

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 10월 22일 (22.10.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/160218 A1

- (51) 국제특허분류:
A61L 27/34 (2006.01) A61F 2/12 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/003879
- (22) 국제출원일: 2015년 4월 17일 (17.04.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2014-0045713 2014년 4월 17일 (17.04.2014) KR
- (71) 출원인: 서울대학교산학협력단 (SNU R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 151-010 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 최태현 (CHOI, Tae Hyun); 151-015 서울시 관악구 관악로 1 교수아파트 122A 동 302 호, Seoul (KR). 이연 (LEE, Yan); 151-015 서울시 관악구 관악로 1 교수아파트 122E 동 405 호, Seoul (KR). 박지웅 (PARK, Ji Ung); 156-707 서울시 동작구 보라매로 5길 20 보라매병원 성형외과, Seoul (KR). 함지연 (HAM, Ji Yeon); 641-763 경상남도 창원시 의창구 도계로 135 113 동 702 호, Gyeongsangnam-do (KR). 김희진 (KIM, Hee

Jin); 450-828 경기도 평택시 평택로 32 번길 3, Gyeonggi-do (KR). 김석화 (KIM, Suk Wha); 138-885 서울시 송파구 중대로 24 216 동 1103 호, Seoul (KR). 민혜정 (MIN, Hye Jeong); 110-450 서울시 종로구 창경궁로 22 길 11-1 202 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 손민 (SON, Min); 135-855 서울시 강남구 양재천로 163, STX R&D 센터 6층 (한일국제특허사무소), Seoul (KR).

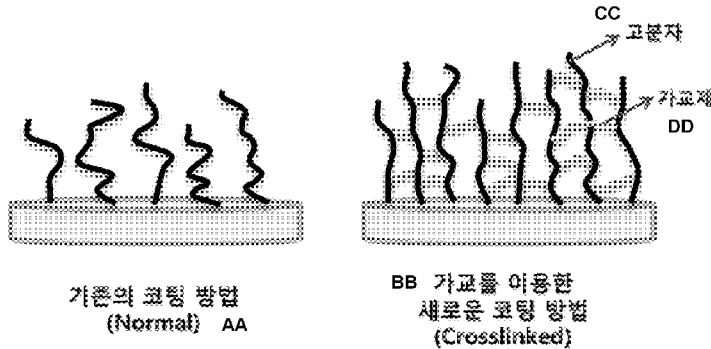
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PROSTHESIS FOR *IN VIVO* INSERTION, COATED WITH CROSS-LINKED POLYPHOSPHORYLCHOLINE

(54) 발명의 명칭 : 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물



AA ... Conventional coating method (Normal)
 BB ... Novel coating method using cross-linking (Crosslinked)
 CC ... Polymer
 DD ... Cross-linking agent

(57) Abstract: The present invention relates to: a coating composition for a prosthesis for *in vivo* insertion, comprising a photoinitiator, a cross-linking agent and a phosphorylcholine (PC) monomer having an acrylate group; a method for coating a prosthesis for *in vivo* insertion by using the coating composition; and a cosmetic prosthesis coated with cross-linked polyphosphorylcholine. A prosthesis for *in vivo* insertion, which is coated with cross-linked polyphosphorylcholine, can be prepared by a simple method adding the coating composition, which contains a photoinitiator, a cross-linking agent and a PC monomer having an acrylate group, according to the present invention, and emitting ultraviolet rays, and the cross-linked polyphosphorylcholine coating provides hydrophilicity to a surface and can remarkably reduce the adhesion of fibroblasts capable of inducing side effects such as protein and capsular construction. In addition, the coating does not come off even with intense motion and the like after *in vivo* insertion due to a coating strength such that the coating does not come off even by stimulation, and thus the present invention can be useful for the preparation of a prosthesis for *in vivo* insertion with reduced side effects, such as a prosthesis for mammoplasty.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2015/160218 A1



TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 체내 삽입용 보형물 코팅 조성물, 상기 코팅 조성물을 이용하는 체내 삽입용 보형물의 코팅방법 및 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 성형용 보형물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 코팅 조성물을 첨가하고 자외선을 조사하는 간단한 방법으로 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물을 제조할 수 있으며, 상기 가교된 폴리포스포릴콜린 코팅은 표면에 친수성을 부여할 뿐만 아니라 단백질 및 피막구축과 같은 부작용을 유발할 수 있는 섬유아세포의 접착을 현저히 감소시킬 수 있다. 또한 자극에도 벗겨지지 않는 코팅강도를 가져 체내 삽입 후 격렬한 움직임 등에도 벗겨지지 않으므로, 유방성형용 보형물과 같은, 부작용이 감소된 체내 삽입용 보형물의 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물

기술분야

- [1] 본 발명은 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 체내 삽입용 보형물 코팅 조성물, 상기 코팅 조성물을 이용하는 체내 삽입용 보형물의 코팅방법 및 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 성형용 보형물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 의학의 발달과 함께 조직이나 장기의 이식이 가능해졌으나, 여전히 공급은 부족하여 이를 대체할 수 있는 인공 조직이나 장기를 개발하는 것이 그 대안으로 대두되고 있다. 따라서, 생체 내 이식 가능한 인공 조직 및 장기를 제공하기 위한 다양한 생체 재료들이 개발 및 이용되고 있다. 이러한 생체 재료들은 실제 생체 조직 또는 장기와 유사한 물리적 특성(강도, 점도, 탄성도 등)을 가져야 함은 물론 가격 또한 안정화되어 많은 환자들이 이용할 수 있는 것이 바람직하다. 이러한 생체 재료를 탐색하기 위한 다각적인 노력에도 불구하고 활용 가능한 생체적합성(biocompatibility) 재료는 여전히 부족한 현실이며 현재 상용화되고 있는 재료들도 많은 경우 부작용을 수반하기도 한다. 유방 확대/재건술에 사용되는 성형보형물이 체내에 삽입되었을 때 발생하는 구형구축이 대표적인 예이다. 유방 확대술은 전 세계 성형수술의 약 20%를 차지하며 유방암 환자에서와 같이 조직제거 후 실시하는 재건술을 포함할 경우 그 점유율은 더욱 증가한다. 널리 사용되고 있는 유방 성형용 보형물의 표면은 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane; PDMS)이라는 재료로 이루어진 것으로, 실제 유방 조직과는 다른 화학적 성질 때문에 유방 확대/재건술을 받은 환자의 약 17.5%는 보형물 주변을 비정상적인 섬유 조직이 둘러싸는 구형 구축(또는 피막 구축; capsular contracture)이라는 부작용을 경험한다. 이는 환자들에게 통증을 야기시킬 뿐만 아니라 심한 경우 수술로 제거해야 하는 정신적/경제적 손실을 안겨준다. 따라서, 이를 막기 위한 다양한 방법이 개발되고 있지만, 성공적인 가능성을 보여준 사례는 극히 드물다. 이와 같은 부작용은 유방 성형시 뿐만 아니라 이외의 대부분의 체내에 보형물을 삽입하는 수술 후 가장 흔하게 발생할 수 있는 심각한 합병증이다. 전술한 바와 같이 이와 같은 부작용 발생시에는 외과적 수술에 의해 제거하는 이외에는 특별한 치료법이 없는 실정이다. 또한, 수술로서 제거하는 방법을 선택한다 하더라도 조직세포가 보형물의 표면에 심하게 흡착된 경우에는 완전한 제거 또한 용이하지 않다. 따라서, 수술로 제거한다 하더라도 심각한 후유증을 수반할 수 있어 환자의 삶의

질(quality of life)을 저하시키고 치료 및 관리 비용의 증가로 막대한 의료비를 지출하게 되어 사회 경제적 손실(socioeconomic loss)을 가져올 수 있다.

