(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0051493
(43) 공개일자 2017년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/56 (2006.01) *A61F 2/00* (2006.01)
A61F 2/12 (2006.01) *A61L 27/18* (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01) *A61L 27/54* (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/56 (2013.01)
A61F 2/0077 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7009229
(22) 출원일자(국제) 2015년09월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년04월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/070599
(87) 국제공개번호 WO 2016/038083
국제공개일자 2016년03월17일
(30) 우선권주장
14184126.2 2014년09월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
클리니쿰 레히츠 데어 이자르 데어 테크니쉔 우니베르지테트 뮌헨
독일, 뮌헨 81675, 이스마닝거 스트라세 22
(72) 발명자
우트마허 디트마르 베르너
오스트레일리아 4070 퀸스랜드 벨보우리 버킨 로드 24
샨츠 얀-토르스텐
독일 88085 랑게나르겐 뮐렌가르틍 38
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김윤기

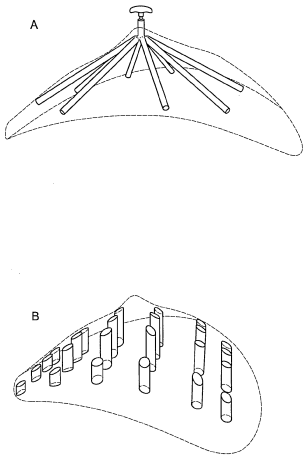
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **의료/외과용 이식물**

(57) 요 약

본 발명은 이식물 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 세포 또는 조직 이식을 위한 공극 공간을 갖는 예비 혈관화된 결합 조직의 생성을 위한 공극 시스템을 포함하는 스캐폴드 구조체를 포함하는 조직 재건을 위한 이식물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 이식물의 제조 방법, 상기 이식물의 내부 구조, 상기 이식물로부터 공간 점유 구조체를 기계적으로 제거하기 위한 제거 도구, 상기 이식물 및 상기 제거 도구를 포함하는 키트, 상기 이식물로부터 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체의 제거를 위한 제거 장치, 및 상기 이식물로부터 공간 점유 구조체의 제거시에 생성되는 공극 공간 내로 이식 세포를 도입하는 절차 동안 외과의에게 피드백을 제공하기 위한 안내 장치에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



도 1

(52) CPC특허분류
A61F 2/12 (2013.01)
A61L 27/18 (2013.01)
A61L 27/446 (2013.01)
A61L 27/54 (2013.01)
A61L 27/58 (2013.01)
A61F 2002/0081 (2013.01)
A61F 2002/009 (2013.01)
A61F 2240/001 (2013.01)
A61L 2300/416 (2013.01)
(72) 발명자
비겐하우저 파울 세베린
독일 80799 뮌헨 지블란트슈트라쎄 4
치하야 모히트 프라샨트
독일 81539 뮌헨 펠라허 슈트라쎄 5

명 세 서

청구범위

청구항 1

공극을 포함하는 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하고, 상기 공극은 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 제거가능하게 부착되고 조직 및/또는 개별 세포의 상기 공극 내로의 침범을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체로 채워지는 것인 이식물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체가 생분해성 물질로 제조되고, 바람직하게는 상기 생분해성 물질이 폴리카프로락톤, 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트), 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리(에스테르 아미드), 폴리(에틸렌 글리콜)/폴리(부틸렌 테레프탈레이트), 폴리(글리세롤 세바케이트), 폴리(1,8-옥탄디올-코-시트르산), 폴리(1,10-데칸디올-코-D,L-락트산), 폴리(디올 시트레이트), 폴리(글리콜리드-코-카프로락톤), 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트-코-락티드), 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트-코-카프로락톤) 및 이들 물질의 적어도 2종의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 상기 생분해성 물질이 폴리카프로락톤 또는 폴리카프로락톤과 폴리-트리메틸렌 카르보네이트 또는 폴리락티드의 공중합체인 이식물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 공극이 서로 상호연결되고, 하나의 원점으로부터 방사되는 수렴하는 기하학적 배향으로 배열되거나 또는 상기 공극이 상호연결되지 않고 비-수렴하는 기하학적 배향으로 배열되는 것인 이식물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공간 점유 구조체가 접을 수 있고, 바람직하게는 상기 공간 점유 구조체가 해당 액체에 대해 불투과성인 외피로 둘러싸인 액체 또는 해당 히드로겔에 대해 불투과성인 외피로 둘러싸인 히드로겔을 포함하거나 이로 이루어진 것인 이식물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공간 점유 구조체가 강자성 또는 초상자성 물질, 바람직하게는 생체적합성 중합체 물질, 보다 바람직하게는 폴리카프로락톤 및 생체적합성 강자성 물질, 보다 바람직하게는 산화철의 복합체를 포함하거나 이로 이루어진 것인 이식물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공간 점유 구조체가 조직 부착을 방지하는 코팅으로 코팅되고, 바람직하게는 상기 코팅은 세포 증식 억제 약물을 포함하는 코팅, 보다 바람직하게는 약물 타크롤리무스, 에버롤리무스 및 미토마이신 c 중 하나 이상을 포함하는 코팅인 이식물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식물이 유방 이식물, 타액선의 이식물, 췌장 이식물, 골 이식물, 전방 십자 인대 파열을 재건하기 위한 이식물, 두개안면 재건 이식물, 상악안면 재건 이식물, 복잡한 턱 수술 이식물, 종양 절제 후 재건 이식물, 흑색종 제거 후 조직 재건을 위한 이식물, 두경부암 제거 후 조직 재건을 위한 이식물, 귀 이식물, 코 이식물, 흉벽 재건 이식물, 정형외과 수술 이식물, 연골 재건 이식물 및 지연 화상 재건 이식물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 상기 이식물이 유방 이식물인 이식물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체가 다수의 상호연결된 층들의 적층물을 포함하고, 각각의 층은 복수의, 바람직하게는 평행한 막대로 이루어지고,

a) 상기 막대는 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖거나; 또는

b) 상기 적층물 내의 모든 제n 층의 막대는 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대이고,

여기서, n은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이거나; 또는

c) 각각의 층은 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 포함하고, 각각의 층의 막대의 바람직하게는 적어도 1/10, 보다 바람직하게는 적어도 1/5, 보다 바람직하게는 적어도 1/3, 더욱 바람직하게는 적어도 1/2이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 바람직하게는 상기 층의 다른 모든 막대는 직선형 막대이거나; 또는

d) 상기 적층물 내의 각각의 제n 층은 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 포함하고, 상기 각각의 제n 층의 막대의 바람직하게는 적어도 1/10, 보다 바람직하게는 적어도 1/5, 보다 바람직하게는 적어도 1/3, 더욱 바람직하게는 적어도 1/2이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 바람직하게는 상기 적층물 내의 상기 각각의 제n 층의 다른 모든 막대 및 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대이고,

여기서, n은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이거나; 또는

e) 상기 적층물 내의 층의 1/10, 바람직하게는 1/5, 보다 바람직하게는 1/3, 보다 바람직하게는 1/2이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 포함하는 층이지만, 바람직하게는 다른 층은 직선형 막대만 포함하는 층인 이식물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체가 다수의 상호연결된 층의 적층물을 포함하고, 각각의 층은 복수의 평행 막대로 이루어지고, 상기 적층물 내의 층은 적층물 내의 임의의 층 X의 평행 막대 및 상기 층 X에 후속하는 층 (즉, 층 X+1)의 평행 막대가 (180/n)° 의 각을 형성하도록 배열되고, 여기서 n은 2 내지 10의 정수, 바람직하게는 2이고, 적층물 내의 특정 층 Y에 대한 n번째의 후속 층 (즉, 층 Y+n)의 막대는 상기 층 Y의 평행 막대 사이의 거리의 1/m배의 거리만큼 상기 층 Y의 막대에 대해 오프셋되고, 여기서 m은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2이고,

바람직하게는, 상기 적층물 내의 층의 막대는 직선형 막대이거나 또는 상기 적층물 내의 층의 막대 또는 상기 적층물 내의 모든 n번째 층의 막대는 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대인 이식물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체가 형상 기억 중합체 (SMP)로 형성되는 것인 이식물.

청구항 11

a) 공극을 포함하는 3차원 스캐폴드 구조체, 바람직하게는 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 제공하는 단계;

b) 조직 및/또는 개별 세포가 공간 점유 구조체에 의해 점유된 공간 내로 침범하는 것을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체를 제공하는 단계;

c) 상기 공간 점유 구조체가 상기 공극을 채우도록 상기 공간 점유 구조체를 상기 공극 내로 삽입하고, 상기 공간 점유 구조체를 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 제거가능하게 부착시켜 이식물을 제공하는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 이식물의 제조 방법.

청구항 12

공간 점유 구조체의 절제를 위한 블레이드를 포함하고, 절제된 공간 점유 구조체를 잡을 수 있도록 하는 기구를 추가로 포함하고, 상기 블레이드는 제거되는 공간 점유 구조체의 단면과 동일한 형상 및 크기를 갖는 생검 펀치 블레이드로서 형성되는 것인, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 이식물로부터 상기 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 제거 도구.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 이식물 및 제12항에 따른 제거 도구를 포함하는 키트.

청구항 14

적어도 하나의 자석, 바람직하게는 적어도 하나의 전자석을 포함하는, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 이식물로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 제거 장치.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 이식물의 외형에 들어맞고, 공간 점유 구조체의 제거시 생성된 공극 공간에 공간적으로 및 각을 이루도록 정렬된 표시 및/또는 안내 구멍을 포함하는, 상기 이식물로부터 공간 점유 구조체를 제거할 때 생성된 공극 공간 내에 이식 세포를 도입하는 절차 동안 외과의에게 피드백을 제공하기 위한 안내 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이식물 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 세포 또는 조직 이식을 위한 공극 (void) 공간을 갖는 예비 혈관화된 결합 조직의 생성을 위한 공극 시스템을 포함하는 스캐폴드 구조체를 포함하는, 조직 재건을 위한 이식물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 이식물의 제조 방법, 상기 이식물의 내부 구조, 상기 이식물로부터 공간 점유 구조체를 기계적으로 제거하기 위한 제거 도구, 상기 이식물 및 상기 제거 도구를 포함하는 키트, 상기 이식물로부터 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체의 제거를 위한 제거 장치 및 상기 이식물로부터 공간 점유 구조체의 제거시에 생성되는 공극 공간 내로 이식 세포를 도입하는 절차 동안 외과의에게 피드백을 제공하기 위한 안내 (guiding) 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근에, 주로 수술, 재료 과학 및 생체공학 분야의 혁신적인 발전으로 인해 상실된 신체 조직의 대체 및/또는 재건을 위한 의료 기술이 크게 발전하였다.

[0003] 상실된 신체 조직의 대체 또는 재건이 중요한 치료 옵션이 되는 다양한 의학적 상태가 있다. 이러한 의학적 상태에는 외상, 종양 제거, 다양한 만성 질환 및 특정 선천성 기형이 포함된다.

[0004] 조직 대체/재건이 종종 수행되는 의학적 상태의 전형적인 예는 유방암이다. 유방암은 여성의 주요 질병 원인으로서, 이로 인한 사망자가 2000년에 전 세계적으로 약 375,000명이었다. 종양을 제거하기 위한 가장 일반적인 수술 절차는 종괴절제술, 즉 유방 조직의 부분 제거 및 유방절제술, 즉 전체 유방 제거이다. 이러한 절차는 환자의 복지에 부정적인 심리적 영향을 미친다. 예를 들어, 유방절제술은 "불안, 불면증, 우울한 태도, 때때로 자살에 대한 생각, 및 수치심 및 무가치함의 느낌으로 표시되는" 심리적 증후군과 직접 관련되는 것으로 밝혀졌다 (Renneker and Cutler). 유방암의 발생 빈도가 높기 때문에, 유방 재건은 점차 보편화되고 있다. 2011년에, 미국에서만 300,000명 초과의 유방 재건 시술이 수행되었다.

[0005] 유방은 가슴의 앞쪽과 옆쪽 부분에 위치하고, 그의 주된 역할은 유아의 영양공급을 위해 모유를 제공하는 것이다. 해부학적으로, 유방은 내부 및 외부 부분으로 이루어진다. 외부 부분에는 유두, 유륜 및 결절이 포함된다. 주요 분비 기관이기도 한 내부 부분은 섬유질 및 지방 조직에 묻혀있는 복합 모유 생산 선의 15-25개의 유엽에 의해 성형된다. 구조적으로, 지방 조직은 상기 선과 결합 조직 사이에 흩어져 있다. 고밀도의 혈관 형성은 선 및 지방 조직의 생존에 매우 중요하다.

[0006] 유방 재건을 목표로 하는 현재의 방법에 대해, 종괴절제술 또는 유방절제술 후 재건 수술을 위한 3가지의 주요 전략이 현재 존재한다: 보형 이식물 기반 재건, 자가 조직을 사용한 재건 및 신생 (de novo) 조직공학.

[0007] 1) 보형 이식물을 사용한 재건

[0008] 보형 이식물 기반의 재건은 보형 장치의 이식을 기반으로 한 비교적 간단한 수술 방법이다. 이러한 장치의 사용은 다양한 크기, 외형, 프로파일 및 질감으로 제조할 수 있다는 장점이 있다.

[0009] 보형 이식물에는 두 가지 주요 유형이 있다: 고정 부피 이식물 및 조직 확장기.

[0010] a) 고정 부피 이식물

[0011] 고정 부피 유방 이식물은 실리콘 엘라스토머로 만든 단일 루멘 (lumen) 이식물로서, 이식 수술 동안 고정된 부피의 염수 용액으로 채워진다. 수술 후 염수 부피는 조절할 수 없다. 염수 용액은 또한 실리콘으로 대체될 수 있다.

[0012] 그러나, 많은 건강상 문제, 예컨대 피막 구축 (capsular contracture)을 통한 상당한 연조직 자극을 일으키거나 미용상의 관점에서 볼 때 유방의 바람직하지 않은 외형을 제시하는 이식물 주변의 단단한 섬유질 조직의 형성과 실리콘 기반 이식물의 연관성에 대한 논쟁이 여전히 존재한다. 더욱이, 실록산 및 백금은 상기 이식물에서 누출될 수 있고, 그 수준은 상기 누출 이식물을 가진 여성의 지방 조직에서 상승한다는 사실이 밝혀졌다 (Flassbeck et al.).

[0013] b) 조직 확장기

[0014] 조직 확장기는 팽창식 유방 이식물과 유사하다. 이것은 외과 수술 동안 그의 붕괴된 형태로 두고, 수주 내지 수개월의 과정에 걸쳐 염수의 주입에 의해 점진적으로 팽창된다. 확장이 완료되면, 이것은 영구적인 염수-기반 또는 실리콘-기반 이식물로 대체되거나, 또는 안에 남는다.

[0015] 보형 이식물을 사용하는 데 있어서 아마도 가장 큰 단점은 피막 구축의 단점이다. 여러 연구는 이러한 이식물을 삽입하면 이식물 주위에 섬유 조직의 피막이 형성되는 이물 반응이 발생함을 입증하였다. 이것은 궁극적으로 부자연스러운 반구 모양의 유방 및 제한된 어깨 또는 팔 움직임으로 이어진다. 피막 구축의 발생 빈도는 연구 및 조사되는 환자 코호트 (cohort)에 따라 2-70%의 범위로 나타났다. 보고된 평균 피막 구축 위험은 약 10%이다. 또한, 이식 후 유방에 방사선을 조사할 때 피막 구축의 위험이 현저히 증가한다.

[0016] 또한, 두 유형의 이식물은 모두 파열, 변위, 변형, 만성 혈청종, 혈종 및 유두 감각 상실을 겪을 수 있다. 이러한 이유로, 이식물을 이용한 유방 재건은 완전히 지속가능한 해결책은 아니다.

[0017] 2) 지방 조직 이식

[0018] 유방 재건을 위한 이 방법은 보형 이식물보다는 자가 지방 조직의 이식에 의존한다. 임상에서 사용되는 이 전략에는 자가 지방 이식 및 자유 조직 전달 피판 (flap)이라는 두 가지의 변형이 존재한다.

[0019] a) 자가 지방 이식

[0020] 이 방법은 지방 흡입을 사용하여 지방을 수백 개의 작은 소적 (지방흡인물 (lipoaspirate)로 칭함)으로서 환자의 신체 내의 공여 부위로부터 유방 영역으로 옮긴다. 그런 다음, 전체 유방을 지방 이동의 반복된 시행 (session)을 이용하여 재건할 수 있다.

[0021] 그러나, 구조적 지지 없이 새로 주입한 지방은 2-3개월 후에 신체에 의해 신속하게 재형성되어, 조직이 안정화되기 전에 3-4개의 추가의 지방이식 (lipotransfer) 시행을 필요로 한다. 또한, 다량의 지방 조직을 지방이식하는 것은 불충분한 혈관 형성 때문에 지방 조직 괴사의 위험이 있고 궁극적으로 기름낭을 형성하게 된다.

[0022] 따라서, 자가 지방 이식은 조직 재흡수 및 괴사로 인해 이식편 부피가 40-60% 감소하여 불량한 결과를 낳는다. 불충분한 혈관 형성은 지방 부피의 감소로 이어지는 원인 중의 하나로 생각된다.

[0023] b) 자유 조직 전달 피판

[0024] 이 방법은 자유 조직 이식 피판에서 조직이 그의 혈관과 함께 전달된다는 점에서 자가 지방 이식과 다르다. 피판 내의 혈관은 수여 부위에서 혈관과 연결된다.

[0025] 피판 조직의 공급원으로 사용될 수 있는 여러 상이한 공여 부위가 있다. 이 중 가장 선호되는 것은 횡복직근 피부 (Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous; TRAM) 피판 및 심층 하복벽 천공지 (Deep Inferior Epigastric Perforator; DIEP) 피판이다.

[0026] 자유 조직 전달 피판에서 발생하는 주된 합병증은 때로 정맥에서 혈전이 형성되어, 피판 또는 피판에 혈액을 공급하는 동맥으로부터 혈액을 배출하는 것이다. 두 경우 모두 피판 조직의 괴사를 일으킬 수 있다. 다른 고유한 위험은 총/부분 피판 손실 및 복부 팽만 또는 탈장이 포함된다. 유방 영역에서 TRAM 피판 재건 후 합병증의 발생률은 조사된 환자 코호트에 따라 1 내지 82%이었다. DIEP 피판은 또한 6 내지 62.5%의 지방 괴사를 포함하

여 유방 관련 이환율 문제로 고통받고 있다.

[0027] 3) 신생 지방 조직공학

[0028] 신생 지방 조직공학은 조직공학 분야에서의 최근 발전을 기초로 한 방법이다. 성숙한 지방 세포로 분화하는 섬유모세포-유사 줄기세포인 인간 지방 조직 유래 줄기세포 (hASC)는 생분해성 스캐폴드 상에 씨딩되고, 여기서 지방 조직 형성을 촉진한다. 이 방법은 아직 임상에서 사용되지 않고 있지만, 지방 조직공학을 병원에서 적용하기 위해 많은 생체 내 개념 증명 연구가 수행되고 있다.

[0029] 신생 조직공학의 주된 이점은 스캐폴드가 생체 내에서 분해되어 이물질이 장기간 존재하지 않고 조직을 재형성할 수 있다는 것이다. 또한, 이 방법은 이식편 부피의 수축을 겪지 않고, 또한 보형 이식물처럼 심각한 합병증을 겪지 않는다. 지방 전구세포 또는 지방 조직 유래 전구체 세포로도 알려진 hASC는 표준 기술을 사용하여 쉽게 배양할 수 있고, 실제로 많은 그룹이 인간, 래트 및 돼지 지방 전구세포의 성공적인 단리 및 배양을 입증하였다.

[0030] 신생 지방 조직공학은 일반적으로 세포, 생분해성 스캐폴드 및 세포 성장 및 분화에 적합한 미세 환경이라는 3개의 주성분으로 이루어진 조직공학 처리된 구축물의 도움으로 수행된다. 이러한 구축물은 대상체에게 이식될 때 신생 조직의 형성을 개시시키고 유도한다. 시간이 지남에 따라, 스캐폴드는 분해되고, 새로 형성된 조직이 그 자리를 차지한다.

[0031] 그러나, 줄기세포 기반의 방법은 조직 배양의 규모 확대 문제부터 조직 배양을 위해 복잡한 GMP 인증 실험실을 필요로 하는 것까지 임상 실행을 방해하는 몇 가지 단점을 가지고 있다. 또한, 전구체 세포 유도 기술을 사용하여 임상적으로 관련된 대규모 유방 스캐폴드를 효율적으로 혈관화하는 것은 어렵다.

[0032] 유방 재건의 전반적인 목표는 촉감을 유지하면서 지방 조직으로 환자의 유방 질량을 회복시키는 것이다.

[0033] 각각의 환자마다 유방의 모양 및 크기가 다르기 때문에, 지방 조직공학에 사용되는 조직 구축물은 고도로 맞춤화될 필요가 있다. 또한, 연구 결과에 따르면, 유방 조직은 지방 조직의 부피 및 피부 탄성 및 두께가 시간에 따라 변하는 것으로 밝혀졌다. 조직 구축물은 이러한 변화에 적응해야 한다. 또한, 조직 구축물에 사용되는 스캐폴드는 바람직하게는 생분해성이어야 하고, 외과적 제거가 필요하지 않아야 한다. 이것은 또한 강한 염증 반응 또는 장기적인 섬유성 캡슐화를 일으키지 않아야 한다.

[0034] 유방 이식물의 예에 대해 위에서 논의한 것과 유사한 옵션 및 문제는 조직 대체/재건이 의학적 치료 선택인 다양한 다른 의학적 상태, 예컨대 전방 십자 인대 파열 후 인대 재건, 두개안면 재건을 위한 골 재건, 상악안면 재건 또는 복잡한 턱 수술, 흑색종 또는 두경부암의 제거 후 조직 재건, 흉벽 재건, 지연 화상 재건 등에도 존재한다.

발명의 내용

[0035] 발명의 개요

[0036] 따라서, 특히 상기한 문제점을 극복하는 것과 관련하여, 상실된 조직의 재건 및/또는 조직/기관 기능의 회복을 위한 개선된 방법이 관련 기술 분야에 필요하다. 또한, 구체적으로 특히 상기한 문제점을 극복하는 것과 관련하여 개선된 유방 재건 방법에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 이식된 세포 또는 조직과 결합 조직 및 혈관계와의 보다 양호한 연결을 가능하게 하고/하거나 이식된 세포 또는 조직의 괴사 및 재흡수를 감소시키는, 조직을 재건하고/하거나 조직/기관 기능을 회복시키는 방법에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 생성되는 구조가 생체 내 상황을 보다 잘 모방한, 조직을 재건하고/하거나 조직/기관 기능을 회복시키는 방법에 대한 필요성이 관련 기술 분야에 존재한다. 또한, 결합 조직 또는 혈관 형성의 미리 준비된 층 내로 보다 많은 양의 이식 세포 또는 조직을 이식할 수 있는, 조직을 재건하고/하거나 조직/기관 기능을 회복시키는 방법에 대한 필요성이 관련 기술 분야에 존재한다. 또한, 수술 후 치유 시간을 단축하고/하거나 흉터 형성으로 인한 미관상 문제를 감소시키는, 조직을 재건하고/하거나 조직/기관 기능을 회복시키는 방법에 대한 필요성이 관련 기술 분야에 존재한다. 더욱이, 최소 침습 처치로서 수행하기에 더 적합한, 조직을 재건하고/하거나 조직/장기 기능을 복원하는 방법에 대한 필요성이 관련 기술 분야에 존재한다.

[0037] 이들 목적은 이하에서 설명하는 본 발명의 측면 및 바람직한 실시양태에 의해 해결된다.

[0038] 제1 실시양태에서, 본 발명은 공극을 포함하는 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 이식물에 관한 것이고, 상기 공극은 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 제거가능하게 부착되고 조직 및/또는 개별 세포가 상기 공극 내로 침범하

는 것을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체로 채워진다.

[0039] 바람직하게는, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 생분해성 물질로 만들어진다.

[0040] "이식물"은 결손된 생물학적 구조를 대체하고/하거나, 손상된 생물학적 구조를 지지하고/하거나, 기존의 생물학적 구조를 강화하기 위해 제조된 의료용 장치이다. 특히, 본 발명의 이식물은 바람직하게는 조직공학에 의해 신체 조직의 재건 및/또는 조직 또는 기관의 기능 회복을 위한 이식물이다. 이식물의 예는 유방절제술 후 유방 재건, 유방 확대를 위한 유방 이식물, 타액선 기능 재건을 위한 타액선 이식물 또는 췌장섬 기능 (즉, 인슐린 및/또는 글루카곤의 분비) 회복을 위한 췌장 이식물이다.

[0041] 본원이 "3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 이식물"을 언급하는 경우, 이것은 상기 이식물이 이식물을 구성하는 성분 중 하나로서 3차원 스캐폴드 구조체를 포함함을 나타내는 것을 의미한다. 이식물은 상기 3차원 스캐폴드 구조체 이외의 다른 성분을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다.

[0042] 상기 3차원 스캐폴드 구조체의 제조에 적합한 생분해성 물질은 예를 들어 폴리카프로락톤, 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트), 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리(에스테르 아미드), 폴리(에틸렌 글리콜)/폴리(부틸렌 테레프탈레이트), 폴리(글리세롤 세바케이트), 폴리(1,8-옥탄디올-코-시트르산), 폴리(1,10-데칸디올-코-D,L-락트산), 폴리(디올 시트레이트), 폴리(글리콜리드-코-카프로락톤), 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트-코-락티드), 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트-코-카프로락톤) 또는 이들 물질의 적어도 2종의 공중합체이다. 바람직하게는, 상기 생분해성 물질은 폴리카프로락톤, 폴리글리콜리드, 폴리락티드, 폴리(1,3-트리메틸렌 카르보네이트) 또는 이들 물질의 적어도 2종의 공중합체이다. 보다 바람직하게는, 상기 생분해성 물질은 폴리카프로락톤 또는 폴리카프로락톤과 폴리-트리메틸렌 카르보네이트 또는 폴리락티드의 공중합체 (이들 빌딩 블록으로 형성된 공중합체의 기계적 특성이 천연 유방 조직의 것과 유사하다는 이유로)이다. 한 실시양태에서, 상기 생분해성 물질은 폴리카프로락톤, 폴리락티드 및 폴리글리콜리드로 이루어진 공중합체이다.

[0043] 상기 3차원 스캐폴드 구조체의 제조에 적합한 비-생분해성 물질은 예를 들어 실리콘 중합체, 비-분해성 폴리우레탄 및 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)이다.

[0044] 상기 이식물에 포함되는 3차원 스캐폴드 구조체는 예를 들어 막대-스트럿 (bar-and-strut) 구조를 가질 수 있다. 이러한 3차원 스캐폴드 구조체는 예를 들어 용융 적층 조형 (용융 필라멘트 제조 (FFF)와 동의어인 FDM), 레이저 소결 또는 광조형 (stereolithography)에 의해 적절한 물질, 예를 들면 폴리카프로락톤으로 형성될 수 있다. 예를 들어 맞춤형 유방 이식물의 바람직한 맞춤형 3차원 스캐폴드 구조체를 개발하기 위해, 의료 영상화 기술을 컴퓨터 보조 설계 및 컴퓨터 보조 제조 (CAD/CAM)와 연결하는 통합 방법을 사용할 수 있다. 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 3차원 스캐폴드 구조체 내에 구멍 및/또는 세공이 존재할 것이고, 이들은 이식시에 세포, 예컨대 결합 조직 세포 및/또는 혈관에 의해 군집화될 수 있다. 또한, 상기 3차원 스캐폴드 구조체가 생분해성 물질로 제조될 경우, 스캐폴드 구조체는 이식시에 점진적으로 분해되어 결합 조직 및/또는 혈관에 의해 침범될 수 있는 추가의 공간을 만들 것이다.

[0045] 이전에 설명된 구멍 및/또는 세공 이외에, 본 발명에서 설명되는 3차원 스캐폴드 구조체는 예를 들어 제조 과정 동안 영역을 빈 상태로 둠으로써 (즉, 의도적으로 스캐폴드가 3차원 스캐폴드 구조체의 제조 동안 이들 영역에서 생산되지 않음), 또는 3차원 스캐폴드 구조체의 제조 후에 3차원 스캐폴드 구조체의 부분을, 예를 들어 절제에 의해 제거함으로써 형성될 수 있는 공극 (즉, 스캐폴드가 존재하지 않는 3차원 스캐폴드 구조체 내의 영역)을 포함한다. 통상의 기술자는 이러한 공극이 다양한 상이한 형태 (직선형 또는 굴곡 튜브형; 상이한 직경 및 길이의 터널; 원형, 직사각형 또는 정사각형 단면 등) 중 임의의 것을 가질 수 있고, 3차원 스캐폴드 구조체 내에서 상이한 수, 크기 및 배향일 수 있음을 이해할 것이다.

[0046] 조직 및/또는 개별 세포가 상기 공극 내로 침범하는 것을 방지하기 위해, 공간 점유 구조체는 예를 들어 그 전체가 낮은 다공성의 물질로 형성될 수 있고/있거나, (조직 및/또는 세포가 침범할 수 있는 공간이 공간 점유 구조체 내에 존재하지 않도록), (세포 및/또는 조직이 통과하지 못하도록) 조밀한 표면 커버를 가질 수 있고/있거나, 생물학적 메커니즘을 통해 조직 및/또는 세포를 침범으로부터 거부하는 표면 코팅 (예컨대, 세포 증식을 국지적으로 막는 약물 타크롤리무스, 에버롤리무스 또는 미토마이신 c 코팅)을 가질 수 있다.

[0047] 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 공간 점유 구조체는 공간 점유 구조체가 환자의 신체 내에 존재하는 시간 프레임 (전형적으로, 상기 이식물을 환자의 신체에 이식한 후 공간 점유 구조체의 제거까지의 시간 주기는 6-8주 범위일 것이다) 내에서 실질적으로 생분해될 수 없다.

