



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0046194
(43) 공개일자 2010년05월06일

- (51) Int. Cl.
A61F 2/00 (2006.01) B82B 3/00 (2006.01)
C04B 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7003279
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년07월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2010년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/069923
(87) 국제공개번호 WO 2009/009784
국제공개일자 2009년01월15일
- (30) 우선권주장
60/949,281 2007년07월12일 미국(US)

- (71) 출원인
유니버시티 오브 노스캐롤라이나 앳 채플 힐
미합중국 노스캐롤라이나 27599-4105 채플 힐 캠퍼스 박스 4105 바이넘 홀 308
- (72) 발명자
리우 쯔-찌원
미국 노스 캘리포니아주 27518 캐리 애쉬원 코트 113
교 칭-창
미국 27514 노스 캐롤라이나주 채플 힐 던갈 드라이브 120
틀로치 카밀라
미국 27514 노스 캐롤라이나주 채플 힐 테네시 서클 360
- (74) 대리인
김진희, 강승욱

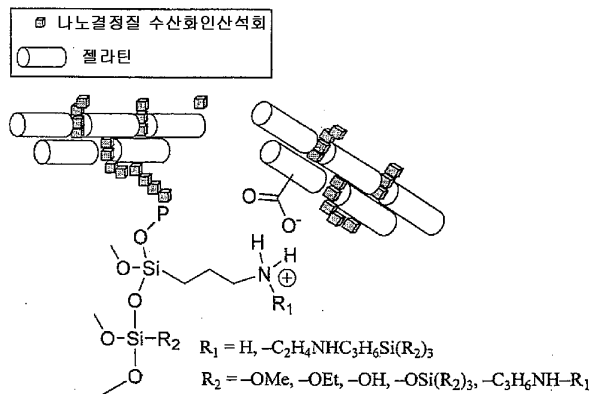
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 성형성 바이오세라믹

(57) 요약

본 발명은 수산화인산석회 나노결정, 젤라틴 및 졸-겔-함유 물질을 포함하는 성형성 바이오세라믹에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 바이오세라믹의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 상기 성형성 바이오세라믹은 우수한 기계적 강도, 탄성, 생체적합성 및 성형능을 보이며 뼈 회복 및 주형-보조 조직 엔지니어링 용도를 목적으로 한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합체를 포함하는 성형성 바이오세라믹.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인산칼슘은 수산화인산석회(hydroxyapatite)를 포함하는 것인 바이오세라믹.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인산칼슘의 칼슘:인산염 비는 약 1.65 내지 약 1.70 범위인 것인 바이오세라믹.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 GEMOSOL 나노복합체는 실리카를 포함하는 것인 바이오세라믹.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 GEMOSOL 나노복합체는 인산화 젤라틴을 포함하는 것인 바이오세라믹.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 바이오세라믹의 인산칼슘, 젤라틴 및 졸-겔 성분은 실질적으로 분산되어 있는 것인 바이오세라믹.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 바이오세라믹의 인산칼슘, 젤라틴 및 실리카 성분은 실질적으로 분산되어 있는 것인 바이오세라믹.

청구항 8

제1항에 있어서, 성장 인자, 세포, 제약학적 약물, 항염증제, 항생제, 염료 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 첨가제를 더 포함하는 것인 바이오세라믹.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 성장 인자는 BMP, TGF- β , VEGF, MGP, BSP, OPN, OCN, IGF-I, Biglycan, RANKL, ProCOL- α 1 및 이들의 조합을 포함하는 것인 바이오세라믹.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 세포는 골아세포, 파골세포, 골세포 및/또는 다능성 줄기 세포를 포함하는 것인 바이오세라믹.

청구항 11

제1항의 바이오세라믹을 포함하는 조직 공학용 물품.

청구항 12

제1항의 바이오세라믹을 포함하는 대체물(replacement)용 물품.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 대체물은 골 대체물, 치아 대체물, 관절 대체물, 연골 대체물, 힘줄 대체물 및 인대 대체물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 물품.

청구항 14

수산화칼슘, 인산 및 젤라틴을 수성 조건 하에 혼합하여 공침전된 인산칼슘-젤라틴 물질을 생성하는 단계, 및 1 이상의 졸-겔 반응물을 상기 인산칼슘-젤라틴 물질에 첨가하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노 복합체를 생성하는 단계를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 인산칼슘은 수산화인산석회를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 인산칼슘의 칼슘:인산염 비는 약 1.65 내지 약 1.70 범위인 것인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 젤라틴은 인산화 젤라틴을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 1 이상의 졸-겔 반응물은 1 이상의 실란을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 1 이상의 실란 반응물은 테트라메틸오르토실리케이트(TMOS), 테트라에틸오르토실리케이트(TEOS), 3-아미노프로필트리메톡시실란, 비스[3-(트리메톡시실릴)프로필]-에틸렌디아민, 비스[3-(트리메톡시실릴)프로필]-에틸렌디아민, 메틸트리메톡시실란(MTMS), 폴리디메틸실란(PDMS), 프로필트리메톡시실란(PTMS), 메틸트리에톡시실란(MTES), 에틸트리에톡시실란, 디메틸디에톡시실란, 디에틸디에톡시실란, 디에틸디메톡시실란, 3-(2-아미노에틸아미노)프로필트리에톡시실란, N-프로필트리에톡시실란, 3-(2-아미노에틸아미노)프로필트리메톡시실란, 메틸시클로헥실디메톡시실란, 디메틸디메톡시실란, 디시클로펜틸디메톡시실란, 3-[2-(비닐 벤질아미노)에틸아미노]프로필트리메톡시실란, 3-아미노프로필트리에톡시실란, 3-(아미노프로필)디메틸에톡시실란, 비스(3-트리메톡시실릴프로필)-N-메틸아민, 3-(아미노프로필)메틸디에톡시실란, 3-(아미노프로필)메틸디메톡시실란, 3-(아미노프로필)디메틸메톡시실란, N-부틸-3-아미노프로필트리에톡시실란, N-부틸-3-아미노프로필트리메톡시실란, N-(β-아미노에틸)-γ-아미노-프로필트리에톡시실란, 4-아미노-부틸디메틸 에톡시실란, N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필메틸디메톡시실란, N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필메틸디에톡시실란, 3-아미노프로필메틸디에톡시실란 및 이들의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 화학종을 포함하는 것인 방법,

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 1 이상의 실란 반응물은 아미노-함유 실란 화합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제14항에 있어서, 상기 인산칼슘-젤라틴 물질은 약 7.0 내지 약 9.0 범위의 pH에서 생성되는 것인 방법.

청구항 22

제14항에 있어서, 상기 인산칼슘-젤라틴 물질은 약 30°C 내지 약 48°C 범위의 온도에서 생성되는 것인 방법.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 인산칼슘-젤라틴 물질을 농축하여 과량의 물을 제거한 후 1 이상의 졸-겔 반응물을 첨가하는 것을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 인산칼슘-젤라틴 물질은 원심분리를 이용하여 농축하는 것인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 농축된 인산칼슘-젤라틴 물질을 1 이상의 알콜에 현탁시킨 후 1 이상의 졸-겔 반응물을 첨가하는 것을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 인산칼슘-젤라틴 물질을 농축하여 과량의 알콜을 제거한 후 1 이상의 졸-겔 반응물을 첨가하는 것을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제14항에 있어서, 상기 1 이상의 졸-겔 반응물을 약 -30℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서 첨가하는 것인 방법.