- [4] 상기한 바와 같이 어떠한 보형물이라도 생체 내부에 삽입되게 되면, 생체의 외부 물질(foreign body)을 조직으로부터 분리하려는 방어기전으로 인해 피막(capsule)을 형성하게 되며, 과도한 피막구축은 신체 반응에 의해 콜라겐-섬유 피막(collagen-fiber capsule)이 비후되어 통증을 유발하고 보형물의 변형을 초래한다. 외부에서 삽입된 많은 인공 보형물은 생체 내에서 외부 물질로 인식되어 체액 내의 각종 단백질이 흡착되고, 이어지는 각종 생화학적 과정을 통해 혈전 형성, 면역 반응, 조직 변형, 괴사 및/또는 퇴행을 수반한다. 따라서 보형물의 표면을 생체적합성 물질로 코팅하여 외부 물질로 인식되는 것을 예방하는 것이 피막 구축 감소를 포함한 생체적합성 체내 삽입용 보형물을 완성하는 데 가장 중요한 요소라고 할 수 있다. 현재로서 성형용 보형물의 생체 내 과도한 이물반응으로 인해 발생하는 피막 구축을 줄이기 위하여 삽입위치를 변화시키거나, 항생제로 세척하거나, 스테로이드를 사용거나, 보형물 표면을 질감(textured) 가공하는 등의 다양한 시도가 이루어지고 있으나, 아직까지 보형물을 이물로 인식하는 기전을 근본적으로 막을 수 있는 방법은 없는 실정이다.
- [5] 체내 삽입용 보형물의 대표적인 표면 재질로 사용되고 있는 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane; PDMS)-기반 물질은 높은 산소투과도, 우수한 기계적 물성, 광학적 투명도, 자기-봉합능(self-sealing), 편리한 가공성 및 화학적 안정성에 따라 안과 생물재료, 미세유체 기기, 인공 폐 및 인공 손가락 관절과 같은 다양한 의료기기에 적용되고 있다. 한편 PDMS의 내재적 소수성 및 생체부착 경향은 상기 PDMS를 생물재료로 활용하는데 있어서 가장 큰 제약이 된다. 예컨대, 상기 물질에 대한 비특이적 단백질 흡착은 혈전형성, 이물반응, 박테리아 감염 및 이외의 바람직하지 않은 반응을 포함하는 후속 이벤트를 유발하는 첫번째 사건으로 인식되고 있다. 미세유체 시스템의 초민감성 분석에 있어서 PDMS 상의 생물분자의 흡착은 검출과정 동안 신호 대 잡음 비를 현저히 감소시킨다. 인공 폐에 있어서는 넓은 혈액 접촉면적 상에서 혈액 활성화가 중요한 문제이다. 따라서, 빠르고 쉽게 PDMS의 표면 특성을 개질할 수 있는 방법이 요구된다.
- [6] 현재 고분자 코팅 기술 자체는 빠르게 발전하고 있으나 아직까지 생체 보형물에 적용된 예는 매우 드물다. 약물 용출형 스텐트(stent) 등에서 금속-고분자 코팅을 시도한 예가 보고되었으나, 아직까지는 스프레이 코팅 등의 수준에 머물러 있다. 생체 모방형 합성 인지질 중합체(biomimetic synthetic phospholipid polymer)는 최근 다양한 분야에서 연구되고 있다. 특히 MPC(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)의 중합체인 PMPC(poly(methacryloyloxyethyl phosphorylcholine))은 인체의 생체막을 구성하는 인지질 중 하나인 포스파티딜콜린(phosphatidyl choline)의 머리(head)

부분과 유사한 구조를 가지고 있어, 생체적합성(biocompatibility), 혈전형성 방지 등의 혈액학적 적합성(hemocompatibility) 및 단백질 또는 세포 흡착 방지 등의 효과를 나타내며, 이로 인해 약물전달, 조직공학 및 그 외 다양한 생체물질의 표면 물질로서 연구되고 있다. 따라서, PMPC(polymethacryloyloxyethyl phosphorylcholine)는 약물용출형 스텐트(stent)와 같은 생물이식체(bioimplant)에 이미 코팅제로 사용되고 있으며, 뛰어난 생체적합성을 보여주었다.

[7]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명자들은 생체막을 모방한 고분자를 이용하여 생체 내 삽입되는 인공 보형물에 의해 유발되는 이물반응이 억제된 실리콘 보형물을 제조하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 생체막 인지질의 주성분인 포스파티딜콜린(phosphatidyl choline; PC)을 모방한 고분자로 코팅하되 가교제를 추가로 포함하여 코팅되는 포스파티딜콜린 고분자 사슬을 서로 가교결합시켜 실리콘 보형물 표면을 코팅하였을 때 체내 삽입시 생체 적합성을 나타내어 이물반응을 억제할 수 있을 뿐만 아니라 상기 가교결합은 코팅강도를 향상시켜 강한 자극에도 코팅이 쉽게 벗겨지지 않음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[9]

과제 해결 수단

[10] 본 발명의 하나의 목적은 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 체내 삽입용 보형물 코팅 조성물을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 다른 목적은 체내 삽입용 보형물에 상기 코팅 조성물을 가하는 단계; 및 상기 코팅 조성물을 가한 체내 삽입용 보형물에 자외선을 조사하는 단계를 포함하는, 체내 삽입용 보형물의 코팅방법을 제공하는 것이다.

[12] 본 발명의 또 다른 목적은 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물을 제공하는 것이다.

[13]

발명의 효과

[14] 본 발명에 따른 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 코팅 조성물을 첨가하고 자외선을 조사하는 간단한 방법으로 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물을 제조할 수 있으며, 상기 가교된 폴리포스포릴콜린 코팅은 표면에 친수성을 부여할 뿐만 아니라 단백질 및 피막구축과 같은 부작용을 유발할 수 있는 섬유아세포의 접착을 현저히 감소시킬 수 있다. 또한 자극에도 벗겨지지 않는 코팅강도를 가져 체내 삽입 후 격렬한 움직임 등에도 벗겨지지 않으므로, 유방성형용 보형물과 같은, 부작용이 감소된 체내 삽입용

보형물의 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

[15]

도면의 간단한 설명

[16] 도 1은 본 발명에 따른 가교를 이용한 코팅방법(Crosslinked) 및 기존의 코팅방법(Normal) 을 개략적으로 나타낸 도이다.

[17] 도 2는 본 발명에 따른 가교를 이용한 코팅방법 및 기존의 코팅방법에 의해 제조된 표면 및 코팅되지 않은 표면(Noncoated)의 물 접촉각을 나타낸 도이다.

[18] 도 3은 본 발명에 따른 가교를 이용한 코팅방법 및 기존의 코팅방법에 의해 제조된 표면 및 코팅되지 않은 표면의 XPS에 의한 표면원소분석 결과를 나타낸 도이다.

[19] 도 4는 코팅되지 않은 표면 상에서의 BSA 흡착에 대한 본 발명에 따른 가교를 이용한 코팅방법 및 기존의 코팅방법에 의해 제조된 표면 상에서의 BSA 흡착률 감소를 나타낸 도이다.

[20] 도 5는 코팅되지 않은 표면 상에서의 BPF 흡착에 대한 본 발명에 따른 가교를 이용한 코팅방법 및 기존의 코팅방법에 의해 제조된 표면 상에서의 BPF 흡착률 감소를 나타낸 도이다.

[21] 도 6은 코팅되지 않은 표면 상에서의 세포(NIH-3T3) 흡착에 대한 본 발명에 따른 가교를 이용한 코팅방법 및 기존의 코팅방법에 의해 제조된 표면 상에서의 세포 흡착률 감소를 나타낸 도이다.

[22] 도 7은 H&E 염색하여 현미경으로 관찰한 랫트에 삽입된 보형물 상에 형성된 피막의 두께를 나타낸 도이다.

[23] 도 8은 보형물을 삽입한 랫트에서 4주 및 12주 후 세포질(cellularity) 및 혈관질(vascularity)을 측정된 결과를 나타낸 도이다.

[24] 도 9는 보형물을 삽입한 랫트에서 면역조직화학(immunohistochemistry) 분석을 통해 측정된 TGF- β , α -SMA(smooth muscle actin), 미엘로페록시다제(myeloperoxidase) 및 CD34 발현정도를 나타낸 도이다.

[25]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[26] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 체내 삽입용 보형물 코팅 조성물을 제공한다.

[27]

[28] 본 발명은 종래 광개시제에 자외선을 조사하여 형성되는 라디칼에 의한 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린의 중합 반응이 선형 포스포릴콜린 고분자를 형성하는 것이 착안하여 이에 가교제를 추가로 첨가하여 상기 선형 포스포릴콜린 고분자를 형성하는 대신에 서로 교차결합된 그물형의 고분자막을 형성하는 것이 특징이다. 상기 가교제에 의해 교차결합된 그물형 고분자막은

코팅강도가 향상되어 초음파 처리와 같은 강한 자극에도 손상되지 않는 것이 특징이다. 상기 선형 포스포릴콜린 고분자로 코팅한 보형물에서도 단백질 및/또는 세포의 부착성이 감소되어 유방성형 환자에서 발생할 수 있는 부작용인 구형구축을 감소시킬 수 있음이 보고된 바 있으나, 시간이 지남에 따라 신체의 움직임 및/또는 생체 내에서 물리적 자극(압력이나 뒤틀림)을 지속적으로 받게 되므로 코팅이 벗겨질 수 있고 이러한 경우 상기 코팅한 보형물에 의한 부작용 감소 효과는 보장할 수 없다. 따라서, 다소 강한 자극에도 손상되지 않는 강도를 갖는 코팅을 필요로 한다. 따라서, 이를 해결하기 위하여 가교제를 추가로 포함하는 조성물을 이용하여 그물형 고분자를 형성하도록하여 체내 삽입용 보형물을 코팅함으로써 종래 선형 고분자에 비해 강도가 증가된 코팅을 제공하는 것이 본 발명의 특징이다.

