



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0016331
(43) 공개일자 2021년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08G 63/52 (2006.01) B33Y 70/00 (2020.01)
B33Y 80/00 (2015.01) C08G 63/78 (2006.01)
C08K 5/42 (2006.01) C08L 67/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C08G 63/52 (2013.01)
A61L 27/18 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7030478
(22) 출원일자(국제) 2019년03월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/057250
(87) 국제공개번호 WO 2019/180208
국제공개일자 2019년09월26일

(30) 우선권주장
18163397.5 2018년03월22일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
티시움 에스에이
프랑스 75012 파리 루 드 포부르그 세인트-앙투앙
74

(72) 발명자
콜린 에스텔
프랑스 94140 알포트빌 뒤 에밀 피리 9
페레이라 마리아
포르투갈 1200-366 리스본 루아 다 퀴틴하 엔알
54 알/씨
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **생체 재료용 3D 프린팅 조성물**

(57) 요약

본 발명은 생체 재료용 3D 프린팅 수지 조성물 및 그 조성물을 3D 프린팅하는 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 (i) 일반식 $(-A-B-)_n$ 의 폴리머 단위를 포함하는 프리폴리머로서, 상기 식에서 A는 치환되거나 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 적어도 2개의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환되거나 비치환된 산 에스테르를 나타내며, n은 1 초과인 정수를 나타내는 것인 프리폴리머, (ii) 적어도 하나의 광 개시제, 및 (iii) 적어도 하나의 광 차단제를 포함한다.

(52) CPC특허분류

B33Y 70/00 (2013.01)
B33Y 80/00 (2013.01)
C08G 63/78 (2013.01)
C08K 5/42 (2013.01)
C08L 67/02 (2013.01)
A61L 2300/802 (2013.01)
A61L 2430/32 (2013.01)

(72) 발명자

마이아 에 실바 주앙 레이나

프랑스 75012 파리 블러바드 드 픽푸스 92베

시릴로 발렌티나

프랑스 92200 뇌이쉬르센 블러바드 드 라 사우사예
6

라마조우아데 줄리앙

프랑스 75011 파리 블러바드 볼테르 29

키베니 셰인

아일랜드 슬라이고 벨트라 코 라크힐

오시어베일 이오인 디

아일랜드 더블린 블랙록 코 마레티모 로드 11

명세서

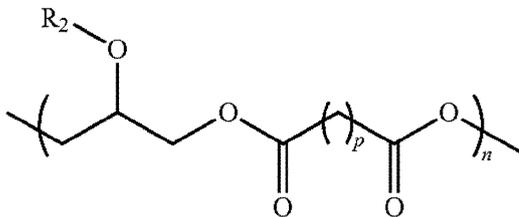
청구범위

청구항 1

(i) 일반식 $(-A-B-)_n$ 의 폴리머 단위를 포함하는 프리폴리머로서, 상기 식에서 A는 치환되거나 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 적어도 2개의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환되거나 비치환된 산 에스테르를 나타내며, n은 1 초과와 정수를 나타내는 것인 프리폴리머,
 (ii) 적어도 하나의 광 개시제, 및
 (iii) 적어도 하나의 광 차단제를 포함하는, 생체 재료용 3D 프린팅 수지 조성물.

청구항 2

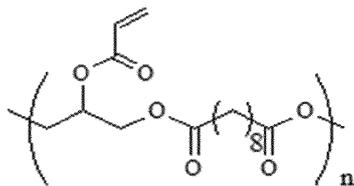
제1항에 있어서, 프리폴리머는 하기 화학식 (I)을 갖는 것인 조성물:



상기 식에서, n 및 p는 각각 독립적으로 1 이상의 정수를 나타내고, 각각의 개개 단위 중 R_2 는 수소 또는 폴리머 사슬 또는 $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ 를 나타내며, 여기서 R_3, R_4, R_5 는 서로 독립적으로 H, 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴, 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 아민, 우레탄, 에테르 및 카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

청구항 3

제1항에 있어서, 프리폴리머는 하기 화학식을 갖는 것인 조성물:



상기 식에서, n은 1 이상의 정수를 나타낸다.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 광 개시제는 2,4,6-트리메틸벤조일디페닐포스핀 옥시드(TPO)인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 광 개시제의 농도가 1,000 ~ 10,000 ppm 범위인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 광 차단제는 UV 차단제, 바람직하게는 2,5-비스(5-tert-부틸-벤즈옥사졸-2-일)티오펜(BBOT)인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 광 차단제의 농도가 1,200 ~ 2,000 ppm 범위인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 용매를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 용매는 1-프로판올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 N-메틸-2-피롤리돈 중 어느 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 25℃에서 10 ~ 30,000 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.

청구항 11

(a) 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 수지 조성물을 3D 프린팅하는 단계, 및
(b) 3D 프린팅된 조성물을 용매로 세정하는 단계를 포함하는, 생체 재료를 3D 프린팅하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 용매는 에탄올인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 단계 (a)는 35℃ ~ 95℃ 범위의 온도에서 수행되는 것인 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 단계 (a)는 용매의 존재 하에 실온에서 수행되고, 임의로 용매는 1-프로판올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 N-메틸-2-피롤리돈 중 어느 것인 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
(c) 세정된 3D 프린팅된 조성물을 진공 처리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
(d) 광을 사용하여 부분들을 후-경화하는 단계, 및/또는
(e) 세정된 3D 프린팅된 조성물을 가열하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 단계 (e)는 130℃ ~ 150℃ 범위의 온도에서 3 ~ 5 일 동안 수행되는 것인 방법.

청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득 가능한 생체 재료.

청구항 19

제18항에 있어서, 다음의 특성:

60% 압축 후 완전 회복(반발 시험) 및/또는 90° 굽힘 후 완전 회복(3점 굽힘 시험)

중 하나 이상을 갖는 생체 재료.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 따른 생체 재료의 신경 도관으로서의 용도.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 따른 생체 재료를 신경 조직에 적용하는 것을 포함하는, 신경 조직을 복구하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 재료는 생체 적합성 이식물인 생체 재료.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 생체 재료의 바이오 잉크로서의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생체 재료용 3D 프린팅 조성물, 보다 구체적으로는 생체 적합성 이식물용 3D 프린팅 조성물, 그 조성물을 이용하여 (예컨대, 생체 적합성 이식물을) 프린팅하는 방법, 그로부터 수득 가능한 생체 재료, 그 생체 재료의 용도 및 그 생체 재료를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 지난 50년 동안, 생체 재료는 외상을 입거나 퇴화된 조직 또는 장기의 기능을 대체 및/또는 회복하는 데 널리 사용되어 왔으며, 이를 기초로 하여 다양한 형태의 이식물 또는 기타 의료 장치가 개발되었다.

[0003] 적층 가공으로도 공지되어 있는 3차원(3D) 프린팅은 이식물 및 기타 의료 장치의 제조에 활용될 수 있다. 이식물 및 의료 장치는 이식형 구조체, 예컨대 스키폴드, 스텐트, 구성 및 지지 부재를 포함한다. 3D 프린팅의 한 장점은, 최종 사용자에게 맞춤화할 수 있는 맞춤 제작 구조체를 제조하기 위해 파라미터를 규정하는 데 유연하다는 것이다. 다른 장점은 복잡한 구조체를 고해상도로 제조할 수 있는 능력이다. 이는, 특히 생체 재료 분야, 특히 이식물 또는 기타 의료 장치 분야에서 유용한, 컴퓨터 생성된 설계로부터의 미세 구조 파라미터를 갖는 구조체의 제조를 가능하게 한다.

[0004] 공지된 3D 프린팅 방법에 따르면, 3차원 구조체의 구성은 일반적으로 한 층씩 단계적 방식으로 수행되며, 예를 들어 압출, 직접 에너지 증착, 분말의 고화, 광중합 및 시트 적층을 포함한다. 특히, 층 형성은 가시광선 또는 UV광선의 작용 하에 광 경화성 수지의 고화를 통해 수행된다. 대안적으로, 3차원 구조체는 액체 계면으로부터 연속적으로 생성될 수 있다(예를 들어 W02014126837 또는 US7892474 참조). 이러한 모든 3D 프린팅 방법은 3D 프린팅 조성물의 특성에 의존하여, 미세 구조 파라미터 및 가능하게는 프린팅된 구조체의 생화학적 특성을 규정한다. 따라서, 3D 프린팅된 구조체의 특성은 프린팅 방법의 성능뿐만 아니라, 사용되는 프린팅 조성물에 의해서도 제한된다.

[0005] 이식형 구조체의 3D 프린팅에서 현재 이용되는 조성물은 생분해성 폴리머 물질, 예컨대 폴리락트산(PLA), 폴리-L-라이신(PLL), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA) 및 폴리-ε-카프로락톤(PLC)을 포함한다. 이들 폴리머는 유리한 특성을 갖고 있으나, 이들 재료를 3D 프린팅하여 제조된 구조체의 달성 가능한 해상도에는 여전히 한계가 있다. 또한, 이들 조성물의 대부분은 광 경화성이 아니므로 한정된 수의 3D 프린팅 기술을 사용해서만 프린팅될 수 있기 때문에, 광 조형 장치(SLA) 또는 디지털 광 처리(DLP)와 함께 사용될 수 없다.

[0006] 높은 해상도는 생체 재료, 특히 이식물 또는 기타 의료 장치에 특히 바람직한데, 그의 특성, 예컨대 탄성, 유연성 또는 다공성의 향상을 가능하게 하고, 세포 반응에 대한 그의 영향을 제한하기 때문이다. 점점 더 작은 구조체가 더 높은 해상도로 가능하며, 이는 이식형 구조체의 중요한 요건이다. 달성되는 프린팅 해상도는 일반적인

로, 사용되는 장비 및 사용되는 수지의 물리 화학적 특성에 좌우된다.