청구항 28

제14항에 있어서, 상기 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 약 1 분 내지 약 1 시간 범위의 시간 동안 응고시키는 것인 방법.

청구항 29

제14항에 있어서, 상기 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 건조시키는 것을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 30

인산칼슘-젤라틴 물질을 1 이상의 실란 반응물과 혼합하여 인산칼슘/GEMOSIL 나노복합재를 생성하는 것을 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법.

청구항 31

인산칼슘-콜라겐 물질을 1 이상의 졸-겔 반응물과 혼합하여 인산칼슘/콜라겐-변성된 졸-겔 나노복합재를 생성하는 것을 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법.

청구항 32

바이오세라믹을 포함하는 물품을 이식하는 것을 포함하는 바이오세라믹의 사용 방법으로서, 상기 바이오세라믹은 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 포함하는 것인 사용 방법.

청구항 33

제1항의 바이오세라믹을 사용하는 것을 포함하는 골 재생 방법.

청구항 34

제1항의 바이오세라믹을 사용하는 것을 포함하는 연골 재생 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 성형성 바이오세라믹, 더 구체적으로는 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹(GEMOSOL), 더욱더 구체적으로는 아미노실리카계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹(GEMOSIL)에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 골 대체 및 치환을 위해 다수의 상이한 물질들이 사용되어 왔으나, 지금까지 사용된 물질은 자연적인 뼈와 같이 양호하게 기능하지 못했다. 이들 골 치환물은 매우 상이한 기계적 특성을 가지며 종종 원하는 생체 적합성에 미치지 못하므로 이상적이지 않았다.

[0003] 골 대체술에서는 관련 문제점을 갖는 다양한 외인성 물질을 사용하여 왔다. 골 구조물을 대체하기 위하여 사용

되어 온 스테인레스 스틸 및 티탄과 같은 금속은 이것이 이식 또는 부착되는 골의 특성과 기계적으로 맞지 않는 것으로 나타났다. 또한, 이들 물질은 종종 연마 입자 및 니켈, 코발트, 크롬, 알루미늄 및 바나듐 이온과 같은 침출 이온으로 인하여 알러지 반응과 염증을 유발한다. 테플론 관절 임플란트가 사용되어 왔으나, 턱 임플란트 용과 같이 반복 및 힘을 필요로 하는 용도에서 사용되는 경우 부서지고 침식되는 것으로 알려져 있다. 알루미늄 및 지르코니아 세라믹과 같은 생체비활성 물질은 금속 임플란트와 연관된 다수의 동일한 임상적 문제를 보인다.

[0004] 다른 방법들은 더 실현 가능하고 더 장기 지속적인 골 대체 물질을 창출하기 위한 시도에서 자연적인 뼈에서 발견되는 것과 동일한 다수의 물질을 사용하였다. 자연적인 뼈는 주로 수산화인산석회 결정 및 콜라겐으로 구성되는 세포외 기질이며, 수산화인산석회는 체온에서 콜라겐 상에 양호하게 무기질화된다. 수산화인산석회/콜라겐 결합의 강도 및 콜라겐 섬유질의 품질 및 성숙도는 뼈의 기계적 특성에 중요하다. 따라서, 이들 다수의 시도는 대체골을 위한 수산화인산석회 및 콜라겐 혼합물의 개발에 초점을 맞추어 왔으나, 콜라겐은 고가의 물질이고 콜라겐과 수산화인산석회의 반응은 제어하기가 곤란할 수 있다. 이러한 제어 결합으로 인하여 물리적 강도가 감소 및/또는 일관되지 않은 물질이 유도되었다.

[0005] 시멘트 및 세라믹 물질, 예컨대 인산칼슘을 사용하는 임플란트도 또한 사용되어 왔다. 이들 시멘트 및 세라믹은 뼈와 직접적으로 연결될 수 있고 다른 많은 임플란트에 공통적인 감염 및 반응을 보이지 않으므로 상기 언급된 문제점들 중 많은 것을 극복한다. 또한, 이들 물질은 생체적합성이므로, 경시적으로 자연적인 뼈 물질이 임플란트 내로 서서히 성장한다. 그러나, 이들 시멘트 및 세라믹은 부서지기 쉽고, 종종 힘 강도가 불량하므로 에너지 흡수 면에서 약하다. 또한, 사용되는 물질은 일반적으로 성형하기가 곤란하여 불규칙 결합 및 임플란트 부위로부터의 과립 이동과 관련된 문제점을 야기한다. 따라서, 이들 물질은 광범위하게 사용되지 못했고 사용될 경우 일반적으로 부하가 걸리지 않는 것에 한정되었다.

[0006] 자연적인 뼈는 큰 조각이든 조성물이든 많은 주목을 받는 뼈 입자의 응집을 이용하는 조성물과 함께 사용되어 왔다. 그 목적은 자연적인 뼈를 더 근접하게 모방하여 임플란트의 강도를 증가시키기 위한 것이었다. 이것은 또한 생체적합성을 보유하므로 뼈의 내부 성장 및 동화를 가능하게 한다. 그러나, 뼈 성분의 수거 및 이용 가능성에 있어 문제가 있다. 또한, 감염 위험, 바이러스 전염, 질환, 거부 반응 및 기타 면역계 반응을 비롯한 뼈 이식편 또는 조성물과 관련된 위험 및 합병증이 있다.

[0007] 골 대체 외에도, 다른 신체 조직을 대체하기 위한 시도도 이루어져 왔다. 여러 시도에서는 동물 조직을 사용하여 인간 조직을 대체하거나 또는 신체내 다른 부위로부터의 조직을 사용하거나 또는 합성 재료를 사용하는 시도가 있었다. 이들 방법은 모두 관련 문제점 및 단점을 가지고 있다.

[0008] 따라서, 경량이고 강하고 비용 효과적이고 탄성이며 고도의 생체적합성을 제공하면서 주위 조직 및 구조와 빠른 통합을 보이는 합성 임플란트 물질이 필요하다. 상기 물질은 복구, 대체, 주형-보조 조직 공학 및 기타 공학 용도를 포함하나 이에 한정되지 않는 용도에 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0009] **개요**

[0010] 본 발명은 일반적으로 신규한 복합재 바이오세라믹에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 성형성 바이오세라믹 및 이의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

[0011] 일 측면에서는, 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재를 포함하는 성형성 바이오세라믹이 개시된다.

[0012] 또다른 측면에서는, 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 포함하는 성형성 바이오세라믹이 개시된다.

[0013] 또다른 측면에서는, 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재 및/또는 인산칼슘/젤라틴 변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 포함하는 성형성 바이오세라믹을 포함하는 조직 공학용 물품이 개시된다.

[0014] 또다른 측면에서는, 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재 및/또는 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 포함하는 성형성 바이오세라믹을 포함하는 대체물용 물품이 개시된다.

[0015] 바람직하게는, 대체물은 골 대체물, 치아 대체물, 관절 대체물, 연골 대체물, 힘줄 대체물 및 인대 대체물로 이루어지는 군에서 선택된다.

