

10년의 성과, 미래의 변화

코웰BMP

골유도성 골이식재 rhBMP-2 + BCP



세계 최초로 개발된 E.rhBMP-2 (E.Coli derived Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein type 2)는 성장인자로서 뼈와 연골 형성을 유도하며, 골아 세포 분화에 중요한 역할을 하는 레티노이드 매개체입니다.

구성

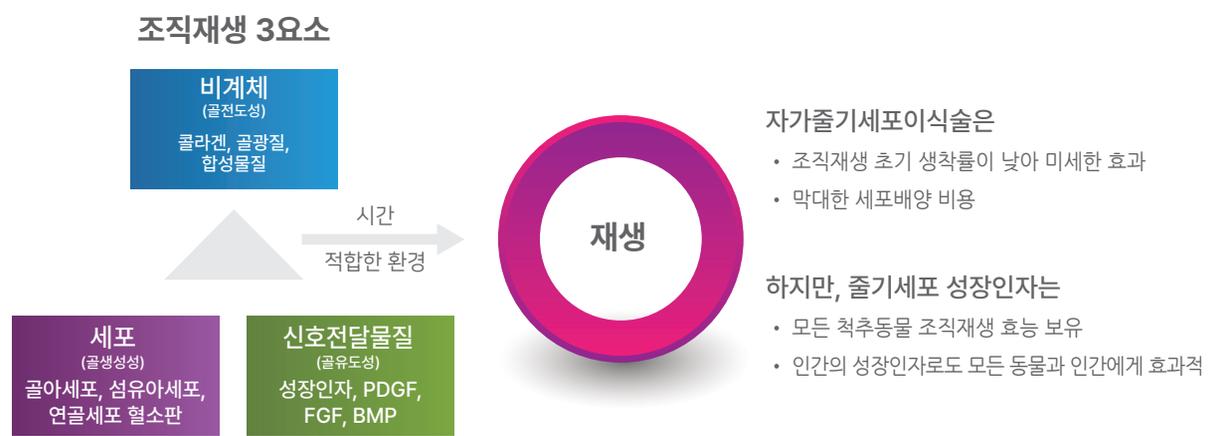
- COWELL BMP는 세계 최초로 개발된 E.rhBMP-2 골이식재입니다.
- 10년의 기간 동안 다양한 임상례를 기반으로 40개 이상의 연구가 진행되었습니다.
- BCP는 Carrier로서 공간을 유지관리 합니다.

특징

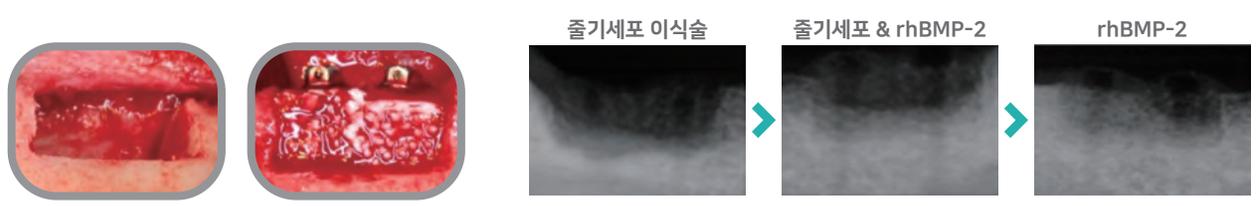
- 골재생을 위한 연조직의 Primary closure 불필요
- 부착치는 재생
- 어려운 골이식술과 연조직 재생술을 쉽게 시술
- 출기세포에 직접 작용
- Extraction socket에 감염 없이 골재생 유도
- BMP 1g 당 입자 1mg 포함 (자가골은 1g 당 2ng 포함)

