



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134587
(43) 공개일자 2024년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C08G 81/00 (2006.01) *A61L 31/04* (2006.01)

B33Y 70/00 (2020.01) *C08L 67/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C08G 81/00 (2013.01)

A61L 31/041 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0027830

(22) 출원일자 2023년03월02일

심사청구일자 2023년03월02일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

포항공과대학교 산학협력단

경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동)

(72) 발명자

권일근

서울특별시 노원구 마들로 31, 109동 305호 (월계동, 그랑빌아파트)

김원중

경상북도 포항시 남구 지곡로 155, 4동 403호(지곡동, 교수아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 천지

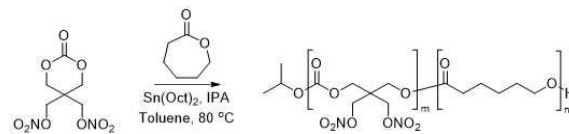
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 일산화질소 서방출형 지지체 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 일산화질소 서방출형 지지체 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 구체적으로 nitro-trimethylene carbonate(NC) 반복단위 및 고리열린 ϵ -caprolactone 반복단위를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 일산화질소 서방출형 지지체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

B33Y 70/00 (2023.05)

C08L 67/04 (2013.01)

C08L 2203/30 (2013.01)

(72) 발명자

허동녕

서울특별시 성북구 한천로 713, 506동 2101호(장위동, 래미안장위퍼스트하이)

문호진

인천광역시 서구 이음5로 65, 2410동 2301호(원당동, 검단 금호어울림 센트럴)

김승현

서울특별시 동대문구 경희대로1나길 57, 305호(회기동)

김태정

경상북도 포항시 남구 청암로 77, 1동 1202호(지곡동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711168144
과제번호	2020R1A2C2011937
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	3차원 골조직 융복합 지지체 골 재생 네트워크 기전 연구 및 유효성 평가
기 여 율	0.5/1
과제수행기관명	경희대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2025.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711163516
과제번호	2020R1A4A1019456
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	악골 재생 네트워크 제어 연구실
기 여 율	0.5/1
과제수행기관명	경희대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

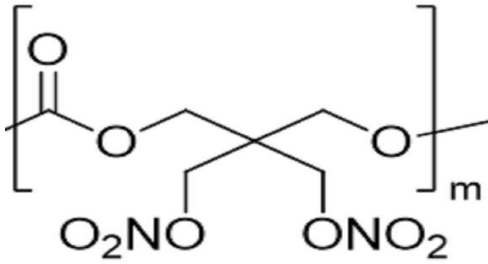
명세서

청구범위

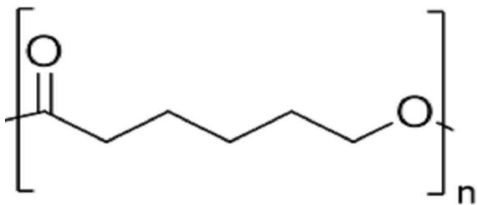
청구항 1

구조식 1의 반복단위 및 구조식 2의 반복단위를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체:

[구조식 1]



[구조식 2]



상기 구조식 1 및 구조식 2에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수 중 어느 하나이다.

청구항 2

제1 항에 있어서,

m+n=100 이고,

상기 m은 2 이상 5 이하의 정수인 것인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체.

청구항 3

제1 항에 있어서,

상기 공중합체는,

수평균 분자량이 5,000~7,000인 것인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체.

청구항 4

제1 항에 있어서,

상기 공중합체는,

300 ℃ 이상에서 열분해가 일어나는 것인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체.

청구항 5

제1 항에 있어서,

상기 공중합체는,

용융점이 40 °C 이상 70 °C 이하인 것인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체.

청구항 6

3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 제조하는 단계;

3D 프린터의 노즐을 가열하고 상기 제조된 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 용융하여 3D 프린팅용 잉크를 제조하는 단계; 및

상기 3D 프린팅용 잉크를 200 kPa 이상 600 kPa 이하의 압축 공기로 압출하여 3차원 적층하는 단계를 포함하는 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법.

청구항 7

제6 항에 있어서,

상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은 20 중량% 이상 30 중량% 이하의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 포함하는 것인 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법.

청구항 8

제6 항에 있어서,

상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은,

용융점이 50 °C 이상 70 °C 이하인 것인 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법.

청구항 9

제6 항에 따른 방법으로 제조된 일산화질소 서방출형 지지체.

청구항 10

제9 항에 있어서,

36°C 이상 38°C 이하의 생리학적 세포의 환원 조건에서 일산화질소를 15일 이상 방출하는 것인 일산화질소 서방출형 지지체.

청구항 11

제9 항에 있어서,

의료 용도로 사용하는 것인 일산화질소 서방출형 지지체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 일산화질소 서방출형 지지체 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 구체적으로 nitro-trimethylene carbonate(NC) 반복단위 및 고리열린 ϵ -caprolactone 반복단위를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 일산화질소 서방출형 지지체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일산화질소(NO)는 신체 내에서 혈관 확장과 생성에 관여, 면역계의 방어기작에 작용 및 신경계의 신경전달물질로서의 다양한 역할을 한다. 기존 연구들에서 일산화질소(NO)는 세포 안전성과 효용성이 뛰어난 것으로 확인되었지만 일산화질소(NO)의 방출 속도를 조절하기 어렵고, 한꺼번에 방출하거나 단시간에 방출하여 조직재생 관점에서는 부적합하다는 문제점이 있었다. 또한, 대부분의 일산화질소 공여체(NO donor)는 내열성을 가지고 있지 않기 때문에 일산화질소(NO)를 탑재하는 캐리어에도 한계가 있었다.

[0003] 3D 프린터를 이용한 적층 제조(3D 프린팅) 기술은 미세 복합 구조물의 원스텝(One step) 제작을 용이하게 하기 때문에 상당한 관심을 끌고 있다. 3D 프린팅 방식 중 가장 널리 사용되는 방식으로는 Fused deposition modeling (FDM), stereolithography (SLA), 및 solvent-cast 3D printing (SC3DP) 등을 들 수 있다. 다만, 의료분야에 사용되는 경우에는 소재의 특성상 프린팅하는 동안 소재를 용융시키고 프린팅이 끝난 후 상온에서 고체화하게 되는 열가소성 특성을 이용하는 FDM 방식은 저비용, 높은 생산속도 및 단순 공정이라는 장점에 불구하고 사용되지 않고 있다.

[0004] 이에 따라, 의료분야에 사용될 수 있는 내열성을 가진 일산화질소 서방출형 소재의 합성 및 3D 프린팅의 적용에 대한 연구가 필요한 실정이었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

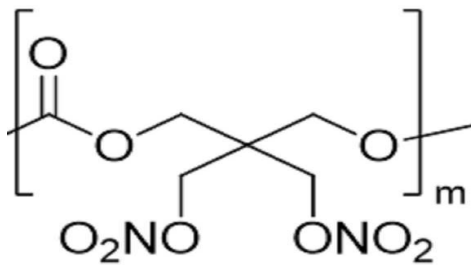
[0005] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 일산화질소를 방출할 수 있는 일산화질소 공여체(NO donor)를 가진 내열성 있는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 이로부터 제조한 일산화질소 서방출형 지지체 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0006] 다만, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 상기 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 하기의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

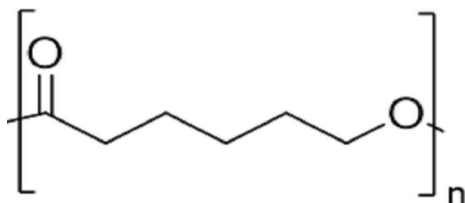
[0007] 본 발명의 일 실시상태는 구조식 1의 반복단위 및 구조식 2의 반복단위를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 제공한다.

[0008] [구조식 1]



[0009]

[0010] [구조식 2]



[0011]

[0012] 상기 구조식 1 및 구조식 2에서,

[0013] m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수 중 어느 하나이다.

[0014] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, $m+n=100$ 이고, 상기 m은 2 이상 5 이하의 정수인 것일 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 공중합체는, 수평균 분자량이 5,000-7,000인 것일 수 있다.

[0016] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 공중합체는, 300 °C 이상에서 열분해가 일어나는 것일 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 공중합체는, 용융점이 40 °C 이상 70 °C 이하인 것일 수 있다.