- [0007] 이상적인 생체 재료는 상대적으로 불활성이어야 하고, 기계적 충격 및 뒤튐을 견딜 수 있어야 하며, 생분해성이어야 한다. 생분해성은, 손상된 조직을 복구하거나 조직을 대체/이식하여 신체 내부의 구조체의 존재가 일시적이도록 하는 것과 특히 관련이 있다. 신경 조직의 복구가 한 예이다. 신경이 절단되거나 손상된 경우, 신경이 재성장할 수 있도록 가이드를 제공하는 생체 적합성 신경 도관을 도입할 수 있다(예를 들어, 문헌[Anderson et al., 2015, Crit. Rev. Biomed. Eng., 43, 131-159]). 신경 도관은 또한 손상되거나 누락된 신경 조직을 대체하는 데 사용되는 신경 이식편을 함유할 수 있으므로, 조직, 세포, 지지 성장 인자 및/또는 약학 조성물을 보유 및 유지하는 능력이 매우 필요하다. 따라서, 신경 도관과 같은 생체 적합성 이식물의 미세 구조 및 나노 구조와 가능하게는 조성물 모두를 특수화하고 제어하는 능력이 점점 더 요구되고 있다.
- [0008] 고해상도를 갖는 생체 적합성 이식물을 3D 프린팅하는 방법이 연구되었다. W02016176444에는 UV 흡수체의 존재 하에 공지된 생분해성 폴리머를 포함하는 광 경화성 폴리머계 잉크를 사용하여 생의학 장치들 3D 프린팅하는 방법이 기술되어 있다. 이 공보는, 높은 충실도로 스텐트와 같은 미세 구조를 신속하게 제작 가능해야 한다는 요구에 중점을 둔다. 그러나, 이 접근법은, 미세 구조 수준에서 정확도를 달성하는 것의 어려움 및 후처리 제품 결함을 비롯한, 이들 유형의 폴리머를 사용하는 것의 단점을 해결하지 못한다.
- [0009] 문헌[Yeh, et al., 2016, Biofabrication (8), 1-10]에는, 아크릴화 폴리글리세롤 세바케이트(Acr-PGS)를 사용하여 탄성 특성이 증가된 스캐폴드를 생성하는 것이 기술되어 있다. 이것은, 2개의 Acr-PGS 마크로머를 합성하고 혼합하는 것을 기술한다. 점도가 너무 높은 마크로머는 금이 가는 깨지기 쉬운 제품을 생성하고, 점도가 너무 낮은 것들은 구조적 해상도의 소실이 발생한다.
- [0010] 따라서, 생체 재료, 특히 생체 적합성 및 생분해성 이식물에 필요한 기계적 인장 강도 및 안정성을 유지하면서 고해상도 구조체를 생성할 수 있는, 개선되고 상업적으로 구현 가능한 3D 프린팅 폴리머계 조성물에 대한 요구가 여전히 존재한다.
- [0011] 또한, 표면 침식을 통해 분해되며 최소한의 팽창을 나타내는 재료는, 이식시에 얇은 구조체가 기계적으로 안정적이어야 하고 높은 해상도가 유지되어야 하는 응용 분야에 있어 특히 필요하고 매력적이다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명은 생체 재료용 3D 프린팅 수지 조성물을 제공하며, 이 조성물은
- [0013] (i) 일반식 $(-A-B-)_n$ 의 폴리머 단위를 포함하는 프리폴리머로서, 상기 식에서 A는 치환되거나 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 적어도 2개의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환되거나 비치환된 산 에스테르를 나타내며, n은 1 초과인 정수를 나타내는 것인 프리폴리머,
- [0014] (ii) 적어도 하나의 광 개시제, 및
- [0015] (iii) 적어도 하나의 광 차단제
- [0016] 를 포함한다.
- [0017] 본 발명은 또한 생체 재료를 3D 프린팅하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0018] (a) 본 발명의 수지 조성물을 3D 프린팅하는 단계, 및
- [0019] (b) 3D 프린팅된 조성물을 용매로 세정하는 단계
- [0020] 를 포함한다.
- [0021] 세정 후, 예를 들어 온도 또는 광 방사선을 사용하여, 샘플을 후-경화하기 위해서 추가의 단계들을 수행할 수 있다.
- [0022] 3D 프린팅 방법의 단계 (a)는
- [0023] (i) 프린팅 파라미터에 따라 본 발명의 수지 조성물의 층을 전달하는 단계,
- [0024] (ii) 본 발명의 수지 조성물의 층을 광에 노출시켜, 수지의 폴리머를 경화시키고 고화된 수지 층을 생성하는 단계, 및
- [0025] (iii) 이전 층 위에 구축되는 각각의 연속 층으로 단계 (i) 및 (ii)를 반복하여, 3D 프린팅된 조성물을 얻는 단

계

- [0026] 를 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명은 또한 생체 재료, 바람직하게는 본 발명의 방법에 의해 수득 가능한 생체 적합성 이식물을 제공한다.
- [0028] 본 발명은 또한 조직을 복구하거나 지지하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에 따르면, 이는 신경 조직에 관한 것이며, 이때 상기 방법은 본 발명의 생체 재료, 바람직하게는 생체 적합성 이식물을 신경 조직에 적용하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에 따르면, 이는 연조직(예를 들어, 유방 조직 및 피부를 포함)에 관한 것이며, 이때 상기 방법은 본 발명의 생체 적합 물질, 바람직하게는 생체 적합성 이식물을 연조직에 적용하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에 따르면, 이는 뼈 조직에 관한 것이며, 이때 상기 방법은 본 발명의 생체 재료, 바람직하게는 생체 적합성 이식물을 뼈 조직에 적용하는 것을 포함한다.
- [0029] 본 발명은, 다양한 용도 또는 기능을 위해, 생체 재료, 바람직하게는 본 발명의 방법에 의해 수득 가능한 생체 적합성 이식물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다. 이는, 예를 들어 스텐트, 필터, 밸브, 멤브레인(전개 가능 또는 불가능), 약물 전달 비히클(예컨대, 미세 바늘 및 캡슐), 드레인 등을 포함할 수 있다. 또한, 이것은 예를 들어 세포 분석을 위한 생체 적합성 수지/재료와 같은 시험관내 적용, 랩온어칩 또는 그 밖의 장기칩 장치에도 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 본 발명에 따른 다양한 온도에서의 3D 프린팅 수지 조성물의 점도 분석을 도시한다.
- 도 2는 본 발명에 따른 다양한 용매의 존재 하에서의 3D 프린팅 수지 조성물의 점도 분석을 도시한다.
- 도 3은 본 발명에 따른 용매를 갖거나 갖지 않는 3D 프린팅된 수지 조성물의 탄성 특성을 도시한다.
- 도 4는 본 발명에 따른 용매를 갖거나 갖지 않는 3D 프린팅된 수지 조성물의 수축 정도를 도시한다.
- 도 5는 본 발명에 따른 3D 프린팅된 수지 신경 도관의 단면도를 도시한다.
- 도 6은 (A) Asiga 하드웨어에서 어떠한 용매도 보충되지 않은 PGSA 조성물로 프린팅된 도관의 SEM 이미지, 및 (B) 물체 제작을 위해 프린터로 전송된 CAD 이미지를 도시한다. (1) 및 (2)는 측정 지점을 나타낸다.
- 도 7 (A)는 프린팅 동안의 수지의 온도 프로파일을 도시한다. (B)는 저온에서 3D 프린팅된 랩의 SEM 이미지를 도시한다.
- 도 8은 BBOT의 존재 또는 부재 하에서 정상부에 1 mm 베이스 및 세세한 피치가 있는 3D 구조체의 형상을 도시한다.
- 도 9는 A: 본 발명에 따라 3D 프린팅된 신경 랩을 도시하고, B: 랩은 외과 용 핀셋으로 용이하게 열 수 있으며, C: 이것은 핀셋이 제거되면 그의 원래 형상으로 복원된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 3D 프린팅 조성물
- [0032] 본 발명에 따른 생체 재료용 3D 프린팅 수지 조성물은:
- [0033] (i) 일반식 $(-A-B-)_n$ 의 폴리머 단위를 포함하는 프리폴리머로서, 상기 식에서 A는 치환되거나 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 적어도 2개의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환되거나 비치환된 산 에스테르를 나타내며, n은 1 초과인 정수를 나타내는 것인 프리폴리머,
- [0034] (ii) 적어도 하나의 광 개시제, 및
- [0035] (iii) 적어도 하나의 광 차단제
- [0036] 를 포함한다.
- [0037] 용어 "프리폴리머"는 적절한 조건 하에서 추가로 중합되거나 가교될 수 있는 능력을 갖는 선형 또는 분지형 폴리머 또는 모노머를 가리킨다.
- [0038] 본 발명에 따른 조성물의 프리폴리머는 WO 2016/202984 A1에 개략된 바와 같은 방식을 비롯한 다수의 방식으로

제조될 수 있다.

- [0039] 프리폴리머
- [0040] 본 발명에 따른 프리폴리머는 화학식 $(-A-B-)_n$ 의 폴리머 단위를 포함하며, 상기 식에서 A는 치환되거나 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 적어도 2개의 산 또는 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환되거나 비치환된 산 또는 산 에스테르를 나타내며, n은 1 초과와 정수를 나타낸다.
- [0041] 성분 A는 폴리올, 예컨대 디올, 트리올, 테트라올 또는 그 이상의 폴리올, 또는 이들의 임의의 혼합물로부터 유도될 수 있다. 적합한 폴리올은 디올, 예컨대 알칸 디올; 트리올, 예컨대 글리세롤, 트리메틸올프로판, 트리에탄올아민; 테트라올, 예컨대 에리트리톨, 펜타에리트리톨; 및 고급 폴리올, 예컨대 소르비톨을 포함한다. 불포화 디올, 예컨대 테트라테카-2,12-디엔-1,14-디올, 또는 예를 들어 폴리에틸렌 옥사이드, 및 N-메틸디에타노아민(MDEA)과 같은 거대 모노머 디올을 포함하는 다른 디올도 사용될 수 있다. 바람직하게는, 폴리올은 치환되거나 비치환된 글리세롤이다.
- [0042] 성분 B는 폴리산, 예컨대 이산 또는 고차 산, 또는 이들의 임의의 혼합물로부터 유도될 수 있다. 다양한 이산 또는 고차 산이 사용될 수 있다. 예시적인 산은 글루타르산(5개 탄소), 아디프산(6개 탄소), 피멜산(7개 탄소), 세바스산(8개 탄소) 및 아젤라산(9개 탄소)을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 예시적인 장쇄 이산은 10개 초과, 15개 초과, 20개 초과 및 25개 초과와 탄소 원자를 갖는 이산을 포함한다. 비지방족 이산도 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 상기 이산의 버전을 사용하여 폴리올-이산 코폴리머를 생성할 수 있다. 바람직하게는 이산은 치환되거나 비치환된 세바스산이다.
- [0043] 그 내용이 본원에 참조로 인용되어 있는 미국 특허 출원 공개 제2011-0008277호, 미국 특허 제7,722,894호 및 미국 특허 제8,143,042호에 기술된 폴리올계 폴리머가, 엘라스토머 폴리머 재료를 형성하기 위한 프리폴리머로 사용될 수도 있다.
- [0044] 수 개의 치환기, 예컨대 아민, 알데히드, 히드라지드, 아크릴레이트 및 방향족 기, 알코올, 카르복실산은 탄소 사슬 내에, 및/또는 성분 A 및/또는 성분 B에 혼입될 수 있다. 예시적인 방향족 이산은 테레프탈산 및 카르복시페녹시-프로판올을 포함한다. 이산은 또한 치환기를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 아민 및 히드록실과 같은 반응성 기를 사용하여 가교에 사용할 수 있는 부위의 개수를 증가시킬 수 있다. 아미노산 및 기타 생체 분자를 사용하여 생물학적 특성을 변화시킬 수 있다. 방향족 기, 지방족 기 및 할로젠 원자는 폴리머 내의 사슬간 상호작용을 변화시키는 데 사용될 수 있다.
- [0045] 프리폴리머는 폴리아미드 또는 폴리우레탄 골격을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리아민(2개 이상의 아미노기를 포함함)은 폴리올과 함께, 또는 폴리올과 반응한 후에, 폴리산과 반응하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 폴리(에스테르 아미드)는 그 내용이 본원에 참고로 인용되어 있는 문헌[Cheng, et al., Adv. Mater. 2011, 23, 1195-11100]에 기술된 것들을 포함한다. 다른 예에서, 폴리이소시아네이트(2개 이상의 이소시아네이트기를 포함함)는 폴리올과 함께, 또는 폴리올과 반응한 후에 폴리산과 반응하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 폴리(에스테르 우레탄)은 US2013231412에 기술된 것들을 포함한다.
- [0046] 굴절률 장비를 구비한 겔 투과 크로마토그래피에 의해 측정된, 프리폴리머의 중량 평균 분자량은 약 1,000 달톤 ~ 약 1,000,000 달톤, 약 1,000 달톤 ~ 약 1,000,000 달톤, 바람직하게는 약 2,000 달톤 ~ 약 500,000 달톤, 더 바람직하게는 약 2,000 달톤 ~ 약 250,000 달톤, 가장 바람직하게는 약 2,000 달톤 ~ 약 100,000 달톤일 수 있다. 중량 평균 분자량은 약 100,000 달톤 미만, 약 75,000 달톤 미만, 약 50,000 달톤 미만, 약 40,000 달톤 미만, 약 30,000 달톤 미만, 또는 약 20,000 달톤 미만일 수 있다. 중량 평균 분자량은 약 1000 달톤 ~ 약 10,000 달톤, 약 2000 달톤 ~ 약 10,000 달톤, 약 3000 달톤 ~ 약 10,000, 약 5,000 달톤 ~ 약 10,000 달톤일 수 있다. 바람직하게는, 약 3000 달톤이다.
- [0047] 본원에 사용된 용어 "약"은 주어진 값 또는 범위의 10% 이내, 바람직하게는 8% 이내, 더욱 바람직하게는 5% 이내를 의미한다. 특정 실시양태에 따르면, "약 X"는 X를 의미한다.
- [0048] 프리폴리머는 굴절률 장치를 구비한 겔 투과 크로마토그래피에 의해 측정된 다분산도가 20.0 미만, 더 바람직하게는 10.0 미만, 더 바람직하게는 5.0 미만, 더욱더 바람직하게는 2.5 미만일 수 있다. 바람직하게는 그것은 약 2.5이다.
- [0049] 프리폴리머는 80°C에서 100 ~ 2000 cP, 더 바람직하게는 200 ~ 1000 cP, 더욱더 바람직하게는 300 ~ 500 cP의 용융 점도를 가질 수 있다.

