

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2011년 9월 22일 (22.09.2011)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2011/115381 A2

- (51) 국제특허분류:
A61L 27/40 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)
A61L 27/14 (2006.01) C12N 5/071 (2010.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/001516
- (22) 국제출원일: 2011년 3월 4일 (04.03.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0024736 2010년 3월 19일 (19.03.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 포항공과대학교 산학협력단 (POSTECH ACADEMY-INDUSTRY FOUNDATION) [KR/KR]; 경상북도 포항시 남구 효자동 산 31, 790-784 Kyungsangbuk-do (KR).
- (72) 발명자: 곁
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 조동우 (CHO, Dong-Woo) [KR/KR]; 서울 송파구 잠실 2동 리센즈아파트 218동 604호, 138-911 Seoul (KR). 김중영 (KIM, Jong Young) [KR/KR]; 경상북도 포항시 북구 독량동 이동 삼성아파트 101동 802호, 791-764 Gyeongsangbuk-do (KR). 심진형 (SHIM, Jin-Hyung) [KR/KR]; 경상북도

포항시 남구 효자동 승리아파트 11동 406호, 790-760 Gyeongsangbuk-do (KR).

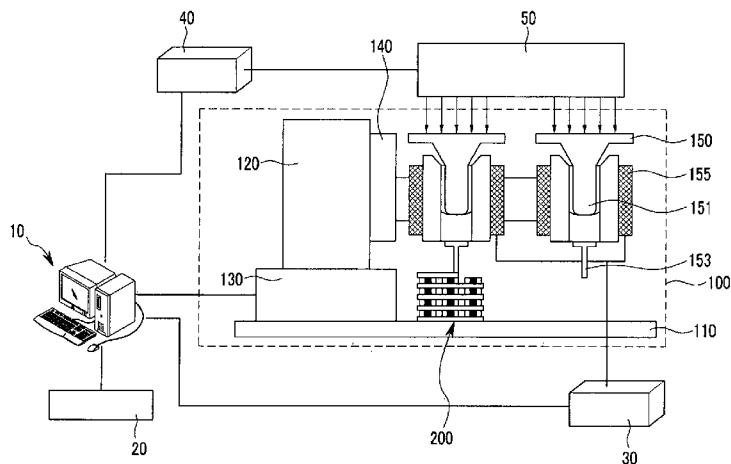
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 서울 강남구 역삼동 649-10 서림빌딩, 135-080 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, 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,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: THREE-DIMENSIONAL ARTIFICIAL SCAFFOLD AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 발명의 명칭 : 3차원 인공 지지체 및 그 제조방법

[도 2]



(57) Abstract: The present invention relates to an artificial scaffold having an enhanced tissue regenerating ability, and to a method for manufacturing the scaffold. An artificial scaffold according to one embodiment of the present invention is formed into a grid by stacking biodegradable synthetic polymer/hydrogel layers. Here, the biodegradable synthetic polymer/hydrogel layers are formed by arranging, at a predetermined spacing, a plurality of biodegradable synthetic polymer/hydrogel units containing biodegradable synthetic polymers and hydrogels.

(57) 요약서: 본 발명은 조직 재생 능력이 강화된 인공 지지체 및 그 제조 방법에 관한 것으로서, 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 지지체는 생분해성 합성 고분자-하이드로겔(hydrogel) 층을 교대로 적층하여 격자 형태로 형성한다. 이 때, 상기 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층은 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 포함하는 복수의 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 유닛을 일정한 간격을 두고 배치하여 형성된다.

WO 2011/115381 A2



SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **공개:**

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

【명세서】**【발명의 명칭】**

3차원 인공 지지체 및 그 제조방법

【기술분야】

<1> 본 발명은 3차원 인공 지지체 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 생분해성 고분자 및 하이드로겔로 형성된 3차원 인공 지지체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

【배경기술】

<2> 조직 공학(Tissue Engineering) 분야는 손상된 장기를 재생하기 위하여 환자의 조직으로부터 소량 채취한 세포를 체외에서 대량으로 배양한 후, 3차원 조직으로 분화시켜 이것을 조직 및 기관으로 재생시키는 기술 분야로서, 조직 공학 분야와 관련하여 최근 손상된 인체의 다양한 조직과 기관의 기능을 복원하기 위해 다양한 접근 방식으로 연구가 진행되고 있다.

<3> 조직 공학에서 조직의 3차원 배양을 위해서는 세포가 3차원 환경으로 인식할 수 있는 인공 지지체를 필요로 하는데, 이러한 인공 지지체는 세포가 원활한 증착, 증식 및 분화를 유도할 수 있도록 적절한 ECM(Extra Cellular Matrix) 구조를 가지고 있어야 한다. 또한, 세포의 이동, 신진대사 촉진 및 영양분 공급을 위한 혈관 침투를 위해 적절한 크기로 서로 연결된 다공성의 3차원 구조를 가져야 하며, 조직 재생 기간 동안 그 형태를 유지할 수 있을 정도의 적절한 강도가 유지되어야 한다.

<4> 종래에는 이러한 3차원 인공 지지체를 얻기 위하여 염발포법, 상분리법, 염침출법, 유화 동결 건조법 등의 방법을 사용하였는데, 이러한 방법으로 제작된 인공 지지체는 다공성 구조의 공극의 크기, 위치 및 공극률 등의 조절이 어려운 한계를 지닌다. 또한, 인공 지지체 내의 공극간의 연결성을 높이기 위해 공극률을 많이 높이면 그에 따라 기계적 강도 또한 낮아지게 되는 문제가 발생한다.

【발명의 상세한 설명】**【기술적 과제】**

<5> 본원 발명은 전술한 배경기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 생분해성 고분자와 하이드로겔(hydrogel)을 융합하여 조직 재생 능력이 강화된 인공 지지체 및 그 제조 방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

【기술적 해결방법】

<6> 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 지지체는 생분해성 합성 고분자-하이드로겔(hydrogel) 층을 교대로 적층하여 격자 형태로 형성되고, 이 때 상기 생분해성

합성 고분자-하이드로겔 층은 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 포함하는 복수의 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 유닛을 일정한 간격을 두고 배치하여 형성된다.