[0018] 본 발명의 일 실시상태는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 제조하는 단계; 3D 프린터의 노즐을 가열하고 상기 제조된 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 용융하여 3D 프린팅용 잉크를

제조하는 단계; 및 상기 3D 프린팅용 잉크를 200 kPa 이상 600 kPa 이하의 압축 공기로 압출하여 3차원 적층하는 단계를 포함하는 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은 20 중량% 이상 30 중량% 이하의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 포함하는 것일 수 있다.

[0020] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은, 용융점이 50 °C 이상 70 °C 이하인 것일 수 있다.

[0021] 본 발명의 일 실시상태는 상기 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법으로 제조된 일산화질소 서방출형 지지체를 제공한다.

[0022] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 일산화질소 서방출형 지지체는 36°C 이상 38°C 이하의 생리학적 세포외 환경 조건에서 일산화질소를 15일 이상 방출하는 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 일산화질소 서방출형 지지체는 의료 용도로 사용하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0024] 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 일산화질소 공여체(NO donor)를 가지고 내열성이 있으며 용융점이 낮아 FDM 방식의 3D 프린팅에 이용할 수 있다.

[0025] 본 발명의 일 실시상태에 따른 일산화질소 서방출형 지지체는 일산화질소를 서방출할 수 있으며 내열성이 있어 의료 분야에서 3D 프린팅을 이용한 개인 맞춤형 지지체로 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 일 실시상태에 따른 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법은 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 3D 프린팅하여 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 일 실시상태에 따른 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol을 제조하는 반응식을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시상태에 따른 nitro-trimethylene carbonate(NC)를 제조하는 과정에서 반응물, 중간 생성물 및 최종 생성물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시상태에 따른 nitro-trimethylene carbonate(NC)를 제조하는 과정에서 반응물, 중간 생성물 및 최종 생성물의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 4는 본 발명의 일 실시상태에 따른 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol로부터 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 제조하는 반응식을 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 ¹H-NMR 스펙트럼이다.

도 6은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 GPC 분석을 수행하여 수평균 분자량(M_n)과 분산도(PDI)를 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 TGA 곡선이다.

도 8은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 DSC thermogram이다.

도 9는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 고해상도 XPS N_{1s} 스펙트럼이다.

도 10은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다.

도 11은 본 발명의 일 실시상태인 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법의 순서도이다.

도 12는 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅 전의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체와 3D 프린팅

후의 일산화질소 서방출형 지지체의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 13은 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅 전의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체와 3D 프린팅 후의 일산화질소 서방출형 지지체의 고해상도 XPS N_{1s} 스펙트럼이다.

도 14는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다.

도 15는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 2 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다.

도 16은 본 발명의 일 실시상태에 따른 열 압출 상태에서 NC의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다.

도 17은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 2 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅하는 경우 적용되는 압축 공기에 따른 프린팅 면적과 인쇄적성(printability)을 나타낸 것이다.

도 18은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅하는 경우 적용되는 프린팅 면적과 인쇄적성(printability)을 나타낸 것이다.

도 19는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물과 PNC 100 중량%인 경우의 점도를 65℃에서 측정한 결과를 나타낸 것이다.

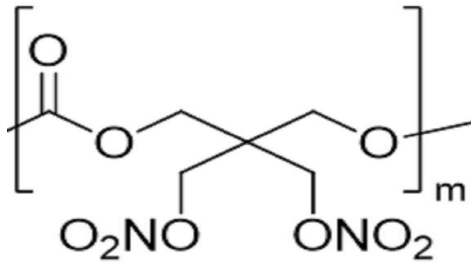
도 20은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물과 PNC 100 중량%인 경우의 점도를 65℃에서 50℃로 1℃씩 온도를 하강시키면서 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 21은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 제조한 일산화질소 서방출형 지지체의 탄성계수를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

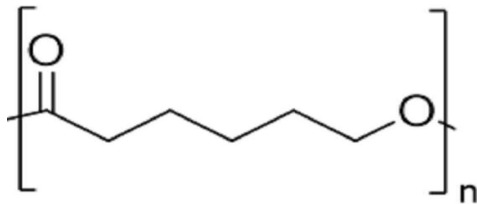
- [0028] 본 명세서에 있어서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0029] 본 명세서에서, "A 및/또는 B"는 "A 및 B, 또는 A 또는 B"를 의미한다.
- [0030] 본 명세서에서, 어떤 화합물의 "수평균 분자량"은 그 화합물의 분자량과 분자의 수 또는 mole 수를 이용하여 계산될 수 있다. 구체적으로, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 수평균 분자량의 측정방법으로서는, 폴리스타이렌(Polystyrene, PS)을 표준물질로, THF를 전개용매로 사용하여 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 GPC(겔침투 크로마토그래피)에 걸쳐서 측정하는 방법을 사용하였다.
- [0031] 본 명세서에서, NC는 nitro-trimethylene carbonate를 의미하고, PNC는 NC 폴리머를 의미한다.
- [0032] 본 명세서에서, CL은 ϵ -caprolactone을 의미하고, PCL은 ϵ -caprolactone 폴리머를 의미한다.
- [0034] 이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.
- [0036] 본 발명의 일 실시상태는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체로, 구조식 1의 반복단위 및 구조식 2의 반복단위를 포함한다.

[0037] [구조식 1]



[0038]

[0039] [구조식 2]



[0040]

[0041] 상기 구조식 1 및 구조식 2에서,

[0042] m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수 중 어느 하나이다.

[0043] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 구조식 1에는 단량체 하나당 일산화질소를 방출할 수 있는 작용기가 2개 존재하므로, 일산화질소를 방출할 수 있는 작용기가 1개인 단량체보다 일산화질소의 방출 특성이 우수하다.

[0044] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 구조식 2는 열가소성 고분자로 용융점이 다른 고분자보다 낮은 편이기 때문에, 상기 구조식 1과의 공중합으로 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 용융점을 3D 프린팅에 적합한 온도로 맞출 수 있다. FDM 방식의 3D 프린터는 분말, 펠릿 또는 필라멘트 등 고체를 용융시켜 사용하므로 상기 구조식 2는 FDM 방식의 3D 프린팅에 적합한 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 만드는데 기여할 수 있다. 또한, 상기 구조식 1은 37 °C에서 액체 형태로 존재하므로, 상기 구조식 2와의 공중합으로 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 용융점을 3D 프린팅에 적합한 온도로 맞출 수 있으며, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 37 °C에서 고체 형태로 존재할 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 $m+n=100$ 이고, 상기 m은 2 이상 5 이하의 정수인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 구조식 1은 2 mol 이상 5 mol 이하만큼 포함하고, 상기 구조식 2는 95 mol 이상 98 mol 이하만큼 포함할 수 있다. 일 실시예로, 상기 구조식 1이 2 mol이고 상기 구조식 2는 98 mol인 경우에는 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 2 mol%의 구조식 1을 포함하는 것을 의미하는 것일 수 있다. 다른 실시예로, 상기 구조식 1이 5 mol이고 상기 구조식 2는 95 mol인 경우에는 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 5 mol%의 구조식 1을 포함하는 것을 의미하는 것일 수 있다.

[0046] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 상기 구조식 1의 반복단위와 상기 구조식 2의 반복단위가 임의로 반복될 수 있다. 일 실시예로, 98몰의 구조식 2의 반복단위가 연속으로 반복되고 양 끝단에 각각 1몰의 구조식 1의 반복단위가 위치하는 구조일 수 있고, 한쪽 끝단에 1몰의 구조식 1의 반복단위와 임의의 구조식 2의 반복단위 사이에 1몰의 구조식 1의 반복단위가 위치하는 구조일 수 있으며, 각각 1 몰의 구조식 1의 반복단위가 98몰의 구조식 2의 반복단위 사이에 임의로 위치한 구조일 수도 있다.