- [0016] 또다른 측면에서는,
- [0017] 수산화칼슘, 인산 및 젤라틴을 수성 조건 하에 혼합하여 공침전된 인산칼슘-젤라틴 물질을 생성하는 단계, 및
- [0018] 1 이상의 실란 반응물을 인산칼슘-젤라틴 물질에 첨가하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재를 생성하는 단계를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0019] 를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0020] 또다른 측면에서는,
- [0021] 수산화칼슘, 인산 및 젤라틴을 수성 조건 하에 혼합하여 공침전된 인산칼슘-젤라틴 물질을 생성하는 단계, 및
- [0022] 1 이상의 졸-겔 전구체를 상기 인산칼슘-젤라틴 물질에 첨가하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 생성하는 단계를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0023] 를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0024] 또다른 측면에서는,
- [0025] 수산화칼슘, 인산 및 젤라틴을 수성 조건 하에 혼합하여 공침전된 인산칼슘-젤라틴 물질을 생성하는 단계;
- [0026] 상기 인산칼슘-젤라틴 물질을 농축하여 과량의 물을 제거하는 단계; 상기 농축된 인산칼슘-젤라틴 물질을 1 이상의 알콜에 현탁시키는 단계;
- [0027] 상기 인산칼슘-젤라틴 물질을 농축시켜 과량의 알콜을 제거하는 단계; 및
- [0028] 1 이상의 실란 반응물을 상기 인산칼슘-젤라틴 물질에 첨가하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재를 제조하는 단계를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0029] 를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0030] 또다른 측면에서는,
- [0031] 수산화칼슘, 인산 및 젤라틴을 수성 조건 하에 혼합하여 공침전된 인산칼슘-젤라틴 물질을 생성하는 단계;
- [0032] 상기 인산칼슘-젤라틴 물질을 농축하여 과량의 물을 제거하는 단계; 상기 농축된 인산칼슘-젤라틴 물질을 1 이상의 알콜에 현탁시키는 단계;
- [0033] 상기 인산칼슘-젤라틴 물질을 농축시켜 과량의 알콜을 제거하는 단계; 및
- [0034] 1 이상의 졸-겔 반응물을 상기 인산칼슘-젤라틴 물질에 첨가하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 제조하는 단계를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0035] 를 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0036] 또다른 측면에서는, 인산칼슘-젤라틴 물질을 1 이상의 실란 반응물과 혼합하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재를 생성하는 것을 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0037] 또다른 측면에서는, 인산칼슘-젤라틴 물질을 1 이상의 졸-겔 반응물과 혼합하여 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 생성하는 것을 포함하는 성형성 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다.
- [0038] 또다른 측면은 바이오세라믹을 포함하는 물품을 이식하는 것을 포함하는 바이오세라믹에 관한 것으로, 상기 바이오세라믹은 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재 및/또는 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 포함한다.
- [0039] 또다른 측면은 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재 및/또는 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 사용하는 것을 포함하는 골 재생 방법에 관한 것이다.
- [0040] 또다른 측면은 인산칼슘/젤라틴-변성된 실리카(GEMOSIL) 나노복합재 및/또는 인산칼슘/젤라틴-변성된 졸-겔(GEMOSOL) 나노복합재를 사용하는 것을 포함하는 연골 재생 방법에 관한 것이다.
- [0041] 다른 측면, 특징 및 실시양태는 이하의 설명 및 첨부된 청구범위로부터 더욱 명백해질 것이다.
- [0042] **도면의 간단한 설명**

- [0043] 도 1은 본원에 개시된 성형성 바이오세라믹의 실시양태를 나타낸 것이다.
- [0044] 도 2는 본원에 개시된 바이오세라믹의 제조를 위한 공정 단계를 도시하는 흐름도이다.
- [0045] 도 3은 본원에 개시된 바이오세라믹의 제조를 위한 공정 단계를 도시하는 흐름도이다.
- [0046] **상세한 설명 및 바람직한 실시양태**
- [0047] 다양한 신체 적용을 위한 대체 물질로서 사용될 수 있는 성형성 바이오세라믹이 개시된다. 상기 성형성 바이오세라믹은 수산화인산석회 나노결정, 젤라틴 섬유 및 수산화인산석회-젤라틴 복합체가 개재된 졸-겔 바이오세라믹 망상구조를 포함하는 상호 혼합되고 실질적으로 균일하게 분산된 조성물을 포함한다.
- [0048] 본원에 개시된 실시양태를 나타낸 도 1에 도시된 바와 같이, 수산화인산석회 나노결정은 규소-함유 사슬 및 젤라틴 섬유로 형성되는 매트릭스 내에 삽입된다. 모든 성분들이 복합체 내에 실질적으로 분산되므로 복합체 전체를 통하여 비교적 일정한 특성이 얻어진다. 본원에 정의된 바와 같이, "실질적으로 분산된" 및 "실질적으로 균일하게 분산된"은 샘플링을 내부에서 하든 또는 외부에서 하든 무관하게 복합체 전체를 통하여 화학 조성 변화 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 가장 바람직하게는 2% 미만에 상응한다.
- [0049] 유리하게는, 본원에 개시된 방법은 졸-겔 공정을 기초로 하며, 여기서 용액으로부터 바이오물질의 합성은 저온, 예컨대 실온에서 일어나므로 바이오분자 및 생세포를 상기 바이오물질에 혼입할 수 있다. 상기 졸-겔 공정은 화학 용액이 가수분해 및 중축합 반응을 거쳐 금속 산화물과 같은 콜로이드 입자("졸")를 생성하는 습식 화학 기술이다. 상기 졸은 액상("겔")을 함유하는 무기 망상구조를 형성한다. 본원에 정의된 바와 같은 상기 "졸-겔" 물질은 SiO₂, TiO₂, ZrO₂ 및 이의 조합을 포함한다.
- [0050] 본원에 정의된 바와 같이, "실리카"는 SiO₂에 상응한다.
- [0051] 젤라틴은 생체활성 표면을 제공하여 수산화인산석회 결정 성장을 유도할 수 있다고 밝혀졌다. 적당한 젤라틴은 고블룸 및 저블룸 젤라틴을 모두 포함한다. 약 100 내지 약 300의 블룸값을 갖는 젤라틴을 사용하는 것이 바람직하다. "블룸값"은, 18시간 동안 섭씨 10도의 항온조에서 유지된, 6 및 2/3% 젤라틴 용액으로 형성되는 겔의 강도 측정이다. 최종 바이오세라믹의 특성은 부분적으로는 사용되는 젤라틴의 특성에 의존한다. 소 및 돼지를 비롯한 여러 동물에서 생성되는 젤라틴을 다양하게 얻을 수 있다. 젤라틴은 뼈 및 피부를 비롯한 다양한 콜라겐-함유 신체 부위에서 추출할 수 있다. 공급원 및 변성 정도에 따라 상이한 젤라틴이 소정 기계적 특성 또는 생물학적 활성 수준에 따라 더 양호한 복합체 선택을 제공할 수 있으므로 젤라틴은 소정 용도에 따라 선택될 수 있다. 일반적으로, 소의 젤라틴이 다수의 용도를 위해 더 양호한 복합체를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 적당한 젤라틴의 예는 향미가공되지 않은 표준 젤라틴(캐나다 소재 Natural Foods Inc사 제품)이다. 젤라틴을 사용 전에 용액으로 용해시켜 수용액을 형성하는 것이 바람직할 수 있다. 젤라틴은 정제 또는 다른 준비 단계 없이 사용될 수 있다.
- [0052] 일 측면에서, 수산화인산석회 나노결정, 젤라틴 및 졸-겔-함유 물질을 포함하는 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹이 개시된다. 또다른 측면에서는, 수산화인산석회 나노결정, 젤라틴 및 실리카-함유 물질을 포함하는 실리카계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹이 개시된다.
- [0053] 젤라틴은 반응 혼합물에서 사용하기 전에 변성될 수 있다. 바람직하게는, 젤라틴은 반응물로서 사용하기 전에 적어도 부분적으로 인산화된다. 예컨대, 젤라틴 용액에 인산, 인산암모늄((NH₄)₃PO₄), 인산수소이암모늄((NH₄)₂HPO₄), 인산이수소암모늄(NH₄H₂PO₄), 인산일암모늄(NH₄·H₂PO₄) 또는 이들의 조합[피셔 사이언티픽 앤드 시그마 케미컬(Fisher Scientific and Sigma Chemical)사와 같은 화학 공급 회사에서 입수할 수 있음]을 첨가하여 젤라틴을 인산화하거나 또는 인산 용액에 젤라틴을 첨가할 수 있다. 인산화는 수산화인산석회 나노결정의 더 양호한 분산 및 성장을 유도 및 가능하게 한다고 사료되어진다. 인산화 젤라틴을 함유하는 용액에는, 나중의 결정 형성 및/또는 성장을 위하여 이용될 수 있는 과량의 인산이 존재하는 것이 일반적이다.
- [0054] 수산화인산석회 나노결정은 인산 및/또는 젤라틴 섬유 상의 인산화 부분 및 수산화칼슘 간의 반응을 통하여 형성된다. 인산화 부분은 빈번히 수산화인산석회 결정 성장의 출발 부분이 된다. 그러나, 수산화인산석회 결정 성장은 또한 인산 및 수산화칼슘 성분 간에 용액 중에서 일어날 수 있다. 이들 결정은 성장하여, 스스로 젤라틴 분자 상의 카르복실기 및 아미드기와 같은 기에 결합함으로써 스스로 젤라틴 매트릭스 구조에 삽입될 수 있다. 개시시에 결정은 더 많은 수산화칼슘 및 인산 성분을 결정으로 도입함으로써 성장된다. 이 반응의 생성물은 공침전된 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드 물질을 포함한다.

