



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0101021
(43) 공개일자 2012년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61F 2/28 (2006.01) *A61L 27/10* (2006.01)
A61L 27/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7013508
(22) 출원일자(국제) 2010년10월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/054542
(87) 국제공개번호 WO 2011/053725
국제공개일자 2011년05월05일
(30) 우선권주장
61/256,287 2009년10월29일 미국(US)

(71) 출원인
프로시다이안 인코포레이티드
미국, 뉴저지 07920, 배스킹 리지, 로즈몬트 코트
3
(72) 발명자
바가 차란프리트 에스.
미국 뉴저지주 07920 배스킹 럿지 3 로즈몬트 코
트
배 현 더블유.
미국 캘리포니아주 90404 산타 모니카 스위트 400
1301 20티에이치 스트리트
데이 토마스 이.
미국 미주리주 65401 롤라 11880 레이크뷰 씨클
(74) 대리인
장훈

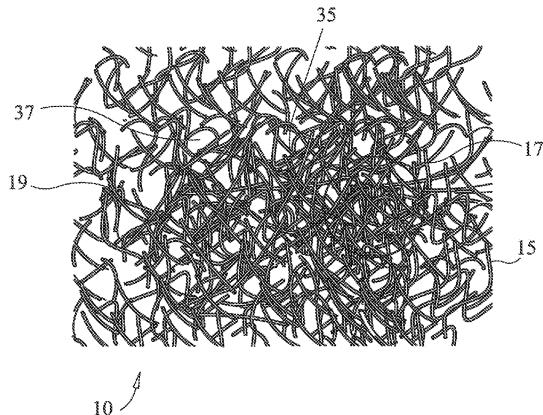
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 골 이식재

(57) 요 약

본 발명은 골 이식재 및 상기 이식재로부터 형성된 골 이식 임플란트에 관한 것이다. 몇몇 양태들에서, 골 이식 임플란트는 매트릭스 전체에 분산된 복수의 오버랩핑 및 인터루킹 생체활성 유리 섬유 및 복수의 기공을 갖는다. 공성 매트릭스를 포함하고, 이로써 섬유는 약 5mm 내지 약 100μm 범위의 섬유 직경을 특징으로 하고, 기공은 약 100nm 내지 약 1mm 범위의 기공 직경을 특징으로 한다. 임플란트는 임상 적용을 위한 목적하는 형상으로 형성될 수 있다. 양태는 골 결손부를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 골 이식재는 습윤될 수 있고, 이식에 적합한 형태로 성형할 수 있다. 이어서 임플란트를 준비된 해부학적 부위로 도입할 수 있다.

대 표 도 - 도1a



특허청구의 범위

청구항 1

골 이식 임플란트로서,

상기 골 이식 임플란트는 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는, 상기 매트릭스 전체에 분포된 복수의 오버랩핑(overlapping) 및 인터록킹(interlocking) 생체활성 유리 섬유 및 복수의 기공을 포함하며,

상기 섬유가 약 5nm 내지 약 100 μ m 범위의 섬유 직경을 특징으로 하고, 상기 기공이 약 100nm 내지 약 1mm 범위의 기공 직경을 특징으로 하고,

상기 임플란트가 임상 적용에 요구되는 형상으로 형성되는,

골 이식 임플란트.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 섬유의 직경이 약 500nm 내지 약 20 μ m의 범위인, 골 이식 임플란트.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 섬유가 균일한 직경을 특징으로 하는, 골 이식 임플란트.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 기공이 균일한 직경을 특징으로 하는, 골 이식 임플란트.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 매트릭스 전체에 분포된 복수의 미립자를 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 미립자가, 천공을 갖는 내부 내강(interior lumen)을 포함하고, 제2 범위의 다공도를 갖는 임플란트를 제공하는 한편, 상기 매트릭스의 복수의 기공이 제1 범위의 다공도를 제공하는, 골 이식 임플란트.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 미립자가 생체활성 유리, 황산칼슘, 인산칼슘 또는 하이드록시아파타이트를 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 미립자가 거칠어진 표면을 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 매트릭스의 성분이 항균성인, 골 이식 임플란트.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 항균 성분이 알칼리성인, 골 이식 임플란트.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 유리 섬유가 유기 산, 광물학적 칼슘 원료, 항균제, 항바이러스제, 비타민, 글리세린, 콜라겐, 염수 및 X-선 불투과제를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 코팅 임플란트로 적어도 부분적으로 코팅되는, 골 이식 임플란트.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 매트릭스 전체에 분포된 첨가제를 추가로 포함하고, 상기 첨가제가 미량 원소, 유기 산, 광물학적 칼슘 원료, 약제, 항균제, 항바이러스제, 비타민 및 X-선 불투과제를 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 골 이식 임플란트.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 다공성 매트릭스에 걸쳐 다공도 구배를 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 다공도 구배가, 상기 골 이식 임플란트의 부분들의 재흡수에 가변적으로 영향을 끼치도록 구성되는, 골 이식 임플란트.

청구항 15

제1항에 있어서, 콜라겐을 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 임플란트가 발포체 형태인, 골 이식 임플란트.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 발포체가 스트립, 연속 권취된 시트, 스펀지 또는 플러그 형태인, 골 이식 임플란트.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 임플란트가 퍼티(putty) 형태인, 골 이식 임플란트.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 섬유가 중공관(hollow tube) 형태인, 골 이식 임플란트.

청구항 20

제1항에 있어서, 인산칼슘을 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 인산칼슘이 다공성인, 골 이식 임플란트.

청구항 22

제1항에 있어서, 인산삼칼슘을 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 인산삼칼슘이 다공성인, 골 이식 임플란트.

청구항 24

제1항에 있어서, 은을 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 25

제1항에 있어서, 카복시메틸셀룰로스 또는 알гин산나트륨을 추가로 포함하는, 골 이식 임플란트.

청구항 26

골 결손부의 치료방법으로서,

골 이식 임플란트(여기서, 상기 골 이식 임플란트는 스캐폴드 전체에 분포된 복수의 오버랩핑 및 인터록킹 생체

활성 유리 섬유 및 복수의 기공을 포함하는 다공성 스캐폴드를 포함하고, 상기 섬유는 약 5nm 내지 약 100μm 범위의 섬유 직경을 특징으로 하고, 상기 기공은 약 100nm 내지 약 1mm 범위의 기공 직경을 특징으로 한다)를 제공하고,

치료되는 해부학적 부위를 상기 골 이식 임플란트를 수용하도록 준비하고,

상기 골 이식 임플란트를 상기 골 결손부로 도입함을 포함하는, 골 결손부의 치료방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 골 이식 임플란트의 다공성 스캐폴드를 처리하여 이를 성형 가능하게 함을 추가로 포함하는, 골 결손부의 치료방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 다공성 스캐폴드 처리가 스캐폴드를 유동액으로 습윤시킴을 포함하는, 골 결손부의 치료방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 유동액이 염수인, 골 결손부의 치료방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 유동액이 천연 체액인, 골 결손부의 치료방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 천연 체액이 혈구를 함유하는, 골 결손부의 치료방법.

청구항 32

제28항에 있어서, 상기 습윤된 다공성 스캐폴드를 목적하는 형상으로 성형하여, 골 결손부로 도입하기에 적합한 골 이식 임플란트를 형성함을 추가로 포함하는, 골 결손부의 치료방법.

명세서

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 명세서는, 본 명세서에서 전문이 참조로 인용된, 2009년 10월 29일자로 출원되고 발명의 명칭이 "골 이식재 (BONE GRAFT MATERIAL)"인 미국 가특허원 제61/256,287호에 대한 우선권을 주장한다. 또한, 본 명세서는 2008년 5월 12일자로 출원되고 발명의 명칭이 "동적 생체활성 나노섬유 스캐폴딩(DYNAMIC BIOACTIVE NANOFIBER SCAFFOLDING)"인 미국 가특허원 제61/127,172호에 대한 우선권을 주장하는, 2009년 5월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 동일한 동시 계류중인 미국 특허원 제12/437,531호에 관한 것이다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 발명은 일반적으로 골 수복(bone repair) 또는 복원(restorative) 재료 및 상기 재료를 사용하는 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 섬유상 골 이식재, 이러한 재료로부터 형성된 임플란트, 및 관련된 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

개선된 골 이식재가 지속적으로 요구되어 왔다. 공지된 자가이식재는 허용되는 물리적 및 생물학적 특성을 갖고, 골 성장에 대해 적합한 구조를 나타낸다. 그러나, 자가 골의 사용은, 환자가 다중 또는 연장된 수술을 겪을 필요가 있어, 결과적으로 환자가 마취하에 있는 시간을 증가시키고, 현저한 통증, 감염 및 기타 합병증 위험성의 증가 및 공여 부위의 이환을 유도한다.

[0006]

또는, 동종이식 장치가 골 이식편에 대해 사용될 수 있다. 동종이식 장치는 공여 골로부터 가공한다. 동종이

식 장치는 환자에 대한 위험성과 통증이 감소하는 이점이 부가된 적합한 구조를 가질 수 있지만, 또한 질환 전달 및 거부에 대한 잠재성으로부터 발생하는 위험성의 증가를 초래할 수 있다. 자가이식 및 동종이식 장치는, 형상 및 크기에 대한 변화에 관하여 추가로 제한된다

[0007] 불행하게도, 자가이식 및 동종이식 장치의 품질은 고유하게 가변적인데, 그 이유는, 이러한 장치가 채취된 천연 재료들로부터 제조되기 때문이다. 또한, 자가이식 공급원은 얼마나 많은 골이 환자로부터 안전하게 추출될 수 있는지에 의해 또한 제한되고, 이러한 양은 심각하게 아프거나 허약한 경우에 심하게 제한될 수 있다.

[0008] 매우 다양한 합성 골 이식재가 현재 사용하기에 유효하다. 최근, 신규한 재료, 예를 들면, 생체활성 유리 ("BAG": bioactive glass) 미립자계 재료가 천연 골 유도된 이식재에 대한 점점 더 실행 가능한 대체물 또는 보충물이 되었다. 이러한 신규한(골 유도되지 않은) 재료는 환자에 대한 고통스럽고 본질적으로 위험한 채취 과정을 피하는 이점이 있다. 또한, 골 유도되지 않은 재료의 사용은 질환 전달 위험성을 감소시킬 수 있다. 자가이식재 및 동종이식재와 같이, 이러한 신규한 인공 재료는 골 재성장을 촉진시키는 골전도성 스캐폴드로서 이용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 이식재는 재흡수성이고 궁극적으로는 신규한 골 조직으로 대체된다.

[0009] 오늘날 이용 가능한 다수의 인공 골 이식편은 천연 골과 유사한 특성을 갖는 재료, 예를 들면, 인산칼슘을 함유하는 조성물을 포함한다. 예시적인 인산칼슘 조성물은 B형 탄산화 하이드록시아파타이트[$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{3x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})$]를 함유한다. 인산칼슘 세라믹은 가공되고, 성형체 및 시멘트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 형태로 포유동물에 이식되었다. 상이한 화학량론적 조성물들, 예를 들면, 하이드록시아파타이트(HA), 인산삼칼슘(TCP), 인산사칼슘(TTCP) 및 기타 인산칼슘(CaP) 염 및 광물이, 천연 골의 순응성, 생흔화성, 구조 및 강도를 매치시키려는 시도에서 모두 사용되었다. 인산칼슘계 재료가 널리 허용되지만, 이는, 광범위한 임상 적용에 사용되는 데 필요한 액상 담체/저장 매질로서 이용되는 취급 용이성, 가요성 및 수용량이 결핍된다. 인산칼슘 재료는 본질적으로 경질이고, 일반적으로, 취급을 용이하게 하기 위해 담체 물질과의 혼합물의 일부로서 제공되는데, 이러한 혼합물은 활성 인산칼슘 성분 대 담체 비가 통상적으로 약 50:50이고, 이는 10:90으로 낮을 수 있다.