- <7> 상기 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 유닛은 대향하는 한 쌍의 생분해성 합성 고분자 라인 사이에 하이드로겔 라인을 개재하여 형성될 수 있다.
- <8> 상기 생분해성 합성 고분자는 폴리락틱산(Poly-lactic Acid, PLA), 폴리글리콜산(Poly-glycolic Acid, PGA), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone) 및 폴리락티코글리콜산(Poly-lactic-co-glycolic Acid, PLGA) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- <9> 상기 하이드로겔은 수용성일 수 있고, 이 때 콜라겐(Collagen), 젤라틴(Gelatin), 키토산(Chitosan), 알긴산(Alginic Acid) 또는 히아루론산(Hyaluronic Acid) 중 어느 하나일 수 있다.
- <10> 상기 하이드로겔 내부에 세포의 성장과 기능을 조절할 수 있는 성장인자가 내재될 수 있으며, 상기 하이드로겔 내부에 내재된 상기 성장인자는 전환성 성장인자- β TGF- β , 골형성 단백질(BMP), 혈관 내피 세포 성장인자(VEGF) 또는 상피 세포 성장인자(EGF) 중 어느 하나일 수 있다. 또한, 상기 하이드로겔 내부에 재생시키려는 세포가 내재될 수 있다.
- <11> 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 지지체의 제조방법은 제1 시린지 및 제2 시린지에 각각 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 주입하는 주입단계, 상기 제1 시린지에 주입된 상기 생분해성 합성 고분자를 분사하여 일정한 간격을 두고 복수의 생분해성 합성 고분자 라인을 형성하는 제1 분사단계, 상기 제2 시린지에 주입된 상기 하이드로겔을 분사하여 상기 복수의 생분해성 합성 고분자 라인의 사이에 하이드로겔 라인과 공극을 교대로 형성해 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층을 형성하는 제2 분사단계 및 상기 제1 분사단계와 상기 제2 분사단계를 반복하여 상기 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층을 교대로 적층하는 적층단계를 포함한다.
- <12> 또한, 상기 주입단계 이후 상기 제1 시린지 및 상기 제2 시린지에 연결된 온도 제어기를 통해 상기 생분해성 합성 고분자 및 상기 하이드로겔의 온도를 제어하는 온도제어단계를 더 포함할 수 있다.
- <13> 상기 생분해성 합성 고분자는 폴리락틱산, 폴리글리콜산, 폴리카프로락톤 및 폴리락티코글리콜산 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- <14> 상기 하이드로겔은 수용성일 수 있고, 이 때 상기 하이드로겔은 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 알긴산 또는 히아루론산 중 어느 하나일 수 있다.

<15> 상기 하이드로겔 내부에 세포의 성장과 기능을 조절할 수 있는 성장인자를 내재시킬 수 있으며, 상기 하이드로겔 내부에 내재시킨 상기 성장인자는 전환성 성장인자- β TGF- β , 골형성 단백질(BMP), 혈관 내피 세포 성장인자(VEGF) 또는 상피 세포 성장인자(EGF) 중 어느 하나일 수 있다. 또한, 상기 하이드로겔 내부에 재생시키려는 세포를 내재시킬 수 있다.

【유리한 효과】

<16> 본 발명의 실시예에 따르면 세포 증착 능력과 증착된 세포의 증식 능력을 향상시킬 수 있고, 인공 지지체의 기계적 강도를 개선할 수 있으며, 인공 지지체의 형상 및 공극의 크기를 조절할 수 있게 된다.

<17> 또한, 다축 적층 시스템의 자동화 시스템을 활용하여 공정 속도를 향상시킬 수 있게 된다.

【도면의 간단한 설명】

<18> 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조한 인공 지지체를 확대하여 나타낸 사진이다.

<19> 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 인공 지지체를 제조하기 위한 다축 적층 시스템의 구성을 개략적으로 나타내는 도면이다.

<20> 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 인공 지지체를 제조하는 공정을 나타내는 순서도이다.

<21> 도 4a 내지 도 4e는 본 발명의 일 실시예에 따라 인공 지지체를 제조하는 과정을 순차적으로 나타내는 도면이다.

<22> 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조한 인공 지지체에서 세포 증식한 결과를 나타내는 그래프이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

<23> 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 한편, 도면에서 각 구성요소의 크기는 설명의 편의를 위하여 임의로 나타낸 것으로, 본 발명이 반드시 도면에 도시된 바에 한정되지 않는다.

<24> 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조한 인공 지지체를 확대하여 나타낸 사진으로, 이하에서는 이를 참조하여 본 실시예에 따른 인공 지지체에 대하여 구체적으로 설명한다.

<25> 현재 널리 이용되는 생분해성 합성 고분자로 제작된 인공 지지체는 세포에 완벽한 3차원적인 환경을 제공하지 못하며, 상대적으로 표면의 소수성의 성질로 인

해 초기 세포 주입시에 초기 세포 주입 시에 세포 손실이 크게 되는 등 세포 친화도가 낮은 한계가 있다.