[0048] 공간 점유 구조체는 공간 점유 구조체가 이식물 이식 동안 제 위치에 유지되지만, 이식물 이식 후에는 (바람직

하게는 이식물 이식 6-8주 후) 공간 점유 구조체가 이식물의 잔류 부분을 이식물의 부위에 남겨두면서 이식물의 잔류 부분 및 이식물의 부위로부터 제거될 수 있는 방식으로 3차원 스캐폴드 구조체에 존재한다면, 3차원 스캐폴드 구조체에 "제거가능하게 부착된" 것이다. 이를 달성하기 위해, 3차원 스캐폴드 구조체에 공간 점유 구조체의 물리적인 부착을 제공하는 연결은 예를 들어 공간 점유 구조체의 외과적 제거 동안 적절한 도구로 용이하게 절단될 수 있는 물질로 형성될 수 있고 (예를 들어, 연결은 적합한 외과용 블레이드로 쉽게 절단될 수 있는 폴리카프로락톤으로 형성될 수 있음), 공간 점유 구조체의 3차원 스캐폴드 구조체에 대한 물리적 부착을 제공하기 위한 연결은 수가 적거나, 천공된 종이와 유사하게 공간 점유 구조체의 외과적 제거 동안 기계적 힘에 의해 쉽게 연결이 끊어지거나 공간 점유 구조체가 물리적 연결에 의해 3차원 스캐폴드 구조체에 연결되지 않을 수 있도록 하는 낮은 기계적 강도만을 가질 수 있다 (대신에, 공간 점유 구조체는 3차원 스캐폴드 구조체에 의해 완전히 거의 완전히 둘러싸여 그 자리에 유지될 수 있다). 또한, 공간 점유 구조체는 세포 증식을 억제하여 스캐폴드 구조체 내로의 세포 침범을 지연시키는 (또는 생분해성 스캐폴드 구조체를 대체하는) 약물 (예를 들어, 타크롤리무스, 에버롤리무스 또는 미토마이신 c)로 제조된 표면 코팅을 가질 수 있고, 이것은 공간 점유 구조체에 대한 연결을 형성하지 않거나 또는 공간 점유 구조체에 단지 약한 연결만을 형성한다.

[0049] 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 이식물은 환자의 신체에서 사용하기 위한 것이므로, 이식물의 모든 성분은 생체적합성 물질로 만들어져야 한다.

[0050] 본 발명의 제1 측면에 따른 이식물은 재건 부위 내에 외과적으로 이식될 수 있다. 인체 내로의 외과적 이식시에, 결합 조직 및/또는 혈관계가 이식물의 스캐폴드 구조체에 침투할 것이다. 또한, 스캐폴드 구조체가 생분해성 물질로 제조되면, 스캐폴드 구조체는 점진적으로 분해되고, 결합 조직 및/또는 혈관계는 생분해성 이식물이 이미 분해된 공간으로 침투할 것이다. 이식물 내에 포함된 공극은 조직 및/또는 개별 세포가 상기 공극으로 침범하는 것을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체로 채워지기 때문에, 결합 조직 및/또는 세포는 공극의 공간으로 들어가지 않을 것이다. 상기 이식물을 외과적으로 이식한 때로부터 수주 내지 수개월 후, 바람직하게는 상기 이식물의 외과적 이식 6-8주 후에, 공간 점유 구조체는 외과의에 의해, 예를 들어 적합한 수술용 도구를 사용한 절개에 의해 및 적절한 수술용 집게를 사용하여 이식물/재건 부위로부터 방출된 공간 점유 구조체를 제거함으로써 이전에 공간 점유 구조체에 의해 점유된 이식물/재건 부위 내의 영역에 공극 공간을 남겨둠으로써 제거된다. 공극 공간은 이어서 예를 들어 기능적/이식 세포의 주입 또는 주입에 의해, 원하는 기능 세포 (예를 들어 유방 재건의 경우 지방 조직, 췌장섬 이식물의 경우 적절한 선 상피세포 (glandular epithelial cell), 심근 재생을 위한 이식물에서의 심장 세포 또는 연골 재건을 위한 이식물에서의 중간엽 줄기세포일 수 있는 "이식 세포")로 채워진다. 따라서, 결합 조직 및 혈관계의 사전 형성된 층은 최소한의 조직 괴사 및 재흡수만이 일어나면서, 이식 세포가 이식 부위 내에서 안정하게 유지되도록 한다. 또한, 이식 세포 (유방 재건의 경우, 지방 조직)가 이전에 결합 조직 및 혈관계의 층을 형성하지 않으면서 재건 부위로 옮겨지는 방법에 비해, 생성되는 구조는 생체 내 상황을 훨씬 더 잘 모방한다 (유방 재건의 경우, 유방의 내부 구조). 공간 점유 구조체가 없는 이식물에 비해, 본 발명에 따른 이식물은 그렇지 않으면 이식물 내에 존재하거나 생분해성 스캐폴드의 점진적인 분해로 인해 발생하는 공간의 주요 부분이 결합 조직에 의해 완전히 채워질 것이지만, 본 발명에서는 이식 세포가 도입될 수 있는 결합 조직 및 스캐폴드 내의 공극 공간이 공간 점유 구조체의 제거시에 생성된다는 이점을 갖는다.

[0051] 통상의 기술자는 이식물이 환자의 신체 내로 이식되고 공간 점유 구조체가 제거된 후에 공극 내로 이식 세포의 도입을 가능하게 하도록 공극을 구축하여야 함을 이해할 것이다.

[0052] 일부 실시양태에서, 공극은 관형이다. 따라서, 이러한 실시양태에서 공극의 길이는 공극의 직경에 비해 크다. 이것은 이식 세포가 이식물 및 이식물을 침범한 (또는 생분해성 이식물의 분해시 이식물을 대체한) 결합 조직 내에 깊게 쉽게 도입될 수 있고 이와 동시에 이식물 구조/결합 조직의 안정성이 과도하게 큰 공극에 의해 유의하게 손상되지 않는다는 이점을 갖는다.

[0053] 바람직하게는, 공극의 직경은 적어도 3 ㎜, 보다 바람직하게는 적어도 5 ㎜이다. 바람직하게는, 공극의 길이는 적어도 0.5 ㎝, 보다 바람직하게는 적어도 1 ㎝이다. 바람직하게는, 공극의 직경은 10 ㎝ 이하, 보다 바람직하게는 8 ㎝ 이하이다. 바람직하게는, 공극의 길이는 12 ㎝ 이하, 보다 바람직하게는 10 ㎝ 이하이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 적어도 3, 바람직하게는 적어도 5, 보다 바람직하게는 적어도 8, 보다 바람직하게는 적어도 12개의 공극을 포함하고, 모든 공극은 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 제거가능하게 부착되고 조직 및/또는 개별 세포의 침범을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체로 채워진다. 통상의 기술자가 본원의 개시내용으로부터 이해하는 바와 같이, 다른 각도 및/또는 배향을 갖는 몇 개의 공극이 상호연결

될 수 있다. 예를 들어, 도 1A에 도시된 유방 이식물은 이식물의 상부에 하나의 짧은 수직 공극 및 상기 짧은 수직 공극에 연결된 8개의 방사상으로 배치된 관형 공극을 포함한다. 따라서, 도 1A에 도시된 유방 이식물은 9개의 공극을 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 매끄러운 표면을 갖는다. 통상의 기술자라면 알 수 있듯이, 나사의 날 (screw thread)이 있는 표면은 매끄러운 표면이 아니다.

[0056] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 나사를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 리벳 (rivet)을 포함하지 않는다.

[0057] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 상기 3차원 스캐폴드 구조체와 상이한 물질로 제조된다. 바람직하게는, 상기 공간 점유 구조체는 기하학적으로 미리 정의된 배향으로 이식물 내에 위치한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 상기 공극 (및 바람직하게는 상기 공간 점유 구조체)는 서로 상호연결되고, 하나의 원점으로부터 방사되는 수렴하는 기하학적 배향으로 배열된다. 공극의 방사 배열은 단일 접근 부위를 통해 공극으로부터 공간 점유 구조체의 제거를 허용할 수 있고, 단일 접근 터널을 통해 모든 공극이 방사 구조가 시작되는 부위에서 이식 세포의 단일 주입에 의해 단순한 절차를 통해 채워질 수 있다는 이점을 갖는다. 배열이 모든 공극에 접근하기 위해 단지 하나의 조직 손상 부위만을 필요하기 때문에, 모든 공극을 이식 세포로 채우는 데 필요한 조직 손상을 감소시킨다. 이것은 최소 침습 절차에 의해 공간 점유 구조체의 제거 및 이식 세포의 도입을 수행하는 것이 의도될 경우 특히 유리하다.

[0059] "최소 침습 절차"는 피부를 통해 또는 체강 또는 해부학적 개방을 통해 신체에 들어가되, 이들 구조에 가능한 한 가장 작은 손상을 가하면서 수행되는 수술 절차이다. 따라서, 최소 침습 절차에서 측부 조직 손상이 최소화된다. 따라서, 치유 시간이 단축되고, 흉터 감소로 인해 성형 결과가 개선된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 상기 공극 (및 상기 공간 점유 구조체)은 상호연결되지 않고, 비-수렴하는 기하학적 배향으로 배열된다. 일부 실시양태에서, 상기 공극 (및 상기 공간 점유 구조체)는 상호연결되지 않고, 바람직하게는 병렬로 배열된다. 이러한 배열은 이식 세포의 도입을 위해 다중 접근 터널을 필요로 하지만, 이 배열에서는 수렴 배열에 비해 공간 점유 구조체를 제거하는 것이 기술적으로 더 용이하다는 장점이 있다. 바깥쪽으로 향하는 공극의 이러한 배열은 또한 수술 동안 세포, 조직 및/또는 지방흡인물을 용이하게 주입할 수 있게 한다.

[0061] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 접을 수 있다. 이러한 접을 수 있는 공간 점유 구조체는 예를 들어 생체적합성 중합체 물질로 제조된 염수-충전 튜브일 수 있다. 이식물은 접을 수 있는 공간 점유 구조체와 함께 제조될 수 있고, 원하는 재건 부위에 이식될 수 있다. 6-8주 후에, 공간 점유 구조체 내의 유체 (예컨대, 생체적합성 중합체 물질로 만들어진 튜브 내에 포함된 염수)는 최소 침습 절차에 의해, 예를 들어 주사기로 흡입하여 제거된다. 이로 인해 공간 점유 구조체가 붕괴된다. 이어서, 공간 점유 구조체는 이식 세포를 도입할 수 있는 스캐폴드 구조체 내에 공극 공간을 남기고 쉽게 제거할 수 있다.

[0062] 따라서, 비-접을 수 있는 공간 점유 구조체에 비해, 접을 수 있는 공간 점유 구조체를 사용하면, 예를 들어 최소 침습 절차에 의해 조직 손상의 감소 및 이와 관련된 모든 이점 (수술 후 통증 감소, 치유 시간 단축, 흉터로 인한 미용상의 문제 감소)과 함께 보다 쉽게 제거할 수 있다는 이점이 있다.

[0063] 접을 수 있는 공간 점유 구조체를 갖는 이식물을 제조하기 위해, 팽창된 공간 점유 구조체와 함께 이식물은 일반적으로 이식 전에 조립될 것이다. 초기에, 공간 점유 구조체를 위한 빈 공간 (공극)을 포함하는 이식물만 제조된다. 두 번째 단계에서, 초기에 수축된 구조 (즉, 공간 점유 구조체의 아직 채워지지 않은 외피 (sheath))가 사전 설계된 빈 공간에 삽입된다. 공간 점유 구조체는 수축된 구조에 주사기 바늘을 관통시키고, 외피를 채운 후, 이제 채워진 구조의 외피를 가열 밀봉함으로써 채워지고 팽창될 수 있다. 완성된 조립체는 최종적으로 감마선 조사 또는 산화에틸렌으로 멸균한 다음, 환자에게 이식할 수 있다. 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 수렴형 설계의 경우, 외과의가 상호연결된 공간 점유 구조체의 단일 부위 (일반적으로 가장 표면에 가까운 부분)에만 접근하여 모든 구조체로부터 유체를 채우고 추출할 수 있도록 공간 점유 구조체를 연결할 수 있다.

[0064] 바람직하게는, 상기 공간 점유 구조체는 상기 액체에 대해 불투과성인 외피로 둘러싸인 액체를 포함하거나 이 액체로 이루어진다. 바람직하게는, 상기 액체는 등장성 염수 용액이다. 바람직하게는, 상기 외피는 생체적합성 중합체, 보다 바람직하게는 의료용 폴리우레탄, 나일론, 폴리에테르 블록 아미드 또는 실리콘으로 제조된다.

[0065] 상기 공간 점유 구조체의 수렴 설계와 조합하여 공간 점유 구조체로서 외피로 둘러싸인 액체 (또는 히드로겔)를 사용함으로써, 염수 용액 (또는 히드로겔)은 단지 하나의 접근 지점으로부터 흡인될 수 있고, 동일 접근 지점이

최소 침범 방식으로 상기 붕괴된 공간 점유 구조체를 추출하기 위해 사용될 수 있다. 외피로 둘러싸인 액체를 사용하는 것은 외피로 둘러싸인 히드로겔에 비해 임의의 잔류물 없이 외피 내의 충전 용액을 완전히 제거하는 것이 더 쉽다는 장점이 있다. 더욱이, 외피로 둘러싸인 액체의 경우, 수축 시간은 외과의에 의해 자유롭게 선택될 수 있고 (히드로겔의 경우 그 시간은 분해 시간에 의해 지시됨), 따라서 이식물의 이식과, 이식 세포로서 사용되는 특정 종류의 간질 세포에 최적인 공간 점유 구조체의 제거 사이의 시간 간격을 쉽게 선택할 수 있다. 염수 용액을 액체로서 사용하는 것은 비용이 저렴할 뿐 아니라, 예를 들어 공간 점유 구조체를 붕괴시키기 위해 액체의 흡인 동안 일부 액체가 신체 내로 누출될 경우 건강에 위험을 전혀 초래하지 않는다는 이점이 있다.

[0066] 바람직하게는, 상기 공간 점유 구조체는 상기 히드로겔에 불투과성인 외피로 둘러싸인 생리학상 불활성 히드로겔을 포함하거나 이로 이루어진다. 바람직하게는, 상기 히드로겔은 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐 알콜을 포함하거나 이로 이루어진다. 바람직하게는, 상기 히드로겔은 히드로겔에 혼합된 강자성 입자를 포함한다. 바람직하게는, 상기 외피는 생체적합성 중합체, 보다 바람직하게는 의료용 폴리우레탄, 나일론, 폴리에테르 블록 아미드 또는 실리콘으로 제조된다.

[0067] 공간 점유 구조체로서 외피로 둘러싸인 히드로겔을 사용하면, 외피로 둘러싸인 액체와 동일한 이점을 얻을 수 있다. 그러나, 외피로 둘러싸인 액체에 비해, 외피로 둘러싸인 히드로겔은 생리적인 스트레스에 더 높은 저항력을 제공하고, 염수에 비해 점도가 높기 때문에 주변 조직으로 누출될 결향이 더 작다.

[0068] 바람직하게는, 상기 공간 점유 구조체는 서로 유체 연결된다. 본원이 공간 점유 구조체 A 및 공간 점유 구조체 B가 "유체 연결"된 것을 나타내면, 이것은 액체/히드로겔을 외부 환경으로 손실하지 않으면서 공간 점유 구조체 A의 루멘으로부터의 액체 또는 히드로겔이 공간 점유 구조체 B의 루멘으로 이동하거나, 그 반대로 이동하도록 허용하는 연결이 상기 공간 점유 구조체 A와 B 사이에 존재함을 의미한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 단단하다. 단단한 공간 점유 구조체는 쉽게 변형되지 않고 높은 기계적 응력 하에서도 그의 원래 모양을 유지한다는 장점이 있다.

[0070] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 고체로만 제조된다 (즉, 액체 또는 겔을 포함하거나 이로 이루어지지 않는다). 고체로만 이루어진 공간 점유 구조체의 사용은 주변 조직 내로의 액체 또는 겔의 누출이 발생하지 않을 수 있고 공간 점유 구조체가 보다 높은 내압성 및 형태 안정성을 갖는다는 이점을 갖는다.

[0071] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 금속, 바람직하게는 강철 또는 티타늄으로 제조된다. 금속으로 이루어진 공간 점유 구조체를 사용함으로써, 주변 조직 내로의 액체 또는 겔의 누출이 발생할 수 없고 상기 공간 점유 구조체가 매우 높은 내압성 및 형태 안정성을 갖는 것이 달성될 수 있다. 또한, 강철이 사용되는 경우, 공간 점유 구조체는 전자기 제거 장치의 사용에 의해 한 동작으로 용이하게 제거될 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 초상자성 또는 강자성 물질을 포함하거나 이로 이루어진다. 바람직하게는, 상기 공간 점유 구조체는 생체적합성 중합체 물질, 바람직하게는 폴리카프로락톤과, 생체적합성 강자성 물질, 바람직하게는 산화철의 복합체를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0073] 초상자성 또는 강자성 물질을 포함하거나 이로 이루어진 공간 점유 구조체는 예를 들어 상부 피부 및 조직에 작은 절개를 제공하고, 강력한 (전)자석으로 공간 점유 구조체를 제거함으로써 매우 효율적인 제거를 가능하게 한다. 이것은 공간 점유 구조체가 제거 도구를 조직 내로 삽입할 필요없이 제거될 수 있고 따라서 상처 오염의 위험이 감소된다는 추가적인 이점을 제공한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 상기 공간 점유 구조체는 조직 접촉을 방지하는 코팅으로 코팅된다. 바람직하게는, 상기 코팅은 세포 증식 억제/감소 약물 (항증식성 약물)을 포함하는 코팅, 보다 바람직하게는 약물 타크롤리무스, 에버롤리무스 및 미토마이신 c 중 하나 이상을 포함하는 코팅이다. 또한, 약물 (예를 들어, 타크롤리무스)은 공간 점유 구조체에 코팅되기 전에 히드로겔 내에 현탁될 수 있다. 이러한 히드로겔 코팅은 장기간에 걸쳐 약물이 분해되거나 희석되는 것을 방지한다.

[0075] 타크롤리무스 (FK-506)는 세포 증식을 조절하여 숙주 조직의 빠른 내부 성장을 막는 FDA (미국 식품의약국) 승인 약물이다. 따라서, 타크롤리무스 코팅은 공간 점유 구조체에 대한 숙주 조직의 부착 및 점착을 감소시킨다. 이것은 다시 공간 점유 구조체의 제거를 용이하게 하고, 조직 손상 또는 혈관의 파열로 인한 출혈과 같은 제거 과정 동안의 합병증을 감소시키고, 최소 침습 절차의 사용을 위한 개선된 조건을 제공한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 조직공학용 이식물이다. 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 조직 재건을 위한 이식물이다.

[0077] "조직 재건"은 신체 내의 조직의 일부 또는 전체 조직을 복구하거나 대체하거나 또는 기관의 일부 또는 전체 기관을 복구하거나 대체하는 것을 말한다. 조직 재건을 위한 이식물은 조직 재건 과정을 돕기 위해 설계된 이식물이다. 예를 들어, 이것은 기관 또는 신체 일부 내에서 지지 결합 조직의 역할을 대신할 수 있다. 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 이식물의 경우, 이식물은 지지 결합 조직의 역할을 일시적으로 대신할 수 있다. 일단 이식물이 신체에 이식되면, 신체 조직, 특히 결합 조직 및 혈관계가 스캐폴드 구조체 내부의 세공 내에 침범하고, 만약 이식물이 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함한다면, 스캐폴드 구조체가 이미 분해된 영역 내에도 침범한다. 따라서, 조직공학용 이식물은 그를 따라 결합 조직 및 혈관계가 성장하고 이식물의 3차원 스캐폴드 구조체가 생분해성 물질로 제조되면 신체의 자체 구조로 점진적으로 대체되는 스캐폴드 구조체를 제공할 수 있다. 이어서, 상기 혈관화된 결합 조직의 예비 형성된 층 내로, 이식 세포가 도입될 수 있다.

[0078] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 세포/조직 이식을 위한, 바람직하게는 자유 지방 이식편의 이식을 위한 수여 부위로서 예비 혈관화된 결합 조직을 생성하기 위한 이식물이다. 이식을 위해 원하는 수여 부위에서 신체 내로 적합한 이식물을 이식하면, 조직, 특히 결합 조직 및 혈관계가 스캐폴드 구조체 내의 세공에 침범한다 (이식물이 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 이식물인 경우, 스캐폴드는 이식시에 점진적으로 분해되고, 조직, 특히 결합 조직, 및 혈관계는 또한 이식물이 이미 분해된 영역을 침범한다). 따라서, 이식물은 그를 따라 결합 조직 및 혈관계가 성장하는 구조를 제공하는 스캐폴드 구조체를 제공한다. 이어서, 원하는 세포/조직 (예컨대 자유 지방 이식편)을 수여 부위의 결합 조직 및 혈관의 층으로 이식할 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 피하, 골성, 연골질 또는 대응하는 결합 조직 이식물이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 유방 이식물, 타액선의 이식물, 췌장 이식물, 골 이식물, 전방 십자 인대 파열을 재건하기 위한 이식물, 두개안면 재건 이식물, 상악안면 재건 이식물, 복잡한 턱 수술 이식물, 종양 절제 후 재건 이식물, 흑색종 제거 후 조직 재건을 위한 이식물, 두경부암 제거 후 조직 재건을 위한 이식물, 귀 이식물, 코 이식물, 흉벽 재건 이식물, 정형외과 수술 이식물, 연골 재건 이식물 및 지연 화상 재건 이식물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 이식물은 유방 이식물이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 유방 재건 및/또는 유방 확대를 위한 유방 이식물이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 다수의 상호연결된 층들의 적층물 (stack)을 포함하고, 각각의 층은 다수의 막대로 이루어지고,

[0083] a) 상기 막대는 지그재그 구조 또는 요동 (wiggled) 구조를 갖거나; 또는

[0084] b) 상기 적층물 내의 모든 제n 층의 막대 (bar)는 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 바람직하게는 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대이고,

[0085] 여기서, n은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이거나; 또는

[0086] c) 각각의 층은 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 포함하고, 각각의 층의 막대의 바람직하게는 적어도 1/10, 보다 바람직하게는 적어도 1/5, 보다 바람직하게는 적어도 1/3, 더욱 바람직하게는 적어도 1/2이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 바람직하게는 상기 층의 다른 모든 막대는 직선형 막대이거나; 또는

[0087] d) 상기 적층물 내의 각각의 제n 층은 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 포함하고, 상기 제n 층의 막대의 바람직하게는 적어도 1/10, 보다 바람직하게는 적어도 1/5, 보다 바람직하게는 적어도 1/3, 더욱 바람직하게는 적어도 1/2이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 바람직하게는 상기 적층물 내의 상기 각각의 제n 층의 다른 모든 막대 및 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대이고,

[0088] 여기서, n은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이거나; 또는

[0089] e) 상기 적층물 내의 층의 1/10, 바람직하게는 1/5, 보다 바람직하게는 1/3, 보다 바람직하게는 1/2이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 포함하는 층이지만, 바람직하게는 다른 층은 직선형 막대만 포함하는 층이다.

[0090] 본원이 "다중 층의 적층물"을 언급할 경우, 이것은 그 표면이 x 및 y축을 따라 연장되는 다중 층이 수직의 z 축을 따라 서로의 상부에 쌓이는 배열을 의미한다. 본원이 "상호연결된 다중 층의 적층물"을 언급할 경우, 이것은 적층물을 형성하기 위해 쌓이는 개별 층이 서로 물리적으로 연결됨을 의미한다.

[0091] 본원이 "지그재그 구조"를 갖는 막대를 언급할 경우, 이것은 막대가 짧은 예리한 방향 전환 또는 각도에 의해

그의 경로에 일련의 변경을 갖는다는 것을 나타내고, 경로에서 이러한 변경이 일어나는 부위는 각진 형태이다. 바람직하게는, 이러한 경로 변경은 규칙적인 패턴을 따른다. 바람직하게는, 상기 경로 변경은 90° 각도를 규정한다. 지그재그 구조를 갖는 막대의 예는 도 8에 제시된다.

[0092] 본원이 "요동 구조"를 갖는 막대를 언급할 경우, 이것은 막대가 짧은 예리한 방향 전환 또는 각도에 의해 그의 경로에 일련의 변경을 갖는다는 것을 나타내고, 경로에서 이러한 변경이 일어나는 부위는 둥근 형상을 갖는다. 바람직하게는, 이러한 경로 변경은 규칙적인 패턴을 따른다. 요동 구조를 갖는 막대의 예는 도 8에 제시된다.

[0093] 바람직하게는, 상기 다수의 상호연결된 층은 각각 복수의 평행 막대로 이루어진다.

[0094] 바람직하게는, 적층물 내의 층은 특정 층 (X)의 평행 막대 및 후속 층 (X + 1)의 평행 막대가 적어도 30°, 바람직하게는 적어도 45°, 보다 바람직하게는 적어도 60°, 보다 바람직하게는 90°의 각도를 형성하도록 배열된다.

[0095] 통상의 기술자가 이해할 수 있듯이, 2개의 비-평행한 선 (및 유사하게, 평행 막대의 2개의 비-평행한 세트)이 교차할 때, 2개의 각도가 형성된다 (합하면 최대 180°가 된다). 본원이 특정 층의 평행 막대 및 후속 층의 평행 막대가 특정 각도를 형성한다고 언급할 때, 표시된 각도는 형성된 2개의 각도 중 더 작은 것을 나타낸다. 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대/막대들의 경우, 각도는 막대의 중심축 (본질적으로 막대의 지그재그 경로 또는 요동 경로에 대한 선형의 "최적 맞춤" 곡선이다; 도 8 참조)에 대해 측정된다. 유사하게, 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 막대를 언급하면, 본원은 이러한 막대가 "평행"하다는 것을 나타내고, 이것은 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖는 이들 막대의 중심축이 서로에 대패 평행함을 의미한다.

[0096] 바람직하게는, 지그재그 구조를 갖는 상기 막대 및/또는 요동 구조를 갖는 상기 막대는 상기 막대의 중심축으로부터 가장 멀리 있는 상기 막대 내의 각각의 방향 전환 내의 지점 (즉, 각각의 방향 전환 지점의 최외부 지점)의 상기 막대의 중심축으로부터의 거리가 상기 막대의 중심축으로부터 가장 가까운 평행 막대의 중심축까지의 거리의 적어도 1/20, 보다 바람직하게는 적어도 1/10, 보다 바람직하게는 적어도 1/5이 되도록 하는 형태이다. 바람직하게는, 지그재그 구조를 갖는 상기 막대 및/또는 요동 구조를 갖는 상기 막대는 상기 막대의 중심축으로부터 가장 멀리 있는 상기 막대 내의 각각의 방향 전환 내의 지점의 상기 막대의 중심축으로부터의 거리가 상기 막대의 직경보다 적어도 5배, 더욱 바람직하게는 적어도 10배, 더욱 바람직하게는 적어도 20배가 되도록 하는 형태이다.

[0097] 바람직하게는, 지그재그 구조를 갖는 상기 막대 및/또는 요동 구조를 갖는 막대는 상기 막대의 각각의 방향 전환 지점의 최외부 지점과 상기 막대의 중심축 사이의 거리가 상기 막대 직경의 적어도 2배가 되도록 하는 형태이다. 바람직하게는, 지그재그 구조를 갖는 상기 막대 및/또는 요동 구조를 갖는 상기 막대는 지그재그/요동 구조를 갖는 각각의 막대의 부피의 적어도 절반이 동일한 직경을 갖는 실질적인 직선형 막대의 외부에 위치하도록 하는 형태이다. 바람직하게는, 상기 막대의 각도 및 요동은 반복적인 형태로 형성된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 본원의 도 9B, 도 9C 또는 도 9D에 도시된 바와 같은 층 구조를 갖는 스캐폴드 구조체를 갖는다.

[0099] 일부 실시양태에서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 다수의 상호연결된 층들의 적층물을 포함하고, 여기서 각각의 층은 복수의 평행 막대로 이루어지고, 상기 적층물 내의 층들은, 적층물 내의 임의의 층 X의 막대가 후속 층 X+1의 막대에 대해 수직 배열을 갖도록, 적층물 내의 임의의 층 X의 막대 및 상기 층 X에 후속하는 층 다음의 층 (즉, 층 X+2)의 막대가 다시 서로에 대해 평행하도록 배열되고, 여기서 임의의 층 Y에 후속하는 층 다음의 층 (즉, 층 Y+2)의 막대는 상기 층 Y의 평행 막대들 사이의 거리의 1/m배의 거리만큼 상기 층 Y의 막대에 대해 오프셋되고, 여기서, m은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이다.

[0100] 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 이전 단락에서 정의된 바와 같은 3차원 스캐폴드 구조체에서, 층 Y에 대한 2*m번째의 후속 층의 막대는 다시 층 Y의 막대와 "일렬로" 존재할 것이다 (물론, 층 내의 개별적인 막대 사이의 거리가 층 Y, 층 Y+2, 층 Y+4 등에 대해 동일하다면).

[0101] 여러 예에서, 본원은 층 A의 막대가 특정 거리만큼 또 다른 층 B의 "막대에 대해 오프셋"된다고 나타낸다. 이것은 다중 층이 수직 z-축을 따라 적층되고 층 A의 막대가 층 B의 막대에 평행한 환경 하에서 층 A의 막대는 상기 층 B의 막대 위에 직접 위치하지 않지만, 나타낸 거리만큼 층 A의 평면 내에서 평행하게 이동하는 상황을 의미한다 (즉, 기하학적으로 층 A의 막대는 z-축을 따른 평행 이동에 의해 층 B의 막대와 일치시킬 수 없지만, 층 A의 막대를 층 B의 막대와 일치시키기 위해서 일정 거리만큼 x-축 및/또는 y-축을 따른 평행 이동이 z-축을 따

른 평행 이동에 추가로 요구된다).

[0102] 본원이 특정 층 A의 막대가 또 다른 층 B의 막대와 "직렬로 존재"한다고 나타내면, 이것은 다중 층이 수직 z-축을 따라 적층되고 층 A의 막대가 층 B의 막대에 평행한 환경 하에서, 층 A의 막대는 기하학적으로 z-축을 따라 평행 이동하여 B층의 막대와 일치할 수 있다.

[0103] 바람직하게는, 상기 적층물 내의 층의 막대는 직선형 막대이다. 별법으로, 상기 적층물 내의 층의 막대 또는 상기 적층물 내의 모든 n번째 층의 막대는 상기 실시양태에서 설명한 바와 같이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 가질 수 있지만, 바람직하게는 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 다수의 상호연결된 층의 적층물을 포함하고, 각각의 층은 복수의 평행 막대로 이루어지고, 상기 적층물 내의 층은 적층물 내의 임의의 층 X의 평행 막대 및 상기 층 X에 후속하는 층 (즉, 층 X+1)의 평행 막대가 (180/n)° 의 각을 형성하도록 배열되고, 여기서 n은 2 내지 10의 정수, 바람직하게는 2이고, 적층물 내의 특정 층 Y에 대한 n번째의 후속 층 (즉, 층 Y+n)의 막대는 상기 층 Y의 평행 막대 사이의 거리의 1/m배의 거리만큼 상기 층 Y의 막대에 대해 오프셋되고, 여기서 m은 2 내지 5의 정수, 바람직하게는 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2이다.

[0105] 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 이전 단락에서 정의된 바와 같은 3차원 스캐폴드 구조체에서, 상기 층 X의 막대 및 상기 층 X에 후속하는 n번째의 층 (즉, 층 X+n)의 막대는 다시 서로에 대해 평행할 것이다 (오프셋은 물론 상기 층의 평행 막대가 배향되는 방향에 수직인 방향으로 층의 평면 내에 존재할 것이다). 또한, 이전 단락에서 정의된 3차원 스캐폴드 구조체에서, 층 Y에 대한 (n*m)번째의 후속 층의 막대는 다시 층 Y의 막대와 "직렬로 존재"할 것이다 (즉, 층 Y의 막대 및 층 Y+(n*m)의 막대는 직렬로 존재할 것이고, 물론 층 내의 개별 막대 사이의 거리는 층 Y, 층 Y+n, 층 Y+2n, 층 Y+3n 등에 대해 동일할 것을 전제로 한다).