10년의 성과, 미래의 변화

개발 배경

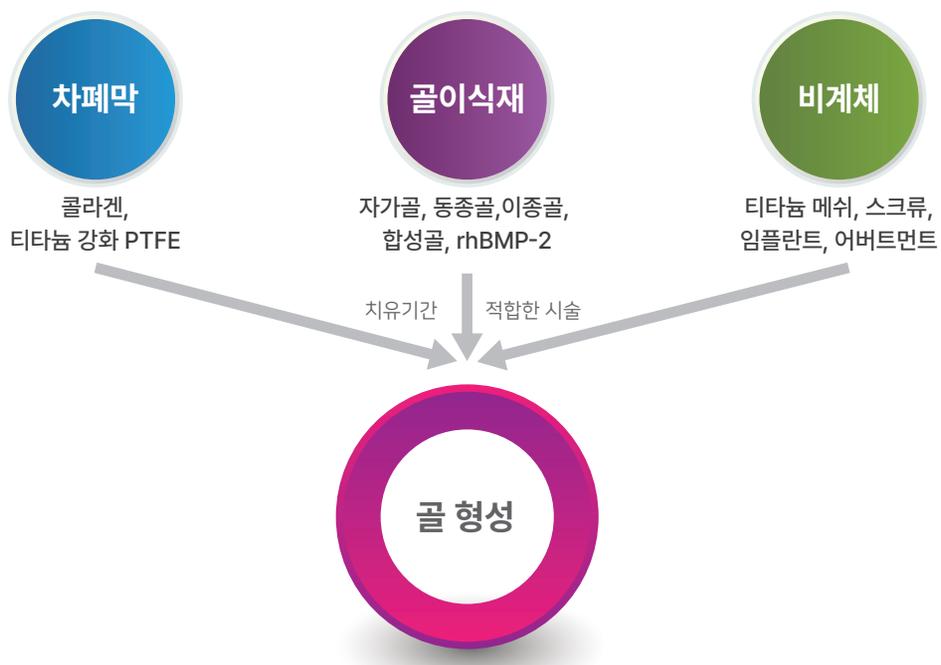


줄기세포 이식술 VS rhBMP-2



10년의 성과, 미래의 변화

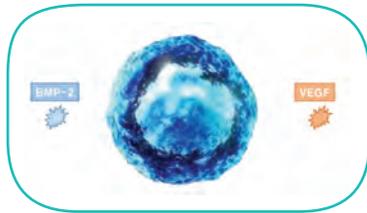
GBR 주요 인자



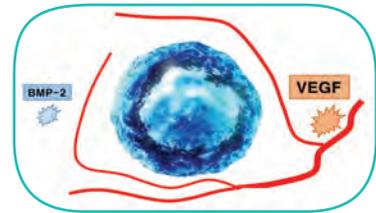
rhBMP-2 줄기세포 작용기전



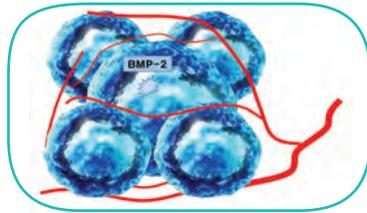
1. rhBMP-2가 줄기세포의 BMP-2 수용체와 결합하여 핵의 DNA 활동 개시



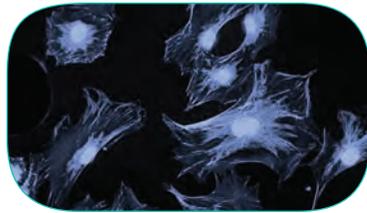
2. 줄기세포의 BMP-2와 VEGF가 작용하여 단백질 합성 및 분비
* VEGF : 관내피성장유전자



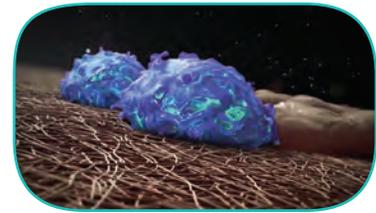
3. VEGF는 줄기세포에 필요한 영양을 공급 할 신생 혈관을 만들어 세포 성장



4. BMP-2는 주변 줄기세포가 세포 분열하여 빠르게 증식하도록 촉진

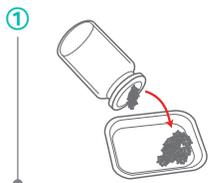


5. 증식된 줄기세포는 주변 조직에 맞춰 다양한 세포로 분화



6. 분화 된 세포가 신생 조직을 형성하고 주변 환경에 따라 신생 조직 재형성진

코웰BMP 사용법



1 코웰BMP 용기 내 골이식재를 본디쉬에 담음



2 코웰BMP 용기 하단 rhBMP-2 분말에 식염수 주입 *



3 rhBMP-2 분말 10초 용해



4 주사기로 rhBMP-2 용액 흡입

* 혼합 배율

코웰BMP	식염수
0.1mg	0.1ml
0.25mg	0.2ml
0.5mg	0.4ml

1. 골이식재와 혼합

코웰BMP 양 전체 많은 양

골이식 직전 이식재에 적셔서 이식하여 rhBMP-2 단백질이 골이식재 칼슘 성분에 흡착되는 시간을 최소화



2. 골이식부 주입

코웰BMP 양의 1/2 중간 양

주입 후 용액이 치은 밖으로 흘러 나오더라도 이식부 줄기세포에는 최소 유효약 효용량에 도달되므로 효과는 동일



3. 코웰BMP 코팅 임플란트

코웰BMP 양의 1/4 최소 양

임플란트에 용액을 직접 코팅한 후 식립하여 골수의 줄기세포를 직접 활성화 시킴



* 위 QR 코드를 스캔하시면 코웰BMP 사용 영상을 확인하실 수 있습니다.

