



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0039855
(43) 공개일자 2018년04월19일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C08L 63/08</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
 <i>A61L 27/54</i> (2006.01) <i>A61L 27/56</i> (2006.01)
 <i>B29C 67/00</i> (2017.01) <i>B33Y 80/00</i> (2015.01)
 <i>C08K 5/053</i> (2006.01) <i>C08K 5/09</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C08L 63/08</i> (2013.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-0131120
 (22) 출원일자 2016년10월11일
 심사청구일자 2017년08월22일</p> | <p>(71) 출원인
 인천대학교 산학협력단
 인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)</p> <p>(72) 발명자
 심민석
 경기도 구리시 동구릉로30번길 4-6</p> <p>(74) 대리인
 차준용</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **바이오 3D 프린팅 지지체용 원료, 및 이를 이용한 3차원 지지체의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 바이오 3D 프린팅 지지체용 원료에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 녹는점 및 분자량이 낮은 천연 유래의 특정 지방산 및 지방 알코올(상변화 물질)을 바이오 3D 프린팅 기술에 의해 제조되는 조직공학용 지지체(스캐폴드)의 원료로 사용함으로써, 무독성, 우수한 생체적합성 및 세포부착성을 구현하고, 특히 체온과 비슷한 온도에서 쉽게 상변화가 일어나 공정의 단순화 및 세포 내지 성장인자의 혼입을 가능하게 하는, 새로운 형태의 바이오 3D 프린팅용 조직공학용 지지체 원료, 이를 이용한 3차원 지지체의 제조방법, 및 이에 따라 제조된 3D 프린팅 3차원 지지체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61L 27/54 (2013.01)

A61L 27/56 (2013.01)

B29C 64/112 (2017.08)

B33Y 70/00 (2013.01)

B33Y 80/00 (2013.01)

C08K 5/053 (2013.01)

C08K 5/09 (2013.01)

A61L 2300/22 (2013.01)

C08L 2203/02 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나 이상을 포함하고,

상기 지방산 및 지방 알코올은 녹는점이 35 ~ 45℃로서 상온에서 고체인 상변화 물질(Phase change material)이며,

바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체(Scaffold)의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 지방산은 라우르산(Dodecanoic acid)인 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 지방 알코올은 1-테트라데칸올(1-tetradecanol)인 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 원료는 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나만을 포함하는 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 원료는 지방산 및 지방 알코올을 모두 포함하며,

상기 지방산 및 지방 알코올은 1:9 ~ 9:1의 중량비로 혼합된 것임을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나 이상 외에, 합성 고분자가 더 포함된 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 합성 고분자는 PLGA(Poly(lactic-co-glycolic acid)), PCL(Poly(caprolactone)), PLA(Poly(lactic acid)) 및 PGA(Poly(glycolic acid)) 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나 이상, 및 상기 합성 고분자는 8:2 ~ 9:1의 중량비로 혼합된 것임을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 원료는 세포, 성장인자 및 약물 중에서 선택된 1종 이상을 더 포함하는 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 원료에는 세포, 및 당해 세포의 성장을 돕는 성장인자가 동시에 포함되어 있는 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 지지체용 원료.

청구항 11

S1) 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 원료를 상온 이상 45℃ 이하의 온도로 용융시켜 용액을 제조하는 단계;

S2) 상기 용액을 수용부에 주입하는 단계; 및

S3) 상기 수용부에 압력을 가하여 3차원으로 이동 가능한 노즐을 통해 상기 용액을 배출 및 경화시키는 단계;를 포함하는,

바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체의 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 S1) 단계는 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나 이상에, 세포, 성장인자 및 약물 중에서 선택된 1종 이상을 함께 혼합하여 용융시키는 것임을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체의 제조방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

제조된 3차원 지지체를 멸균하는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는,

바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체의 제조방법.