[0106] 바람직하게는, n은 2 내지 6의 정수, 보다 바람직하게는 2 또는 3, 더욱 바람직하게는 2이다.

[0107] 바람직하게는, 상기 적층물 내의 층의 막대는 직선형 막대이다. 별법으로, 상기 적층물 내의 층의 막대 또는 상기 적층물 내의 모든 n번째 층의 막대는 상기 실시양태에서 설명한 바와 같이 지그재그 구조 또는 요동 구조를 갖지만, 바람직하게는 모든 다른 층의 막대는 직선형 막대이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 하기 도 10B에 제시된 바와 같은 스캐폴드 구조체를 갖는다.

[0109] FDM으로 제조된 3차원 조직공학 스캐폴드의 종래의 레이다운 (laydown) 패턴을 갖는 이식물은 연속적인 막대 및 스트럿을 사용한다. 이러한 레이다운 패턴은 측면 압축성을 제한한다. 상기 실시양태에서 정의된 바와 같은 레이다운 패턴 (즉, 지그재그 구조 또는 요동 구조가 있는 막대를 갖는 층 및/또는 막대가 서로에 대해 오프셋을 갖는 층을 갖는 3차원 스캐폴드 구조체)을 사용함으로써, 스캐폴드 기계적 특성, 특히 탄성, 강성, 유연성 및 압축성에 대한 고도로 개선된 제어가 달성된다.

[0110] 종래의 3차원 스캐폴드 구조체에서 상기 특성은 스캐폴드 물질로서 엘라스토머의 사용에 의해서만 제어될 수 있는 반면, 본 발명에 따른 3차원 스캐폴드 구조체는 강성 또는 반강성 (semi-stiff) 물질 (예컨대, 폴리카프로락톤)이 스캐폴드를 만들기 위한 물질로 사용되더라도 그의 기계적 특성에 대해 맞춤 제조될 수 있다. 따라서, 폴리카프로락톤 스캐폴드는 탄성 연골 위의 딱딱한 뼈에서부터 압축성 결합 조직에 이르기까지 임의의 특정 조직의 필요에 맞게 조절될 수 있다. 하기 도 11에 제시된 데이터에서 알 수 있는 바와 같이, 이러한 변형된 스캐폴드는 보다 유연하고, 대조 스캐폴드와 동일한 응력을 취할 수 있고, 동일한 파라미터로 제조된 종래의 레이다운 패턴을 갖는 대조 스캐폴드와 비교하여 더 높은 탄성 변형 범위를 나타낼 수 있다.

[0111] 또한, 3차원 스캐폴드 구조체에 단순히 엘라스토머 중합체 물질을 사용하는 종래의 방법과는 달리, 상기한 방법은 이식물의 특정 부분에 관한 스캐폴드 구조체의 기계적 특성 또는 기계적 변형의 특정 각도를 정확하게 맞추도록 허용한다. 예를 들어, 특정 방향의 막대에 지그재그 구조 또는 요동 구조가 있는 막대를 선택함으로써, 다른 각도에서는 스캐폴드 구조체가 상이한 기계적 특성을 가지면서, 3차원 스캐폴드 구조체의 기계적 특성 (예컨대, 유연성 및 응력 저항)을 특정 각도에 맞게 특별히 설계할 수 있다. 이것은 3차원 스캐폴드 구조체 내에 공극이 존재함으로 인해 발생할 수 있는 잠재적 구조적 약점 및 불균형을 보상하는 데 특히 중요하고, 이동 환경 내에서 이식물 자체의 손상 위험도 감소시킨다. 또한, 이것은 힘줄 또는 관절과 같은 반강성 구조의 대체재로서 사용될 수 있는 이식물을 허용한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 반강성 생체 물질, 바람직하게는 폴리카프로락톤으로 형성된다. 일부 실시양태에서, 상기 이식물의 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 엘라스토머 생체 물질로 형성되지 않는

다.

[0113] 일부 실시양태에서, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 형상 기억 중합체 (SMP)로 형성된다. 바람직하게는, 상기 형상 기억 중합체는 그의 온도가 체온에 도달하거나 이를 초과하면 그의 영구적 형상으로 되돌아간다. 체온은 37℃이다. 별법으로, 상기 형상 기억 중합체는 그의 온도가 36℃에 도달하거나 이를 초과하면 그의 영구적 형상으로 되돌아간다. 바람직하게는, 상기 영구적인 형상은 이식물이 이식 후에 취하는 것이 요구되는 형상이다.

[0114] 본원에서 사용되는 "형상 기억 중합체"는 변형될 수 있지만 특정 온도 ("촉발 (trigger) 온도")에 도달하거나 이를 초과할 때 변형된 상태 (임시 형상)에서 그의 원래의 형상 (영구 형상)"으로 되돌아가는 중합체 물질이다. 본 발명에 사용된 형상 기억 중합체는 실온에서 변형될 수 있는 물질이지만, 촉발 온도 (즉, 37℃의 체온, 또는 별법으로 36℃)에 도달하거나 이를 초과하면 그 형상이 원하는 형상으로 변하는 물질이다.

[0115] 폴리카프로락톤과 같이 유연성이 없는 물질로 제작된 이식물은 외과적 이식에 사용하기 어려울 수 있고, 그 이유는 이러한 이식물의 삽입에는 커다란 절개가 필요하기 때문이다. 체온 (촉발 온도 37℃)에 도달할 때 그의 원래의 영구적인 형상으로 되돌아가고 이식 후에 이식물이 취하는 것이 요구되는 완전히 형성된 형상에 대응하는 원래의 영구적인 형상을 갖는 SMP 스캐폴드 구조체를 사용함으로써, 보다 작은 절개가 가능한 이식물을 사용할 수 있게 된다. 이식물의 SMP 스캐폴드 구조체는 실온에서보다 작은 절개가 필요한 형상 (예를 들어 유방 이식물의 경우 디스크 유사 형상)으로 간단히 변형되어, 환자의 신체 내에 이식된다. 일단 체내에 이식되면, 체온에 도달할 때까지 SMP 스캐폴드 구조체의 온도가 상승할 것이다. SMP 물질의 촉발 온도인 체온에 도달하면, SMP 스캐폴드는 실제로 이식 후에 갖는 것이 요구되는 형상 (유방 이식물의 경우, 상기 확장된 형상으로 이식되면 훨씬 더 큰 절개를 필요로 하는 완전히 형성된 유방 이식물의 굽은 형태)인 그의 원래의 영구적인 형상으로 되돌아간다. 따라서, SMP 스캐폴드 구조체를 갖는 이식물은 외과의가 이식하는 동안 조직 손상의 양을 감소시킬 수 있게 하고, 따라서 최소 침습 절차의 사용을 허용한다.

[0116] 제2 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 실시양태에서 정의된 바와 같은 이식물의 제조 방법에 관한 것으로, 이 방법은

[0117] a) 공극을 포함하는 3차원 스캐폴드 구조체, 바람직하게는 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 제공하는 단계;

[0118] b) 조직 및/또는 개별 세포가 공간 점유 구조체에 의해 점유된 공간 내로 침범하는 것을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체를 제공하는 단계;

[0119] c) 상기 공간 점유 구조체가 상기 공극을 채우도록 상기 공간 점유 구조체를 상기 공극 내로 삽입하고, 상기 공간 점유 구조체를 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 제거가능하게 부착시켜 이식물을 제공하는 단계

[0120] 를 포함한다

[0121] 바람직하게는, 상기 이식물, 상기 3차원 스캐폴드 구조체, 상기 생분해성 물질, 상기 공극, 상기 공간 점유 구조체 및 상기 제거가능한 부착은 상기 임의의 실시 태양에서 정의된 바와 같다.

[0122] 바람직하게는, 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 용융 적층 조형 (용융된 필라멘트 제조), 레이저 소결 또는 광 조형에 의해 형성된다. 바람직하게는, 공극을 포함하는 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 공극이 없는 3차원 스캐폴드 구조체를 생성한 후, 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 공극을 생성함으로써 제조된다. 별법으로, 공극을 포함하는 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 형성 과정의 완료시 공극을 포함하는 3차원 스캐폴드 구조체가 얻어지도록, 3차원 스캐폴드 구조체의 형성 동안 스캐폴드 구조체 내의 특정 영역에 스캐폴드 구조체가 생산되지 않는 절차에 의해 제조된다.

[0123] 제3 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 이식물로부터 상기 공간 점유 구조체의 제거를 위한 제거 도구에 관한 것으로서, 상기 제거 도구는 공간 점유 구조체의 절제를 위한 블레이드를 포함하고, 상기 블레이드는 제거되는 공간 점유 구조체의 단면과 동일한 형상 및 크기를 갖는 생검 펀치 블레이드로서 형성되고, 상기 제거 도구는 상기 절제된 공간 점유 구조체를 잡을 수 있도록 하는 기구를 추가로 포함한다.

[0124] 공간 점유 구조체의 단면과 동일한 형상 및 크기를 갖는 생검 펀치 블레이드는 단순히 공간 점유 구조체를 잘 밀착된 방식으로 펀칭함으로써, 공간 점유 구조체와 이식물의 스캐폴드 구조체 및/또는 신체 조직 사이의 임의의 결합/연결을 쉽고 정확하게 절단할 수 있게 한다. 절제된 공간 점유 구조체를 잡을 수 있도록 하는 기구는 예를 들면 기계적인 죔쇠 (clamp)일 수 있다. 별법으로, 생검 펀치 블레이드 형상의 블레이드는 점점 가늘어지는 형상의 중공 (hollow) 공간으로 유도될 수 있다. 공간 점유 구조체를 펀칭할 때, 공간 점유 구조체는 중공

공간으로 유도되고 밀어넣어짐으로써, 제거 도구가 조직으로부터 후퇴될 때 제거된다.

[0125] 제4 측면에서, 본 발명은 상기 임의의 실시양태에서 정의된 이식물 및 상기 임의의 실시양태에서 정의된 제거 도구를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0126] 제5 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 이식물로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 제거 장치에 관한 것으로, 상기 제거 장치는 적어도 하나의 자석, 바람직하게는 적어도 하나의 전자석을 포함한다.

[0127] 이러한 장치는 다음 절차에 따라 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체의 제거를 위해 사용될 수 있다: 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체를 포함하는 본 발명에 따른 이식물은 원하는 부위에서 환자의 체내로 이식된다. 이식 세포 도입을 위한 공극 공간을 만들기 위해 공간 점유 구조체를 다시 제거하여야 할 경우, 상부의 피부, 신체 조직, 및 여전히 존재할 경우 (생분해성) 스캐폴드 구조체에, 공간 점유 구조체가 있는 위치에서 특정 위치에서 작은 절개를 만들어, 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 통로를 만든다. 이어서, 제거 장치는 영역 상에 적절한 배향으로 하강되어, 적어도 하나의 (전)자석을 공간 점유 구조체와 근접하도록, 바람직하게는 직접 접촉하도록 가져간다. 적어도 하나의 자석이 전자석인 경우, 이 지점에서 전자석의 전원을 켠다. 적어도 하나의 (전)자석에 의해 가해지는 강한 자력은 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체를 적어도 하나의 (전)자석에 부착되도록 끌어당긴다. 제거 장치가 환자의 신체로부터 멀어지면, 공간 점유 구조체는 제거 장치와 함께 이동하고 그의 원래 위치로부터 추출되어 환자의 신체로부터 제거된다.

[0128] 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 최적 성능을 위해, 제거 장치 내의 적어도 하나의 (전)자석의 위치 및 이식물 내의 공간 점유 구조체의 위치는 적어도 하나의 (전)자석이 공간 점유 구조체에 지력을 발휘하기에 이상적인 위치에 존재함을 보장하도록 대응해야 한다.

[0129] 바람직하게는, 상기 제거 장치는 유방 이식물로부터 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체의 제거를 위한 제거 장치이다.

[0130] 바람직하게는, 상기 제거 장치는 상기 이식물의 외형에 들어맞도록 형성된다. 예를 들어, 이식물이 유방 이식물인 경우, 제거 장치는 유방 이식물의 반구체 형상을 가질 것이다. 이것은 제거 장치가 이식물에 양호하게 들어맞도록 보장하고, 따라서 제거 장치의 적어도 하나의 (전)자석과 이식물 내의 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체 사이의 거리가 최소화되도록, 바람직하게는 제거 장치의 적어도 하나의 (전)자석과 이식물 내의 초상자성 또는 강자성 공간 점유 구조체 사이의 직접 접촉이 달성되어 발휘되는 자력을 최소화하는 것을 보장한다.

[0131] 제6 측면에서, 본 발명은 상기한 임의의 실시양태에 따른 이식물로부터 상기 공간 점유 구조체를 제거할 때 생성된 공극 공간 내에 이식 세포를 도입하는 절차 동안 외과의에게 피드백을 제공하기 위한 안내 장치에 관한 것이고, 상기 안내 장치는 이식물의 외형에 들어맞고, 상기 안내 장치는 공간 점유 구조체의 제거시 생성된 공극 공간에 공간적으로 및 각을 이루도록 정렬된 표시 및/또는 안내 구멍을 포함한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 각각의 표시 또는 안내 구멍 바로 옆의 안내 장치의 영역은 이식 세포 및/또는 조직이 이식물 내에 가능한 한 깊게 침착되는 것을 보장하면서 주사기가 너무 깊게 들어가는 것을 방지하는, 하부 공극의 대략적인 깊이를 상술한 정보로 새겨지거나 엠보싱된다.

[0133] 본원이 안내 장치의 안내 구멍이 공간 점유 구조체를 제거할 때 생성된 공극 공간에 "공간적으로 및 각을 이루도록 정렬된다"고 언급하면, 이것은 안내 장치가 이식 부위 상에 적절한 위치 및 배향으로 이동되면, 안내 구멍이 상기 공극 공간의 연장을 공간적으로 형성하도록 (즉, 안내 구멍 및 공극 공간이 연속적인 터널을 형성하도록) 상기 공극 공간과 정렬되도록 하는 위치 및 방향을 안내 장치 내에 갖는다는 것을 의미한다. 이러한 안내 구멍의 형상은 안내 구멍을 통해 삽입된 중공 바늘이 공극 공간에 도달할 수 있게 한다.

[0134] 바람직하게는, 상기 안내 장치는 안내 장치의 적절한 위치를 위한 기구 (즉, 안내 장치 내의 안내 구멍 및 이식물 내의 공극 공간이 정렬되도록 안내 장치를 이식 부위에 위치시키도록 하는 요소)를 포함한다. 상기 요소는 예를 들어 이식물의 대응하는 함몰부와 일치하는 하나 이상의 3차원 연장부를 포함하거나 이로 이루어질 수 있고, 이에 의해 이식 부위에서 안내 장치의 모호하지 않은 적절한 배치 및 배향을 보장하기 위한 안내를 제공할 수 있다.

[0135] 바람직하게는, 상기 안내 구멍은 상기 안내 장치를 통해 완전히 도달한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 상기 안내 장치는 원추형이다. 바람직하게는, 상기 안내 구멍은 상기 원뿔형 안내 장치를 통해 원뿔의 상단으로부터 원뿔의 기부까지 연장된다. 바람직하게는, 상기 안내 구멍은 상기 안내 장치 내의

위치 및 배향을 갖고, 상기 안내 장치의 적절한 위치에 따라 상기 안내 구멍은 상기 공간 점유 구조체를 상기 이식물로부터 제거할 때 생성된 공극 공간과 정렬되어, 각각의 안내 구멍은 공극 공간의 연장부를 공간적으로 형성한다 (안내 구멍 및 공극 공간이 연속적인 터널을 형성하도록). 이러한 안내 장치 및 안내 구멍의 형태는 원추형 안내 장치의 상단에서 개구부를 통해 삽입된 중공 바늘이 이식물 내의 각각의 공극 공간에 도달할 수 있는 것을 보장한다. 안내 구멍은 직선이거나 만곡될 수 있다. 만곡된 안내 구멍을 통해 이식 세포를 주입하기 위해 가요성 플라스틱 캐뉼러를 사용할 수 있다.

[0137] 바람직하게는, 상기 안내 장치는 공극 공간의 방향 및/또는 깊이 및/또는 필요한 주입 (또는 지방 침착)의 횟수에 대한 피드백을 제공한다.

[0138] 상기 공간 점유 구조체를 이식물로부터 제거할 때 생성된 공극 공간 내에 이식 세포를 도입하는 절차 동안 안내 장치를 사용하기 위해, 공간 점유 구조체를 이식물로부터 제거할 때 안내 장치를 이식물이 이식된 부위 상에 (즉, 공극 공간이 있는 이식물 위에 존재하는 피부 상에) 위치시킨다. 안내 장치는 원추형일 수 있고, 원추형 안내 장치의 상단으로부터 기부까지 안내 장치를 통해 연장되는 안내 구멍을 갖고, 안내 구멍은 안내 장치의 적절한 위치와 함께 각각의 안내 구멍이 이식물 내의 공극 공간의 연장부를 공간적으로 형성하도록 각을 이룬 정렬을 갖는다. 안내 장치의 적절한 위치는 막힘 (plugging) 메커니즘에 의해 보장될 수 있고, 즉 안내 장치는 예를 들어 원추형 안내 장치의 기부로부터 연장되는 하나 이상의 연장부를 포함할 수 있고, 이식물은 대응하는 공동을 갖고, 연장부/공동의 형태 (예를 들어, 부등변 삼각형의 형상)에 의해 또는 서로에 대한 상이한 연장부/공동의 배향에 의해 공동 내로 연장부의 삽입이 안내 장치의 정확하고 모호하지 않은 배치 및 배향을 가능하게 하는 것을 보장한다. 이식 세포는 예를 들어, 그 말단에서 중공 바늘에 연결된 주사기 또는 가요성 플라스틱 캐뉼라에 의해 이식물 내의 공극 공간에 도입될 수 있다. 중공 바늘은 원추형 안내 장치의 상단에서 개구부를 통해 삽입된다. 중공 바늘 자체는 안내 구멍 내로 들어가기에 충분히 얇지만, 주사기가 너무 두꺼워서 안내 구멍 내로 들어가지 못하게 된다. 그의 특정 각도 배향으로 인해, 안내 구멍은 중공 바늘을 공극 공간 내에 삽입하기 위한 최적의 각도를 외과의가 아는 것을 보장한다. 또한, 각각의 안내 구멍의 길이 + 그와 함께 정렬된 공극 공간의 길이 미만의 길이를 갖는 중공 바늘을 사용함으로써, 중공 바늘을 안내 구멍을 통해 공극 공간 내에 삽입할 때, 중공 바늘은 접촉하지 않으면서 공극 공간의 바닥에 근접하여 도달하는 것이 보장될 수 있다. 따라서, 안내 장치는 공극 공간 내에 이식 세포를 도입하기 위해 중공 바늘이 어느 배향으로 얼마나 깊숙이 삽입되어야 하는지에 대한 피드백을 외과의에게 제공한다.

[0139] 제7 측면에서, 본 발명은 환자의 신체에서 조직 재건을 위한 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 다음 단계를 순서대로 포함한다:

[0140] a) 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 이식물을 의도된 조직 재건 부위에서 상기 환자의 상기 신체 내로 이식하는 단계;

[0141] b) 결합 조직 및/또는 숙주 혈관계가 상기 3차원 스캐폴드 구조체 내로 침투하고/하거나 이식시에 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 의해 점유된 공간을 침범할 수 있도록 하기에 충분한 시간 후에, 바람직하게는 6-8주 후에, 이식 세포를 의도된 조직 재건 부위에 도입하는 단계.

[0142] 바람직하게는, 단계 a)에서 이식된 상기 이식물의 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 공극을 포함하지 않는다.

[0143] 바람직하게는, 상기 환자, 상기 이식물, 상기 스캐폴드 구조체, 상기 생분해성 물질, 상기 이식 세포 및 상기 공극은 임의의 상기 또는 하기 실시양태에서 정의된 것이다.

[0144] 제8 측면에서, 본 발명은 환자의 신체에서 조직 재건을 위한 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 다음 단계를 순서대로 포함한다:

[0145] a) 3차원 스캐폴드 구조체, 바람직하게는 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 이식물을 의도된 조직 재건 부위에서 상기 환자의 신체 내로 이식하고, 여기서 상기 3차원 스캐폴드 구조체는 공극을 포함하고, 상기 공극은 상기 3차원 스캐폴드 구조체에 제거가능하게 부착되고 조직 및/또는 개별 세포가 상기 공극 내로 침범하는 것을 방지하도록 형성된 공간 점유 구조체로 채워지는 것인 단계;

[0146] b) 결합 조직 및/또는 숙주 혈관계가 스캐폴드 구조체 내로 침투할 수 있도록 하기에 충분한 및/또는 3차원 스캐폴드 구조체가 생분해성 물질로 제조된 경우, 생분해성 스캐폴드 구조체에 의해 점유된 공간을 침범하기에 충분한 인큐베이션 시간 후에, (생분해성) 스캐폴드 구조체 내의 상기 공극으로부터 (또는 인큐베이션 기간 동안 생분해성 스캐폴드 구조체를 대체한 조직으로부터) 공간 점유 구조체를 제거하여, 공간 점유 구조체로 채워지지

않은 공극 공간을 생성시키는 단계;

[0147] c) 단계 b)에서 생성된 공간 점유 구조체로 채워지지 않은 공극 공간 내로 이식 세포를 도입하는 단계.

[0148] 바람직하게는, 상기 이식물, 상기 3차원 스캐폴드 구조체, 상기 생분해성 물질, 상기 공극, 상기 공간 점유 구조체 및 상기 제거가능한 부착은 상기 위한 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0149] 바람직하게는, 상기 인큐베이션 시간은 4-12주, 보다 바람직하게는 6-8주이다.

[0150] 바람직하게는, 상기 환자는 조직 재건을 필요로 하는 환자이다.

[0151] 일부 실시양태에서, 상기 환자는 포유동물, 바람직하게는 인간이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 상기 이식 세포는 포유동물 세포, 바람직하게는 인간 세포이다. 통상의 기술자가 알 수 있듯이, 주입된 세포에 대한 면역 반응을 피하기 위해, 주입된 세포는 바람직하게는 환자와 동일한 종의 것이어야 하고, 바람직하게는 환자의 면역계에 의한 (강한) 거부 반응을 피하기 위해 환자의 세포에 유전학적으로 충분히 근접해야 한다.

[0153] 본원에서 사용된 용어 "이식 세포"는 조직 재건이 요구되는 부위에서 조직 재건을 위해 도입되는 목적하는 세포 유형의 세포 (또는 여러 상이한 원하는 세포 유형의 세포의 조합)를 의미한다. 상기한 바와 같이, 본 발명의 측면에서, 이식 세포는 전형적으로 공간 점유 구조체의 제거시 생성된 공극 공간 내로 세포를 도입함으로써 조직 재건 부위에 전달될 것이다. 이식 세포는 줄기세포 (다분화능 또는 단분화능), 전구 세포 (전구체 세포라고도 함) 또는 (완전히) 분화된 세포일 수 있다. 이 용어는 개별 세포 (즉, 서로 물리적으로 연결되어 있지 않은 세포) 및 물리적으로 서로 연결된 세포의 군 (예컨대, 조직에 배열된 세포)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이 용어는 개별 세포만을 지칭하고, 물리적으로 서로 연결된 세포의 군은 지칭하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이 용어는 단지 물리적으로 서로 연결된 세포의 군만을 지칭하고, 개별 세포는 언급하지 않는다. 이식 세포는 동일한 개체의 신체 내의 다른 부위로부터 이식된 세포 또는 환자와 다른 개체의 신체로부터 이식된 세포일 수 있거나, 예를 들어 살아있는 유기체 외부에서, 세포/조직 배양 시스템에서 생성된 세포일 수 있다.

[0154] 일부 실시양태에서, 이식 세포는 분화된 세포이다. 본원에서 사용된 "분화된 세포"라는 용어는 특이적 기능 및 형태를 갖는 세포 (예를 들어, 지방 세포, 근육 세포 등)를 의미한다. 분화된 세포는 줄기세포 잠재력을 갖지 않고, 따라서 자체 재생 및 추가의 분화가 결여된다. 분화 세포의 예는 표피 세포, 췌장 실질 세포, 췌관 세포, 간세포, 혈액 세포, 심근 세포, 골격근 세포, 골세포, 근세포, 신경세포, 혈관 내피세포, 색소 세포, 평활근 세포, 지방세포, 뼈 세포, 연골세포 등을 포함한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 이식 세포는 심근세포, 췌장 유래 세포 또는 연골 세포이다.

[0156] 일부 실시양태에서, 이식 세포는 지방 흡입에 의해 수득된 세포의 혼합물이다. 지방 흡입에 의해 얻어진 세포의 혼합물은 다음과 같이 준비되고 재건 부위에 도입될 수 있다: 지방이 수득될 부위에서 아주 작은 절개가 이루어지고, 다수의 천공이 있는 무딘 바늘 및 특수한 흡인기를 사용하여 흡입한다. 이 지방은 혈액, 기름 및 국소 마취제를 지방 세포에서 분리하기 위해 여과된다. 세포가 주입될 부위에는 최소량의 국소 마취제(들)를 주입한 후, 지방 세포를 매우 미세한 캐뉼라로 주입한다. 캐뉼라가 통과할 때마다 단지 매우 적은 양의 지방이 주입된다. 이 방법으로 이식된 지방은 주변 조직과 직접 부가되어 성장할 이룰 것이고, 따라서 영양 혈관과의 거리가 최소가 될 것이다. 상기 수단에 의해 지방 이식편의 생존이 최대화된다.

[0157] 일부 실시양태에서, 이식 세포는 전구체 세포이다. 본원에서 사용되는 "전구체 세포"는 특정 세포 유형으로의 추가의 분화를 겪는 능력을 갖거나 또는 특정 기능을 수행할 수 있는 능력을 획득할 수 있는 미분화 또는 부분 분화 세포를 의미한다. 따라서, 이 용어는 특정 세포 계통의 전구체인 단능성 미분화 또는 부분 분화 세포를 의미한다. 전구체 세포의 예는 흉선세포, 거핵모세포, 전구거핵모세포, 림프모세포, 골수 전구 세포, 적혈모세포, 혈관모세포 (내피 전구체 세포), 골모세포, 골격 근모세포, 골수성 전구체 세포, 근육에서 발견되는 위성 세포 및 전이 증폭 신경 전구세포이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 이식 세포는 지방 조직 유래 전구체 세포 (APC), 골수 유래 전구체 세포, 골막 유래 전구체 세포 및 탯줄 유래 전구체 세포이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 상기 이식물은 조직 재건을 위한 이식물이고, 이식 세포는 재건될 조직의 세포 또는 재건될 조직의 세포의 전구체 세포이다.

[0160] 본 발명에서 사용되는 이식 세포는 상기 환자에 대해 자가 기원 (자기-기원) 또는 상기 환자에 대한 이종 기원 (비-자기 기원)의 세포일 수 있다. 잠재적인 면역 거부 반응의 관점에서, 자가 기원의 세포가 바람직하다. 거부 반응이 문제를 일으키지 않으면, 이종 기원의 세포가 사용될 수 있다.

[0161] 이식 세포는 동계 (syngeneic) (유전적으로 동일) 또는 동종이계 (allogeneic) (유전적으로 상이)일 수 있다. 잠재적인 면역 거부 반응의 관점에서, 동계 세포가 바람직하다. 거부 반응이 문제를 일으키지 않는 경우, 동종이계 세포, 바람직하게는 이식을 허용하는 것과 같이 유전학적으로 여전히 충분히 동일하고 면역학적으로 적합성인 (즉, 강한 면역 거부 반응이 발생하지 않는) 동종이계 세포를 사용할 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 상기 이식 세포는 상기 환자의 면역계에 의해 거부되지 않도록 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 이식 세포는 상기 환자에 대해 자가 세포이다. 일부 실시양태에서, 이식 세포는 상기 환자의 세포이거나 상기 환자로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 상기 이식 세포는 상기 환자에 대해 동계 세포이다.

[0163] 일부 실시양태에서, 상기 이식 세포는 상기 환자에 대해 이종 세포이다. 일부 실시양태에서, 상기 이식 세포는 상기 환자에 대해 동종이계 세포이다.

[0164] 제9 측면에서, 본 발명은 환자의 신체로부터 공간 점유 구조체를 제거하는 방법에 관한 것이고, 상기 공간 점유 구조체는 상기 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 이식물의 일부인 공간 점유 구조체로서 상기 환자의 신체 내로 도입되고, 상기 방법은 상기 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 제거 도구로 공간 점유 구조체를 제거하는 단계를 포함한다.

[0165] 제10 측면에서, 본 발명은 환자의 신체로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하는 방법에 관한 것으로, 상기 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체는 상기 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 이식물의 일부인 공간 점유 구조체로서 상기 환자의 신체 내로 도입되고, 상기 방법은 상기 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 제거 장치로 공간 점유 구조체를 제거하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0166] 본 발명은 이제 첨부된 도면을 참조하여 설명된다.

도 1은 본 발명에 따른 이식물이 유방 이식물인 본 발명의 2개의 예시적인 실시양태를 보여준다. (A) 공극이 서로 상호연결되고 하나의 원점으로부터 방사되는 수렴하는 기하학적 배향으로 배열된 본 발명에 따른 유방 이식물의 예. (B) 공극이 상호연결되지 않고 비-수렴하는 (이 경우에는 평행한) 기하학적 배향으로 배열되는 본 발명에 따른 유방 이식물의 예.

도 2는 이식물이 유방 이식물인 본 발명의 실시양태뿐만 아니라, 상기 이식물의 사용 동안 단계의 개략도를 보여준다. (A) 공극이 상호연결되지 않고 평행하게 배열된 (즉, 비-수렴하는 기하학적 배향) 본 발명에 따른 유방 이식물의 경사도 (좌측) 및 측면도 (우측). (B) 이식물로부터 공간 점유 구조체의 제거 - 이 경우에 특수한 제거 도구를 사용하여 이식물로부터 공간 점유 구조체를 펀칭한 후 (좌측), 뽑아낸다 (우측). (C) 공간 점유 구조체로 채워지지 않은 생성되는 공극 공간 내로의 이식 세포의 도입 - 이 경우에 주사기를 사용한 주입에 의한 지방 충전 (즉, 지방 조직의 도입). 좌측: 주사기를 주입 부위와 접촉시킨다. 우측: 공극은 지방 조직으로 채워져 있다.

