



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월21일  
(11) 등록번호 10-2354224  
(24) 등록일자 2022년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61F 2/12 (2006.01) A61F 2/00 (2021.01)  
A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/44 (2006.01)  
A61L 27/56 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61F 2/12 (2013.01)  
A61F 2/0077 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-0157393  
(22) 출원일자 2019년11월29일  
심사청구일자 2019년11월29일  
(65) 공개번호 10-2021-0067598  
(43) 공개일자 2021년06월08일  
(56) 선행기술조사문헌  
JP4975849 B2\*  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
서울대학교병원  
서울특별시 종로구 대학로 101(연건동)  
숙명여자대학교산학협력단  
서울특별시 용산구 청파로47길 100 (청파동2가, 숙명여자대학교)  
(72) 발명자  
허찬영  
경기도 용인시 수지구 성북2로 86, 103동 601호  
남선영  
경기도 안양시 만안구 삼덕로 57, 101동 1102호  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
최우성

전체 청구항 수 : 총 17 항

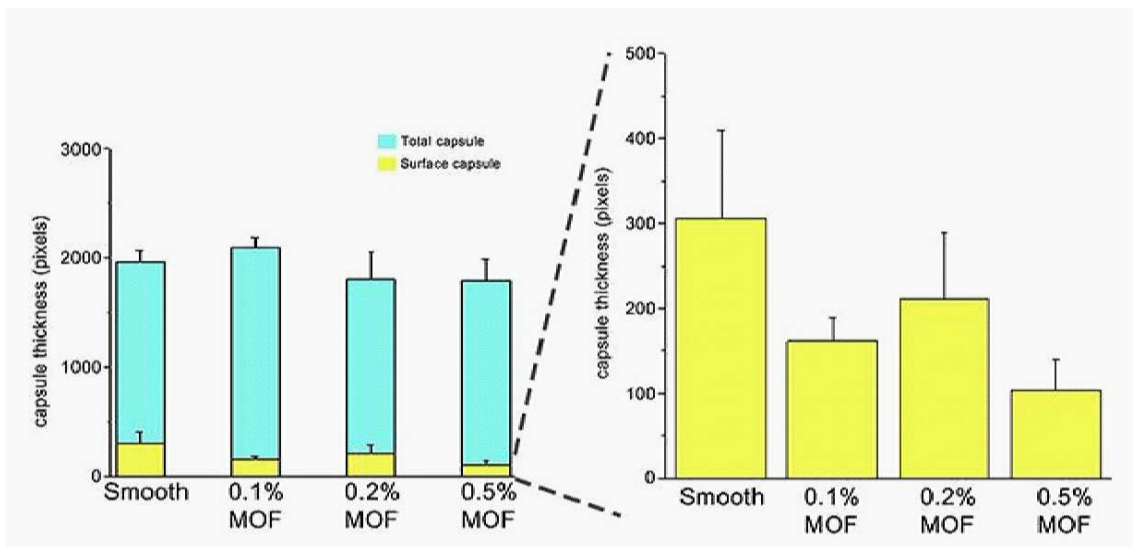
심사관 : 강혜리

(54) 발명의 명칭 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물

(57) 요약

본 발명은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 체내 삽입물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 금속-유기 골격체를 포함하지 않은 체내 삽입물에 비하여 체내 삽입 시 섬유성 피막 두께, 특히 체내 삽입물과 인접한 외막의 두께가 감소하는바, 기존 체내 삽입물의 부작용 중 하나인 섬유화를 억제하는 우수한 효과가 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61L 27/14 (2013.01)  
 A61L 27/44 (2013.01)  
 A61L 27/56 (2013.01)  
 A61F 2002/009 (2013.01)  
 A61L 2400/02 (2013.01)  
 A61L 2400/18 (2013.01)  
 A61L 2430/04 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR101235282 B1\*  
 KR1020080095023 A\*  
 US20110282436 A1\*  
 KR1020210046223 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(72) 발명자

**정재현**

경기도 성남시 분당구 백현로 206, 417동 203호

**윤다영**

경기도 성남시 분당구 불곡북로13번길 8-7, 2-2호

**최경민**

서울특별시 양천구 목동동로 50, 1208동 106호

**신동식**

서울특별시 마포구 새창로8길 72, 210동 601호

**류언진**

서울특별시 용산구 청파로47길 100, 557호

**김성수**

강원도 원주시 원문로 175, 103동 1202호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465029459
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	의료기기기술개발(R&D)
연구과제명	섬유화 형성 억제 기능성 이식형 실리콘 보형물의 효용성 및 안전성 평가 시스템 개발
기여율	1/1
과제수행기관명	분당서울대학교병원
연구기간	2015.11.01 ~ 2020.10.31

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

체내 삽입물로서,

상기 체내 삽입물은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하고, 유방 보형물이며,

상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ ), MOF-801( $Zr_6O_4(OH)_4(\text{fumarate})_6$ ),  $Zr_6O_6(BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(NH_2-BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(OH)_4(BPDC)_6$ ,  $Al_3O(OH)(H_2O)_2(BDC-NH_2)_3$  및  $Al(OH)(BDC)$ 로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상인, 섬유화 억제용 체내 삽입물.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제1항에 있어서,

상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ )인, 체내 삽입물.

**청구항 5**

제1 항에 있어서,

실리콘을 더 포함하는, 체내 삽입물.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

상기 실리콘은 실리콘 엘라스토머(silicone elastomer)인, 체내 삽입물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 실리콘 엘라스토머는 폴리실리콘-11(polysilicon), 폴리메틸실세스퀴옥산(polymethylsilsequioxane), 디메치콘크로스폴리머(Dimethicone Crosspolymer), 디메치콘/비닐디메치콘크로스폴리머(Dimethicone/Vinyl Dimethicone Crosspolymer), 디메치콘/피이지-10/15 크로스폴리머(Dimethicone/PEG-10/15 Crosspolymer), 비닐 디메치콘/메치콘실세스퀴옥산크로스폴리머(Vinyl Dimethicone/Methicone Silsesquioxane Crosspolymer), 라우릴 디메치콘크로스폴리머(Lauryl Dimethicone Crosspolymer), 디메치콘/폴리글리세린-3 크로스폴리머(Dimethicone/Polyglycerin-3 Crosspolymer), 비닐디메치콘/라우릴디메치콘크로스폴리머(Vinyl Dimethicone/Lauryl Dimethicone Crosspolymer), 디페닐디메치콘/비닐디페닐디메치콘/실세스퀴옥산크로스폴리머(diphenyl dimethicone/vinyl diphenyl dimethicone/silsesquioxane crosspolymer), 폴리디페닐실록산 및 폴

리디메틸실록산(polydimethylsiloxane)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 체내 삽입물.

**청구항 8**

제1항에 있어서,  
상기 체내 삽입물은 유방 보형물의 셸인, 체내 삽입물.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

체내 삽입물로서,  
상기 체내 삽입물은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하고, 유방 보형물이며,  
상기 체내 삽입물은 1 내지 4 mm의 두께인, 체내 삽입물.

**청구항 11**

제1항에 있어서,  
상기 체내 삽입물은 인체 삽입용인, 체내 삽입물.

