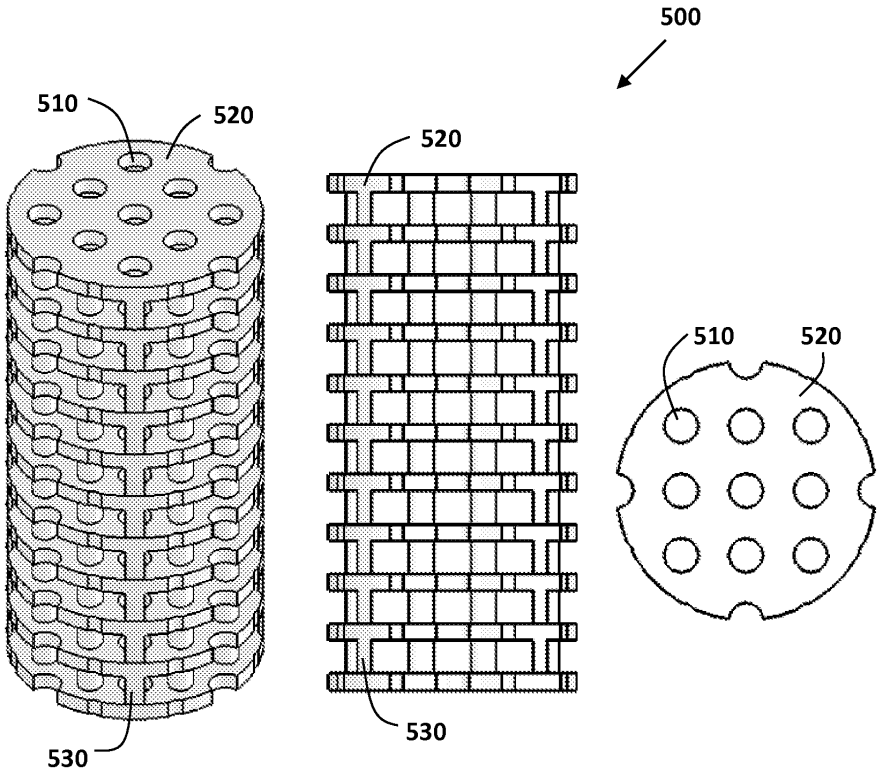
도면6


탄성 모듈러스
탄성 모듈러스 [MPa]
350
300
250
200
150
100
50
0
그린
후-경화됨

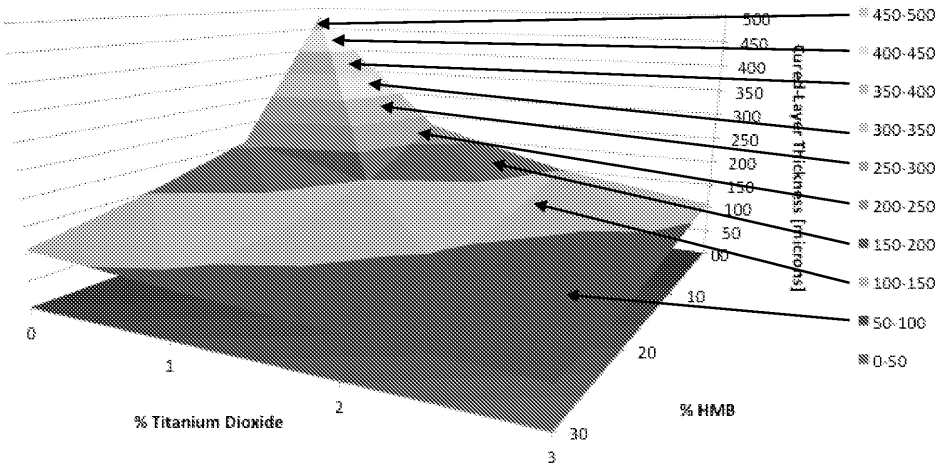
도면7


최대 압축 강도
12
10
8
6
4
2
0
강도 [MPa]
그린
후-경화됨

도면8

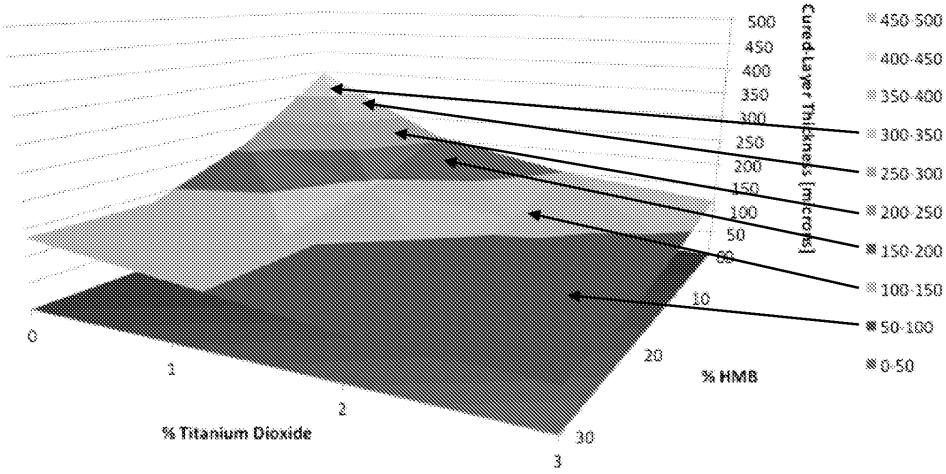

500
510
520
520
530
510
520
530

도면9



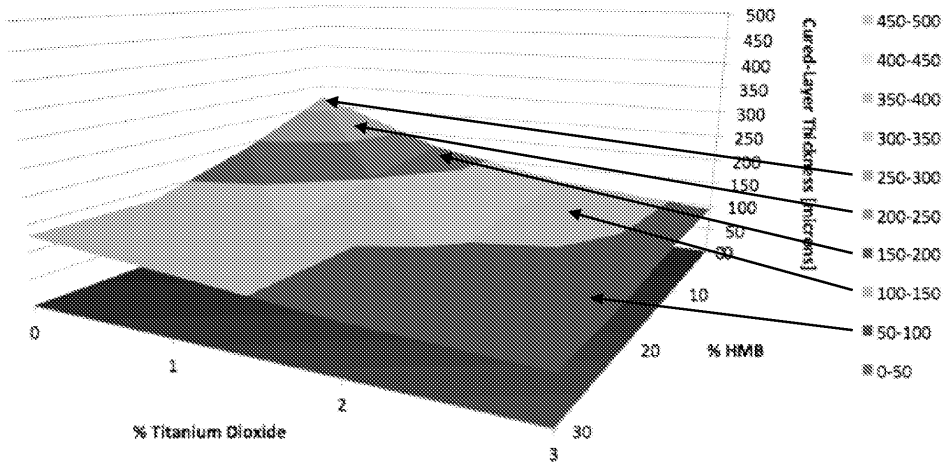
1% BAPO

도면10



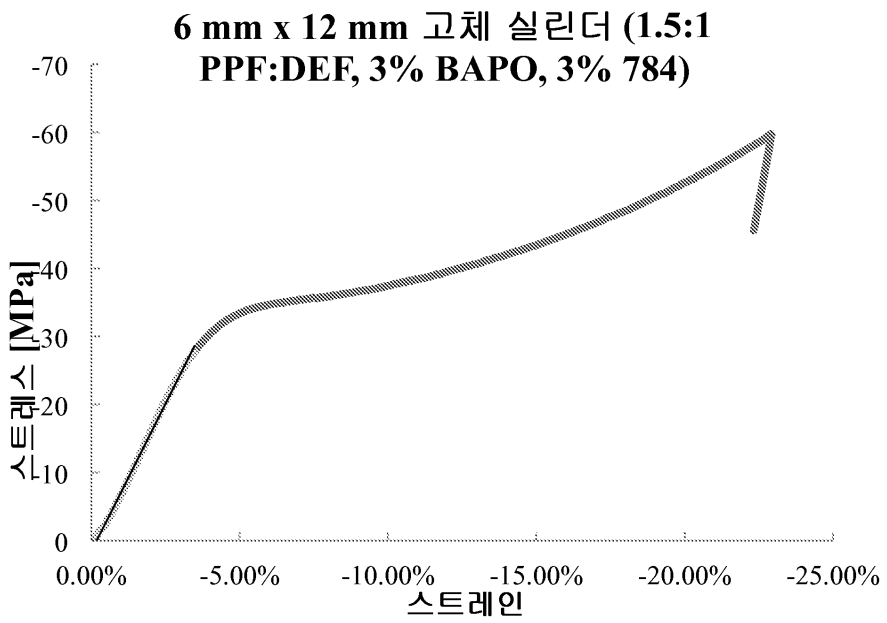
2% BAPO