청구항 14

제11항에 따른 바이오 3D 프린팅 기술에 따라 제조된,

지방산 및 지방 알코올 기반의 3차원 지지체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 바이오 3D 프린팅 지지체용 원료에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 녹는점 및 분자량이 낮은 천연 유래의 특정 지방산 및 지방 알코올(상변화 물질)을 바이오 3D 프린팅 기술에 의해 제조되는 조직공학용 지지체(스캐폴드)의 원료로 사용함으로써, 무독성, 우수한 생체적합성 및 세포부착성을 구현하고, 특히 체온과 비슷한 온도에서 쉽게 상변화가 일어나 공정의 단순화 및 세포 내지 성장인자의 혼입을 가능하게 하는, 새로운 형태의 바이오 3D 프린팅용 조직공학용 지지체 원료, 이를 이용한 3차원 지지체의 제조방법, 및 이에 따라 제조된 3D 프린팅 3차원 지지체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 생체조직공학(Tissue engineering)이란 생명과학, 의학 및 공학의 기본 개념과 기술을 바탕으로 생체조직의 대용품을 만들어 생체에 이식함으로써 생체 기능의 유지, 향상 및 복원을 가능하게 하는 기술을 통틀어 일컫는 말이다. 예를 들어 생체조직공학의 실제 구현은 환자의 몸에서 필요한 조직을 채취하고 그 조직편으로부터 세포를 분리한 다음 분리된 세포를 배양하여 필요한 양만큼 증식시키고 다공성을 지닌 생분해성 지지체(또는 스캐폴드, Scaffold)에 심어 일정 기간 체외배양한 후 이러한 지지체를 다시 인체 내에 이식하는 방식으로 이루어진다. 이식 후에 세포들은 대부분의 조직이나 장기의 경우 신생 혈관이 형성될 때까지는 체액의 확산에 의해 산소와 영양분을 공급받다가 인체 내의 혈관이 들어와 혈액의 공급이 이루어지면 세포들이 증식 분화하여 새로운 조직 및 장기를 형성하고 생분해성 고분자 지지체는 그 동안 분해되어 사라지게 된다.

[0003] 인체조직의 재생을 위해 사용되는 지지체 재료의 주된 요건은 다음과 같다. 가장 기본적으로는 조직세포가 그 위에 잘 부착(유착)되어야 하고, 조직세포가 재료 표면에 부착하여 3차원적 구조를 가진 조직을 형성할 수 있도록 지지체의 역할을 충분히 할 수 있는 소정의 기계적 강도를 지녀야 한다. 또한 이식 후 혈액응고나 염증반응 등이 일어나지 않는 무독성의 생체적합성이 있어야 한다. 아울러 이식된 세포가 새로운 체내조직으로서 기능과 역할을 하게 되면 원하는 시간 안에 생체 내에서 완전히 분해되어 사라질 수 있는 생체분해성도 겸비해야 한다.

[0004] 이러한 생체조직공학용 지지체의 제조와 관련하여 바이오 3D 프린팅 기술이 급격히 발전하였다.

[0005] 그러나, 3차원 지지체 제조를 위한 바이오 3D 프린팅 기술에 사용되는 원료 물질은 합성 고분자 등으로 한정되어 있고 새로운 원료에 대한 연구는 거의 진행되지 않고 있는 상황이다.

[0006] 구체적으로, 현재 바이오 3D 프린팅 기술을 통해 제조되는 대부분의 지지체는 FDA의 승인을 받은 분해성 합성 고분자, 예컨대 PLGA(Poly(lactic-co-glycolic acid)), PCL(Poly(caprolactone)), PLA(Poly(lactic acid)),

PGA(Poly(glycolic acid)) 등을 사용하고 있다.

[0007] PLGA나 PCL 등의 합성 고분자들은 물성이 우수하고 다른 합성 고분자들에 비해 생체적합성도 높은 편이나, 분해 시 발생하는 산성 부산물로 인해 조직에 염증을 유발할 수 있는 위험이 있다.