[0050] 프리폴리머는 1 ~ 200 mg KOH/폴리머 1 g, 더 바람직하게는 10 ~ 100 mg KOH/폴리머 1 g, 더욱더 바람직하게는 50 ~ 100 mg KOH/폴리머 1 g의 산가를 가질 수 있다. 바람직하게는 그것은 약 80 mg KOH/폴리머 1 g이다.

[0051] 프리폴리머 중 폴리올 대 폴리산의 몰비는 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10 및 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1일 수 있다. 폴리올 대 폴리산의 몰비는 또한 2:3, 3:2, 3:4 또는 4:3일 수 있다. 폴리머는 또한 2 이상의 상이한 비율의 혼합물의 결과일 수 있다. 바람직하게는 그것은 약 1:1이다.

[0052] 활성화된 프리폴리머

[0053] 본 발명의 프리폴리머는 바람직하게 활성화된다. 이것은 반응하거나 반응되어 가교를 형성할 수 있는 작용기를 도입함으로써 활성화될 수 있다. 프리폴리머는 프리폴리머 주쇄 상의 1 이상의 작용기를, 반응하거나 반응되어 가교를 형성하는 결과로 경화된 폴리머를 생성할 수 있는 1 이상의 작용기와 반응시킴으로써 활성화된다.

[0054] 프리폴리머 주쇄 상에서 활성화되는 적합한 작용기는 히드록시기, 카르복실산기, 아민, 및 이들의 조합, 바람직하게는 히드록시 및/또는 카르복실산을 포함한다. 프리폴리머 상의 유리 히드록실 또는 카르복실산기는, 폴리머 사슬 사이에 가교를 형성할 수 있는 모이어티로 히드록시기를 작용화함으로써 활성화될 수 있다. 활성화되는 기는 프리폴리머 중 A 및/또는 B 모이어티 상의 유리 히드록실 또는 카르복실산기일 수 있다.

[0055] 유리 히드록시기 또는 카르복실기는 다양한 작용기, 예를 들어 비닐기로 작용화될 수 있다. 비닐기는 당업계에 공지된 다양한 기술, 예컨대 비닐화 또는 아크릴화에 의해 도입될 수 있다. 본 발명에 따르면, 비닐기는 다음의 구조 $-CR_1=CR_2R_3$ 을 함유하며, 여기서 R_1, R_2, R_3 은 서로 독립적으로 H, 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 아릴, 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 아민, 우레탄, 에테르 및 카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

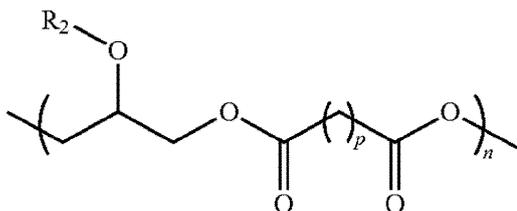
[0056] 바람직하게는, 작용기는 아크릴레이트기이거나 아크릴레이트기를 함유한다. 본 발명에 따르면, 아크릴레이트기는 치환되거나 비치환된 아크릴로일기를 함유하는 모이어티이다. 아크릴레이트는 다음의 기 $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ 을 함유할 수 있으며, 여기서 R_1, R_2, R_3 은 서로 독립적으로 H, 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴, 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 아민, 우레탄, 에테르 및 카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0057] 바람직하게는, R_1, R_2 및 R_3 은 H이거나; R_1 은 CH_3 이고 R_2 및 R_3 은 H이거나; R_1 및 R_2 는 H이고 R_3 은 CH_3 이거나; 또는 R_1 및 R_2 는 H이고 R_3 은 페닐이다.

[0058] 비닐기는 또한 프리폴리머 상의 유리 카르복실기를 사용하여 프리폴리머의 주쇄에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 히드록시에틸 메타크릴레이트는 카르보닐디이미다졸 활성화 화학 반응을 이용하여 프리폴리머의 COOH 기를 통해 혼입될 수 있다.

[0059] 활성화 정도는 다양할 수 있으며, 실온 또는 최대 40°C, 바람직하게는 37°C까지의 고온에서 최적의 버스트 성능 특성을 달성하기 위해 0.2 ~ 0.9 mol/폴리산 또는 폴리올 1 mol, 바람직하게는 0.3 ~ 0.8 mol/폴리산 또는 폴리올 1 mol, 가장 바람직하게는 0.4 ~ 0.6 mol/폴리산 또는 폴리올 1 mol, 예컨대 0.5 mol/폴리산 또는 폴리올 1 mol일 수 있다. 활성화 정도가 상기 기술한 바와 같고 반응성 작용기가 아크릴레이트, 즉 상기와 같은 아크릴화 정도인 경우가 가장 바람직하다.

[0060] 활성화된 프리폴리머는 바람직하게는 하기 일반식 (I)을 갖는다:



[0061]

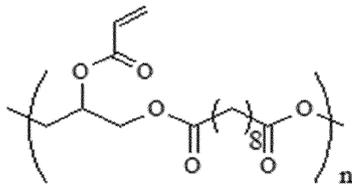
[0062] 상기 식에서, n 및 p는 각각 독립적으로 1 이상의 정수를 나타내고, 각각의 개개 단위 중 R₂는 수소 또는 폴리머 사슬 또는 $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ 를 나타내며, 여기서 R_{3, R_{4, R₅}는 서로 독립적으로 H, 알킬, 예컨대 메틸 또는 에}

틸, 아릴, 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 아민, 우레탄, 에테르 및 카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0063] 바람직하게는, R_3 , R_4 및 R_5 는 H이거나; R_3 은 CH_3 이고 R_4 및 R_5 는 H이거나; R_3 및 R_4 는 H이고 R_5 는 CH_3 이거나; 또는 R_3 및 R_4 는 H이고 R_5 는 페닐이다.

[0064] 바람직하게는, p 는 1 ~ 20, 더욱 바람직하게는 2 ~ 10, 더욱더 바람직하게는 4 ~ 10의 정수이다. $p = 8$ 인 경우가 가장 바람직하다.

[0065] 바람직한 프리폴리머는 다음의 구조를 갖는다:



[0066]

상기 식에서, n 은 1 이상의 정수를 나타낸다.

[0067]

[0068] 아크릴레이트 또는 다른 비닐기 이외에도, 다른 제제를 사용하여 프리폴리머를 활성화할 수 있다. 이러한 제제의 예로는 글리시딜, 에피클로로히드린, 트리페닐포스핀, 디에틸 아조디카르복실레이트(DEAD), 디아지린, 디비닐아디페이트 및 촉매로서 효소를 사용하는 디비닐세바케이트, 포스겐형 시약, 이산 염화물, 비스-무수물, 비스-할라이드, 금속 표면, 및 이들의 조합이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 제제는 이소시아네이트, 알데히드, 에폭시, 비닐 에테르, 티올, DOPA 잔기 또는 N-히드록시숙신이미드 작용기를 추가로 포함할 수 있다.

[0069] 활성화된 프리폴리머는 폴리머 사슬 사이의 가교를 변형시키기 위해 하나 이상의 추가 물질과 추가로 반응될 수 있다. 예를 들어, 경화/가교 전 또는 동안에, 하나 이상의 히드로겔 또는 기타 올리고머 또는 모노머 또는 폴리머 전구체(예컨대, 아크릴레이트기를 함유하도록 변형될 수 있는 전구체), 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜), 텍스트란, 키토산, 히알루론산, 알기네이트, 예를 들어 아크릴산, 부틸 아크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 아크릴로니트릴, n-부탄올, 메틸 메타크릴레이트, 아크릴 무수물, 메타크릴산 무수물 및 TMPTA, 트리메틸올 프로판 트리메타크릴레이트, 펜타에리트리톨 트리메타크릴레이트, 펜타에리트리톨 테트라메타크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디펜타에리트리톨 펜타 아크릴레이트, Bis-GMA(비스페놀 A 글리시달 메타크릴레이트) 및 TEGDMA(트리-에틸렌, 글리콜 디메타크릴레이트), 수크로스 아크릴레이트를 포함하는 다른 아크릴레이트계 전구체; 다른 티올계 전구체(모노머 또는 폴리머); 다른 에폭시계 전구체; 및 이들의 조합은 아크릴화된 프리폴리머(예컨대, PGSA)와 반응될 수 있다.

[0070] 활성화된 프리폴리머는 착색제의 존재 하에 및/또는 착색제와 혼합되어 제조될 수 있다. 착색제의 바람직한 예는 의료 장치, 의약품 또는 화장품에서의 사용에 대해 FDA에서 권장하는 것들이다. <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/>를 참조한다. 더 바람직하게는, 이 제제는 FD&C 1이다.

[0071] 바람직하게는 본 발명에 따르면, 조성물 중 무수물의 존재를 제어하는 것이 바람직하다. 바람직하게는 본 발명에 따르면, 조성물 중 그래프팅된 무수물의 총 함량의 몰비는, 핵 자기 공명(NMR)에 의해 측정될 때 0.05 mol/폴리산 1 mol 미만이다. 바람직하게는 조성물 중 그래프팅된 무수물이 존재 하지 않는다. 더 바람직하게는, 그래프팅되거나 그래프팅되지 않은 무수물이 조성물에 존재 하지 않는다.

[0072] 조성물 중 그래프팅된 무수물의 함량은, 합성 동안에 에탄올 캡핑에 의해 또는 임의의 다른 친핵성 치환 반응을 이용하여 제어할 수 있다. 이들 화학 반응은 당업계에 널리 공지되어 있다. 이 반응에 적합한 시약에는 알코올, 아민 또는 술프히드릴 화합물이 포함된다. 에탄올의 첨가는 바람직하게는 30°C ~ 50°C, 바람직하게는 35°C ~ 45°C 범위, 예를 들어 40°C의 온도에서 이루어진다. 에탄올 캡핑 단계의 시간은, 바람직하게는 10 및 40 시간 동안, 더 바람직하게는 24 시간 동안 수행된다. 에탄올에 대한 폴리머 용액(~10% w/v)의 부피비는 20:1 범위, 더 바람직하게는 10:1 범위, 더욱더 바람직하게는 5:1 범위이다.