도 3은 본 발명에 따른 이식물의 제조 및 사용의 예시적인 묘사 - 이 경우 접을 수 있는 공간 점유 구조체로 채워진, 수렴 배열에서 상호연결된 공극을 갖는 유방 이식물을 나타낸 것이다. (A, B) 공간 점유 구조체는 액체 또는 히드로겔로 채워진다 (A: 초기 상태, B: 최종 상태). (C) 이식물은 원하는 유방 재건 부위에서 환자의 신체 내에 이식되었다. (D, E) 주사기로 흡인하여 접을 수 있는 공간 점유 구조체로부터 액체 또는 히드로겔을 제거하여 (D: 초기 상태, E: 최종 상태), 공간 점유 구조체를 붕괴시키고 후속 제거를 용이하게 한다. (F, G) 이식 세포 (이 경우에 환자 내의 공여 부위로부터 단리된 지방)를 공간 점유 구조체로 채워지지 않은 공극 공간 내로 주입한다 (F: 초기 상태, G: 최종 상태).

도 4는 유방 이식물의 스캐폴드의 예에 의해 형상 기억 중합체로 제조된 이식물의 원리를 도시한다. (A) 형상 기억 중합체로 만든 완전히 형성된 유방 이식물 스캐폴드 (완전히 형성된 형태는 이식물이 37℃의 "촉발 온도"에 도달할 때 되돌아가는 원래의 영구적인 형태임). (B) 실온에서 SMP 물질로 제조된 유방 이식물 스캐폴드의 변형된 디스크-유사 형태의 측면도.

도 5는 형상 기억 중합체로 제조된 유방 이식물 스캐폴드를 이식하는 동안의 상이한 단계의 개략도를 보여준다.

(A) 재건 부위에 이식 전 (좌측) 및 이식 당시에 (우측), 스캐폴드는 실온에서 취할 수 있는 변형된 디스크-유사 형태로 존재한다. (B) 체온 (37℃)에 도달하면, 스캐폴드는 원래의 영구적인 형태, 즉 완전히 형성된 형태의 유방 이식물로 되돌아간다.

도 6은 경사 측면도 (A) 및 경사 저면도 (B)에 본 발명에 따른 이식물로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 제거 장치의 실시양태를 보여준다.

도 7은 이식물의 스캐폴드에서 통반적으로 사용되는 종래의 레이다운 패턴의 구성 원리를 보여준다.

도 8은 본 발명에 따라 3차원 이식물 스캐폴드의 형성에 사용될 수 있는 상이한 유형의 막대에 대한 예를 보여준다. (A) 직선형 막대. (B, C) 규칙적인 지그재그 구조를 갖는 막대의 예. (D, E) 요동 구조를 갖는 막대의 예.

도 9는 본 발명에 따른 이식물의 3차원 스캐폴드에 대한 상이한 레이다운 패턴을 보여준다.

도 10은 오프셋이 없는 종래의 레이다운 패턴 (A) 및 모든 모든 층이 일정 거리만큼 오프셋된 본 발명에 따른 예시적인 레이다운 패턴 (B)을 갖는 3차원 스캐폴드의 개략적인 측면도를 보여준다.

도 11은 (A) 직선형 막대를 갖는 종래의 3차원 스캐폴드, (B) 요동 구조를 갖는 막대를 갖는 본 발명에 따른 3차원 스캐폴드, (C) 오프셋이 없는 종래의 3차원 스캐폴드, (D) 오프셋을 갖는 본 발명에 따른 3차원 스캐폴드.

도 12는 본 발명의 제7 측면에 따른 환자의 신체에서의 조직 재건을 위한 방법의 원리를 보여주고, 예비 혈관화 및 지연된 지방 주입의 전체 개념을 제시한다. 빈 스캐폴드는 임의의 세포 또는 성장 인자를 추가하지 않고 유방 영역에 먼저 이식된다. 다음 2-3주에 걸쳐, 결합 조직 및 혈관계는 세공 내의 모세관의 층을 형성하는 스캐폴드 부피 내에 침범한다. 이어서, 지방은 스캐폴드의 세공 내로 주입된다. 예비 형성된 혈관층의 존재로 인해 지방은 이식 부위에서 안정하게 유지될 수 있다.

도 13: (A)는 실시예 1에서 사용된 스캐폴드의 주사 전자 현미경 사진을 보여주고, 스트럿, 세공 및 세공 상호연결을 제시한다. (B-F) 실시예 1에 기재된 바와 같은 스캐폴드의 이식 과정. (B) 복부 중앙 절개 근처의 지방 흡입 수술. (C, D) 지방흡인물 단독군에 배치된 스캐폴드의 세공 내로 지방을 주입하는 과정. (C)는 빈 스캐폴드를 보여주지만, (D)는 완전히 채워진 스캐폴드를 보여준다. (E)는 지방을 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 스캐폴드 내에 주입하는 과정을 보여준다. 스캐폴드는 이식 부위에 빈 상태로 배치되고, 2주 후에 스캐폴드가 이식된 상태로 유지되면서 스캐폴드 세공 내에 지방이 주입된다. (F) 스캐폴드의 최종 형태는 천연 유방 형태와 매우 일치한다. 사용된 스캐폴드의 물리적 및 기계적 특성을 하기 표 1에 제시한다.

도 14는 TEC (조직 조작된 구축물)의 숙주 조직과의 통합을 보여주는, 하기 실시예 1에서 찍은 외식 (explantation) 이미지를 보여준다. 패널 A의 화살표는 TEC에 혈액을 공급하는 주요 혈관을 가리킨다. (D, G)는 빈 스캐폴드 단독군을 보여주고, (E, H)는 지방흡인물 단독군을 보여주고, (F, I)는 예비 혈관화 + 지방흡인물 군을 보여준다. 모든 스캐폴드는 숙주 조직과의 우수한 통합을 보이고, 지방 (+로 표시) 및 혈관화 (¶로 표시)의 넓은 영역은 모든 스캐폴드에 정성적으로 관찰되었다.

도 15 (좌측)는 실시예 1의 빈 스캐폴드 군 (표층)으로부터 외식된 조직의 H&E 염색을 보여주는 대표적인 이미지를 보여준다. 대부분의 조직은 지방 조직의 매우 작은 패치만을 갖는 결합 조직 및 콜라겐으로 확인될 수 있다. 도 15 (우측)는 실시예 1의 빈 스캐폴드 군 (심층)으로부터 외식된 조직의 H&E 염색을 보여주는 대표적인 이미지를 보여준다. 지방 조직은 스캐폴드의 중앙 영역이 아니라 구축물의 가장자리에서만 보인다. 림프계 구조 (우측 패널, 화살표로 표시)가 또한 모든 군에서 관찰되었고, 주로 스캐폴드 가닥 가까이에 위치하였다.

도 16 (좌측)은 실시예 1의 지방흡인물 단독군 (표층)의 H&E 염색 섹션을 보여준다. 전체적으로, 빈 스캐폴드 군에 비해 총 조직 면적에 비해 더 높은 지방 조직의 백분율이 상기 군에서 관찰되었다. 도 16 (우측)은 실시예 1의 지방흡인물 단독군 (심층)의 H&E 염색 섹션을 보여준다. 스캐폴드의 더 깊은 층은 더 낮은 상대적인 지방 조직 면적 및 더 낮은 혈관화 정도를 나타냈다.

도 17 (좌측)은 실시예 1의 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 (표층)의 H&E 염색 섹션을 보여준다. 이 군은 결합 조직 사이에 산재된 지방 조직의 가장 높은 축적을 보여 주었다. 조직 형태는 또한 천연 조직과 유사성을 보였다. 도 17 (우측)은 실시예 1의 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 (심층)의 H&E 염색 섹션을 보여준다. 지방 조직 면적은 다른 모든 군 중에서 가장 높았다. 지방 조직 면적은 서로 더 잘 연결되어 상호연결된 구조를 형성하는 것으로 보였다.

도 18은 비-특이적 부 육아종 (minor granulomatose) 반응을 나타내는 스캐폴드 가닥 주위의 영역의 대표적인 H&E-염색 현미경 사진이다. (A)는 빈 스캐폴드 단독군을, (B)는 지방흡인물 단독군을, (C)는 예비 혈관화+지방흡인물 군을 보여준다. 화살표 머리는 대식세포를 나타낸다.

도 19는 실시예 1에서 얻은 마손 삼색 (Masson Trichrome) 염색된 조직 섹션의 대표적인 이미지를 나타낸다. 마손 삼색 염색에서, 녹색은 콜라겐 섬유를 나타내고, 붉은색은 근육 섬유를 나타내고, 암갈색은 세포 핵을 나타낸다. (A, D)는 빈 스캐폴드 군을, (B, E)는 예비 혈관화 + 지방흡인물 군을, (C, F)는 지방흡인물 단독군을 보여준다. 지방 조직 외에도, 이식물의 세공을 채우는 대부분의 조직은 결합 조직으로 이루어졌다. 또한, 스캐폴드의 가닥을 감싸는 평활근 조직이 검출되었다. 이러한 평활근 층은 예비 혈관화 + 지방흡인물 군에서 가장 두꺼운 두께를 보였다. (G) 24주에 걸쳐 총 조직 면적에 대한 지방 조직 면적을 보여주는 컬럼 그래프. 음성 대조군 스캐폴드 단독군은 지방 조직의 상대적 영역이 가장 적었고 (8.31%±8.94), 이것은 지방흡인물 단독군 (39.67%±2.04) 및 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 (47.32%±4.12)보다, 및 또한 천연 유방 조직 (44.97%±14.12)에 비해 유의하게 더 낮았다 (각각 $p<0.05$, $p<0.01$ 및 $p<0.01$). 천연 유방 조직, 지방흡인물 단독군 및 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 사이에 통계적으로 유의한 상대적인 지방 조직 면적의 차이는 관찰되지 않았다. (H) 다른 군의 조직 섹션 내의 혈관 밀도를 보여주는 그래프. 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 ($38.01/mm^2$ ± 2.02)에서 가장 높은 혈관 밀도가 관찰되었으나, 스캐폴드 단독군 ($33.13/mm^2$ ± 12.03), 지방흡인물 단독군 ($26.67/mm^2$ ± 1.6) 또는 대조군 유방 조직 ($35.45/mm^2$ ± 1.93)보다 통계적으로 유의하게 더 높지 않았다. (I) 세포 표면적에 따른 지방 세포의 분포를 보여주는 막대그래프. 모든 군에서, 막대그래프는 우측으로 비스듬하게 되어, 대부분의 지방 세포 표면적이 100-700 μm^2의 범위에 있음을 시사하였다. 대조군 유방 조직에 있는 세포 크기의 분포는 다른 군에 비하여 상당히 달랐고, 세포의 가장 높은 비율이 100-200, 300-400 및 500-600 μm^2 범위에 존재하였다. 빈 스캐폴드 및 지방흡인물 단독군은 그의 표면적이 800 μm^2보다 더 큰 적은 수의 지방 세포를 가졌지만; 예비 혈관화 + 지방흡인물 군은 보다 균등한 분포를 보였고, 유의하게 많은 수의 세포가 1000 μm^2보다 큰 표면적을 가졌다. (J) 다양한 군에서 제24주의 조직 구성을 보여주는 클러스터링된 컬럼 그래프. 빈 스캐폴드 군으로부터의 TEC는 추정된 4.99 cm^3 (±2.71)의 지방 조직을 포함하였고, 지방흡인물 단독군으로부터의 TEC는 추정된 23.85 cm^3 (± 1.22)의 지방 조직을 포함한 반면, 예비 혈관화 + 지방흡인물 군으로부터의 TEC는 추정된 28.391 cm^3 (± 2.48)의 지방 조직을 포함하였다. (K) 지방흡인물 단독군 및 예비 혈관화 + 지방흡인물 군의 초기 주입 지방흡인물 부피 (4 cm^3)에 비해 지방 조직 부피의 추정 증가 배수를 보여주는 컬럼 그래프. 예비 혈관화 + 지방흡인물 군은 지방흡인물 단독군 (4.95±0.31)에 비해 지방 조직 부피 (6.1±0.62)의 더 높은 증가 배수를 보였지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.143$).

도 20은 치료되지 않은 대조군 유방 조직 (건강한 유방 조직, 스캐폴드 미이식 또는 지방흡인물 미적용)의 H&E 염색 섹션을 보여준다.

도 21은 공극 및 공간 점유 구조체를 포함하는 제조된 유방 형태 스캐폴드 및 공간 점유 구조체의 제거를 보여준다. (A) 흑색 염료와 함께 폴리락트산으로 만들어진 낮은 다공성의 고체 영역 (즉, 도 21A에서 관찰되는 공간 점유 구조체)을 포함하는 생분해성 폴리락트산 (도 21에서 흰색 물질)으로 만들어진 제조된 유방 형태 스캐폴드. 공간 점유 구조체는 기본적으로 다공성이 0%이고, 스캐폴드의 본체와 느슨하게 부착되었다 (본체와 공간 점유 구조체 사이의 간격은 0.4 ㎜임). (B) 절단 도구는 다공성이 낮고 기계적 완전성을 갖는 영역을 펀칭하기 위해 사용된다 (즉, 스캐폴드로부터 공간 점유 구조체를 제거하기 위해). 예시 목적을 위해 도 21B는 환자의 신체 외부에서 스캐폴드를 사용한 제거 과정을 보여주고 있지만, 공간 점유 구조체를 펀칭하는 동일한 절차가 또한 체내에 이식된 스캐폴드에도 사용된다. (C) 낮은 다공성 영역의 제거에 의해 남겨진 공극 공간 (원으로 강조표시됨)는 지방 충전 (lipofilling)을 위해 사용될 수 있다.

도 22는 (상부) 공극 공간을 갖는 (미이식) (좌측) 및 공극 공간 내에 지방 조직이 주입된 (우측) 스캐폴드의 사진 이미지를 보여준다. (하부) 미니피그 (minipig) 내에 이식한 지 6개월 후에 외식된 스캐폴드의 헤마톡실린 및 에오신 염색. 상단 좌측의 삽입 도면은 지방 조직으로 채워지는 무작위로 선택된 공극을 둘러싸는 영역으로부터 잘라낸 것을 보여준다 (지방 조직은 함). 역시 원으로 표시된 조직 섹션 내의 대응하는 영역은 괴사의 징후가 없는 주입 부위의 건강하고 잘 혈관화된 지방 조직을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] 본 발명의 원리의 이해를 촉진하기 위해, 이제 바람직한 실시양태를 참고하고, 특정 용어가 동일한 것을 설명하기 위해 사용될 것이다. 그럼에도 불구하고, 이에 의해 본 발명의 범위를 제한하는 것이 의도되지 않고, 상기 장치 및 방법에서의 변경 및 추가의 변형 및 본원에서 예시되는 본 발명의 원리의 추가 적용은 통상적으로 현재 또는 미래에 이루어진 것으로 고려됨은 본 발명이 관련된 기술 분야의 통상의 기술자에게 이해될 것이다.

[0168] 또한, 본 발명의 한 측면과 관련하여 설명된 특징 및 이점은 또한 본 발명의 다른 측면에 의해 제시될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0169] 도 1은 본 발명에 따른 이식물의 2개의 예시적인 실시양태를 보여준다. 제시된 두 실시양태는 모두 유방 이식물이고, 그 전체 형태는 생분해성 또는 비-생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체로부터 형성된다. 도 1에 도시된 바와 같이, 두 실시양태에서, 3차원 스캐폴드 구조체는 공간 점유 구조체로 채워진 공극을 포함한다.

[0170] 도 1A의 실시양태에서, 공극은 서로 상호연결되고, 하나의 원점으로부터 방사되는 수렴하는 기하학적 배향으로 배열된다. 공극 구조의 원점을 통한 진입 (묘사된 바와 같이 이식물의 상부로부터의)은 예를 들어 공간 점유 구조체의 제거 후에 이식 세포를 도입하기 위해 공극 구조의 모든 공극에 접근할 수 있게 한다. 또한, 이러한 배열은 단일 접근 지점을 통해 접을 수 있는 공간 점유 구조체로부터 액체 또는 히드로겔을 흡인하기 위해 또는 원점에서 단일 절개를 통해 공간 점유 구조체를 제거하기 위해, 단일 접근 지점을 통해 접을 수 있는 공간 점유 구조체를 갖는 이식물을 제조하는 동안 접을 수 있는 공간 점유 구조체를 액체 또는 히드로겔로 채울 수 있게 한다. 따라서, 몇몇 측면에서, 이러한 배열은 이식물의 사용을 위해 수행되는 단계를 단순화하고 외과 수술 동안 환자에게 가해진 상해를 최소화할 수 있게 한다.

[0171] 도 1A의 특정 실시양태는 외과의가 액체 또는 히드로겔을 흡인하고 공간 점유 구조체가 붕괴된 후에 전체 공간 점유 구조체 조립체를 제거하기 위해 사용할 수 있는 "손잡이" (이식물의 상부에 도시됨)를 추가로 포함한다. 손잡이는 외과의가 스캐폴드 및 환자의 몸으로부터 붕괴된 조립체를 들어올리는 데 도움을 준다. 도 1A에 도시된 개념화된 형태 이외의 다른 형태의 손잡이가 또한 고려된다.

[0172] 도 1B의 실시양태에서, 이식물 내의 공극은 상호연결되지 않지만, 스캐폴드의 하나의 축을 따라 평행하게 배열된다 (즉, 비-수렴하는 기하학적 배향으로 배열된다). 이러한 배열은 공간 점유 구조체의 제거 또는 이식 세포의 도입을 위한 다중 접근 터널을 필요로 하지만, 각각의 공간 점유 구조체가 직접 접근가능하고 피부 표면 아래에 직접 놓여 있기 때문에 공간 점유 구조체를 기술적으로 쉽게 제거할 수 있다.

[0173] 도 1에 도시된 실시양태에 제시된 바와 같은 공극의 배열은 단지 예시적인 것으로서, 공극 (수렴, 비-수렴 또는 이들의 조합)의 다양한 다른 배열도 본 발명의 범위 내에 포함됨을 이해하여야 한다. 또한, 통상의 기술자가 이해할 수 있는 바와 같이, 도 1 (및 다른 도면들 중 일부)에 도시된 유방 이식물은 단지 예시일 뿐이고, 본 발명은 또한 신체의 다른 부분 또는 조직의 재건을 위한 이식물, 예컨대 재건 전방 십자 인대 파열 후의 재건, 두개안면 재건, 상악안면 재건, 복잡한 턱 수술, 흑색종 또는 두경부암 제거 후 조직 재건, 흉벽 재건, 지연된 화상 재건 등에 관한 것이다. 당연히, 상기 이식물은 그 구조, 형태 및 특징이 도시된 유방 이식물과 다를 것이고, 본 발명의 원리에 따라 계속 구성되고 사용되지만, 요구되는 목적에 맞도록 특이적으로 조정될 것이다.

[0174] 도 2는 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 유방 이식물의 예에 대해 도시된, 본 발명에 따른 이식물의 사용 동안 수행되는 개별 단계를 보여준다. 사용된 이식물의 예시적인 실시양태에서, 공극은 상호연결되지 않고, 평행하게, 즉 비-수렴하는 기하학적 배향으로 배열된다 (도 2B). 도 2에 도시된 예에서는 고체 공간 점유 구조체가 사용되었지만, 다른 유형의 공간 점유 구조체가 상기 본 발명의 실시예에서 정의된 바와 같이 동일하게 가능하다.

[0175] 유방 재건 또는 확대를 위해, 이식물은 원하는 부위에 외과적으로 이식된다. 몇 주간의 인큐베이션 후 (예컨대 6-8주), 생분해성 스캐폴드 물질은 부분적으로 분해되고, 결합 조직 및 숙주 혈관계는 스캐폴드 구조체 및 스캐폴드 구조체 분해로 인해 발생하는 공간 내로 침투할 것이다. 이 시점에서, 고체 공간 점유 구조체는 외과적으로 제거된다. 도 2B에 도시된 바와 같이, 이것은 본 발명에 따른 특수한 제거 도구에 의해 달성될 수 있다.

[0176] 도 2B에 도시된 실시예에 따르면, 제거 도구는 블레이드가 그 말단부에 부착되는 그립 (grip)을 갖는다. 블레이드는 원형의 생검 펀치 블레이드로 설계된다. 생검 펀치 블레이드를 통한 흉터 형성을 줄이기 위해, 그를 통해 제거 도구의 블레이드가 삽입되는 공간 점유 구조체 위에 있는 피부 및 조직에 작은 선형 절개를 시행한다.

원형 블레이드의 형상 및 크기는 공간 점유 구조체의 단면의 원형 형태 및 직경을 반영한다. 따라서, 올바른 위치에 제거 도구를 적용함으로써 공간 점유 구조체를 정확하게 절제할 수 있다 (도 2B, 좌측; 도 2는 분리된 이식물에서 표시된 단계를 보여주는 도식적 그림임에 유의한다. 실제로는, 이식물은 물론 도 2B의 제거 단계 및 도 2C의 이식 세포의 도입 단계 동안 환자의 신체 내에 위치될 것이다). 제거 도구는 절제된 공간 점유 구조체 (도 2B의 도시에서는 보이지 않음)를 잡을 수 있도로 하는 기구를 추가로 포함한다. 절제된 공간 점유 구조체 구조체를 잡은 후, 제거 도구를 끌어내고, 절제된 공간 점유 구조체가 제거되어 이전에 공간 점유 구조체로 충전된 공극 공간이 남게 되고 (도 2B, 우측), 여기에는 공간 점유 구조체에 의한 이전의 점유 때문에 침범된 결합 조직 및 혈관계가 존재하지 않는다. 이어서, 공간 점유 구조체는 이식물의 다른 공극으로부터 제거될 것이다.

[0177] 다음 단계로서, 이식 세포, 즉 조직 재건을 위해 도입되는 원하는 세포 유형 (분화된 세포 또는 전구체 세포)의 세포가 상기 공극 공간으로 도입된다. 도 2에 도시된 바와 같은 유방 이식물의 경우에, 이식 세포는 주사기를 사용하여 공극 공간에 주입되는, 동일한 환자의 공여 부위로부터 얻어진 지방 조직일 수 있다. 도 2의 예에서 공극은 평행 배열로 배열되고 상호연결되지 않기 때문에, 개별 주입은 각각의 공극 공간에 대해 개별적으로 수행되어야 한다.

[0178] 본 발명에 따른 이식물 및 상기 예시된 바와 같은 이들의 사용은 이식 세포가 그 내로 도입되는 결합 조직 및 혈관계의 예비 형성된 층을 생성시킨다. 따라서, 주입된 세포와 주입 부위의 안정적인 결합, 이식된 세포에 대한 산소 및 대사물질의 최적 공급 및 최소한의 괴사 및 재흡수가 이루어진다. 이와 동시에, 이식물에 공극 및 공간 점유 구조체가 포함되면, 공간 점유 구조체의 제거시 혈관화된 결합 조직의 예비 형성된 층 내에 적절한 양의 이식 세포를 도입할 수 있는 충분한 공간을 확보할 수 있다.

[0179] 도 3은 본 발명에 따른 이식물의 제조 및 사용의 또 다른 예를 제공한다. 도 2에 설명된 실시예와 대조적으로, 도 3은 수렴하는 배열에서 상호연결된 공극을 갖는 유방 이식물의 사용을 보여준다 (도 3A, B). 또한, 도 2는 고체 공간 점유 구조체를 갖는 이식물을 보여주지만, 도 3의 이식물의 공간 점유 구조체는 액체 또는 히드로겔 충전된 외피로 이루어지고, 따라서 접을 수 있다. 외피는 액체 또는 히드로겔에 불투과성인 생체적합성 중합체 물질로 구성된다.

[0180] 이식물은 관 형태의 외피를 포함하는 공극과 함께 생성되고, 외피는 후속적으로 액체 또는 히드로겔로 채워진다 (도 3A, B). 도 3의 실시양태에서 공극 (및 또한 공간 점유 구조체)이 상호연결되기 때문에, 모든 공간 점유 구조체는 하나의 접근 지점을 통해 액체 또는 히드로겔로 채워질 수 있고, 이후에 밀봉된다.

[0181] 다음으로, 이식물은 의도된 조직 재건 부위, 도 3의 실시양태에서 유방 재건/확대가 요구되는 환자의 유방 영역 (도 3C)에 이식된다. 이식시, 이식 부위는 수주 동안 계속 치유된다. 이 기간 동안, 결합 조직 및 혈관이, 이식물이 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함한다면 동시에 점진적으로 분해되는 이식물을 침범할 것이다.

[0182] 6주 내지 8주 후에, 도 3의 예시적인 절차에서 공간 점유 구조체 내의 유체는 공간 점유 구조체의 천공 및 주사기를 사용한 유체의 흡인에 의해 제거된다 (도 3D, E). 공극 및 공간 점유 구조체는 상호연결되어 있기 때문에, 액체 또는 히드로겔의 전체 부피는 수렴하는 공극 시스템의 원점에서 단일 접근 지점을 통해 공간 점유 구조체로부터 제거될 수 있다. 액체 또는 히드로겔의 제거시, 공간 점유 구조체는 중합체 물질의 빈 외피로 붕괴된다.

[0183] 도 2B에 도시된 특수 제거 도구는 고체 공간 점유 구조체의 제거에 특히 유용하지만, 도 3에 도시된 실시양태의 접을 수 있는 공간 점유 구조체는 액체/히드로겔의 흡인 후에 수렴하는 공극 시스템의 원점에서 상호연결된 공간 점유 구조체를 외과용 집게로 잡고 이식 부위로부터 끌어냄으로써 간단히 제거될 수 있다. 공간 점유 구조체의 제거는 더욱 단순화되고, 사용된 공간 점유 구조체가 약물 타크롤리무스 (도 3에 도시되지 않음) 코팅과 같은, 침범으로부터 조직 및 세포를 거부하는 표면 코팅을 갖는 경우에 제거 동안 2차적인 조직 손상이 감소된다.

[0184] 공간 점유 구조체가 제거되면, 그 내부에 이식 세포 (도 3에 제시된 유방 재건의 경우, 환자의 신체의 상이한 부위로부터 단리된 지방조직)가 주입된 공극 공간이 남게 된다 (도 3F, G).

[0185] 공극 및 공간 점유 구조체의 수렴하는 배열로 인해, 도 3에 도시된 이식물의 실시양태에서, 공간 점유 구조체로부터 액체/히드로겔의 흡인, 붕괴된 공간 점유 구조체의 제거 및 지방 조직의 주입은 최소 침습 절차에 의해 수렴하는 배열의 원점에서 하나의 작은 절개를 통해 모두 수행할 수 있다.

[0186] 본 발명에 따른 이식물의 3차원 스캐폴드의 제조를 위한 (생분해성) 형상 기억 중합체 (SMP) 물질의 사용은 특히 이식물의 외과적 삽입에 필요한 조직 및 피부 손상의 최소화와 관련하여 매우 유리하다. 도 4는 SMP 이식물의 원리를 설명하기 위해 형상 기억 중합체로 만든 유방 이식물의 스캐폴드 구조체의 예를 보여준다. 스캐폴드의 원래의 영구적인 형태는 도 4A와 같이 완전히 형성된 유방 이식물의 확장된 형태에 대응한다. 특정 "촉발 온도" 아래에서 스캐폴드는 도 4B에 도시된 보다 컴팩트한 디스크 유사 형태와 같은 다른 형태로 변형될 수 있다. 그러나, 스캐폴드의 온도가 증가하여 촉발 온도에 도달하거나 초과하면, 스캐폴드는 도 4A의 유방 이식물의 확장된 형태인 그의 원래의 영구적인 형태로 되돌아간다. 통상의 기술자가 알 수 있듯이, 본 발명과 관련하여 촉발 온도는 이식을 받은 환자의 체온보다 약간 낮아야 한다.

[0187] SMP 스캐폴드를 포함하는 본 발명에 따른 이식물의 실제 적용은 도 5에 예시된다 (묘사를 단순화하기 위해, 유방 이식물의 스캐폴드 요소만이 도시됨). 도 4에 묘사된 특징을 갖는 유방 이식물 스캐폴드 (즉, 스캐폴드의 원래의 영구적인 형태는 완전히 형성된 유방 이식물의 확장된 형태에 대응하고, SMP 물질의 촉발 온도는 체온과 동일함)는 실온에서 컴팩트하고 디스크 유사 형태로 변형된다 (도 5A, 좌측). 그의 컴팩트한 구조 때문에, 변형된 스캐폴드는 확장된 스캐폴드 구조체를 갖는 이식물보다 외과의가 보다 쉽게 보다 작은 절개를 통해 이식될 수 있고, 원하는 이식 부위에 배치할 수 있다 (도 5A, 우측). 이식물이 환자의 체내에 도입되자마자, SMP 이식물은 실온으로부터 환자의 체온에 적응한다. 일단 체온에 도달하면, SMP 물질은 완전한 형태의 유방 이식물의 확장 형태인 그의 원래의 영구적인 형태로 되돌아간다 (도 5B). 이어서, 외과의는 작은 절개 부위를 안전하게 닫을 수 있다.

[0188] 공간 점유 구조체의 제거는 상기 도 2B에 도시된 절차에서 설명된 바와 같은 특수 제거 도구로 또는 상기 도 3과 관련하여 설명된 접을 수 있는 공간 점유 구조체의 회수에 의해 발생할 수 있지만, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 이식물로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 특수 제거 장치를 제공한다.

[0189] 유방 이식물로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하기 위한 제거 장치의 예시적인 실시양태가 도 6에 도시되어 있다. 제거 장치는 12개의 막대형 전자석에 의해 횡단되는 평탄한 캔의 형태를 갖는다. 용기의 바닥면은 종 형태의 만입부를 갖기 때문에, 유방에 잘 들어맞게 된다.

[0190] 이식 부위에서 이식물로부터 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 제거하기 위해, 공간 점유 구조체가 존재하는 위치에서 상부 조직을 통해 작은 절개가 이루어지고, 이에 의해 그를 따라 공간 점유 구조체가 제거될 수 있는 조직을 통한 통로가 생성된다. 이어서, 제거 장치의 만입된 표면이 이식 부위와 접촉하게 된다. 제거될 공간 점유 구조체는 제거 장치 상의 전자석과 동일한 공간 분포를 갖기 때문에, 제거 장치의 전자석은 제거될 공간 점유 구조체와 상호작용하기에 완벽한 배향을 이룬다. 또한, 유방과 접촉하는 제거 장치의 표면은 유방 형태의 만입부를 갖기 때문에, 유방에 대한 제거 장치의 표면의 긴밀한 맞춤이 보장되고, 따라서 전자석을 제거될 공간 점유 구조체와 직접 접촉시킬 수 있다.

[0191] 이 시점에서, 제거 장치의 전자석이 작동된다. 강력한 전자석에 의한 강한 자력이 강자성 또는 초상자성 공간 점유 구조체를 잡아당겨 공간 점유 구조체는 전자석에 부착되고, 제거 장치를 환자의 몸으로부터 빼낸다. 공간 점유 구조체는 제거 장치와 함께 이동하여 환자의 신체로부터 제거된다.

[0192] 본 발명은 공극 및 공간 점유 구조체를 갖는 이식물의 특정 요구에 이식물의 3차원 스캐폴드를 적응시킬 수 있는, 이식물 스캐폴드에 대한 특수한 레이다운 패턴을 제공한다.