**청구항 12**

체내 삽입물 전구체 조성물로서,  
상기 조성물은 경화형 실리콘 조성물 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하고,  
상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 유방 보형물이며,  
상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ ), MOF-801( $Zr_6O_4(OH)_4(\text{fumarate})_6$ ),  $Zr_6O_6(BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(NH_2-BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(OH)_4(BPDC)_6$ ,  $Al_3O(OH)(H_2O)_2(BDC-NH_2)_3$  및  $Al(OH)(BDC)$ 로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상인, 체내 삽입물 전구체 조성물.

**청구항 13**

체내 삽입물 전구체 조성물로서,  
상기 조성물은 경화형 실리콘 조성물 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하고,  
상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 유방 보형물이며,  
상기 금속-유기 골격체는 상기 체내 삽입물 전구체 조성물 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%로 포함되는, 체내 삽입물 전구체 조성물.

**청구항 14**

체내 삽입물 전구체 조성물로서,  
상기 조성물은 경화형 실리콘 조성물 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하고,

상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 지방 보형물이며,

상기 경화형 실리콘 조성물은 주체 파트 및 경화제 파트를 포함하는 2액 경화형 실리콘 조성물인, 체내 삽입물 전구체 조성물.

### 청구항 15

체내 삽입물 제조 방법으로서,

상기 방법은 경화형 실리콘 조성물에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하고 경화하는 단계;를 포함하고,

상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 지방 보형물이며,

상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ ), MOF-801( $Zr_6O_4(OH)_4(fumarate)_6$ ),  $Zr_6O_6(BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(NH_2-BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(OH)_4(BPDC)_6$ ,  $Al_3O(OH)(H_2O)_2(BDC-NH_2)_3$  및  $Al(OH)(BDC)$ 로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상인, 체내 삽입물 제조 방법.

### 청구항 16

체내 삽입물 제조 방법으로서,

상기 방법은 경화형 실리콘 조성물에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하고 경화하는 단계;를 포함하고,

상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 지방 보형물이며,

상기 방법은

- (1) 제1 2액 경화형 실리콘 조성물의 경화제 파트에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하는 단계;
- (2) 상기 (1) 단계의 혼합물에 제1 2액 경화형 실리콘 조성물의 주체 파트를 혼합하여 체내 삽입물의 전구체를 제조하는 단계; 및
- (3) 상기 체내 삽입물의 전구체를 경화시키는 단계;를 포함하는, 제1항, 제4항 내지 제8항 및 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항의 체내 삽입물 제조 방법.

### 청구항 17

제16항에 있어서,

상기 제조방법은 상기 (1) 단계 전에,

제2 2액 경화형 실리콘 조성물을 경화시켜 체내 삽입물 전구체의 경화를 위한 몰드(mold)를 제조하는 단계;를 추가로 포함하는, 체내 삽입물 제조 방법.

### 청구항 18

제16항에 있어서,

상기 제조방법은 상기 (2) 단계와 (3) 단계 사이에,

(2)' 상기 (2) 단계의 체내 삽입물의 전구체를 진공 분위기하에서 보관하여 전구체 내부의 기포를 제거하는 단계;를 추가로 포함하는, 체내 삽입물 제조 방법.

**청구항 19**

제16항에 있어서,

상기 (3) 단계의 경화는 60 내지 90 ℃에서 1 내지 24 시간 동안 상기 체내 삽입물의 전구체를 경화시키는 것인, 체내 삽입물 제조 방법.

**청구항 20**

제16항에 있어서,

상기 주체 파트 및 경화제 파트의 중량비는 1 : 1 내지 20 : 1인, 체내 삽입물 제조 방법.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 명세서에는 섬유화 억제 효과 등 체내 삽입 시 부작용을 최소화할 수 있는 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물, 보다 구체적으로는 실리콘 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 체내 삽입물 및 이의 제조방법이 개시된다.

**배경기술**

[0002] 일반적으로 다양한 임상 수술시, 병변 조직 혹은 장기를 제거한 후, 빈 공간(Dead space)을 채우기 위한 체내 삽입물(또는 보형물)을 필요로 하게 된다. 이때, 체내 삽입물은 인체에 영구 삽입상태를 유지할 수 있는 재료로, 적용 위치 및 기능에 따라 경도 및 탄력조정이 가능함과 더불어 이질감을 최소화하고, 내부에 충전되는 충전제의 부패 및 누출에 의한 위험을 최소화하게 된다.

[0003] 이러한, 체내 삽입물의 일례로, 인공 유방 보형물은 암과 같은 질병 및 사고로 인한 유방 결손에 대한 재건과 미용 및 기형으로 인한 성형을 목적으로 하며, 입체적, 해부학적으로는 기관 또는 조직의 대체를 목적으로 사용된다.

[0004] 이러한, 체내 삽입물은 장기 이식이 가능한 실리콘으로 만들어진 주머니 내부에 충전물으로써 식염수(Saline), 하이드로젤(Hydro-gel), 실리콘 젤(Silicone gel)이 채워진 형태의 제품이 있다.

[0005] 그러나, 종래의 체내 삽입물은 체내 삽입 후 섬유화를 일으키는 등의 각종 부작용이 발생하는 문제가 있다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 섬유화와 같은 부작용을 최소화할 수 있는 체내 삽입물에 대한 연구를 수행하여, 본 발명을 완성하였다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0007] (특허문헌 0001) KR 10-2016-0124398 A
- (특허문헌 0002) US 2015/0118268 A1
- (특허문헌 0003) US 2006/0204545 A1

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 일 측면에서, 본 발명의 목적은, 체내 삽입물로서 체내 삽입 시 부작용을 최소화할 수 있는, 예를 들어 섬유화를 억제할 수 있는 체내 삽입물을 제공하는 것이다.

[0009] 다른 측면에서, 본 발명의 목적은, 상기 개체의 체내 삽입물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0010] 일 측면에서, 본 발명은, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF) 특히 실리콘 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 체내 삽입물을 제공한다.

[0011] 다른 측면에서, 본 발명은 경화형 실리콘 조성물 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는, 체내 삽입물 전구체 조성물을 제공한다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 경화형 실리콘 조성물에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하고 경화하는 단계;를 포함하는 체내 삽입물 제조 방법을 제공한다. 구체적으로, (1) 2액 경화형 실리콘 조성물 중 경화제(curing agent) 파트에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하는 단계; (2) 상기 (1) 단계의 혼합물에 2액 경화형 실리콘 조성물 중 주체(base)파트를 혼합하여 체내 삽입물의 전구체를 제조하는 단계; 및 (3) 상기 체내 삽입물의 전구체를 경화시키는 단계;를 포함하는, 상기 체내 삽입물 제조 방법을 제공한다.