<26> 한편, 하이드로겔(hydrogel)은 다량의 수분을 함유할 수 있는 3차원의 친수성 고분자 망상 구조를 가진 물질로서, 적게는 전체 중량의 20%에서 많게는 95% 이상의 물을 흡수할 수 있는데, 이러한 천연 고분자는 천연 물질, 동물, 인체 등에서 유래한 고분자로 매우 우수한 생체 적합성을 가진다. 이에 따라, 하이드로겔로 제작된 지지체는 이식 후 염증 반응이 적고, 생분해성이 우수하여 조직 공학용 지지체로 많이 사용된다. 또한, 수용액 환경 하에서 세포 또는 펩타이드, 단백질, DNA 등을 보호할 수 있고 세포에 영양원을 공급하거나 분비하는 생성물의 전달이 용이하며 세포 접착 리간드를 쉽게 수식할 수 있는 장점을 지니고 있다. 하지만, 하이드로겔만으로 지지체를 형성할 경우 낮은 기계적 강도로 인해 연조직 재생 등에만 그 사용이 한정될 수 있고, 생분해성 거동 측면에서도 체내 효소에 의해 쉽게 분해될 수 있어 조직이 재생되기까지 충분한 지지체 역할을 하지 못하는 문제가 생길 수 있다.

<27> 이러한 한계를 극복하기 위하여 본 실시예에 따른 인공 지지체는 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 모두 포함하여 형성된다. 구체적으로는 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 포함하는 복수의 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층을 형성하고, 이를 교대로 적층함으로써 격자 형태로 형성한다.

<28> 이 때 생분해성 합성 고분자는 폴리락틱산(Poly-lactic Acid, PLA), 폴리글리콜산(Poly-glycolic Acid, PGA), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL) 및 폴리락티코글리콜산(Poly-lactic-co-glycolic Acid, PLGA) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 즉, 상기 재료 중 어느 하나를 사용하여 생분해성 합성 고분자를 구성할 수 있고, 또는 둘 이상의 재료를 혼합하여 사용할 수도 있다.

<29> 또한, 하이드로겔로 응용 가능한 천연 고분자로는 콜라겐(Collagen), 젤라틴(Gelatin), 키토산(Chitosan), 알긴산(Alginic Acid), 히아루론산(Hyaluronic Acid) 등이 있다.

<30> 한편, 세포의 성장 및 기능을 조절할 수 있는 성장인자를 하이드로겔 내부에 봉입하여 인공 지지체를 형성할 수도 있는데, 이 때 성장인자로는 전환 성장인자- β (TGF- β), 골형성 단백질(BMP), 혈관 내피 세포 성장인자(VEGF), 상피 세포 성장인자(EGF) 등이 사용될 수 있다. 이러한 성장인자를 하이드로겔 내부에 내재시킴으로써 조직 재생을 증진시킬 수 있게 된다. 또한, 하이드로겔 내부에 재생시키고자 하는 세포를 봉입하여 인공 지지체를 형성할 수도 있고, 이 때 상기 성장인자를 함

께 붓입할 수 있다.

<31> 이와 같이 생분해성 합성 고분자에 하이드로겔을 융합하여 인공 지지체를 형성함으로써, 세포 증착 능력과 증착된 세포의 증식 능력을 향상시킬 수 있고, 기계적 강도 문제 역시 해결할 수 있게 된다.

<32> 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 지지체를 제조하기 위한 제조 시스템을 개략적으로 나타내는 도면이고, 도 3은 이러한 제조 시스템을 이용하여 인공 지지체를 제조하는 공정을 나타내는 순서도이며, 도 4a 내지 도 4e는 본 발명의 실시예에 따라 인공 지지체를 제조하는 과정을 순차적으로 나타내는 도면으로, 이에서는 이들을 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 인공 지지체 및 그 제조방법을 구체적으로 설명한다.

<33> 도 2에 도시된 바와 같이, 인공 지지체 제조 시스템은 다축 적층 시스템(100)을 이용하여 3차원 형상의 인공 지지체(200)를 형성한다.

<34> 다축 적층 시스템(100)은 인공 지지체 재료를 기 설정된 굵기로 분출시키는 적층 헤드(150)를 구비한다. 적층 헤드(150)는 재료가 유입되고 이를 보관하는 시린지(syringe)(151), 시린지(151)로 유입된 재료를 분사시키는 노즐(153) 및 재료의 온도를 적절하게 유지시키는 히터(155)를 포함하는데, 본 실시예에서는 두 개의 적층 헤드(150)의 시린지(151)에 각각 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔이 주입되어 각각의 노즐(153)을 통해 분사됨으로써 인공 지지체(200)가 형성된다.

<35> 이런 적층 헤드(150)를 x축과 y축으로 이루어진 평면 좌표 뿐만 아니라 상하 방향의 z축으로도 이동시키기 위해 다축 적층 시스템(100)은 적층 헤드(150)를 x축 방향으로 이동시키는 x축 변위 이동부(120), 적층 헤드(150)를 y축 방향으로 이동시키는 y축 변위 이동부(130), 적층 헤드(150)를 z축 방향으로 상하 이동시키는 z축 변위 이동부(140)를 각각 구비한다. 즉, 이와 같은 다축 적층 시스템(100)은 작업 테이블(110)에 인공 지지체 재료를 매트릭스 방식으로 적층함으로써, 형상화하고자 하는 복잡한 3차원 형상의 인공 지지체(200)를 제작할 수 있다.

<36> 제작하고자 하는 인공 지지체(200)의 형상 등은 데이터 모델(20)을 통해 통합 제어장치(10)에 입력된다. 이 때, 인공 지지체(200)의 데이터 모델(20)은 3D 캐드(CAD) 데이터로 입력하기 위하여 3차원 형상의 인공 지지체(200)의 각 좌표 값이 설정되는 것이 바람직하다.

<37> 통합 제어장치(10)는 인공 지지체(200)의 3차원 형상 데이터 모델에 따라 다축 적층 시스템(100)의 작동을 제어한다. 이에 의해, 다축 적층 시스템(100)은 통합 제어장치(10)로부터 전달되는 인공 지지체(200)의 3차원 형상 데이터에 따라 적

층 헤드(150)를 설정하고자 하는 좌표 값으로 거동시키면서 인공 지지체 재료, 즉 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔을 교대로 분사한다.