[0193] 도 7은 이식물 스캐폴드에 대한 종래의 레이다운 패턴의 원리를 보여준다. 종래의 레이다운 패턴의 구성 원리를 보여주는 2개의 층 (y축을 따라 배향된 등거리로 배열된 평행 막대의 하단층 및 x축을 따라 배향된 등거리로 배열된 평행 막대의 상단층)이 제시된다. 개별 막대는 다른 막대와 접촉하는 지점에서 물리적으로 연결된다. 2개의 층의 패턴은 z 방향으로 (즉, 종이의 평면 밖으로) 반복되어, 도 9A (아래 참조)에 제시된 3차원 스캐폴드 구조체를 생성한다.

[0194] 도 8은 본 발명에 따른 이식물의 3차원 스캐폴드 구조체의 형성을 위해 사용될 수 있는 상이한 유형의 막대에 대한 예를 보여준다. 이것은 종래의 레이다운 패턴에서 사용되는 직선형 막대 (도 8A), 규칙적인 지그재그 구조를 갖는 막대 (도 8B), "계단 형태"를 갖는 규칙적인 지그재그 구조를 갖는 막대 (도 8C), 규칙적인 요동 구조를 갖는 막대 (도 8D) 및 불규칙적인 요동 구조를 갖는 막대 (도 8E)를 포함한다. 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 도 8에 도시된 막대는 단지 예시적인 특성을 갖고, 다양한 다른 규칙적인 또는 불규칙한 지그재그 구조, 요동 구조 또는 이들의 조합을 갖는 막대가 또한 본 발명에 의해 고려된다.

[0195] 도 8B-E에 도시된 막대의 중심축은 점선으로 표시된다. 지그재그 또는 요동 구조를 갖는 막대의 평행한 배열에

서, 막대는 막대의 중심축이 평행하도록 배향될 것이다.

[0196] 도 9는 다수의 상호연결된 층의 적층물로부터 형성된 이식물의 3차원 스캐폴드 구조체에 대한 상이한 레이다운 패턴을 보여주고, 여기서 각각의 층은 복수의 평행 막대로 이루어진다. 도 9A는 도 7의 구성 원리를 따른다면 얻어지기 때문에 종래의 레이다운 패턴을 갖는 3차원 스캐폴드 구조체의 예시이다. 이와 대조적으로, 도 9B는 본 발명에 따른 3차원 스캐폴드 구조체의 한 실시양태를 보여주고, 여기서 모든 다른 층의 평행 막대는 규칙적인, 계단식 지그재그 구조를 갖고, 직선형 막대를 갖는 후속 층의 막대는 서로에 대해 오프셋된다. 도 9C는 본 발명에 따른 3차원 스캐폴드 구조체의 다른 실시양태의 도면이고, 여기서 모든 다른 층의 평행 막대는 요동 구조를 갖는다. 도 9D의 3차원 스캐폴드 구조체에서, 본 발명에 따른 스캐폴드가 제시되고, 여기서 모든 막대는 요동 구조를 갖는다.

[0197] 도 9B-D에 도시된 스캐폴드 구조체는 단지 예를 나타내고, 다양한 다른 스캐폴드 구조체가 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 예를 들어 다양한 다른 형태의 막대 및 지그재그 구조 및 요동 구조를 갖는 막대의 조합도 또한 고려된다. 또한, 도 9B-D의 적층물 내의 층들은 임의의 층의 막대가 후속 층의 막대에 대해 수직 배열을 갖도록 모두 배열된다. 그러나, 본 발명의 다른 (도시되지 않은) 실시양태에 따르면, 임의의 층 X 이후의 세번째 층 (즉, 층 X + 3)이 상기 층 X의 막대와 평행한 그의 막대의 배향을 다시 갖도록 다른 각도로, 예를 들어 60° 의 각도로 회전될 수 있다.

[0198] 도 10에서, 상이한 3차원 스캐폴드 구조체의 개략적인 묘사가 측면도로 제시된다. 도 10A는 오프셋이 없는 종래의 레이다운 패턴을 갖는 스캐폴드이다. 이 스캐폴드 구조체는 도 9A에 도시된 것과 동일하다. 이와 대조적으로, 도 10B는 본 발명에 따른 예시적인 레이다운 패턴을 도시하고, 여기서 y축을 따라 배향된 막대 (즉, 종이 평면을 지시함)를 갖는 층에서 모든 층은 이전 층에 대해 상기 층의 막대 사이의 거리의 1/2배의 거리만큼 오프셋된다 (즉, 층의 막대는 층의 평면 내에서 평행 이동되며, 이것은 이 묘사에서 x축을 따라 이동됨을 의미한다). 이것은 y축을 따라 배향된 막대를 갖는 모든 다른 층이 다시 수직으로 "일렬로 존재함"을 의미하고, 즉 상기 층의 막대는 z축을 따른 간단한 평행 이동에 의해 기하학적으로 일치될 수 있다.

[0199] 도 10B에 도시된 실시양태가 동일한 막대 배향의 매 두번째 층 (즉, 그들의 막대의 배향과 무관하게 모든 층이 계수되는 경우, 도 10B의 매 네번째 층) 다음에 반복을 갖는 스캐폴드 구조체를 갖는 반면, 본 발명은 또한 다른 반복 패턴을 갖는 실시양태를 포함한다. 예를 들어 그의 막대의 배향이 동일한 층이 막대 사이의 거리의 1/3배의 거리만큼 이동하면, 세번째 층이 끝날 때마다 반복이 이루어지고, 그의 막대의 배향이 동일한 층이 막대 사이의 거리의 1/m배의 거리만큼 이동하면, 동일한 배향의 매 m번째 층이 끝날 때마다 반복이 이루어진다.

[0200] 도 11은 도 10A에 도시된 종래의 레이다운 구조 (도 11A의 데이터) 및 도 10B에 도시된 오프셋을 갖는 본 발명에 따른 레이다운 패턴 (도 11D의 데이터)을 갖는 스캐폴드에 대해 수행된 압축 시험으로부터 얻은 실험 데이터를 보여준다. 이 실험에서, 다공성 스캐폴드의 20개의 동일한 크기의 정사각형 시트 3세트를 폴리카프로락톤으로 제작하였다. 다공성, 스트럿/막대 크기 및 스캐폴드 간격은 모든 군에 걸쳐 일정하게 유지되었지만, 하나의 군 (군 A)은 도 10A에 도시된 바와 같이 종래의 레이다운 구조로 형성되고, 다른 군 (군 B)은 도 10B에 도시된 바와 같이 오프셋을 갖는 본 발명에 따른 레이다운 패턴으로 형성되고, 제3 군 (군 C)은 도 9C에 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 요동 레이다운 패턴으로 형성되었다. 압축 시험은 500N 로드 셀 (load cell)이 장착된 인스트론 (Instron) 5848 마이크로테스터를 사용하여 외식된 스캐폴드에 수행되었다. 군 B의 모든 스캐폴드는 Z 방향 (축 방향 압축)으로, 군 C의 모든 스캐폴드는 X 방향 (횡 압축)으로 압축되는 반면, 군 A 스캐폴드의 50%는 Z 방향으로 압축되고 나머지는 X 방향으로 압축되었다. 시험 프로토콜은 0.6 ㎜/분의 속도에서 스캐폴드의 2 ㎜ 압축으로 이루어졌다.

[0201] 마이크로테스터로부터 얻은 데이터는 통상의 기술자가 이해할 수 있는 바와 같이, 구축물의 강성에 대응하는 응력-변형 곡선을 플로팅하기 위해 사용하였다. 도 11A 및 11B는 각각 군 A 및 군 C 스캐폴드의 응력 대 변형 플롯을 보여주는 반면, 도 11C 및 11D는 각각 군 A 및 군 B 스캐폴드의 응력 대 변형 플롯을 보여준다.

[0202] 이러한 데이터로부터, 지그재그 레이다운 패턴을 갖는 본 발명에 따른 스캐폴드 구조체는 XY 방향으로 보다 유연하고, 대조군 스캐폴드와 동일한 응력을 취할 수 있고, 동일한 파라미터로 제조된 종래의 레이다운 패턴을 갖는 대조군 스캐폴드와 비교하여 더 높은 범위의 탄성 변형을 나타낼 수 있다고 결론내릴 수 있다. 이와 유사하게, 본 발명에 따른 Z 배향으로 오프셋을 갖는 스캐폴드 구조체는 그의 축 Z 방향에서 보다 유연하다.

[0203] 도 12는 유방 재건의 예를 제시하는, 본 발명의 제7 측면에 따른 환자의 신체에서 조직 재건을 위한 방법의 상이한 단계의 예시적인 도면이다. 생분해성 물질로 제조된 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는 유방 이식물은 유

방 재건의 원하는 부위에 이식된다 (a). 스캐폴드 구조체는 결합 조직 및 특히 숙주 혈관계가 스캐폴드 구조체 내로 침투하는 6 내지 8주의 기간 동안 이식 부위에 유지될 수 있다 (b). 이 기간이 경과 후에, 지방은 환자의 체내의 공여 부위로부터 단리되어 스캐폴드 구조체에 주입된다 (c). 결합 조직 및 혈관계의 사전 형성된 층의 존재는 지방이 최소한의 조직 괴사 및 재흡수를 보이면서 이식 부위 내에서 안정하게 유지되도록 한다 (d). 또한, 이러한 구조는 유방의 내부 구조를 더 잘 모방한다.

[0204] 도 12에 도시된 방법의 하나의 단점은 침범 결합 조직이 초기에 생분해성 스캐폴드 구조체에 의해 점유된 부피의 대부분을 차지할 수 있기 때문에, 단계 (c) 동안 주입된 지방 조직 (또는 주입될 다른 이식 세포)의 2차 주입을 위한 부피가 더 이상 남아 있지 않을 수 있다는 것이다. 통상의 기술자가 이해할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 이식물 (상기한 바와 같은 공극 및 제거가능한 공간 점유 구조체를 갖는 3차원 스캐폴드 구조체를 포함하는)의 사용, 및 따라서 이러한 이식물을 사용하는 조직 재건 방법 (상기 본 발명의 제8 측면에서 정의된 바와 같은)은, 결합 조직 또는 혈관계에 침범될 수 없고 공간 점유 구조체의 제거시에 지방 조직 또는 다른 이식 세포의 도입을 위해 이용가능하게 되는 공극 공간을 보호할 것이다.

[0205] 실시예

[0206] 실시예 1

[0207] 이 실시예는 지연 지방 주입과 무세포 생분해성 스캐폴드를 조합한다. 이러한 이식 방법에서, 스캐폴드는 먼저 지방 조직이 없는 상태로 이식 부위에 이식된다. 피브린 응괴 (fibrin clot)는 외과 수술에 의해 생성되는 혈종으로부터 스캐폴드 이식 직후에 형성된다 ([Henkel et al., 2013]; [Salgado et al., 2004]). 응괴는 피브로넥틴, 비트로넥틴 및 트롬보스폰딘의 성장 인자 풍부 칵테일과 함께, 가교결합된 섬유의 망에 박혀있는 혈소판으로 이루어진다. 피브린 응괴 및 관련 성장 인자 칵테일은 강한 혈관신생 반응을 자극하고, 고도로 조직화된 결합 조직이 스캐폴드에 침투하도록 유도할 수 있다. 일정 기간 후에, 지방은 환자의 체내에서 기증 부위로부터 단리되고, 스캐폴드 내로 주입된다 (이 개념의 시각화는 도 12 참조). 공여 부위의 병적 상태를 유발하지 않으면서 환자로부터 채취할 수 있는 지방의 양은 환자의 신체 조성에 따라 다르고, 체지방 비율이 높은 환자에게서 더 많은 부피의 지방을 추출할 수 있다. 본 연구에서는, 본 발명자들의 수술 팀의 전문성 및 문헌 조사를 기초로 하여 4 cm^3의 지방 조직을 공여 부위 합병증을 유발하지 않으면서 매우 낮은 체지방률의 환자로부터 채취할 수 있는 최대량으로 간주하였다. 따라서, 스캐폴드는 공여자로부터 단리된 4 cm^3의 지방 (스캐폴드 총 부피의 5.23%를 차지)을 씨딩하였다.

[0208] 실시예 1의 연구는 24주 동안 대형 동물 모델 (돼지)에 이식된 지연 지방 주입을 실시한 큰 75 cm^3의 무세포 폴리카프로락톤 기반 스캐폴드에서 지방 조직 보유를 특징으로 하였다.

[0209] ***연구 설계 및 샘플 크기의 근거***

[0210] 무작위 및 맹검 (blinded) 동물 연구를 수행하고, 유선조직하 (subglandular) 돼지 동물 모델을 사용하여 24주 동안 큰 75 cm^3의 생분해성 스캐폴드의 지방 조직 재생 잠재력을 평가하였다.

[0211] 3개의 실험 군이 본 연구에 포함되었다.

[0212] 1) 빈 스캐폴드 (음성 대조군).

[0213] 2) 4 cm^3 지방흡인물을 포함하는 스캐폴드.

[0214] 3) 빈 스캐폴드 + 2주 예비 혈관화 기간. 2주의 예비 혈관화 후, 4 cm^3의 지방흡인물을 스캐폴드에 주입하였다.

[0215] 평가된 1차 종점은 총 조직 면적과 비교한 지방 조직 면적의 백분율 (AA/TA)이었다. 최적 경우에, 실험군 (예비 혈관화+지방흡인물 및 지방흡인물 단독군)과 건강한 유방 조직군 사이의 평균 AA/TA의 통계적으로 유의한 차이는 없을 것이고 (평균 10% 미만의 차이), 이와 동시에, 음성 대조군 (빈 스캐폴드)과 건강한 유방 조직군의 AA/TA 사이의 통계적으로 유의한 차이가 검출될 것이다. 예상된 표준 편차가 5 (5점 규모)인 경우에 대해, 연구에 사용된 12의 샘플 크기는 85.7%의 통계적 검증력을 제공한다. 통계적 검증력 계산은 러써처'즈 툴키트 스태티스티컬 파워 캘큘레이터 (Researcher's Toolkit Statistical Power Calculator) (디에스에스 리써치 (DSS Research), 미국 포트 워쓰)를 사용하여 수행되었다.

[0216] *데이터 수집 중지 규칙*

[0217] 다음 두 가지 조건 중 하나가 충족되면, 데이터 수집을 중단하고 스캐폴드를 추가 분석에서 제외하였다 (모든 징후는 경험이 풍부한 성형 외과의 및 수의사가 확인하였다).

[0218] 1) 감염 검출.

[0219] 2) 혈종 또는 혈청종의 장기 징후.

[0220] *종점 선택*

[0221] 지방 조직은 상처 치유 과정 동안 여러 번 재형성을 겪기 때문에, 이 연구에서는 조직 영속 메커니즘 (tissue permanence mechanism)을 다루는데 있어 24주의 1차 종점을 선택하였다.

[0222] *무작위화 및 맹검*

[0223] 2개의 연구 파라미터가 무작위로 선택되었다.

[0224] 1) 실험군에 대한 스캐폴드의 할당.

[0225] 2) 유선조직하 공간에 대한 스캐폴드의 할당.

[0226] 두 파라미터에 대해, 독립적인 연구자에 의해 2 및 4의 무작위 블록 크기를 사용하여 1:1 할당된 Excel 2010 (마이크로소프트 (Microsoft), 미국 레드몬드)을 사용하여 무작위 순서를 만들었다. 실험 동물을 다루는 성형 외과의를 제외하고, 모든 연구자들은 실험군에 대한 스캐폴드 및 유선조직하 공간의 배정을 알지 못하게 하였다. 지리적 분리는 수술 외과의와 조직학적 및 정성적 분석을 수행하는 연구자 사이의 최소한의 접촉을 보장하였다. 설명시에 수술 의사는 ID (JT-n, 여기서 n= 1 내지 12)를 사용하여 각각의 스캐폴드를 암호화하고, 하류 분석을 수행하는 연구원자들에게 열쇠를 숨겼다. 열쇠는 데이터 분석이 완료된 후에만 연구원에게 공개되었다. 요약하자면, 모든 연구 결과는 맹검 방식으로 평가되었다.

[0227] ***스캐폴드의 설계 및 제작***

[0228] 신속한 프로토타입 반구형 폴리카프로락톤 기반 스캐폴드는 오스테오포어 인터내셔널 피티이 엘티디 (Osteopore International Pte Ltd, 싱가포르)가 설계 및 제조하였다. 모든 스캐폴드는 ISO 11137 (무균), 13485 (품질 시스템), 11607 (포장) 및 14644-1 (클린 룸) 표준을 준수하는 의료용 폴리카프로락톤을 사용하여 제조되었다.

[0229] ***미니피그 내로의 생체 내 이식***

[0230] 동물 실험은 PWG 래보러토리즈 (PWG Laboratories, 싱가폴)에서 실험 동물의 관리 및 사용에 대한 NIH 지침에 따라 유지된 PWG 래보러토리즈의 윤리적 승인을 받은 상태로 GMP 조건하에 수행되었다. 이 연구에서는 2마리의 면역적격 미니피그 암컷 성체를 사용하였다. 수술은 유방 확대술 절차의 무균 요건에 대한 표준 프로토콜에 따라 전신 마취 하에 수행되었다. 항상성 또한 수술 과정 전반에 걸쳐 철저하게 유지되었다. 세로 절개를 통해 유방 부위의 각 측면에 3개의 분리된 유선조직하 공간을 만들었다. 6개의 이식물을 각각의 동물에 무작위로 배치하였다. 이식 전에, 모든 스캐폴드는 외과의에 의해 수술대에서 바깥쪽 경계로부터 1 mm 정도 잘라내어 이식물 과정을 용이하게 하고 스캐폴드의 외부 껍질을 제거하여 내부 세공에 대한 접근성을 확보하였다.

[0231] 군 2 및 군 3에서는, 정중선 절개를 하고 튤립 시스템 (튤립 메디컬 프라덕츠 (Tulip Medical Products), 미국 샌디에고)을 통해 지방 조직을 얻었다. 지방흡인물은 10 cm^3 튤립 세포 친화적 주입기를 사용하여 스캐폴드의 상호연결된 세공 구조 내에 직접 주입되었다.

[0232] 이식물을 배치한 후, 각각의 공간을 흡수가능한 비크릴 봉합사로 폐쇄하여, 이식물이 안정적으로 고정되고 서로 접촉하지 않도록 하였다. 마지막으로, 피부를 결절 (interrupted) 2.0 에틸론 (Ethilon) 봉합사로 봉합하였다.

[0233] ***조직학적 및 조직형태 계측 분석***

[0234] *헤마톡실린 & 에오신 (H&E)*

[0235] 24주 후에 미니피그로부터 이식물을 채취하고 4% PFA (파라포름알데히드)로 고정하고, 조직 처리기 (엑셀시어 이에스 (Excelsior ES)) (써모 사이언티픽 (Thermo Scientific, 미국 월담))을 사용하여 10 mm x 10 mm 입방체 섹션으로 자르고, 탈수하고, 파라핀에 포매시켰다. 생성물을 수평으로 5 ㎛로 얇게 자르고, 자일렌으로 탈파라핀화하고, 감소하는 일련의 에탄올로 재수화하고, H&E (헤마톡실린 및 에오신 염색)로 염색하였다. 염색된 슬

라이드를 5x 배율로 BIOREVO BZ-9000 현미경 (케이언스 (Keyence, 미국 이타스카))으로 스캐닝하였다.

[0236] *마손 삼색 염색*

[0237] 슬라이드를 자일렌으로 탈파라핀화하고, 감소하는 일련의 에탄올로 재수화하고, 실온에서 밤새 보우인 (Bouin) 용액으로 재고정하였다. 10분 동안 수돗물로 세정한 후, 슬라이드를 바이게리트 (Weigert)의 철 헤마톡실린으로 10분 동안 염색하고, 따뜻한 수돗물로 세정하고, 10분 동안 비브리히 스칼렛-산 푹신 (Biebrich scarlet-acid fuchsin) 용액으로 염색하고, 아닐린 블루 용액에 직접 옮기고, 10분 동안 염색하였다. 슬라이드를 증류수에서 잠깐 세정하고, 5분 동안 1% 아세트산 용액으로 분화시켰다.

[0238] ***조직형태 계측***

[0239] 조직형태 계측 분석은 오스테오메져 (Osteomeasure) 조직형태 계측 분석 시스템 (오스테오메트릭스 인크. (Osteometrics Inc., 미국 조지아주 데카투르))를 사용하여 수행하였다. 모든 측정은 각각의 군으로부터의 각각의 스캐폴드로부터 무작위로 선택된 8개의 섹션 (표층 영역 4개, 심층 영역 4개)에 대해 맹검으로 수행하였다. 평균 지방 조직 면적을 결정하기 위해, 지방 조직의 총 면적을 먼저 계산하였다 (A). 이어서, 스캐폴드 스트럿에 의해 점유되는 전체 면적을 측정하였다 (S). 마지막으로, 조직 섹션의 조합 면적을 측정하였다 (C). 총 조직 면적에 대한 지방 조직 면적의 비율 (R)은 다음 식 (Chhaya et al., 2015)을 사용하여 계산하였다:

[0240] R = [A/(C-S)] x 100%

[0241] 몽펠리에 RIO 이미징 (Montpellier RIO Imaging, 프랑스 몽펠리에)에 의해 개발 된 아디포사이트 툴즈 플러그인 (Adipocyte Tools plugin)과 함께 ImageJ (내셔널 인스티튜츠 오브 헬쓰 (National Institutes of Health), 미국 매사추세츠주)를 세포 크기 분포를 포함한 모든 자동화된 계산에 사용하였다. 각각의 조직 섹션의 시야 (FOV)는 일정하게 유지되었다. 배경은 임계값 설정 (thresholding) 방법을 사용하여 아디포사이트 툴즈 플러그인 내의 전처리 매크로 (pre-processing macro)에 의해 각각의 조직학적 섹션으로부터 먼저 제거되었다. 각각의 세포의 최소 크기는 80 ㎛로, 최대 크기는 800 ㎛로 선택되었고, 확장 수는 10으로 설정되었다. 이 임계값은 모든 샘플 및 군에 걸쳐 일정하게 유지되었다. 또한, 지방 세포 주변의 관심 영역 (ROI)을 자동으로 설정하기 위해 동일한 임계값을 선택하였다. 자동화된 방법은 적은 수의 ROI 인공물을 생성하였다. 시각적으로 발견할 수 있는 인공물을 수동으로 제거하였다. 잔여 인공물을 제거하기 위해, 가장 작은 ROI의 10% 및 가장 큰 ROI의 10%는 추가 분석에서 제외되었다.

[0242] 혈관 밀도를 계산하기 위해, 내강 내에 적혈구를 보인 모든 혈관을 계수하였다. 혈관의 수는 밀도를 얻기 위해 총 조직 면적으로 나누었다. 실험 조건에 따라 각각의 스캐폴드에서 4개의 스티치된 현미경 사진을 기준으로 한 값이다.

[0243] *TEC (조직 공학 구축물)의 지방 부피의 추정*

[0244] 스캐폴드의 전체 부피가 숙주 조직으로 채워졌기 때문에, 각 스캐폴드는 이식 기간의 끝에 총 조직 부피 60 cm^3를 유지한다고 가정하는 것이 타당하다 (75 cm^3의 총 부피 x 80% 다공성 = 조직 성장을 위해 이용가능한 60 cm^3의 부피; 계산을 단순화하기 위해 스캐폴드 분해는 고려되지 않았다).

[0245] 도 19G에 도시된 상대적인 지방 조직 분획 값은 치수가 각각 40 ㎜ x 25 ㎜인 8개의 무작위로 선택된 조직 섹션으로부터 계산되었다. 각각의 군의 지방 조직의 추정 부피 분율을 이들 지방 조직 면적 분율값으로부터 외삽하였다.

[0246] ***통계 분석***

[0247] 모든 데이터는 평균 ± SD로 나타내고, 일원 분산 분석 (일원 ANOVA) 및 터키 (Tukey)의 사후 검증 (Prism 6, 그래프패드 (GraphPad), 미국 산디에고)을 받는다. 유의 수준은 $p < 0.05$로 설정하였다. 모든 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

[0248] **임상 관찰**

[0249] 수술 및 이식물 배치는 모든 동물에 의해 잘 허용되었고, 이식 기간 전체에 걸쳐 명백한 임상 감염 징후가 관찰되지 않았다. 연구 개시 12주 후에, 하나의 스캐폴드는 외과적으로 생성된 공간에 혈청종이 축적되는 것으로 관찰되어 추가의 분석에서 배제되었다.

[0250] **스캐폴드 특성화**

[0251] 스캐폴드의 전반적인 기하학적 구조는 유방 확대를 위해 사용된 실리콘 이식물의 구조와 유사하다 (도 13). 스캐폴드의 높은 다공성 값은 조직 내성장을 위해 더 많은 양을 사용할 수 있음을 의미한다.

[0252] **스캐폴드 외식 및 분해**

[0253] 위에서 지적한 것처럼, 상기 연구에서 3개의 연구 군이 평가되었다. 이식 6개월 후, 조직공학 구축물 (TEC)을 조직학적 분석을 위해 회수하였다. 스캐폴드는 주변 조직과 잘 통합되어 있었고, 구축물 내에 숙주 혈관계가 광범위하게 침범하였다 (도 14C). 육안 검사는 스캐폴드의 전체 형태가 이식 기간 동안 크게 변하지 않았음을 보여주었다. 모든 스캐폴드는 숙주 조직과의 양호한 통합을 보였고, 지방 및 혈관화의 큰 영역은 모든 스캐폴드 상에서 정성적으로 관찰되었다. 정량적으로, 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 (도 14F, I)이 가장 높은 정도의 혈관화 및 지방 조직 침착을 보였고, 지방흡인물 단독군이 뒤를 이었다 (도 14E, H). 빈 스캐폴드 단독군도 지방 조직의 침착을 보였지만 (도 14D, G), 다른 군에서처럼 널리 퍼지지 않았다.

[0254] **혈관화된 지방 조직의 형성**

[0255] 도 15 내지 도 17은 생체 내에서 24주 후의 모든 스캐폴드 군의 대표적인 H&E 염색 이미지를 보여준다. 모든 섹션은 지방 조직의 전형적인 고리 모양의 형태를 보였다. 전체적으로, 혈관화가 잘 되어 있는 지방 조직의 여러 영역이 모든 군에서 발견되었다.

[0256] 빈 스캐폴드 군으로부터 외식된 조직의 H&E 염색은 새로 침윤된 조직이 고도로 혈관화되었지만, 대부분의 조직이 결합 조직 및 콜라겐이었고, 그의 전형적인 고리 유사 형태 및 세포의 중앙에 있는 액포에 의해 현미경 사진에서 확인된 지방 조직의 단지 매우 작은 패치만이 존재함을 보여주었다 (도 15). 빈 스캐폴드의 더 깊은 층도 역시 유사한 결과를 보였다.

[0257] 도 16은 지방흡인물 군의 H&E 염색된 섹션을 보여준다. 전체적으로, 총 조직 면적 (여기서는 상대적인 조직 면적으로 칭함)에 비해 지방 조직의 더 높은 비율이 상기 군에서 관찰되었다. 스캐폴드의 표층은 특히 그의 상대적인 조직 면적이 천연 유방 조직과 밀접하게 일치한 지방 조직의 광범위한 분포를 보였다. 그러나, 스캐폴드의 더 깊은 층은 더 낮은 상대 지방 조직 면적 및 더 낮은 정도의 혈관화를 보였다.

[0258] 도 17은 예비 혈관화 + 지방흡인물 군의 H&E 염색 섹션을 보여준다. 이 군은 다른 모든 군에 비해 가장 많은 양의 지방 조직을 보였다. 결합 조직 사이에 산재된 지방 조직의 매우 고도로 혈관화된 영역이 존재하였다. 이 조직 형태는 천연 유방 조직과 매우 유사하였다 (도 20 참조). 또한, 상대 지방 조직 면적은 모든 다른 군에 비해 이 군의 더 깊은 층에서 상당히 더 높았다. 이러한 지방 조직 면적들은 서로 더 잘 연결되어 상호연결된 구조체를 형성하는 것으로 보였다.

[0259] 만성 염증의 주요 징후가 조직 섹션 또는 구축물의 육안 형태에서 관찰되지는 않았지만, 국소적인 스캐폴드 가닥 근처에서 비특이적인 국소적인 저등급 육아종 반응이 관찰되었다 (도 18). 림프계 구조 (도 15, 우측 패널) 및 백혈구가 또한 모든 군에서 주로 스캐폴드 가닥 근처에 국한되었다.

[0260] 결합 조직의 특성 및 조성을 확인하기 위해, 마손 삼색 염색을 실시하였다 (도 19A-F). 이 염색에서, 녹색은 콜라겐 섬유를 나타내고, 빨간색은 근섬유를 나타내고, 암갈색은 세포 핵을 나타낸다. 현미경 사진에서 알 수 있듯이, 지방 조직 외에, 이식물의 세공을 채우는 대부분의 조직은 콜라겐 섬유로 이루어졌다.

[0261] 평활근 조직의 얇은 층이 관찰되었지만, 이것은 단지 스캐폴드 가닥의 경계를 감싸고 있었다. 이러한 평활근층은 예비 혈관화 + 지방흡인물 군의 경우에 가장 높은 두께를 보였다 (도 19C).

[0262] 지방 조직 재생을 정량하기 위해, 총 조직 면적에 대한 지방 조직의 총 면적을 모든 슬라이드에서 계수하였다 (도 19G). 음성 대조군인 빈 스캐폴드 군은 지방 조직의 상대적 영역이 가장 낮았고 (8.31% ± 8.94), 이것은 지방흡인물 단독군 (39.67% ± 2.04) 및 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 (47.32% ± 4.12) 둘 모두에서보다, 및 또한 천연 유방 조직 (44.97% ± 14.12)에 비해서도 유의하게 낮았다 (각각 $p<0.05$, $p<0.01$ 및 $p<0.01$). 그러나, 천연 유방 조직, 지방흡인물 단독군과 예비 혈관화 + 지방흡인물 군 사이의 상대 지방 조직 면적에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

[0263] 혈관신생을 정량하기 위해, 혈관을 모든 슬라이드에서 계수하였다 (도 19H). 이 혈관은 기능적 혈관으로서 계수에 포함된 적혈구로 채워진 고리/관형 구조로 확인되었다. 일반적으로, 빈 스캐폴드 단독군을 포함한 모든 구축물은 혈관신생의 실질적인 이입 (ingression)을 보였다. 가장 높은 혈관 밀도는 예비 혈관화 + 지방흡인물

군 (38.01/mm^2 ± 2.02)에서 관찰되었지만, 밀도는 스캐폴드 단독군 (33.13/mm^2 ± 12.03), 지방흡인물 단독군 (26.67/mm^2 ± 1.6) 또는 대조 유방 조직 (35.45/mm^2 ± 1.93)보다 통계적으로 유의하게 더 높지 않았다. 또한, 구축물의 H&E 섹션도 구축물의 표면에, 및 구축물에 평행한 혈관을 보였고, 이것은 새로운 모세혈관이 스캐폴드에 침투한 이 더 큰 혈관에서 성장하였을 가능성을 제시한다.