도면11

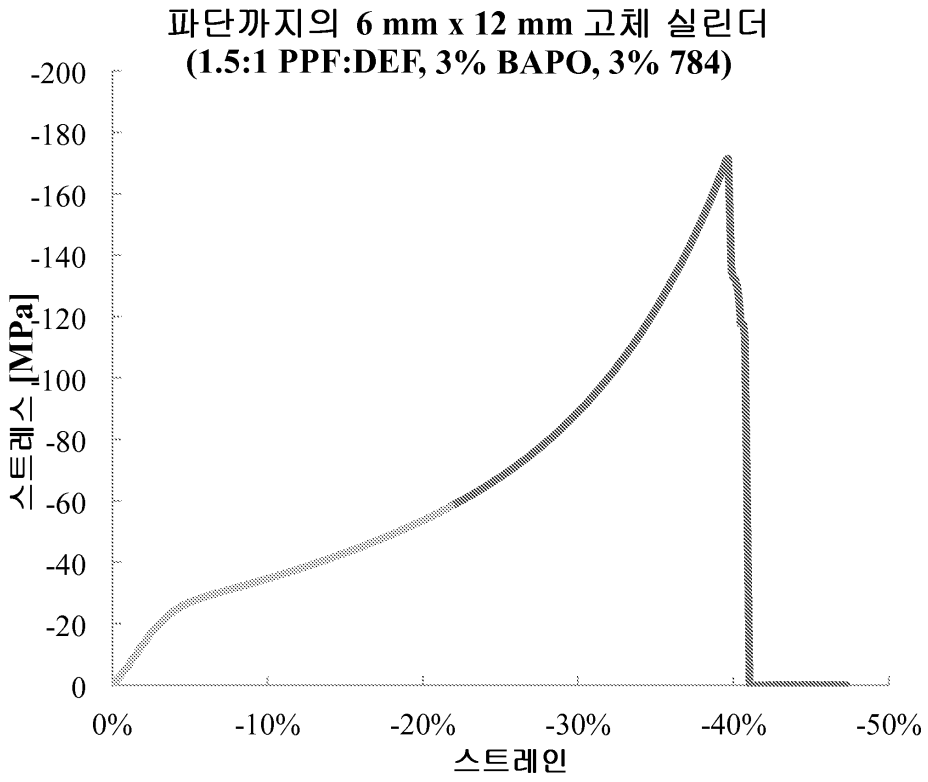


3% BAPO

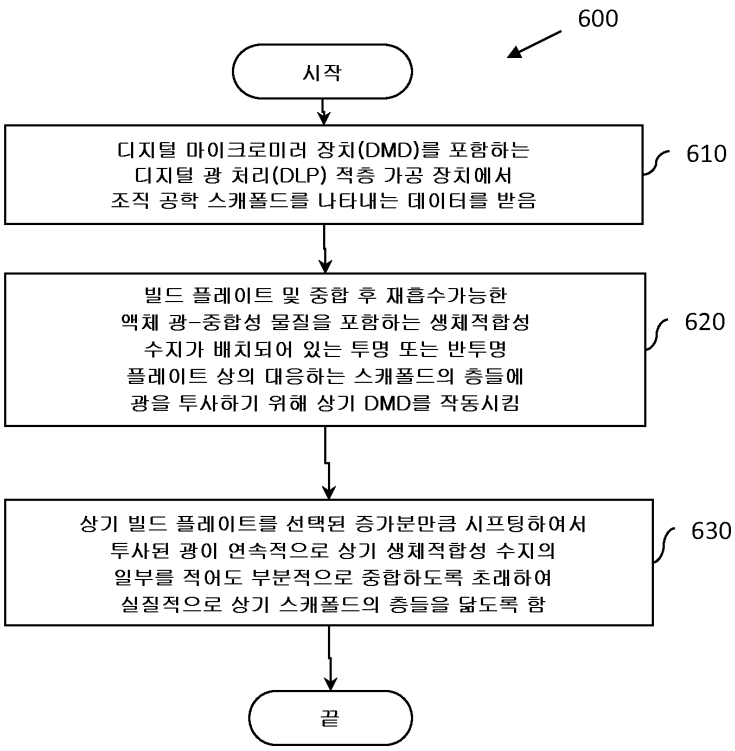
도면12



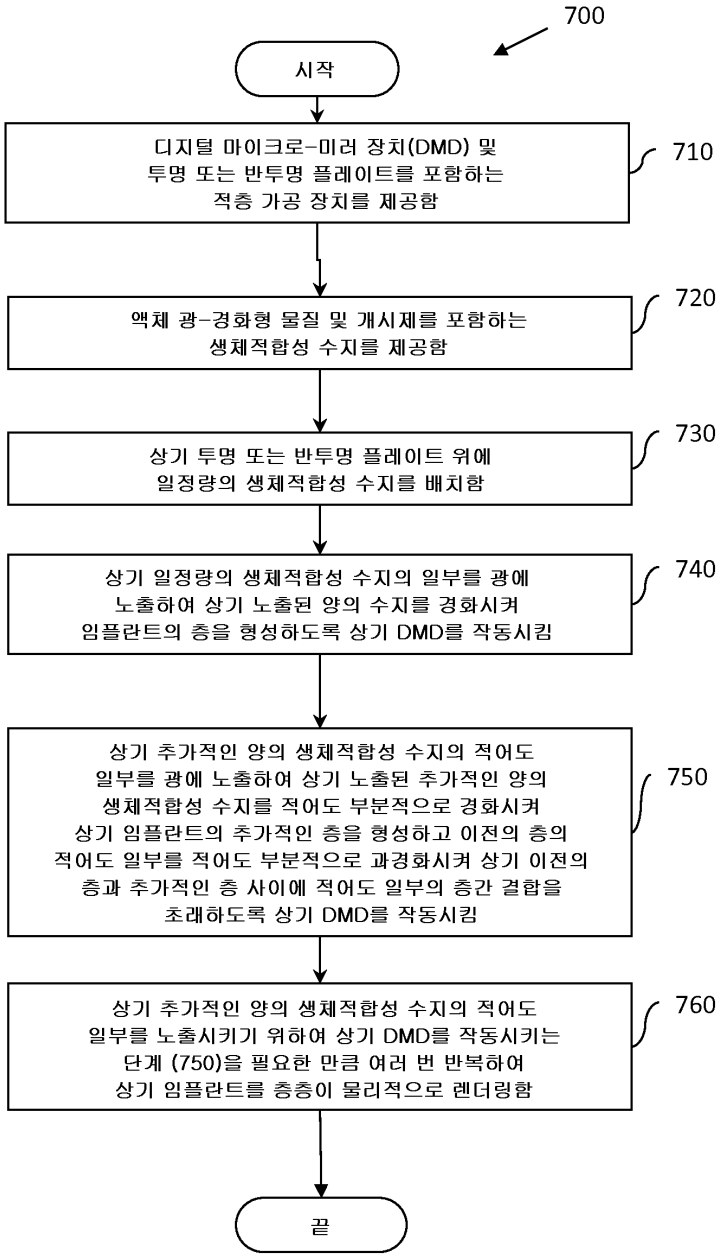
도면13


파단까지의 6 mm x 12 mm 고체 실린더
(1.5:1 PPF:DEF, 3% BAPO, 3% 784)
-200
-180
-160
-140
-120
-100
-80
-60
-40
-20
0
스트레스 [MPa]
0%
-10%
-20%
-30%
-40%
-50%
스트레인

도면14


600
시작
디지털 마이크로미러 장치(DMD)를 포함하는
디지털 광 처리(DLP) 적층 가공 장치에서
조직 공학 스캐폴드를 나타내는 데이터를 받음