<38> 온도 제어기(30)는 다축 적층 시스템(100)의 적층 헤드(150)에 연결되어, 적층 헤드(150)의 시린지(151)의 온도를 제어한다. 구체적으로, 온도 제어기(30)는 적층 헤드(150)에 부착된 히터(155)와 연결되어 이를 제어함으로써, 적층 헤드(150)의 시린지(151) 내의 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔을 기 설정된 온도로 가열 또는 유지하고, 이로 인해 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔의 인공 지지체 재료는 분사되기에 적절한 상태로 변화 또는 유지될 수 있고, 적층 헤드(150)의 시린지(151)를 통해 기 설정된 굵기로 분사될 수 있다. 한편, 온도 제어기(30)는 다축 적층 시스템(100)뿐만 아니라, 통합 제어장치(10)에도 함께 연결됨으로써, 적층 헤드(150)의 거동에 연계되어 동작할 수 있다.

<39> 압력 제어기(40)는 다축 적층 시스템(100)의 적층 헤드(150)에 연결되어, 적층 헤드(150)에 전달되는 압력을 제어한다. 즉, 압력 제어기(40)는 적층 헤드(150)의 압력 전달기에 전달되는 압력을 제어하는 수단으로서, 적층 헤드(150)의 노즐(153)을 통해 분출되는 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔의 분사 속도를 달리할 수 있다. 본 실시예에 따른 압력 제어기(40)는 공압 방식에 의해 적층 헤드(150)의 압력 전달기에 압력을 전달한다. 이를 위해 3차원 인공 지지체 제조 시스템은 적층 헤드(150)의 압력 전달기에 직접적인 압력을 가하는 공압기(50)를 구비하며, 이런 공압기(50)는 압력 제어기(40)에 의해 작동된다. 이 때, 공압기(50)는 다축 적층 시스템(100)의 각 축에 독립적으로 연결되어 각 축별로 다양하게 공압을 조절할 수 있다.

<40> 이와 같이 다축 적층 시스템(100)을 이용한 인공 지지체 제조 시스템은 일반적인 단일축 시스템과 달리 서로 독립적으로 위치, 온도 및 압력의 제어가 가능한 4개의 축이 장착된 시스템으로서, 이러한 제조 시스템을 이용하여 인공 지지체의 형상과 공극의 크기 등의 조절이 가능하게 된다.

<41> 도 3을 참조하면, 본 실시예에 따른 인공 지지체를 제조하는 방법은 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 각각 시린지에 주입하는 단계(S10), 일정한 간격을 두고 생분해성 합성 고분자를 분사하는 제1 분사단계(S20), 생분해성 합성 고분자 라인 사이에 하이드로겔을 분사하는 제2 분사단계(S30) 및 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층을 교대로 적층하는 단계(S40)를 포함하고, 온도 제어기를 통하여 시린지에 주입된 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔의 온도를 제어하는 온도 제어단계를 더 포함할 수 있다.

- <42> 이와 같은 인공 지지체의 제조방법을 도 4a 내지 도 4e를 참조하여 보다 구체적으로 설명한다.
- <43> 우선, 인공 지지체(200)를 형성하기 위하여 통합 제어장치(10)로 데이터 모델(20)로부터 데이터를 전달한다. 통합 제어장치(10)는 전달된 데이터를 토대로 온도 제어기(30), 압력 제어기(40) 및 각 축 방향으로의 변위 이동부들(120, 130, 140)을 제어한다.
- <44> 두 개의 적층 헤드(150)의 시린지(151)에 각각 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔을 주입시킨 후 온도 제어기(30) 및 히터(155)를 통하여 이들이 분사되기에 적합한 상태가 유지되도록 시린지(151)의 온도를 조절한다. 이 때, 전술한 바와 같이, 생분해성 합성 고분자로는 PLA, PGA, PCL 및 PLGA 중 어느 하나 또는 둘 이상을 혼합하여 사용할 수 있고, 하이드로겔로는 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 알긴산 및 하이루론산 중 어느 하나를 사용할 수 있다. 일례로, 생분해성 합성 고분자는 PLA와 PGA의 비율이 85:15인 PLGA과 PCL을 90도에서 혼합한 재료를 온도 제어기(30) 및 히터(155)를 통해 120도를 유지함으로써 점도를 가진 상태로 용융시켜 사용할 수 있으며, 하이드로겔은 파우더 형태의 하이루론산을 증류수와 혼합하여 젤 상태가 되도록 잘 저어 적절한 점도를 유지하여 사용할 수 있다. 이 때, 하이드로겔은 열에 의해 재료의 성질이 변질될 수 있으므로 열을 가하지 않는다.
- <45> 이후, 적층 헤드가 변위 이동부들(120, 130, 140) 및 압력 제어기(40)의 제어를 받고, 적층 헤드(150)의 분사 노즐(153)을 통해 작업 테이블(110) 상에 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔을 교대로 분사함으로써 인공 지지체(200)를 형성하게 된다. 한편, 본 실시예에서는 생분해성 합성 고분자와 하이드로겔을 분사하는데 있어서 공압을 이용하며, 사용되는 공압은 약 650kPa로 한다.
- <46> 도 4a 및 도 4b를 참조하면, 제1 분사 단계(S20)에서는 생분해성 합성 고분자를 기설정된 간격을 두고 여러 라인에 걸쳐 분사시킨다. 이로 인해 복수의 생분해성 합성 고분자 라인(210)이 형성되게 되고, 생분해성 합성 고분자 라인(210)의 사이에 하이드로겔을 분사시키기 위해 적절한 높이를 갖도록, 도 4b에서와 같이, 생분해성 고분자를 여러 번 적층한다. 본 실시예에서는 생분해성 합성 고분자 라인(210)의 한 층의 높이가 약 100um이고, 이를 3 내지 4회 적층하여 300um 내지 400um의 높이가 되도록 한다.
- <47> 도 4c는 하이드로겔을 분사하는 제2 분사 단계(S30)를 나타내는 것으로, 제2 분사 단계(S30)에서는 간격을 두고 생분해성 합성 고분자 라인(210)을 형성함으로써 그 사이에 형성된 공극에 하이드로겔을 분사하여 복수의 하이드로겔 라인(220)