[0008] 또한, 3D 프린팅 기술을 이용하여 지지체를 제조시 실린더에 액체 원료를 주입하여 압출성형을 해야 하므로 고체의 고분자를 용융시키는 과정이 필요한데, 이때 80℃ 이상의 높은 온도로 고분자를 용융시키므로 온도에 민감한 성장인자라던지 세포들을 함께 고분자 지지체에 섞어 넣기가 어렵다는 한계가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2011-0118095호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 상기와 같은 종래기술의 문제점을 해결하고자 한 것으로, 우수한 세포부착성, 생체적합성(무독성) 및 생체분해성과 더불어, 종래의 합성 고분자와는 달리 체온과 비슷한 온도에서도 쉽게 상변화가 일어나 바이오 3D 프린팅 공정을 단순화하고 온도에 민감한 세포 및 성장인자 등의 혼입을 현실화할 수 있는, 새로운 형태의 바이오 3D 프린팅용 지지체 원료를 제공함을 기술적 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나 이상을 포함하고, 상기 지방산 및 지방 알코올은 녹는점이 35 ~ 45℃로서 상온에서 고체인 상변화 물질(Phase change material)(예컨대, 라우르산(Dodecanoic acid) 및 1-테트라데칸올)이며, 바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체(Scaffold)의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 바이오 3D 프린팅 지지체용 원료를 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명의 다른 측면으로, S1) 전술한 원료를 상온 이상 45℃ 이하의 온도로 용융시켜 용액을 제조하는 단계; S2) 상기 용액을 수용부에 주입하는 단계; 및 S3) 상기 수용부에 압력을 가하여 3차원으로 이동 가능한 노즐을 통해 상기 용액을 배출 및 경화시키는 단계;를 포함하는, 바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체의 제조방법을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명의 또 다른 측면으로, 전술한 바이오 3D 프린팅 방법에 따라 제조된, 지방산 및 지방 알코올 기반의 3차원 지지체를 제공한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에서 제안하는 특정 지방산(예컨대, 라우르산) 및 지방 알코올(예컨대, 1-테트라데칸올)은 천연물에서 얻는 물질로서 독성이 없고, 생체적합성이 매우 뛰어나며, 높은 생체분해성을 지닌다.

[0015] 또한, 녹는점이 35 ~ 40℃ 내외로서 체온과 비슷한 온도에서 쉽게 상변화가 일어나 액화되어 공정의 단순화를 도모하고, 지지체 내에 세포 내지 성장인자 등 온도에 민감한 요소의 혼입을 가능하게 한다.

[0016] 또한, 소수성 특징으로 인해 세포와의 부착성이 뛰어나 지지체 내에 세포를 쉽게 유착시킬 수 있고, 가격 또한 매우 저렴하다.

[0017] 그 결과, 본 발명의 지방산 및 지방 알코올은 바이오 3D 프린팅 기반의 지지체 원료로서 매우 적합하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