**발명의 효과**

[0013] 본 발명은, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF) 특히 실리콘 및 금속-유기 골격체(MOF)를 포함하는 체내 삽입물에 관한 것으로, 금속-유기 골격체를 포함하지 않은 체내 삽입물에 비하여 체내 삽입 시 섬유성 피막 두께, 특히 체내 삽입물과 인접한 외막의 두께가 감소하는바, 기존 체내 삽입물의 부작용 중 하나인 섬유화를 억제하는 우수한 효과가 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0014] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 금속-유기 골격체(MOF)를 포함하는 체내 삽입물을 경화시키기 위한 몰드를 보여주는 사진이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른, 체내 삽입물을 이식한 동물(SD 쥐)로부터 수득한 조직 섹션에 H&E 염색을 수행한 후 공초점레이저주사현미경으로 촬영한 공초점 이미지이다. 도 2의 Smooth는 대조군, 0.1% MOF는 0.1% MOF군, 0.2% MOF는 0.2% MOF군, 0.5% MOF는 0.5% MOF군의 공초점 이미지이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른, 체내 삽입물을 이식한 후 섬유성 피막 전체(total capsule) 두께 및 섬유성 피막 중 체내 삽입물과 인접한 외막(surface capsule)의 두께를 나타낸 그래프이다. 도 3의 x축에서 Smooth는 대조군, 0.1% MOF는 0.1% MOF군, 0.2% MOF는 0.2% MOF군, 0.5% MOF는 0.5% MOF군을 나타내며, y축의 capsule thickness는 섬유성 피막 두께를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0016] 본 명세서에서, 용어 "금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)"는 금속 클러스터와 유기 링커(organic linker, 또는 유기 다리 리간드(organic bridging ligands))가 배위결합에 의해 연결되어 3차원적인 구조를 형성하는 다공성 물질을 의미하며, 금속 이온과 유기 리간드의 선택에 따라 다양한 MOF를 만들 수 있다. 상기 MOF는 구조 내에 빈 공간이 존재하는 다공성인 특징이 있으며, MOF를 이루는 금속 이온 및 유기 리간드의 종류와 결합 방식에 따라 기공의 크기, 기공도, 3차원 구조, 표면적 등이 다양하게 설계될 수 있다. 이러한 다공성으로 인해 MOF는 매우 표면적이 넓을 뿐만 아니라 열려 있는 기공 구조를 가지고 있기 때문에 기존에 알려진 다른 다공성 물질에 비해 대량의 분자 또는 용매 등의 이동이 가능하며, 촉매나 가스 저장체로 사용될 경우 활성자리(active site)가 많아 효율의 극대화를 가져 올 수 있다는 장점이 있다. 또한, 상기 MOF는 높은 온도에서 변형이 쉽게 일어나지 않으며 단단한 골격을 가지고 있어 화학적 안정성 및 열 안정성이 우수하다.

[0017] 놀랍게도, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)가 포함된 체내 삽입물은 체내에 삽입 시 섬유화 억제 효과를 나타낼 수 있음이 본 발명자들에 의하여 밝혀졌다.

[0018] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 체내 삽입물, 특히 실리콘(즉, silicone polymer) 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 체내 삽입물을 제공한다.

- [0019] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체는 Al 및 Zr로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 금속 이온과, 4,4'-비페닐디카르복실산(4,4'-biphenyldicarboxylic acid), 벤젠-1,4-디카르복실산(benzene-1,4-dicarboxylic acid), 9,10-안트라센디카르복실산(9,10-anthracenedicarboxylic acid), 비페닐-3,3,5,5'-테트라카르복실산(biphenyl-3,3,5,5'-tetracarboxylic acid), 비페닐-3,4',5-트리카르복실산(biphenyl-3,4',5-tricarboxylic acid), 5-브로모이소프탈산(5-bromoisophthalic acid), 5-시아노-1,3-벤젠디카르복실산(5-cyano-1,3-benzenedicarboxylic acid), 2,2-디아미노-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-diamino-4,4'-stilbenedicarboxylic acid), 2,5-디아미노테레프탈산(2,5-diaminoterephthalic acid), 1,1,2,2-테트라(4-카르복실페닐)에틸렌(1,1,2,2-tetra(4-carboxylphenyl)ethylene), 2,5-디하이드록시테레프탈산(2,5-dihydroxyterephthalic acid), 2,2-디니트로-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-dinitro-4,4'-stilbenedicarboxylic acid), 5-에티닐-1,3-벤젠디카르복실산(5-ethynyl-1,3-benzenedicarboxylic acid), 2-하이드록시테레프탈산(2-hydroxyterephthalic acid), 2,6-나프탈렌디카르복실산(2,6-naphthalenedicarboxylic acid), 1,2,4,5-테트라키스(4-카르복시페닐)벤젠(1,2,4,5-tetrakis(4-carboxyphenyl)benzene), 4,4,4"-s-트리아진-2,4,6-트리일-트리벤조산(4,4,4"-s-triazine-2,4,6-triyl-tribenzoic acid), 1,3,5-트리카르복시벤젠(1,3,5-tricarboxybenzene), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid), 1,3,5-트리스(4-카르복시[1,1'-비페닐]-4-일)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)benzene), 1,3,5-트리스(4-카르복시페닐)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxyphenyl)benzene), 1,3,5-트리스카르복시페닐에티닐벤젠(1,3,5-triscarboxyphenylethynylbenzene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 리간드를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 (Zr<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>(BTC)<sub>2</sub>(HCOO)<sub>6</sub>), MOF-801(Zr<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>(fumarate)<sub>6</sub>), Zr<sub>6</sub>O<sub>6</sub>(BDC)<sub>6</sub>, Zr<sub>6</sub>O<sub>6</sub>(NH<sub>2</sub>-BDC)<sub>6</sub>, Zr<sub>6</sub>O<sub>6</sub>(OH)<sub>4</sub>(BPDC)<sub>6</sub>, Al<sub>3</sub>O(OH)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(BDC-NH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> 및 Al(OH)(BDC) 일 수 있고, 보다 구체적으로 MOF-808 (Zr<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>(BTC)<sub>2</sub>(HCOO)<sub>6</sub>)일 수 있으나, 체내 삽입물에 포함되는 유효성분으로서 안정성이 보장되고, 안전성이 보장되며 섬유화 억제 용도로 사용될 수 있는 금속-유기 골격체라면 그 종류는 제한되지 않는다.
- [0020] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체는 예컨대 엘라스토머 성분과 함께 사용될 수 있다.
- [0021] 상기 엘라스토머(elastomer)는 탄성을 가진 고분자로서, 탄성중합체라고도 불리며, 탄성을 가지고 있어 외력을 가하여 잡아당기면 늘어나고, 외력을 제거하면 본래의 길이로 돌아가는 성질을 지닌다. 이러한 탄성은 선상의 고분자 사이가 미끄러져 전체적으로 길어지기 때문이고, 힘을 제거하면 되돌아가는 것은 변형된 분자의 운동 때문으로 알려져 있다.
- [0022] 상기 엘라스토머는 실리콘 엘라스토머(silicone elastomer)일 수 있지만, 비실리콘계 엘라스토머일 수 있다.
- [0023] 상기 실리콘 엘라스토머는 실리콘이 포함된 엘라스토머로서, 구체적으로 폴리실리콘-11(polysilicon), 폴리메틸실세스퀴옥산(polymethylsilsesquioxane), 디메치콘크로스폴리머(Dimethicone Crosspolymer), 디메치콘/비닐디메치콘크로스폴리머(Dimethicone/Vinyl Dimethicone Crosspolymer), 디메치콘/피이지-10/15 크로스폴리머(Dimethicone/PEG-10/15 Crosspolymer), 비닐디메치콘/메치콘실세스퀴옥산크로스폴리머(Vinyl Dimethicone/Methicone Silsesquioxane Crosspolymer), 라우릴디메치콘크로스폴리머(Lauryl Dimethicone Crosspolymer), 디메치콘/폴리글리세린-3 크로스폴리머(Dimethicone/Polyglycerin-3 Crosspolymer), 비닐디메치콘/라우릴디메치콘크로스폴리머(Vinyl Dimethicone/Lauryl Dimethicone Crosspolymer), 디페닐디메치콘/비닐디페닐디메치콘/실세스퀴옥산크로스폴리머(diphenyl dimethicone/vinyl diphenyl dimethicone/silsesquioxane crosspolymer), 폴리디페닐실록산 및 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 폴리디메틸실록산일 수 있으나, 체내 삽입물에 포함되어 안정성을 가지며, 체내에 삽입 가능할 정도로 경화될 수 있는 실리콘 엘라스토머라면 그 종류는 제한되지 않는다.
- [0024] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물은 경화된 것일 수 있다. 즉, 예컨대, 경화된 실리콘 엘라스토머로 이루어지고 금속-유기 골격체가 분산된 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일 측면에서 있어서, 상기 체내 삽입물은 예컨대 이식될 수 있는(implantable) 연조직(연성) 이식물일 수 있고, 특히 연조직 이식물의 셸(또는 외피)로 사용될 수 있지만, 이에 제한되지 않으며 체내 삽입물을 영구적 또는 임시적으로 체내에 삽입 시 섬유화 억제가 필요한 제반 경우에 적용될 수 있다.
- [0026] 예컨대, 상기 연조직 이식물은 보형물, 예를 들어 유방 보형물일 수 있고, 연조직 이식물의 셸은 보형물의 셸 예컨대 엘라스토머 셸일 수 있다. 상기 유방 보형물 외에 턱끝이나 엉덩이, 종아리 등에 사용되는 보형물 등일 수도 있다. 이러한 보형물 등의 경우 통상적으로 엘라스토머 셸의 내부에 식염수나 충전용 젤이 삽입되어 사용