[0010] 골의 재혈관화, 치유 및 리모델링 촉진에 있어서의 다공도, 기공 크기 및 기공 분포의 역할은, 성공적인 골 이식재에 대한 중요한 기여 인자로서 인식되어 왔다. 그러나, 현재 이용 가능한 골 이식재는 이상적인 골 이식재에 필요한 필수 화학적 및 물리적 특성이 여전히 부족하다. 예를 들면, 현재 이용 가능한 이식재는 지나치게 신속하게 재흡수하는 경향이 있는 반면, 일부는 이식재의 화학 조성 및 구조로 인해 재흡수에 지나치게 긴 시간이 소요된다. 예를 들면, 하이드록시아파타이트로부터 제조된 특정 재료는 재흡수에 지나치게 긴 시간이 소요되는 경향이 있는 반면, 황산칼슘 또는 B-TCP로부터 제조된 재료는 지나치게 신속하게 재흡수되는 경향이 있다. 추가로, 상기 재료의 다공도가 지나치게 높은 경우(예를 들면, 약 90%), 재흡수가 발생하여 골전도를 저지한 후에 남은 기본 재료가 불충분할 수 있다. 역으로, 상기 재료의 다공도가 지나치게 낮은 경우(예를 들면, 30%), 지나치게 많은 물질이 재흡수되어, 보다 긴 재흡수율을 유도해야 한다. 또한, 과량의 물질은, 세포 침윤에 대한 잔여 이식재에 남아 있는 공간이 불충분할 수 있음을 의미한다. 다른 경우, 이식재는 지나치게 연질이어서, 임상적 사용 동안 이식재에 가해진 임의의 종류의 물리적 압력이, 이식재에 의해 보유된 유체의 손실을 유발한다.

[0011] 따라서, 최적의 골 이식에 필요한 필수 생체재료, 구조 및 임상적 취급을 제공하는, 개선된 골 이식재가 여전히 요구된다. 또한 필요한 것은, 신규한 조직 형성을 단순히 템플레이팅(templating)으로부터 보다는 생리학적 공정을 통해 달성하도록 함으로써, 골 이식에 대한 개선된 작용 메카니즘을 제공하는 골 이식재이다. 또한, 다양한 수준의 다공도, 예를 들면, 나노, 마이크로, 메소 및 매크로 다공도를 갖도록 요구되는 바와 같이 제조될 수 있는 인공 골 이식재가 여전히 요구된다. 추가로, 차별적 또는 단계적 재흡수 용량을 갖도록 선택적으로 구성되거나 구조화될 수 있는 한편, 상이한 외과적 및 해부학적 적용에 필요한 임상적으로 관련된 형상들로 용이하게 성형 또는 형성될 수 있는 골 이식재가 여전히 요구된다. 특히, 다양한 정도의 다공도, 차별적 생체내재흡수성(bioresorbability), 내압축성(compression resistance) 및 방사선 불투과성의 특징들을 포함하고, 또한 콜라겐과 같은 담체 물질에 대한 활성 성분의 함량을 최대화시키는 골 이식재를 제공하는 것이 매우 바람직 할 것이다. 더욱 더 바람직한 것은, 위에서 언급한 모든 이점들을 갖고, 항균성을 포함할 뿐만 아니라, 임상적 설정에서 용이하게 취급될 수 있는 약제 전달을 가능하게 하는 골 이식재일 것이다. 본 발명의 양태는 이들 및 기타의 요구에 대처한다.

발명의 내용

[0012]

본 발명은 상기 재료들로부터 형성된 골 이식재 및 골 이식 임플란트를 제공한다. 또한, 상기 골 이식재 및 임플란트를 사용하여 골 결손부를 치료하는 방법도 제공된다. 상기 골 이식재는 최적의 골 이식에 필요한 생체재료, 구조 및 임상적 취급을 제공함으로써, 위에서 언급한 불충족된 요구에 대처한다. 또한, 상기 골 이식재는 신규한 조직 형성이 단순히 템플레이팅 및 대체로부터 보다는 생리학적 유도 및 형성 공정을 통해 달성되도록 함으로써, 골 이식에 대한 개선된 작용 메카니즘을 제공한다. 추가로, 상기 인공 골 이식재는 다양한 수준의 다공도, 예를 들면, 나노, 마이크로, 메소 및 매크로 다공도를 갖도록 요구되는 바와 같이 제조될 수 있다. 상기 골 이식재는 차별적 또는 단계적 재흡수 용량을 갖도록 선택적으로 구성 및 구조화되는 한편, 상이한 외과적 및 해부학적 적용에 필요한 바와 같은 임상적으로 연관된 형상들로 용이하게 성형 또는 형성될 수 있다. 추가로, 상기 골 이식재는 다양한 정도의 다공도, 차별적 생체재흡수성, 내압축성 및 방사선 불투과성을 가질 수 있고, 또한 콜라겐과 같은 담체 물질에 대한 활성 성분의 함량을 최대화시킬 수도 있다. 상기 골 이식재는 또한 항균성을 가지며, 약제 전달을 가능하게 한다. 상기 이식재는 또한 임상적 설정에서 용이하게 취급될 수도 있다.

[0013]

하나의 양태에서, 상기 골 이식 임플란트는 다공성 매트릭스를 포함하며, 상기 매트릭스는, 상기 매트릭스 전체에 분포된 복수의 오버랩핑(overlapping) 및 인터록킹(interlocking) 생체활성 유리섬유 및 복수의 기공을 포함하며, 여기서, 상기 섬유는 약 5nm 내지 약 100 μ m 범위의 섬유 직경을 특징으로 한다. 상기 기공은 직경 범위가 약 100nm 내지 약 1mm일 수 있다. 상기 임플란트는 임상 적용에 대해 목적하는 형상으로 형성될 수 있다. 상기 생체활성 유리 미립자는 또한 매트릭스 전체에 분포될 수도 있다.

[0014]

또 다른 양태에서, 골 결손부의 치료방법이 제공된다. 상기 방법은 골 이식 임플란트를 제공함을 포함하며, 여기서, 상기 골 이식 임플란트는, 다공성 스캐폴드를 포함하고, 상기 스캐폴드는, 상기 스캐폴드 전체에 분포된 복수의 오버랩핑 및 인터록킹 생체활성 유리 섬유 및 복수의 기공을 가지며, 상기 섬유는 약 5nm 내지 약 100 μ m 범위의 섬유 직경을 특징으로 하고, 상기 기공은 약 100nm 내지 약 1mm 범위의 기공 직경을 특징으로 한다. 치료되는 해부학적 부위는 골 이식 임플란트를 수용하도록 준비된다. 이어서, 골 이식 임플란트가 골 결손부로 도입된다.

도면의 간단한 설명

[0015]

첨부한 도면들을 참조하여 예시적인 양태들에 대한 다음의 설명을 고려하면, 본 발명의 상기 특징들 및 기타 특징들이 당업자에게 명백할 것이다. 이를 도면에서:

도 1a는 본 발명의 제1 양태에 따르는 동적 섬유상 생체활성 유리 매트릭스(dynamic fibrous bioactive glass matrix)를 나타낸다.

도 1b는 도 1a의 매트릭스의 확대도이다.

도 2a는 도 1의 섬유상 생체활성 유리 매트릭스로 형성된 제1 인터록킹, 인탱글된(entangled) 다공성 구조물의 투시도이다.

도 2b는 도 1의 섬유상 생체활성 유리 매트릭스로 형성된 제2 인터록킹, 인탱글된 다공성 구조물의 투시도이다.

도 2c는 도 1의 섬유상 생체활성 유리 매트릭스로 형성된 제3 인터록킹, 인탱글된 다공성 구조물의 투시도이다.

도 3a는 본 발명의 또 다른 양태에 따르는 섬유 및 미립자 둘 다를 갖는 동적 생체활성 유리 매트릭스를 나타낸다.

도 3b는 도 3a의 매트릭스의 확대도이다.

도 4a는 섬유들의 교호층들에 대한 횡방향 관계에서 섬유들의 하향 층들과의 조직화된 평행 섬유 배열을 갖는, 본 발명에 따르는 예시적인 생체활성 유리 섬유 골 이식재를 나타낸다.

도 4b는 생체활성 유리 미립자를 갖는 랜덤하게 배열된 스펀-유리(spun-glass) 구조의, 예시적인 생체활성 유리 섬유 골 이식재를 나타낸다.

도 4c는 하향 섬유층들이 이전 섬유 층에 대해 상이한 다공도를 갖도록 배열되어, 세포 필터 기능성을 제공하는, 예쉬로서 구조화된 예시적인 생체활성 유리 섬유 골 이식재를 나타낸다.

도 5a는 본 발명의 하나의 의료 키트 양태에 따르는 패키징 용기의 투시도이다.

도 5b는 상기 키트에 위치한 섬유상 생체활성 골 이식재를 포함하는 도 5a의 양태의 투시도이다.

도 5c는 상기 키트로부터 제거된 도 5b의 골 이식재의 투시도이다.

도 6a는 골 이식재의 기공 크기 분포를 기준으로 한, 골 이식재의 하나의 양태의 용적 기여도를 그래프로 나타낸다.

도 6b는 골 이식재의 기공 크기 분포를 기준으로 한, 골 이식재의 하나의 양태의 표면적 기여도를 그래프로 나타낸다.

도 7은 1일 및 3일 후의 본 발명의 양태의 섬유들의 간헐 촬영 현미경사진을 나타낸다.

도 8은 3일 후의 본 발명의 양태의 섬유들의 간헐 촬영 현미경사진을 나타낸다.

도 9는 다양한 시간 간격들에서의 본 발명의 양태의 섬유들의 세포 성장 특성을 나타내는 일련의 간헐 촬영 현미경사진을 나타낸다.

도 10은 다양한 시간 간격들에서의 본 발명의 양태의 섬유들의, 시험 동안 나타낸 골아세포 성장 그래프를 나타낸다.

도 11은 간엽 출기세포로 씌딩된 섬유의 현미경사진을 나타낸다.

도 12는 상이한 시간 간격들에서의, 골 이식재의 하나의 양태의 성능을 기타 재료와 비교한, 포유동물에 대해 수행된 시험으로부터의 일련의 방사선 사진 이미지를 나타낸다.

도 13은 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 하나의 양태에 의해 나타난 신규한 골 성장과 도 12의 기타 재료에 의한 골 성장과의 조직형태계측 비교를 나타낸다.

도 14는 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 하나의 양태에 의해 나타난 신규한 골 성장과 도 12의 기타 재료에 의한 골 성장과의 그래프 비교를 나타낸다.

도 15는 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 하나의 양태에 의한 시간 경과에 따라 잔존하는 잔여 재료와 도 12의 기타 재료에 의한 잔여 재료와의 그래프 비교를 나타낸다.

도 16은 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 하나의 양태에 의해 나타난 기계 강도와 도 12의 기타 재료에 의한 기계 강도와의 그래프 비교를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 골 이식재 및 상기 이식재로부터 형성된 골 이식 임플란트를 제공한다. 상기 골 이식재는 최적의 골 이식에 필요한 생체재료, 구조 및 임상적 취급을 제공한다. 또한, 상기 골 이식재는, 신규한 조직 형성이 단순히 템플레이팅으로부터 보다는 생리학적 유도 및 형성 공정을 통해 달성되도록 함으로써, 골 이식에 대한 개선된 작용 메카니즘을 제공한다. 추가로, 상기 인공 골 이식재는, 다양한 수준의 다공도, 예를 들면, 나노, 마이크로, 메소 및 매크로 다공도를 갖도록 요구되는 바와 같이 제조될 수 있다. 상기 골 이식재는 차별적 또는 단계적 재흡수 용량을 갖도록 선택적으로 구성 및 구조화되는 한편, 상이한 외과적 및 해부학적 적용에 필요한 바와 같은 임상적으로 연관된 형상들로 용이하게 성형 또는 형성될 수 있다. 추가로, 상기 골 이식재는 다공도, 차별적 생체재흡수성, 내압축성 및 방사선 불투과성의 가변도를 가질 수 있고, 또한 콜라겐과 같은 담체 물질에 대한 활성 성분의 함량을 최대화시킬 수도 있다. 상기 골 이식재는 또한 항균성을 가질 뿐만 아니라, 약제 전달을 가능하게 한다. 상기 이식재는 또한 임상적 설정에서 용이하게 취급될 수도 있다.