- [29] 본 발명의 용어, "체내 삽입용 보형물"은 간략히 "보형물"이라고도 하며, 손상 또는 결손된 생체 조직의 재건이나 대체, 미용을 위한 성형의 용도, 또는 치료를 위해 신체 내에 삽입하는 구조물로서, 일례로 고체 형태의 구조물 또는 유동성을 가진 밀폐된 주머니 형태의 구조물 등의 형태일 수 있다.
- [30] 본 발명의 코팅 조성물을 이용하여 코팅될 수 있는 체내 삽입용 보형물은 코팅 조성물의 일 성분인 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린이 아크릴레이트기의 C=C 결합을 포함하는 말단을 통해 보형물의 외부 표면에 공유결합할 수 있도록, 광개시체에 의해 상기 아크릴레이트의 C=C 결합을 포함하는 말단과 결합을 형성할 수 있는 라디칼을 제공할 수 있는 작용기를 포함하는 물질일 수 있다. 금속이나 친수성인 에틸렌계 재료를 제외한 당업계에 공지된 체내 삽입용 보형물에 사용되는 재료를 제한없이 사용할 수 있다. 예컨대, 상기 체내 삽입용 보형물의 외부 표면 재질은 폴리디메틸실록산계(polydimethylsiloxane; PDMS), 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite; HA), 폴리락트산계(polylactic acid; PLA), 폴리글리콜산계(polyglycolic acid; PGA), 폴리테트라플루오로에틸렌계(polytetrafluoroethylene; PTFE), 폴리에틸렌테레프탈레이트계(polyethylene terephthalate; PET), 폴리프로필렌계(polypropylene), 폴리아미드계(polyamides), 폴리아세탈계(polyacetal), 폴리에스테르계(polyester) 또는 폴리메틸메타크릴레이트계(polymethyl metacrylate) 소재를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [31] 바람직하게, 상기 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린은 메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(MPC) 또는 아크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(APC)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이는 구체적인 화학식에 한정되는 것은 아니며, 어떠한 형태로 연결되던 포스포릴콜린 또는 인과 질소를 포함하는 양쪽성 이온을 포함하는 메타크릴레이트를 포함한 아크릴레이트 계열의 단량체를 제한없이 포함한다.

[32]

- [33] 본 발명의 용어 "광개시제(photoinitiator)"는 빛을 받아 라디칼을 형성할 수 있는 물질이다. 따라서, 상기 광개시제에 빛을 조사하여 라디칼을 형성함으로써 라디칼 중합화 반응(radical polymerization)을 유발할 수 있으며, 이때, 빛은 바람직하게 자외선일 수 있다. 상기 라디칼 중합화 반응은 자유 라디칼의 연속적인 첨가로 고분자를 형성하는 중합방법으로, 상기 라디칼은 일반적으로 별도의 개시제 분자에 의해 다양한 기전을 통해 형성될 수 있다.
- [34] 일단 반응이 개시되면, 형성된 라디칼은 이중결합을 포함하는 고분자 단량체로부터 파이결합 전자 하나를 이용하여 안정한 단일결합을 형성하여 상기 이중결합은 단일결합으로 전환되면서 라디칼과 결합을 형성하지 않은 다른 탄소에 여분의 전자를 포함하는 새로운 라디칼을 형성한다. 상기 형성된 새로운 라디칼을 통해 전술한 과정을 반복하면서 고분자 사슬을 성장시킬 수 있다.
- [35] 바람직하게, 상기 광개시제는 벤조페논, 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile; AIBN) 또는 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논(2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone; DMPA)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [36] 바람직하게, 상기 가교제는 디펜타에리트리톨 펜타아크릴레이트, 디펜타에리트리톨 헥사아크릴레이트, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트, 알릴 메타크릴레이트, 아세토아세톡시에틸 메타크릴레이트, 이소시아나토에틸 메타크릴레이트, 이소부틸메타크릴레이트, 노르말부틸메타크릴레이트 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [37] 바람직하게, 본 발명에 따른 코팅 조성물은 상기 광개시제를 포스포릴콜린 단량체에 대해 0.01 내지 0.2 몰%로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [38] 바람직하게, 본 발명에 따른 코팅 조성물은 상기 가교제를 포스포릴콜린 단량체에 대해 0.01 내지 2.0 몰%로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [39] 상기 광개시제 및/또는 가교제의 사용량이 상기 범위의 하한보다 낮은 경우 즉, 0.01 몰% 미만인 경우, 표면에서 생성되는 고분자의 양 예컨대, 고분자 가닥의 수 및/또는 각 고분자 가닥의 길이(분자량)이 현저히 감소하여 MPC가 보형물의 표면을 골고루 충분히 커버하지 못하거나 가교결합이 충분히 수행되지 못하여 원하는 물성을 나타내지 못하거나 원하는 코팅강도를 얻지 못하고 세척과정에서 벗겨질 수 있다. 한편, 상기 광개시제 및/또는 가교제의 사용량이 상기 범위의 상한보다 높은 경우 즉, 광개시제의 함량이 0.2 몰%를 초과하거나 가교제의 함량이 2.0 몰%를 초과하는 경우, 과도한 교차결합으로 보형물이 원하는 탄성을 갖지 못하고 지나치게 경화될 수 있으며, 불필요한 시료의 낭비를 초래할 수 있다.
- [40]
- [41] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 체내 삽입용 보형물에 본 발명에 따른 코팅

조성물을 가하는 단계; 및 상기 코팅 조성물을 가한 체내 삽입용 보형물에 자외선을 조사하는 단계를 포함하는, 체내 삽입용 보형물의 코팅방법을 제공한다.

[42] 바람직하게, 체내 삽입용 보형물의 표면이 고무 코팅될 수 있도록 상기 코팅 조성물이 보형물 표면에 고무 접촉할 수 있도록 가한 후 자외선을 조사할 수 있다.

[43]

[44] 또 다른 양태로서, 본 발명은 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물을 제공한다.

[45] 상기 체내 삽입용 보형물의 정의 및 특성은 전술한 바와 같다.

[46] 바람직하게, 보형물의 표면에 본 발명에 따른 코팅 조성물을 가한 후 가교반응시켜 제조할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 가교반응은 당업계에 공지된 방법을 제한없이 사용하여 수행할 수 있다. 예컨대, 상기 가교반응은 자외선을 조사하여 수행할 수 있다.

[47] 바람직하게, 상기 체내 삽입용 보형물은 손상 또는 결손된 생체 조직의 재건이나 대체 용도, 미용을 위한 성형의 용도, 또는 치료를 위해 용도로 사용될 수 있으며, 예컨대 유방 확대 또는 재건용일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[48] 예컨대, 본 발명에 따른 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 유방성형용 보형물은 단백질 및 섬유아세포의 흡착이 현저히 감소되어 구형구축 등의 부작용 유발 가능성을 낮출 수 있으며, 증가된 코팅강도를 가지므로 강한 자극에도 코팅이 벗겨지지 않으므로 격렬한 움직임에도 안정하여 시간이 지나도 코팅의 벗겨짐 등에 의한 기능저하에 대한 우려가 없다.

[49]

발명의 실시를 위한 형태

[50] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[51]

[52] **실시예 1: 가교된 PMPC로 코팅된 PDMS의 제조**

[53]

[54] 광개시제로서 벤조페논 10 g/L 및 가교제로서 디펜타에리스리톨 펜타(또는 헥사)아크릴레이트(dipentaerythritol penta(or hexa)acrylate)를 포함하는 개시제 용액 및 고분자 단위체로서 0.50 M

메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(methacryloyloxyethyl phosphorylcholine;

MPC) 및 가교제로서 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트(ethylene glycol

dimethacrylate; EGDMA)를 포함하는 고분자 단위체 용액을 코팅하고자하는

실리콘(폴리디메틸실록산, polydimethylsiloxane; PDMS) 재질의 보형물에 가하고

라디칼 중합 반응을 통해 코팅될 수 있도록 15 cm 거리에서 자외선을 15분간 조사하였다. 모든 광개시제 용액은 가교제의 종류 및 존재여부에 무관하게 아세톤을 용매로 사용하여 제조하였으며, 모든 MPC 용액은 가교제의 종류 및 존재여부에 무관하게 탈이온수를 용매로 사용하여 제조하였다. 필요에 따라 단량체 용액 내의 산소를 제거하였다. 상기 용액의 조성을 대조군으로 사용한 가교시키지 않는 코팅방법에 사용되는 용액의 조성 및 함께 하기 표 1에 나타내었다. 구체적으로, 상기 가교제 디펜타에리스리톨 펜타(또는 헥사)아크릴레이트 및 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트는 각각 사용한 고분자 단위체 MPC에 대해 0.5 몰% 및 1 몰% 비율로 사용하였다. 상기 코팅된 보형물은 이후 분석에 사용하기 전 초음파로 10분동안 2회 처리하여 세척하여 여분의 반응물을 제거하였다. 상기 초음파를 이용한 세척방법은 일반적으로 사용하는 세척방법에 비해 다소 과격한 방법으로, 생체 내 이식 후 움직임 등에 의한 코팅의 벗겨짐 등을 모방하기 위하여 이와 같은 다소 강력한 세척방법을 사용하였다.

[55]

[56] **비교예 1:PMPC로 코팅된 PDMS의 제조**

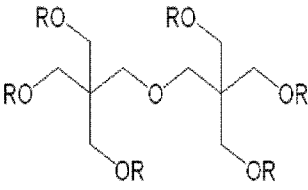
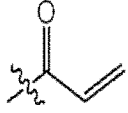
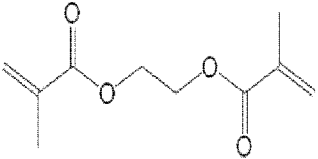
[57]

[58] 상기 본 발명에 따른 개시제를 이용하여 제조한 가교된 PMPC 코팅에 의한 효과를 확인하기 위하여, 개시제 용액 및 고분자 단위체 용액에 개시제를 포함하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 실리콘 보형물을 코팅하였다. 각 용액의 조성은 하기 표 1에 나타내었다. 라디칼 반응을 위한 조건 및 세척방법도 표 1에 함께 나타내었다.