되고 있다.

- [0027] 상기 유방 보형물은 유방 성형 또는 재건에 사용되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0028] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물은 인체 삽입용일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0029] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물 예컨대, 연조직 이식물의 웰등의 경우 1 내지 4 mm의 두께일 수 있고, 구체적으로 상기 체내 삽입물의 두께는 1 mm 이상, 1.2 mm 이상, 1.4 mm 이상, 1.6 mm 이상, 1.8 mm 이상, 2 mm 이상, 2.2 mm 이상, 2.4 mm 이상, 2.6 mm 이상, 2.8 mm 이상, 3 mm 이상, 3.2 mm 이상, 3.4 mm 이상, 3.6 mm 이상 또는 3.8 mm 이상일 수 있으며, 4 mm 이하, 3.8 mm 이하, 3.6 mm 이하, 3.4 mm 이하, 3.2 mm 이하, 3 mm 이하, 2.8 mm 이하, 2.6 mm 이하, 2.4 mm 이하, 2.2 mm 이하, 2 mm 이하, 1.8 mm 이하, 1.6 mm 이하, 1.4 mm 이하 또는 1.2 mm 이하일 수 있으나, 체내 삽입되는 체내 삽입물로서 외관상 및 기능상 체내 삽입될 수 있는 두께라면 상기 범위에 제한되지 않으며, 상기 체내 삽입물의 두께는 체내 삽입물이 삽입되는 개체 내의 위치에 따라 달라질 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물은 특히 섬유화 억제용이다. 상기 섬유화(fibrosis)란 임의의 원인으로 인해 장기의 일부가 굳는 현상을 말하며, 상기 섬유화는 유방 섬유화, 폐 섬유화 또는 간 섬유화 등일 수 있고 이에 제한되지 않지만, 특히 유방 섬유화일 수 있다. 상기 섬유화 억제는 섬유화를 억제, 감소 또는 완화하는 등의 체내 삽입물의 체내 삽입 후 상기 체내 삽입물에 의한 섬유화를 억제하는 것을 포함하는 것일 수 있다.
- [0031] 본 발명의 일 측면에 따르면, 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물, 예컨대 실리콘 및 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물을 체내에 삽입 시, 대조군에 비하여 섬유층의 두께가 감소하고(예컨대, 실험예 2 및 도 1), 특히, 섬유성 피막 전체와 피막 중 외막의 두께가 감소하는바(예컨대, 실험예 3, 표 1 및 도 2), 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물 예컨대 실리콘 및 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물이 기존 시장에서 사용되던 체내 삽입물의 부작용 중 하나인 섬유화를 최소화 또는 억제할 수 있음을 확인하였다.
- [0032] 다른 측면에서, 본 발명은 경화형 실리콘 조성물 및 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 체내 삽입물 전구체 조성물을 제공한다.
- [0033] 상기 경화형 실리콘 조성물은 주체 파트 및 경화제 파트를 포함하는 2액 경화형 실리콘 조성물일 수 있다.
- [0034] 상기 금속-유기 골격체는 체내 삽입물 전구체의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%로 포함될 수 있고, 구체적으로 0.2 내지 1 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 구체적으로 0.1 중량% 이상, 0.12 중량% 이상, 0.14 중량% 이상, 0.16 중량% 이상, 0.18 중량% 이상, 0.2 중량% 이상, 0.22 중량% 이상, 0.24 중량% 이상, 0.26 중량% 이상, 0.28 중량% 이상, 0.3 중량% 이상, 0.32 중량% 이상, 0.34 중량% 이상, 0.36 중량% 이상, 0.38 중량% 이상, 0.4 중량% 이상, 0.41 중량% 이상, 0.42 중량% 이상, 0.43 중량% 이상, 0.44 중량% 이상, 0.45 중량% 이상, 0.46 중량% 이상, 0.47 중량% 이상, 0.48 중량% 이상, 0.49 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 0.55 중량% 이상, 0.6 중량% 이상, 0.7 중량% 이상, 0.8 중량% 이상, 0.9 중량% 이상, 1 중량% 이상, 2 중량% 이상, 3 중량% 이상 또는 4 중량% 이상 포함될 수 있고, 5 중량% 이하, 4 중량% 이하, 3 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.9 중량% 이하, 0.88 중량% 이하, 0.86 중량% 이하, 0.84 중량% 이하, 0.82 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.78 중량% 이하, 0.76 중량% 이하, 0.74 중량% 이하, 0.72 중량% 이하, 0.7 중량% 이하, 0.68 중량% 이하, 0.66 중량% 이하, 0.64 중량% 이하, 0.62 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.59 중량% 이하, 0.58 중량% 이하, 0.57 중량% 이하, 0.56 중량% 이하, 0.55 중량% 이하, 0.54 중량% 이하, 0.53 중량% 이하, 0.52 중량% 이하, 0.51 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.45 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.35 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 0.25 중량% 이하, 0.2 중량% 이하 또는 0.15 중량% 이하로 포함될 수 있으나, 체내 삽입물에 포함되는 유효성분인 금속-유기 골격체의 함량으로서 안전성이 보장되고 섬유화 억제 용도로 사용될 수 있는 함량이라면 상기 범위에 제한되지 않는다.
- [0035] 또한, 다른 측면에서, 본 발명은 액상 경화형 실리콘 조성물에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하고 경화하는 단계;를 포함하는 체내 삽입물 제조 방법을 제공한다.
- [0036] 보다 구체적으로, 상기 방법은, (1) 2액 경화형 실리콘 조성물 중 경화제 파트에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하는 단계; (2) 상기 (1) 단계의 혼합물에 2액형 실리콘 엘라스토머 조성물 중 실리콘 주체(base) 파트를 혼합하여 체내 삽입물의 전구체를 제조하는 단계; 및 (3) 상기 체내 삽입물의 전구체

를 경화시키는 단계;를 포함하는, 체내 삽입물 제조 방법을 제공한다.