[0264] 지방 세포 영역의 정량은 막대그래프와 같이 상이한 크기의 세포의 분포를 시각화할 수 있게 해주었다 (도 19I). 모든 군에서, 막대그래프는 우측으로 비스듬하게 되어, 대부분의 지방 세포 표면적이 100-700 μm^2의 범위에 있음을 시사하였다. 대조군 유방 조직에 있는 세포 크기의 분포는 다른 군에 비하여 상당히 달랐고, 세포의 가장 높은 비율이 100-200, 300-400 및 500-600 μm^2 범위에 존재하였다. 빈 스캐폴드 및 지방흡인물 단독군은 표면적이 800 μm^2보다 더 큰 적은 수의 지방 세포를 가진 반면; 예비 혈관화 + 지방흡인물 군은 표면적이 800 μm^2보다 큰 상당해 더 많은 수의 세포를 보여주었다.

[0265] 총 조직 면적에 대한 지방 조직 면적의 백분율을 나타내는 데이터로부터, 지방 조직 부피의 증가 배수를 계산하였다 (도 19J, K). 예비 혈관화 + 지방흡인물 군은 지방흡인물 단독군 (4.95±0.31)에 비해 지방 조직 부피 (6.1±0.62)의 더 높은 증가 배수를 보였지만; 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 (p=0.143). 지방흡인물은 상기 스캐폴드에 주입되지 않았기 때문에, 빈 스캐폴드 군에 대한 데이터는 포함되지 않았다.

[0266] 세포 씨딩된 해부학적 형태의 스캐폴드는 복잡한 살아있는 조직의 재생을 위해 유망한 반면, 조직 배양의 규모 확대로부터 조직 배양을 위한 복잡한 GMP 승인 실험실에 이르기까지 여러 단점을 제시한다. 실시예 1에서 설명된 방법은 무세포 스캐폴드를 이식하고 생물 반응기로서 환자의 신체를 사용함으로써 재생되는 지방 조직의 부피를 증대시키면서 이러한 문제를 회피한다. 그러나, 강한 지방 생성 자극이 없는 경우, 스캐폴드는 대부분 비특이적인 섬유 혈관 조직으로 채워진다.

[0267] 여기서, 본 발명자들은 추가의 성장 인자, 세포 이식 또는 결찰된 혈관경 없이 작은 부피의 지방흡인물을 주입하고, 환자 자신의 몸을 생물 반응기 및 혈관 공급원으로 사용하는 완전히 새로운 예비 혈관화 기술을 도입함으로써 지방 생성 자극의 결여를 극복하였다. 외과적 전문 지식 및 문헌 ([Venkataram, 2008]; [Hanke et al., 1995]; [Gilliland and Coates, 1997]; [Housman et al., 2002])에 근거하여, 4 cm^3의 지방 조직이 체지방이 낮은 환자로부터 안전하게 수거될 수 있는 지방의 최대량에 근접한다고 결정되었다. 백분율 측면에서, 이것은 이식 당시의 스캐폴드 총 부피의 5.3%를 차지한다.

[0268] 지연된 지방 주입 기술은 스캐폴드 부피 내에 혈관 및 결합 조직의 층을 형성할 수 있게 하였다. 이러한 혈관 및 결합 조직은 충분한 중간엽 줄기세포 또는 지방 전구 세포가 이식 부위로 동원되면 초기 지방 생성을 지지한다. 결과적으로, 실시예 1의 연구에서, 지방 조직은 이미 예비 혈관화된 스캐폴드에 주입되었을 때, 조직 괴사 및 재흡수 없이 이식 부위 내에서 안정하게 유지되었다. 24주에 걸쳐, 지방 조직 부피의 증가 배수는 지방흡인물 단독군의 경우 4.95±0.31이고, 예비 혈관화 + 지방흡인물 군의 경우 6.1±0.62로 나타났다.

[0269] 심미적인 유방 확대를 위해, 재생된 조직이 유방의 천연 촉감을 유지하기 위해 보다 소량의 조직화된 결합 조직을 갖는 지방 조직으로 주로 이루어진 것이 유리할 수 있다. 유방절제술 후 유방 재건의 경우, 스캐폴드에 침윤하는 지방 전구 세포가 HGF/c-Met 신호전달을 통해 유방암 재발을 자극하는 것으로 의심되는 경우 재생 조직이 대부분 고도로 조직화된 결합 조직으로 이루어진 것이 유리할 수 있다. 이 연구의 결과는 재생 조직의 형태가 초기 스캐폴드 처리 전략 (빈 스캐폴드 대 예비 혈관화 + 지방흡인물)에 따라 재현가능하게 제어될 수 있음을 나타내고, 이에 의해 빈 스캐폴드는 고도로 조직화된 결합 조직을 생성하는 반면, 지방흡인물을 함유하는 스캐폴드는 지방 조직이 풍부한 조직을 생산한다. 이러한 방식으로 스캐폴드는 심미적 확대 절차 또는 전체 재건 절차를 위해 적절하게 맞춤화될 수 있다.

[0270] 뼈 및 근육과 같은 조직이 기계적 힘에 반응하여 성장하는 근골격계와는 달리, 지방 생성은 기계적 힘에 의해 억제되는 것으로 보인다. 이 연구에 사용된 스캐폴드는 천연 유방 조직보다 1000배 더 높은 강성 값을 가졌다. 기계적으로 견고한 스캐폴드를 사용함으로써, 새로 형성된 지방 조직에 대해 보호 효과를 줄 수 있고, 지방 조직에 작용하는 압축력, 인장력 및 전단력 효과를 줄일 수 있다. 이러한 감소된 기계적 자극은 세포가 둥근 형태를 유지하도록 허용하고, 이것은 다시 지방 전구 세포의 지방 생성을 더욱 촉진시킨다 (Nava et al., 2012).

[0271] 통상의 기술자가 알고 있는 바와 같이, 스캐폴드의 강성은 그의 배치에 따라 선택될 수도 있다. 이식물이 유선 조직하 공간에 위치하는 대부분의 미용상 확대의 경우, 스캐폴드는 환자의 불쾌감을 유발하지 않도록 탄성 및

유연성을 유지하는 것이 유리한 반면, 이식물이 유선조직하 공간에 위치하고 다른 지지 조직이 남아있지 않은 유방절제술 후 유방 재건술을 시행하는 경우, 유방 전체 영역의 재생을 적절히 지원하기 위해 상대적으로 강성인 이식물을 사용하는 것이 유리하다 (Vazquez et al., 1987).

[0272] 비-특이적 국소화된 저등급 육아종 반응이 국소화된 스캐폴드 가닥 근처에서 관찰되었다. 육아종은 조직화된 대식세포의 집합체이다 (Mukhopadhyay et al., 2012). 혈관신생에서 대식세포의 역할은 아직 완전히 이해되지 않았지만, 다양한 연구 그룹은 대식세포가 혈관신생에 기여할 가능성을 가지고 있음을 보여 주었다. 보다 구체적으로, M1 대식세포는 혈관신생 과정을 개시하는 VEGF를 분비하고, M2a 대식세포는 혈관신생의 후기 단계에 관여하는 것으로 알려진 PDGF-BB를 분비하고, M2c 대식세포는 혈관계재형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 높은 수준의 MMP-9를 분비한다. 또한, 대식세포가 알파 평활근 액틴을 분비할 수 있고 평활근 세포로 전환 분화할 수 있다고 문헌에 보고되어 있다. 조사한 모든 치료군은 스캐폴드 가닥 주위에 평활근 조직의 축적을 보였고 (도 19A-C), 이것은 대식세포가 이 군에서 혈관신생 및 그에 따른 보다 높은 지방 생성에서 역할을 수행할 수 있음을 나타낸다. 구축물은 외식 후 연장된 기간 동안 PFA 내에 두었기 때문에, 샘플 내의 단백질은 변성되었고, 따라서 면역조직학은 이러한 효과의 직접적인 증거를 제시하기 위해 착수될 수 없었다.

[0273] 만성 염증의 주요 외부 징후가 임상적으로 또는 구축물의 육안 형태에서 관찰되지 않았지만, 모든 치료군의 조직학에서 림프계 구조 및 백혈구가 검출되었고, 이것은 연구가 면역적격 동물 모델을 사용하였기 때문에 예상되는 것이었다. 폴리카프로락톤은 FDA 승인을 받았고, 여러 독립적인 연구에서 세포 적합성이 입증되었다. 증가된 백혈구 수는 지방 흡인 과정 동안 지방 세포가, 스캐폴드에 주입될 때 그를 파괴하기 위해 숙주로부터 자가면역 반응을 촉발하고 궁극적으로 림프관의 이입을 유도하는 비-생존가능 응집체를 주사기 내에 형성할 수 있다는 사실에 의해 설명될 수 있다.

[0274] 특히, 실시예 1은 예비 혈관화 및 지연된 지방 주입 기술이 장기간 동안 큰 부피의 지방 조직의 효율적인 재생을 위해 사용될 수 있음을 보여준다. 따라서, 지연된 지방 주입과 생분해성 스캐폴드를 조합하는 방법은 임상적으로 관련된 부피의 지방 조직의 장기간 재생을 위해 사용될 수 있다.

[0275] 실시예 2

[0276] 폴리(D,L)-락티드 중합체로 제조되고 125 cm^3의 스캐폴드 부피까지 확대된, 본질적으로 도 21에 도시된 바와 같이 공극 및 공간 점유 구조체를 포함하는 유방 형태 스캐폴드를 제조하였다. 스캐폴드는 2개의 압출기 (하나는 스캐폴드 구조체용 폴리(D,L)-락티드 중합체 인쇄용, 다른 하나는 공간 점유 구조체용 흑색 염료를 포함하는 폴리락트산 인쇄용)를 갖춘 3D 프린터로 제조되었다. 이러한 이중 3D 인쇄 전략을 통해, 원하는 경우 복잡한 채널 디자인 (예를 들어, 방사상 수렴 디자인)을 제조할 수도 있다. 공간 점유 구조체는 고체 물질로 만들어지기 때문에, 스캐폴드만큼 빨리 분해되지 않고, 따라서 본 실시예에서 다소 짧은 예비 혈관화 기간 내에 조직/세포 침범을 예방할 수 있다. 분해되지 않는 재료로 제조된 공간 점유 구조체를 사용하면, 조직/세포 침범을 훨씬 더 우수하게 예방할 수 있다.

[0277] 이러한 스캐폴드를 사용하여, n=6 스캐폴드 (부피 = 125 cm^3)를 면역적격 미니피그에 이식하는 파일럿 연구가 수행되었다.

[0278] 2주의 예비 혈관화 후, 외과의는 통상적으로 사용되는 생검 펀치 (도 21B)를 사용하여 공간 점유 구조체를 제거하였다. 지방 조직은 생성된 공극 공간에 주입되었다.

[0279] 외식시에 (이식 24주 후), 스캐폴드는 주변 조직과 잘 통합되었고 구축물 내에 숙주 혈관계의 광범위한 침범이 존재하는 것이 관찰되었다. 시각적 검사는 스캐폴드의 전체 형태가 이식 기간에 걸쳐 크게 변하지 않았음을 보여주었다. 조직학적 평가를 통해, 지방 조직이 모든 스캐폴드의 공극 공간 내에 주입된 부위에 및 이 부위 주변에 지방 및 혈관화 영역이 많은 것으로 나타났다 (도 22 참조).

[0280] <표 1>

[0281] 실시예 1에서 사용된 스캐폴드의 물리적 및 기계적 특성.

탄성 계수 [MPa]	다공성 [%]	스캐폴드 부피 [mm^3]	세공 크기 [mm]
21.5 ± 2.2	79.9 ± 1.56	75 x 10^3	0.46

[0282]

[0283] 참고 문헌

[0284] Chhaya, M. P., F. Melchels, B. M. Holzapfel, J. Baldwin, D. W. Hutmacher, *Sustained Regeneration of High-volume Adipose Tissue for Breast Reconstruction using Computer Aided Design and Biomanufacturing.* Biomaterials, 2015. **52**: p. 551-60.

[0285] Flassbeck, D., et al., *Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of women with silicone gel-filled implants.* Analytical and bioanalytical chemistry, 2003. **375**(3): p. 356-362.

[0286] Gilliland, M. D., N. Coates, *Tumescent liposuction complicated by pulmonary edema.* Plastic and reconstructive surgery, 1997. **99**: p. 215-219.

[0287] Hanke, C. W., G. Bernstein, S. Bullock, *Safety of tumescent liposuction in 15,336 patients.* Dermatologic surgery, 1995. **21**: p. 459-462.Henkel, J., M. A. Woodruff, D. R. Epari, R. Steck, V. Glatt, I. C. Dickinson, P. F. Choong, M. A. Schuetz, D. W. Hutmacher, *Bone Regeneration Based on Tissue Engineering Conceptions-A 21st Century Perspective. Bone Research (1)*, 2013. P2.

[0288] Housman, T. S., N. Lawrence, B. G. Mellen, M. N. George, J. S. Filippo, K. A. Cerveny, M. DeMarco, S. R. Feldman, A. B. Fleischer, *The safety of liposuction: results of a national survey.* Dermatologic surgery, 2002. **28**: p. 971-978.

[0289] Mukhopadhyay, S., C. F. Farver, L. T. Vaszar, O. J. Dempsey, H. H. Popper, H. Mani, V. L. Capelozzi, J. Fukuoka, K. M. Kerr, E. H. Zeren, *Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries.* Journal of clinical pathology, 2012. **65**: p. 51-57.

[0290] Nava, M. M., M. T. Raimondi, R. Pietrabissa, *Controlling self-renewal and differentiation of stem cells via mechanical cues.* BioMed Research International, 2012.

[0291] Renneker, R. and M. Cutler, *Psychological problems of adjustment to cancer of the breast.* Journal of the American Medical Association, 1952. **148**(10): p. 833.

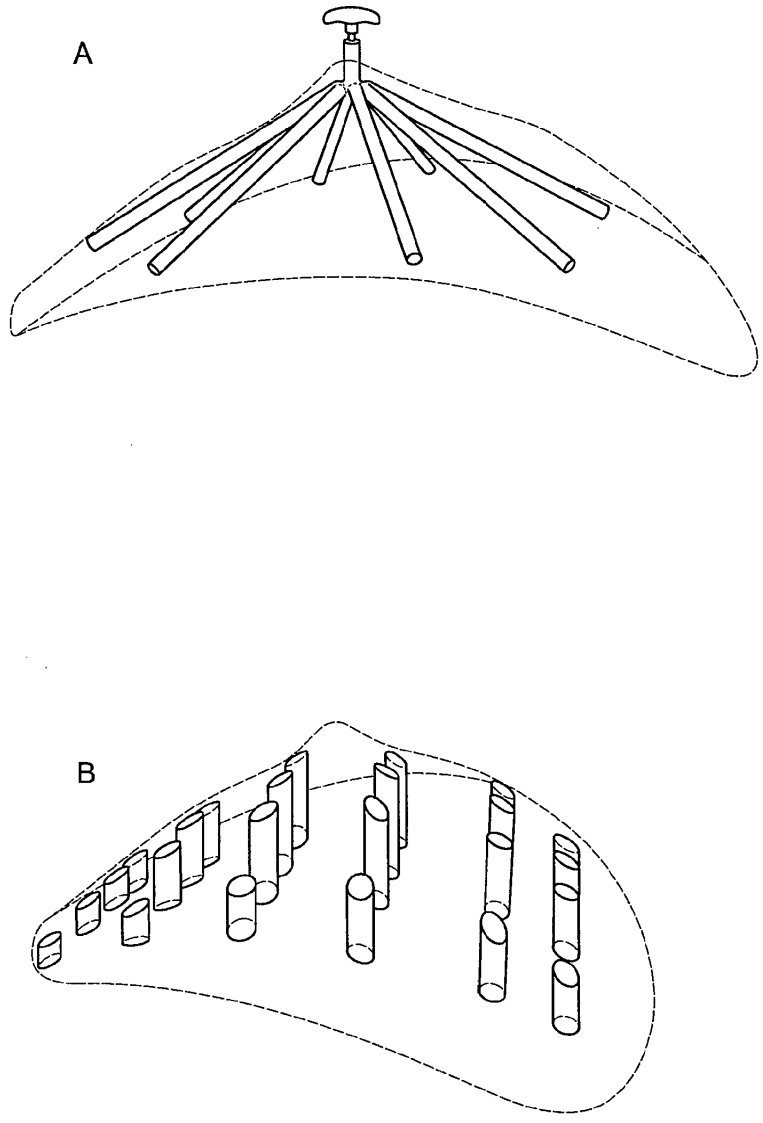
[0292] Salgado, A. J., O. P. Coutinho, R. L. Reis, *Bone tissue engineering: state of the art and future trends.* Macromolecular bioscience, 2004. **4**: p. 743-765.

[0293] Vazquez, B., K. S. Given, G. C. Houston, *Breast augmentation: a review of subglandular and submuscular implantation.* Aesthetic plastic surgery, 1987. **11**: p. 101-105.

[0294] Venkataram, J., *Tumescent liposuction: A review.* Journal of cutaneous and aesthetic surgery, 2008. **1**: p. 49.

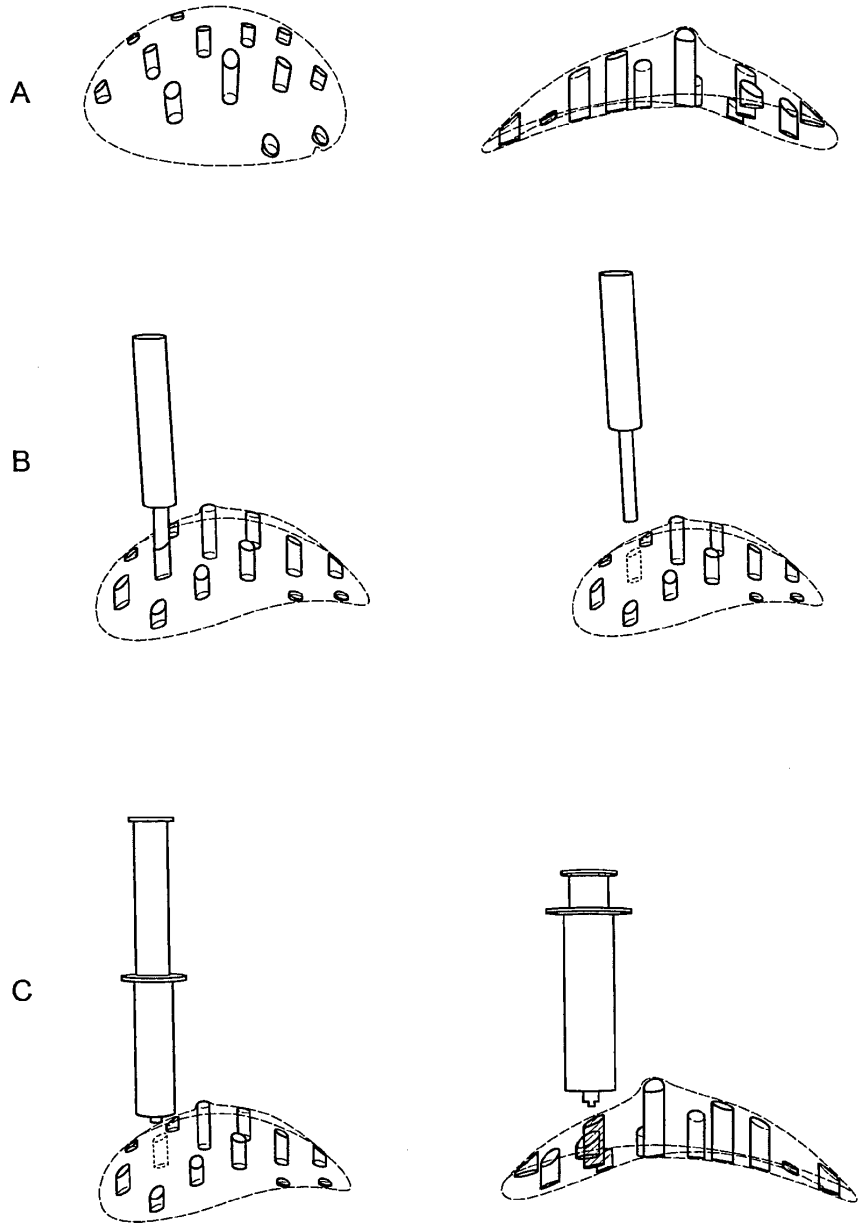
도면

도면1



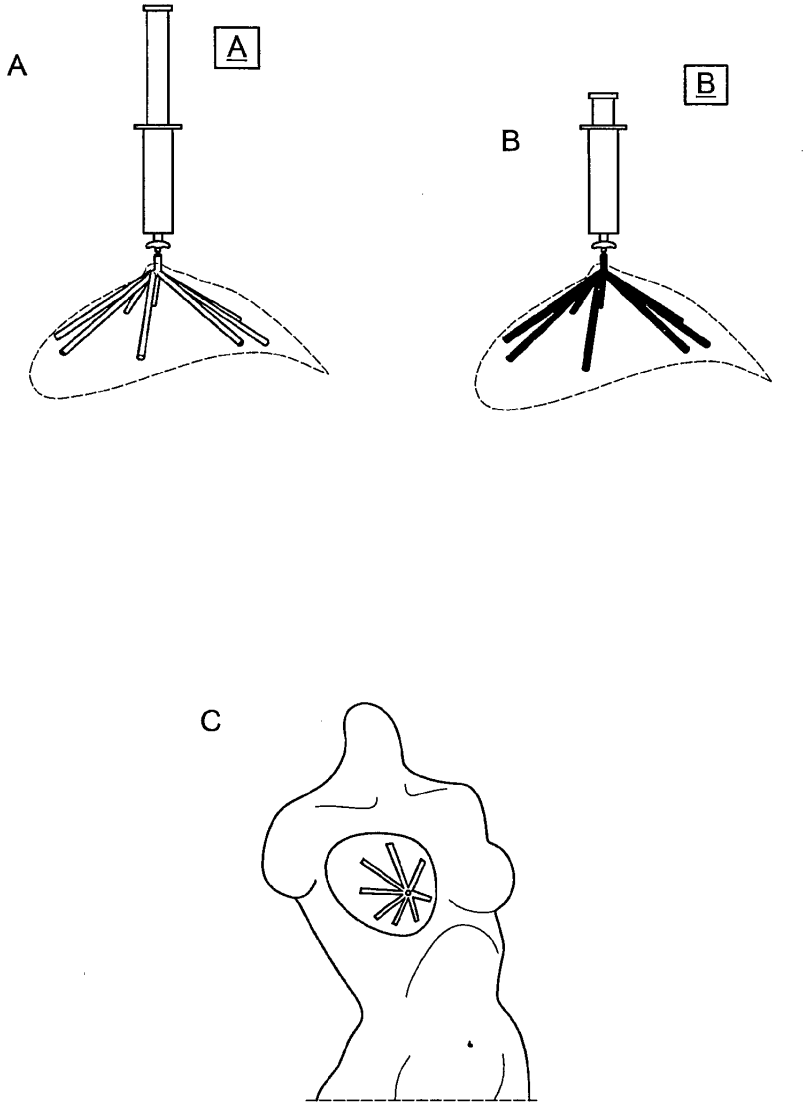
도 1

도면2



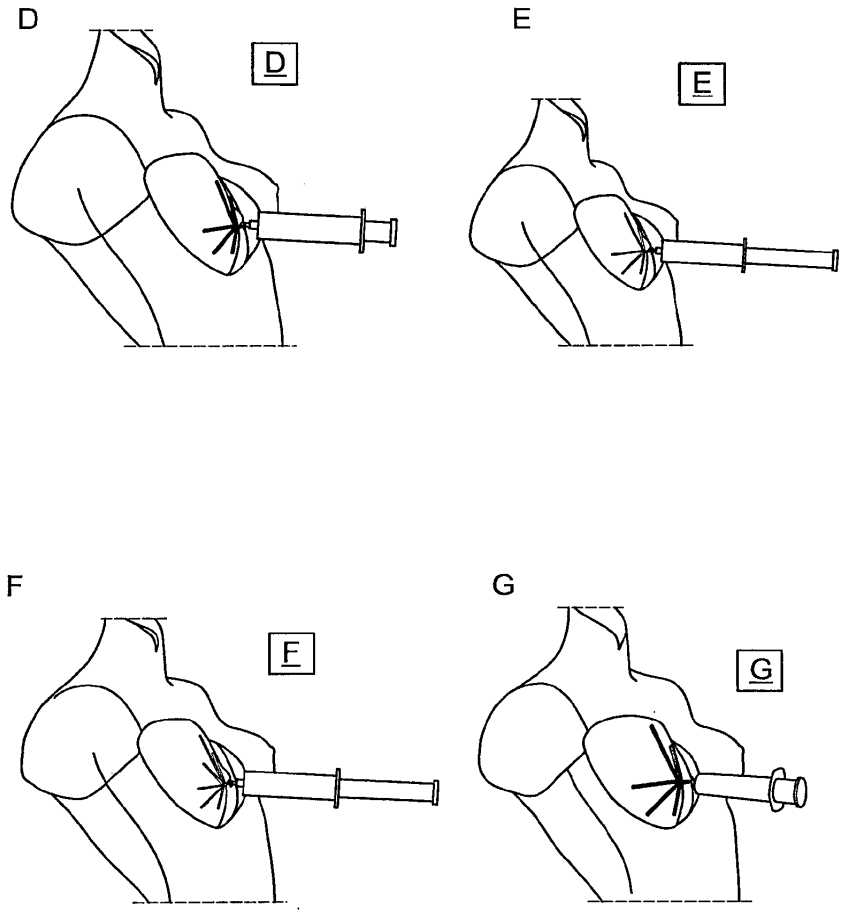
도 2

도면3i



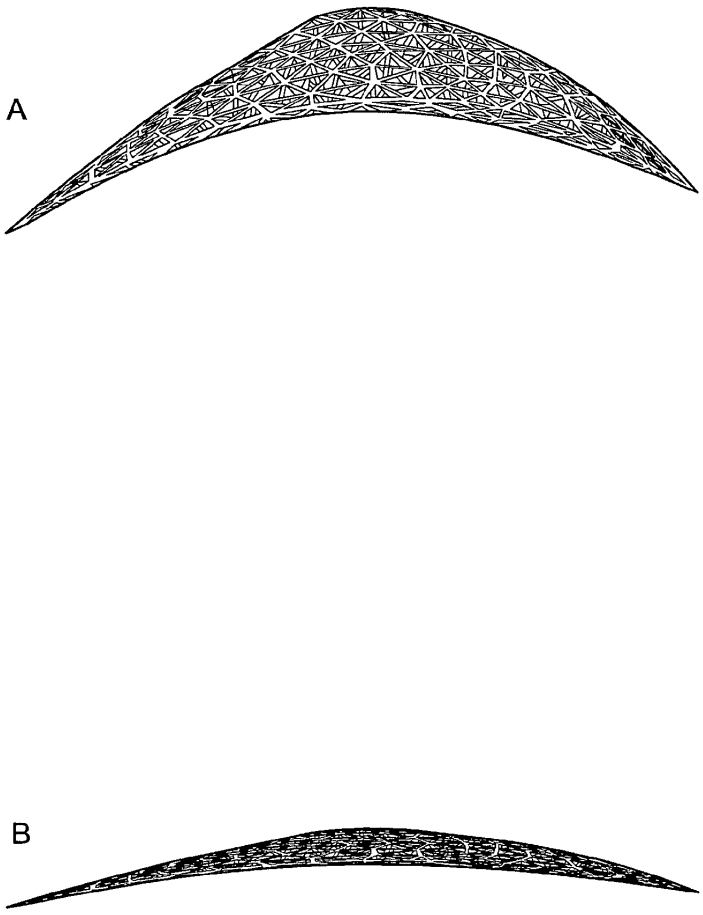
도 3 (A-C)

도면3ii



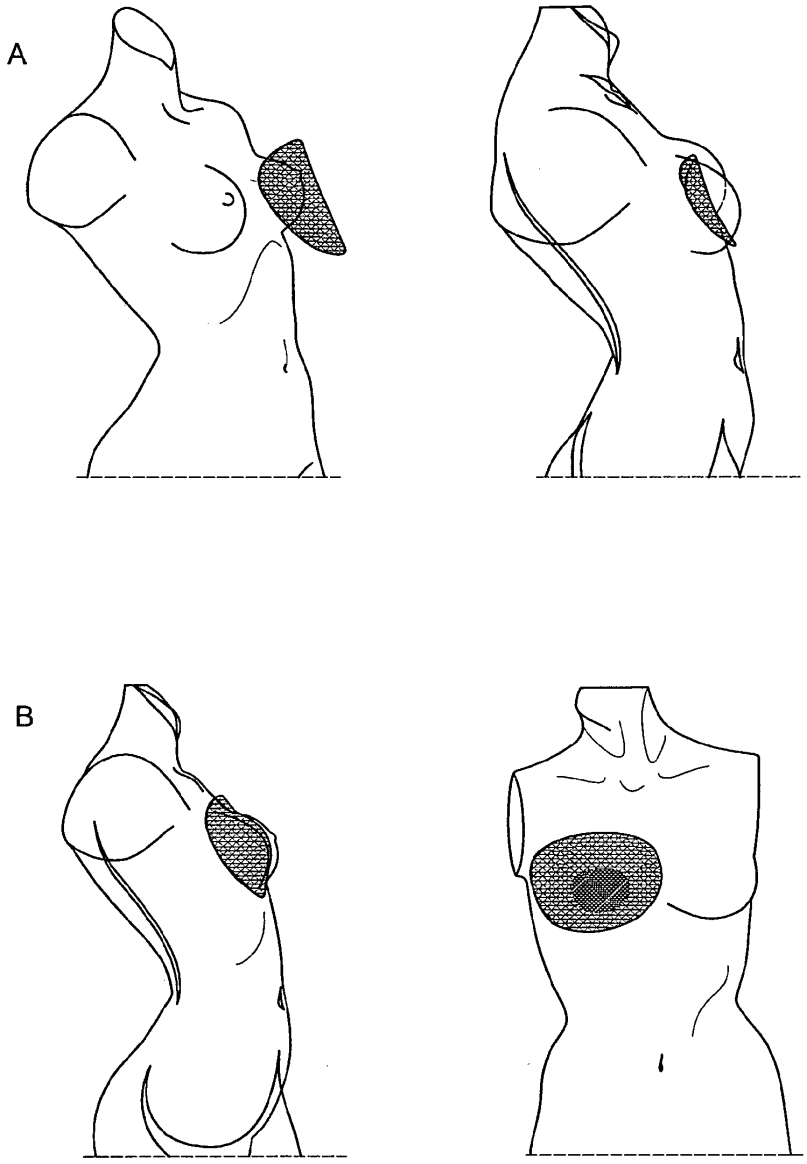
도 3 (D-G)