[59]

[60] 표 1

[Table 1]

		기존 코팅 방법	가교를 이용한 새로운 코팅 방법
개시제 용액의 조성	개시제: 벤조페논	10 g/L	10 g/L
	가교제: 디펜타에리스리톨 펜타-/헥사-아크릴레이트  R = H 또는 	사용 안함	0.5 mol% to MPC
고분자를 이루는 단위체 용액의 조성	단위체: MPC	0.50 M	0.50 M
	가교제: 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 	사용 안함	1 mol% to MPC
UV 조사 시간		15 분	
UV 조사 거리		15 cm	
분석 전 세척 조건		초음파처리 10 분 X 2	

[61]

[62] 실험 예 1: 물 접촉각 측정

[63]

[64] 상기 실시예 1(Crosslinked) 및 비교예 1(Normal)을 통해 제조한 가교된 또는 비가교된 PMPC로 코팅된 PDMS 보형물 표면의 친수성 변화를 물 접촉각 측정을 통해 확인하였다. 음성대조군으로는 코팅하지 않은 PDMS(Noncoated)를 사용하였다. 구체적으로, 동적 물 접촉각 측정 방법(dynamic water contact angle measurement) 중 captive drop method를 이용하여 전진각(advancing contact angle) 및 후진각(receding contact angle)을 측정하였다. 전진각은 바늘을 이용하여 표면 위에 탈이온수의 양을 0 μl에서 6 μl로 증가시켰을 때 표면과 물방울이 이루는 각을 측정하여 얻었으며, 후진각은 표면 위의 탈이온수의 양을 6 μl에서 3 μl로 감소시켰을 때 표면과 물방울이 이루는 각을 측정하여 얻었다. 상기 전진각은 표면의 소수성을, 후진각은 표면의 친수성을 비교적 잘 나타내는 수치이며, 본 발명에 있어서 전진각에 비해 후진각의 변화량이 크므로 후진각의 변화를 통해 표면의 친수성에 대한 정보를 획득하였다. 획득한 영상과 이로부터 결정된 물 접촉각을 도 2에 나타내었다.

[65] 도 2에 나타난 바와 같이, 음성대조군으로 사용한 코팅되지 않은 PDMS는 높은

강한 소수성을 띠므로 전진각과 후진각 모두에서 높은 물 접촉각을 나타내었으나, PMPC로 코팅한 표면에서 현저히 감소하였으며, 가교된 PMPC로 코팅한 표면에서는 보다 더 감소하였다. 즉, PMPC 코팅에 의해 친수성을 띠게 되며, 이를 가교시킨 경우 보다 더 친수성을 띠게 됨을 확인하였다.

[66]

[67] **실험예 2: XPS를 이용한 표면 원소 분석**

[68]

[69] 상기 실험예 1을 통해 확인한 물 접촉각 변화 즉, 친수성 정도의 변화가 포스포릴콜린기의 도입에 의한 것임을 확인하기 위하여 XPS를 이용한 표면 원소 분석을 실시하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[70]

도 3에 나타난 바와 같이, 가교된 PMPC로 코팅한 표면은 코팅되지 않은 PDMS에 비해 산소함량은 동일 수준으로 유지하는 한편, 탄소 및/또는 규소의 비율은 현저히 감소되었다. 구체적으로 탄소피크에 있어서, 메틸렌 및/또는 메틸에 대한 피크가 크게 감소하는 한편, -C-O- 및 -C=O 결합에 대한 피크가 형성되기 시작하였다. 나아가 코팅되지 않은 PDMS에서는 검출되지 않았던 질소 및 인의 함량은 크게 증가하였다. 이를 가교된 PMPC로 코팅한 표면에서 측정값의 현저한 감소를 나타낸 상기 물 접촉각에 대한 결과와 비교하였을 때, 상기 물 접촉각의 감소 즉, 친수성의 증가는 표면에서 상대적으로 전기음성도가 높은 산소, 질소 및/또는 인의 함량 증가를 나타내는 것과 일치하였다. 이는 또한 이들 원소를 포함하는 포스포릴콜린기의 함량 증가를 나타내는 것이다.

[71]

한편, 가교되지 않은 PMPC로 코팅한 표면의 경우 질소 및/또는 인 피크가 현저하게 나타나지 않는 것으로부터 이는 초음파를 이용한 강한 세척에 의해 상당부분 코팅이 손상되었거나 가교제에 의해 표면에 코팅되는 고분자의 양이 증가하는 효과를 고려하지 않기 때문인 것으로 유추되었다. 이는 본 발명에 따른 가교된 PMPC는 가교에 의해 강한 자극에도 코팅이 손상되지 않음을 나타내는 것이다.

[72]

[73] **실험예 3: 단백질의 흡착 정도 측정**

[74]

[75] 상기 실시예 1(Crosslinked) 및 비교예 1(Normal)을 통해 제조한 가교된 또는 비가교된 PMPC로 코팅된 PDMS 보형물 표면에 대한 단백질의 흡착을 BCA 에세이를 통해 확인하였다. 음성대조군으로는 코팅하지 않은 PDMS(Noncoated)를 사용하였다. 상기 단백질로는 BSA(bovine serum albumin)와 BPF(bovine plasma fibrinogen)를 사용하였다. 코팅되지 않은 PDMS, PMPC로 코팅된 PDMS 및 가교된 PMPC로 코팅된 PDMS를 각각 4.5 mg/ml 농도의 BSA 또는 0.3 mg/ml 농도의 BPF와 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후 각 조건에서 PDMS를 깨끗한 DPBS 완충액으로 37°C에서 200 rpm으로 1분씩 2회 처리하여 부드럽게 세척하였다. 다음으로 표면에 흡착된 단백질의 양을 정량하기 위하여

BCA 에세이를 수행하였다. 구체적으로 Thermo Scientific 사의 BCA 키트를 사용하였으며, 키트에 포함되어 있는 시료 A, 시료 B 및 시료 C를 각각 25:24:1의 부피비로 혼합하여 에세이 용액을 제조하였다. 상기 세척한 각각의 PDMS를 신선한 DPBS 완충액에 담그고 완충액과 동일한 양의 에세이 용액을 첨가하여 60°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후 570 nm에서 흡광도를 측정하여 표면에 흡착된 단백질의 상대적인 양을 측정하였다. 그 결과를 각각 도 4 및 5에 나타내었다.

- [76] 도 4 및 5에 나타난 바와 같이, PDMS 표면에 대한 BSA의 흡착은 코팅되지 않은 표면에 비해 PMPC로 코팅된 표면에서 24%의 감소 및 가교된 PMPC로 코팅된 표면에서 33%의 감소를 나타내었으며, PDMS 표면에 대한 BPF의 흡착은 코팅되지 않은 표면에 비해 PMPC로 코팅된 표면에서 45%의 감소 및 가교된 PMPC로 코팅된 표면에서 62%의 감소를 나타내었다. 즉, BSA 및 BPF 모두에 대해 코팅되지 않은 표면에 비해서는 PMPC가 코팅된 표면에서 흡착이 감소하였으며, 특히 가교된 PMPC로 코팅된 표면에서는 보다 현저한 단백질 흡착 감소가 확인되었다.

[77]

[78] 실험예 4: 세포의 흡착 정도 측정

[79]

- [80] 피막구축(capsular contracture)이 섬유아세포의 과다증식 및 이에 따른 콜라겐 형성 등과 밀접하게 연관되어 있음에 착안하여, 상기 실시예 1(Crosslinked) 및 비교예 1(Normal)을 통해 제조한 가교된 또는 비가교된 PMPC로 코팅된 PDMS에 섬유아세포 NIH 3T3 세포를 배양하여 세포 흡착정도를 확인하였다. 상기 NIH-3T3 세포는 5% 이산화탄소를 함유한 37°C에서 10% FBS를 포함하는 DMEM 배지에 배양하였다. 각각의 1.5 cm 지름의 PDMS 당 30,000개의 세포를 분주하여 5% 이산화탄소를 함유한 37°C에서 45시간 동안 배양한 후 신선한 DMEM 배지(10% FBS 함유)로 가볍게 세척한 후 CCK 에세이를 수행하였다. CCK 용액은 도진도사의 제품을 사용하였으며, 세척한 각각의 PDMS를 신선한 DMEM 배지(10% FBS 함유)에 담그고 배지 부피의 10%에 해당하는 양의 CCK 용액을 첨가한 후 5% 이산화탄소를 함유한 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션하고 450 nm에서 흡광도를 측정하여 표면에 흡착된 세포의 상대적인 양을 측정하여, 그 결과를 도 6에 나타내었다.