- [0037] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물 제조 방법은 (1) 상기 경화제 파트에 금속-유기 골격체를 혼합하는 단계;를 포함할 수 있다. 상기 체내 삽입물 제조 방법은 금속-유기 골격체를 점도가 높은 실리콘 주체 파트에 직접 혼합하기 보다는, 상기 금속-유기 골격체의 분산성 향상을 위해 실리콘 주체 파트보다 상대적으로 점도가 낮은 경화제 파트에 금속-유기 골격체를 먼저 혼합한 후에, 실리콘 주체 파트를 혼합하는 것일 수 있다.
- [0038] 상기 (1) 혼합 단계의 금속-유기 골격체는 금속-유기 골격체를 포함하는 체내 삽입물 전구체 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%로 포함될 수 있고, 구체적으로 0.2 내지 1 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 구체적으로 0.1 중량% 이상, 0.12 중량% 이상, 0.14 중량% 이상, 0.16 중량% 이상, 0.18 중량% 이상, 0.2 중량% 이상, 0.22 중량% 이상, 0.24 중량% 이상, 0.26 중량% 이상, 0.28 중량% 이상, 0.3 중량% 이상, 0.32 중량% 이상, 0.34 중량% 이상, 0.36 중량% 이상, 0.38 중량% 이상, 0.4 중량% 이상, 0.41 중량% 이상, 0.42 중량% 이상, 0.43 중량% 이상, 0.44 중량% 이상, 0.45 중량% 이상, 0.46 중량% 이상, 0.47 중량% 이상, 0.48 중량% 이상, 0.49 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 0.55 중량% 이상, 0.6 중량% 이상, 0.7 중량% 이상, 0.8 중량% 이상, 0.9 중량% 이상, 1 중량% 이상, 2 중량% 이상, 3 중량% 이상 또는 4 중량% 이상 포함될 수 있고, 5 중량% 이하, 4 중량% 이하, 3 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.9 중량% 이하, 0.88 중량% 이하, 0.86 중량% 이하, 0.84 중량% 이하, 0.82 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.78 중량% 이하, 0.76 중량% 이하, 0.74 중량% 이하, 0.72 중량% 이하, 0.7 중량% 이하, 0.68 중량% 이하, 0.66 중량% 이하, 0.64 중량% 이하, 0.62 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.59 중량% 이하, 0.58 중량% 이하, 0.57 중량% 이하, 0.56 중량% 이하, 0.55 중량% 이하, 0.54 중량% 이하, 0.53 중량% 이하, 0.52 중량% 이하, 0.51 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.45 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.35 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 0.25 중량% 이하, 0.2 중량% 이하 또는 0.15 중량% 이하로 포함될 수 있으나, 체내 삽입물에 포함되는 유효성분인 금속-유기 골격체의 함량으로서 안정성이 보장되고, 섬유화 억제 효과를 나타낼 수 있는 함량이라면 상기 범위에 제한되지 않는다.
- [0039] 상기 액상 실리콘 조성물은 체내 삽입물에 사용되어 안정성이 보장되는 것이면 제한되지 않으며, 예컨대 실리콘 보형물에 사용되는 통상적인 실리콘 조성물을 사용할 수 있다. 이러한 예로서는, 예컨대 Sylgard184의 2액형 액상 실리콘 조성물을 사용할 수 있다. 즉, Sylgard184의 실리콘 엘라스토퍼 주체 파트 및 Sylgard184의 경화제 파트를 각 사용할 수 있다. 상기 실리콘 조성물에는 추가적으로 촉매가 포함될 수 있다.
- [0040] 상기 실리콘 조성물의 주체 파트 및 경화제 파트의 중량비는 1 : 1 내지 20 : 1일 수 있고, 구체적으로 1 : 1 이상, 2 : 1 이상, 3 : 1 이상, 4 : 1 이상, 5 : 1 이상, 6 : 1 이상, 7 : 1 이상, 8 : 1 이상, 9 : 1 이상, 10 : 1 이상, 11 : 1 이상, 12 : 1 이상, 13 : 1 이상, 14 : 1 이상, 15 : 1 이상, 16 : 1 이상, 17 : 1 이상, 18 : 1 이상 또는 19 : 1 이상일 수 있고, 20 : 1 이하, 19 : 1 이하, 18 : 1 이하, 17 : 1 이하, 16 : 1 이하, 15 : 1 이하, 14 : 1 이하, 13 : 1 이하, 12 : 1 이하, 11 : 1 이하, 10 : 1 이하, 9 : 1 이하, 8 : 1 이하, 7 : 1 이하, 6 : 1 이하, 5 : 1 이하, 4 : 1 이하, 3 : 1 이하 또는 2 : 1 이하일 수 있으며, 보다 구체적으로 9 : 1, 8 : 2 또는 7 : 3의 중량비일 수 있으나, 체내에 삽입되는 체내 삽입물로서 적당한 경도 및 연성을 보장하면서, 체내 삽입물을 제조하기 위해 시간 및 비용을 고려하여 결정할 수 있다.
- [0041] 예컨대 실시예에서 사용된 Sylgard184의 주체(base)와 Sylgard184의 경화제(Curing agent)는 통상의 용례와 같이 10:1 중량비로 사용될 수 있다. 다만, 경화 정도가 더딜 수 있으므로 이를 해결하기 위하여 주체 대 경화제의 혼합 비율을 예컨대 8:2 또는 7:3 중량비와 같이 높이면, 실리콘 재료의 경우 연성이 낮아질 수 있으므로, 경화제 비율을 조절하기 보다는 경화 온도와 시간을 높이는 방식을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0042] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물 제조 방법은 상기 (1) 단계 전에, 체내 삽입물 제조용 몰드(mold)를 제조하는 단계;를 추가로 포함할 수 있다. 여기서 상기 2액형 실리콘 액상 조성물의 실리콘 주체 파트와 경화제 파트를 경화시켜 상기 체내 삽입물 제조용 몰드(mold)를 제조할 수 있다.
- [0043] 또한, 상기 몰드 제조 시 수평이 유지된 테이블 바람직하게는 반진동 테이블 상에서 몰드를 제조하는 것이 후술하는 체내 삽입물을 몰드에 넣고 경화 시 분산성을 높일 수 있다. 반진동 테이블이 없는 경우에는 수평 측정기를 이용해 수평이 유지된 테이블을 사용할 수 있다.
- [0044] 상기 체내 삽입물 제조용 몰드(mold) 제조 단계에서의 실리콘 주체 파트와 경화제 파트 비율이나 경화 온도 및 시간은 통상적인 범위로 사용될 수 있다. 즉, 체내에 삽입되는 체내 삽입물을 제조하기 위한 몰드를 제조하기 위해 시간 및 비용을 고려하여 효율적으로 각 비율, 온도 및 시간을 설정할 수 있다.
- [0045] 또한, 상기 몰드 제조 단계는 상기 실리콘 주체 파트 및 상기 경화제 파트의 혼합물을 몰드 형성용 용기에 넣고

일부 경화시킨 뒤, 실리콘 웨이퍼를 상기 일부 경화된 혼합물 위에 올리고 더 경화시키는 단계;를 추가로 포함할 수 있다. 상기 실리콘 웨이퍼는 상기 일부 경화된 혼합물과 접촉하는 부분이 산소 플라즈마 처리된 것일 수 있다.