[0017] 본 발명의 양태는, 예를 들면 나노, 마이크로, 메소 및 매크로 다공도를 갖는 다공성 골 이식재를 사용할 수 있다. 골 이식재는 생체활성("BAG") 섬유 또는 BAG 섬유와 재료 미립자의 배합물을 포함할 수 있다. 상기 섬유의 크기 및 길이로 인해, 골 이식재는, 목적하는 형상으로 성형하거나 팩킹시킬 수 있는 한편 이의 다공성 구조를 유지하는 동적 구조물이다. 골 이식재는 골전도성 및/또는 골자극성일 수 있다. 이들 양태에 사용된 성분들의 직경 및 화학적 조성을 변화시킴으로써, 골 이식재는 차별적 재흡수성을 가질 수 있고, 이로 인해 항생제를 포함한 약제 전달과 같은 진보된 기능들이 촉진될 수 있다.

[0018] 골 이식재의 양태는 상대적으로 직경이 작은, 특히 직경이 100nm 미만인 BAG 섬유를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 섬유 직경은 10nm 미만일 수 있고, 또 다른 양태에서, 섬유 직경은 약 5nm의 범위일 수 있다. 이들 양태에서 사용된 재료는 생체활성 재료이므로, 골 이식재는 체액과 상호작용하는 경우 이의 표면에 CaP 층을 형

성될 수 있다.

[0019] 기타 양태들에서, 골 이식재는 섬유와 배합한 미립자를 포함할 수 있다. 미립자 물질의 존재는 골 이식재의 재흡수율 및 재흡수 프로파일을 개선 또는 조절하는 데 사용될 뿐만 아니라, 기계 강도 및 내압축성을 제공할 수 있다. 미립자는 생체활성 유리, 황산칼슘, 인산칼슘 또는 하이드록시아파타이트일 수 있다. 미립자는 고체일 수 있거나, 다공성일 수 있다.

[0020] 골 이식재는 성형 가능할 수 있고, 편리한 임상적 취급을 위한 기능성 금형에서 패키징시킬 수 있다. 또한, 골 이식재는 콜라겐 등과 같은 기타 첨가제와 혼합하여, 예를 들면, 취급을 추가로 용이하게 할 수 있다. 골 이식재와 콜라겐 복합체는 발포체 형태일 수 있고, 발포체는 스트립, 연속 권취된 시트, 스펀지 또는 플러그로 추가로 성형할 수 있다. 그러나, 발포체는 모든 다양한 형상 및 크기를 갖는 어떠한 형태라도 취할 수 있음이 이해된다.

[0021] 또한, 골 이식재와 콜라겐 복합체는 퍼티(putty) 또는 기타 성형 가능한 재료의 형태를 취할 수 있다. 예를 들면, 하나의 양태에서, BAG 섬유 및 미립자는 콜라겐의 슬러리와 혼합하고, 목적하는 형상의 금형으로 투입하고, 동결 건조시켜, 목적하는 발포체 형상을 수득할 수 있다. 또 다른 예에서는 사용된 콜라겐의 유형에 따라, 발포체가 고정된 형상을 가질 수 있거나, 염수, 혈액 또는 골수 천자와 같은 유체를 가하여 발포체가 퍼티로 변화될 수 있다. 또한 퍼티는, 골 이식재를 기타 첨가제, 예를 들면, CMC, 히알루론산 또는 알긴산나트륨과 배합하여 제조할 수도 있다. 퍼티는 주입에 의해 또는 플라스터링(plastering)에 의해 손상 부위로 직접 적용될 수 있기 때문에, 퍼티 형태의 골 이식재를 제공하는 능력에 의해 상기 이식재가 용이하게 사용될 수 있다. 또한, 퍼티 조성물의 취급 및 성형능의 용이성으로, 임상의는 이식재를 어떠한 목적하는 형상으로도 용이하고 신속하게 형성할 수 있다.

[0022] 이제 도면에 예시된 양태를 참조한다. 그럼에도 불구하고 본 발명의 영역의 제한이 이로써 유도되지 않음을 이해하며, 예시된 장치에서의 이러한 변경 및 추가의 개선 및 여기에 예시된 바와 같은 본 발명의 원리의 이러한 추가의 적용은 당업자가 통상적으로 생각해내는 바와 같이 의도된다.

[0023] 본 발명은 인공 골 이식재에 관한 것으로, 상기 이식재는 골 결손부의 치료를 위한 임플란트 형태의 생체혼화성, 생체흡수성 구조적 매트릭스를 도입하기 위해 매우 다양한 조성 및 구조 형태로 제조될 수 있다. 골 이식재는 차별적 생체흡수성을 갖는 골자극성 및/또는 골전도성 임플란트일 수 있다. 몇몇 양태들에서, 골 이식재는 실질적으로 BAG 섬유로 구성될 수 있다.

[0024] 하나의 양태에서, 골 이식재는, 조성 및 제조 변수(예를 들면, 생체활성 유리섬유 직경, 크기, 형상 및 표면 특징 뿐만 아니라 생체활성 유리 미립자 함량의 양 및 구조적 특징)를 조절하고, 추가의 첨가제, 예를 들면, 인산삼칼슘, 하이드록시아파타이트 등을 포함시킴으로써 선택적으로 결정될 수 있다. 이러한 제조 변수를 선택적으로 조절함으로써, 다공도, 생체흡수성, 조직 및/또는 세포 투과, 칼슘 생체이용률, 가요성, 강도, 압축성 등과 같은 선택 가능한 정도의 특징을 갖는 인공 골 이식재를 제공하는 것이 가능하다. 기재된 골 이식재의 상기 특징 및 기타 특징은 아래에 보다 상세히 논의된다.

[0025] 골 이식재에 사용된 생체활성 유리는 45S5(SiO_2 46.1mol%, CaO 26.9mol%, Na_2O 24.4mol% 및 P_2O_5 2.5mol%), 58S(SiO_2 60mol%, CaO 36mol% 및 P_2O_5 4mol%), S70C30(SiO_2 70mol%, CaO 30mol%) 등과 유사한 조성을 가질 수 있다. 골 이식재는 특정한 목적하는 특징, 예를 들면, (예를 들면, 스트론튬 혼입에 의한) X-선 불투과도의 증가, 보다 느리거나 신속한 생체내 용해도, 표면 텍스처링 등을 갖도록 조정할 수 있다.

[0026] 골 이식재는 골 결손부에서의 골 활성용 스캐폴드로서 이용할 수 있다. 골 이식편에 사용되는 스캐폴딩 재료는 생체활성 유리, 예를 들면, 45S5 유리일 수 있으며, 이는 골전도성이면서 골자극성일 수 있다.

[0027] 본 발명의 골 이식재는 가요성, 성형성일 수 있거나, 예비형성하여 특정 성형 구조물을 모방하거나 증대시키거나 대체할 수 있다. 예를 들면, 골 이식재는 외과적 처치에 사용되는 절구 캡 및 기타 골격 모델링된 성분으로 형성될 수 있다. 골 이식재는 어떠한 임상적으로 유용한 형상으로도, 예를 들면, 스트립, 블록, 웨지 등으로 형성될 수 있다. 상기 형상은 아래에 더욱 상세히 기재된 바와 같이 성형하여, 또는 섬유상 물질을 이의 임상적용을 위한 목적하는 형태로 절단, 인열, 폴딩(folding) 또는 분리하여 간단히 형성될 수 있다.

[0028] 양태들에서, 골 이식재는 생체활성 유리 섬유로부터 형성되며, 이는 목적하는 크기의 소정의 횡단면 직경을 갖도록 제조할 수 있다. 상기 섬유는 예를 들면 전기 방사 또는 레이저 방사에 의해 지속적으로 균일한 섬유를 생성함으로써 형성될 수 있다. 하나의 양태에서, 골 이식재는 균일한 직경을 갖는 섬유들의 스캐폴드로부터 형

성될 수 있다. 추가로, 다양한 직경 및/또는 횡단면 형상을 갖는 생체활성 유리 섬유가 형성될 수 있고, 중공관(hollow tube)으로서 연신될 수도 있다. 추가로, 섬유는 매우 다양한 형상으로 제공하기 위해 메쉬화, 제직, 인터탱클 등이 될 수 있다.

[0029] 예를 들면, 각각의 섬유가 병렬되거나 다른 섬유들의 정렬을 벗어나도록 제조된 생체활성 유리 골 이식재는, 이식재 내의 개별적인 유리 섬유들의 랜덤한 관계에 의해 생성된 대량의 빈 공간으로 인해 글라스 울(glass-wool) 또는 "코튼 볼(cotton-ball)" 외형을 갖는 골 이식재를 발생시킬 수 있을 것이다. 이러한 제조로, 외과의가 재료를 임의의 목적하는 전체 형상으로 수동으로 형성하도록 하는 전반적인 연질 또는 가요성 텍스처를 갖는 골 이식재가, 특정 환자의 외과적 처치의 외과적 또는 해부학적 요건을 충족시킬 수 있다. 이러한 이식재는 또한 전체 골 이식재를 통해 랜덤하게 분산된 혼입 첨가제, 예를 들면, 포함된 생체활성 유리 입자, 항균 섬유, 미립상 약제, 미량 원소, 예를 들면, 스트론튬, 마그네슘, 아연 등, 광물학적 칼슘 원료 등에 용이하게 소용된다. 추가로, 생체활성 유리 섬유는 또한 유기 산(예를 들면, 포름산, 히알루론산 등), 광물학적 칼슘 원료(예를 들면, 인산칼슘, 하이드록시아파타이트, 횡산칼슘 등), 항균제, 항바이러스제, 비타민, X-선 불투과제 또는 기타 이러한 물질로 코팅될 수도 있다.

[0030] 생체활성 유리 섬유와 마찬가지로, 생체활성 유리 입자는 거칠어진 표면, 매우 넓은 표면적 등을 포함하는 넓은 범위의 크기 또는 형태를 갖는 입자를 사용하여 포함시킬 수 있다. 예를 들면, 입자는, 상기 입자 내부의 표면 노출을 허용하는 천공을 갖는 내부 내강(interior lumen)을 포함하도록 조정될 수 있다. 이러한 미립자는 보다 신속하게 흡수되어, 차별적 재흡수성을 특징으로 하는 조정된 재료를 수득하도록 할 것이다. 천공된 또는 다공성 입자는, 예를 들면, 균일한 직경 또는 균일한 천공 크기를 특징으로 할 수 있을 것이다. 입자에 의해 제공된 다공도는, 골 이식재 또는 상기 골 이식재로부터 형성된 임플란트에 제공된 다공도의 제2 범위인 것으로 간주될 수 있다. 제조자는, 포함된 경우, 생체활성 유리 섬유 및 입자의 크기, 횡방향 직경, 표면 텍스처 및 형태를 변화시킴으로써, 선택적으로 가변적인 특징들(이는 환자에 이식되기 전과 이식된 후에 이식재의 기능에 크게 영향을 미칠 수 있다)을 갖는 생체활성 유리 골 이식재를 제공할 수 있게 된다.

[0031] 도 1a 및 1b는 본 발명에 따르는 제1 양태 생체활성 섬유상 스캐폴드(10)를 나타낸다. 스캐폴드(10)는 3차원 다공성 지지 스캐폴드 또는 매트릭스(10)를 한정하는 복수의 인터록킹 섬유들(15)로 구성된다. 지지 매트릭스(10)는, 이의 교점들(17)에서 반드시 융합되지는 않는, 인터록킹 또는 인터우븐(interwoven) 생체활성 유리 섬유들(15)로 구성된다. 따라서 섬유들(15)의 적어도 일부는 어느 정도의 자유도로 서로에 대해 이동하여, 본질적으로 동적인 지지 웹(10)을 수득할 수 있다. 수득된 동적 섬유상 스캐폴드(10)의 지주(strut)들(19)로서 사용되는 섬유들(15)의 조성은 통상적으로, 섬유 직경 및 구성물 크기의 범위 내에서 스캐폴딩 섬유들(15)이 일반적으로 생체활성의 특징을 갖는 것을 특징으로 하도록 하는, 생체활성 유리, 세라믹 또는 유리-세라믹 제형이다.