- [0019] 본 발명의 바이오 3D 프린팅 지지체용 원료는,
- [0020] 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나 이상을 포함하되, 상기 지방산 및 지방 알코올은 녹는점이 35 ~ 45℃로서 상온에서 고체인 상변화 물질(Phase change material)이며, 바이오 3D 프린팅 기술을 이용한 3차원 지지체(Scaffold)의 제조에 특정적으로 사용되는 것이다.
- [0021] 상기 지방산 및 지방 알코올은 상온에서 고체 상태로 존재하는 저분자량 물질로서, 종래의 합성 고분자와 달리 체온 부근의 비교적 낮은 온도에서 쉽게 액화되는바 사용이 간편하고, 천연유래 물질로서 독성이 없어 생체적합성 또한 매우 우수하다.
- [0022] 바람직한 일 구체예에서, 상기 지방산은 라우르산(Dodecanoic acid 또는 Lauric acid), 상기 지방 알코올은 1-테트라데칸올(1-tetradecanol)일 수 있다.
- [0023] 상기 라우르산은 탄소수 12개의 노말사슬 1 염기성 포화지방산으로서($C_{12}H_{24}O_2$: 분자량 200), 코코넛기름, 야자유나 월계수의 과육유 중에 글리세리드 상태로 존재한다. 라우르산은 상온에서 백색 분말의 성상을 지니고, 녹는점은 43.5 ~ 44℃이다.
- [0024] 상기 1-테트라데칸올은 탄소수 14개의 노말사슬 포화알코올로서($C_{14}H_{30}O$: 분자량 214), 육두구(肉荳蔻)나무의 열매기름, 종려나무 열매지방, 우유지방, 향유고래기름 등에 지방산 에스테르 상태로 존재한다. 1-테트라데칸올은 상온에서 백색 결정의 성상을 지니고, 녹는점은 37.6 ~ 38℃이다.
- [0025] 또한, 이들은 독이 없고, 가격이 저렴하여 입수 또한 용이한 것으로 알려져 있다.
- [0026] 본 발명에서는, 상기 지방산 및 지방 알코올 중 어느 하나를 단독으로 사용하거나, 이 둘을 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0027] 상기 지방산 및 지방 알코올을 혼합하여 사용하는 경우, 그 혼합비는 중량 기준으로 지방산:지방 알코올 = 1:9 ~ 9:1 정도가 적절하나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0028] 또한, 본 발명에서는 기계적 강도 등 물성 보강을 위해 상기 지방산 및/또는 지방 알코올 외에 종래 바이오 3D 프린팅에 통상적으로 사용되는 합성 고분자가 소정량 배합될 수 있다.
- [0029] 일 구체예에서, 상기 합성 고분자로 PLGA(Poly(lactic-co-glycolic acid)), PCL(Poly(caprolactone)), PLA(Poly(lactic acid)) 및 PGA(Poly(glycolic acid)) 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 또한 PU, PEG 등과 같은 다른 합성 고분자;나 콜라겐, 알부민, 젤라틴과 같은 단백질; 등도 함께 사용할 수 있다.
- [0030] 상기 지방산 및/또는 지방 알코올에 합성 고분자를 배합하는 경우, 그 배합비는 중량 기준으로 지방산 및/또는 지방 알코올:합성 고분자 = 8:2 ~ 9:1 정도가 적절하다. 합성 고분자가 상기 범위를 벗어나 너무 적은 양 포함되면 소망하는 수준의 물성 향상을 기대하기 어려워질 수 있으며, 상기 범위를 벗어나 너무 많은 양 포함되면 조직에 염증을 유발하거나 원료를 용융시키는데 높은 온도가 필요하여 본 발명의 취지를 흐릴 수 있다.
- [0031] 특히, 본 발명의 원료에는 세포, 성장인자 및 약물 중에서 선택된 1종 이상이 더 포함될 수 있으며, 바람직하게는 특정 세포 및 당해 세포의 성장을 돕는 성장인자가 동시에 포함되어 있는 것일 수 있다.
- [0032] 현재 알려진 가장 이상적인 지지체의 형태는 조직으로 성장하는 세포와 세포의 성장을 돕는 성장인자가 3차원 지지체 내에 함께 들어가 있는 형태이다. 즉 본 발명의 지방산과 지방 알코올을 원료로 이용하면 바이오 3D 프린팅 기술을 통해 낮은 온도에서 세포와 성장인자를 동시에 포함시켜 생체적합성이 높은 3차원 지지체를 제조할 수 있는 특화된 장점이 있다. 이 경우 추후 체내에 이식했을 때 독성이 없음은 물론 상기 성장인자의 도움으로 조직재생의 효율성이 크게 향상될 것이다.
- [0033] 본 발명의 원료에 기반하여 바이오 3D 프린팅을 통해 3차원 지지체를 제조하는 방법은 특별히 제한되지 않으며,

3차원 플로팅(3D Plotting) 등 당분야의 통상적인 바이오 3D 프린팅 기술과 공정조건을 적용하여 3차원 지지체를 제조할 수 있다.

[0034] 예를 들어, 본 발명의 바이오 3D 프린팅 지지체는,

[0035] S1) 전술한 원료를 상온 이상 45℃ 이하의 온도로 용융시켜 용액을 제조하는 단계; S2) 상기 용액을 수용부에 주입하는 단계; 및 S3) 상기 수용부에 압력을 가하여 3차원으로 이동 가능한 노즐을 통해 상기 용액을 배출 및 경화시키는 단계;를 포함한 바이오 3D 프린팅 기술을 통해 제조될 수 있다.

[0036] 상기 S1) 단계는 지방산 및/또는 지방 알코올로 이루어진 본 발명의 원료를 그 녹는점 이상의 온화한 온도로 가열하여 액화시키는 단계이다.