[0047] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 300 °C 이상에서 열분해가 일어나는 것일 수 있다. 3D 프린팅 과정이나 생체 내에서 300 °C 이상의 온도를 상정하기 어려우므로 내열성이 뛰어나다. 구체적으로, 상기 구조식 1의 mol%가 클수록 열분해가 시작되는 온도가 낮아진다. 일 실시예로 5 mol%의 구조식 1을 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 2 mol%의 구조식 1을 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체보다 열분해가 시작되는 온도가 낮으나, 300 °C 이상에서 열분해가 일어날 수 있기 때문에 내열성이 뛰어난 것으로 볼 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 용융점이 40 °C 이상 70

℃ 이하인 것일 수 있다. 구체적으로 FDM 방식의 3D 프린터의 노즐을 가열하여 펠릿 또는 필라멘트를 용융시키는데, 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 용융점이 40 ℃ 이상 70 ℃ 이하로 용융이 수월하여 노즐의 가열 온도가 높지 않은 3D 프린터를 이용하더라도 프린팅이 가능하다. 바람직하게는 40 ℃ 이상 60 ℃ 이하에서 용융될 수 있다.

[0050] 본 발명의 일 실시상태는 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법으로, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 제조하는 단계(S10), 3D 프린터의 노즐을 가열하고 상기 제조된 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 용융하여 3D 프린팅용 잉크를 제조하는 단계(S30) 및 상기 3D 프린팅용 잉크를 200 kPa 이상 600 kPa 이하의 압축 공기로 압출하여 3차원 적층하는 단계(S50)를 포함한다.

[0051] 본 발명의 일 실시상태에 따른 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법을 통해 3D 프린팅으로 개인 맞춤형의 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 수 있다.

[0052] 도 11은 본 발명의 일 실시상태인 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법의 순서도이다. 상기 도 11을 참고하여 본 발명의 일 실시상태인 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법을 구체적으로 설명한다.

[0053] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 제조하는 단계(S10)는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 ϵ -caprolactone 폴리머(PCL)와 블렌딩하여 제조하는 단계일 수 있다. 구체적으로 본 발명의 2 mol% 내지 5 mol%의 상기 구조식 1의 반복단위를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 ϵ -caprolactone 폴리머(PCL)와 블렌딩하여 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 제조하는 단계일 수 있다. 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은 분말, 펠릿 및 필라멘트 중 하나 이상의 형태로 제조할 수 있다.

[0054] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 3D 프린터의 노즐을 가열하고 상기 제조된 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 용융하여 3D 프린팅용 잉크를 제조하는 단계(S30)는 용융점이 40 ℃ 이상 70 ℃ 이하의 온도인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 및 ϵ -caprolactone 폴리머(PCL)를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 조성물을 3D 프린터의 노즐을 가열하고 용융하여 액화시키는 단계일 수 있다. 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 조성물을 액화시킴으로써, 3D 프린팅에 적합한 3D 프린팅용 잉크를 제조할 수 있다.

[0055] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 잉크를 200 kPa 이상 600 kPa 이하의 압축 공기로 압출하여 3차원 적층하는 단계(S50)는 노즐을 가열하고 용융하여 액화시킨 3D 프린팅용 잉크를 200 kPa 이상 600 kPa 이하의 압축 공기로 노즐에 압력을 가하여 압출하는 단계일 수 있다. 인쇄적성(printability) 측면에서 우수한 효과를 나타내기 위해, 바람직하게는 상기 3D 프린팅용 잉크를 250 kPa 이상 450 kPa 이하의 압축 공기로 노즐에 압력을 가하여 압출하는 단계일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 300 kPa 이상 400 kPa 이하의 압축 공기로 노즐에 압력을 가하여 압출하는 단계일 수 있다. 상기 노즐이 200 kPa 이상 600 kPa 이하의 압축 공기로 압출을 계속하면서 상기 노즐이 포함된 3D 프린터의 헤드가 움직이며 3차원 적층하여 3차원의 물체를 제조할 수 있다.

[0056] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은 20 중량% 이상 30 중량% 이하의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로, 20 중량% 이상 30 중량% 이하의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 및 ϵ -caprolactone 폴리머(PCL)를 포함하는 조성물을 이용하여 3D 프린팅을 하는 경우에 우수한 프린팅 면적 및 인쇄적성(printability)을 나타낼 수 있다.

[0057] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은 용융점이 50 ℃ 이상 70 ℃ 이하인 것일 수 있다. 구체적으로, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 용융점이 40 ℃ 이상 70 ℃ 이하이고, ϵ -caprolactone 폴리머(PCL)의 용융점은 약 60 ℃ 정도이므로, 이를 블렌딩한 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 용융점의 최저 온도가 증가한 것으로 사료된다. 바람직하게는 상기 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 용융점은 55 ℃ 이상 65 ℃ 이하인 것일 수 있다.

[0058] 본 발명의 일 실시상태는, 상기 일산화질소 서방출형 지지체를 제조하는 방법으로 제조된 일산화질소 서방출형 지지체를 포함한다.

[0059] 본 발명의 일 실시상태에 따른 일산화질소 서방출형 지지체는 일산화질소의 방출량 및 방출 지속성이 우수하여 의료 용도로 사용할 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 일산화질소 서방출형 지지체는 36℃ 이상 38℃ 이하의 생리학적 세포외 환경 조건에서 일산화질소를 15일 이상 방출하는 것일 수 있다. 구체적으로 인간 신체는 36℃ 이상 38℃ 이하의

온도를 항상 유지하고, 일산화질소는 인체 내에서 혈관 확장과 생성, 면역계의 방어기작에 작용, 신경계의 신경 전달물질로서의 다양한 역할을 할 수 있다. 또한, 신체 온도와 유사한 온도에서 일산화질소를 15일 이상 동안 방출하는 것은 우수한 방출 유지 시간이며, 바람직하게는 15일 이상 20일 이하의 시간 동안 일산화질소 방출을 유지할 수 있다.

[0061] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 일산화질소 서방출형 지지체는 의료 용도로 사용하는 것일 수 있다. 구체적으로, 기존 연구에 따라 혈관, 피부 재생 혹은 암 치료에 사용할 수 있을 뿐 아니라, 내열성을 가지고 일산화질소를 지속적으로 방출할 수 있어 조직재생에도 사용될 수 있다. 또한, 3D 프린팅으로 제조할 수 있기 때문에 개인 신체 특성에 맞춤형으로 의료용 스텐트를 제조하여 혈관 확장을 돕거나, 골 형성 촉진을 위한 용도로도 사용될 수 있다.

[0062] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 아래에서 기술하는 실시예들에 한정되는 것으로 해석되지 않는다. 본 명세서의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0064] <제조예 1: 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 제조>

[0065] 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 제조에는 2,2-bis(bromomethyl)-1,3-propanediol(TCI 社, Tokyo, Japan)와 AgNO_3 를 CH_3CN 용매 하에서 70°C 내지 80°C 에서 12시간 내지 36시간 동안 반응시켜 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol을 제조한 후, TEA(triethylamine, Sigma Aldrich 社)와 THF(tetrahydrofuran) 용매에 에톡시메타노일클로라이드를 첨가하여 -5°C 내지 5°C 에서 2시간 내지 6시간 동안 반응시켜 nitro-trimethylene carbonate(NC)를 제조하였다. 이후, 제조된 NC 폴리머(PNC)와 ϵ -caprolactone 폴리머(PCL, Sigma-Aldrich 社 (St. Louis, MO, USA))를 아이소프로필알콜(Sigma-Aldrich 社 (St. Louis, MO, USA))을 개시제로 공중합하여 본 발명의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 제조하였다. 도 1은 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol을 제조하는 반응식을, 도 4는 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol로부터 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 제조하는 반응식을 나타낸 것이다.

[0067] <제조예 2: 일산화질소 서방출형 지지체의 제조>

[0068] 제조예 1에 따라 제조된 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 ϵ -caprolactone 폴리머(PCL)와 블렌딩하여 20 중량% 이상 30 중량% 이하의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 제조한 후, FDM 방식으로 3차원 적층하는 3D 프린터(Dr INVIVO 4D2, ROKIT HEALTHCARE 社)에 투입하여, 약 60°C 로 용융하고 압출하여 3차원 적층을 통해 일산화질소 서방출형 지지체를 제조하였다. 도 11은 본 발명의 일 실시상태인 일산화질소 서방출형 지지체의 제조 방법의 순서도이다.

[0070] <물성 측정 방법>

[0071] H-NMR(Proton nuclear magnetic resonance) 기기(Bruker Advance 500 FT-NMR)를 사용하여 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 및 제조 단계에서 생성된 중간체의 구조를 식별하였다.