- [0046] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물 제조 방법은 상기 (2) 단계와 (3) 단계 사이에, (2)' 상기 (2) 단계의 체내 삽입물의 전구체를 진공 분위기에서 보관하여 전구체 내부의 기포를 제거하는 단계;를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 기포 제거 단계를 포함함으로써, 체내 삽입물의 모양이 변하거나 찢어지지 않고 일정하게 유지되도록 할 수 있다.
- [0047] 상기 (2)' 기포 제거 단계는 상기 (2) 단계의 체내 삽입물의 전구체를 진공 분위기에서 30 분 내지 2 시간 동안 보관하는 것을 포함할 수 있고, 구체적으로 30 분 이상, 40 분 이상, 50 분 이상, 1 시간 이상, 1시간 10 분 이상, 1시간 20 분 이상, 1시간 30 분 이상, 1시간 40 분 이상 또는 1시간 50 분 이상 보관하는 것을 포함할 수 있고, 2 시간 이하, 1 시간 50 분 이하, 1 시간 40 분 이하, 1 시간 30 분 이하, 1 시간 20 분 이하, 1 시간 10 분 이하, 1 시간 이하, 50 분 이하 또는 40 분 이하 보관하는 것을 포함할 수 있으나, 체내 삽입물의 전구체에서 기포를 제거하기 위한 시간이라면 상기 범위에 제한되지 않는다.
- [0048] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 체내 삽입물 제조 방법은 (3) 상기 체내 삽입물의 전구체를 경화시키는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0049] 상기 (3) 경화 단계에서, 상기 체내 삽입물의 전구체는 60 내지 90 °C에서 1 내지 24 시간 동안 경화시킬 수 있고, 상기 경화 온도 및 시간은 경화 대상이 되는 실리콘 조성물 및 금속-유기 골격체 각각의 종류에 따라 달라질 수 있다.
- [0050] 구체적으로, 상기 체내 삽입물의 전구체는 60 내지 90 °C에서 경화시킬 수 있고, 보다 구체적으로 60 °C 이상, 62 °C 이상, 64 °C 이상, 65 °C 이상, 66 °C 이상, 68 °C 이상, 70 °C 이상, 72 °C 이상, 74 °C 이상, 75 °C 이상, 76 °C 이상, 78 °C 이상, 80 °C 이상 82 °C 이상, 84 °C 이상, 85 °C 이상, 86 °C 이상 또는 88 °C 이상에서 경화시킬 수 있으며, 90 °C 이하, 88 °C 이하, 86 °C 이하, 85 °C 이하, 84 °C 이하, 82 °C 이하, 80 °C 이하, 78 °C 이하, 76 °C 이하, 75 °C 이하, 74 °C 이하, 72 °C 이하, 70 °C 이하, 68 °C 이하, 66 °C 이하, 65 °C 이하, 64 °C 이하 또는 62 °C 이하에서 경화시킬 수 있으나, 체내에 삽입되는 체내 삽입물로서 적당한 경도를 가지는 체내 삽입물을 제조하기 위해 시간 및 비용을 고려하여 효율적으로 체내 삽입물을 경화시키기 위한 온도라면 상기 범위에 제한되지 않는다.
- [0051] 또한, 구체적으로, 상기 체내 삽입물의 전구체는 1 내지 24 시간 동안 경화시킬 수 있고, 보다 구체적으로 1 시간 이상, 2 시간 이상, 3 시간 이상, 4 시간 이상, 5 시간 이상, 6 시간 이상, 7 시간 이상, 8 시간 이상, 9 시간 이상, 10 시간 이상, 11 시간 이상, 12 시간 이상, 13 시간 이상, 14 시간 이상, 15 시간 이상, 16 시간 이상, 17 시간 이상, 18 시간 이상, 19 시간 이상, 20 시간 이상, 21 시간 이상, 22 시간 이상 또는 23 시간 이상 동안 경화시킬 수 있으며, 24 시간 이하, 23 시간 이하, 22 시간 이하, 21 시간 이하, 20 시간 이하, 19 시간 이하, 18 시간 이하, 17 시간 이하, 16 시간 이하, 15 시간 이하, 14 시간 이하, 13 시간 이하, 12 시간 이하, 11 시간 이하, 10 시간 이하, 9 시간 이하, 8 시간 이하, 7 시간 이하, 6 시간 이하, 5 시간 이하, 4 시간 이하, 3 시간 이하 또는 2 시간 이하 동안 경화시킬 수 있으나, 체내에 삽입되는 체내 삽입물로서 적당한 경도를 가지는 체내 삽입물을 제조하기 위해 시간 및 비용을 고려하여 효율적으로 체내 삽입물을 경화시키기 위한 온도라면 상기 범위에 제한되지 않는다.
- [0052] 이하, 실시예 및 실험예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 아래 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0053] **[실시예 1] 금속-유기 골격체로 MOF-808 제조**
- [0054] 체내 삽입물의 유효성분으로 포함되는 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)로서 MOF-808을 제조하기 위해 하기와 같은 과정을 수행하였다.
- [0055] 구체적으로, 50 mL 유리바이알에 금속 부분인 0.485g (1.5 mmol)의  $ZrOCl \cdot 8H_2O$ 을 11.25 mL의 N,N'-디메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF)에 녹인 후, 포름산 22.5 mL를 추가로 혼합하였다. 여기에, 트리메시산(trimesic acid) 0.105g (0.5 mmol)이 혼합되어 있는 11.25 mL의 DMF 용액을 혼합한 후, 130 °C에서 2일 동안 반응시켰다. 이 후, 증류수와 아세톤으로 세척한 후 증류수에 옮겨 동결 건조하여, MOF-808을 제조하였다.