0.1g	
Product code	Particle size
BB1010	0.41~1.0mm

0.25g	
Product code	Particle size
BB1025	0.41~1.0mm

0.5g	
Product code	Particle size
BB1050	0.41~10mm

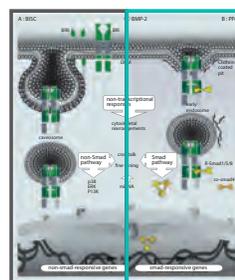
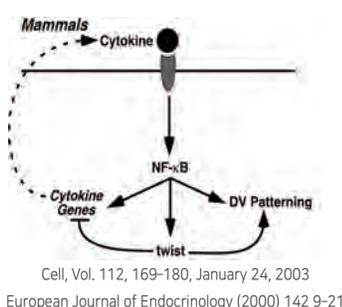
코웰BMP의 안전성

Q : rhBMP-2 사용으로 골 과성장 우려?

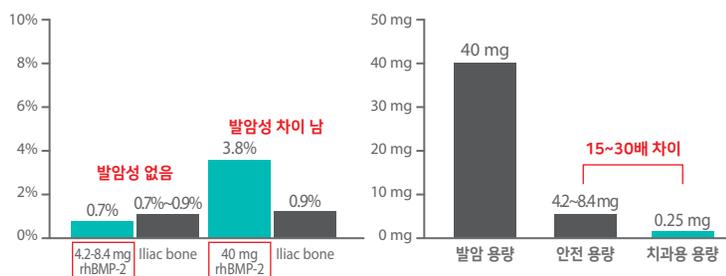
A : 골형성 기간이 완료되면 줄기세포에서 Twist-2가 합성되어 세포분화가 정지하도록 하는 기전을 가지기 때문에 안전합니다.

Q : rhBMP-2 사용량과 원발성 발암의 연관성?

A : 일반적으로 rhBMP-2가 발암의 원인이 되는 경우는 40mg 이상 사용 시 입니다.
수 많은 연구를 통해 검증된 rhBMP-2의 안전한 용량의 기준은 4.2~8.4mg이며, 코웰BMP 0.25g에는 0.25mg의 rhBMP-2가 있어 안전 용량 기준보다 약 15~30배 낮아 안전합니다.



- 수용체에 결합
- 세포내 신호전달 체계
- 세포 핵 이동
- VEGF, BMP 합성 개시



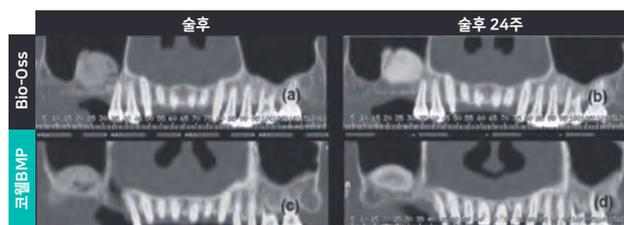
Q : rhBMP-2 사용으로 인한 부종 발생?

A : 이완 절개로 rhBMP-2가 근육 내 신생혈관을 증식시켜 부종이 생기는 경우가 있으나, 통증은 없습니다.
또한, 부종은 일시적으로 나타나는 현상이므로 안전합니다.



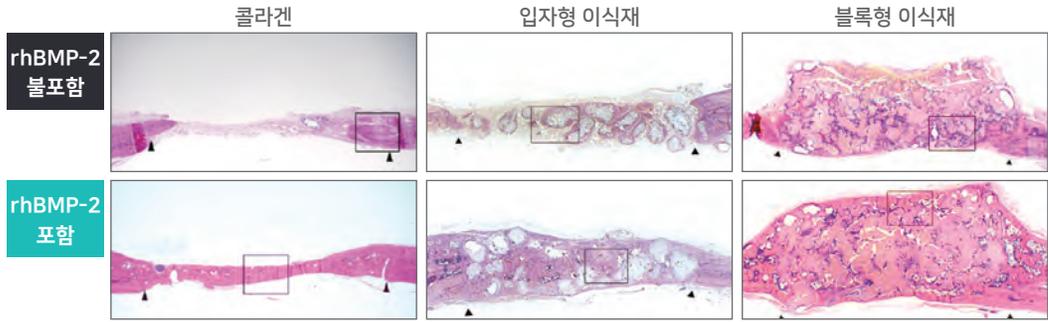
Q : rhBMP-2 사용으로 인한 점액종 발생?