[0032] 동적 스캐폴드(10)를 한정하는 섬유들(15)의 직경은 통상적으로, 이의 교점들(17)에서 섬유들(15)을 소결, 융합 또는 부착시킬 필요 없이, 수득된 3차원 스캐폴드(10)의 그 자체에 대한 본질적인 인터록킹이 가능하기에 충분히 작지만, 몇몇 이러한 융합 또는 부착은 필요한 경우 스캐폴드(10)를 추가로 강화시키는 데 사용될 수 있다. 따라서, 스캐폴드(10)는 자체 구속되어 완전히 분해되지 않지만, 서로에 대해 작은 간격으로 자유로이 이동하여 지지 지주들(19)을 한정하는 개별적인 섬유들(15)은 가요성인 상태로 잔존하도록 하는 이의 동적 품질을 스캐폴드(10)에 부여하는 한편, 이에 대한 조직 형성 및 성장에 대한 충분한 지지를 제공한다.

[0033] 아래에 상세히 기재한 바와 같이, 실질적으로 $1\mu\text{m}$ (1000nm) 미만의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 복수의 섬유들(15)은 실질적으로 100nm 미만의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 복수의 섬유들(15)과 마찬가지로, 동적 스캐폴딩(10)을 형성하기에 충분하다. 스캐폴딩(10)은 다중 직경 분포를 갖는 복수의 섬유들(15)로부터 구성될 수도 있으며, 여기서, 직경의 조합은 동적 가요성, 구조적 지지, 내부 공극 크기, 공극 분포, 압축성, 용해 및 재흡수율 등의 특정 조합을 수득하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 섬유들(15)의 일부는 신속하게 반응하고 신속하게 골로 재흡수되어 초기 골 성장을 유도할 수 있다. 또한, 골 이식재의 잔여 재료, 예를 들면, 기타 섬유들(15) 또는 미립자들은, 보다 연장된 시간에 걸쳐 재흡수하도록 계획되고, 이전에 재흡수된 재료가 소멸된 후에 골 성장을 계속해서 지지할 수 있다. 이러한 적층된 또는 단계화된 재흡수 유형은 수술 부위가 폭발적 제1 골 성장 활성 후에 충분히 치유되지 않은 경우에 결정적으로 중요할 수 있다. 발생하는 다양한 재흡수 수준을 제공함으로써, 상기 이식재는 치유 과정에 걸쳐 보다 큰 조절이 가능하고, "모 아니면 도(all or none)" 인 상황을 피하게 된다.

[0034] 통상적으로, 구조물 내의 섬유 직경의 범위는 나노 수준으로부터 출발하여(여기서, 나노 섬유는 직경이 $1\mu\text{m}$ 미

만(서브마이크론)인 섬유로서 정의된다) 약 $100\mu\text{m}$ 이하이고; 보다 통상적으로 섬유 직경은 약 0.005 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위이고; 더욱 더 통상적으로 섬유 직경은 약 0.05 내지 약 $6\mu\text{m}$ 의 범위이고; 보다 통상적으로, 섬유 직경은 0.5 내지 약 $20\mu\text{m}$ 의 범위이고; 보다 통상적으로, 섬유 직경은 약 1 내지 약 $6\mu\text{m}$ 의 범위이다. 모든 경우, 소정량의 보다 큰 섬유를 가하여 목적하는 바와 같은 수득된 스캐폴딩(10)의 특성들중 하나 이상을 변화시킬 수 있다. 보다 작은 직경(통상적으로 $10\mu\text{m}$ 미만)의 섬유들(15)의 양이 감소되고, 보다 많은 스캐폴딩 구조물(10)이 상대적으로 큰 직경을 갖는 섬유들(15)을 함유함에 따라, 전체 구조물(10)은 통상적으로 덜 자체 구속되게 되는 경향이 있음을 주목해야 한다. 따라서, 구성 섬유들(15)의 상대 직경 및 종횡비를 변화시킴으로써 수득된 스캐폴드 구조물(10)은 어느 정도의 가요성 및 어느 정도의 하중 부담 강성(load-bearing rigidity)을 갖도록 조정할 수 있다. 추가로, 섬유들(15)은 특정 크기, 예를 들면, 나노 규모로 구성하여 세포 부착 및 반응성에 이용 가능한 표면적을 강화시킬 수 있다. 하나의 양태에서, 골 이식재는 하나 이상의 나노섬유를 포함한다.

[0035] 동적 스캐폴드(10)의 메카니즘에 영향을 끼치는 한 가지 인자는, 상대적으로 작은 직경의 섬유들(15)의 혼입 및 수득된 임플란트(20)이다. 다공성 섬유상 스캐폴드(10)를 다양한 방법에 의해 제조하여 인터록킹, 인탱글드, 배향된 3차원 섬유 임플란트(20)를 수득할 수 있다.

[0036] 도 1a 및 1b에 나타낸 바와 같이, 상기 섬유들(15)은 반드시 연속적일 필요는 없지만, 짧고 개별적일 수 있거나, 긴 연속 섬유들(15)과 짧은 개별 섬유들(15)의 몇몇 조합일 수 있다. 섬유들(15)은 접촉하여 교점들(17)을 한정하고 또한 기공 또는 공극(37)을 한정한다. 섬유 치수 및 상호반응 방식을 변화시킴으로써, 수득된 임플란트의 다공도 뿐만 아니라 이의 기공 크기 분포를 조절할 수 있다. 이로부터, 임플란트의 총 다공도를 조절할 수 있을 뿐만 아니라(약 95% 이하 또는 그 이상), 기공 크기 및 분포를 조절할 수 있어서, 소정의 나노-(약 $1\mu\text{m}$ 미만의 기공 직경 및 100nm 이하의 기공 직경), 마이크로-(약 1 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 기공 직경), 메소-(약 10 내지 약 $100\mu\text{m}$ 의 기공 직경) 및 매크로-(약 $100\mu\text{m}$ 초과의 기공 직경 및 1mm 이상의 기공 직경) 다공도로 제조된 재료를 고려할 수 있다. 기공들(37)은 통상적으로 크기가 약 100nm 내지 약 1mm 의 범위이며, 기공 크기 및 크기 분포는 선택된 섬유 크기 범위 및 크기 분포 뿐만 아니라, 선택된 형성 기술의 함수이다. 그러나, 섬유 및 기공 크기는 상기 범위로 제한되지는 않음이 이해되며, 상기 설명은 나노섬유 및 나노기공에 중점을 두고 있지만, 본 발명의 골 이식재는 매크로 크기의 섬유 및 기공을 동등하게 포함하여 섬유 및 기공의 직경 범위를 생성할 수 있음이 잘 이해된다.

[0037] 예시적인 임플란트(20) 내의 기공 크기의 분포 및 이의 용적 기여도 및 표면적 기여도의 효과의 예를 도 6a 및 6b를 참조하여 나타내며, 이는 아래에 추가로 기재된다. 수득된 임플란트 또는 장치(20)는 따라서 스펀레이드(spun laid) 또는 스펀 블로운(spun blown) 공정, 멜트 블로운(melt blown) 공정, 습식 레이드 매트 또는 '유리 조직' 공정 등을 통해 제조된 부직포일 수 있고, 펠트, 거즈, 코튼 볼, 코튼 캔디 등의 특징을 갖도록 형성될 수 있다.

[0038] 통상적으로, 매크로-, 메소- 및 마이크로다공도는 장치(20)에서 동시에 발생하고, 보다 통상적으로는, 상호 연결된다. 당업자는 다양한 기술, 예를 들면, 수은 압입 다공도측정, 헬륨 비중측정, 주사 전자 현미경 등을 사용하여 다공도를 용이하게 확인할 수 있으므로, 여기서 각각의 유형의 다공도를 과도하게 정량하는 것은 불필요하다. 장치(20)를 특정 유형의 상당한 다공도를 갖는 것으로 확인하기 위해, 필수적 크기 범위 내의 소량 이상의 기공의 존재가 요구되는 반면, 특정 갯수 또는 백분율이 요구되지는 않는다. 그보다는, 당업자에 의한 질적인 평가가 매크로-, 메소-, 마이크로- 및/또는 나노다공도를 측정하는 데 사용된다. 몇몇 양태들에서, 기공 용적에 의해 측정되고 통상적으로 백분율로서 표현되는, 다공성 섬유상 임플란트(20)의 전체 다공도는 비교적 높다. 기공 용적 0%는 완전히 또는 이론적으로 조밀한 재료를 의미한다. 즉, 다공도 0인 이식재는 기공이 전혀 없다. 또한, 기공 용적 100%는 "전 다공성" 또는 공기를 나타낸다. 당업자는 기공 용적의 개념에 숙달되어 있고, 이를 용이하게 계산하고 적용할 수 있을 것이다.

[0039] 골 이식 임플란트(20)는 기공 용적이 통상적으로 약 30% 초과, 보다 통상적으로는 50% 초과일 수 있거나, 또한 통상적으로는 60%가 도달 가능할 수 있다. 몇몇 양태들에서, 스캐폴딩 임플란트(20)는 기공 용적이 약 70% 이상일 수 있는 반면, 기타 양태들에서는 기공 용적이 통상적으로 약 75% 또는 80% 초과일 수 있다. 기공 용적이 약 90 내지 97% 초과인 골 이식 임플란트도 제조될 수 있다.

[0040] 몇몇 골 이식 임플란트(20)가 매크로-, 메소- 및 마이크로다공도, 몇몇 경우 나노다공도를 포함한 다공도 구배를 갖는 것이 유리하다. 섬유와 미립자의 배합물은 적합한 내압축성을 생성하고, 골 이식재 임플란트(20)가 습윤되는 경우 가요성이 보유된다. 골 이식 임플란트(20)는 또한 통상적으로 상호 연결된 다공도를 특징으로 하고, 따라서 증가된 모세관 작용 및 웍킹 능력(wicking capability)과 상호 연관된다. 이러한 골 이식 임플란트

(20)는 신속하게 워킹할 수 있어야 하고, 보유하는 시간 경과에 따른 서방출을 위해 액상 재료 보유할 수 있어야 한다.

[0041] 섬유들(15)은 통상적으로 비융합 연결부들(35)을 가지며, 상기 연결부들은 생리학적 변동, 셀 압력차, 맥박성 치유 환경에서의 유체역학 등과 같은, 이의 환경에서의 변화에 반응하여 스캐폴딩(10)의 민감한 가요성 및 운동성을 제공한다. 상기 섬유들은, 생체내 환경에서 치유 과정 동안 변화할 수 있고 변화할 것이며, 이는 수 개월 또는 그 이상 동안 지속할 수 있다. 스캐폴드(10)는 통상적으로 치유 메카니즘이 억제되지 않도록 치유 과정에 걸쳐 이의 적합한 지지 특징 및 기공들(37)의 분포를 유지한다. 치유 과정 동안, 인터록킹 및 탱글된 섬유들(15)의 매트릭스에 의해 한정된 기공들(37)은 신규한 골 성장 부위에 생리학적 유체 및 골 형성 재료를 운반하는 데 사용될 수 있다. 상기 유체는 또한, 스캐폴딩(10) 및 특히 기공들(37)이 치유 과정에 대한 동적 반응에서 크기 및 형상이 변화하도록, 생체활성 유리 등으로 제조된 섬유들(15)을 서서히 용해시킨다.

[0042] 또한, 통상적으로 스캐폴드(10)에는 스캐폴드(10)의 전체 용적에 걸쳐 유동하는 세포, 소분자, 단백질, 생리학적 유체, 혈액, 골수, 산소 등에 대해 충분히 투과성인 3차원 마이크로스피어조가 제공된다. 추가로, 스캐폴드(10)의 동적 특성은, 마이크로환경을 검출하거나 이에 반응하는 능력을 상기 스캐폴드에 부여하며, 마이크로환경 내에서 힘 및 압력이 가해진 원소를 기반으로 하여 이의 구조물(20)을 조절한다.

[0043] 추가로, 스캐폴드(10)는, 불규칙한 형상의 결함, 예를 들면, 골, 조직 등의 생리학적 부위에서 통상적으로 발견되는 바와 같은 공극, 홀 또는 조직 평면에 물리적으로 위치하는 경우, 통상적으로 골 이식 임플란트 또는 장치의 순응성에 충분한 3차원 기하구조를 갖는다. 통상적으로 장치(20)는 결함으로의 삽입시 어느 정도의 압축을 경험하는 한편, 스캐폴드(10)의 투과성 특징은 유지된다. 통상적으로, 어떠한 골 공극 필러의 배치와 같이, 장치(20)는 결함 벽의 자연 조직의 2mm 이내에 잔존한다.