을 형성하는데, 하이드로젤을 분사하는 분사 노즐(153)의 위치가 공극의 가운데 오도록 제어함으로써 정확한 위치에 분사할 수 있도록 한다. 이 때, 공극을 한 칸씩 건너뛰며 하이드로젤을 분사하게 되는데, 이는 인공 지지체(200) 내에 산소 및 영양분을 주고 받을 수 있는 공극이 필요하여 이를 확보하기 위함이다. 이와 같은 방식으로 제1 분사 단계(S20) 및 제2 분사 단계(S30)를 거쳐 한 층의 생분해성 합성 고분자-하이드로젤 층(240)이 형성된다. 즉, 생분해성 합성 고분자-하이드로젤 층(240)은 생분해성 합성 고분자 라인(210)과 하이드로젤 라인(220)을 포함하는 생분해성 합성 고분자-하이드로젤 유닛(230)이 일정한 간격으로 배치되어 그 사이에 공극을 형성함으로써 이루어진다.

<48> 적층 단계(S40)는 제1 분사 단계(S20)와 제2 분사 단계(S30)를 반복하여 생분해성 합성 고분자-하이드로젤 층(240)을 복수 적층하는 단계로서, 도 4d를 참조하면, 한 층을 적층한 후 전체적으로 90도 회전을 시켜 다음 층을 적층함으로써 인공 지지체(200)가 격자 무늬를 이루도록 한다. 이와 같은 적층 단계(S40)를 원하는 높이가 될 때까지 반복 수행함으로써 도 4e에서와 같이 격자 무늬의 인공 지지체(200)를 제조할 수 있게 된다. 일례로, 2mm 높이의 인공 지지체를 얻기 위하여는 300um 내지 400um 높이의 생분해성 합성 고분자-하이드로젤 층(240)을 5 내지 6 회 적층할 수 있다.

<49> 본 실시예에 따른 인공 지지체의 효과를 검증하기 위하여 다음과 같이 실험을 수행하였다. 본 실험을 위하여, 생분해성 합성 고분자로 PCL과 PLGA를 사용하고 하이드로젤로 하이루론산을 사용한 경우와 젤라틴을 사용한 경우로 나누어 전술한 인공 지지체 제조 방법에 따라 인공 지지체를 제작하였다. 또한, 실험을 위해 조골아세포(pre-osteoblast)인 MC3T3-E1 세포를 사용하였고, 인공 지지체당 10⁵개의 세포를 식종하였다. 세포 증식의 평가를 위하여 cell counting kit-8을 사용하였으며, 7일까지의 증식 평가를 수행하였다.

<50> 도 5는 상기 실험에 따른 세포 증식 결과를 나타내는 그래프로서, 하이드로젤이 내재되어 있는 인공지지체들의 세포 증착 및 증착된 세포들의 증식 능력이 하이드로젤을 포함하지 않는 인공 지지체보다 우수함을 확인할 수 있다.

<51> 이를 통해 본 실시예에 따라 생분해성 합성 고분자와 하이드로젤을 포함하는 인공 지지체가 세포 증식에 우수한 효과를 가지고 있음을 확인할 수 있고, 전술한 바와 같이 기계적 강도 역시 개선할 수 있게 된다. 또한, 인공 지지체 내부에 조직의 재생에 도움을 줄 수 있는 성장인자와 세포를 함께 봉입함으로써 조직 재생 효능을 극대화시킬 수 있다.

<52> 상기와 같이, 본 발명을 바람직한 실시예를 통하여 설명하였으나, 본 발명은 전술한 실시예에 한정되지 않는다. 생분해성 합성 고분자 부분의 패턴 또는 하이드로겔의 분사 위치를 자유롭게 조절할 수 있고, 다축 적층 시스템을 이용함으로써 격자 무늬 외의 다른 형태의 인공 지지체를 제조할 수도 있다. 즉, 다음에 기재하는 특허청구범위의 개념과 범위를 벗어나지 않는 한, 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것을 본 발명이 속하는 기술 분야에 종사하는 자들은 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

복수의 생분해성 합성 고분자-하이드로겔(hydrogel) 층을 교차 적층시켜 격자 형태로 형성된 인공 지지체에 있어서,

상기 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층은, 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 포함하는 복수의 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 유닛들이 간격을 두고 배치되어 형성된, 인공 지지체.

【청구항 2】

청구항 1에 있어서,

상기 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 유닛은 대항하는 한 쌍의 생분해성 합성 고분자 라인 사이에 하이드로겔 라인을 개재하여 형성된, 인공 지지체.

【청구항 3】

청구항 1에 있어서,

상기 생분해성 합성 고분자는 폴리락틱산(Poly-lactic Acid, PLA), 폴리글리콜산(Poly-glycolic Acid, PGA), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone) 및 폴리락틱코글리콜산(Poly-lactic-co-glycolic Acid, PLGA) 중 적어도 하나를 포함하는, 인공 지지체.

【청구항 4】

청구항 1에 있어서,

상기 하이드로겔은 수용성인, 인공 지지체.

【청구항 5】

청구항 4에 있어서,

상기 하이드로겔은 콜라겐(Collagen), 젤라틴(Gelatin), 키토산(Chitosan), 알긴산(Alginic Acid) 또는 히아루론산(Hyaluronic Acid) 중 어느 하나인, 인공 지지체.

【청구항 6】

청구항 1에 있어서,

상기 하이드로겔 내부에 세포의 성장과 기능을 조절할 수 있는 성장인자가 내재된, 인공 지지체.

【청구항 7】

청구항 6에 있어서,

상기 하이드로겔 내부에 내재된 상기 성장인자는 전환성 성장인자- β TGF- β ,

골형성 단백질(BMP), 혈관 내피 세포 성장인자(VEGF) 또는 상피 세포 성장인자(EGF) 중 어느 하나인, 인공 지지체.