A : 상악동 거상술 후 rhBMP-2에 의한 치유과정에서 과량 분비되는 삼출액은 밀폐된 상악동 골이식부에 저류되어 점액종으로 발전하지만 사라집니다.
다량의 rhBMP-2를 사용하기 보다 최대 0.25mg으로 사용량을 제한한다면 안전합니다.

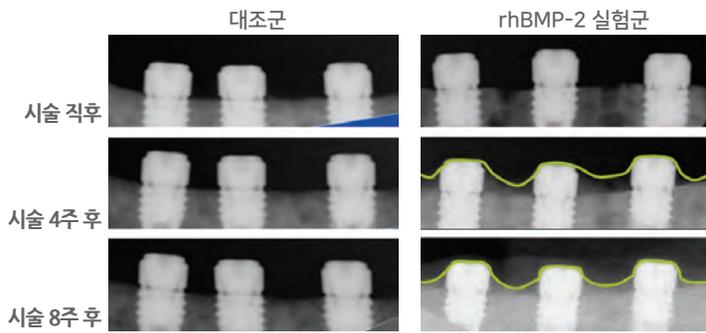


코웰BMP의 유효성

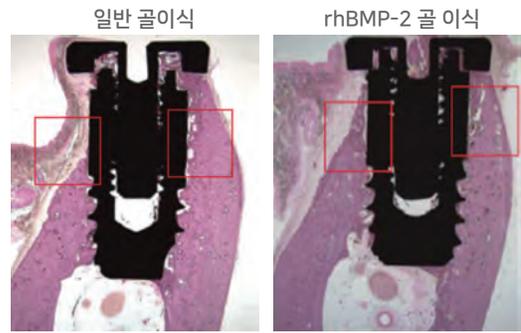
치명 결점 모형 골 이식재 종류



rhBMP-2로 코팅한 임플란트 수직 결손



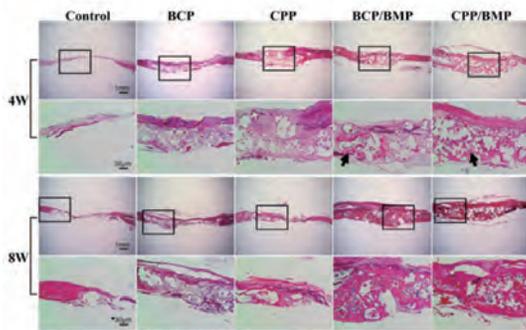
rhBMP-2로 코팅한 임플란트 열개 결손



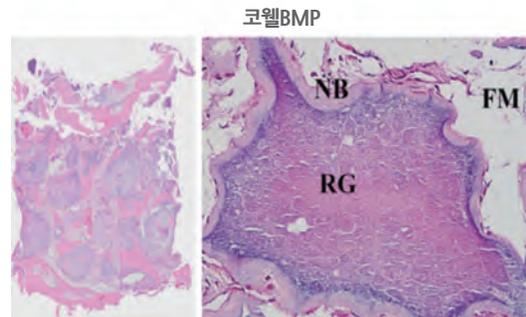
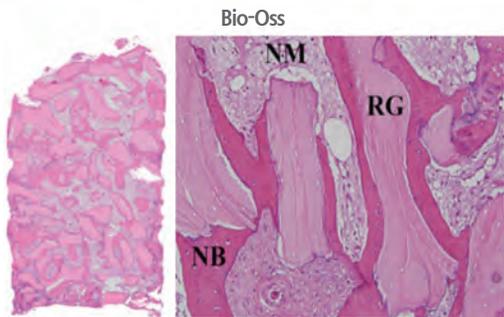
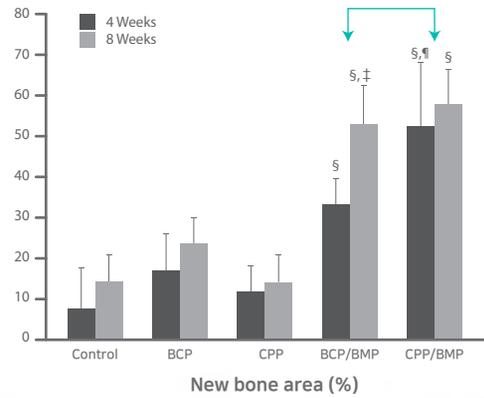
* rhBMP-2 골이식 후 차폐막을 사용하지 않아도 안전한 골재생이 이루어지는 반면, 일반 골이식재 사용 시 차폐막 사용 필수