[0072] FT-IR(Fourier Transform Infrared Spectroscopy) 기기(Vertex 70 spectrophotometer (Bruker Optics 社, Germany))를 사용하여 $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ 의 파수 범위에 걸친 감쇠 전반사 모드에서 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 제조 단계에서 생성된 중간체의 작용기 및 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 3D 프린팅 전후 나이트로기가 존재하는지를 식별하였다.

[0073] GPC(Gel Permeation Chromatography) 기기(refractive index (RI) detector (2414 refractometer))를 폴리스타이렌(Polystyrene, PS)을 표준물질로, THF를 전개용매로 사용하여 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 수평균 분자량과 분산도를 측정하여 분자량 분포 특성을 조사하였다.

[0074] TGA(Thermogravimetric Analysis) 기기(TG-2171, Cahn Instrument 社, Cerritos, CA, USA)를 사용하여 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 내열성을 조사하였다.

- [0075] DSC(Differential Scanning Calorimetry) 기기(Q-20 (TA instrument 社, New Castle, DE, USA))를 사용하여 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 상변화 온도를 조사하였다.
- [0076] XPS(X-Ray Photoelectron Spectroscopy) 기기(ESCALAB 250, ThermoFisher Scientific)를 사용하여 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 $-ONO_2$ 결합이 존재하는지 및 3D 프린팅 후에도 $-ONO_2$ 결합이 존재하는지를 확인하였다.
- [0077] Griess assay(Griess assay kit was purchased from Invitrogen (Carlsbad, CA, USA))를 통해 NC, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물 및 일산화질소 서방출형 지지체의 일산화질소(NO) 방출 특성을 조사하였다.
- [0078] FDM 방식으로 3차원 적층하는 3D 프린터(Dr INVIVO 4D2, ROKIT HEALTHCARE 社)를 사용하여 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물이 3D 프린팅에 적합한지를 조사하였다.
- [0079] 회전형 레오미터기 (Anton Paar MCR 92, Austria)로 25 mm 직경을 가진 parallel plate를 바닥과 0.3 mm 정도의 gap을 띄운 후 실험을 진행하여 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 유변학적 점도를 측정함으로써 3D 프린팅에 적합한지를 조사하였다.
- [0080] 만능시험기 (Shimadzu, Japan)를 사용하여 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 기계적인 특성을 분석하기 위해 압축강도를 측정하였다.
- [0082] <실험예: 결과해석>
- [0083] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 및 제조 단계에서 생성된 중간체의 구조를 식별하고 일산화질소 방출을 위한 작용기가 존재하는지 확인하기 위해 H-NMR(Proton nuclear magnetic resonance) 분석 및 FT-IR(Fourier Transform Infrared Spectroscopy)을 수행하였다.
- [0084] 도 2는 본 발명의 일 실시상태에 따른 nitro-trimethylene carbonate(NC)를 제조하는 과정에서 반응물, 중간 생성물 및 최종 생성물의 H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 반응물인 2,2-bis(bromomethyl)-1,3-propanediol 및 중간 생성물인 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol은 하이드록시기를 포함하고 있어 5.0 ppm 근처에서 a 및 a' 피크가 나타남을 알 수 있다. 최종 생성물인 nitro-trimethylene carbonate(NC)는 하이드록시기가 없으므로 a" 피크가 나타나지 않았다.
- [0085] 도 3은 본 발명의 실시상태에 따른 nitro-trimethylene carbonate(NC)를 제조하는 과정에서 반응물, 중간 생성물 및 최종 생성물의 FT-IR 스펙트럼이다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 반응물인 2,2-bis(bromomethyl)-1,3-propanediol은 나이트로기와 카보닐기가 없으므로 $1600-1800\text{ cm}^{-1}$ 에서 피크가 나타나지 않았다. 중간 생성물인 2-2-bis(nitromethyl)-1,3-propanediol은 나이트로기는 있으나, 카보닐기가 없으므로 1640 cm^{-1} 근처에서 나이트로기의 신축 진동을 나타내는 특징적인 피크가 관찰되었다. 최종 생성물인 nitro-trimethylene carbonate(NC)는 나이트로기와 카보닐기를 모두 포함하므로 1640 cm^{-1} 근처와 1760 cm^{-1} 근처에서 나이트로기 및 카보닐기의 신축 진동을 나타내는 특징적인 피크가 관찰되었다.
- [0086] 도 5는 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 H-NMR 스펙트럼이다. 위에서 서부터, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL(Poly(ϵ -caprolactone))만 있는 경우, 3D 프린팅용 공중합체가 PNC(Poly(nitro-trimethylene carbonate)) 2 mol%를 포함하는 경우 및 3D 프린팅용 공중합체가 PNC(Poly(nitro-trimethylene carbonate)) 5 mol%를 포함하는 경우의 H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다. 도 5에 나타낸 바와 같이, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL(Poly(ϵ -caprolactone))만 있는 경우에는 4개의 peak(a,b,c,d)만 확인할 수 있다. 3D 프린팅용 공중합체가 PNC(Poly(nitro-trimethylene carbonate)) 2 mol% 또는 5 mol%를 포함하는 경우에는 PCL의 4개의 피크(a,b,c,d)에 더해, PNC의 2개의 피크(e,f) 및 개시제로 사용된 아이소프로필알콜의 2개의 피크(g,h)도 확인할 수 있다.
- [0087] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체가 의도한대로 제조되었는지 확인하기 위해 GPC(Gel Permeation Chromatography) 분석을 수행하였다.
- [0088] 도 6은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 GPC 분석을 수행하여 수평균 분자량(M_n)과 분산도(PDI)를 나타낸 것이다. 구체적으로, 폴리스타이렌(Polystyrene, P

S)을 표준물질로, THF를 전개용매로 사용하여 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체로 PCL, 2 mol% PNC 및 PCL, 5 mol% PNC 및 PCL을 포함하는 경우의 GPC 분석을 수행하여 분자량 분포 특성을 조사했다.

[0089] 도 6에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL만 포함하는 경우의 수평균 분자량이 3D 프린팅용 공중합체로 PCL 및 PNC를 포함하는 경우의 수평균 분자량보다 크다. 또한, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL 및 PNC를 포함하는 경우에는 PNC의 mol%가 2에서 5로 증가할수록 수평균 분자량은 감소하고 분산도는 증가하는 것을 알 수 있다.

[0090] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 내열성을 확인하기 위해 TGA(Thermogravimetric analysis)를 수행하였다.

[0091] 도 7은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 TGA 곡선이다. 구체적으로, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL, 2 mol% PNC 및 PCL, 5 mol% PNC 및 PCL을 포함하는 경우의 샘플 5 mg을 실온에서 800 °C까지 5 °C min⁻¹의 가열 속도로 N₂ 기체를 주입하여 측정하여 TGA 곡선을 얻었다.

[0092] 도 7에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 약 400 °C 근처에서 열분해가 일어나며, 5 mol% PNC 및 PCL을 포함하는 경우는 열분해가 일어나는 온도가 다른 샘플보다 낮게 나타나지만 적어도 200 °C 이상인 환경에서는 열분해가 일어나지 않는 것으로 나타나는 바, 우수한 내열성을 가지는 것으로 볼 수 있다.

[0093] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 용융점을 조사하기 위해 DSC(Differential Scanning Calorimeter) 분석을 수행하였다.

[0094] 도 8은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 DSC thermogram이다. 구체적으로, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL, 2 mol% PNC 및 PCL, 5 mol% PNC 및 PCL을 포함하는 경우의 샘플 5 mg을 표준 알루미늄 팬에 로딩하고 -20 °C에서 100 °C까지 10 °C min⁻¹의 가열 또는 냉각 속도로 샘플의 무게 변화를 측정하였으며 레퍼런스로는 빈 팬을 사용하였다.

[0095] 도 8에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL만 포함하는 경우 용융점이 가장 높게 나타나고, 3D 프린팅용 공중합체로 2 mol% PNC 및 PCL, 5 mol% PNC 및 PCL을 포함하는 경우에는 용융점이 더 낮아지는 것을 알 수 있다. 3D 프린팅용 공중합체가 용융되는 온도 범위가 40 °C에서 70 °C 정도로 나타나므로, FDM 방식을 사용하는 3D 프린터를 사용하는 경우에 지나치게 높은 온도까지 가열하지 않아도 용융하여 압출하기 수월하다.