[0073] 본 발명의 활성화된 프리폴리머를 제조하는 방법은

[0074] i) 일반식 -OR의 2 이상의 작용기를 포함하는 제1 성분(상기 식에서, 각 기의 R은 독립적으로 수소 또는

알킬임); 및 2 이상의 산 에스테르 작용기를 포함하는 제2 성분의 중축합;

- [0075] ii) 단계 i)에 의해 제조된 프리폴리머의 활성화;
- [0076] iii) 무수물 함량의 제어; 선택적으로
- [0077] iv) 유리 히드록실기의 차단; 및/또는 선택적으로
- [0078] v) 단계 ii) 및/또는 iii) 및/또는 iv)에 의해 제조된 활성화된 프리폴리머의 정제
- [0079] 를 포함한다.
- [0080] 상기 제1 성분은 폴리올 또는 폴리올의 혼합물, 예컨대 디올, 트리올, 테트라올 또는 그 이상의 폴리올일 수 있다. 적합한 폴리올은 디올, 예컨대 알칸 디올; 트리올, 예컨대 글리세롤, 트리메틸올프로판, 트리에탄올아민; 테트라올, 예컨대 에리트리톨, 펜타에리트리톨; 및 고급 폴리올, 예컨대 소르비톨을 포함한다. 불포화 디올, 예컨대 테트라데카-2,12-디엔-1,14-디올, 또는 거대 모노머 디올을 포함하는 다른 디올, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 및 N-메틸디에타노아민(MDEA)도 사용될 수 있다. 바람직하게는, 폴리올은 치환되거나 비치환된 글리세롤이다.
- [0081] 상기 제2 성분은 폴리산, 예컨대 이산 또는 고차 산, 또는 이산 및/또는 폴리산의 혼합물일 수 있다. 다양한 이산 또는 고차 산을 사용할 수 있다. 예시적인 산은 글루타르산(5 개 탄소), 아디프산(6 개 탄소), 피멜산(7 개 탄소), 세바스산(8 개 탄소) 및 아젤라산(9 개 탄소)을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 예시적인 장쇄 이산은 10 개 초과, 15 개 초과, 20 개 초과 및 25 개 초과 탄소 원자를 갖는 이산을 포함한다. 비지방족 이산도 사용할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 상기 이산의 버전을 사용하여 폴리올-이산 코폴리머를 생성할 수 있다.
- [0082] 예시적인 방향족 이산은 테레프탈산 및 카르복시페녹시-프로판올을 포함한다. 이산은 또한 치환기, 예를 들어 아민 및 히드록실 치환기를 포함할 수도 있다.
- [0083] 바람직하게는 이산은 치환되거나 비치환된 세바스산이다.
- [0084] 상기 제1 및 제2 성분은 0.5:1 ~ 1.5:1, 바람직하게는 0.9:1.1 및 가장 바람직하게는 1:1의 제1 성분:제2 성분 몰비 범위로 함께 첨가된다. 제1 성분이 글리세롤이고 제2 성분이 세바스산이며 1:1 몰비로 첨가되는 경우, 세바스산 상의 2 개의 카르복실기에 대해 글리세롤 상의 3 개의 히드록실기가 있다. 따라서 글리세롤 상의 여분의 히드록실기가 활성화 단계에서 사용된다.
- [0085] 단계 i)에 대한 조건은 특별히 제한되지 않으나, 100°C ~ 140°C, 바람직하게는 120°C ~ 130°C의 온도 범위, 바람직하게는 질소를 포함하는 불활성 분위기, 및 진공 하를 포함할 수 있다.
- [0086] 단계 ii)의 활성화제는 바람직하게는, 치환되거나 비치환된 아크릴로일기를 함유하는 모이어티인 아크릴레이트기를 포함하는 아크릴화제이다. 아크릴레이트는 다음의 기: $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ 을 함유할 수 있으며, 상기 식에서 R_1 , R_2 , R_3 은 서로 독립적으로 H, 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴, 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 아민, 우레탄, 에테르 및 카르보닐로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0087] 바람직하게는, R_1 , R_2 및 R_3 은 H이거나; R_1 은 CH_3 이고 R_2 및 R_3 은 H이거나; R_1 및 R_2 는 H이고 R_3 은 CH_3 이거나; 또는 R_1 및 R_2 는 H이고 R_3 은 페닐이다.
- [0088] 가장 바람직하게는 아크릴화제는 아크릴로일 클로라이드이다.
- [0089] 아크릴화 과정 동안에, 아크릴화 모노머와 임의의 카르복실산기의 반응으로 인해 무수물이 형성될 수 있다. 바람직한 실시양태에 따르면, 무수물 함량은 에탄올 캐핑에 의해, 또는 임의의 다른 친핵성 치환 반응을 이용하여 단계 (iii)에서 제어된다. 이 단계 (iii)에 적합한 시약에는 알코올, 아민 또는 술폰히드릴 화합물이 포함된다. 에탄올의 첨가는 바람직하게는 30°C ~ 50°C, 바람직하게는 35°C ~ 45°C 범위, 예를 들어 40°C의 온도에서 이루어진다. 에탄올 캐핑 단계의 기간은 바람직하게는 10 및 40 시간 동안, 더 바람직하게는 24 시간 동안 수행된다. 폴리머 용액 대 에탄올의 부피비는 20:1 범위, 더 바람직하게는 10:1 범위, 더욱더 바람직하게는 5:1 범위이다.
- [0090] 히드록실 차단 또는 보호가 수행될 수 있다(단계 iv). 당업계에 공지된 기술이 적용될 수 있다. 바람직하게는, 히드록실은 에탄올 클로라이드와 같은 화합물을 이용하는 아실화 반응을 통해 차단된다.

- [0091] 또한, 잔류 수준의 그래프팅된 무수물이, 바람직하게는 0.05 mol/폴리산 1 mol 미만의 수준으로 존재할 수 있다.
- [0092] 그래프팅된 무수물의 형성은 또한, 활성화, 즉 단계 (ii) 이전에 일어나는 단계 (iv) 이전에 임의의 유리 카르복실산기의 차단을 통해 방지될 수 있다.
- [0093] 단계 i) 내지 iv)는 하나 이상의 용매 또는 촉매의 존재 하에 수행될 수 있으며, 그 예는 디클로로메탄(DCM), 아세트산에틸(EtOAc), 디메틸아미노피리딘(DMAP) 및 트리에틸아민(TEA) 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0094] 정제 단계 v)는, 임의의 용매 및 미반응 생성물이 단계 iii) 및 iv)에 의해 제조된 프리폴리머로부터 제거됨을 보장하기 위해 수행된다. 이 단계는 여과 및/또는 물 세정 단계를 포함할 수 있다. 이 단계 v)가 세정 단계를 포함하는 경우, 유기상과 수성상 사이의 급속한 상 분리를 허용하는 조건이 선호될 것이다. 예를 들어, 물 세정 동안의 상 분리는, 수성상에 가용화된 염을 사용하여 개선시킬 수 있다. 염의 예는 염화나트륨, 중탄산나트륨을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 대안적으로, 반응 동안에 생성된 염은 유기 용매, 예컨대 아세트산에틸, n-메틸 테트라히드로퓨란, 테트라히드로퓨란을 사용하여 여과를 통해 제거될 수 있다.
- [0095] 정제 단계에는 또한 바람직하게는, 자유 라디칼 억제제, 예를 들어 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 모노메틸에테르-히드로퀴논(MEHQ), 페닐부틸-니트론(PBN), 및/또는 광 개시제, 예를 들어 Irgacure 2595 또는 디페닐-트리메틸-포스핀 옥시드(TPO)를 첨가하는 단계, 바람직하게는 초임계 CO₂를 통한 용매 증발 및/또는 추출을 포함하는 단계를 포함하는 단계들 중 하나 이상, 더 바람직하게는 전부가 후속되어, 프리폴리머의 활성화를 방해하지 않으면서 효율적인 용매 및 불순물 제거를 보장한다.
- [0096] 바람직하게는, 조성물의 프리폴리머는 광에 의해, 바람직하게는 UV 광에 의해 광중합 및/또는 광경화될 수 있다. 프리폴리머는 가교된 폴리머 물질이 된다. 조성물은 미츠노부식 반응에 의해, 산화 환원 쌍 개시 중합, 예를 들어 벤조일 퍼 옥시드, N,N,-디메틸-p-톨루이딘, 암모늄 퍼설페이트 또는 테트라메틸렌디아민(TEMED)에 의해, 및 이작용성 술폰히드릴 화합물을 이용하는 마이클식 부가 반응에 의해 추가로 경화될 수 있다. 용어 "프린팅"은 조성물의 경화를 포함한다.
- [0097] 광 개시제
- [0098] 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물의 광 개시제는 디페닐-트리메틸-포스핀 옥시드(TPO)이다. 적합한 광 개시제의 다른 예는 2,4,6-트리메틸벤조일디페닐포스핀 옥시드, 2-디메톡시-2-페닐-아세토페논, 2-히드록시-1-[4-(히드록시에톡시)페닐]-2-메틸-1-프로판온(Irgacure 2959), 1-히드록시시클로헥실-1-페닐 케톤(Irgacure 184), 2-히드록시-2-메틸-1-페닐-1-프로판온(Darocur 1173), 2-벤질-2-(디메틸아미노)-1-[4-모르폴리닐]페닐]-1-부탄온(Irgacure 369), 메틸벤조일포르메이트(Darocur MBF), 옥시-페닐-아세트산-2-[2-옥소-2-페닐-아세톡시-에톡시]-에틸 에스테르(Irgacure 754), 2-메틸-1-[4-(메틸티오)페닐]-2-(4-모르폴리닐)-1-프로판온(Irgacure 907), 디페닐(2,4,6-트리메틸벤조일)-포스핀 옥시드(Darocur TPO), 포스핀 옥시드, 페닐 비스(2,4,6-트리메틸 벤조일(Irgacure 819), 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0099] 광 개시제는 바람직하게는 365 ~ 420 nm 사이에 피크가 있는 흡수 과장을 가질 수 있다.
- [0100] 다른 실시양태에 따르면, 상기 광 개시제는 가시광선(일반적으로 청색광 또는 녹색광)에 민감하다. 가시광선에 민감한 광 개시제의 예는 에오신 Y 이나트륨 염, N-비닐-2-피롤리돈(NVP) 및 트리에탄올 아민, 및 캄포르퀴논을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0101] 광범위한 포유류 세포 유형 및 종에 대해 최소한의 세포독성(세포 사멸)을 유발하는 광 개시제 Irgacure 2959가 사용될 수 있으나, 무독성의 양을 사용하여 이러한 위험을 줄일 수 있다.
- [0102] 바람직하게는, 광 개시제의 함량은 프리폴리머의 0.1% ~ 1% w/w이다. 바람직하게는, 광 개시제의 농도는 1,000 ~ 10,000 ppm, 바람직하게는 4,000 ~ 6,000 ppm, 가장 바람직하게는 5,000 ~ 6,000 ppm 범위이다. 일부 양태에서, 광 개시제는 5,048 ppm 농도의 TPO이다. 이 양태에서, 용매는 조성물에 존재 하지 않을 수 있다. 일부 양태에서 광 개시제는 5,113 ~ 5,213 ppm, 임의로 5,113 ppm, 또는 임의로 5,213 ppm 농도의 TPO이다. 이 양태에서 용매는 조성물에 존재할 수 있고, 용매는 임의로 12% 농도의 1-프로판올일 수 있다.
- [0103] 광 차단제
- [0104] 본원에서 사용될 때, 용어 "광 차단제"는 본 발명의 조성물에 혼입될 때 광 방사선을 흡수하거나 반사하여 광

방사선의 투과를 감소시키는 임의의 단일 화합물 또는 화합물의 조합을 포함한다. "광 차단제"는 널리 공지되어 있으며 상업적으로 입수 가능하다.