- [81] 도 6에 나타난 바와 같이, 코팅되지 않은 PDMS에 비해 PMPC 코팅된 표면에서 섬유아세포의 표면 흡착이 현저히 감소(39% 감소)되는 것을 확인하였다. 나아가, 가교된 PMPC로 코팅된 PDMS 상에서는 보다 현저한 세포 흡착 감소(69% 감소)가 확인되었다. 따라서, 성형 후 섬유아세포의 과다증식 등에 의한 피막구축과 같은 부작용을 현저히 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 상기 실시예 1에 개시한 바와 같이, 본 발명에 따른 가교된 PMPC로 코팅한 PDMS는 강한 자극에도 코팅상태를 유지할 수 있으므로, 성형 후 격렬한 운동이나 시간의

흐름에도 코팅상태를 유지함으로써 코팅의 벗겨짐으로 인한 부작용을 감소시킬 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

[82]

[83] **실험예 5: 생체 내 피막생성 정도 측정**

[84]

[85] 표면을 PMPC로 코팅한 PDMS 블록과 대조군으로서 표면처리하지 않은 PDMS 블록을 각각 Sprague-Dawley 랫트 등 좌측 및 우측에 삽입하여 1개월 및 3개월 동안 키운 후 생체 내에서의 반응을 관찰하였다. 먼저, 보형물 표면을 둘러싸며 형성된 피막의 두께를 측정하였다. H&E 염색하여 현미경으로 피막의 두께를 관찰하고 그 결과를 도 7에 나타내었다. 도 7에 나타난 바와 같이, 체내 삽입된 보형물의 표면에 형성된 피막의 두께는 PMPC로 코팅한 PDMS 블록을 삽입한 경우 대조군에 비해 1개월 및 3개월에서 모두 보다 얇은 것을 확인하였다. 이와 같은 PMPC로 코팅한 보형물 상에서 피막 형성의 감소는 상기 코팅에 의해 이물반응이 감소하였음을 나타내는 것이다. 나아가, 세포질(cellularity) 및 혈관질(vascularity)을 측정하여 도 8에 나타내었으며, 면역조직화학(immunohistochemistry) 분석을 통해 TGF- β , α -SMA(smooth muscle actin), 미엘로페록시다제(myeloperoxidase) 및 CD34 발현정도를 측정하여 도 9에 나타내었다.

[86]

그 결과, PMPC로 코팅한 PDMS를 삽입한 경우, 대조군에 비해 염증세포수가 현저히 낮았으며, 염증수치의 표지 값인 미엘로페록시다제 수준 역시 1개월 및 3개월 경과한 경우 모두에서 현저히 낮은 값을 나타내었다. 또한 염증반응 및 섬유조직 형성의 척도인 TGF- β 와 α -SMA는 각각 1개월 및 3개월 경과하였을 때 대조군에 비해 현저히 감소된 수치를 나타내었으며, 이는 피막생성의 시간 배열상 조직의 염증반응이 감소함으로써 섬유조직의 생성이 감소하는 순서와 부합하는 결과이다. 반면, 혈관신생 지표인 CD34의 발현 수준에 대해서는 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 이는 이물반응과 혈관신생 간의 관련성이 적음을 나타내는 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 광개시제, 가교제 및 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린(phosphorylcholine; PC) 단량체를 포함하는 체내 삽입용 보형물 코팅 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 아크릴레이트기를 갖는 포스포릴콜린은 메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(MPC) 또는 아크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(APC)인 것인 코팅 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 광개시제는 벤조페논, 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile; AIBN) 및 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논(2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone; DMPA)로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 코팅 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 가교제는 디펜타에리트리톨 펜타아크릴레이트, 디펜타에리트리톨 헥사아크릴레이트, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트, 알릴 메타크릴레이트, 아세토아세톡시에틸 메타크릴레이트, 이소시아나토에틸 메타크릴레이트, 이소부틸메타크릴레이트, 노르말부틸메타크릴레이트 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 코팅 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 광개시제는 포스포릴콜린 단량체에 대해 0.01 내지 0.2 몰%로 포함하는 것인 코팅 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 가교제는 포스포릴콜린 단량체에 대해 0.01 내지 2.0 몰%로 포함하는 것인 코팅 조성물.
- [청구항 7] 체내 삽입용 보형물에 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 기재된 코팅 조성물을 가하는 단계; 및 상기 코팅 조성물을 가한 체내 삽입용 보형물에 자외선을 조사하는 단계를 포함하는, 체내 삽입용 보형물의 코팅방법.
- [청구항 8] 가교된 폴리포스포릴콜린으로 코팅된 체내 삽입용 보형물.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 체내 삽입용 보형물의 외부 표면 재질은 폴리디메틸실록산계(polydimethylsiloxane; PDMS), 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite; HA),

폴리락트산계(polylactic acid; PLA), 폴리글리콜산계(polyglycolic acid; PGA), 폴리테트라플루오로에틸렌계(polytetrafluoroethylene; PTFE), 폴리에틸렌테레프탈레이트계(polyethylene terephthalate; PET), 폴리프로필렌계(polypropylene), 폴리아미드계(polyamides), 폴리아세탈계(polyacetal), 폴리에스테르계(polyester) 및 폴리메틸메타크릴레이트계(polymethyl metacrylate) 소재로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 체내 삽입용 보형물.

[청구항 10]

제8항에 있어서,

보형물의 표면에 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 기재된 코팅 조성물을 가한 후 가교반응시켜 제조한 것이 특징인 체내 삽입용 보형물.

[청구항 11]

제8항에 있어서,

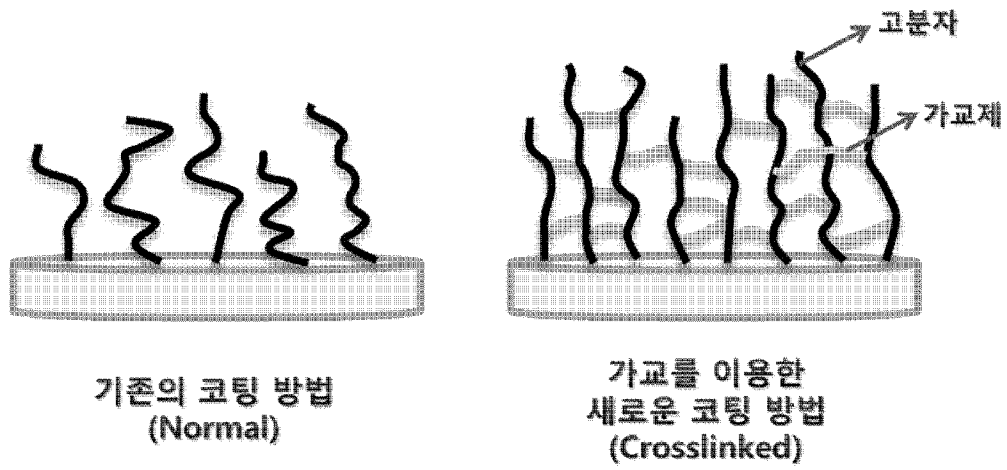
생체조직 재건 또는 대체를 위한 치료용 또는 미용을 위한 성형용인 것인 체내 삽입용 보형물.

[청구항 12]

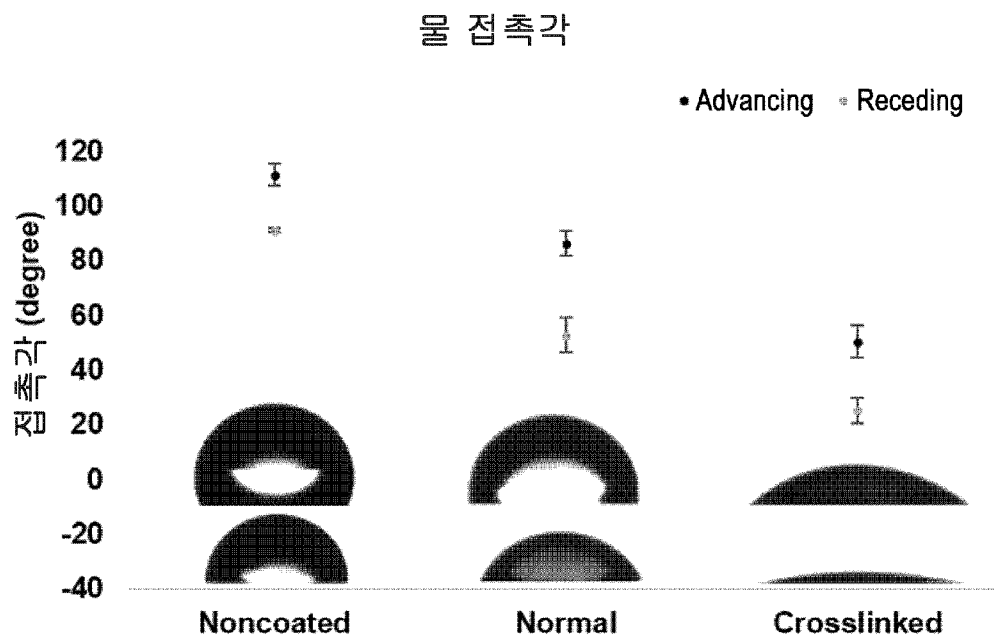
제11항에 있어서,

유방 확대 또는 재건용인 것인 체내 삽입용 보형물.