- [0055] 수산화칼슘은 피셔 사이언티픽 앤드 시그마 케미컬사와 같은 화학 공급 회사로부터 입수할 수 있다. 그러나, 수산화칼슘은 또한 탄산칼슘을 하소하여 이산화탄소를 제거하여 산화칼슘을 형성하는 공정으로 제조될 수 있다. 하소 후, 산화칼슘은 수화되어 수산화칼슘을 형성한다. 수화 후, 수산화칼슘은 품질 검사로서 중량 측정될 수 있다. 수산화칼슘의 반응성 및 수산화칼슘의 조속한 분해 경향 때문에, 수산화칼슘의 높은 품질 수준을 확보하기 위하여 수산화칼슘에 특별한 주의를 기울여야 한다. 수산화칼슘의 품질에 대한 이러한 우려 때문에, 사용 직전에 수산화칼슘을 제조하는 것이 바람직하다.
- [0056] 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드는 제거 가능한 활성 충전제 및/또는 다른 첨가제와 함께 또는 이들 없이 졸-겔 또는 실리카 매트릭스 내로 혼입되어 도 2에 개략적으로 도시된 바와 같이 본원에 개시된 성형성 바이오세라믹을 생성할 수 있다. 이론의 구속을 받고자 하는 것은 아니나, 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드는 적어도 부분적으로 졸-겔 또는 실리카 매트릭스에 용해되어 강한 결합을 생성하는 것으로 사료된다. 졸-겔 또는 실리카 매트릭스에 고려되는 실란 반응물은 테트라메틸오르토실리케이이트(TMOS), 테트라에틸오르토실리케이이트(TEOS), 3-아미노프로필트리메톡시실란, 비스[3-(트리메톡시실릴)프로필]-에틸렌디아민, 비스[3-(트리에톡시실릴)프로필]-에틸렌디아민, 메틸트리메톡시실란(MTMS), 폴리디메틸실란(PDMS), 프로필트리메톡시실란(PTMS), 메틸트리에톡시실란(MTES), 에틸트리에톡시실란, 디메틸디에톡시실란, 디에틸디에톡시실란, 디에틸디메톡시실란, 비스(3-트리메톡시실릴)프로필-N-메틸아민, 3-(2-아미노에틸아미노)프로필트리에톡시실란, N-프로필트리에톡시실란, 3-(2-아미노에틸아미노)프로필트리메톡시실란, 메틸시클로헥실디메톡시실란, 디메틸디메톡시실란, 디시클로펜틸디메톡시실란, 3-[2-(비닐 벤질아미노)에틸아미노]프로필트리메톡시실란, 3-아미노프로필트리에톡시실란, 3-(아미노프로필)디메틸에톡시실란, 3-(아미노프로필)메틸디에톡시실란, 3-(아미노프로필)메틸디메톡시실란, 3-(아미노프로필)디메틸메톡시실란, N-부틸-3-아미노프로필트리에톡시실란, N-부틸-3-아미노프로필트리메톡시실란, N-(β-아미노에틸)-γ-아미노프로필트리에톡시실란, 4-아미노-부틸디메틸에톡시실란, N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필메틸디메톡시실란, N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필메틸디에톡시실란, 3-아미노프로필메틸디에톡시실란 또는 이의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 실란 반응물은 1 이상의 아미노-함유 실란 반응물을 포함한다. 졸-겔 매트릭스에 고려되는 티타늄 반응물은 티타늄 이소프로폭시드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 졸-겔 매트릭스에 고려되는 지르코늄 반응물은 지르코늄 에톡시드, 지르코늄 프로폭시드 및 지르코늄 옥시드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0057] 또한 본원에서는, 수산화인산석회-콜라겐 콜로이드는 업계에 널리 공지된 바와 같이 제거 가능한 활성 충전제 및/또는 다른 첨가제와 함께 또는 이들 없이 졸-겔 또는 실리카 매트릭스에 혼입되어 성형성 바이오세라믹을 생성한다고 고려한다.
- [0058] 중요하게는, 1 이상의 졸-겔 반응물을 사용하면 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드 물질이 포획되고 실질적으로 분산된 단쇄 바이오세라믹 산화물 망상구조가 생성된다. 예컨대, 1 이상의 실란 반응물에 의하면 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드 물질이 포획되고 실질적으로 분산된 단쇄 바이오세라믹 실리카 네트워크가 형성된다. 1 이상의 실란 반응물은 1 이상의 아미노-함유 실란 화합물을 포함하는 것이 바람직하다. 아미노실란 화합물은 충분한 결합 강도를 제공하므로 무기 상 및 유기 젤라틴 분자를 모두 경화시킨다. 또한, 아미노-함유 실란 화합물을 사용하는 경우, 응고 반응이 더 신속하다. 즉, 반응 속도 및 최종 생성물을 더 양호히 제어하기 위하여, 1 이상의 비-아미노 함유 실란 화합물의 양을 아미노-함유 실란 화합물(들)과 함께 포함시킬 수 있다. 응고 반응 속도 및 전체 생성물의 제어는 아미노 함유 실란 화합물(들)에 대한 비-아미노 함유 실란 화합물(들)의 양을 조절함으로써 제어할 수 있다. 또한, 실리카계 네트워크는 티타니아 및 지르코니아를 더 포함할 수 있다.
- [0059] 비활성 충전제 물질은 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리아크릴산, 폴리(에틸렌 옥시드), 인산칼슘, 염화칼슘, 탄화칼슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 폴리스티렌 및 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 비활성 충전제는 GEMOSIL 나노복합제와 함께 응고되어 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) 및 염화칼슘을 포함하나 이에 한정되지 않는 구조적 주형으로서 작용할 수 있다. 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)는 항온처리 온도를 낮춤으로서 형성 후 바이오세라믹으로부터 제거될 수 있다. 염화칼슘은 물을 사용하여 형성후 바이오세라믹으로부터 제거될 수 있다. 이들 충전제는 생체의학 용도를 위한 다공성 구조체를 생성하는 데 필요하다면 제거될 수 있다.
- [0060] 다공성과 관련하여, 염침출 기술, (예컨대 비활성 기체를 사용하여) 버블의 도입 및 저온 발포제의 첨가가 바이오세라믹에서 공극 크기를 제어하는 데 고려된다.
- [0061] 본원에 개시된 신규한 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹과 관련된 이점은 카본 베이스 생활형(lifeform)과의 상용성, 수산화인산석회-젤라틴 복합제와 유사한 양호한 기계 강도, 종래의 바이오글래스보다