- [0105] 특별한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 청색 방사선, 적외선 방사선 및/또는 UV 방사선의 군에서 선택된 광 방사선을 흡수하거나 반사한다.
- [0106] 특별한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 420 nm 미만, 바람직하게는 410 nm 미만의 파장을 갖는 광 방사선을 흡수하거나 반사한다.
- [0107] 특별한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 405 나노미터 \pm 7%의 파장을 갖는 광 방사선을 흡수하거나 반사한다.
- [0108] 특별한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 500 nm 미만, 바람직하게는 480 nm 미만의 파장을 갖는 광 방사선을 흡수하거나 반사한다.
- [0109] 특별한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 650 nm 초과와 파장을 갖는 광 방사선을 흡수하거나 반사한다.
- [0110] 특별한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 모든 광 방사선을 흡수하거나 반사한다.
- [0111] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 "광 차단제"는 "UV 차단제"이다. 본원에 사용될 때, 용어 "UV 차단제"는 본 발명의 조성물에 혼입될 때 UV 광을 흡수하거나 반사하여 UV 광의 투과를 감소시키는 임의의 단일 화합물 또는 화합물의 조합을 포함한다. "UV 차단제"의 동의어는 "자외선 흡수제(들) 또는 안정제(들)"이다. "UV 차단제"는 널리 공지되어 있으며 상업적으로 입수 가능하다.
- [0112] UV 차단제의 존재는 광의 투과 및 산란의 깊이를 제어하며, 이는 보다 높은 프린팅 제품 해상도의 달성을 가능하게 한다. 바람직하게는, UV 차단제는 350 ~ 500 nm 사이에서 피크가 있는 흡수 파장을 갖는다. UV 차단제는 3D 프린팅을 수행하기 전에 최적의 농도를 결정하기 위해 스크리닝될 수도 있다.
- [0113] 본 발명에 따른 바람직한 UV 차단제는 2,5-비스(5-tert-부틸-벤즈옥사졸-2-일)티오펜(BBOT)이다. 적합한 UV 차단제의 다른 예는 2,2'-(2,5-티오펜디일)비스(5-tert-부틸벤즈옥사졸)(Mayzo OB+), 2-에틸-9,10-디메톡시 안트라센, 1,4-비스(2-메틸스티릴) 벤젠, 옥시벤존, 디옥시벤존, 4-히드록시벤조페논을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 대안적으로, 나노 입자 또는 다른 차광 입자가 특정 화학 물질 대신에 사용될 수도 있다.
- [0114] 바람직하게는, UV 차단제의 함량은 프리폴리머의 0.02% ~ 0.3% w/w이다. 바람직하게는, UV 차단제의 농도는 50 ~ 2500 ppm, 더 바람직하게는 500 ~ 2500 ppm, 바람직하게는 1500 ~ 1800 ppm, 가장 바람직하게는 1600 ~ 1700ppm 범위이다. 일부 양태에서 UV 차단제는 1679 ppm 농도의 BBOT이다. 이 양태에서 용매는 조성물에 존재하지 않을 수 있다. 일부 양태에서 UV 차단제는 1800 ~ 1823 ppm, 임의로 1800 ppm, 임의로 1823 ppm, 임의로 1809 ppm의 농도이다. 이 양태에서 용매는 조성물에 존재할 수 있고, 용매는 임의로 12% 농도의 1-프로판올일 수 있다.
- [0115] 용매
- [0116] 본 발명자들은 PGSA와 같은 생체 적합성 폴리머가 실온에서 증가된 점도를 나타낼 수 있다는 것을 또한 인식하였다. 실내 온도는 일반적으로 다수의 3D 프린팅 플랫폼의 작동 온도이다.
- [0117] 따라서, 한 특별한 실시양태에 따르면, 조성물은 적어도 하나의 용매를 추가로 포함한다. 보다 구체적으로, 이 용매는 프린팅 단계가 실온(예를 들어 30°C 미만, 예컨대 25°C)에서 수행되는 경우에 조성물에 첨가된다. 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 용매는 적어도 90°C, 더 바람직하게는 적어도 100°C, 더욱더 바람직하게는 적어도 160°C의 비등점을 갖는다. 한 바람직한 용매는 1-프로판올이며, 이것은 특히, 실온에서 최적의 점도를 유지하면서 바람직한 PGSA에 대해 우수한 용해도를 나타내고 및 프리폴리머의 팽윤이 없다. 다른 바람직한 용매는 보다 높은 비점(각각 197.3°C, 188°C 및 202°C)을 갖는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 N-메틸-2-피롤리돈이다. 이들은 실온에서 증발을 방지하고 최적의 점도를 유지한다. 조성물 중 용매를 사용하여 얻은 3D 제품은 우수한 구조적 특성, 예컨대 높은 안정성 및 해상도를 갖는다. 적합한 용매의 다른 예는 글리세롤, 메탄올, 디메틸 술폰, 에탄올, 니트로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸 푸마레이트, 이소프로판올, 아세토니트릴, 디옥산, 피리딘, 크실렌 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0118] 용매 함량은 프리폴리머의 최대 50% w/w, 바람직하게는 5% ~ 20% w/w, 특히 12%일 수 있다.
- [0119] 바람직한 실시양태에서, 25°C의 프린팅 온도에서, 조성물은 프리폴리머의 25% 에탄올 w/w를 함유하고 최대 220

cP의 점도를 갖는다.

- [0120] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 25°C의 프린팅 온도에서, 조성물은 프리폴리머의 15% 1-프로판올 w/w를 함유하고 최대 1300 cP의 점도를 갖는다.
- [0121] 바람직한 실시양태에서, 25°C의 프린팅 온도에서, 조성물은 프리폴리머 또는 폴리머의 25% DMSO w/w를 함유하고 최대 1850 cP의 점도를 갖는다.
- [0122] 다른 실시양태에 따르면, 본 발명의 조성물은 어떠한 용매도 함유하지 않는다. 본 발명자들은, 필요할 경우(예를 들어, 인쇄적성 특성을 개선하기 위해서), 특히 프린팅 단계 동안에 온도를 (예를 들어 약 30°C ~ 약 40°C, 더욱 특히는 약 35°C의 온도로) 증가시킴으로써, 특히 조성물에 용매가 부재하는 경우에 본 발명의 조성물의 점도를 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 용매 및 프린팅 온도의 상이한 조합도 본 발명의 범위에서 고려될 수 있다.
- [0123] 한 실시양태에 따르면, 조성물은 10 ~ 30,000 cP 범위의 점도를 가지며, 바람직하게는 조성물은 100 ~ 25000 cP, 바람직하게는 7000 ~ 14000 cP 범위의 점도를 갖는다.
- [0124] 바람직하게는, 조성물은 100 ~ 6000 cP 범위의 점도를 갖는다.
- [0125] 바람직한 실시양태에 따르면, 조성물의 상기 점도는 25°C에서 측정된다.
- [0126] 바람직하게는, 최대 11000 cP의 점도를 갖는 조성물에 대해 30°C의 프린팅 온도가 바람직하고, 최대 4300 cP의 점도에 대해 40°C, 최대 2200 cP의 점도에 대해 50°C, 최대 900 cP의 점도에 대해 65°C, 및 최대 200 cP의 점도에 대해 100°C가 바람직하다.
- [0127] 점도 분석은 2.2 mL의 챔버 및 SC4-14 스피들이 있는 Brookfield DV-II + Pro 점도계를 사용하여 수행할 수 있다. 분석 동안의 속도는 5 ~ 80 rpm으로 다양하다.
- [0128] 조성물은 또한 방사선 비투과성 제제 또는 조영제, 예컨대 요오디옥시날, 요옥사글레이트, 요오핵실, 요오프로마이드 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이는, 공지된 이미징 기술을 사용하여 계내에서 이식물을 볼 수 있게 한다.
- [0129] 기타
- [0130] 조성물은 하나 이상의 약제, 치료제, 예방제 및/또는 진단제를 추가로 함유할 수 있다. 제제는 예를 들어 분자량이 2000, 1500, 1000, 750 또는 500 Da 미만인 소분자 제제, 생체 분자, 예를 들어 펩티드, 단백질, 효소, 핵산, 다당류, 성장 인자, 세포 접착 서열, 예컨대 RGD 서열 또는 인테그린, 세포외 기질 성분, 또는 이들의 조합일 수 있다. 이들은 세포 성장 및 생존을 지원하는 제제일 수 있다. 소분자 제제의 예시적인 부류는 항염증제, 면역 억제제, 신경 보호제, 항혈전제, 세포 성장 및 생존을 지지하는 제제, 진통제, 항균제, 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 예시적인 성장 인자는, 제한 없이 신경 영양 인자, TGF-β, 산성 섬유 아세포 성장 인자, 염기성 섬유 아세포 성장 인자, 표피 성장 인자, IGF-I 및 II, 혈관 내피 유래 성장 인자, 골 형태 형성 단백질, 혈소판 유래 성장 인자, 헤파린 결합 성장 인자, 조혈 성장 인자, 펩티드 성장 인자, 또는 핵산 및 이들의 조합을 포함한다. 조성물은 세포외 기질 성분을 포함하는 천연 폴리머 및 생체 폴리머를 추가로 함유할 수 있다. 예시적인 세포외 기질 성분은 콜라겐, 피브로넥틴, 라미닌, 엘라스틴 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 프로테오글리칸 및 글리코사미노글리칸은 또한 본 발명의 조성물과 공유적으로 또는 비공유적으로 회합될 수 있다.
- [0131] 프리폴리머 상의 작용기는 소분자 제제 및/또는 생체 분자와 같은 하나 이상의 제제를 공유 결합하는 데 사용될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 제제는, 제제의 존재 하에 조성물을 경화시킴으로써, 3D 프린팅된 조성물 내에 물리적으로 포획되도록 3D 프린팅 전에 본 발명의 조성물과 혼합될 수 있다.
- [0132] 조성물은 염, 단백질 또는 글리칸을 추가로 포함할 수 있다. 이것은, 예를 들어 이식시에 구조체에 다공성을 부여하기 위해 다공성 제제로서 사용될 수 있다. 그 예는 글리칸, 예컨대 트레할로스, 글루코오스, 히알루론산, 시클로텍스트린 등을 포함할 수 있다.
- [0133] 3D 프린팅 방법
- [0134] 본 발명의 생체 재료를 3D 프린팅하는 방법은:
- [0135] (a) 본 발명에 따른 수치 조성물을 3D 프린팅하는 단계, 및