이식재 종류 별 비

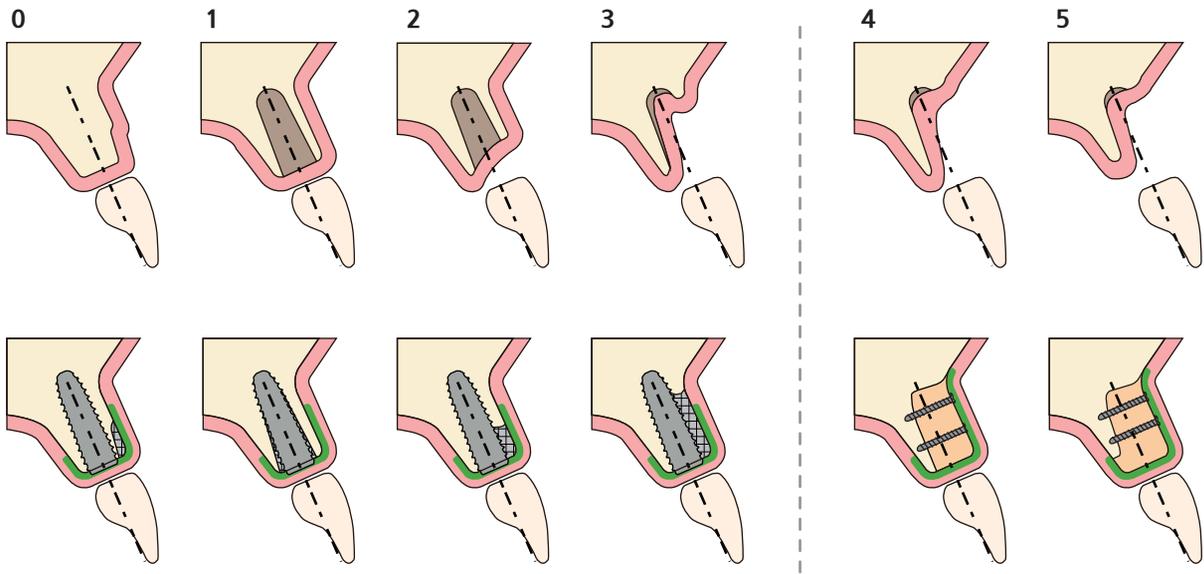
* 피로인산칼슘, CPP(Ca/P=1)가 BCP(Ca/P=1.55)보다 흡수율이 높은 양상