[0044] 스캐폴딩(10)으로부터 제조된 골 이식 임플란트 또는 장치(20)는 펠트, 코튼 볼, 직물, 거즈 등과 유사하게 보일 수 있다. 이들 형태는 유체, 단백질, 골수 천자, 세포를 워킹하고 부착하고 함유하는 능력 뿐만 아니라, 반드시 전체일 필요는 없지만, 현저한 용적의 이러한 독립체를 보유하는 능력도 가지며; 예를 들면, 압축된 경우, 몇몇 유체는 구조물로부터 배출될 수 있다.

[0045] 골 이식 임플란트 또는 장치(20)의 또 다른 이점은, 동적 섬유 스캐폴드(10)를 다양한 담체 또는 개질제로 개질시키거나 이와 블렌딩하여, 취급성, 주입성, 배치, 최소한의 침입성 주입, 부위 순응성 및 보유성 등을 개선시키는 한편, "모" 마이크로스피어조의 동등물을 보유하는 이의 능력이다. 이러한 담체는 장치(20)의 매크로-규모의 취급 특징을 이상적으로 개질시키는 한편, 스캐폴딩(10)의 마이크로-규모 구조(통상적으로 100 μm 미만)는 보존한다. 상기 담체는 스캐폴딩의 형태, 마이크로스피어조, 화학 및/또는 생체활성 특성을 실질적으로 변경시키지 않고 신속하게(통상적으로 약 2주 미만, 보다 통상적으로 약 2일 미만에) 재흡수한다. 상기 담체는 폴록사미, 글리세롤, 알칼리성 옥사이드 공중합체, 골수 천자 등을 포함한다.

[0046] 도 2a는 예를 들면 스트립 또는 시트 형태의 임플란트(20)의 형태를 나타낸다. 도 2b는 예를 들면 코튼 볼과 유사한 3차원 구조의 형태의 임플란트(20)의 형태를 나타낸다. 하나의 예에서, 복수의 인터록킹 섬유들(15)은 코튼 볼의 일반적 외형을 갖는 랜덤하에 배향된 집합체(20)로 방사 또는 취입된다. 섬유들(15)은 통상적으로 약 1000nm(1 μm) 미만으로부터 약 10,000nm(10 μm)에 이르는 직경을 갖는 것을 특징으로 한다. 수득된 코튼 볼 장치(20)는 통상적으로 약 1 내지 약 6cm의 압축되지 않은 직경으로 형성될 수 있지만, 임의의 편리한 크기가 형성될 수 있고, 이의 최초 크기의 약 1/2 내지 1/4로 압축 가능할 수 있다. 몇몇 경우, 장치(20)는 일단 압축력이 제거되면, 이의 원래의 크기 및 형상으로 실질적으로 돌아갈 수 있다(유체로 습윤되지 않는 경우, 상기 장치를 목적하는 형상 및 밀도로 가두거나 진공 압축시킨다). 그러나, 다수의 경우, 장치(20)는 변형된 상태로 잔존할 수 있다. 섬유들(15) 중의 일부의 상대 직경을 변화시킴으로써, "코튼 볼" 내지 "코튼 캔디" 범위의 구조가 생성될 수 있으며, 섬유 직경의 범위는 약 10nm 미만 내지 약 10 μm 초파이다.

[0047] 도 2c는 직조 메쉬 또는 직물 형태의 임플란트(20)의 형태를 나타낸다. 하나의 예에서, 섬유들(15)은 제작, 편직될 수 있거나, 거즈와 유사한 조밀도를 갖는 직물 장치(20)로 형성시킬 수 있다. 섬유들(15)은 통상적으로 직경이 약 1 μm 초파이고 약 100 μm 정도로 클 수 있다. 섬유들(15)의 마이크로-규모의 배향은 통상적으로 랜덤하지만, 상기 섬유는 다소 또는 완전히 정렬될 수 있다. 매크로-규모에서는, 섬유들(15)은 통상적으로 보다 정렬된다. 상기 장치(20)의 조밀도는 여기에 혼입된 보다 작은 섬유들(15)의 다양한 양을 가져서, 자체 구속 효과를 유지시킬 수 있다.

[0048] 도 3a 및 3b는 본 발명의 또 다른 양태인, 도 1a 및 1b에 대해 위에서 기재된 바와 같지만, 이에 걸쳐 분포된

유리 마이크로스피어 또는 미립자(140)를 갖는 생체활성 나노섬유 스캐폴드(110)를 나타낸다. 유리 미립자(140)는 통상적으로 섬유들(115)과 동일한 일반 조성물로 제조되지만, 대안적으로는 기타 상이한 조성물로 제조될 수 있다. 임플란트(120)에서의 미립자(140)의 존재의 하나의 이점은, 임플란트(120) 전체의 내압축성에 대한 이의 기여이다. 임플란트(120)의 하나의 기능은 통상적으로 영양액을 흡수하고 보유하는 것이므로, 액체가 영구적으로 '스퀴즈 아웃(squeeze out)'되지 않도록, 임플란트가 압축력에 대한 일정 수준의 내성을 제공하는 것이 유리하다. 미립자(140)는, 구형이든 또는 입상이든, 상기 임플란트를 경직시키며, 이는 그렇지 않으면 인터탱글된 섬유들(115)로 주로 구성된 다공성 스캐폴딩이다.

[0049] 유리 미립자(140)는 통상 일반적으로 구형이지만, 다른 규칙적 또는 불규칙적 형상을 가질 수 있다. 유리 미립자(140)는 통상적으로, 직경이 대략 섬유들(115)의 너비(보다 통상적으로는 지주(119)) 내지 통상의 섬유 너비 보다 큰 규모의 범위가 되도록 크기가 변화한다. 미립자(140)는 또한, 일반적으로 목적하는 바와 같이, 구형으로부터 회전 타원체까지, 또는 타원형으로부터 불규칙 형상까지, 형상이 가변적일 수도 있다. 미립자(140)는 일반적으로 평평한 소판(platelet)으로서 형성될 수도 있고; 추가로 상기 소판(또는 기타 형상)은 천공 또는 내부 공극을 갖도록 형성되어, 유효한 표면적 및 용해 속도를 증가시킬 수 있다. 또한, 미립자(140)의 형상은 변화되어 골 세포 부착, 입상 코팅성 등과 같은 인자에 영향을 미칠 수 있다.

[0050] 하나의 양태에서, 유리 미립자(140)의 평균 직경은 약 $20\mu\text{m}$ 내지 약 1mm 일 수 있다. 또 다른 양태에서, 미립자(140)의 평균 직경은 약 300 내지 $500\mu\text{m}$ 일 수 있다. 또 다른 양태에서, 유리 미립자(140)의 평균 직경은 약 $350\mu\text{m}$ 일 수 있다.

[0051] 섬유와 마찬가지로, 생체활성 유리 미립자(140)는 유기 산(예를 들면, 포름산, 히알루론산 등), 광물학적 칼슘 원료(예를 들면, 인산삼칼슘, 하이드록시아파타이트, 황산칼슘 등), 항균제, 항바이러스제, 비타민, X-선 불투과제 또는 기타 이러한 재료들로 코팅할 수 있다. 더 작은 미립자는 섬유 교점들(117) 내부 또는 주위에 체류하는 경향이 있을 수 있지만, 더 큰 미립자는 스캐폴딩(120) 자체에 매봉되는 경향이 있고, 섬유들(115)의 웹에 의해 적소에서 유지된다. 기공 크기의 마이크로스피어는 기공들(137)에 체류하는 경향이 있을 수 있다.

[0052] 유리 미립자(140)는 소정의 생체활성 재료로 구성되며, 스캐폴딩(110)이 광물, 골 성장 매질 등의 소정의 선택을 소정 비율로 방출시키도록, 시험관내 위치하는 소정 기간에 걸쳐 용해되도록 조정할 수 있다. 유리 미립자(140)의 조성, 크기 및 형상은 변화시켜, 생체활성 유리의 재흡수율 및 이에 따른 광물 등이 신체에 도입되는 속도(및, 또한, 미립자(140)가 스캐폴딩 임플란트(20)에 대한 증가된 내압축성을 제공하는 데에 이용될 수 있는 기간)를 조정할 수 있다. 예를 들면, 제시된 생체활성 유리 조성물 및 미립자 용적에 대해, 불규칙적으로 성형된 미립자(140)는 구형 미립자(140)보다 큰 표면적을 가질 것이고, 따라서 보다 신속하게 용해될 것이다.

[0053] 추가로, 유리 미립자(140)는, 소정의 속도에서 소정의 기간 동안 골 재성장 부위에서 및 이 주위에서 방출되는 약제, 항생제, 항바이러스제, 비타민 등의 특정 혼합물로 충진된, 중공 생체활성 유리, 중합체 등의 마이크로스피어일 수 있다. 방출 속도 및 방출 기간은 미립자 크기, 다공도 및 벽 두께의 함수일 뿐만 아니라 동일한 것의 분포 함수일 수 있다.

[0054] 위에서 논의된 바와 같이, 골 이식재의 형상 및 텍스처는 이의 전체 용적, 표면적 및 유연성을 최대화시키도록 랜덤하게 구성하거나, 극명한 대조에서, 예를 들면, 메쉬 또는 매트릭스형 어셈블리에서와 같이, 보다 경질이고 균일한 배열에서 생체활성 유리 섬유로 제조될 수 있다. 메쉬 또는 매트릭스 어셈블리에서는, 도 4a 내지 4c에 나타낸 비제한적 예에 의해 예시되는 바와 같이, 유리 섬유가 방향성 방식으로 가요성을 제한하는 적층 배열로 배열될 수 있거나, 섬유가 적층될 수 있다(여기서, 교호 층은 서로 교차된 관계에 있다). 도 4a에는, 섬유들(115) 및 미립자(140)를 포함하는 개별 층을 갖는 정연된 형태를 갖는 매트릭스 어셈블리(110)가 나타나 있다. 도 4b에는, 전체적으로 분산된 랜덤하게 배열된 섬유들(115) 및 미립자(140)의 형태를 갖는 매트릭스 어셈블리가 나타나 있다. 도 4c에는, 층들이 각각의 층에 걸쳐 섬유들(115)과 미립자(140)의 간격 차이로 인해 상이한 다공도를 갖는 형태를 갖는 매트릭스 어셈블리(110)가 나타나 있다. 즉, 기공들(137)의 크기는 불균등한 간격의 섬유들(115)과 미립자(140)로 인해 매트릭스 어셈블리 전체에서 변화된다. 도 4a 및 4c는 본 명세서에서 개념을 예시하기 위해 개별적으로 정렬된 섬유들(115)을 나타내지만, 이식재(110)의 개별 층은 체계적이지 않고 랜덤하게 정렬된 섬유들(115) 및 미립자(140)를 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[0055] 본 발명의 하나의 이점은, 외과의에 의해 사용되는 재료의 동등하게 변화된 기능성을 초래하는 교호 형태 및 구조적 배열이 매우 다양하다는 것이다. 도 4a 내지 도 4c에 예시한 바와 같이, 본 발명의 골 이식재는 생체활성 유리 섬유 구조물 내에 매봉된 생체활성 유리 미립자를 포함할 수 있다. 미립자의 양, 크기 및 특징에 의해 결정되는 바와 같이, 이러한 미립자의 포함은 수득된 골 이식재의 압축성, 생체흡수성 및 다공도에 영향을 끼칠

수 있다. 추가의 첨가제, 예를 들면, 인산칼슘(CaP), 황산칼슘(CaS), 하이드록시아파타이트(HA), 카복시메틸셀룰로스(CMC), 콜라겐, 글리세롤, 젤라틴 등이 또한 생체활성 유리 섬유 골 이식재의 매우 변화된 구조물 중의 어느 하나에 포함되어 골 발생 및 환자 회복에 도움을 줄 수 있다.