610
빌드 플레이트 및 중합 후 재흡수가능한
액체 광-중합성 물질을 포함하는 생체적합성
수지가 배치되어 있는 투명 또는 반투명
플레이트 상의 대응하는 스캐폴드의 층들에
광을 투사하기 위해 상기 DMD를 작동시킴
620
상기 빌드 플레이트를 선택된 증가분만큼 시프팅하여서
투사된 광이 연속적으로 상기 생체적합성 수지의
일부를 적어도 부분적으로 중합하도록 초래하여
실질적으로 상기 스캐폴드의 층들을 닮도록 함
630
끝

도면15


700
시작
디지털 마이크로-미러 장치(DMD) 및
투명 또는 반투명 플레이트를 포함하는
적층 가공 장치를 제공함
710
액체 광-경화형 물질 및 개시제를 포함하는
생체적합성 수지를 제공함
720
상기 투명 또는 반투명 플레이트 위에
일정량의 생체적합성 수지를 배치함
730
상기 일정량의 생체적합성 수지의 일부를 광에
노출하여 상기 노출된 양의 수지를 경화시켜
임플란트의 층을 형성하도록 상기 DMD를 작동시킴
740
상기 추가적인 양의 생체적합성 수지의 적어도
일부를 광에 노출하여 상기 노출된 추가적인 양의
생체적합성 수지를 적어도 부분적으로 경화시켜
상기 임플란트의 추가적인 층을 형성하고 이전의 층의
적어도 일부를 적어도 부분적으로 과경화시켜 상기 이전의
층과 추가적인 층 사이에 적어도 일부의 층간 결합을
초래하도록 상기 DMD를 작동시킴
750
상기 추가적인 양의 생체적합성 수지의 적어도
일부를 노출시키기 위하여 상기 DMD를 작동시키는
단계 (750)을 필요한 만큼 여러 번 반복하여
상기 임플란트를 층층이 물리적으로 렌더링함
760
끝