양호한 탄성, 우수한 압축 강도, 스케폴딩을 위한 우수한 성형성 및 상향조절된 세포 분화를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0062] 또다른 측면에서는, 가수분해 및 축합을 포함한 졸-겔 반응을 사용하는 졸-겔계 히드록시인산석회-젤라틴 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다. 일 실시양태에서는, 가수분해 및 축합을 포함한 졸-겔 반응을 사용하는 실리카계 히드록시인산석회-젤라틴 바이오세라믹의 제조 방법이 개시된다. 상기 실리카계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹의 제조 방법을 이하에서 논의하기로 한다.
- [0063] 본원에 개시된 바와 같은 바이오물질의 졸-겔 제조 방법은 사용될 경우 과도한 샘플 수축, 공정 시간 연장 및 물질 손실을 야기하는 수산화인산석회 분말 건조 공정을 필요로 하지 않으므로 유리하다. 즉, 소정 제품 및 처리 조건에 따라 건조 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드가 바람직할 수 있다. 또한, 상기 공정은 다량의 수산화인산석회-젤라틴 물질을 소비하지 않아 이전에 보고된 것들보다 실질적으로 낮은 밀도를 갖는 바이오물질을 생성한다.
- [0064] 임의로, 다른 성분 또는 첨가제를 성형성 바이오세라믹에 첨가할 수 있다. 이들 첨가제는 여러가지 이유로 첨가될 수 있다. 예컨대, 생체적합성을 증대시키기 위하여, 거부 가능성을 감소시키기 위하여, 감염 위험을 감소시키기 위하여, 바이오세라믹에서 자연적인 뼈의 성장 속도를 증가시키기 위하여 또는 임플란트 근처에서 자연적인 세포 성장 속도를 증가시키기 위하여 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 바이오세라믹의 일부 특성을 변화 또는 증가시키기 위하여 첨가제를 첨가할 수 있다. 예컨대, 바이오세라믹은 성장 인자, 세포, 기타 물질 및 원소, 경화 또는 경막화 성분 및 기타 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 중요하게는, 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹은 물질 내부 또는 표면 상의 첨가제를 호스팅할 수 있다.
- [0065] 다른 이점 중에서, 성장 인자는 생체모방 나노복합체 영역으로의 자연적인 조직 및 뼈의 성장을 포함하는 자연적 성장의 증대를 보조할 수 있다. 적당한 성장 인자의 예는 골 형태형성 단백질(BMP), 전이 성장 인자(TGF- β), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 매트릭스 gla 단백질(MGP), 골 시알로단백질(BSP), 오스테오펀(OPN), 오스테오칼신(OCN), 인슐린-유사 성장 인자(IGF-I), 비글리칸, 핵 인자 κ B와 B 리간드의 수용체 활성제(RANKL) 및 I형 프로콜라겐(Pro COL- α 1)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0066] 이와는 다르게, 세포는 바이오세라믹의 영역에서 자연적인 뼈 성장의 속도를 증가시키기 위하여 바이오세라믹에 첨가될 수 있다. 전구체를 바이오세라믹에 첨가하여 자연적인 세포 성장 속도를 가속시킬 수 있다. 적당한 세포는 골아세포, 파골세포, 골세포 및 다능성 줄기 세포를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0067] 임의로, 다른 물질 및 원소를 바이오세라믹에 첨가할 수 있다. 원소 및 물질은 바이오세라믹에 추가의 특징, 특성 또는 외관을 제공하기 위하여 또는 다른 이유에서 첨가할 수 있다. 적당한 원소의 예에는 불화물, 칼슘, 이들의 이온 또는 다른 원소 또는 이온이 포함된다. 다른 적당한 물질의 예에는 중합체, 세라믹 입자, 방사선 비투과성 성분, 금속 및 다른 물질이 포함된다. 다양하게, 바이오세라믹은 세라믹 입자, 불화물, 칼슘 및/또는 방사선 비투과성 물질을 포함할 수 있다.
- [0068] 또다른 대안으로서, 경화 첨가제를 바이오세라믹에 첨가할 수 있다. 적당한 경화제는 광경화성 및 UV-경화성 제제(예컨대, UV-경화성 실란)를 포함한다. 경화제는 바이오세라믹이 더 신속히 경화되게 할 수 있고 더 광범위한 용도로 사용될 수 있게 한다. 예컨대, 바이오세라믹의 페이스트 또는 점성 혼합물은 뼈 또는 치아 부위에 도포된 다음 신속히 경화되어 제자리에서 굳을 수 있다. 이 방법은 결과를 개선시키고 환자 회복 시간을 감소시킬 가능성이 있다.
- [0069] 다른 임의의 첨가제의 예는 성장 억제제, 제약학적 약물, 항염증제, 항생제 및 다른 화학물질, 조성물, 염료 또는 약물을 포함한다. 이들은 바이오세라믹의 다양한 용도에 사용될 수 있다. 예컨대, 성장 억제제는 바이오세라믹이 가장 효과적으로 지속적인 기능을 하도록 원하지 않는 특정 세포의 성장을 막기 위하여 사용될 수 있다. 항생제는 치료 부위 주위에서 감염 가능성을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 제약학적 약물, 항염증제 및 항생제는 염증을 감소시키거나, 출혈을 최소화하거나, 치료를 증대시키거나 또는 다른 목적으로 사용될 수 있다.
- [0070] 바이오세라믹은 광범위한 합성조직(alloplastic) 용도로, 다양한 목적으로, 다양한 용도로 사용될 수 있다. 합성조직은 동일한 개체(자가)로부터, 동일한 종(동종)으로부터 또는 상이한 종(이종)으로부터 유래할 수 있는 천연 바이오물질과 대조적으로 합성 바이오물질을 의미한다. 용도, 목적 또는 의도하는 적용의 요건에 더 양호히 부합하기 위하여 바이오세라믹의 특성을 변화시킬 수 있다. 특성은 부분적으로는 사용되는 젤라틴, 섬유 및 사슬의 배열, 나노입자 형성 범위 및 이것의 화학양론, 및 사용되는 실란 반응물(들)의 유형에 따라 달라진다. 따

라서, 생성되는 바이오세라믹은 광범위한 기계적 특성을 가질 수 있다. 예컨대, 바이오세라믹의 다공도는 사용되는 실란 반응물(들)에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 응고 시간이 길수록 더 다공성인 바이오세라믹이 형성되며, 더 긴 응고 시간은 아미노-함유 실란 반응물(들)에 대한 비-아미노-함유 실란 반응물(들)의 양을 증가 시킴으로써 달성될 수 있다.