[0037] 즉, 본 발명의 원료는 체온과 비슷한 온도에서 쉽게 상변화가 일어나는바, 세포, 성장인자 및 약물 등 온도에 민감한 요소들을 함께 섞어 바이오 3D 프린팅 공정을 진행할 수 있는 장점이 있다.

[0038] 상기 S2) 단계는 S1) 단계에서 얻어진 원료 용액을 노즐이 연결된 소정의 수용부(예컨대, 실린더)에 주입하는 단계이다.

[0039] 상기 S3) 단계는 수용부에 주입된 원료 용액을 공압으로 노즐을 통해 밀어내면서 3차원 형상의 스캐폴드를 형성하는 단계이다.

[0040] 구체적으로, 노즐이 장착된 실린더 헤드가 이동부의 조정에 따라 XYZ 방향으로 자유롭게 이동이 가능하도록 설치되고, 용융된 원료가 노즐을 통해 배출된 후 바닥 또는 이미 형성된 스캐폴드의 표면에 닿는 순간 경화되게 하여 원하는 임의의 3차원 형상을 제작할 수 있다. 이때 상기 이동부가 움직이는 궤적은 미리 프로그래밍하여 결정해 입력할 수 있으며, 이러한 방식으로 복잡한 형상을 가지는 스캐폴드도 자유롭게 제조할 수 있게 된다.

[0041] 본 단계에서, 수용부에 가하는 압력(예컨대, 10 ~ 300 kPa), 노즐 배출구의 직경(예컨대, 0.1 ~ 0.5 mm) 및 노즐의 이동속도(예컨대, 50 ~ 400 mm/min) 등은 용액의 원활하고 균일한 배출, 3차원 형상의 정밀도, 원활한 경화 및 생산성 등을 고려하여 당업자가 적절하게 설정할 수 있다.

[0042] 아울러, 본 발명의 3차원 지지체 제조방법에서는 생체조직공학적 용도에 적합하도록, 제조된 3차원 지지체를 멸균하는 단계를 추가적으로 수행하는 것이 바람직하다. 이때 멸균방법은 특별히 제한되는 것은 아니며, 당분야의 통상적인 방법에 따라 멸균 처리를 할 수 있다.

[0043] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[0044] 실시예 1

[0045] 원료로서 라우르산(백색 분말)을 입수한 후, 44℃로 용융시켰다.

[0046] 원료 용융물을 3차원으로 이동이 가능한 노즐이 장착된 실린더에 주입하였다.

[0047] 실린더에 압력(200 kPa)을 가하여 프로그래밍된 궤적에 따라 3차원으로 이동(200 mm/min)하는 노즐(직경: 0.3 mm)을 통해 원료 용융물을 배출 및 경화시켜 적층 구조의 3차원 지지체를 형성한 다음, 멸균 처리하였다.

[0048] 실시예 2

[0049] 원료로서 라우르산 대신 1-테트라데칸올을 사용하고 38℃로 용융시킨 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일하다.

[0050] 실시예 3

[0051] 원료로서 라우르산 및 1-테트라데칸올이 동일한 중량비로 혼합된 것을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일하다.

[0052] 실시예 4

[0053] 원료로서 라우르산에 미리 결정된 개수로 카운팅된 조혈줄기세포와 성장인자(SCF)를 함께 혼입하여 용융시킨 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일하다.

산업상 이용가능성

[0054] 본 발명에서는 기존에 바이오 3D 프린팅 기반의 지지체 원료로 통용되던 합성 고분자(예컨대, PLGA 및 PCL)를 대체할 수 있는 무독성의 새로운 원료를 제시하였다.

[0055] 본 발명에 따른 지방산 및/또는 지방 알코올 원료는 쉽게 상변화가 일어나는 물질이므로 바이오 3D 프린팅 과정을 단순화하고 공정비용 또한 절감할 수 있다.

[0056] 아울러, 본 발명에 따른 지방산 및/또는 지방 알코올 원료는 가격이 저렴하지만 바이오 3D 프린팅 기반의 지지체라는 고부가가치 제품의 원료가 될 수 있으므로 생체조직공학 기술분야에 있어 상당한 활용성과 시장성을 지닐 것으로 예상된다.