【청구항 8】

청구항 1에 있어서,

상기 하이드로겔 내부에 재생시키려는 세포가 내재된, 인공 지지체.

【청구항 9】

제1 시린지(syringe) 및 제2 시린지에 각각 생분해성 합성 고분자 및 하이드로겔을 주입하는 주입단계;

상기 제1 시린지에 주입된 상기 생분해성 합성 고분자를 분사하여 일정한 간격을 두고 복수의 생분해성 합성 고분자 라인을 형성하는 제1 분사단계;

상기 제2 시린지에 주입된 상기 하이드로겔을 분사하여, 한 쌍의 생분해성 합성 고분자 라인의 사이에 하이드로겔 라인이 개재된 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 유닛 및 공극이 교대로 형성된 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층을 형성하는 제2 분사단계; 및

상기 제1 분사단계와 상기 제2 분사단계를 반복하여 상기 생분해성 합성 고분자-하이드로겔 층을 교차 적층하는 적층단계;

를 포함하는 인공 지지체 제조방법.

【청구항 10】

청구항 9에 있어서,

상기 생분해성 합성 고분자는 폴리락틱산(Poly-lactic Acid, PLA), 폴리글리콜산(Poly-glycolic Acid, PGA), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone) 및 폴리락티코글리콜산(Poly-lactic-co-glycolic Acid, PLGA) 중 적어도 하나를 포함하는, 인공 지지체 제조방법.

【청구항 11】

청구항 9에 있어서,

상기 하이드로겔은 수용성인, 인공 지지체 제조방법.

【청구항 12】

청구항 11에 있어서,

상기 하이드로겔은 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 알긴산 또는 히아루론산 중 어느 하나인, 인공 지지체 제조방법.

【청구항 13】

청구항 9에 있어서,

상기 하이드로겔 내부에 세포의 성장과 기능을 조절할 수 있는 성장인자를 내재시킨, 인공 지지체 제조방법.

【청구항 14】

청구항 13에 있어서,

상기 하이드로겔 내부에 내재시킨 상기 성장인자는 전환성 성장인자- β TGF- β , 골형성 단백질(BMP), 혈관 내피 세포 성장인자(VEGF) 또는 상피 세포 성장인자(EGF) 중 어느 하나인, 인공 지지체 제조방법.

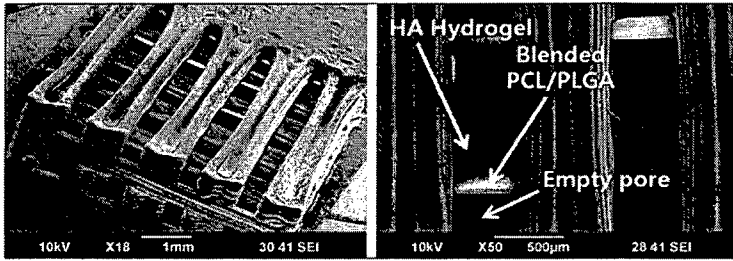
【청구항 15】

청구항 9에 있어서,

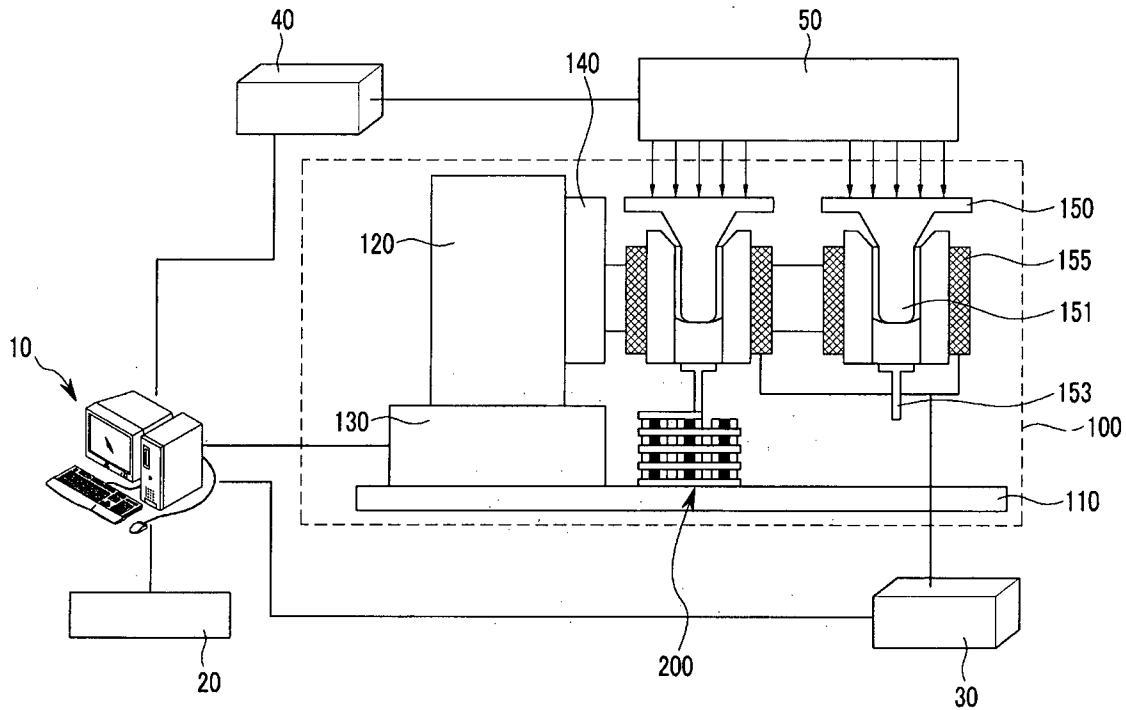
상기 하이드로겔 내부에 재생시키려는 세포를 내재시킨, 인공 지지체 제조방법.