- [0056] **[실시예 2] 체내 삽입물 경화를 위한 몰드 제조**
- [0057] 후술하는 체내 삽입물을 경화시키기 위한 몰드를 제조하기 위해 하기와 같은 과정을 수행하였다.
- [0058] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 금속-유기 골격체(MOF)를 포함하는 체내 삽입물을 제조하기 위한 몰드를 보여주는 사진이다.
- [0059] 도 1에 도시된 바와 같이, 먼저, 수평 측정기를 통해 수평이 유지된 테이블(또는 반진동 테이블) 위에 몰드 제조용 용기로서 유리 살레를 준비하고 유리 살레 내부에 다우 코닝 사 Sylgard184 의 주체(base) 파트와 Sylgard184 경화제(curing agent) 파트를 중량비로 10:1로 혼합하여 70 °C에서 1 시간 동안 일부 경화시켰다.
- [0060] 1시간 동안 경화되었을 때, 바닥 부분이 산소 플라즈마(O<sub>2</sub> Plasma) 처리된 실리콘 웨이퍼를 상기 주체 파트 및 경화제 파트 혼합액의 일부 경화물 상에 올린 후 70 °C에서 2 시간 동안 더 경화시켜 수평이 유지된 폴리디메틸실록산 경화물을 제조하였다.
- [0061] 상기 폴리디메틸실록산 경화물에 5mm 이상의 높이로 다시 상기 주체 파트 및 경화제 파트의 혼합액을 부어서 70 °C에서 3시간 동안 완전히 굳혔다.
- [0062] 이어서, 체내 삽입물 전구체를 경화시킬 면적에 해당하는 만큼 실리콘 웨이퍼 상에 굳혀진 폴리디메틸실록산 경화물을 떼어내었다(도 1에서 제거된 부분 참조). 이렇게 떼어내고 남은 부분을 후술하는 체내 삽입물 경화용 몰드로 사용하였다. 이상의 몰드를 통해 후술하는 체내 삽입물 전구체를 고르고 얇게 퍼지도록 하여 경화시킬 수 있다.
- [0063] **[실시예 3] 체내 삽입물 제조**
- [0064] 상기 실시예 1에서 수득한 MOF-808을 포함하는 체내 삽입물을 제조하기 위해 하기와 같은 과정을 수행하였다.
- [0065] 구체적으로, MOF의 분산성 향상을 위해, 상기 실시예 1의 MOF-808을 점도가 높은 실리콘 조성물의 주체 파트 [Sylgard184 주체(base) 파트]에 직접 혼합하기 보다 상대적으로 점도가 낮은 경화제(curing agent) 파트 [Sylgard184 경화제(curing agent) 파트]에 상기 실시예 1의 MOF-808을 혼합한 후, 이에 상기 주체 파트 [Sylgard184 주체(base) 파트]를 혼합하여 체내 삽입물의 전구체를 수득하였다.
- [0066] 이 때, 상기 주체 파트 및 경화제 파트는 중량비로 10 : 1의 비율로 혼합되었고, 상기 MOF-808은 체내 삽입물 전구체의 총 중량을 기준으로 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.5 중량%로 각각 혼합되었다.
- [0067] 그런 다음, 상기 전구체를 진공 분위기에서 약 1 시간 동안 보관하여 전구체 내부의 기포를 제거하였다. 이후, 상기 실시예 2에서 제조한 수평이 유지된 일정 면적을 가지는 몰드에 상기 전구체를 원하는 두께 예컨대 약 2 mm의 두께로 붓고, 80 °C에서 12 시간 동안 경화시켜 체내 삽입물을 제조하였다.
- [0068] 이 때, 상기 MOF-808을 0.1, 0.2, 0.5 중량%의 비율로 희석시켜 일정 조건(예를 들어, 60 내지 80 °C에서 3 내지 6 시간)으로 경화시킬 시에 경화 정도가 더딜 수 있다. 이렇게 경화 정도가 더딘 경우에 상기 주체 파트에 혼합되는 경화제 파트의 비율을 8:2 또는 7:3과 같이, 경화제 파트의 비율을 높여서 실리콘 재료를 경화시킬 수 있으나, 이렇게 얻어진 실리콘 재료는 연성이 낮아질 수 있다. 따라서, 본 실시예에서는 경화제 파트의 혼합 비율을 높이지 않고 온도와 시간을 높인 80 °C (또는 75 °C), 12 시간의 경화 조건 하에서, 체내 삽입물을 제조하였다.
- [0069] **[실험예 1] 체내 삽입물을 동물에 이식**
- [0070] 상기 실시예 3에서 제조된 체내 삽입물을 하기와 같은 과정을 통해 동물에 이식하였다. 이 때 사용된 동물은 SD 쥐(SD rat, Sprague rat)로서 오리엔트바이오 (Seongnam, Gyeonggi, Korea)에서 구입하였으며, 분당서울대병원 전임상실험센터 (Seongnam, Gyeonggi, Korea)에서 사육 및 실험을 진행하였다. 동물 실험은 IACUC의 규율을 따라 진행하였다.
- [0071] 체내 삽입물 이식 실험을 위해, SD 쥐는 이소플루란(isoflurane)(Hana Pharm, Seoul, Korea)을 이용해 호흡 마취를 하였다. 마취된 쥐의 등 부위를 2cm 정도 절개한 뒤, 안쪽으로 포켓을 형성하여 상기 실시예 3의 체내 삽입물을 넣었다. 절개 부위는 수초를 해준 뒤, 케이지(cage)로 옮겨주었다. 상기 실험은 무작위로 대조군(실시예 3의 체내 삽입물 제조 시 MOF-88을 함유하지 않도록 한 것을 제외하고는 같은 방법으로 제조), 0.1 중량%의 MOF를 포함하는 체내 삽입물을 이식한 군(이하, 0.1% MOF 군), 0.2 중량%의 MOF를 포함하는 체내 삽입물을 이식한 군(이하, 0.2% MOF 군), 0.5 중량%의 MOF를 포함하는 체내 삽입물을 이식한 군(이하, 0.5% MOF 군) 각 3마리씩

총 12마리에 대하여 진행되었다. 이식 8 주 후에 CO<sub>2</sub>를 이용해 안락사한 뒤, 각 군으로부터 이식된 체내 삽입물과 보형물과 피막(capsule) 조직을 얻었다.

[0072] 상기 얻어진 피막 조직을 10% 중성 완충포르말린(neutral buffered formalin, NBF)에 4 °C에서 24 시간 동안 고정시켰다. 그 다음, 농도별 에탄올 처리를 통해 탈수시키고 파라핀에 포매(embedding)시켜 블록(block)을 제작한다. 상기 제작된 파라핀 블록을 마이크로톰(microtome)(Leica, Wetzlar, Germany)을 이용해 5 μm 두께의 조직 섹션을 얻었다.

[0073] **[실험예 2] H&E 염색을 통한 체내 삽입물 이식에 따른 섬유층 두께 변화 확인**

[0074] 상기 실시예 3의 체내 삽입물 이식에 의해 섬유층 두께가 변화하는지 관찰하기 위해, H&E 염색(H&E staining)을 수행하였다.

[0075] 구체적으로, 상기 실험예 1에서 수득한 조직 섹션을 일반적인 조직 염색 방법에 따라, Mayer's hematoxylin (BBC Biochemical, Washington, USA)과 eosin Y with phloxine (Cancer Diagnostics, North Carolina, USA)을 이용해 염색하였다. 염색한 슬라이드(slide)는 공초점레이저주사현미경(LSM 700 laser scanning confocal microscope)(Carl Zeiss, Jena, Germany)를 이용해 공초점 이미지(X20)를 얻었으며, 그 결과는 도 1과 같다.

[0076] 도 1에 나타난 바와 같이, 대조군에 비하여 0.5중량% MOF 군에서 섬유층의 두께가 감소된 것을 확인하였다.

[0077] **[실험예 3] MOF를 포함하는 체내 삽입물의 섬유화 억제 효과 확인**

[0078] 상기 실험예 2를 통해 MOF를 포함하는 체내 삽입물을 이식 시 섬유층의 두께가 감소됨을 알 수 있는바, MOF를 포함하는 체내 삽입물의 섬유화 억제 효과를 하기와 같이 확인하였다.

[0079] 상기 실험예 2를 통해 수득한 공초점 이미지로부터 대조군, 0.1중량% MOF군, 0.2중량% MOF군 및 0.5중량% MOF군 각각의 섬유성 피막 전체(total capsule) 두께와 섬유성 피막 중 체내 삽입물과 인접한 외막(surface capsule)의 두께를 측정하였으며, 이를 하기 표 1 및 도 2에 나타내었다. 하기 표 1 및 도 2의 값은 대조군의 두께를 기준으로 한 두께 변화량(%)을 의미한다.