[0071] 이들 각종 특성은 바이오세라믹이 광범위한 조직 공학 용도에 사용될 수 있게 한다. 예컨대, 바이오세라믹은 세포, 성장 인자 및 기타 첨가제를 치료 부위로 전달할 수 있는 스캐폴드로 제조될 수 있다. 이것은 뼈, 연골 및 기타 조직을 재생하는 데 사용될 수 있다. 나노 스케일의 미세구조를 사용하여 세포 부착, 성장 및 분화를 촉진할 수 있다. 이와는 다르게, 바이오세라믹을 사용하여 합성조직 이식재를 엔지니어링 하는 데 사용할 수 있다. 따라서, 다수의 자연적인 신체 조직을 대체하거나 또는 증강시키는 데 조직 공학을 이용할 수 있다. 조직은 이들 유형의 구조를 사용하여 재생될 수 있으며 환자에서의 결손을 보상하기 위하여 첨가제가 사용될 수 있다. 자연적인 조직과 바이오세라믹의 빠른 통합을 촉진하는 다른 구조도 또한 효과적으로 사용될 수 있다. 예컨대, 바이오세라믹 구조체는 뼈 내로 이식될 수 있으며 이것은 이후 뼈 재생을 자극하는 역할을 한다. 또다른 실시예로서, 바이오세라믹을 연골 대체물로 이식하여 연골 재생을 자극할 수 있다.

[0072] 바이오세라믹은 의도하는 용도 및 목적에 따라 여러 형태로 제조될 수 있다. 적당한 형태는 고체, 퍼티, 페이스트 및 액체를 포함한다. 바이오세라믹이 고체 형태인 경우, 이것은 예컨대 성형되거나 성형되지 않은 고체, 예비 성형된 고체, 골조 또는 격자 또는 또다른 고체 형태일 수 있다. 바이오세라믹은 다공성 스캐폴드로 형성될 수 있다. 고체 형태는 매우 강성, 강성, 약간 가요성, 연성, 고무질 등일 수 있다. 바이오세라믹은 퍼티일 수 있다. 퍼티 형태인 경우, 치밀 퍼티부터 얇은 퍼티까지의 범위에 속할 수 있다. 바이오세라믹은 페이스트일 수 있다. 페이스트인 경우, 고농도 페이스트 내지 저농도 페이스트 범위에 속할 수 있다. 액체인 경우 매우 점성부터 매우 유동성까지일 수 있다.

[0073] 바이오세라믹이 제조될 수 있는 광범위한 형태로 인하여, 바이오세라믹은 광범위한 용도를 가진다. 바이오세라믹의 용도는 골 이식 물질, 골 시멘트 또는 골 대체물과 같은 골 용도; 치과 임플란트, 충전물, 턱 강화 또는 치아 대체물과 같은 치과적 시술 용도; 관절 대체 용도; 연골 대체 또는 보강 용도; 힘줄 또는 인대 대체 또는 복구 용도; 및 신체 조직 재생의 보조를 비롯한 광범위한 조직 공학 용도를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0074] 바이오세라믹의 한 용도는 신체 내에서 뼈 물질을 대체하는 것이다. 바이오세라믹은 자연적인 뼈와 유사한 특성을 가질 수 있다. 예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 바이오세라믹은 자연적인 뼈와 유사한 모듈러스 강도를 가질 수 있다. 유사한 모듈러스 강도를 갖는 이점은 응력 방패 현상(stress shielding)과 같은 생체역학적 부정합 문제를 최소화할 수 있다는 것이다. 나노인덴테이션(nanoindentation)은 모듈러스 강도 및 경도를 직접적으로 동시에 측정할 수 있는 기계적 마이크로프로브법이다. 상기 테스트법의 해석은 매우 미세한 수준에서 뼈 및 물질의 측정을 가능하게 한다. 나노인덴테이션은 문헌[Ko, C. C. et al., Intrinsic mechanical competence of cortical and trabecular bone measured by nanoindentation and microindentation probes, Advances in Bioengineering ASME, BED-29:415-416(1995)]에서 더 상세히 논의된다. 테스트는 MTS 나노인덴터 XP(미국 미시건주 에덴 프레리 소재 MTS Systems Corporation사에서 입수)를 사용하여 실시할 수 있다. 사용되는 방법은 문헌[Chang M. C. et al., Elasticity of alveolar bone near dental implant-bone interfaces after one month's healing, J. Biomech. 36: 1209-1214(2003)]에 개시된 것과 같을 수 있다.

[0075] 또한, 바이오세라믹 및 각종 자연적인 뼈의 압축 강도를 테스트하고 비교할 수 있다. 바이오세라믹은 자연적인 뼈의 압축 강도에 필적하는 압축 강도를 가질 수 있다. 압축 강도 테스트는 Instron 4204 시험기(미국 메사추세츠주 캔톤 소재 Instron Corporation사에서 입수)를 사용하여 실시할 수 있다. 테스트는 ASTM C39 "Standard Test Method for Compressive Strength of Cylindrical Concrete Specimens"에 따라 실시되며 높이 대 직경 비가 2:1인 원통형 샘플을 사용하는 것을 포함할 수 있다.

[0076] 성형성 바이오세라믹의 제조 방법을 개시한다. 본원에 개시된 바이오세라믹 제조의 주요 공정 단계를 포함하는 흐름도는 도 2 및 3에 도시된다. 반응기는 온도 조절기 및 교반기를 구비한 설비이다. 수산화칼슘, 인산 및 젤라틴의 혼합물을 고도로 교반하면서 함께 혼합한다. 이들 성분들은 제조되는 바이오세라믹을 약화시킬 수 있는 임의의 오염물을 최소화하도록 가능한 순수하여야 한다. 구입하거나 제조한 성분들은 사용 전에 용액 중에 두는 것이 바람직할 것이다. 더 바람직하게는, 성분을 수용액 중에 둔다. 각종 성분은 한꺼번에 첨가되거나 점차로 첨가될 수 있다. 점차로 첨가하는 경우 용액 중의 성분은 연동 펌프와 같은 펌프(예컨대 Masterflex, Cole-Parmer사에서 입수)를 사용하여 첨가할 수 있다.

[0077] 젤라틴은 별도로 첨가하거나(도 2 참조) 또는 별법으로 첨가 전에 다른 성분들 중 하나와 함께 미리 혼합될 수

있다. 젤라틴을 인산과 미리 혼합하여 적어도 부분적으로 젤라틴을 인산화하는 것이 바람직하다(도 3 참조). 이것이 나노결정의 성장 및 분산을 더 양호하게 하는 것으로 밝혀졌다. 젤라틴을 용액으로 용해시키고 인산을 용액에 첨가하거나 또는 젤라틴을 인산에 첨가하고 여기서 용해시킬 수 있는데 후자가 바람직하다. 혼합물의 용해를 돕기 위하여, 온도를 약 35°C 내지 40°C로 조절하고, 첨가 및 용해 동안 혼합물을 교반하였다. 광범위한 젤라틴 농도를 사용할 수 있다. 상기 농도는 약 0.001 mmol 초과, 약 0.01 mmol 초과 또는 약 0.025 mmol 초과인 것이 바람직하다. 상기 농도는 100 mmol 이하, 10 mmol 이하 또는 1 mmol 이하인 것이 바람직하다.