[0096] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 일산화질소 방출 가능성을 확인하기 위해 XPS(X-Ray Photoelectron Spectroscopy)를 수행하였다.

[0097] 도 9는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 고해상도 XPS N_{1s} 스펙트럼이다. 도 9에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 공중합체로 PCL만 포함하는 경우 일산화질소(NO)를 방출할 수 있는 -ONO₂기의 결합을 나타내는 피크가 확인되지 않았고, 3D 프린팅용 공중합체로 2 mol% PNC 및 PCL, 5 mol% PNC 및 PCL을 포함하는 경우에는 일산화질소(NO)를 방출할 수 있는 -ONO₂기의 결합을 나타내는 피크를 확인할 수 있다. 이와 같이, 고해상도 XPS N_{1s} 스펙트럼으로부터 제조된 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체에 일산화질소(NO)를 방출할 수 있는 작용기가 존재하고 있음을 확인할 수 있었다.

[0098] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 생체내 일산화질소(NO) 방출의 지속성(서방출성)을 확인하기 위해 Griess assay를 수행하였다.

[0099] 도 10은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC의 mol%에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다. 구체적으로, 37°C의 생리학적 세포의 환원 조건(20 μM GSH, DPBS) 하에서 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 PNC가 2 mol%인 경우와 5 mol%인 경우의 누적 일산화질소(NO) 방출을 분석하였다.

[0100] 도 10에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 PNC가 2 mol%인 경우에 15일 이상 일산화질소(NO)를 방출하고 있다는 것을 알 수 있다. 또한, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 PNC가 5 mol%인 경우에도 15일 이상 일산화질소(NO)를 방출하며, 방출량 또한 PNC가 2 mol%인 경우보다 많다는 것을 알 수 있다. 이와 같이, Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일로부터 제조된 3D 프린팅용 일산화

질소 서방출형 공중합체의 생체 환경에서 일산화질소(NO) 방출의 지속성을 확인할 수 있었다.

- [0101] 제조예 1에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 이용하여 제조예 2에 따라 일산화질소 서방출형 지지체를 제조하였을 때, 일산화질소 방출을 위한 작용기가 여전히 존재하는지 확인하기 위해 FT-IR(Fourier Transform Infrared Spectroscopy) 및 XPS(X-Ray Photoelectron Spectroscopy)를 수행하였다.
- [0102] 도 12는 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅 전의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체와 3D 프린팅 후의 일산화질소 서방출형 지지체의 FT-IR 스펙트럼이다. 도 12(a)는 PNC가 2 mol%인 경우이고, 도 12(b)는 PNC가 5 mol%인 경우이다.
- [0103] 도 12(a) 및 (b)에 나타난 바와 같이, PNC를 포함하는 3D 프린팅 전의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체와 3D 프린팅 후의 일산화질소 서방출형 지지체 모두 1640 cm^{-1} 근처에서 나이트로기의 신축 진동을 나타내는 특징적인 피크가 관찰된다. PCL만 포함하는 경우에는 1640 cm^{-1} 근처에서 나이트로기의 신축 진동을 나타내는 특징적인 피크가 나타나지 않았다. 이로부터, 3D 프린팅을 위한 용융 및 압출 과정을 거친 후에도 일산화질소를 방출할 수 있는 나이트로기가 존재한다는 것을 확인할 수 있었다.
- [0104] 도 13은 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅 전의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체와 3D 프린팅 후의 일산화질소 서방출형 지지체의 고해상도 XPS N_{1s} 스펙트럼이다. 도 13(a)는 PNC가 2 mol%인 경우이고, 도 13(b)는 PNC가 5 mol%인 경우이다.
- [0105] 도 13(a) 및 (b)에 나타난 바와 같이, PNC를 포함하는 3D 프린팅 전의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체와 3D 프린팅 후의 일산화질소 서방출형 지지체 모두 일산화질소(NO)를 방출할 수 있는 $-\text{ONO}_2$ 기의 결합을 나타내는 피크를 확인할 수 있다. PCL만 포함하는 경우에는 $-\text{ONO}_2$ 기의 결합을 나타내는 피크가 나타나지 않았다. 이로부터, 3D 프린팅을 위한 용융 및 압출 과정을 거친 후에도 일산화질소를 방출할 수 있는 $-\text{ONO}_2$ 기의 결합을 나타내는 피크가 존재한다는 것을 확인할 수 있었다.
- [0106] 제조예 2에 따라 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 때, 투입되는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물에 있어서, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 PNC의 mol%와 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량을 달리하는 경우에 생체내 일산화질소(NO) 방출의 지속성(서방출성)이나 방출량에 미치는 영향에 대해 연구하였다.
- [0107] 도 14는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다. 구체적으로, 37°C 의 생리학적 세포외 환경 조건($20\text{ }\mu\text{M}$ GSH, DPBS) 하에서 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 PNC가 5 mol%인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량 변화에 따라 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 누적 일산화질소(NO) 방출을 분석하였다.
- [0108] 도 14에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량이 20 중량%에서 30 중량%로 증가함에 따라 일산화질소(NO) 방출량이 증가함을 알 수 있다. 또한, 함량과 상관없이 전체적으로 15일 이상 일산화질소(NO)를 방출하는 지속성을 보이는 것을 확인할 수 있다.
- [0109] 도 15는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 2 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다. 구체적으로, 37°C 의 생리학적 세포외 환경 조건($20\text{ }\mu\text{M}$ GSH, DPBS) 하에서 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 PNC가 2 mol%인 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량 변화에 따라 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 누적 일산화질소(NO) 방출을 분석하였다.
- [0110] 도 15에 나타난 바와 같이, PNC 2 mol%의 경우에는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량이 증가하더라도 일산화질소(NO) 방출량에는 큰 영향이 없다는 것을 알 수 있다. 또한, 함량과 상관없이 전체적으로 15일 이상 일산화질소(NO)를 방출하는 지속성을 보이는 것을 확인할 수 있다.
- [0111] 도 14 및 도 15에 나타난 결과로부터, PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 30 중량% 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅된 일산화질소 서방출형 지지체의 일산화

질소(NO) 방출량과 지속성이 가장 우수함을 알 수 있다.