도면4



도 4

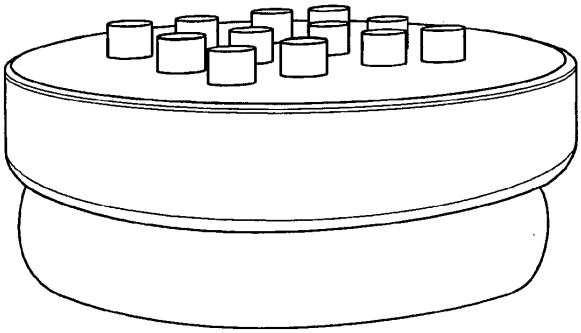
도면5



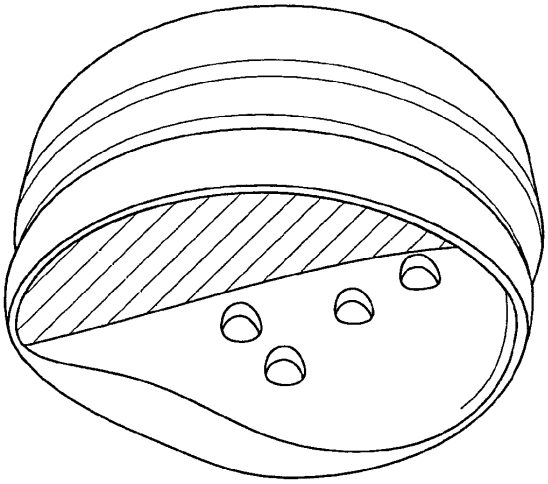
도 5

도면6

A

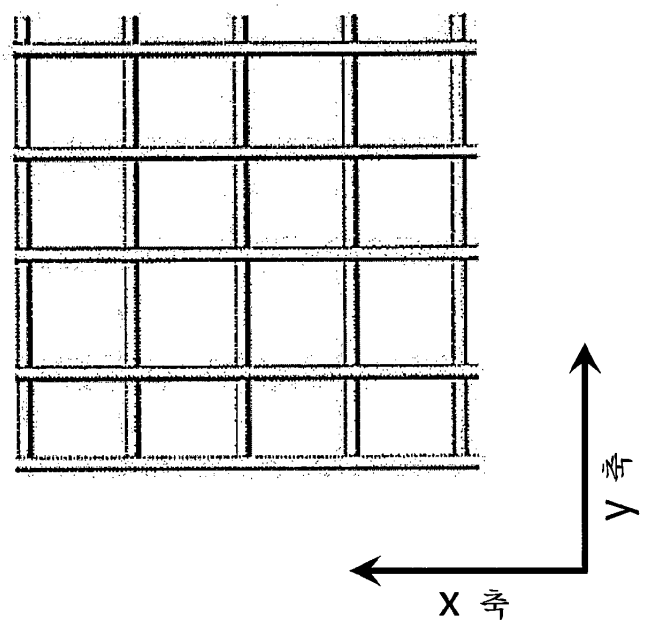


B



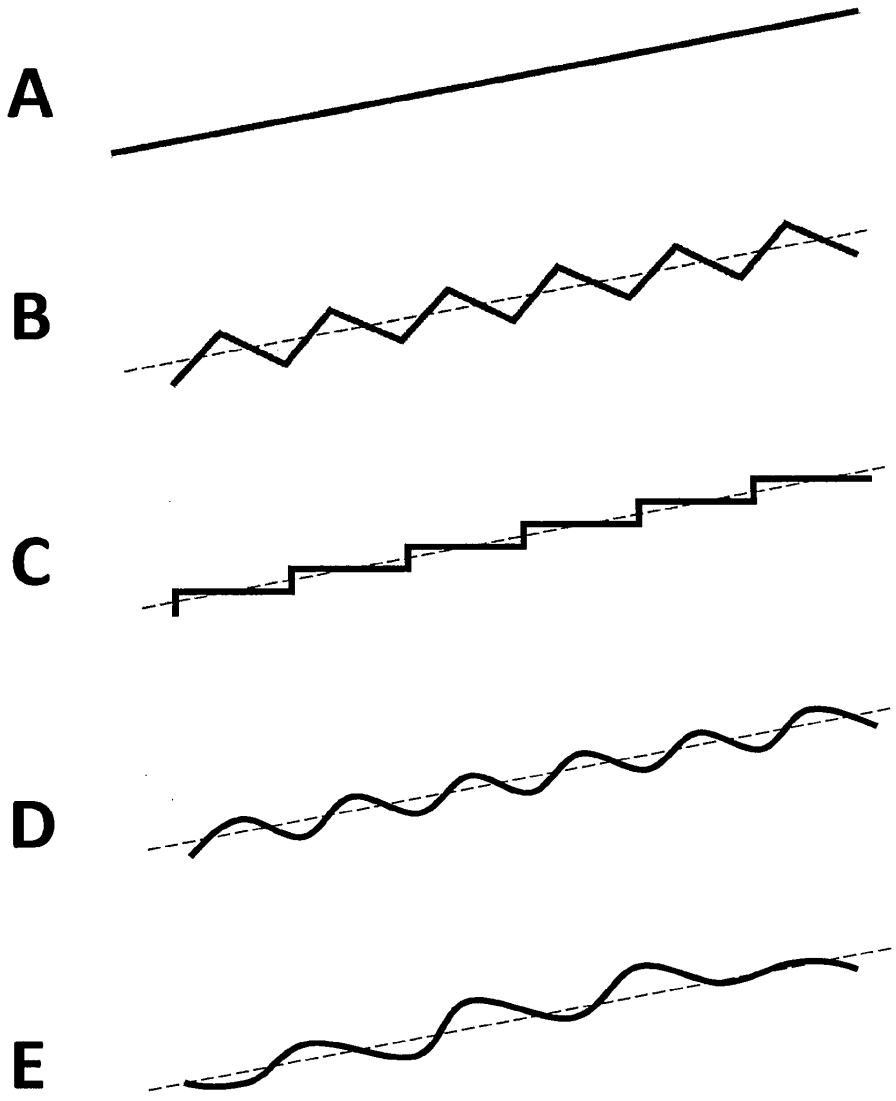
도 6

도면7



도 7

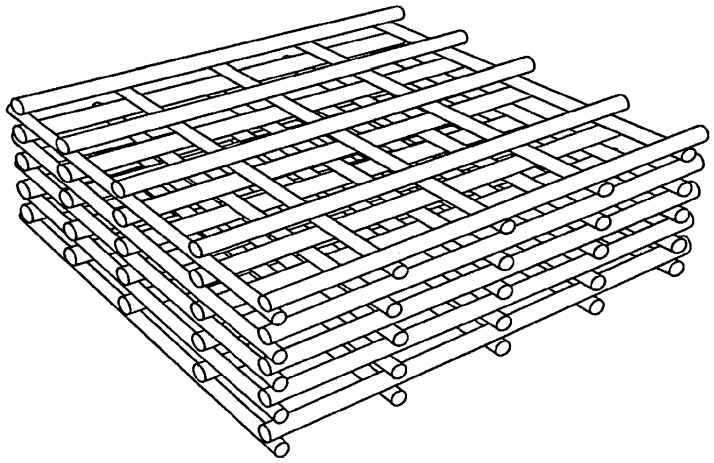
도면8



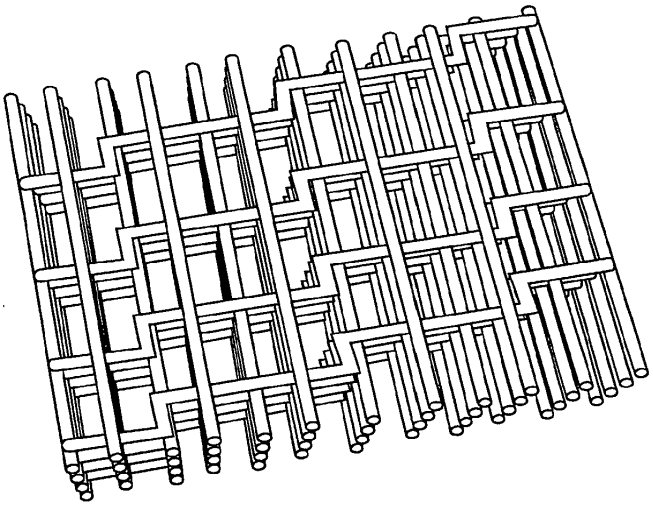
도 8

도면9i

A



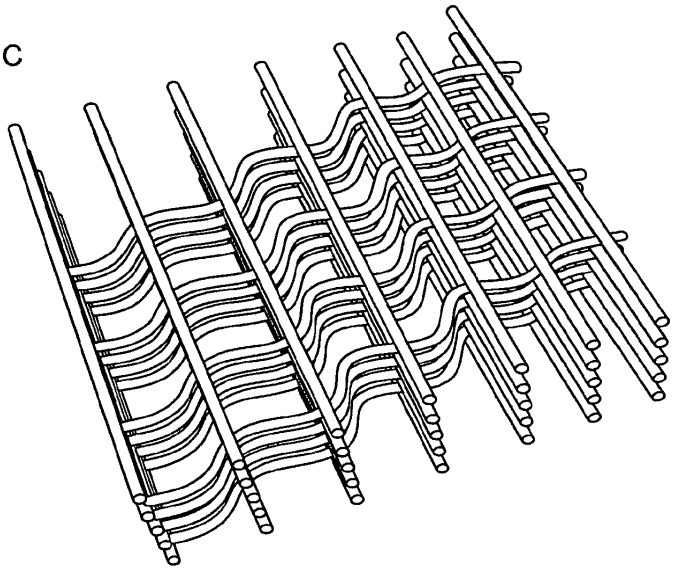
B



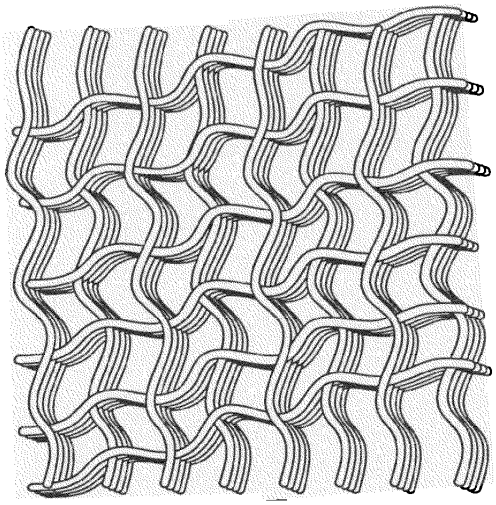
도 9 (A, B)

도면9ii

C

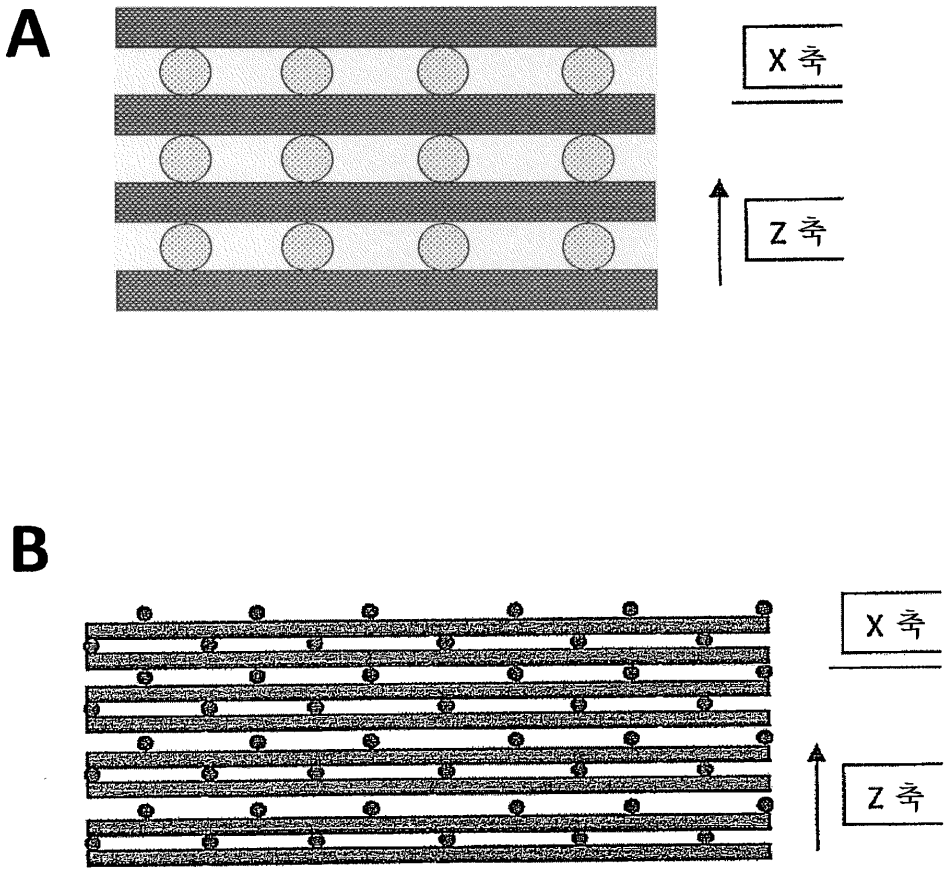


D



도 9 (C, D)

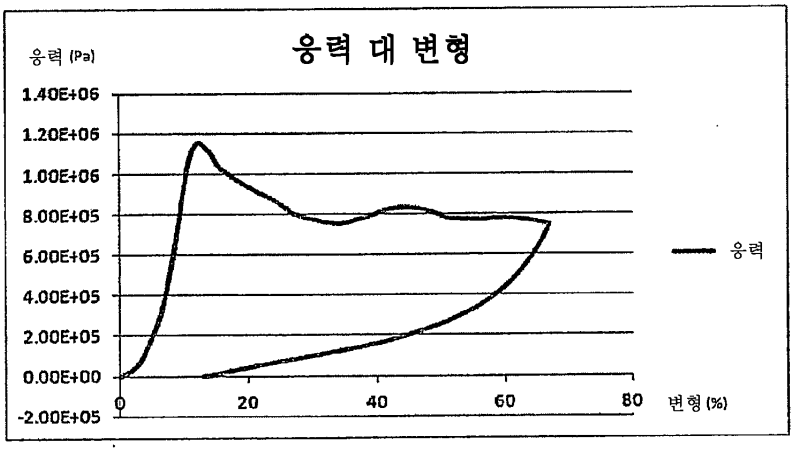
도면10



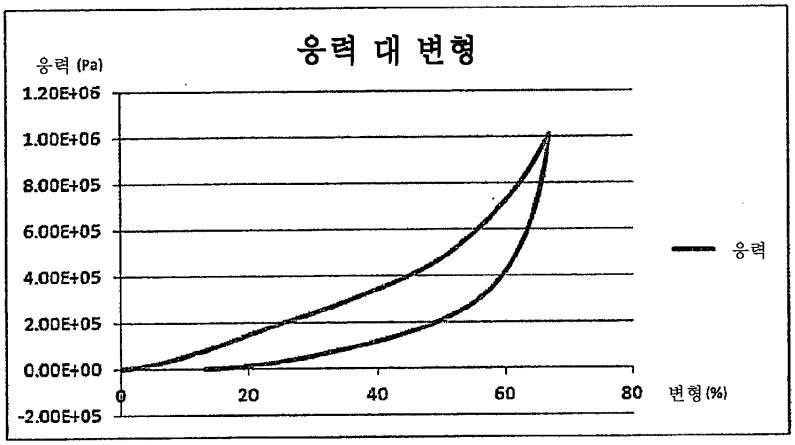
도 10

도면11i

A



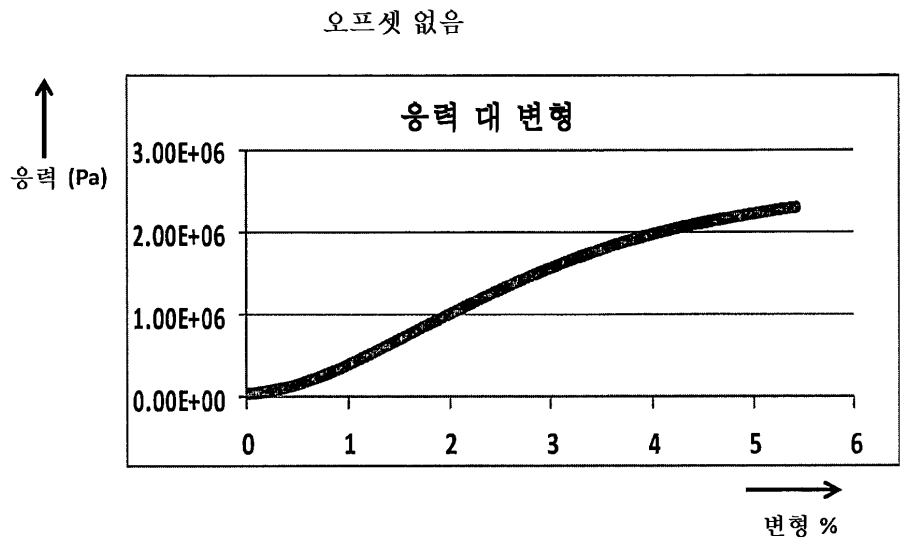
B



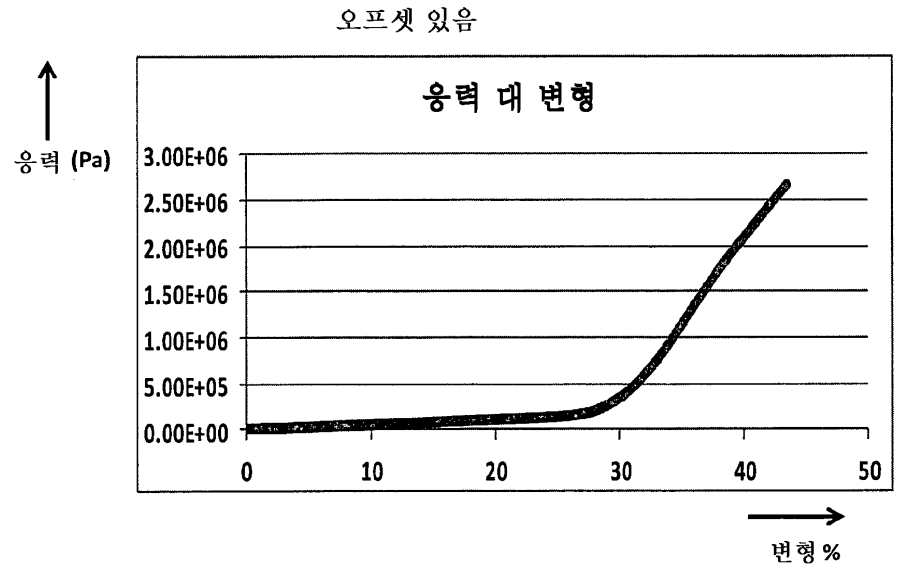
도 11 (A, B)

도면11ii

C

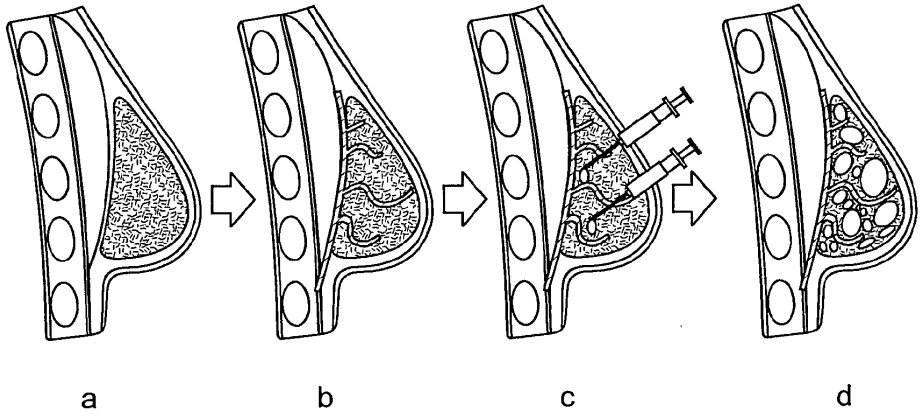


D



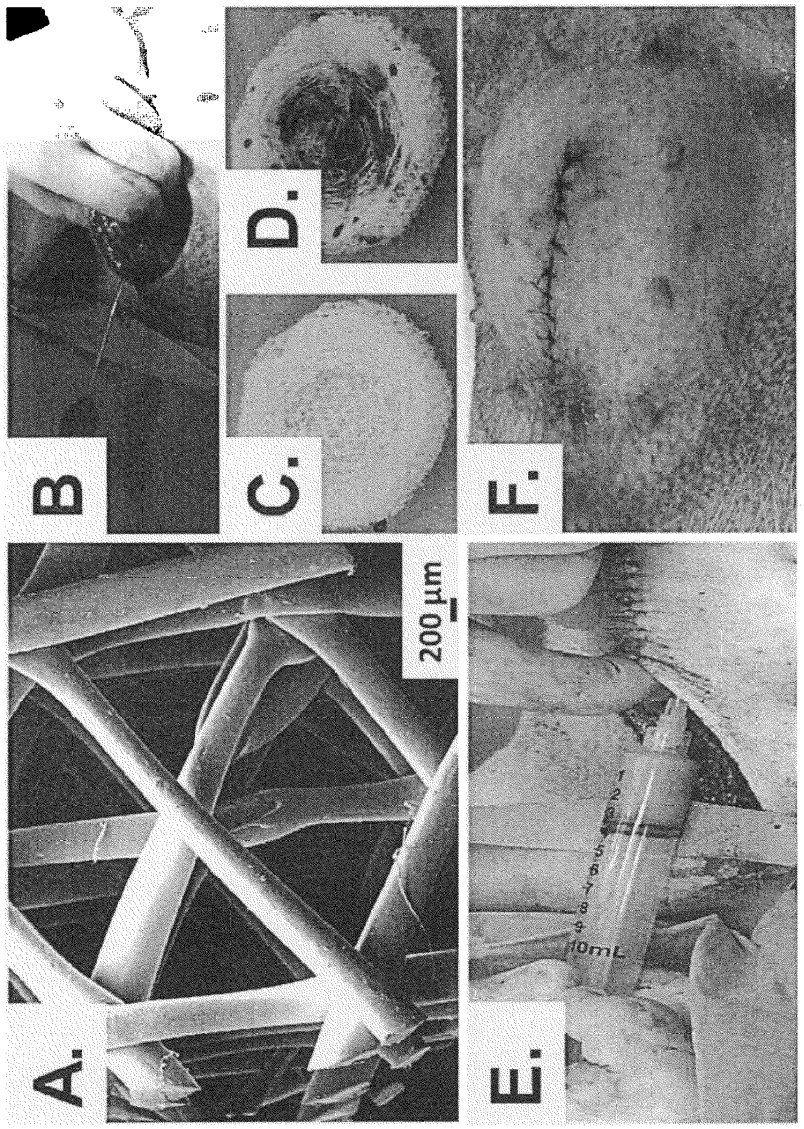
도 11 (C, D)

도면12



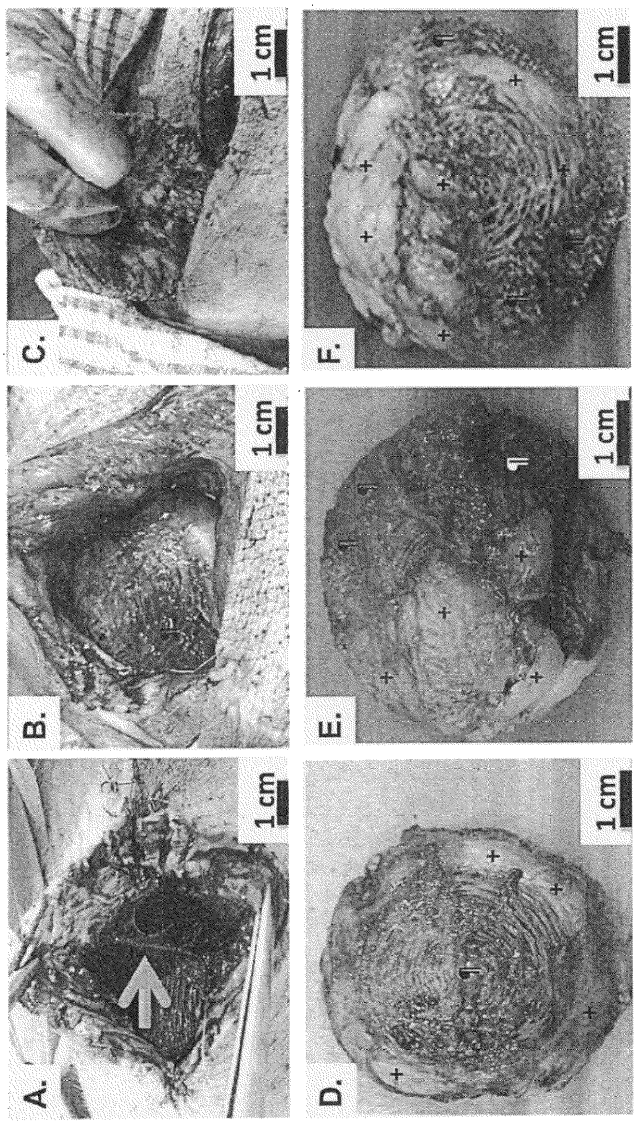
도 12

도면13



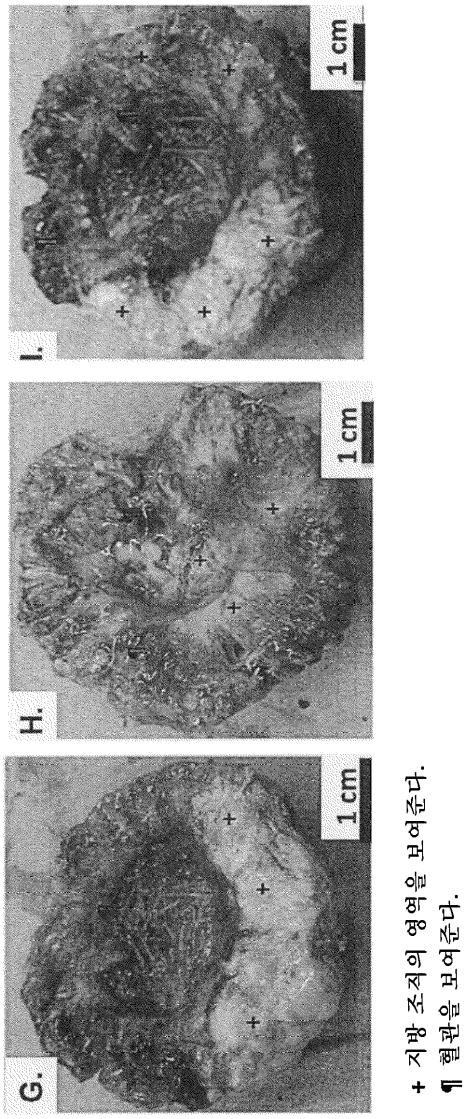
도 13

도면14i



도 14 (A-F)

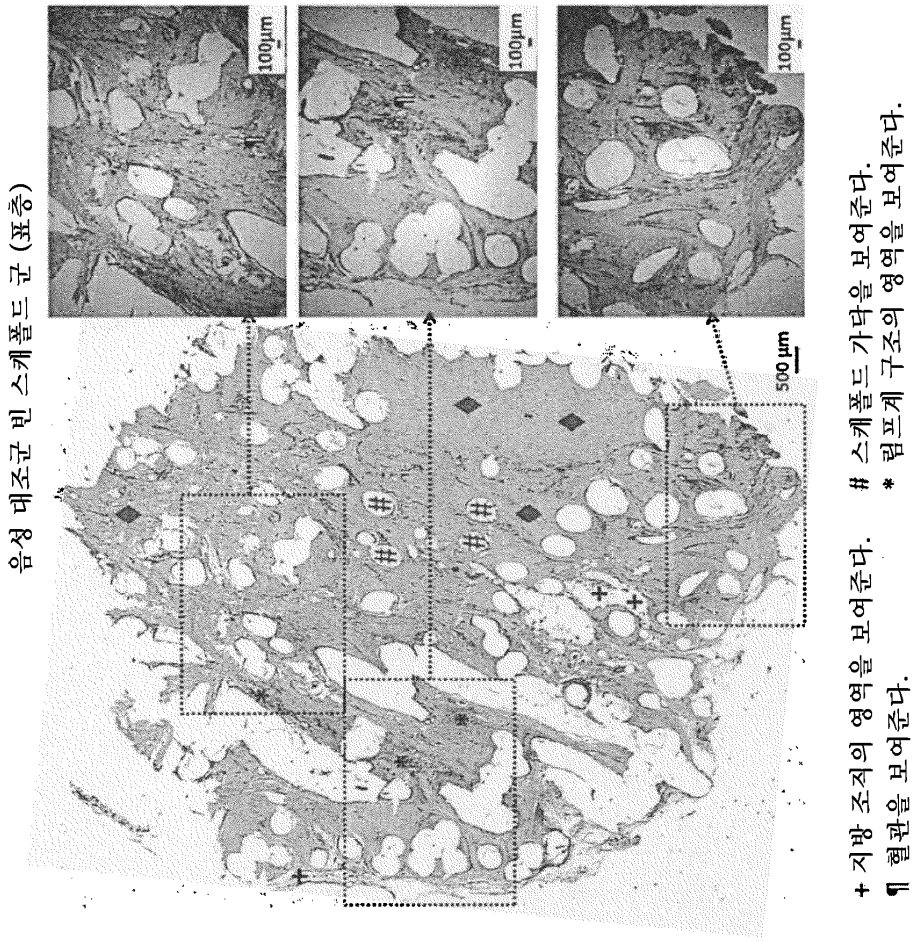
도면14ii



+ 지방 조직의 영역을 보여준다.
¶ 혈관을 보여준다.