[0078] 젤라틴을 충분히 인산화시킬 수 있기 위하여, 이러한 혼합물은 약간의 시간 동안 계속되어야 한다. 상기 혼합은 약 2시간 이상 동안 계속하는 것이 적당하다. 상기 혼합물은 약 5시간 이상 동안 혼합하는 것이 바람직하다. 혼합물은 약 24시간 미만 동안 계속하는 것이 적당하다. 혼합은 약 18시간 미만 동안 계속하는 것이 바람직하고 약 12시간 미만이 더 바람직하다. 혼합 시간이 불충분하면 소정량의 젤라틴 인산화에 도달하지 못하여 후속 공정에서 잘 분산되지 않은 더 큰 결정이 생성되는 것으로 밝혀졌다. 더 장시간 혼합될 경우, 젤라틴은 다른 성분들과의 반응능을 잃기 시작하여, 추후 공정에서 결정은 더 이상 젤라틴에 의하여 유지되지 않는다. 결정 유지능 및 젤라틴과 수산화인산석회의 배위능은 24 시간 혼합 후 급격히 감소할 때까지 경시적으로 계속하여 감소한다. 얻어지는 중간체 슬러리는 인산화 시간에 따라 상이한 품질 및 겔화 상태를 보이는 것으로 나타났다.

[0079] 제조 후, 칼슘, 인산 및 젤라틴 성분들 (또는 칼슘, 인산화 젤라틴 및 임의로 추가의 인산)을 교반하고 pH 및 온도를 조절하면서 함께 첨가한다. 성분들 스트림을 첨가함에 따라, 공침전이 일어나기 시작한다. 이러한 공침전은 젤라틴 내부에 및/또는 젤라틴 상에 수산화인산석회 나노결정을 형성시킨다. 상태 및 성분 농도는, 계속되는 고속 교반 및 상태 제어로 거대 결정의 성장보다 수산화인산석회의 형성이 계속되도록 유지하는 것이 바람직하다. 고속 교반 하에, 이러한 혼합물은 콜로이드 슬러리를 형성한다.

[0080] 성분들의 첨가 및 교반 동안, 혼합물의 pH는 제어될 수 있다. pH는 약 7.0 초과, 바람직하게는 약 7.5 초과, 더 바람직하게는 약 7.8 초과로 제어하는 것이 적당하다. pH는 약 9.0 미만, 바람직하게는 약 8.5 미만, 더 바람직하게는 약 8.2 미만으로 제어하는 것이 바람직하다. pH는 반응 공정의 성분들을 사용하여 업계에 공지된 수단을 사용하여 제어할 수 있다. 예컨대, pH 제어기(예컨대 Bukert 8280H, Bukert사에서 입수 가능)를 사용하여 pH를 측정하고 각종 성분의 첨가에 사용되는 펌프의 가동을 제어할 수 있다.

[0081] 혼합물의 온도는 또한 성분들의 첨가 동안 및 교반 동안 제어될 수도 있다. 온도는 수조(예컨대, Boekel사에서 입수 가능)를 사용하여 제어하는 것이 바람직하며, 다수의 다른 온도 제어 수단에 의하는 것도 적당하다. 온도는 약 30°C 초과, 바람직하게는 약 34°C 초과, 더 바람직하게는 36°C 초과로 제어하는 것이 적당하다. 온도는 약 48°C 미만, 바람직하게는 약 45°C 미만, 더 바람직하게는 약 40°C 미만으로 제어하는 것이 적당하다. 지나치게 낮은 온도에서는, 양호한 결정 성장을 유도하기 위한 에너지가 불충분하다. 지나치게 높은 온도에서는, 결정이 소정 크기보다 크게 성장한다.

[0082] 공침전은 공업적 제조에 용이하게 적용 및 적응 가능한 저비용의 간단한 공정을 특징으로 한다. 또한, 공침전으로 제조되는 수산화인산석회 결정은 일반적으로 매우 작은 크기, 낮은 결정화도 및 높은 표면 활성의 이점을 가진다. 이로서 바이오세라믹은 다수의 상이한 요구에 부합할 수 있다.

[0083] 적절히 제어된다면, 공침전으로 수산화인산석회 나노결정의 균일한 분산액이 얻어진다. 수산화인산석회 나노결정의 성장 및 형성을 가능하게 하기 위하여 칼슘 및 인산염이 충분한 양으로 존재하는 것이 적당하다. (유리 인산염 및/또는 인산화 젤라틴으로서) 존재하는 인산염의 몰수에 대한 칼슘의 몰수의 비는 바람직하게는 약 1.5 내지 약 2.0, 더 바람직하게는 약 1.6 내지 약 1.75, 가장 바람직하게는 약 1.65 내지 약 1.70이다. 형성되는 나노결정은 침상형, 판형 또는 다른 결정 형상일 수 있다. 형성되는 수산화인산석회는 침상형인 것이 바람직하다.

[0084] 모든 성분들을 공침전 반응에 첨가한 후에, 교반을 중지한다. 수산화인산석회-젤라틴 슬러리는 과량의 물을 제거하기 위한 원심분리에 의하여 농축될 수 있다. 이후, 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드 잔류물을 알콜 중에 0.1 대 100(원심분리 동안 알콜 대 제거되는 물), 바람직하게는 1:1의 비로 재현탁시킨 다음 원심분리하여 알콜 중 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드 잔류물을 얻는다. 알콜은 직쇄형 또는 분지형 C₁-C₄ 알콜(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올), C₂-C₄ 디올 및 폴리비닐 알콜일 수 있다. 알콜은 메탄올을 포함하는 것이 바람직하다. 이와는 다르게, 글리세린을 알콜 대신 또는 알콜과 함께 사용할 수 있다.

[0085] 상기 형성 방법은 가수분해 및 축합을 포함하는 졸-겔 반응을 기초로 한다. 중요하게는, 상기 방법은 업계에 공지된 다른 방법이 필요로 하는 것과 같은 분말 건조 공정을 필요로 하지 않으나, 소정 생물 및 처리 조건에

따라 무수 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드가 바람직할 수 있다. 알콜 중 수산화인산석회-젤라틴 콜로이드 잔류 물을 고속 교반기 및 온도 조절기를 구비한 설비, 또다른 반응 플라스크로 옮긴다. 하나 이상의 졸-겔, 예컨대 실란, 반응물 및 임의로 1 이상의 비활성 충전제 및/또는 기타 첨가제를 약 -30℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서 격렬히 교반하면서 플라스크에 첨가한다. 교반을 중지한 후, 혼합물을 충분한 시간 응고시키는데, 상기 응고 시간은 예컨대 약 1분 내지 약 1시간 범위, 바람직하게는 약 1분 내지 약 30분 범위일 수 있다. 바람직하게는, 졸-겔, 예컨대 실란, 반응물(들)은 1 이상의 아미노-함유 실란 화합물을 포함하며 젤라틴:졸-겔 반응물(들) 비는 바이오세라믹 제품의 소정 기계적 강도에 따라 약 10 내지 약 0.1 범위이다.