- [0136] (b) 3D 프린팅된 조성물을 용매로 세정하는 단계
- [0137] 를 포함한다.
- [0138] 3D 프린팅 방법의 단계 (a)는:
- [0139] (i) 원하는 프린팅 파라미터에 따라 본 발명의 수지 조성물의 층을 전달하는 단계,
- [0140] (ii) 본 발명의 수지 조성물의 층을 광에 노출시켜, 수지의 폴리머를 경화시키고 고화된 수지 층을 생성하는 단계, 및
- [0141] (iii) 이전 층 위에 구축되는 각각의 연속 층으로 단계 (i) 및 (ii)를 반복하여, 3D 프린팅된 조성물을 얻는 단계
- [0142] 를 포함할 수 있다.
- [0143] 대안적으로, 본 발명의 수지 조성물은 3D 물체를 제조하기 위한 연속 생성 공정에 또한 사용될 수 있다(예를 들어, WO2014126837 또는 US7892474에 개시된 방법을 참조).
- [0144] 바람직하게는, 3D 프린팅 방법은 디지털 광 처리(DLP) 방법이다. DLP는 일반적으로, 3D 구조를 형성하기 위해 서로 적층되는 고체 층들을 생성하기 위해 광에 선택적으로 노출되는 광 반응성 물질의 통(vat)을 필요로 한다. 3D 프린팅 방법의 다른 예는 레이저 기반 스테레오리소그래피(SLA), 연속 액체 계면 생산(CLIP), 잉크젯 프린팅, 프로젝션 스테레오리소그래피 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0145] 3D 프린터 시스템은 바람직하게는 Asiga, 3D Systems 또는 Envisiontech이다. 플랫폼의 다른 예는 Autodesk의 Ember 플랫폼이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 바람직하게는, PDMS 또는 테플론 또는 불소화 폴리머 막이 있는 통이 사용된다.
- [0146] 수지를 3D 프린팅하는 방법은, 수지의 화학적 조성을 고려하여, 최종 구조가 생성되기 전에 프린팅 파라미터가 정의되어야 한다. 캐드(CAD) 모델링을 이용하여 생체 재료의 디지털 묘사를 생성할 수 있다. 이들 프린팅 파라미터는 개별 맞춤형 구조, 폴리머 제형 및/또는 표적의 기계적 특성에 맞게 맞춤화될 수 있거나, 또는 예를 들어 특정한 의료적 적용을 위한 이식물의 요건에 부합하기 위해 프린팅 파라미터의 라이브러리가 생성될 수 있다. 이는 프린팅된 구조들 간의 높은 정확도를 유도한다. 따라서, 방법의 다른 측면, 예컨대 세정, 진공 처리 또는 가열은 특정한 의료적 적용을 위한 특정 이식물에 대해 조정될 수 있다.
- [0147] 바람직하게는, 단계 (a)는 실온 내지 110°C 범위, 가장 바람직하게는 25°C ~ 95°C, 더 바람직하게는 35°C ~ 95°C, 더욱더 바람직하게는 30°C ~ 60°C 범위의 온도에서 수행된다. 바람직하게는 압력은 대기압이다.
- [0148] 단계 (a)는 적어도 하나의 용매의 존재 하에 실온에서 수행될 수 있다. 적합한 용매의 예는 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 프로필렌 글리콜, 메탄올, 디메틸 술폭시드, 에탄올, 니트로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸 푸마레이트, 이소프로판올, 아세트니트릴, 디옥산, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 바람직하게는 5 ~ 20%의 NMP, 피리딘, 크실렌 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 바람직한 실시양태에 따르면, 용매는 1-프로판올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 N-메틸-2-피롤리돈 중 어느 것으로부터 선택된다.
- [0149] 단계 (a)는 임의의 용매의 부재 하에 수행될 수 있다.
- [0150] 바람직하게는, 단계 (a)는 365 ~ 415 nm, 가장 바람직하게는 405 nm의 광 파장에서 수행된다. 바람직하게는, 전원은 20 ~ 100 mW/cm² 범위, 가장 바람직하게는 100 mW/cm²이다.
- [0151] 바람직하게는, 단계 (b)의 용매는 바람직한 질량비로 4°C ~ 40°C의 온도에서 3D 프린팅된 조성물과 혼합된다. 대안적으로, 단계 (b)의 용매는 바람직한 질량비로 실온 내지 40°C에서 3D 프린팅된 조성물과 혼합된다. 용매는 교반 및/또는 초음파 처리를 통해 밀폐된 바이알에서 혼합될 수 있다. 대안적으로, 용매는 3D 프린팅 전에 조성물과 혼합된다.
- [0152] 바람직하게는, 단계 (b)의 용매는 산소화된 유기 용매의 부류, 예컨대 알코올, 글리콜 에테르, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 케톤, 에스테르 및 글리콜 에테르/에스테르로부터 선택된다. 적합한 용매의 예는 이소프로필 알코올, 아세톤, 아세트산에틸, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸 술폭시드를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 바람직한 실시양태에 따르면, 단계 (b)의 용매는 에탄올이며, 이것은 독성이 낮고 제거가 용이하다.

- [0153] 단계 (b)는 3D 프린팅된 조성물에서 임의의 미경화 수지를 제거하고/하거나, 과량의 UV 차단제를 제거하고/하거나, 과량의 광 개시제를 제거하기 위해 수행될 수 있다. 프린팅된 생체 재료는, 바람직하게는 프린팅된 생체 재료 10 mg당 용매 1 ml로, 용매에 침지된다. 바람직하게는, 용매는 18 ~ 24 시간 동안 와류되고/되거나, 초음파 처리되고/되거나, 동적으로 교반된다. 바람직하게는, 용매는 단계 (b) 동안에 3 ~ 6 회 교환된다.
- [0154] 단계 (b)의 결과로, UV 차단제의 최대 96% 추출이 제거될 수 있다. 단계 (b)의 결과로, 광 개시제의 최대 45%가 제거될 수 있다. 그 결과 낮은 독성(세포독성 포함)을 특징으로 하는 3D 프린팅된 생체 재료(예컨대, 생체 적합성 이식물)가 생성된다.
- [0155] 방법은 (c) 세정된 3D 프린팅된 조성물을 진공 처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 진공 처리는 적어도 1 시간 동안 <math><50\text{ mbar}</math>로 수행된다. 본 발명자들은, 이 단계가 수행되지 않으면 샘플의 균열이 놀랍게도 자주 관찰될 수 있음을 인식하였다. 따라서 이 단계는 구조적 무결성 및 해상도를 크게 향상시킨다.
- [0156] 방법은 (d) 광, 바람직하게는 UV광 또는 청색 광에 대한 노출을 통해, 3D 프린팅된 조성물을 후-경화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0157] 방법은 (e) 세정된 3D 프린팅된 조성물을 가열하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이 단계는 과잉 용매를 제거할 수 있다. 단계 (e)는 또한 프린팅된 조성물의 열 경화를 유도할 수 있으며, 이는 특히 조성물이 용매의 존재 하에 프린팅되는 경우에 기계적 특성 및 샘플 수축의 강화를 가능하게 한다.
- [0158] 바람직하게는, 단계 (e)의 가열은 열 충격 및 잠재적인 균열을 방지하기 위해 램프 방식으로 일어난다.
- [0159] 바람직하게는, 단계 (e)는 1 ~ 5 일 동안 120°C ~ 150°C 범위의 온도에서, 가장 바람직하게는 1 ~ 4 일 동안 120°C ~ 140°C 에서 수행된다.
- [0160] 바람직하게는, 3D 프린팅된 조성물은 $25\ \mu\text{m}$ ~ $50\ \mu\text{m}$ 의 평면 해상도 및 $1\ \mu\text{m}$ ~ $100\ \mu\text{m}$, 바람직하게는 $10\ \mu\text{m}$ ~ $100\ \mu\text{m}$, 가장 바람직하게는 $50\ \mu\text{m}$, 더욱더 바람직하게는 $10\ \mu\text{m}$ 의 축 해상도의 프린팅된 층을 포함한다.
- [0161] 바람직하게는, 최종 프린팅된 조성물은 $<150\ \text{ppm}$, 바람직하게는 $<134\ \text{ppm}$ (정량의 한계)의 용매 존재를 갖는다. 그 결과, 독성이 낮은 프린팅된 조성물이 생성된다.
- [0162] 바람직하게는, 최종 프린팅된 조성물은 3D 프린팅 과정 및 임의로 후처리 전반에 걸쳐 30% 미만의 부피 수축, 더 바람직하게는 20% 미만의 부피 수축, 더욱더 바람직하게는 10% 미만의 부피 수축을 나타낸다. 프린팅된 조성물의 수축은, 동일한 상대적 치수를 유지하면서 프린팅된 구조체의 전체 크기를 감소시키기 위해서 이용될 수 있다.
- [0163] 생체 재료
- [0164] 본 발명에 따른 방법에 의해 수득 가능한, 비이식형 기능을 포함하는 생체 적합성 이식물 또는 다른 의료 장치와 같은 생체 재료가 또한 본원에 제공된다.
- [0165] 본 발명의 생체 재료는 바람직하게는, 예를 들어 심장 및 혈관의 수축과 같은 기저 조직의 움직임에 견디기에 충분히 탄력적이다. 생체 적합성 이식물과 같은 생체 재료는 바람직하게는 생분해성 및 생체 적합성이므로, 생체내 염증 반응을 최소화한다. 생체 재료는 바람직하게는 탄성체이다.
- [0166] 생분해성은 인산염 완충 식염수(PBS)에서, 또는 산성 또는 알칼리성 조건에서와 같이 시험관내에서 평가될 수 있다. 생분해성은 또한 동물에서, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 돼지 또는 인간에서와 같은 생체내에서 평가될 수 있다. 분해 속도는 시험관내 또는 생체내에서 시간에 따른 생체 적합성 이식물의 질량 및/또는 두께의 소실을 측정함으로써 평가할 수 있다.
- [0167] 생체 재료는 적어도 하나의 약제, 치료제, 예방제 및/또는 진단제를 함유하고/하거나, 그로 코팅될 수 있다. 제제는 예를 들어 분자량이 2000, 1500, 1000, 750 또는 $500\ \text{Da}$ 미만인 소분자 체제, 생체 분자, 예를 들어 펩티드, 단백질, 효소, 핵산, 다당류, 성장 인자, 세포 접착 서열, 예컨대 RGD 서열 또는 인테그린, 세포외 기질 성분, 또는 이들의 조합일 수 있다. 소분자 체제의 예시적인 부류는 항염증제, 항혈전제, 세포 성장 및 생존을 지지하는 체제, 진통제, 항균제, 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 예시적인 성장 인자는, 제한 없이 신경 영양 인자, TGF- β , 산성 섬유 아세포 성장 인자, 염기성 섬유 아세포 성장 인자, 표피 성장 인자, IGF-I 및 II, 혈관 내피 유래 성장 인자, 골 형태 형성 단백질, 혈소판 유래 성장 인자, 헤파린 결합 성장 인자, 조혈 성장 인자, 펩티드 성장 인자, 또는 핵산 및 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 세포외 기질 성

본은 콜라겐, 피브로넥틴, 라미닌, 엘라스틴 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

- [0168] 생분해성 물질을 사용하면 시간이 지남에 따라 이식물로부터 약제를 용출할 수 있다.
- [0169] 생체 적합성 이식물과 같은 생체 재료는 이식물을 수여받는 대상에 따라 맞춤 프린팅될 수 있다. 생체 재료는, 예를 들어 신경 도관을 위해 예컨대 증가된 길이 및 유연성으로, 의도된 적용에 따라 맞춤 프린팅될 수 있다. 생체 재료는 계내에 머무르거나 특정 기능을 수행하도록 의도된 기간에 따라 맞춤 프린팅될 수 있다.
- [0170] 이식물은 복잡한 미세 구조, 예컨대 돌출된 마이크로 채널, 용기부, 양각 및/또는 음각 홈 및/또는 돌출부를 포함할 수 있다.
- [0171] 바람직하게는, 상기 방법에 의해 수득 가능한 생체 재료, 예컨대 생체 적합성 이식물은 다음의 특성: 60% 압축 후 완전 회복(반발 시험) 및/또는 90° 굽힘 후 완전 회복(3점 굽힘 시험) 및/또는 20% ~ 50%의 파단 신장률 중 하나 이상을 갖는다.
- [0172] 바람직하게는, 상기 방법에 의해 수득 가능한 생체 재료는 생체 적합성 이식물이다.
- [0173] 바람직하게는, 상기 방법에 의해 수득 가능한 생체 적합성 이식물은 신경 도관이다.
- [0174] 바람직하게는, 이식물은 50 ~ 500 μm 의 벽 두께를 갖는다.
- [0175] 생체 재료는 신체 내부 및 외부에서 사용하기 위한 것, 및 인간 또는 수의학적 용도의 것일 수 있다. 이식물은 연구용 또는 교육용일 수 있다.
- [0176] 본 발명에 따른 방법에 의해 수득 가능한 생체 재료, 바람직하게는 생체 적합성 이식물을 신경 조직에 적용하는 것을 포함하는, 신경 조직을 복구하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0177] 생체 재료는 또한 하나 이상의 유형의 세포, 예컨대 결합 조직 세포, 장기 세포, 근육 세포, 신경 세포 및 이들의 조합을 함유할 수 있다. 임의로, 상기 재료는 건 세포, 섬유 아세포, 인대 세포, 내피 세포, 폐 세포, 상피 세포, 평활근 세포, 심장 근육 세포, 골격근 세포, 섬 세포, 신경 세포, 간세포, 신장 세포, 방광 세포, 요로 상피 세포, 연골 세포 및 골 형성 세포 중 하나 이상으로 시딩될 수 있다. 상기 재료와 세포의 조합은 조직 복구 및 재생을 지원하는 데 사용될 수 있다.
- [0178] 생체 재료는 지지 기능을 제공하는 조직 지지체 또는 스캐폴드로서 사용될 수 있다. 이러한 이식물은 두 조직을 함께 고정 또는 연결하거나 신체 내부 또는 외부의 특정 위치에 조직을 배치하는 것과 같은 기능을 발휘할 수 있다.
- [0179] 이식물은, 손상된 신경에 인접하거나 접촉하도록 이식하기 위해서 세포 및/또는 조직, 예를 들어 신경 이식편으로 코팅될 수 있다. 세포 및/또는 조직은 일반적으로 공지된 세포 배양 방법에 따라 생체내 환경에 앞서 이식물 상에 또는/및 이식물의 내강에서 배양될 수 있다.
- [0180] 이식물은 또한, 최적의 세포 배양 및 지지를 위해서 원하는 다공도, 탄성 또는 형상에 따라 맞춤 프린팅될 수 있다. 다공성은 중간 규모($<1 \mu\text{m}$)일 수 있다.
- [0181] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 조성물의 바이오 잉크로서의 용도에 관한 것이다. 이 경우에, 이것은 착색제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0182] 이하, 다음의 실시예를 참조하여 한정하지 않는 방식으로 본 발명을 예시할 것이다.