* 피로인산칼슘, CPP(Ca/P=1)가 BCP(Ca/P=1.55)보다 초기에 골 재생되는 효과 확인

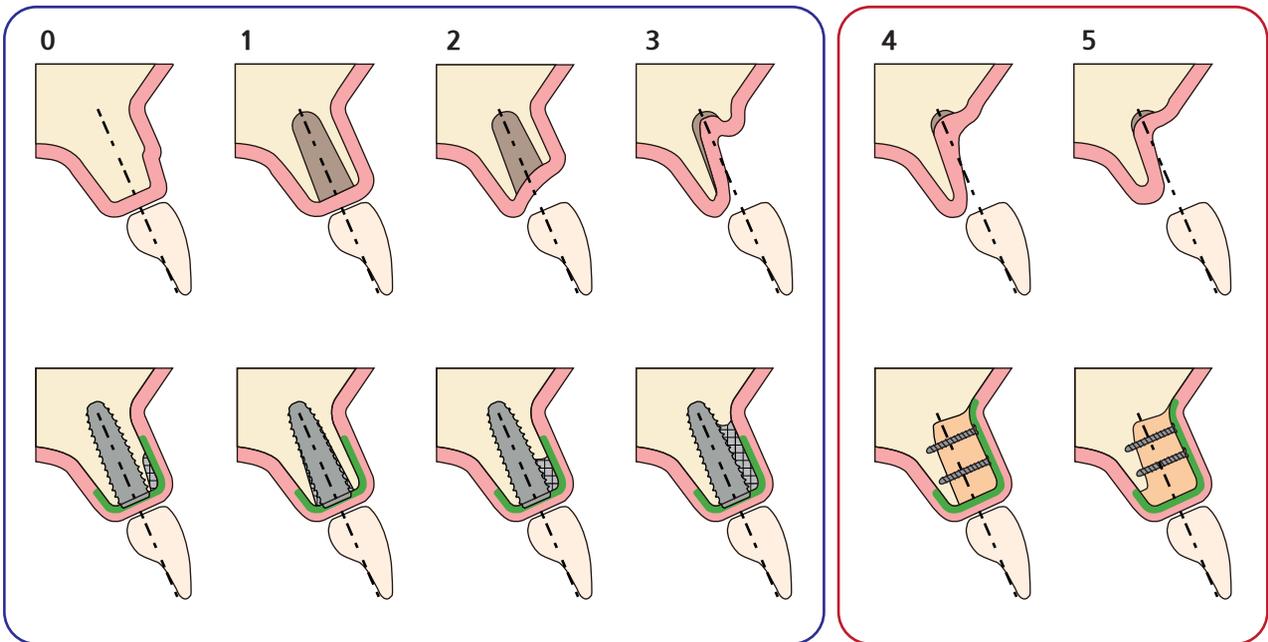


신생골 생성비율은 차이가 없고 Bio-Oss에는 입자 사이에 단단한 섬유조직으로 구성되지만 코웰BMP는 골수 조직이 채워집니다. 따라서 Bio-Oss는 골이식부에 드릴 중 저항이 높고 코웰BMP는 골수에 의한 골재형성이 우수합니다.



차폐막이 필요한 GBR 방식의 수평 골 증대술

Goran I Benic, Christoph Hans Franz Hümmerle



차폐막이 불필요한 코웰BMP 수평 골 증대술

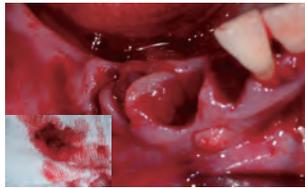
입자형 골이식재와 Wifi-Mesh



코웰BMP를 활용한 수직 및 수평 골증대술



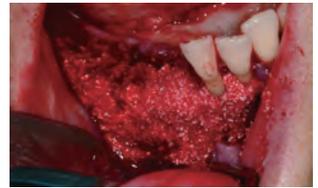
술전 측면



발치 및 염증 조직 제거



#45, 46, 47 임플란트 식립



동종골 및 합성골이식으로
수평 및 수직 골증대



코웰BMP 주입



Ti-Mesh 이식



CGF로 차폐



1차 봉합



2차 술전



Ti-Mesh 제거



#45, 46, 47 2차 수술



#41, 43, 44 임플란트 식립



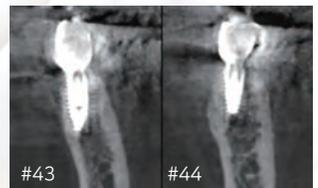
술전 파노라마



보철 후 파노라마



술후 8년 파노라마



술후 8년 CT



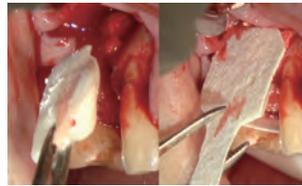
코웰BMP를 활용한 골 및 치은 재생술



술전 측면



INNO 임플란트 식립



코웰BMP BCP 파우더를 문힌
2겹의 멤브레인 이식



코웰BMP 주입



술후 측면



술후 1개월 측면



술후 4개월 임시치아 제거



임시치아 제거 후 2주



최종 보철 후 5개월 측면



최종 보철 후 5개월 교합면



술전 (18. 08. 02)



술후 (18. 08. 02)



술후 4개월
(18. 12. 03)



술후 1년
(19. 08. 06)