[0056] 하나의 양태에서, 골 이식재의 표면적을 최대화시켜, 상기 이식재의 구조적 매트릭스로의 골 내부성장을 증가시킨다. 또 다른 유용한 변수는, 선택된 세포가 상기 이식재로 투과되는 깊이를 조절하는 세포 필터로서 작용하도록, 다양한 다공도, 예를 들면, 나노-, 마이크로-, 메소- 및 마이크로-다공도의 층을 제공하도록 선택적으로 구성되고 설정되는 골 이식재의 능력이다. 골 이식재의 투과는 상이한 횡단면 직경, 형상 및/또는 조성을 갖는 생체활성 유리 섬유 및/또는 미립자를 포함하도록 선택적으로 변화시킬 수 있기 때문에, 재료 특성은 차별적 흡수능을 갖는 골 이식재를 생성하도록 조정될 수 있다. 이러한 특징으로 외과의는 특정한 상황 또는 환자의 요구에 대해 특이적으로 골 이식재를 선택할 수 있다. 상기 이식재의 생체활성 유리 매트릭스로의 골 내부 성장 페이스를 조절하면 외과의는 개별적인 환자의 특정 요구에 적합한 골 이식재를 선택하는 데 있어서 거의 비제한적인 융통성을 발휘할 수 있다.

[0057] 또 다른 양태에서, 생체활성 유리는 칼슘을 부분적으로 대체시키는 스트론튬과 제형화된다. 칼슘을 스트론튬으로 부분적으로 대체시키면 재흡수/반응 속도가 감소되고 또한 방사선 밀도 및 방사선 불투과도가 증가된 생체활성 유리가 수득된다. 따라서, 보다 장기간 동안 신체에 존재하는 생체활성 유리가 체류하고, 또한 보다 용이하게 가시성인 X-선 표적을 제공한다.

[0058] 또 다른 양태에서, 은(또는 기타 항균 재료)을 생체활성 유리 섬유 스파클링 구조적 매트릭스로 혼입시킬 수 있다. 은은 항균 재료이고, 생체활성 유리재의 고유의 항균성을 강화시킨다. 통상적으로, 은은, 매우 미세한 섬유가 임플란트 부위에서 용해됨에 따라 신속하게 방출되도록, 매우 미세한 생체활성 유리 섬유에 도편트로서 가하여, 은이 항균제로서 작용하여 수술 직후 감염을 방지하는 한편, 잔존하는 스파클링 재료가 작용하지 않도록 한다. 또는, Ag는 위에서 논의된 유리 미립자 등과 유사한 미립자로서, 섬유 및 생체활성 유리 섬유와의 인터우븐으로서 도입할 수 있다. 물론, 섬유가 형성되어 알칼리성(8 내지 10의 범위의 높은 pH) 유리를 생성하는 생체활성 유리의 조성을 변화시켜 항균성을 갖는 재료가 제공될 수도 있다.

[0059] 본 발명의 하나의 이점은 상기 이식재가 다양한 형상들로 용이하게 성형될 수 있다는 것이다. 금형으로서 작용하는 기능적 트레이에서 상기 이식재를 패키징함으로써, 상기 재료는 수술실에서 다양한 형상으로 제공될 수 있다. 특히, 상기 이식재는 혈액, 염수, 골수, 기타 자연 체액 등이 가해진 경우 응집 덩어리가 된다.

[0060] 하나의 양태에서, 도 5a 내지 5d에 나타낸 바와 같이, 골 이식재는 수술 키트(200)의 일부로서 제공된다. 키트(200)는 함몰부(recess) 또는 웰(well)(212)을 갖는 트레이부(210)를 포함하고, 보다 통상적으로는 골 이식재(10), (110)을 저장하고 유지하고 조작하기 위해 자리잡은 일련의 함몰부를 갖는 트레이부(210) 및 트레이부(210)를 밀봉적으로 연결하기 위한 리드부(220)를 포함한다. 트레이 및 리드부(210), (220)는 통상적으로 열가소성 재료로부터 형성되지만, 대안적으로 어떠한 편리한 재료로라도 제조될 수 있다.

[0061] 가장 깊은 함몰부 챔버(212)는 이렇게 가중된 골 이식재가 또한 간단한 기하를 갖도록, 통상적으로 간단한 기하 구조, 예를 들면, 직사각형 블록 또는 웨지 형상을 갖는다. 골 이식재(10), 골 이식재(110)는 통상적으로 생체활성 유리 섬유의 인터탱글된 또는 인터우븐 매스로서 제공된다. 생체활성 유리 섬유는 골 강(예를 들면, 우븐 또는 메쉬 포맷)에 외과적으로 설치될 준비가 되거나, 설치 전에 액체, 예를 들면, 염수, 글리세롤, 젤라틴, 플라즈마 또는 콜라겐 겔 또는 칩의 부가를 필요로 하는 추가의 준비를 필요로 하는 포맷(예를 들면, 보다 느슨하게 인터탱글된 포맷)으로 제공되어, 생체활성 유리 매스를 보다 유연하고 구조적으로 단일하게 만드는 데 노력한다. 이러한 액체는 임의로 키트 패키징(200)에 포함되거나, 개별적으로 제공될 수 있다.

[0062] 하나의 예에서, 트레이 본체(210) 및 트레이 본체와 연결 가능한 리드(200)를 포함한 키트(200)가 제공된다. 트레이 본체(210)는 생체활성 유리 섬유들(10)의 용적을 함유하기 위한 하나 이상의 함몰부(212)를 포함한다. 생체활성 유리 섬유의 용적은 제직, 편직, 인터탱글되거나 느슨한 스택(stack)으로서 제공될 수 있다. 생체활성 유리 섬유의 용적은 임의로 다른 조성의 섬유, 예를 들면, 항균성 은, 중합체 또는 대안적인 유리 조성물을 포함할 수 있고, 또한 동일한 생체활성 유리 조성물, 또는 대체 조성물, 예를 들면, 대체 유리, 금속, 금속 산화물, 의약, 영양물 및/또는 항균제 등의 미립상 물질 또는 미립자를 임의로 포함할 수도 있다. 또한 상기 키트는 생체활성 유리 용적과 혼합하기 위한, 액체, 예를 들면, 염수 또는 콜라겐 겔을 임의로 포함할 수도 있다.

[0063] 수술시, 외과의는 키트(200)의 리드(220)를 제거하고, 포함된 생체활성 유리재(10)의 부분을 제거한다. 생체활성 유리재는 이어서 골 강으로 삽입하기 위해 외과의에 의해 성형되고 사이징될 수 있다. 상기 공정은 액체활

성 유리재에 적합한 액체, 예를 들면, 염수, 콜라겐 젤, 플라즈마, 혈액 등을 가하여 목적하는 정도의 유연성 및/또는 구조적 보전성을 달성하는 것을 수반한다. 일단 생체활성 유리재를 목적하는 바와 같이 사이징하고 성형하면, 이를 골 강으로 삽입한다. 상기 공정은 단일 조작으로서 또는 일련의 단계로서 수행할 수 있다.

[0064] 도 6a 및 6b는 이의 기공 크기 분포를 기준으로 한 골 이식재의 양태의 용적 기여도 및 표면적 기여도를 그래프로 나타낸다. 주목되는 바와 같이, 하나의 양태에서, 임플란트(20)의 골 이식재는 다양한 다공도, 예를 들면, 나노-, 마이크로-, 메소- 및 마이크로-다공도를 갖는 구조물을 가질 수 있다. 도 6a 및 6b에 나타낸 바와 같이, 메소기공 및 마이크로 기공은 골 이식재의 용적의 넓은 부분에 기여하지만, 나노기공은 골 이식재에 의해 제공된 표면적의 현저히 넓은 부분에 기여한다. 즉, 제시된 용적에 대해, 양태는 나노기공을 포함하는 다공도 분포를 이용하여 제시된 용적에 대해 더 넓은 표면을 수득할 수 있다. 물론, 이들 및 기타 특징 및 이점은 양태에 의해 제공될 수 있다.

[0065] 도 7은 1일 및 3일 후에 본 발명의 양태의 섬유들의 간헐 촬영 현미경사진을 나타내는 한편, 도 8은 3일 후에 27°C에서 모의실험한 체액에 침지된 본 발명의 양태의 섬유들의 간헐 촬영 현미경사진을 나타낸다.

[0066] 도 9는 2일, 4일 및 6일에 대한 본 발명의 유리 섬유 스파크드에서 배양된 골아세포를 나타내는 일련의 간헐 촬영 주사 전자현미경 사진을 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 6일 배양 동안 세포 밀도가 증가된다. 도 10은 스파크드당 100,000 MC3T3-E1 세포의 초기 씨딩으로 2일, 4일 및 6일에 대한 도 9의 유리 섬유 스파크드에서 나타난 골아세포 성장 그래프를 나타낸다. 도 11은 간엽 출기세포로 씨딩된 섬유의 현미경 사진을 나타낸다. 이러한 세포는 골아세포 증식 및 분화의 골자극성 효과에 도움을 줄 수 있다. 상기 효과는 DNS 함량 및 오스테오칼신 및 알칼리성 포스파타제 수준의 상승된 존재를 기준으로 하여 측정할 수 있다.

비교 동물 연구

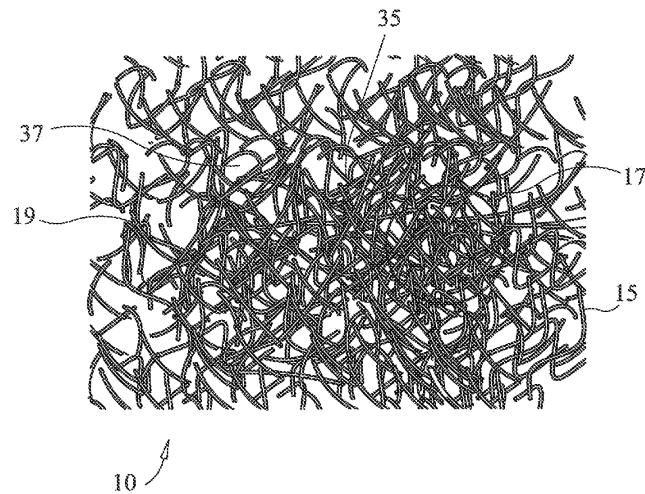
[0068] 도 12 내지 16은 포유동물(특히, 상기 경우 래빗)에 대한 본 발명의 섬유상 골 이식재의 몇몇 시험 결과를 나타낸다. 상기 시험에서, 대략 직경 5mm 및 길이 10mm의 크기를 갖는 양측 원위 대퇴골 결손부를 생성하였다. 본 발명의 골 이식재의 양태 이외에도, 상기 시험은 비교 연구에서 시판중인 골 이식 대체품인, 제품 #1 및 #2와 함께 수행하였다. 제품 #1은 실리케이트 치환 골 이식재(ACTIFUSE™, 제조원: ApaTech, Inc., 미국 매사추세츠주 퍽스버러에 소재)이고, 제품 #2는 합성 골 이식 대체품(VITOSSTM, 제조원: Orthovita, 미국 웜설베니아주 맬버른에 소재)이다. 특히, 도 12는 4주, 6주 및 12주에서 골 이식재의 양태의 성능을 제품 1 및 2의 성능과 비교하는, 포유동물에 대해 수행된 시험으로부터의 일련의 방사선사진 이미지를 나타낸다. 도 13은 골 이식재의 양태의 성능을 제품 1 및 2의 성능과 비교하는, 포유동물에 대해 수행된 시험으로부터의 또 다른 일련의 이미지를 나타낸다. 도 14는 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 양태에 의해 나타난 신규한 골 성장과 제품 1 및 2와의 조직형태계측 비교를 나타낸다. 도 15는 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 양태에 의해 시간 경과에 따라 잔존하는 잔여 재료와 제품 1 및 2와의 조직형태계측 비교를 나타낸다. 도 16은 포유동물의 시험 동안 골 이식재의 양태에 의해 나타난 기계 강도와 제품 1 및 2와의 조직형태계측 비교를 나타낸다.

[0069] 본 발명의 골 이식재는 골 이식에 사용하는 데 대해 기재되어 있지만, 본 발명의 이식재가 연질 조직 또는 연골 복구에도 적용될 수도 있음이 의도된다. 따라서, 본 명세서에서 제공된 섬유상 이식재의 적용은 다수의 상이한 의학적 사용을 포함할 수 있고, 특히 특히 신규한 연결 조직 형성이 필요한 용도를 포함한다.