[0086] 1 이상의 졸-겔 반응물은 바이오세라믹의 소정 특성 및 다른 성분들의 농도에 따라 다양한 양으로 첨가될 수 있다. 졸-겔 반응물(들)은 직접 첨가되거나 또는 더 바람직하게는 수용액 또는 혼합물로서 첨가된다. 상기 양은 소정 특성을 갖는 바이오세라믹을 얻는 것을 보조할 수 있도록 선택된다. 졸-겔 반응물(들)은 모두 한번에 또는 일정 시간에 걸쳐 다른 성분들에 첨가될 수 있다. 상기 소개한 바와 같이, 1 이상의 졸-겔 반응물은 아미노-함유 실란 반응물을 포함하는 것이 바람직하다. 즉, 비-아미노-함유 실란 반응물(들)의 혼입은 졸-겔 반응을 느리게 하고 더 다공성이고 더 취급이 용이한 바이오세라믹을 생성시킨다.

[0087] 응고 후, 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 바이오물질로부터 물을 제거할 수 있다. 예컨대, 물은 (a) 실온 및 대기압에서(온도 및 습도에 따라 약 2시간 내지 약 12시간이 걸릴 수 있음), (b) 물을 더 신속히 제거하기 위하여 고온 및 대기압에서, (c) 당업자가 이해하는 바와 같이 건조제로서 예컨대 CO₂와 같은 초임계 유체를 사용하여 초임계 조건 하에, 또는 (d) 감압하에 건조제를 포함하는 폐쇄 공간을 이용하여 제거될 수 있다. 충분한 이온교환, 이중중류수를 사용하여 건조 전에 바이오세라믹 나노복합체를 세정할 수 있다.

[0088] 제품 또는 형상을 습윤 바이오세라믹(건조 전)으로부터 형성하거나 또는 상기 바이오세라믹을 형상으로 성형하는 일 없이 건조시킬 수 있다. 습윤 물질 또는 습윤 형상은 추후 사용을 위해 저장되거나 또는 건조될 수 있다. 바이오세라믹은 통상의 대기 중에서 안정하므로 습윤 또는 건조된 성형 또는 비성형 바이오세라믹은 추후 사용을 위해 저장될 수 있다. 또한, 상기 비성형 및 비성형 바이오세라믹으로부터 제품을 커팅 또는 성형할 수 있다.

[0089] 임의로, 앞에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 다른 성분들 또는 첨가제를 바이오세라믹에 첨가할 수 있다. 성분들은 공정 동안 및 초기 단계로부터 최종 단계까지의 임의의 단계에서 첨가될 수 있다. 또한, 습윤되거나 또는 건조되거나, 성형되지 않거나 또는 성형되거나, 다른 성분들을 최종 바이오세라믹에 첨가할 수 있다.

[0090] 또다른 측면에서는, 본원에 개시된 수산화인산석회-젤라틴 물질을 건조시키고 이어서 1 이상의 졸-겔, 예컨대 실란, 본원에 개시된 바와 같은 반응물(들)과 혼합할 수 있다. 예컨대 외과 수술 동안과 같이 시간이 중요한 경우 건조된 수산화인산석회-젤라틴 물질을 사용하는 공정은 바이오세라믹 제조 시간을 최소화하는 이점이 있다.

[0091] 또다른 측면에서, 가수분해 및 축합을 포함한 졸-겔 반응을 사용하는 졸-겔계 수산화인산석회-콜라겐 바이오세라믹의 제조 방법이 고려되며, 상기 방법은 졸-겔 반응을 사용하는 졸-겔계 수산화인산석회-젤라틴 바이오세라믹의 제조 방법과 유사하다.

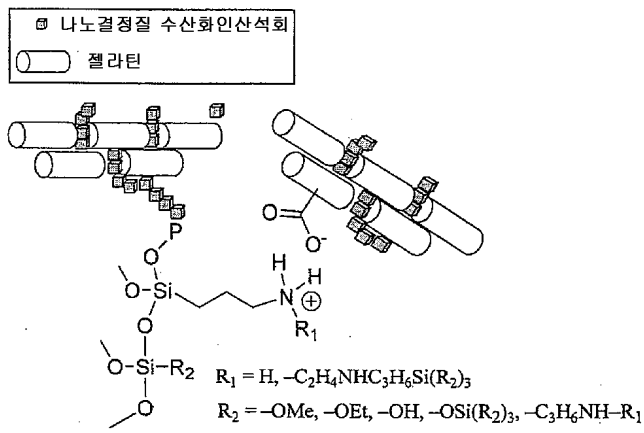
[0092] 또다른 측면에서는, 작용성 GEMOSOL은 "이중 캡슐화" 기술을 사용하여 합성될 수 있으며, 여기서 단백질, 성장 인자, 활성 약물 및 살아있는 세포를 포함하나 이에 한정되지 않는 포획된 제제는 GEMOSOL 물질 내에 포획될 수 있다. 이중 캡슐화 측면은 GEMOSOL 아키텍처 내부의 구형 멤브레인을 의미하며, 여기서 상기 멤브레인 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), GEMOSOL 또는 이의 조합을 포함한다.

[0093] * * *

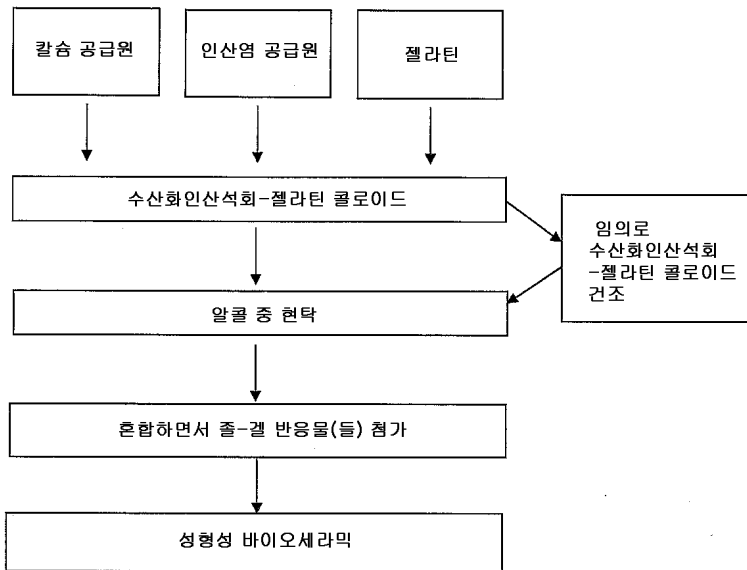
[0094] 따라서, 본 발명은 본원에서 본 발명의 특정 측면, 특징 및 예시적 실시양태를 참조하여 개시되었으나, 본 발명의 용도는 이에 한정되는 것이 아니라 흡착된 거대분자 및 거대분자 응집체의 (화학적 및 물리적) 분자 결합에서 흡착-유도된 장력에서 유래하는 다수의 다른 측면, 특징 및 실시양태를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 이하 개시되는 청구범위는 본 발명의 사상 및 범위 내의 모든 이러한 측면, 특징 및 실시양태를 포함하는 것으로 광범위하게 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