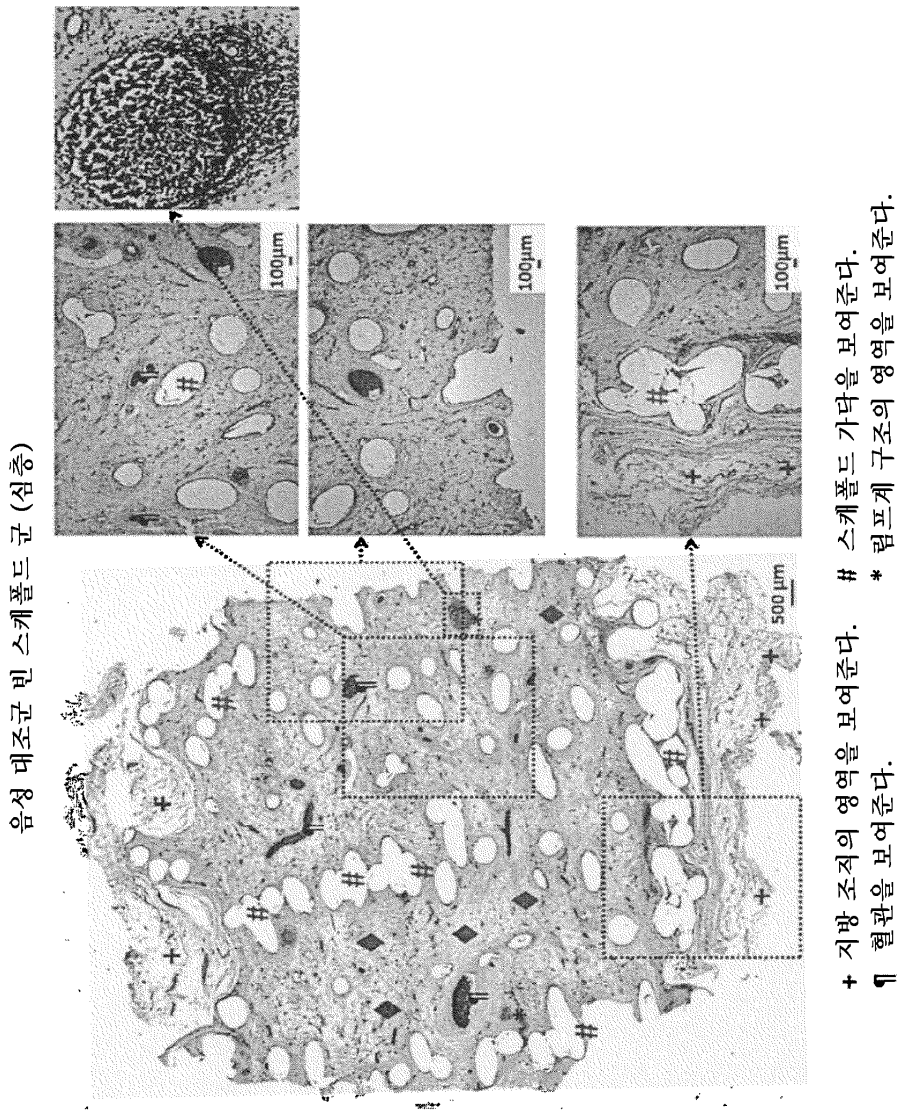
도 14 (G-I)

도면15i


음성 대조군 빈 스케폴드 군 (표층)
100μm
100μm
100μm
500 μm
+ 지방 조직의 영역을 보여준다.
¶ 혈관을 보여준다.
# 스케폴드 가닥을 보여준다.
* 림프계 구조의 영역을 보여준다.

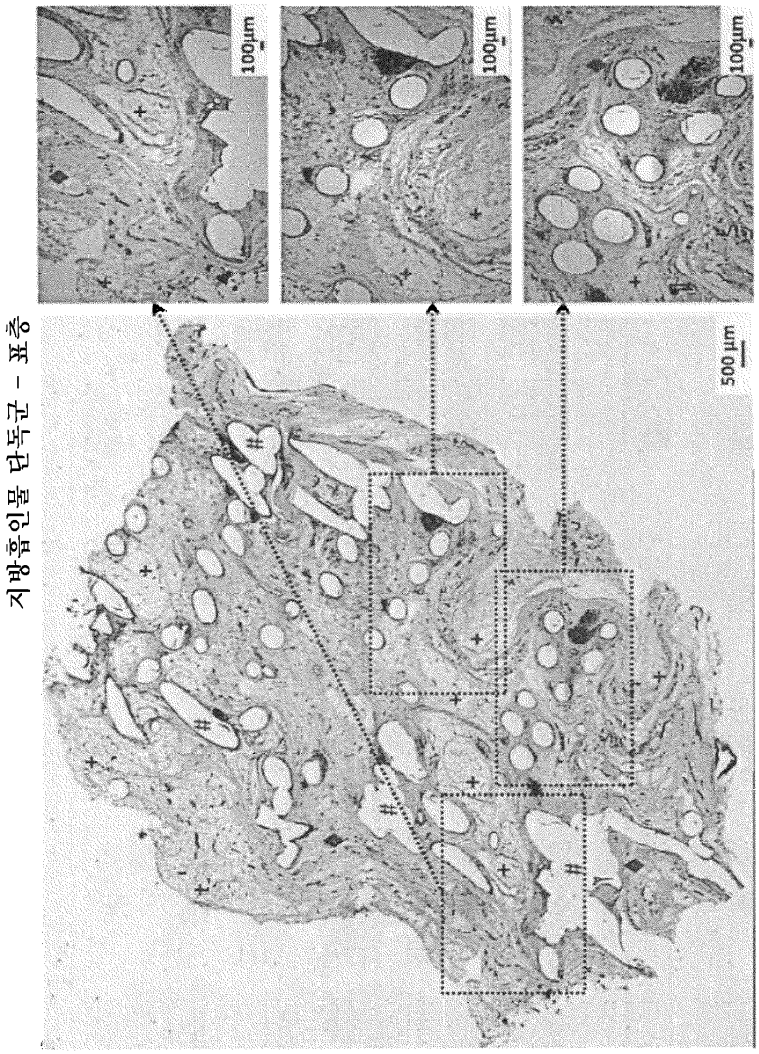
도 15 (좌측)

도면15ii



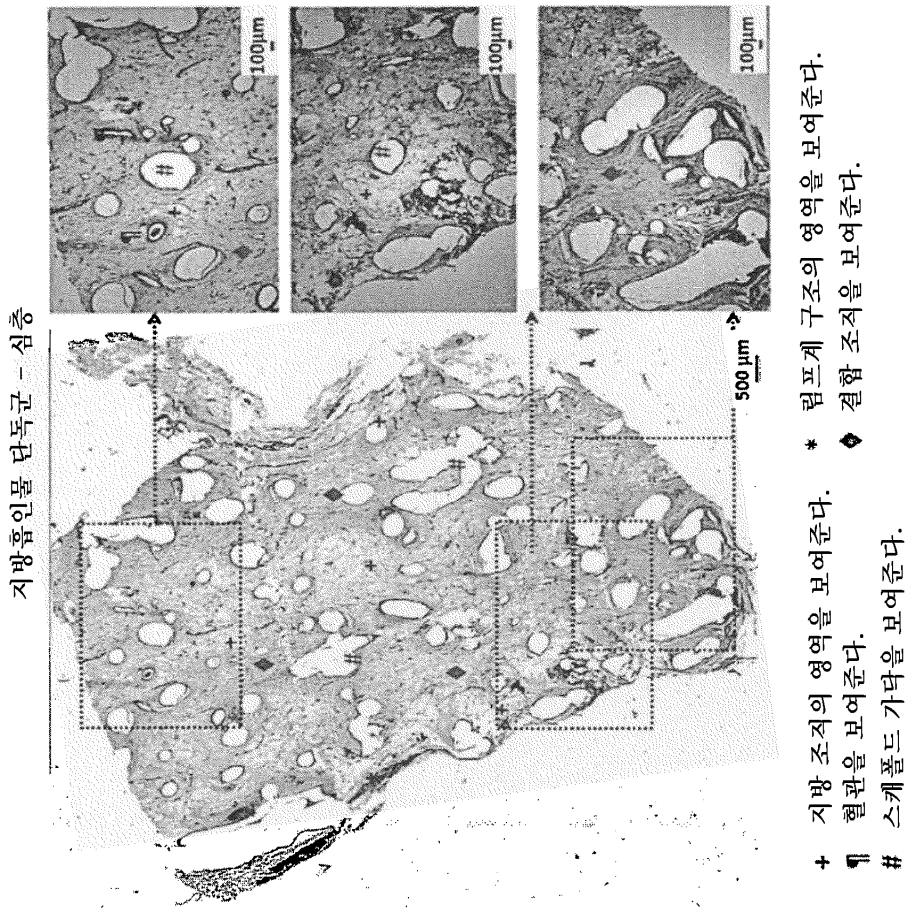
도 15(우측)

도면16i


지방흡인물 단독군 - 표층
100μm
100μm
100μm
500 μm
+ 지방 조직의 영역을 보여준다.
¶ 혈관을 보여준다.
# 스캐폴드 가닥을 보여준다.
* 림프계 구조의 영역을 보여준다.
◆ 결합 조직을 보여준다.

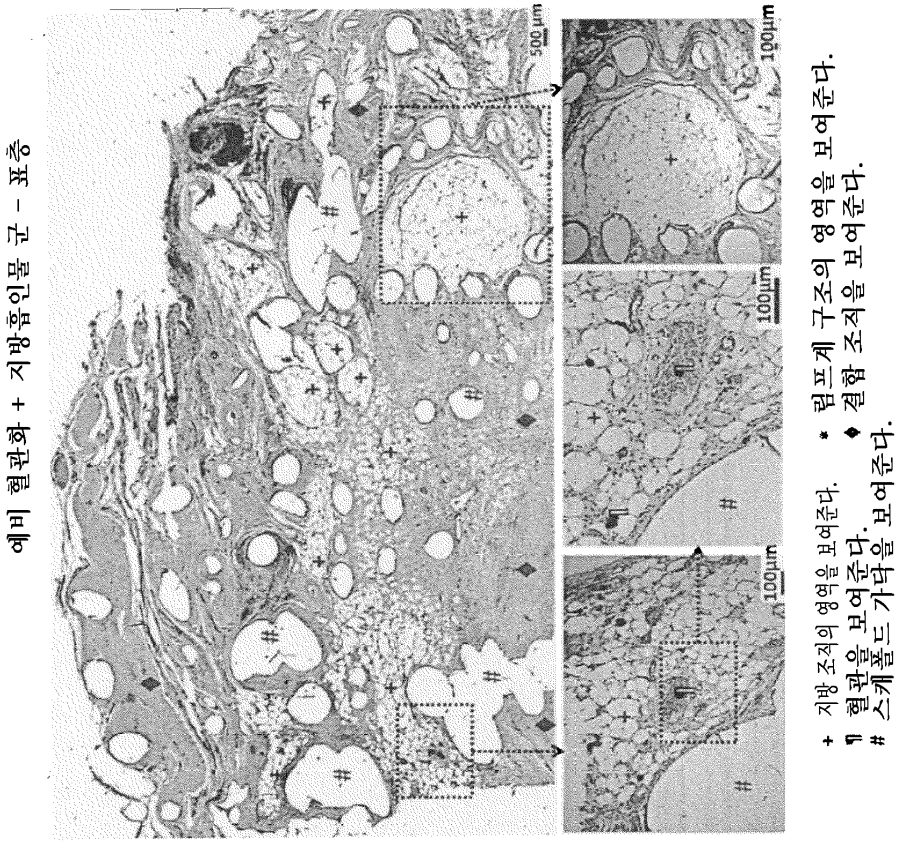
도 16(좌측)

도면16ii



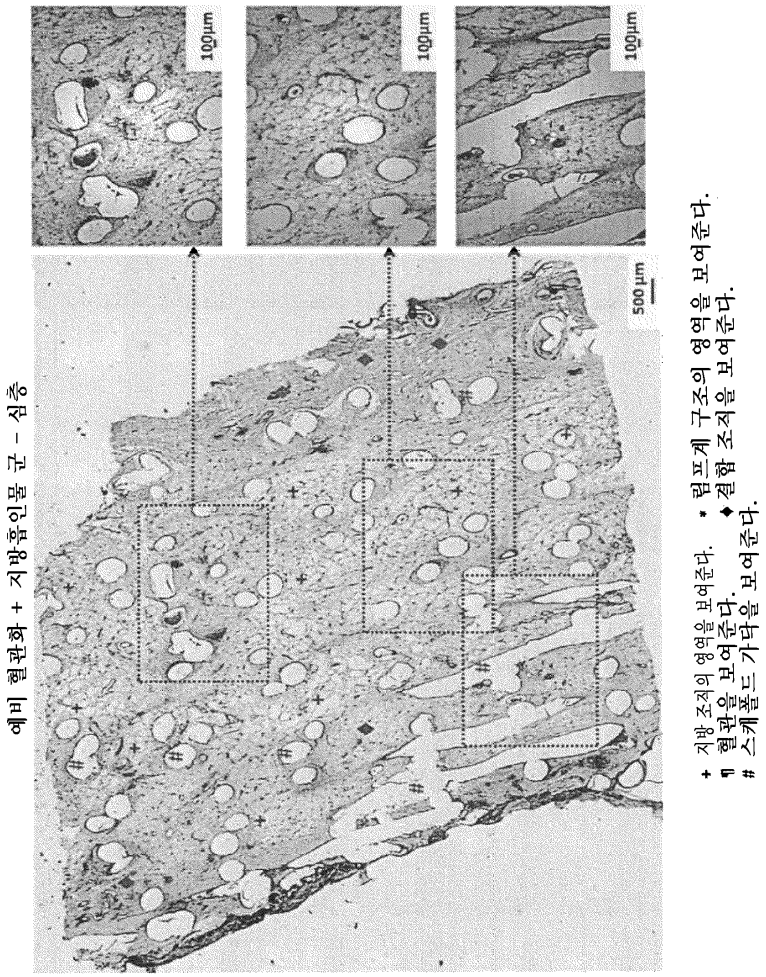
도 16(우측)

도면17i


예비 혈관화 + 지방흡인물 군 - 표층
500 μm
100μm
100μm
100μm
+ 지방 조직의 영역을 보여준다.
¶ 혈관을 보여준다.
# 스캐폴드 가닥을 보여준다.
* 림프계 구조의 영역을 보여준다.
◆ 결합 조직을 보여준다.

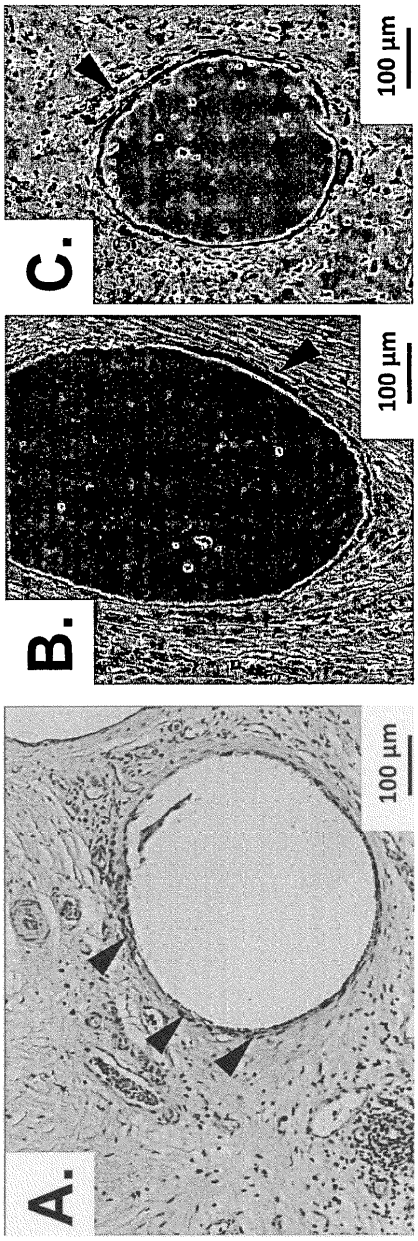
도 17 (좌측)

도면17ii



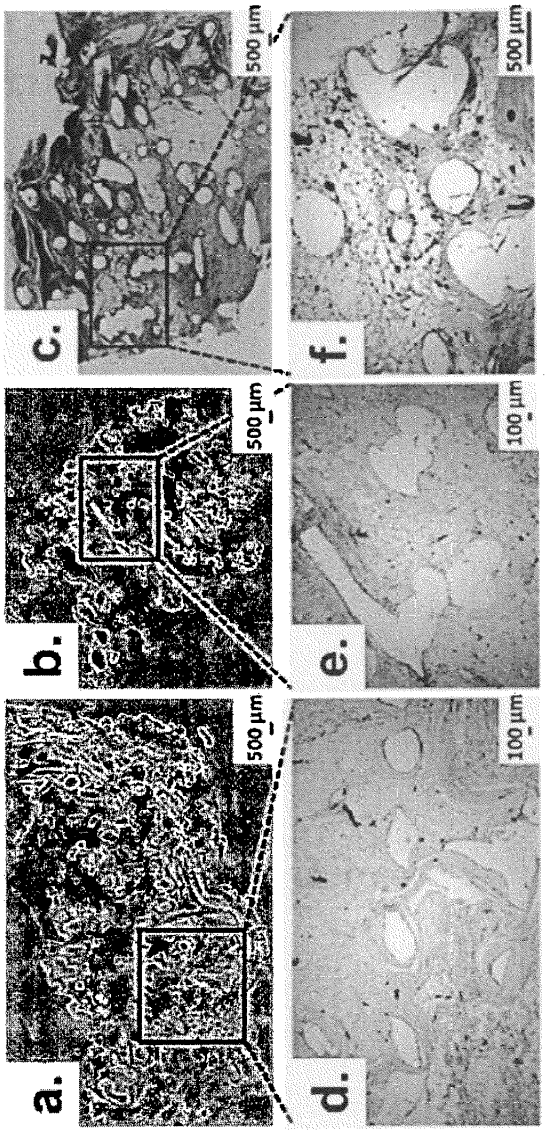
도 17(우측)

도면18



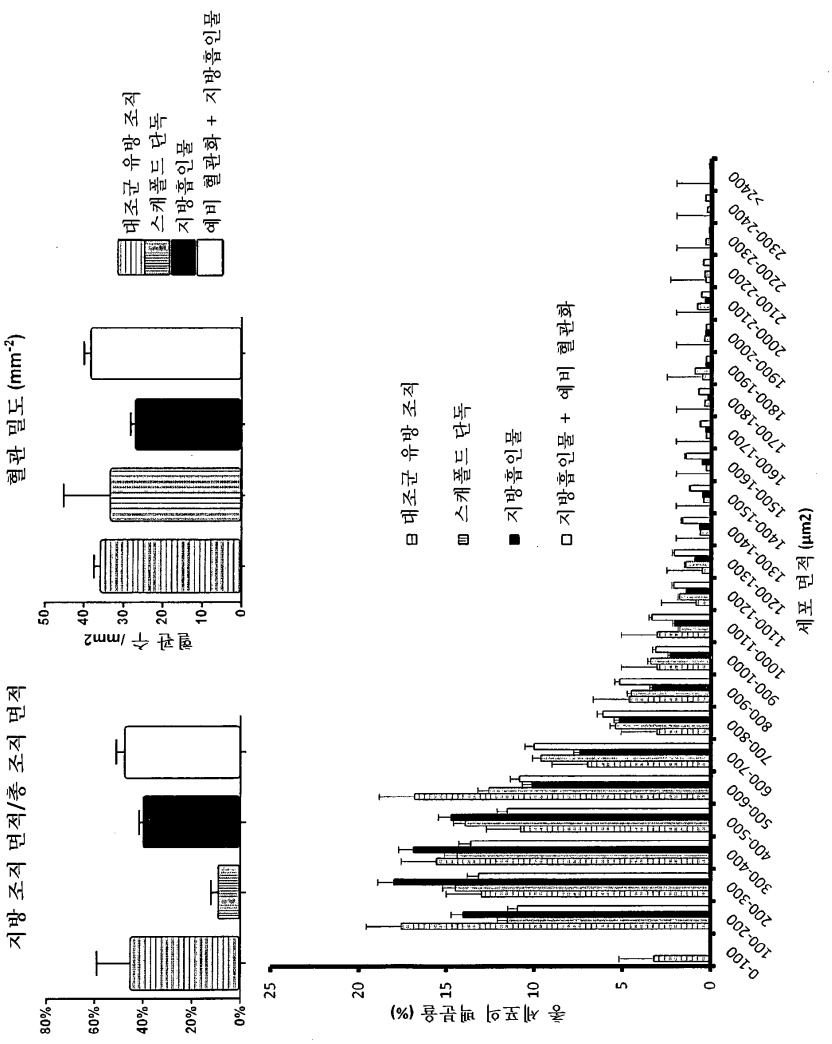
도 18

도면19i



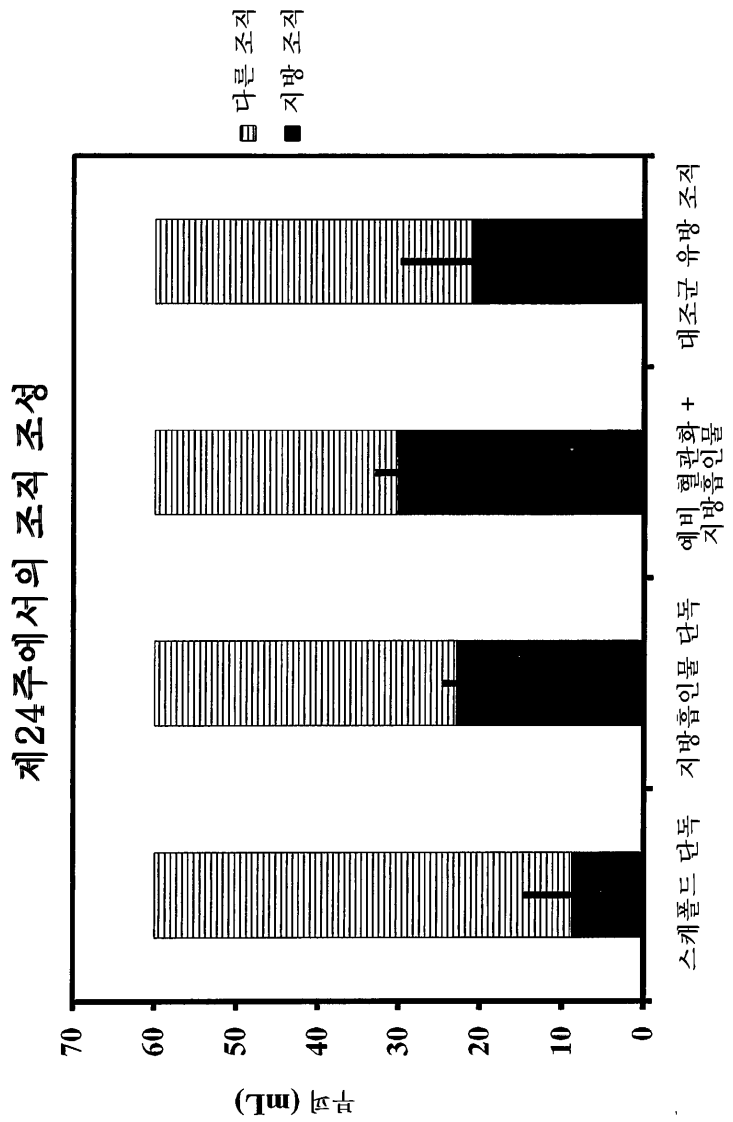
도 19 (A-F)

도면19ii



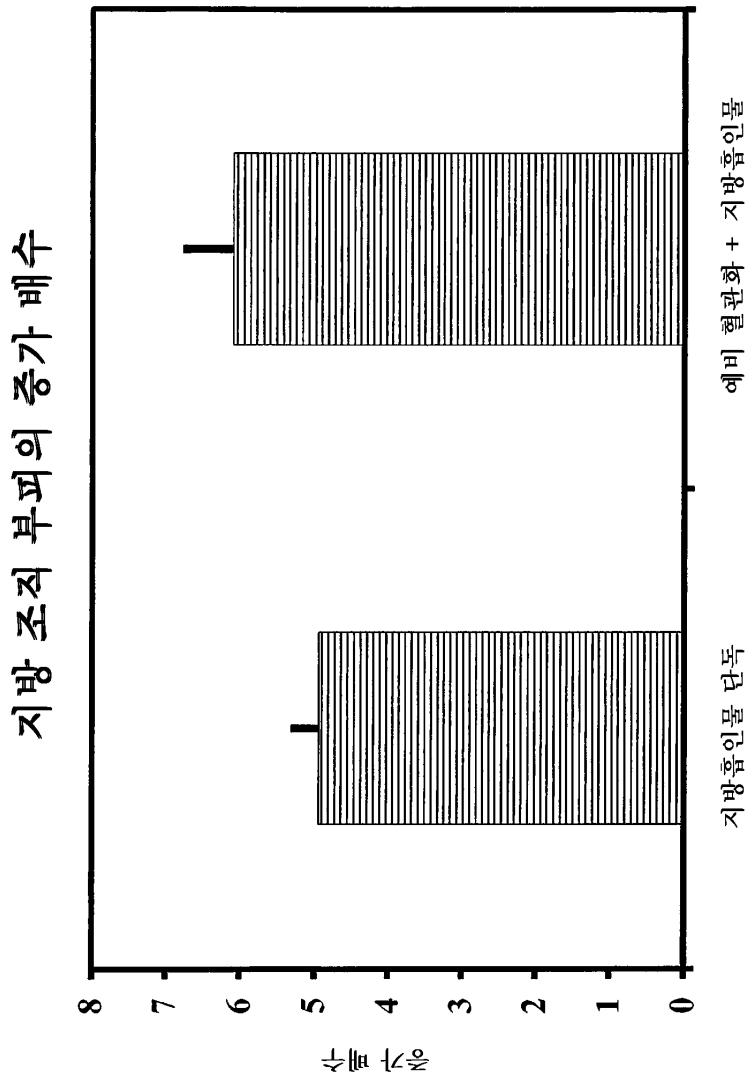
도 19 (G-I)

도면19iii



도 19J

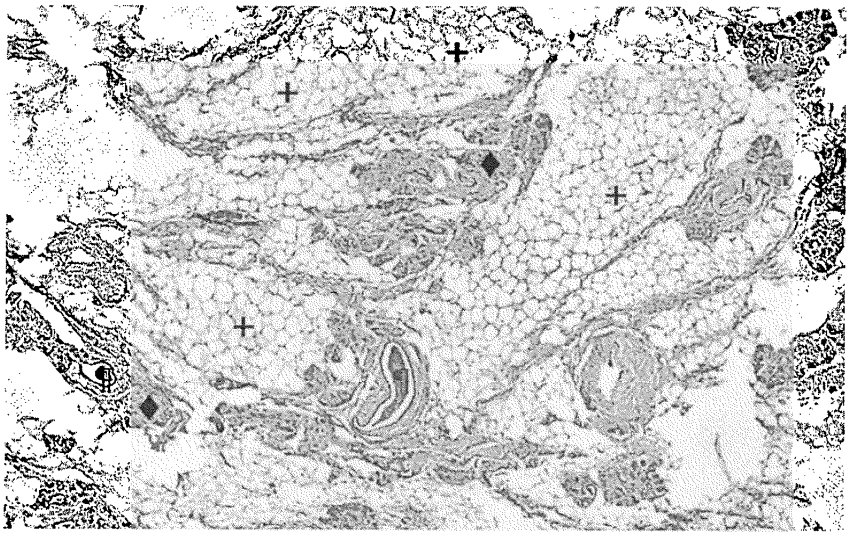
도면19iv



도 19K

도면20

양성 대조군 유방 조직



+ 지방 조직의 영역을 보여준다.

¶ 혈관을 보여준다.

스캐폴드 가닥을 보여준다.

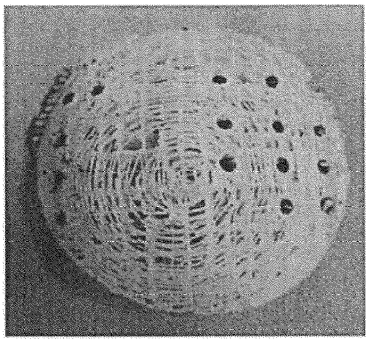
* 림프계 구조의 영역을 보여준다.

♦ 결합 조직을 보여준다.

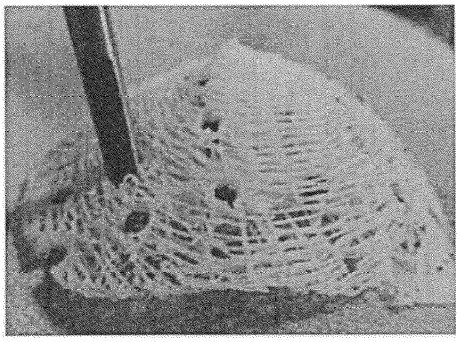
도 20

도면21

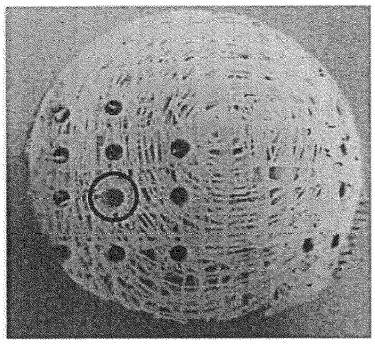
A



B

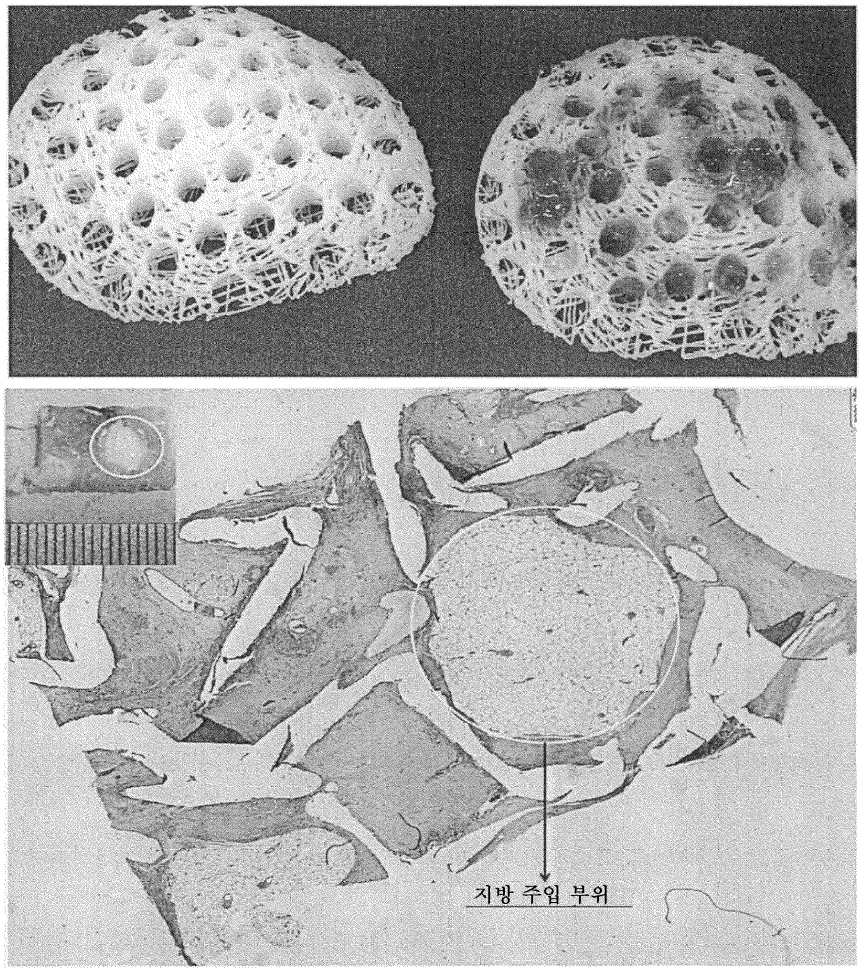


C



도 21

도면22



도 22