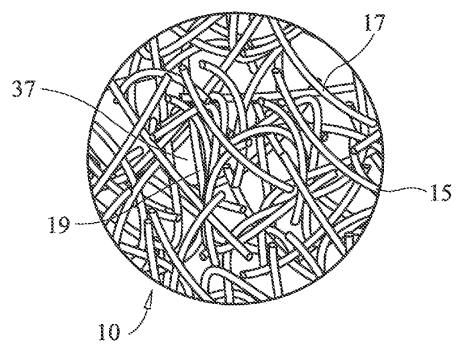
[0070] 본 발명은 도면 및 위의 설명에 상세히 예시되고 기재되었지만, 이는 예시적이고 특징을 제한하지 않는다고 고려되어야 한다. 양태들이 최상의 모드 및 가능성 요건의 만족에 있어서 위의 명세서에 나타나고 기재되어 있음이 이해된다. 당업자는 위에서 기재된 양태에 대한 거의 무한수의 비현실적 변화 및 개질을 용이하게 수행할 수 있고, 본 명세서의 모든 이러한 양태 변화를 설명하려는 것이 실행 가능하지 않을 것임이 이해된다. 따라서, 본 발명의 의도에 속하는 모든 변화 및 개질은 보호받으려는 것임이 이해된다.

도면

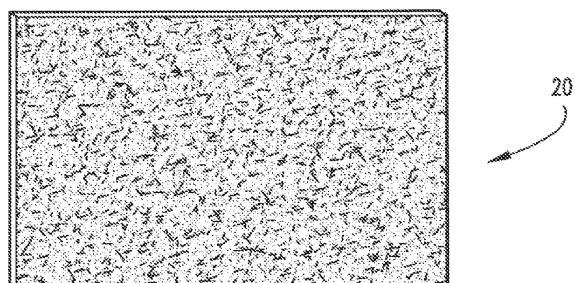
도면1a



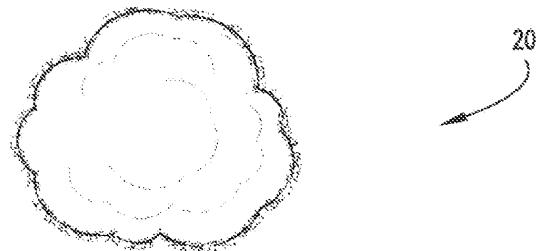
도면1b



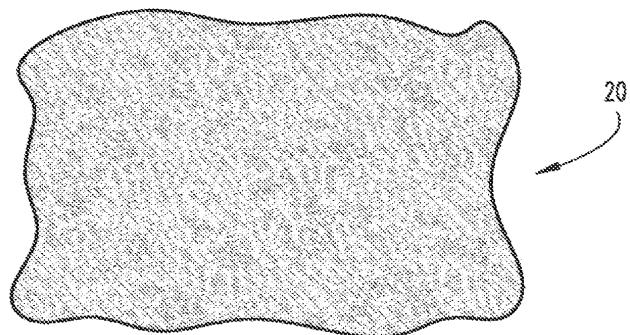
도면2a



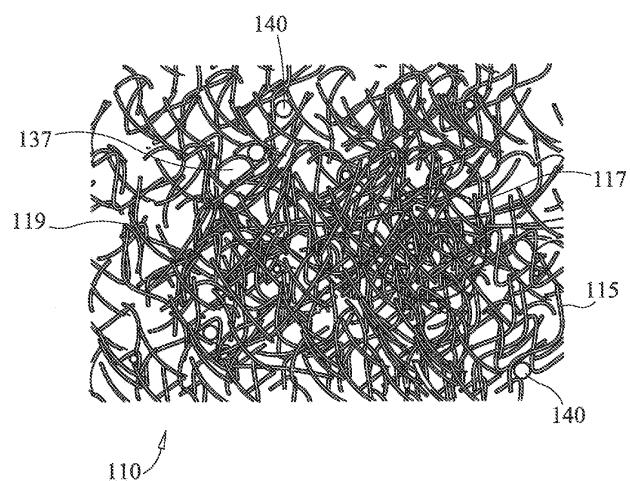
도면2b



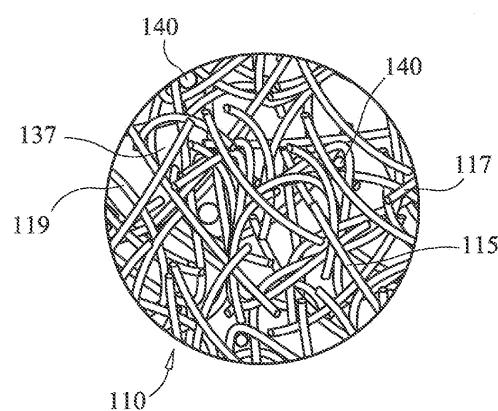
도면2c



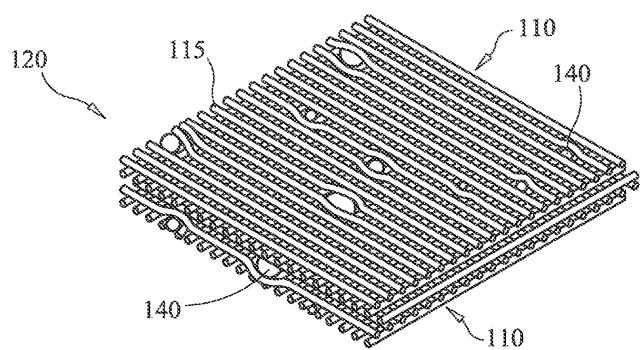
도면3a



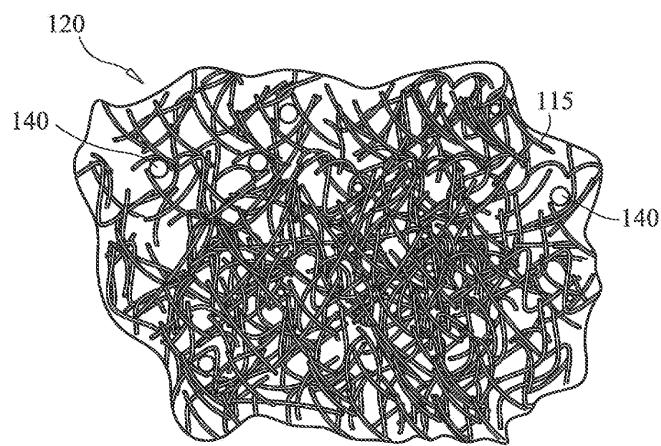
도면3b



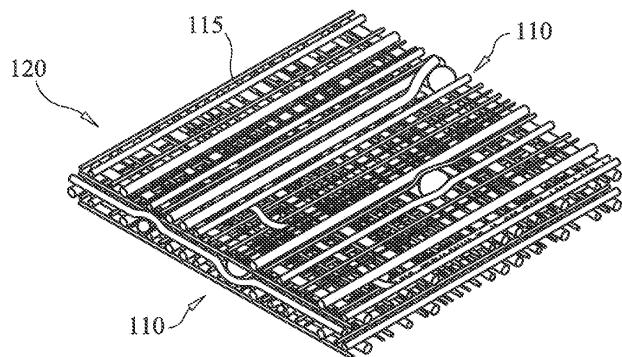
도면4a



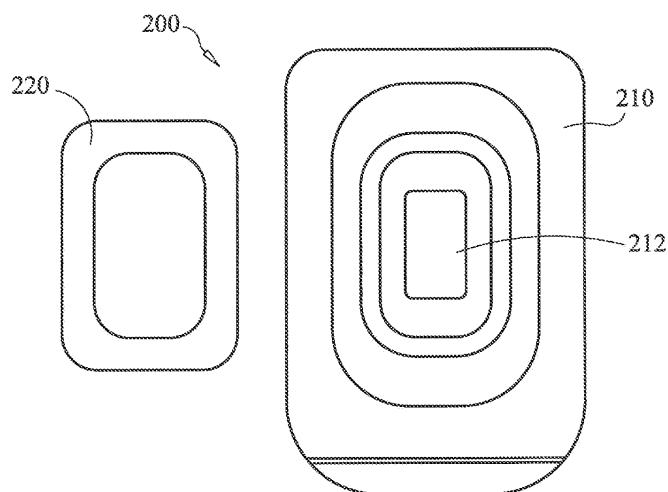
도면4b



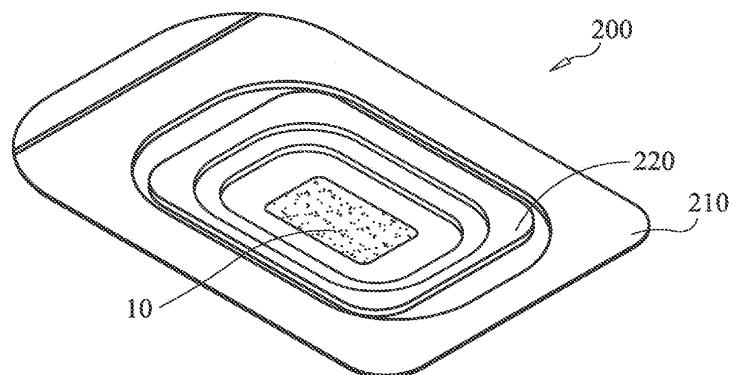
도면4c



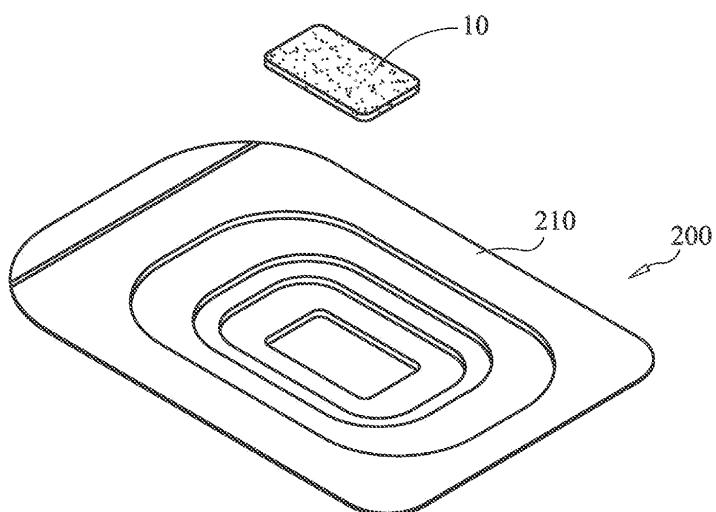
도면5a

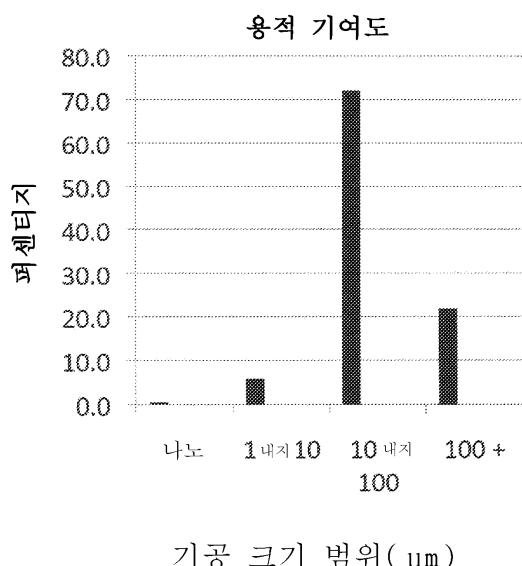
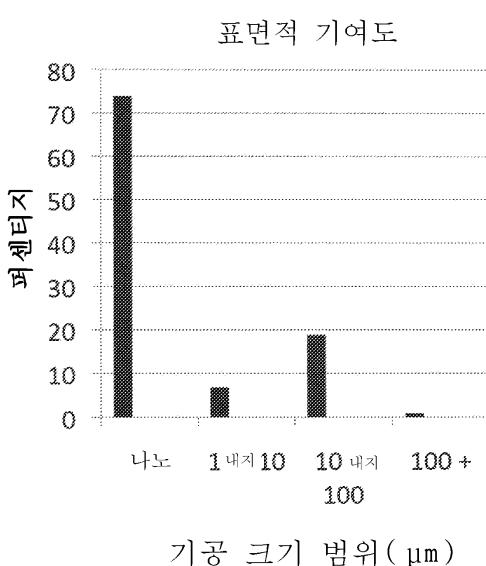