**표 1**

체내 삽입물 주변의 섬유성 피막 두께 변화

[0080]

	피막 전체(total capsule) 두께 변화	외막(surface capsule) 두께 변화
0.1중량% MOF군	6.6% 증가	47.4% 감소
0.2중량% MOF군	7.7% 감소	31.2% 감소
0.5중량% MOF군	8.9% 감소	66% 감소

[0081] 표 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 0.2중량% MOF군 및 0.5중량% MOF군은 대조군에 비하여 섬유성 피막 전체의 두께가 감소하였으며, 특히 0.5 중량%의 MOF-808을 포함하는 체내 삽입물을 이식한 0.5중량% MOF군은 섬유성 피막 전체, 즉 섬유층의 두께가 약 9% 정도 감소하였다.

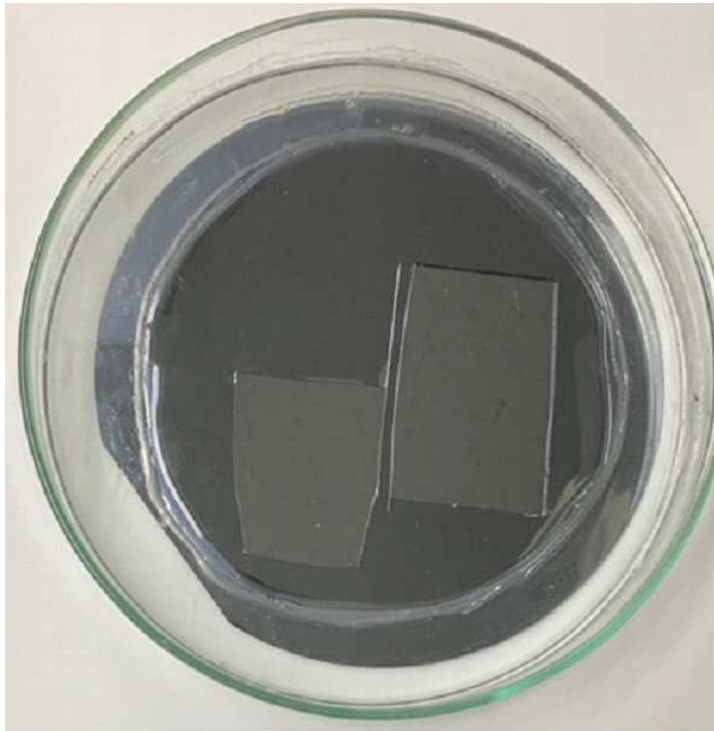
[0082] 특히, 체내 삽입물과 인접한 외막의 두께 변화에 있어, 상기 실시예 2에서 제조된 체내 삽입물을 이식한 군 모두(0.1중량% MOF군, 0.2중량% MOF군, 0.5중량% MOF군)에서 뚜렷한 차이가 관찰되었으며, 특히 0.5중량% MOF군은 대조군에 비하여 외막의 두께가 약 66% 정도 감소한 것을 확인하였다.

[0083] 이를 통해, MOF를 포함하는 체내 삽입물이 기존 시장에서 사용되던 체내 삽입물의 부작용 중 하나인 섬유화를 최소화할 수 있음을 알 수 있었다.

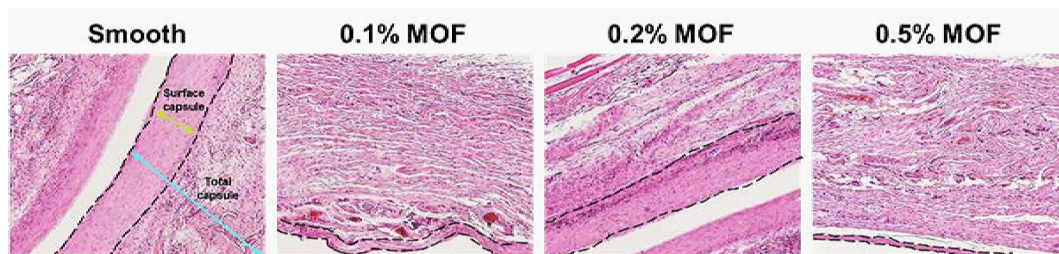
[0084] 따라서, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체(MOF)을 체내에 삽입(또는 이식) 시 섬유화를 억제할 수 있어, 부작용을 최소화할 수 있다.

도면

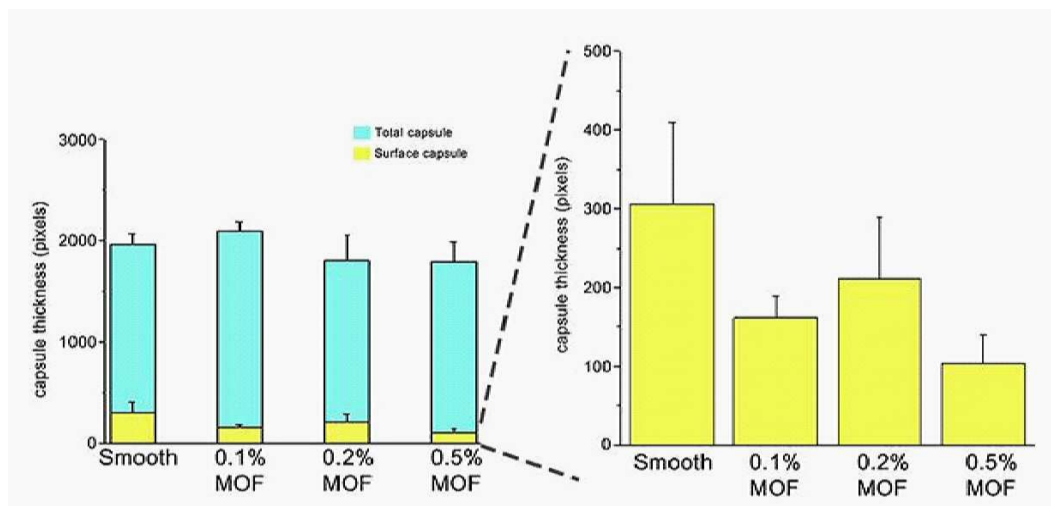
도면1



도면2



도면3



**【심사관 직권보정사항】**

**【직권보정 1】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 16

**【변경전】**

체내 삽입물 제조 방법으로서,

상기 방법은 경화형 실리콘 조성물에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하고 경화하는 단계;를 포함하고,

상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 유방 보형물이며,

상기 방법은

- (1) 제1 2액 경화형 실리콘 조성물의 경화제 파트에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하는 단계;
- (2) 상기 (1) 단계의 혼합물에 제1 2액 경화형 실리콘 조성물의 주체 파트를 혼합하여 체내 삽입물의 전구체를 제조하는 단계; 및
- (3) 상기 체내 삽입물의 전구체를 경화시키는 단계;를 포함하는, 제1항 내지 제8항 및 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항의 체내 삽입물 제조 방법.

**【변경후】**

체내 삽입물 제조 방법으로서,

상기 방법은 경화형 실리콘 조성물에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하고 경화하는 단계;를 포함하고,

상기 체내 삽입물은 섬유화 억제용 유방 보형물이며,

상기 방법은

- (1) 제1 2액 경화형 실리콘 조성물의 경화제 파트에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 혼합하는 단계;
- (2) 상기 (1) 단계의 혼합물에 제1 2액 경화형 실리콘 조성물의 주체 파트를 혼합하여 체내 삽입물의 전구체를 제조하는 단계; 및
- (3) 상기 체내 삽입물의 전구체를 경화시키는 단계;를 포함하는, 제1항, 제4항 내지 제8항 및 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항의 체내 삽입물 제조 방법.