[0183] **실시예**

[0184] 이하에서, PGSA는 WO 2016/202984에 따라 제조하였다.

[0185] **실시예 1 - 용매의 존재 및 부재 하의 프린팅**

[0186] PGSA 수지의 프린팅이 가능하도록 두 가지 PGSA 수지 조성물을 개발하였다. 첫 번째 것은 용매의 부재 하에 고온(예컨대 100°C ~ 110°C)에서 프린팅하는 데 사용하였다. 상이한 온도에서의 점도를 도 1에 도시한다. 두 번째 조성물은 용매의 존재 하에 실온에서의 프린팅을 위해 개발하였다. 다양한 용매의 존재 하에서의 PGSA 수지 조성물의 점도를 도 2에 도시한다. 모든 조성물은 5000 ppm의 TPO 및 1600 ppm의 BBOT 범위로 포함하였다(이하 참조). 405 nm LED, 전원 90 mW/m²를 구비한 시판의 Autodesk Ember 3D 프린터를 사용하고, 디지털 광 처리(DLP) 방법을 사용하여, 대기압에서 조성물을 3D 프린팅하였다. 이어서, 프린팅된 부분을 프린터로부터 제거하

고 에탄올에서 세정하여, 미경화 수지, BBOT 및 TPO를 제거하였다. 3D 구조물을 추출 용매(1 ml/구조물 10 mg)에 침지하고, 18 ~ 24 시간 동안 볼텍싱 또는 동적 교반을 통해 확산시켰다. 용매를 3 ~ 6 회 교환하였다.

[0187] 하기 표는 상이한 용매를 사용한 용매 추출의 결과를 제시한다:

추출 용매	추출 용매 농도 (mg/l)					
	TPO			BBOT		
	ppm	CV%	회복률 %	ppm	CV%	회복률 %
IPA	2593	4.7	41.8	395	3.0	75.1
etOH	2779	3.2	44.8	450	1.8	85.6
아세톤	2662	1.7	42.9	442	4.1	83.9
아세트산에틸	2641	2.7	42.6	461	0.6	87.6
DEE	2762	1.7	44.5	482	1.7	91.7
THF	2625	1.5	42.3	461	1.5	87.6
DCM	2495	3.0	40.2	443	3.0	84.2
NMP	2757	3.5	44.5	506	3.5	96.3
DMSO	3173	9.3	51.2	494	9.3	94.0

[0188]

[0189] 이어서, 단계적 접근 방식으로 에탄올을 제거하였다. 제1 단계는 적어도 1 시간 동안의 진공(<50 mbar)에 의한 용매 증발이었다. 이 단계를 수행하지 않으면 샘플의 균열이 있는 것으로 관찰되었다. 제2 단계는 4 일 동안 140℃에서 가열하는 것이었으며, 이는 잔여 용매를 제거하였다. 초기의 열 램프는 열 충격 및 잠재적인 균열을 방지하였고, 기계적 특성의 강화를 가능하게 하였다.

[0190] 후처리 조건은 최종 도관의 기계적 특성(탄성, 탄성률)을 개선시킬 수 있었다. 시험된 용매 1-프로판올의 존재 하에 프린팅한 경우, 약간의 수축이 발생할 수 있다. 그 결과를 도 3 및 4에서 볼 수 있다.

[0191] 도 5는 이식형 신경 도관으로서 적합한, PGSA 단독(5048 ppm의 TPO 및 1679 ppm의 BBOT 포함) 및 1-프로판올이 포함된 PGSA(5113 ppm의 TPO 및 1809 ppm의 BBOT 포함)를 사용한 3D 프린팅된 제품을 도시한다. 도관은, 주사 전자 현미경(SEM) 이미지화 전에 에탄올에서 세정하였다.

[0192] **실시예 2 - 용매 부재 하의 프린팅**

[0193] 임의의 용매 없이 5200 ppm의 TPO 및 1800 ppm의 BBOT를 포함하는 PGSA 조성물을, 405 nm LED, 전원 70 mW/cm²를 구비한 ASIGA PIC02 HD DLP 프린터를 대기압에서 사용하고 디지털 광 처리(DLP) 방법을 사용하여 프린팅하였다.

[0194] 프린팅 동안에 프린터 챔버의 온도를 50℃로 설정하였다. 이어서, 3D 프린팅된 부분(도 6)을 프린터로부터 제거하고, 에탄올에서 세정하여, 미경화 수지, BBOT 및 TPO를 제거하였다.

[0195] 수득된 프린팅 부분의 주사 전자 현미경 이미지를 촬영하였다. 프린팅된 물체의 벽 두께는 100 μm였고, 이때 프린팅된 부분의 벽 두께는 131.88 ± 10.71 μm였다(도 6의 "1" 참조). 프린팅된 물체의 지주대는 100 μm였고, 이때 프린팅된 부분의 지주대는 124.67 ± 14.62 μm였다(도 6의 "2" 참조).

[0196] **실시예 3 - 용매 부재 하의 프린팅**

[0197] 임의의 용매 없이 5213 ppm의 TPO 및 1823 ppm의 BBOT를 포함하는 PGSA 조성물을, 3D Systems DLP 프린터를 사용하여 프린팅하였다.

[0198] 통에 있는 조성물의 초기 온도는 29℃로 측정되었다(도 7A의 섹션 (a) 참조). 이 조성물의 이 온도에서의 점도 값은 13250 cP였다.

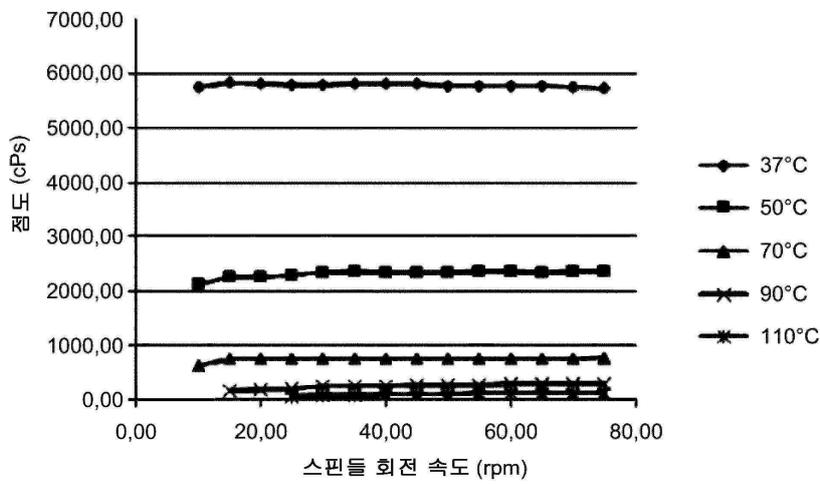
[0199] 3D 프린팅 과정 동안에, 베이스 층을 프린팅하도록 설정된 긴 노출 시간으로 인해, 조성물 온도가 처음에 35℃까지 상승하였다(도 7A의 섹션 (b)). 이 온도에서 조성물 점도는 7859 cP로 추정되었다.

[0200] 도 7A의 섹션 (c)에서 프린팅 동안의 온도 프로파일이 보고되어 있다: 노출 시간이 베이스 층에 설정된 것보다 짧기 때문에 온도가 감소한다.