도면5b

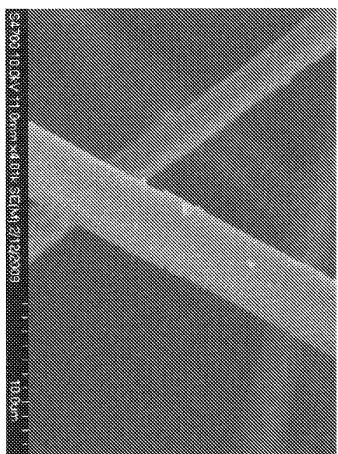


도면5c



도면6a**도면6b**

도면7



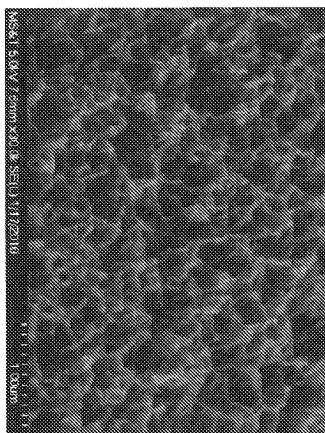
1월



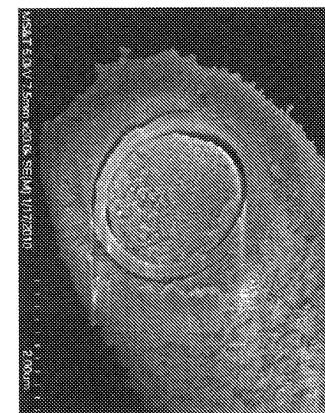
3월

도면8

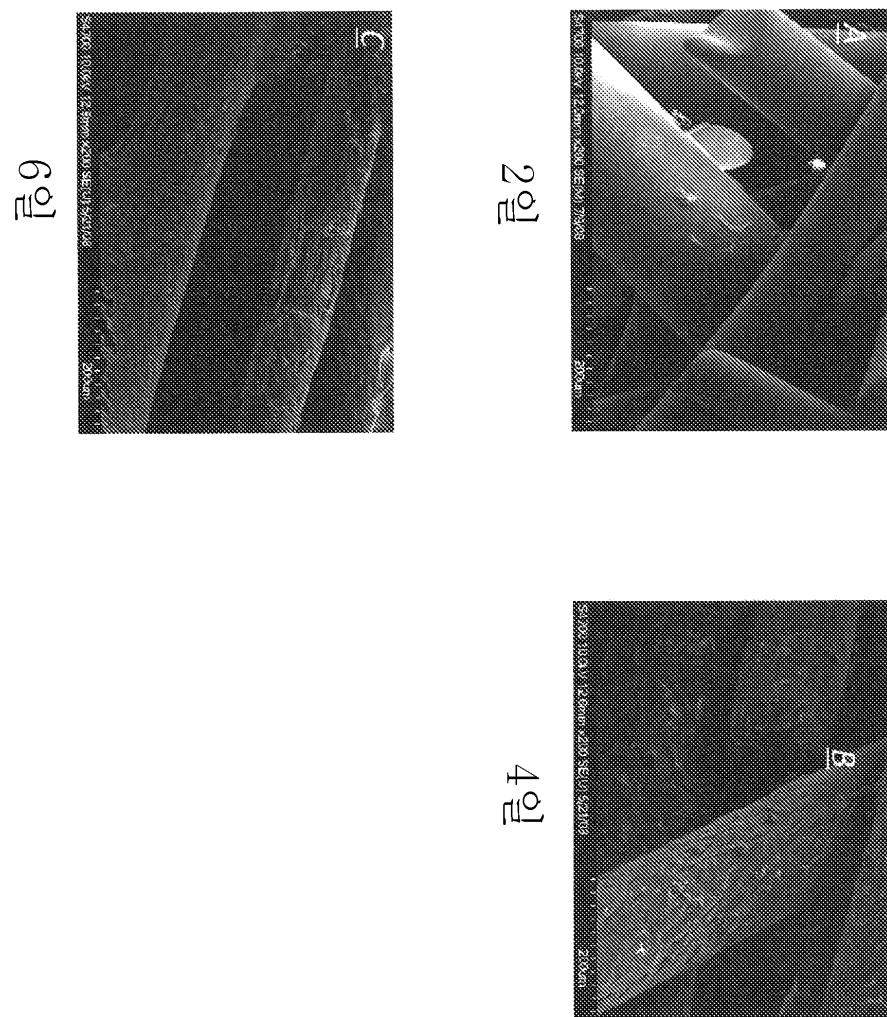
3월



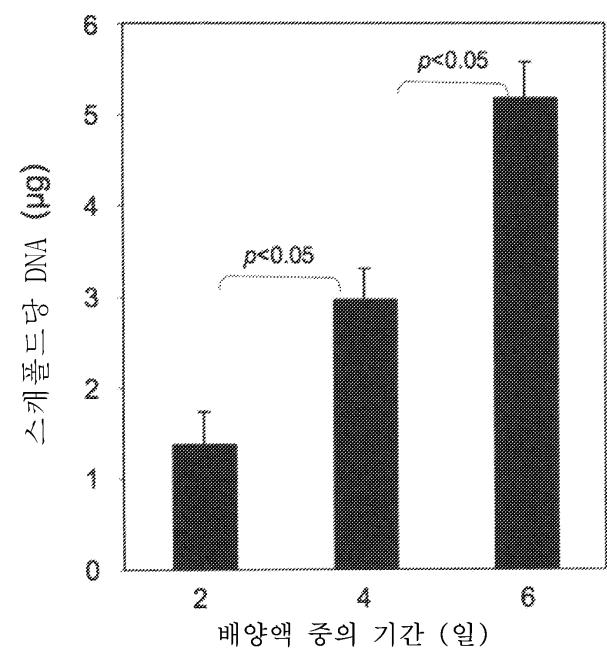
3월



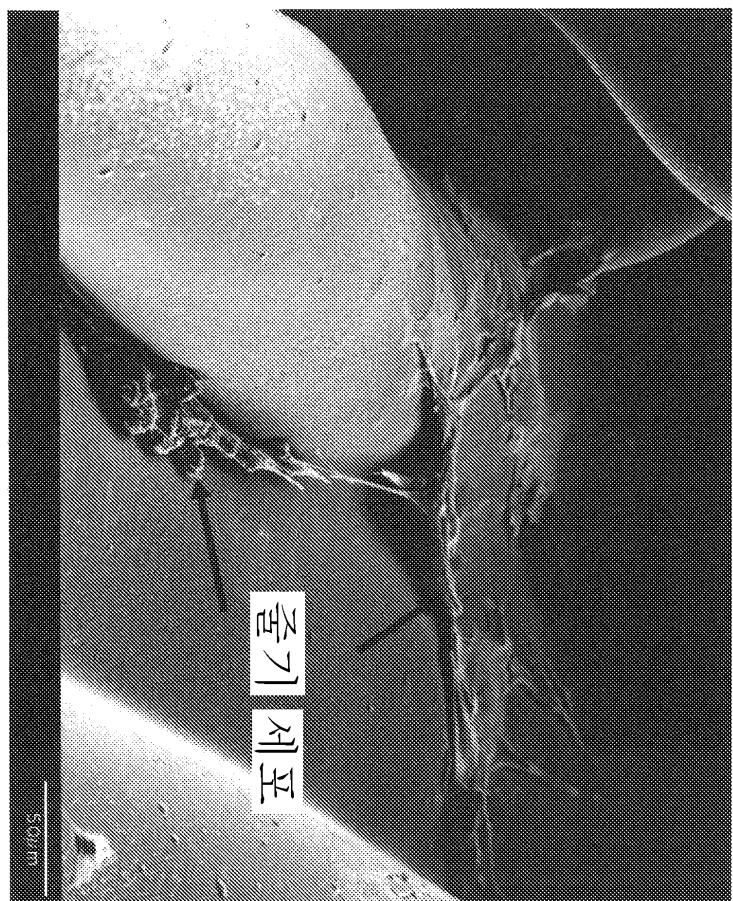
도면9



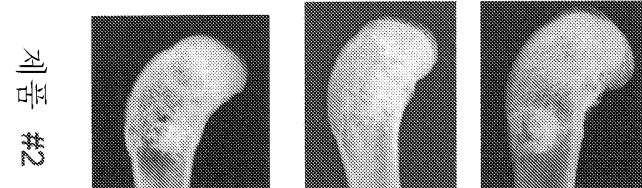
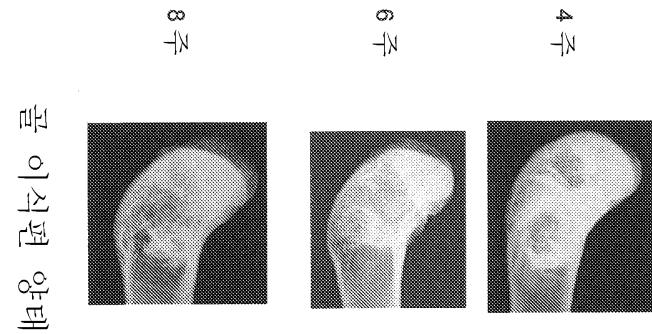
도면10



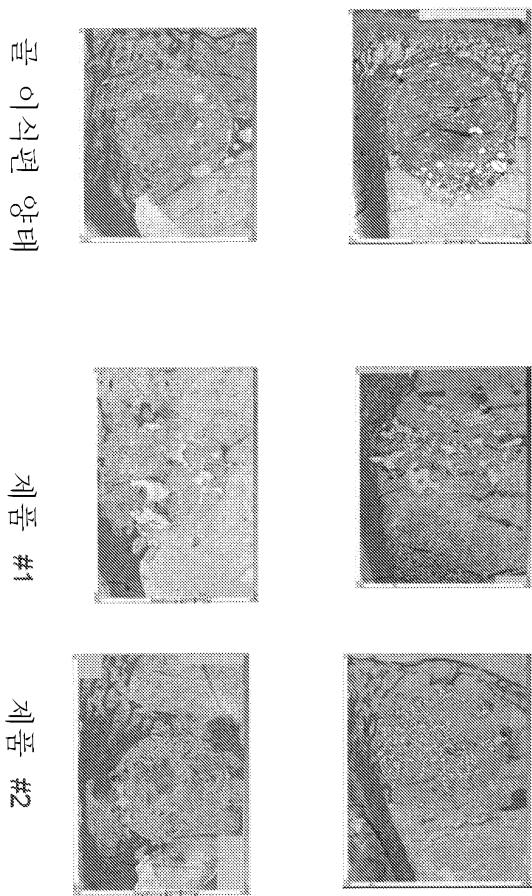
도면11



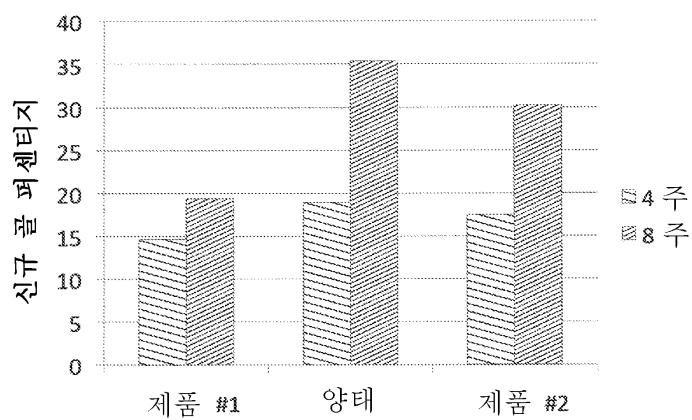
도면12



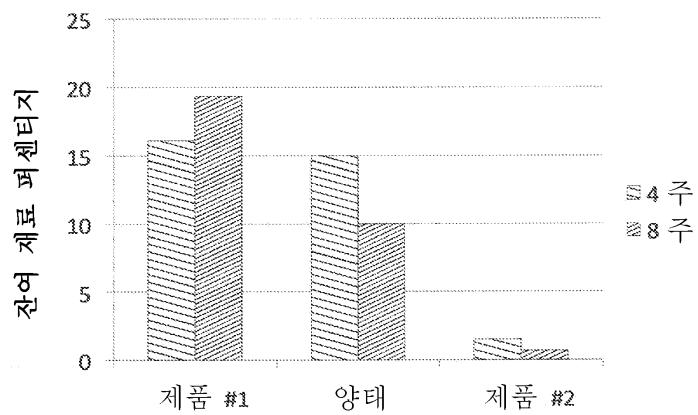
도면13



도면14



도면15



도면16