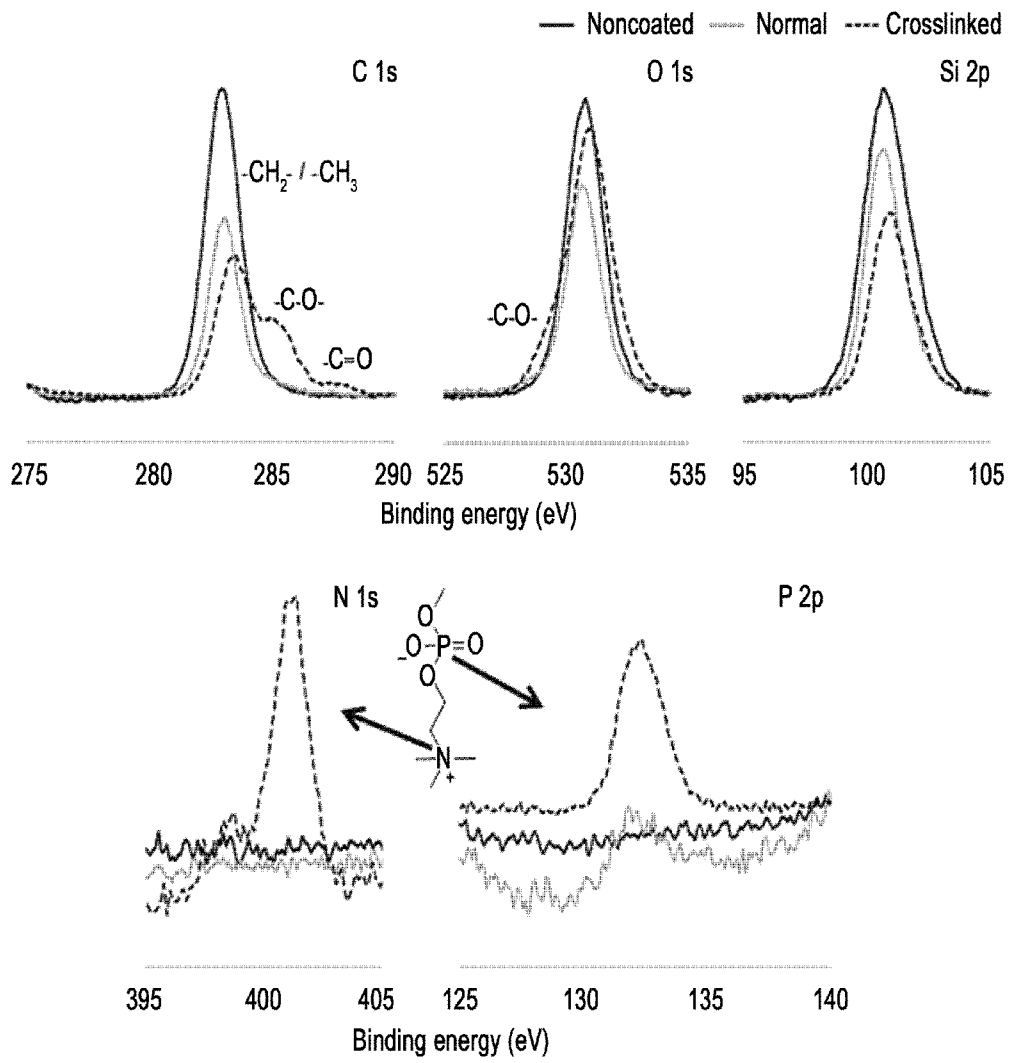
[Fig. 1]



[Fig. 2]

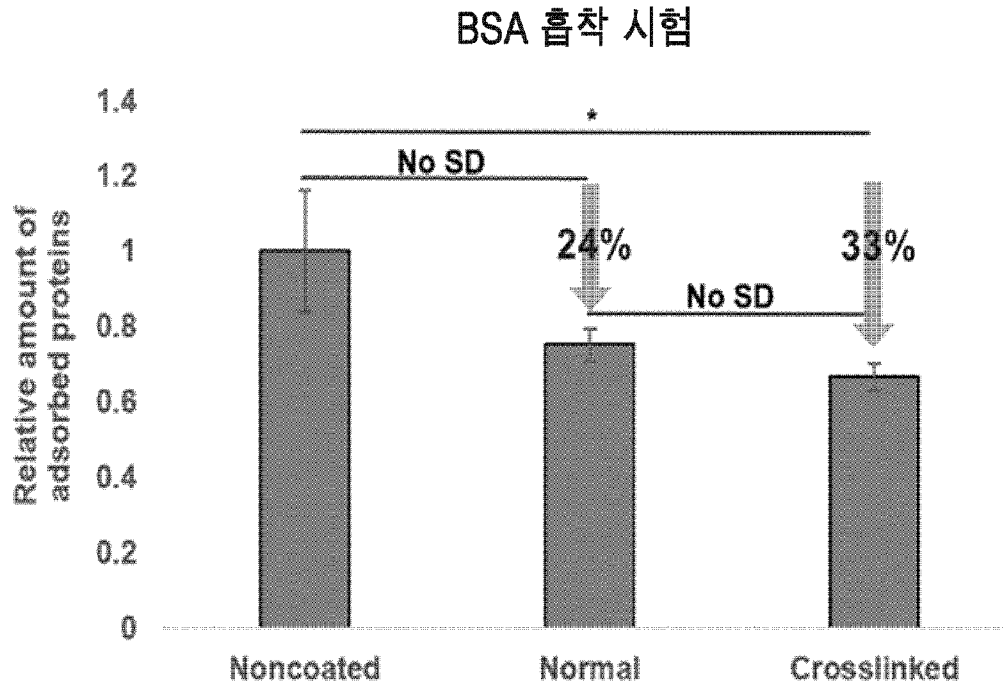


[Fig. 3]



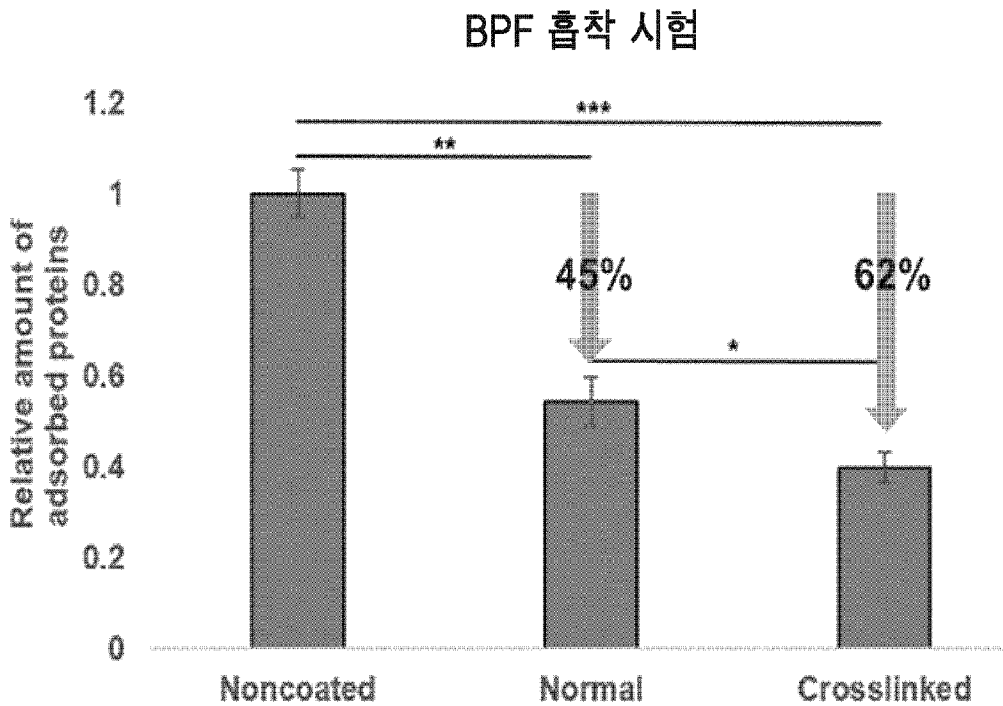
[Fig. 4]

- BSA ; 4.5 mg/mL
- 1 h incubation at 37 °C
- BCA assay



[Fig. 5]

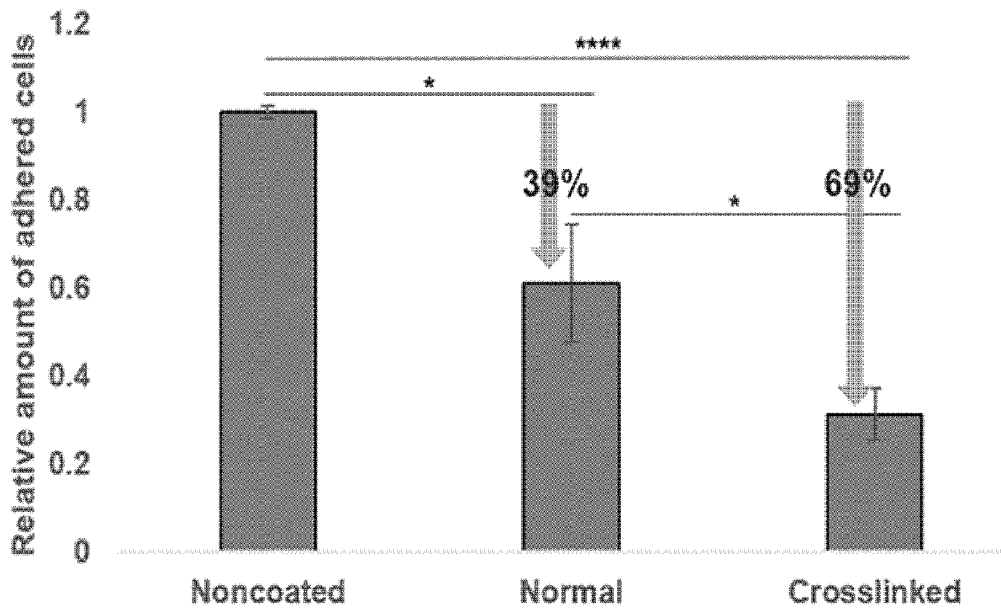
- BPF ; 0.3 mg/mL
- 1 h incubation at 37 °C
- BCA assay