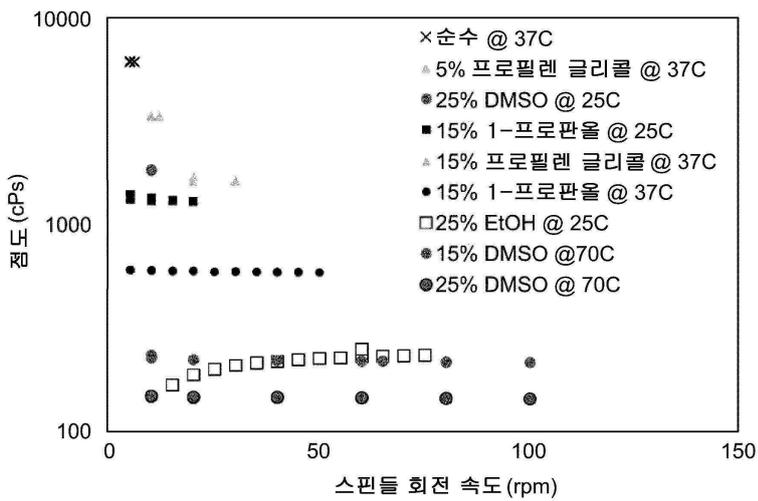
- [0201] 도 7B는 상기 조건에 따라 제조된 신경 랩을 도시한다. 보다 특히, 이것은, 저온에서의 PGSA 조성물의 높은 점도에도 불구하고 프린팅 결과가 성공적이었음을 보여준다.
- [0202] **실시예 4 - 수지 프린팅성에 대한 UV 차단제의 영향**
- [0203] 3D 프린팅 수지로서의 PGSA의 유용성을 검증하기 위해서, 2개의 PGSA 수지 조성물을 시험하였다. 제1 제제는 BBOT가 부재하는 PGSA 조성물인 반면에, 제2 제제는 1800 ppm의 BBOT로 보충되었다. 두 조성물은 모두 5000 ppm의 TPO를 포함하였다.
- [0204] 405 nm LED, 전원 70 mW/cm²를 구비한 시판의 ASIGA PICO2 HD 프린터를 사용하고, 디지털 광 처리(DLP) 방법을 사용하여 대기압에서 제제들을 3D 프린팅하였다. 이어서, 프린팅된 부분을 프린터로부터 제거하고, 에탄올에서 세정하여, 미경화 수지를 제거한 다음에, 진공에서 건조하였다.
- [0205] 3D 구조물은 도 8(도면)에 도시된 바와 같이, 두께가 1 mm인 8 mm × 8 mm 베이스 및 높이가 100 μm인 일련의 작은 미세 피치를 포함한다. 프린팅된 3D 구조물을, 도 8(SEM 사진)에 도시된 바와 같이, 베이스 상의 미세 피치의 존재를 관찰하기 위해서 주사 전자 현미경(SEM) 내부에 배치하였다.
- [0206] 도 8은 제1 제제로 프린팅된 3D 구조물 상의 미세 피치의 존재 및 제2 제제로 프린팅된 3D 구조물 상의 미세 피치의 부재를 보여준다. 베이스는 두 가지 제제에 있어서 성공적으로 프린팅되었다.
- [0207] **실시예 5 - 3D 프린팅된 생체 재료의 탄성**
- [0208] 5213 ppm의 TPO 및 1823 ppm의 BBOT를 포함하는 PGSA 수지 조성물을, 3D Systems DLP 프린터에서 임의의 추가 용매 없이 프린팅하였다.
- [0209] 후처리는 연속적인 에탄올 세정, 진공 하에서의 30 분 동안의 건조 후 140°C에서의 4 일 동안의 열 경화로 구성되었다.
- [0210] 도 9B에서 볼 수 있는 바와 같이, 랩은 외과용 핀셋으로 용이하게 열 수 있으며, 핀셋이 제거되면 그의 원래 형상으로 복원된다(도 9C).
- [0211] **실시예 6 - 3D 프린팅된 생체 재료의 생체 적합성**
- [0212] 수지 점도를 감소시키기 위해 5113 ppm의 TPO, 1809 ppm의 BBOT 및 12%의 1-프로판올을 포함하는 PGSA 수지 조성물을 Ember DLP 프린터에서 프린팅하였다. 부분이 생성되었으며, 상기 기술한 프로토콜에 따라 후처리하였다. 간단히, 프린팅 후 샘플을 18 시간 동안 교반하면서 연속적인 에탄올 배스(3)로 세정하였다. 이어서, 샘플을 1 시간 동안 진공 하에 건조한 후, 140°C에서 4 일 동안 열 경화시켰다.
- [0213] 이어서, 프린팅된 부분(도관)을 래트 모델에서 좌골 신경의 수준으로 4 개월 동안 이식하였다. 조직 샘플을, 봉입 전에 10% 포르말린에서 고정하고, 파라핀으로 절단하였다. 재료에 대한 조직 반응을 평가하기 위해서, 헤마톡실린 및 에오신 염색을 수행하였다. 3D 프린팅된 생체 재료의 생체 적합성을 보여주는 3D 프린팅된 재료에 대한 반응으로 신경 조직의 수준에서 최소 내지 경미한 염증 반응이 관찰되었다.
- [0214] **실시예 7 - 3D 프린팅된 생체 재료의 생분해성**
- [0215] 수지 점도를 감소시키기 위해 5113 ppm의 TPO, 1809 ppm의 BBOT 및 12%의 1-프로판올을 포함하는 PGSA 수지 조성물을 Ember DLP 프린터에서 프린팅하였다. 부분이 생성되었으며, 상기 기술한 프로토콜에 따라 후처리하였다. 간단히, 프린팅 후 샘플을 18 시간 동안 교반하면서 연속적인 에탄올 배스(3)로 세정하였다. 이어서, 샘플을 1 시간 동안 진공 하에 건조한 후, 140°C에서 4 일 동안 열 경화시켰다.
- [0216] 샘플의 생분해율, 0.05 M의 NaOH 수용액에 대한 노출을 통해 시험관내에서 평가하였다. 부분의 형상을 7 일 동안 모니터링하였다. 이 실험은, 시간이 지남에 따라 생분해가 관찰됨을 보여주었다.

도면

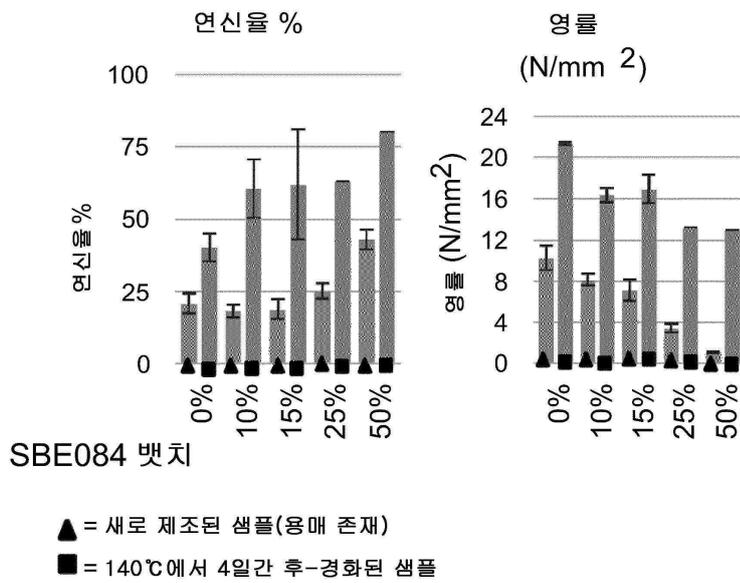
도면1



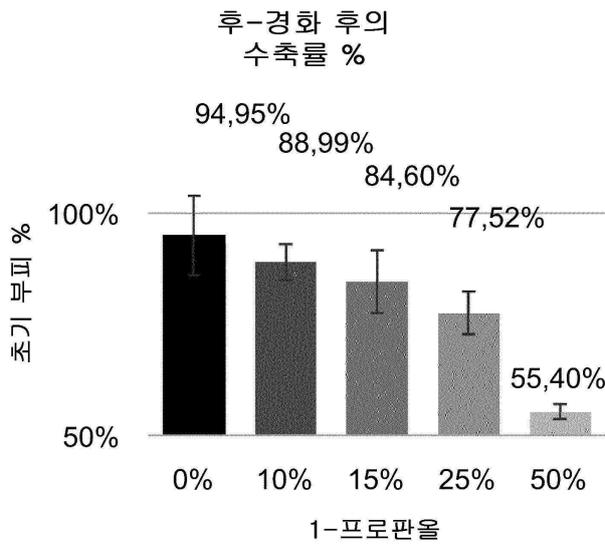
도면2



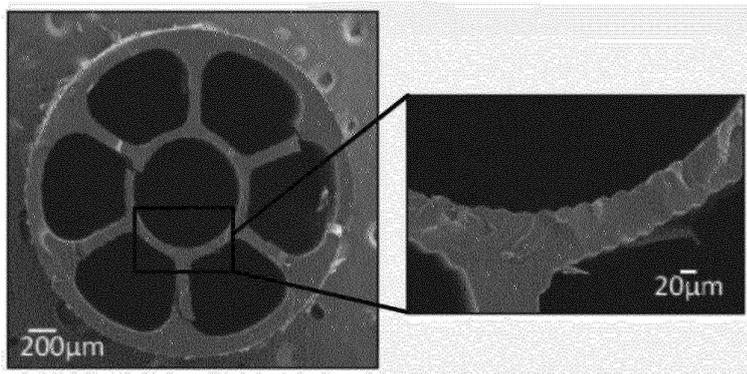
도면3



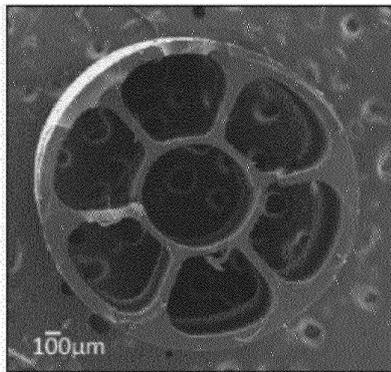
도면4



도면5

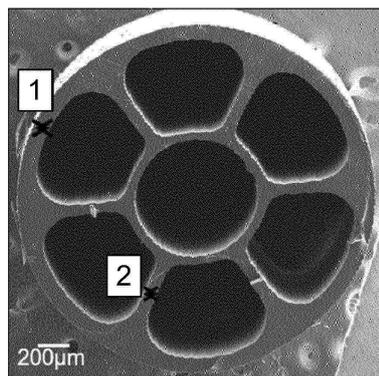


PGSA 단독

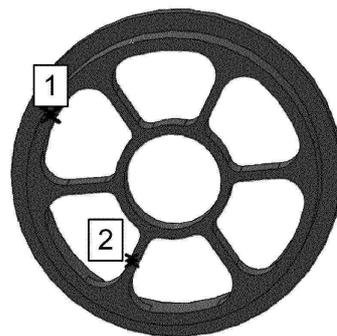


PGSA + 1-프로판올

도면6

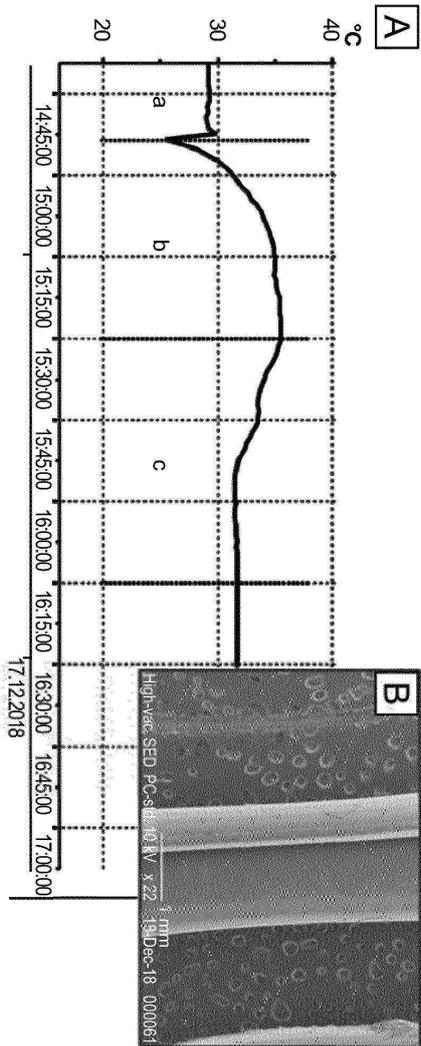


A

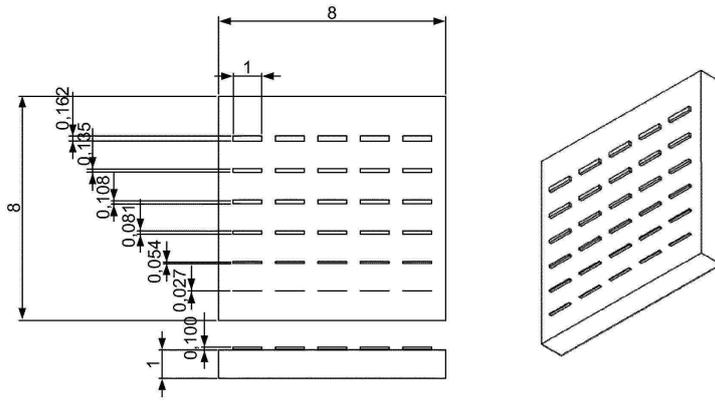


B

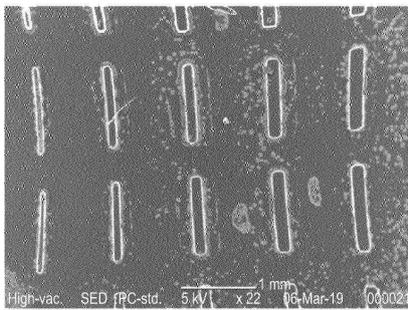
도면7



도면8

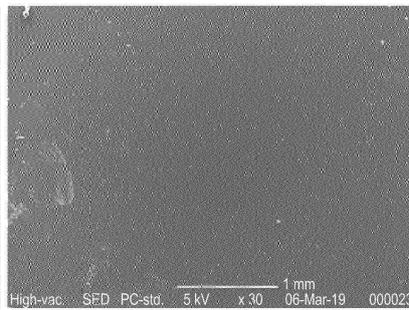


BBOT가 있는 PGSA



미세 피처가 프린팅됨

BBOT가 없는 PGSA



미세 피처가 프린팅되지 않음

도면9