코웰BMP 임상 논문

- 1 Analysis of hydrolyzable polyethylene glycol hydrogels and deproteinized bone mineral as delivery systems for glycosylated and non-glycosylated bone morphogenetic protein-2. *Acta Biomater.* 2012 Jan;8(1):116-23.
- 2 Effects of rhBMP-2 Coating Tricalcium Phosphate on Socket Preservation in Dog Extraction Socket. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Vol. 5, No. 4-6, pp 637-642 (2008)
- 3 Effects of Polycaprolactone-Tricalcium Phosphate, Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 and Dog Mesenchymal Stem Cells on Bone Formation: Pilot Study in Dogs. *Yonsei Med J* 50(6): 825-831, (2009).
- 4 The induction of bone formation in rat calvarial defects and subcutaneous tissues by recombinant human BMP-2, produced in *Escherichia coli*. *Biomaterials* 31 (2010) 3512-3519.
- 5 Alveolar ridge augmentation using anodized implants coated with *Escherichia coli*-derived recombinant human bone morphogenetic protein 2. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2011) Jul;112(1):42-9.
- 6 Bone formation of *Escherichia coli* expressed rhBMP-2 on absorbable collagen block in rat calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:298-305.
- 7 Bone formation of block and particulated biphasic calcium phosphate lyophilized with *Escherichia coli*-derived recombinant human bone morphogenetic protein 2 in rat calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:298-306.
- 8 Induction of bone formation by *Escherichia coli*-expressed recombinant human bone morphogenetic protein-2 using block-type macroporous biphasic calcium phosphate in orthotopic and ectopic rat models. *J Periodontol Res.* (2011) Dec; 46(6):682-90.
- 9 Enhanced adipogenic differentiation and reduced collagen synthesis induced by human periodontal ligament stem cells might underlie the negative effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration. *J Periodontol Res* (2011); 46: 193-203.
- 10 The Effects of rhBMP-2 Injection at Distraction Osteogenesis of Rats' Tibia. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Vol. 8, No. 2, pp 158-163 (2011).
- 11 Discontinuous Release of Bone Morphogenetic Protein-2 Loaded Within Interconnected Pores of Honeycomb-Like Polycaprolactone Scaffold Promotes Bone Healing in a Large Bone Defect of Rabbit Ulna. *Tissue Eng Part A.* 2011 Oct;17(19-20):2389-97.
- 12 The effect of immobilization of heparin and bone morphogenetic protein-2 to bovine bone substitute on osteoblast-like cell's function. *J Adv Prosthodont* 2011; 3:145-51.
- 13 Multicenter, randomized clinical trial on the efficacy and safety of *Escherichia coli*-derived rhBMP-2 with β -Tricalcium phosphate and hydroxyapatite in human extraction sockets. *J Adv Prosthodont* 2011; 4:178-182.
- 14 Effects of Anodized Implants Coated With *Escherichia coli*-Derived Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 on Osseointegration in Rabbits. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Vol. 8, No. 1, pp 62-68 (2011).
- 15 Novel analysis model for implant osseointegration using ectopic bone formation via the recombinant human bone morphogenetic protein-2/macroporous biphasic calcium phosphate block system in rats: a proof-of concept study. *J Periodontol Implant Sci* 2012; 42:136-143.
- 16 Effects of anodized implants coated with *Escherichia coli*-derived rhBMP-2 in beagle dogs. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 1577-1584.
- 17 Bone formation of middle ear cavity using biphasic calcium phosphate lyophilized with *Escherichia coli*-derived recombinant human bone morphogenetic protein 2 using animal model. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77 (2013) 1430-1433.
- 18 Bone formation and remodeling of three different dental implant surfaces with *Escherichia coli*-derived recombinant human bone morphogenetic protein 2 in a rabbit model. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013; 28(2):424-30.
- 19 Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Stimulates the Osteogenic Potential of the Schneiderian Membrane: A Histometric Analysis in Rabbits. *Tissue Eng Part A.* 2013 Sep;19(17-18):1994-2004.
- 20 The effect of anodized implants coated with combined rhBMP-2 and recombinant human vascular endothelial growth factors on vertical bone regeneration in the marginal portion of the peri-implant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e24-e31.
- 21 Sinus augmentation using BMP-2 in a bovine hydroxyapatite/collagen carrier in dogs. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 86-93.
- 22 Low-Dose Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 to Enhance the Osteogenic Potential of the Schneiderian Membrane in the Early Healing Phase: In Vitro and In Vivo Studies. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1480-1494, 2014.
- 23 Prospective randomized, controlled trial of sinus grafting using *Escherichia coli*-produced rhBMP-2 with a biphasic calcium phosphate carrier compared to deproteinized bovine bone. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Dec;26(12):1361-8.
- 24 Controlled release of BMP-2 using a heparin-conjugated carrier system reduces in vivo adipose tissue formation. *J Biomed Mater Res A.* 2015 Feb;103(2):545-54.
- 25 The efficacy of BMP-2 preloaded on bone substitute or hydrogel for bone regeneration at peri-implant defects in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Dec;26(12):1456-65.
- 26 Effect of rhBMP-2 Immobilized Anorganic Bovine Bone Matrix on Bone Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 16034-16052.
- 27 Effects of rhBMP-2 on Sandblasted and Acid Etched Titanium Implant Surfaces on Bone Regeneration and Osseointegration: Split-Mouth Designed Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:459393.
- 28 Comparison of collagen membrane and bone substitute as a carrier for rhBMP-2 in lateral onlay graft. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(1):e13-9.
- 29 Effects of BMP-2 Delivery in Calcium Phosphate Bone Graft Materials with Different Compositions on Bone Regeneration. *Materials* 2016, 9, 954.
- 30 Source and Carrier Effect on the Bioactivity of BMP Bio-Implants. *Master of Science* 2013. Sylvie Di Lullo 2013, Faculty of Dentistry, University of Toronto.
- 31 Soft and hard tissue changes when socket preservation using rhBMP-2, PRP and Non-Resorbable dPTEF membrane. *Dental Implant Journal: Vol. 3, May, 2014.*
- 32 The effect of rhBMP-2 bonegraft on infrabony defects. *Dental Implant Journal: Vol. 3, May, 2014.*