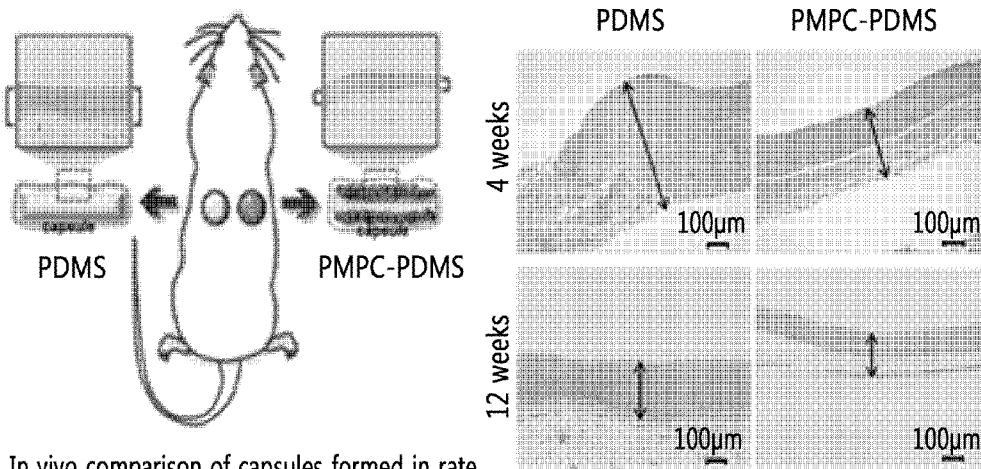
[Fig. 6]

- NIH-3T3 : mouse fibroblasts
- 30,000 cells/well
- 45 h incubation at 37 °C, 5% CO₂
- CCK assay

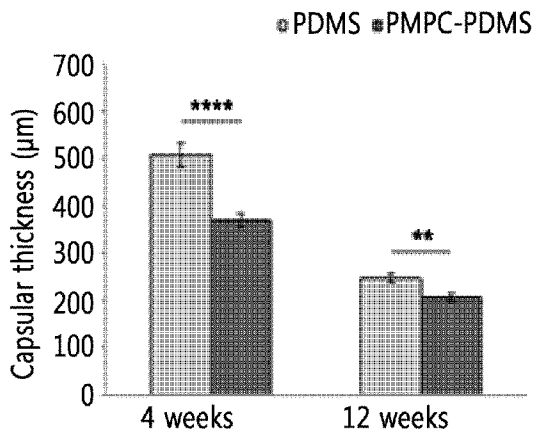
NIH-3T3 흡착 시험



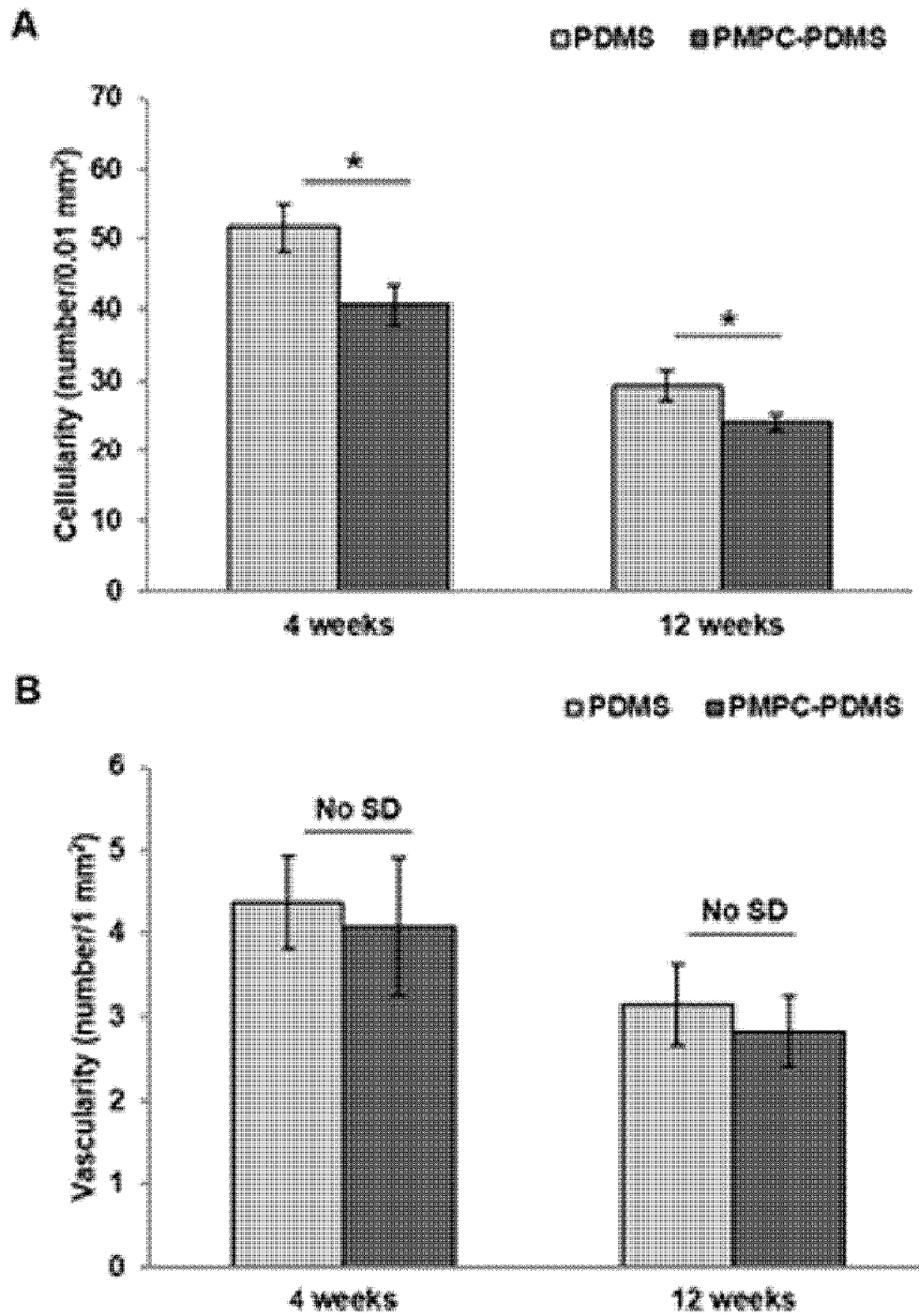
[Fig. 7]



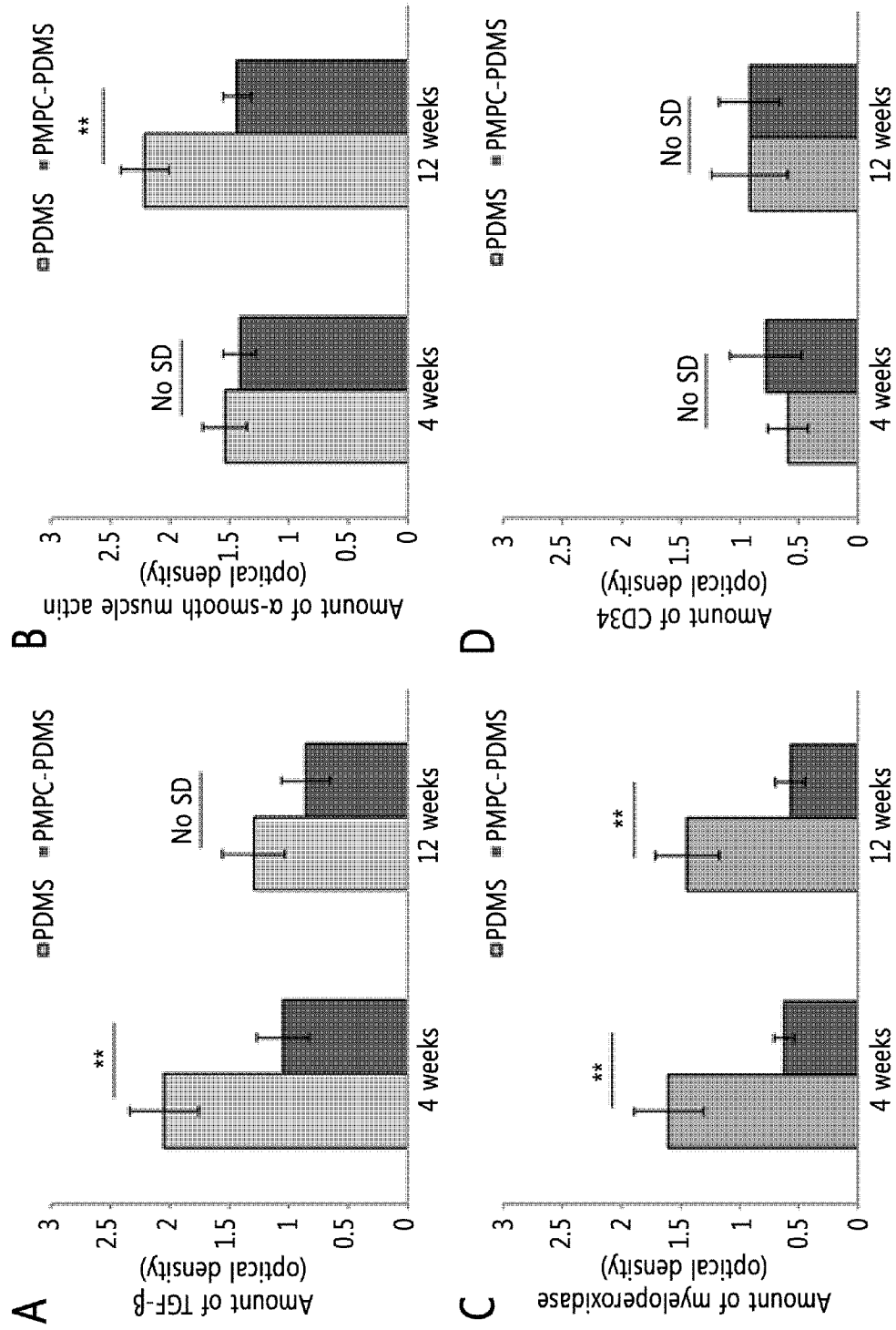
In vivo comparison of capsules formed in rate