【도면】

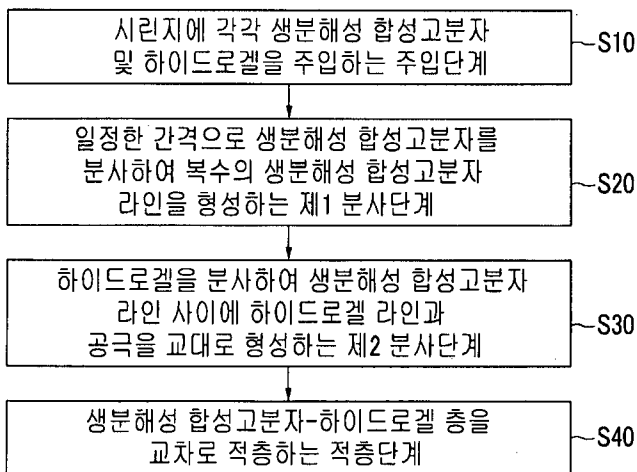
【도 1】



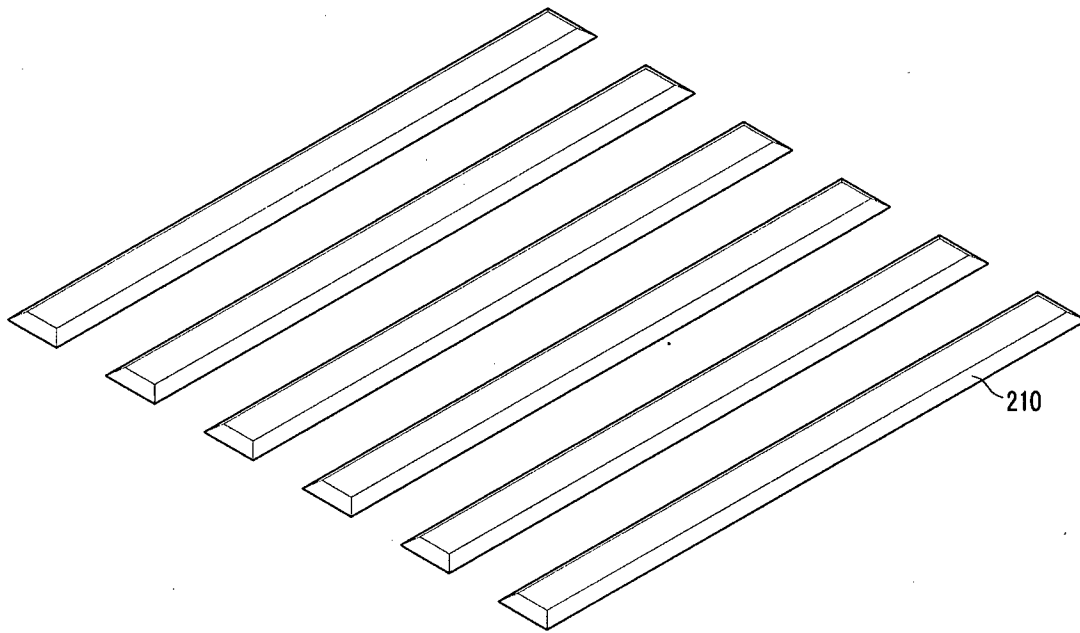
【도 2】



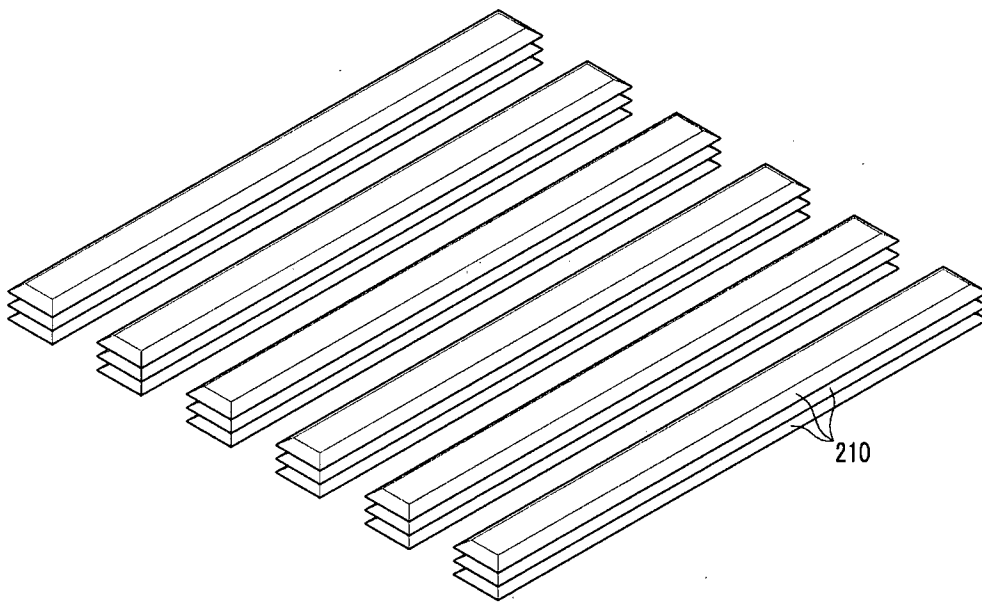
【도 3】



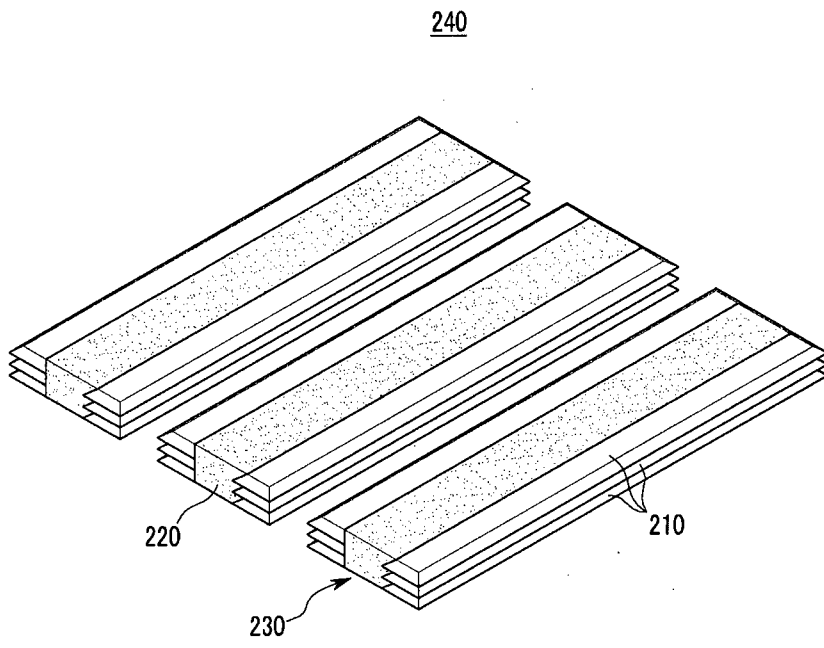