- [0112] 도 16은 본 발명의 일 실시상태에 따른 열 압출 상태에서 NC의 Griess assay 보조 누적 일산화질소(NO) 방출 프로파일이다. $-ONO_2$ 는 환원되어 NO를 빠르게 방출할 수 있으므로, 세포 외 환원조건을 모방하여 실험하였다.
- [0113] 도 16에 나타난 바와 같이, 같은 온도라면 생리학적 세포외 환원 조건($20 \mu M$ GSH, DPBS) 하에서 일산화질소(NO)의 방출량이 크게 나타나며, 온도가 높을수록 일산화질소(NO)의 방출량이 크게 나타나는 것을 알 수 있다.
- [0115] 제조예 2에 따라 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 때, 투입되는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물에 있어서, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 PNC의 mol%와 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량을 달리하는 경우에 적용되는 압축 공기가 일산화질소 서방출형 지지체의 면적과 인쇄적성(printability)에 미치는 영향에 대해 연구하였다.
- [0116] 도 17은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 2 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅하는 경우에 적용되는 압축 공기에 따른 프린팅 면적과 인쇄적성(printability)을 나타낸 것이다.
- [0117] 도 17에 나타난 바와 같이, 조성물 내 PNC 2 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량이 커질수록 동일한 압축 공기를 적용할 때 프린팅할 수 있는 프린팅 면적이 좁아지는 경향을 나타내고, 압축 공기가 200 이상 600 이하의 kPa일 때 인쇄적성(printability)이 우수한 것으로 나타났다. 바람직하게는 압축 공기가 250 이상 500 이하의 kPa일 때 프린팅 면적 및 인쇄적성(printability)이 우수하다.
- [0118] 도 18은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 3D 프린팅하는 경우 적용되는 프린팅 면적과 인쇄적성(printability)을 나타낸 것이다.
- [0119] 도 18에 나타난 바와 같이, 조성물 내 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량과 상관 없이 압축 공기의 압력이 커질수록 프린팅할 수 있는 프린팅 면적이 좁아지는 경향을 나타내고, 압축 공기가 200 이상 600 이하의 kPa일 때 인쇄적성(printability) 1.0 이상으로 나타났다. 바람직하게는 압축 공기가 250 이상 600 이하의 kPa일 때 프린팅 면적 및 인쇄적성(printability)이 우수하다.
- [0120] 제조예 2에 따라 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 때, 투입되는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물에 있어서, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량을 달리하는 경우 및 온도가 변화하는 경우의 유연학적 점도를 측정하여 인쇄적성(printability)에 미치는 영향에 대해 연구하였다.
- [0121] 도 19는 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물과 PNC 100 중량%인 경우의 점도를 $65^\circ C$ 에서 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- [0122] 도 19에 나타난 바와 같이, 조성물 내 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량이 적을수록 높은 점도를 나타내는 것을 알 수 있다. PNC 100 중량%인 경우에는 점도가 매우 낮아 3D 프린팅에는 부적합하고, PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물의 점도가 우수한 인쇄적성(printability)을 가질 수 있다.
- [0123] 도 20은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물과 PNC 100 중량%인 경우의 점도를 $65^\circ C$ 에서 $50^\circ C$ 로 $1^\circ C$ 씩 온도를 하강시키면서 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- [0124] 도 20에 나타난 바와 같이, 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물은 온도가 $65^\circ C$ 에서 $50^\circ C$ 로 하강할수록 높은 점도를 나타내는 것을 알 수 있다. 이로부터, 3D 프린팅을 할 때, 노즐의 온도 또는 프린팅 장소의 온도를 조절하여 점도를 조절함으로써 우수한 인쇄적성(printability)을 가질 수 있다는 것을 알 수 있다.
- [0125] 제조예 2에 따라 제조한 일산화질소 서방출형 지지체의 기계적 물성을 연구하기 위해 압축강도를 측정하였다. 구체적으로, PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20, 25 및 30 중량% 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 FDM 방식으로 적층하는 3D 프린터 (Dr INVIVO 4D2, Rokith healthcare)에 투입하여 $12 \times 12 \times 3$ mm 크기의 지지체를 출력하였다. 상기 출력된 지지체의 압축강도를 만능시험기 (Shimadzu, Japan)를 사용하여 측정하였다. 10kN의 로드셀을 이용하고 5kN이 가해지기 전까지는 분당 2분

의 속도로 시험을 진행하고, 5kN이 가해졌을 때부터 분당 1mm의 속도로 시험을 진행하였다.

[0126] 도 21은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 제조한 일산화질소 서방출형 지지체의 탄성계수를 나타낸 것이다.

[0127] 하기 표 1은 본 발명의 일 실시상태에 따른 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체를 20 중량% 이상 30 중량% 이하로 포함하는 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물로 제조한 일산화질소 서방출형 지지체의 탄성계수, 항복강도 및 파괴강도를 정리한 것이다.

표 1

	20중량%	25중량%	30중량%
탄성계수(N/mm ²)	75.12±3.44	61.16±5.29	50.85±3.16
항복강도(N)	160.066	137.743	124.483
파괴강도(N)	1250.29	1004.85	927.614

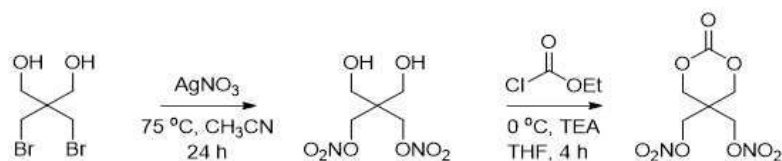
[0129] 도 21 및 상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 압축강도와 관련 있는 탄성계수, 항복강도 및 파괴강도 모두 조성물 내 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량이 적을수록 크게 나타난다. 이는 PNC를 포함하는 공중합체보다 PCL이 기계적 물성이 우수하기 때문으로 사료된다. 이로부터 조성물 내 PNC 5 mol%의 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체의 함량을 조절하여 기계적 물성이 우수한 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 수 있음을 알 수 있다.

[0130]

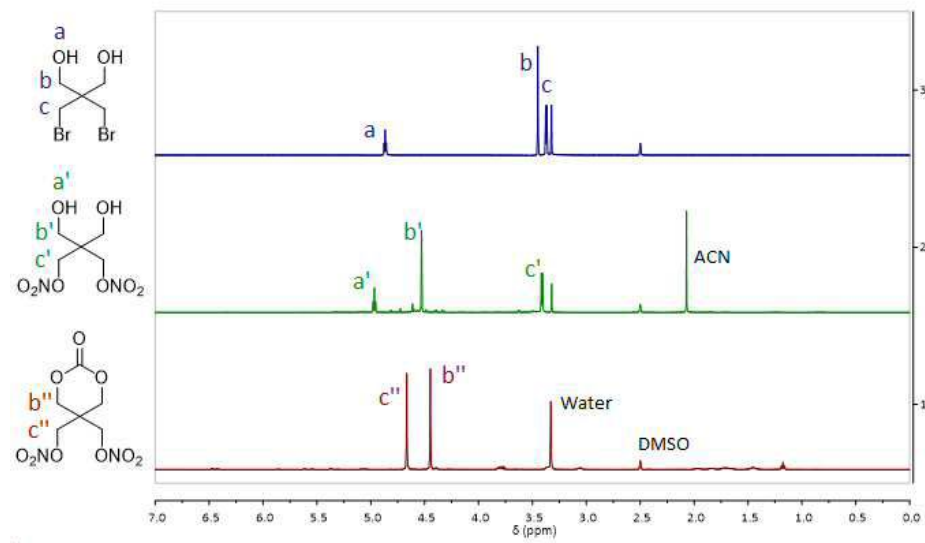
[0131] 따라서, 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체는 일산화질소 공여체(NO donor)를 가지고 내열성이 있으며 용융점이 낮아 FDM 방식의 3D 프린팅에 이용할 수 있다. 또한, 본 발명의 일 실시상태에 따른 3D 프린팅용 일산화질소 서방출형 공중합체 조성물을 이용하여 FDM 방식의 3D 프린팅을 통해 개인 맞춤형의 일산화질소 서방출형 지지체를 제조할 수 있다. 본 발명의 일 실시상태에 따른 일산화질소 서방출형 지지체는 기계적 물성이 우수할 뿐만 아니라 일산화질소를 방출함으로써, 혈관 형성 촉진 및 골 형성 촉진 등을 위한 의학 분야에 활용될 수 있다.