[Fig. 8]



[Fig. 9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/003879**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61L 27/34(2006.01)i, A61L 27/32(2006.01)i, A61F 2/12(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L 27/34; A61L 27/30; A61F 2/06; A61K 47/32; A61K 47/30; A61L 27/56; A61L 27/42; A61L 27/32; A61F 2/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: phosphorylcholine, photo initiator, crosslinking agent, polydimethylsiloxane, PMPC, PDMS, prosthesis, breast, breast, implant

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GODA, T. et al., "Biomimetic phosphorylcholine polymer grafting from polydimethylsiloxane surface using photo-induced polymerization", Biomaterials, vol. 27, pages 5151-5160, 2006 See abstract; page 5152, column 2, experimental section; page 5154, columns 1-2, results and discussion; figure 1.	1-12
Y	WO 2011-086537 A2 (G&G BIOTECHNOLOGY, LTD.) 21 July 2011 See abstract; claims 1, 19, 35.	1-12
A	WO 03-030940 A1 (UNIVERSITY OF FLORIDA, et al.) 17 April 2003 See the entire document.	1-12
A	US 2005-0266038 A1 (GLAUSER, T. et al.) 01 December 2005 See the entire document.	1-12
A	KR 10-2006-0015624 A (BLUE MEMBRANES GMBH.) 17 February 2006 See the entire document.	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

15 JULY 2015 (15.07.2015)

Date of mailing of the international search report

17 JULY 2015 (17.07.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
 Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/003879

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2011-086537 A2	21/07/2011	EP 2525839 A2	28/11/2012
		KR 10-2012-0123093 A	07/11/2012
		US 2012-0277860 A1	01/11/2012
		WO 2011-086537 A3	22/09/2011
WO 03-030940 A1	17/04/2003	US 2005-0079365 A1	14/04/2005
US 2005-0266038 A1	01/12/2005	EP 1755699 A1	28/02/2007
		JP 2008-500104 A	10/01/2008
		WO 2005-118018 A1	15/12/2005
KR 10-2006-0015624 A	17/02/2006	AU 2004-238026 A1	25/11/2004
		AU 2004-238517 A1	25/11/2004
		AU 2004-238556 A1	25/11/2004
		AU 2004-243503 A1	09/12/2004
		EP 1626749 A2	22/02/2006
		EP 1626749 B1	08/10/2008
		EP 1626752 A2	22/02/2006
		EP 1626816 A2	22/02/2006
		EP 1626816 B1	09/09/2009
		EP 1626930 A2	22/02/2006
		EP 1626930 B1	21/04/2010
		EP 1982772 A1	22/10/2008
		EP 2033666 A2	11/03/2009
		JP 2006-528931 A	28/12/2006
		JP 2007-502184 A	08/02/2007
		JP 2007-502708 A	15/02/2007
		JP 2007-504920 A	08/03/2007
		KR 10-2006-0003100 A	09/01/2006
		KR 10-2006-0009934 A	01/02/2006
		KR 10-2006-0015252 A	16/02/2006
		US 2005-0079200 A1	14/04/2005
		US 2005-0079201 A1	14/04/2005
		US 2005-0079356 A1	14/04/2005
		US 2007-0013094 A1	18/01/2007
		US 2008-0118649 A1	22/05/2008
		US 7371425 B2	13/05/2008
		WO 2004-101017 A2	25/11/2004
		WO 2004-101017 A3	03/03/2005
		WO 2004-101177 A2	25/11/2004
		WO 2004-101177 A3	03/03/2005
		WO 2004-101433 A2	25/11/2004
		WO 2004-101433 A3	03/03/2005
WO 2004-105826 A2	09/12/2004		
WO 2004-105826 A3	23/06/2005		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61L 27/34(2006.01)i, A61L 27/32(2006.01)i, A61F 2/12(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61L 27/34; A61L 27/30; A61F 2/06; A61K 47/32; A61K 47/30; A61L 27/56; A61L 27/42; A61L 27/32; A61F 2/12

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 폴리포스포릴콜린, 광개시제, 가교제, 폴리디메틸실록산, PMPC, PDMS, 보형물, 유방, 가슴, 임플란트



C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	GODA, T. 등, "Biomimetic phosphorylcholine polymer grafting from polydimethylsiloxane surface using photo-induced polymerization", Biomaterials, 27권, 페이지 5151-5160, 2006년 요약; 페이지 5152, 컬럼 2, Experimental section; 페이지 5154, 컬럼 1-2, Results and discussion; 도면 1 참조.	1-12
Y	WO 2011-086537 A2 (G&G BIOTECHNOLOGY, LTD.) 2011.07.21 요약; 청구항 1, 19, 35 참조.	1-12
A	WO 03-030940 A1 (UNIVERSITY OF FLORIDA, 등) 2003.04.17 전문 참조.	1-12
A	US 2005-0266038 A1 (GLAUSER, T. 등) 2005.12.01 전문 참조.	1-12
A	KR 10-2006-0015624 A (블루 멤브레인스 제엠베하) 2006.02.17 전문 참조.	1-12

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2015년 07월 15일 (15.07.2015)	국제조사보고서 발송일 2015년 07월 17일 (17.07.2015)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 한인호 전화번호 +82-42-481-3362 
---	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2011-086537 A2	2011/07/21	EP 2525839 A2	2012/11/28
		KR 10-2012-0123093 A	2012/11/07
		US 2012-0277860 A1	2012/11/01
		WO 2011-086537 A3	2011/09/22
WO 03-030940 A1	2003/04/17	US 2005-0079365 A1	2005/04/14
US 2005-0266038 A1	2005/12/01	EP 1755699 A1	2007/02/28
		JP 2008-500104 A	2008/01/10
		WO 2005-118018 A1	2005/12/15
KR 10-2006-0015624 A	2006/02/17	AU 2004-238026 A1	2004/11/25
		AU 2004-238517 A1	2004/11/25
		AU 2004-238556 A1	2004/11/25
		AU 2004-243503 A1	2004/12/09
		EP 1626749 A2	2006/02/22
		EP 1626749 B1	2008/10/08
		EP 1626752 A2	2006/02/22
		EP 1626816 A2	2006/02/22
		EP 1626816 B1	2009/09/09
		EP 1626930 A2	2006/02/22
		EP 1626930 B1	2010/04/21
		EP 1982772 A1	2008/10/22
		EP 2033666 A2	2009/03/11
		JP 2006-528931 A	2006/12/28
		JP 2007-502184 A	2007/02/08
		JP 2007-502708 A	2007/02/15
		JP 2007-504920 A	2007/03/08
		KR 10-2006-0003100 A	2006/01/09
		KR 10-2006-0009934 A	2006/02/01
		KR 10-2006-0015252 A	2006/02/16
		US 2005-0079200 A1	2005/04/14
		US 2005-0079201 A1	2005/04/14
		US 2005-0079356 A1	2005/04/14
		US 2007-0013094 A1	2007/01/18
		US 2008-0118649 A1	2008/05/22
		US 7371425 B2	2008/05/13
		WO 2004-101017 A2	2004/11/25
		WO 2004-101017 A3	2005/03/03
		WO 2004-101177 A2	2004/11/25
		WO 2004-101177 A3	2005/03/03
		WO 2004-101433 A2	2004/11/25
		WO 2004-101433 A3	2005/03/03
		WO 2004-105826 A2	2004/12/09
WO 2004-105826 A3	2005/06/23		