【도 4a】



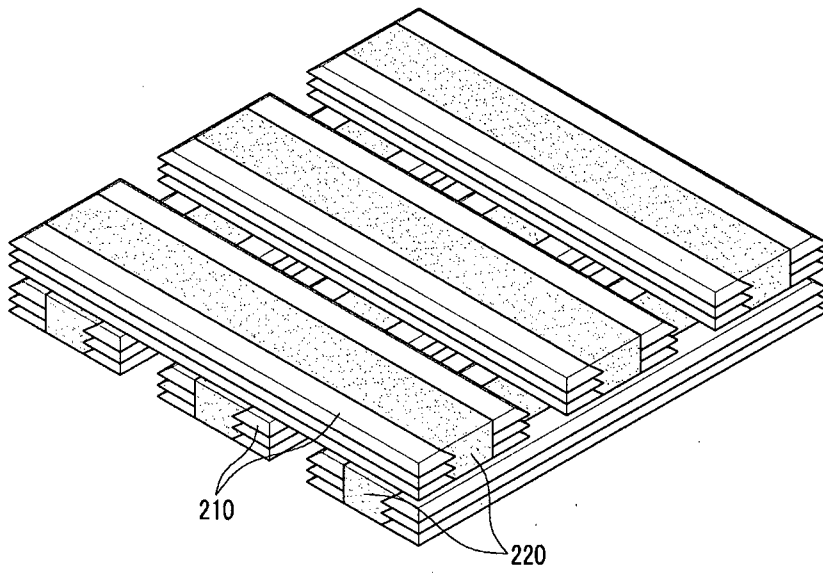
【도 4b】



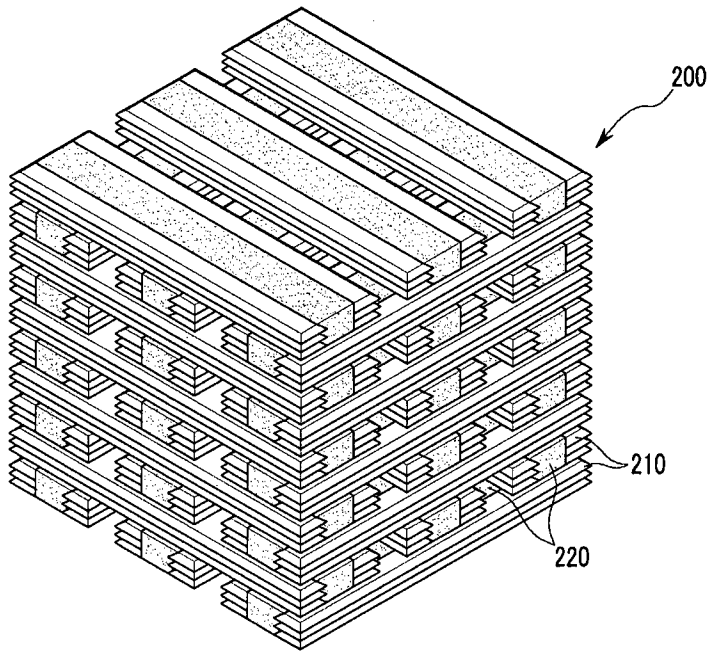
【도 4c】



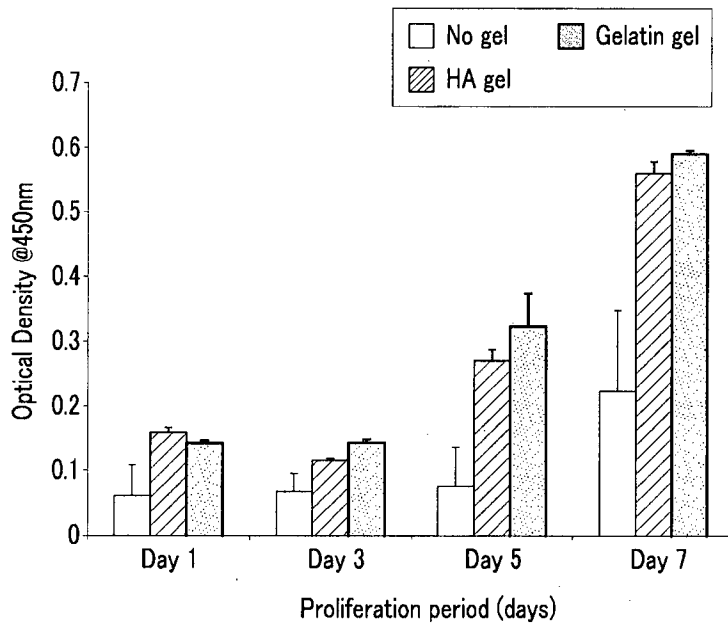
【도 4d】



【도 4e】



【도 5】



출원시 미기재