도면

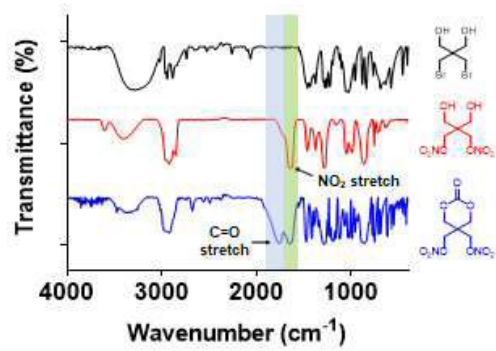
도면1



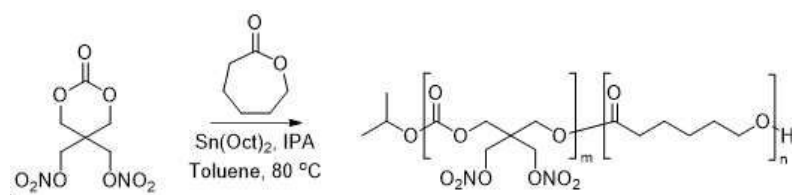
도면2



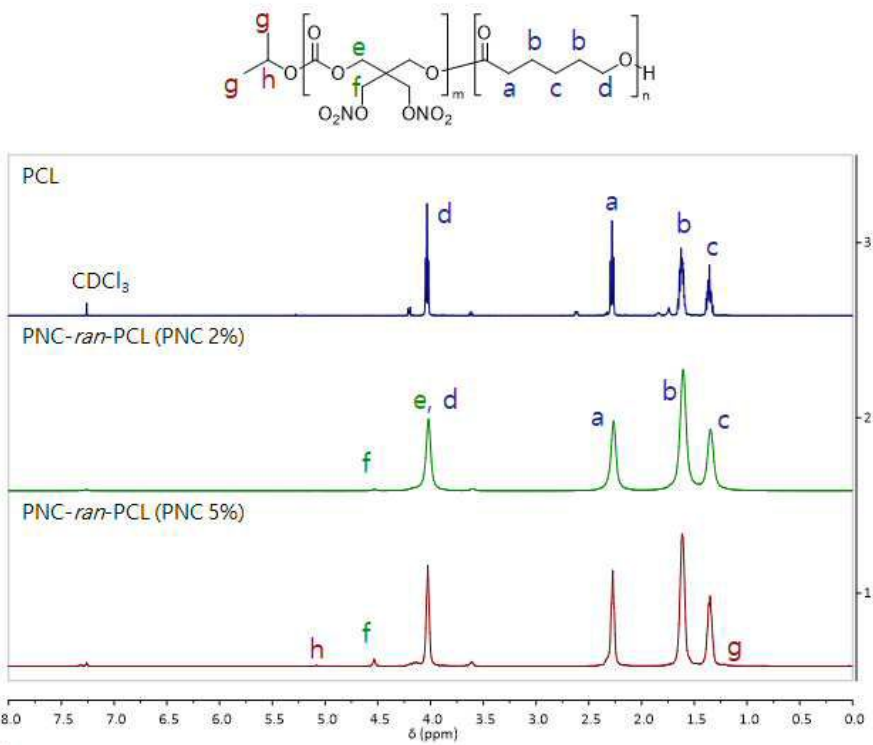
도면3



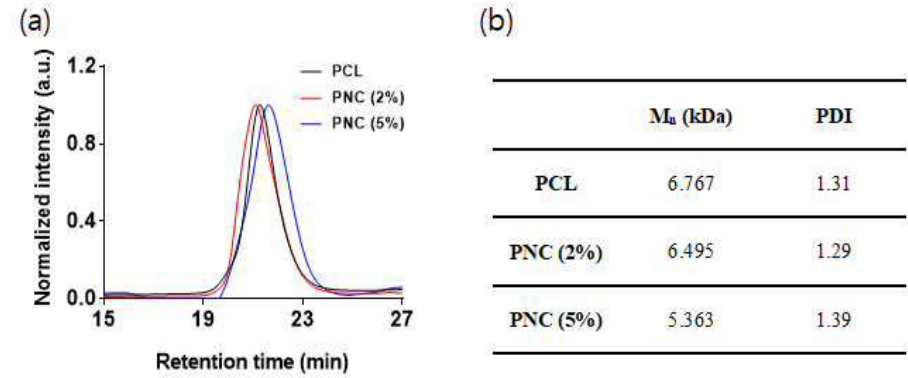
도면4



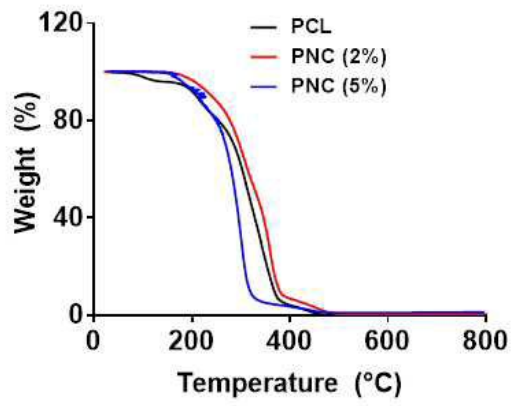
도면5



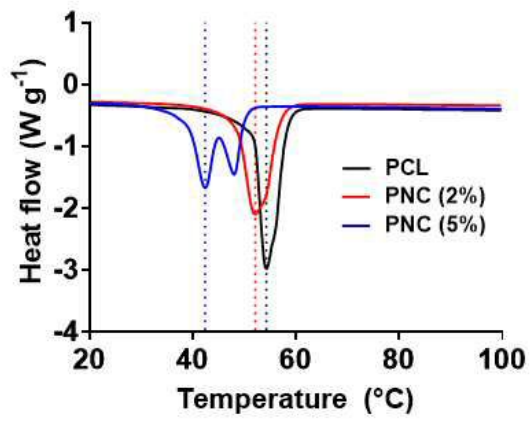
도면6



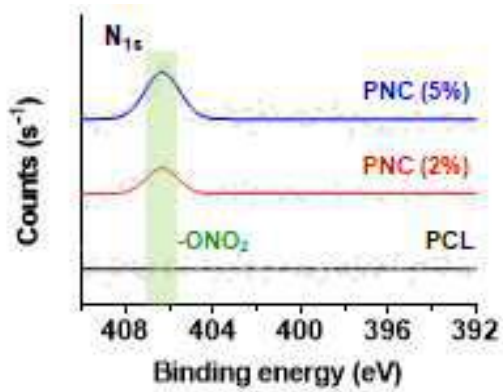
도면7



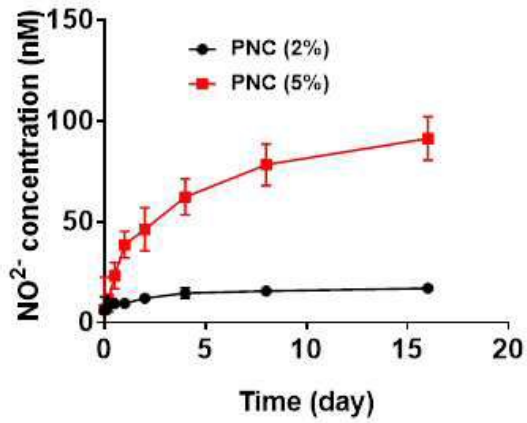
도면8



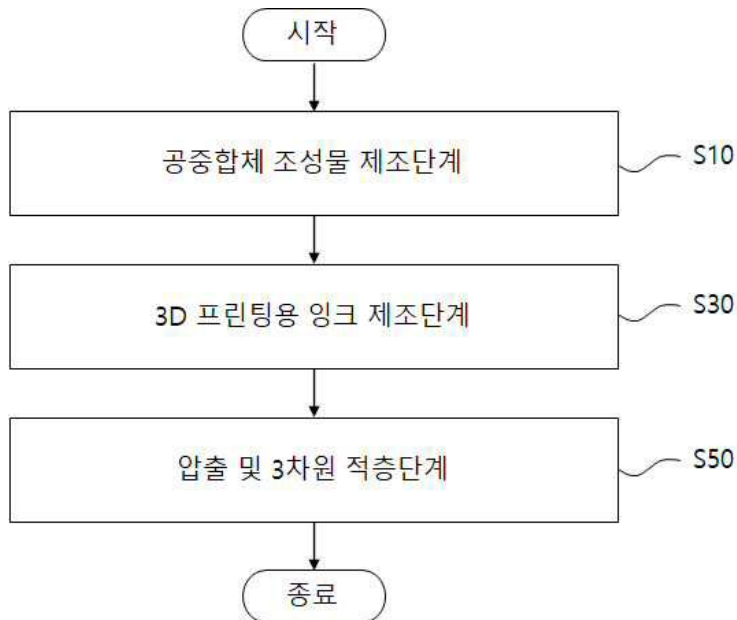
도면9