COWELL BMP

Q & A

Q1. COWELL BMP 이식재를 사용할 경우 차폐막을 반드시 사용해야 하는가?

Answer : 차폐막을 사용하면 골이식재와 연조직 간의 경계면이 확연히 구별되는 장점을 가집니다. 하지만, BMP는 골조직의 골아세포 뿐만 아니라 연조직의 섬유아세포도 직접 성장시키므로 골이식 후, 1주일 이 지나면 골이식 부위에 신생 골막이 재생됩니다. 따라서, 차폐막이 없어도 골조직은 재생됩니다.

Q2. COWELL BMP를 타 이식재와 혼용하여 사용해도 되는가?

Answer : COWELL BMP는 Bio-oss와의 혼용에서 우수한 임상결과를 보이고 있습니다. COWELL BMP는 추가로 타 골이식재를 사용할 수도 있습니다. 추가 사용 용량은 이식부위를 봉합한 상태에서 비엠피 주사용수로 주입하는 경우에는 최대 5배까지 가능하였습니다. 그러나 이식재와 혼합한 상태에서는 두 배까지 효능이 있다고 보고되고 있습니다.

Q3. 자가골을 대신해서 사용할 수 있는가?

Answer : COWELL BMP의 성장인자가 줄기세포를 자극하여 골형성을 촉진하는데 탁월한 효과가 있습니다. 따라서 자가골 대체 효과가 있습니다. 하지만, COWELL BMP 이식재 자체에 줄기세포가 포함된 것이 아니기 때문에 광범위한 결손부나 블랙본 이식이 필요한 부분에는 자가골과 혼용하면 최상의 결과를 얻을 수 있습니다.

Q4. COWELL BMP를 과다 사용시에 부작용이 있는가?

Answer : 미국 정형외과에서는 BMP 50mg 이상을 투입하는 경우에서 술 후 부종과 통증이 보고되고 있습니다. 그러나 그 이하 사용량에서는 자가골 채취로 인한 통증보다는 훨씬 적다고 합니다. 치과영역에서는 최대 5mg을 사용하므로 안전하다고 할 수 있습니다.

미국 제품처럼 콜라겐 스펀지에 다량의 BMP를 함께 사용하는 경우에는 중심부에 단백질이 응축되면서 Seroma가 나타날 수 있습니다. COWELL BMP에서는 콜라겐 스펀지를 사용하지 않으므로 이러한 현상은 나타나지 않습니다.

Q5. COWELL BMP 시술법에서 Open Sheet Technique을 하는 이유는 무엇인가?

Answer : 일반 골이식술에서 골조직 재생의 조건으로 가장 중요한 것은 주변 치은조직으로 완전히 덮어서 수 개월간 유지해야 한다는 것입니다. COWELL BMP는 연조직을 재생하는 능력을 가지고 있으므로 연조직이 완전 폐쇄되지 않더라도 3주만에 신생 치은조직으로 덮혀집니다. 따라서 그 동안 골이식재가 빠져나가지 않도록 Sheet로 덮어주는 것을 권장합니다. 다만 급성 염증이 수반된 경우에는 감염의 우려가 있으므로 지연 골이식술을 권장합니다.