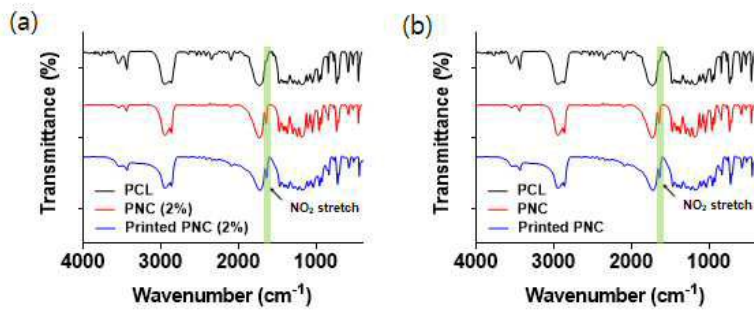
도면10



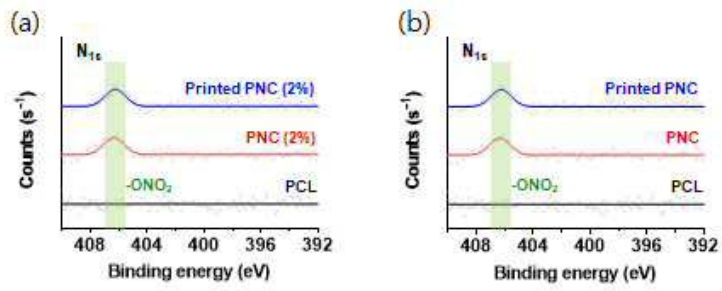
도면11



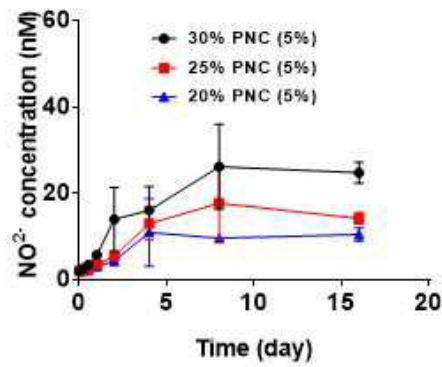
도면12



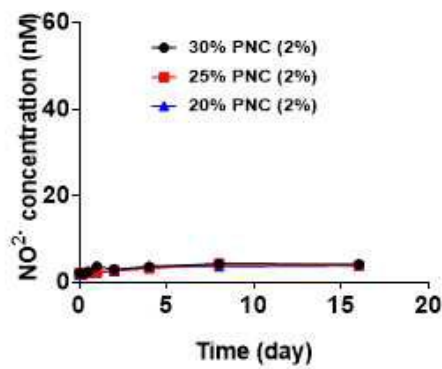
도면13



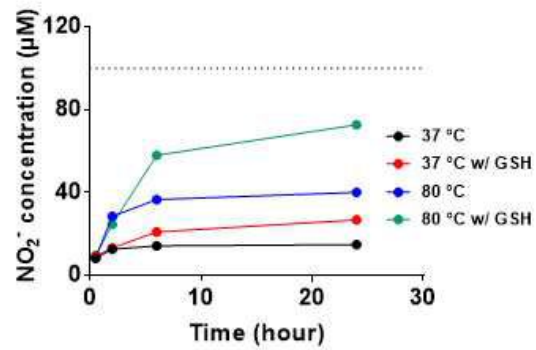
도면14



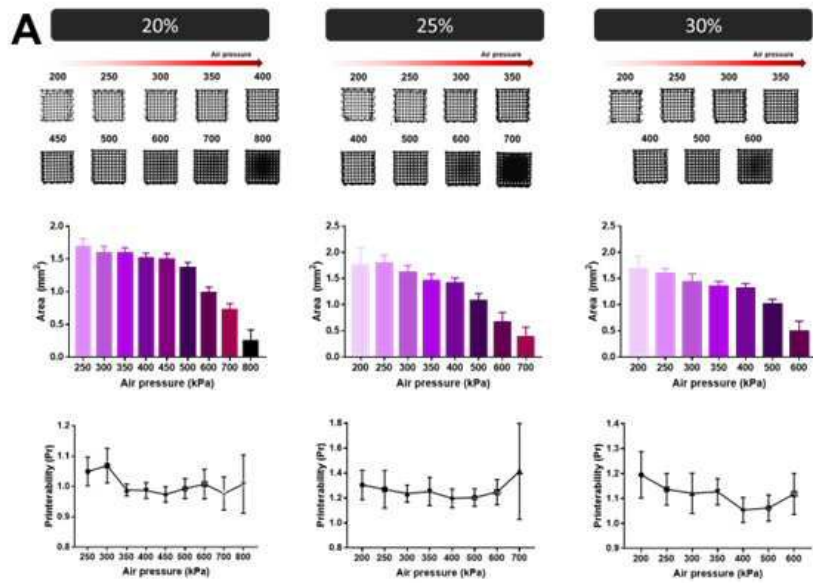
도면15



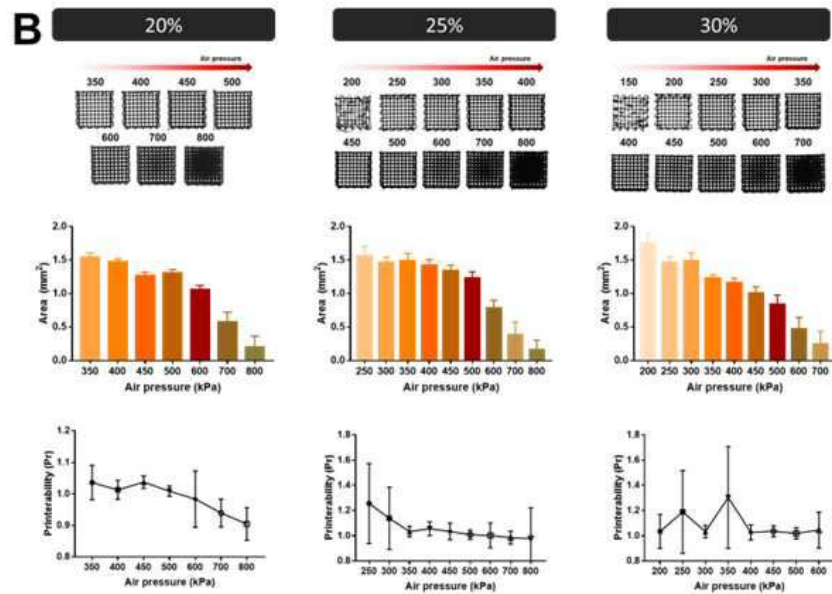
도면16



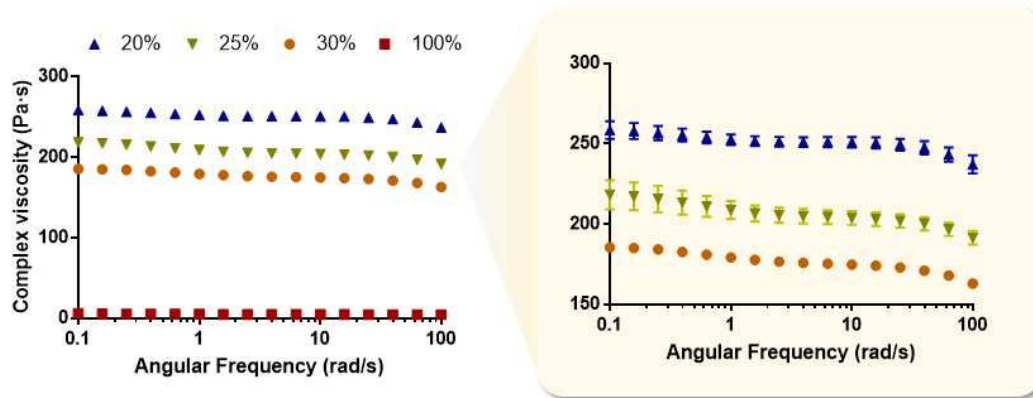
도면17



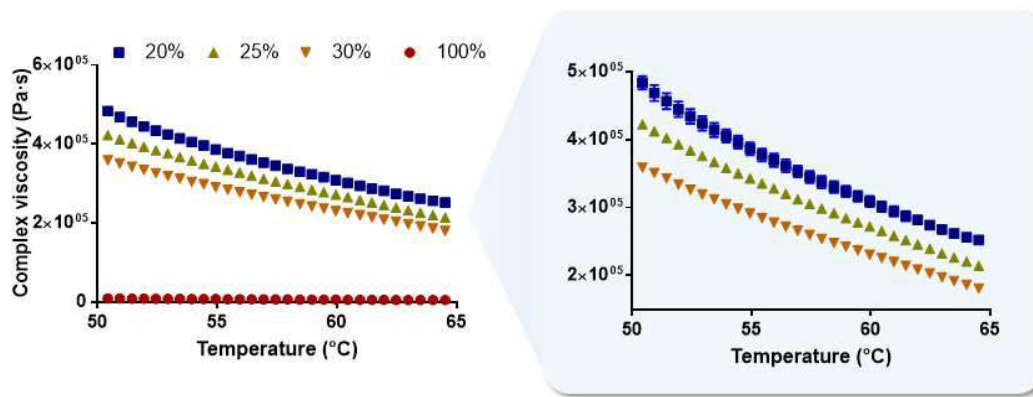
도면18



도면19



도면20



도면21

