(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0124550
(43) 공개일자 2014년10월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/30 (2006.01) *A61L 27/28* (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01) *A61L 27/34* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0042211
(22) 출원일자 2013년04월17일
심사청구일자 2013년04월17일

(71) 출원인
한국기계연구원
대전광역시 유성구 가정북로 156 (장동)
(72) 발명자
한병동
경남 창원시 성산구 삼정자로 79, 116동 702호 (성주동, 유니온빌리지)
박동수
경남 창원시 성산구 대암로 22, 107동 902호 (남양동, 우성아파트)
윤운하
경남 창원시 성산구 외리로34번길 13, 107동 302호 (성주동, 한림푸르지오)
(74) 대리인
김정수

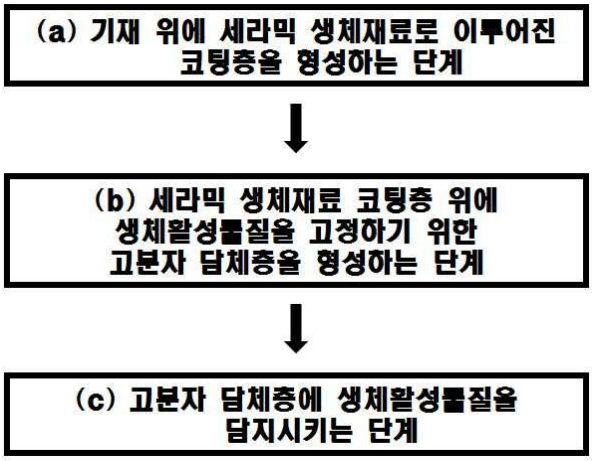
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법, 이에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층, 상기 코팅층을 포함하는 임플란트**

(57) 요 약

본 발명은 본 발명은 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법, 이에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층, 상기 코팅층을 포함하는 임플란트에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 (a) 기재 위에 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계; (b) 상기 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층 위에 생체활성물질을 고정하기 위한 고분자 담체층을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 고분자 담체층에 생체활성물질을 담지시키는 단계를 포함하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법, 이에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층, 상기 코팅층을 포함하는 임플란트에 대한 것이다. 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법에 의하면 임플란트 기재 상에 에어로졸 데포지션 등을 통해 골유착을 촉진할 수 있는 적당한 표면 거칠기를 가져 생체친화성이 우수한 세라믹 생체재료 코팅층을 형성할 있고, 상기 세라믹 생체재료 코팅층 상에 드롭 캐스팅 등의 매우 간단한 공정으로 생체활성물질이 고정화된 고분자 담체층을 형성할 수 있으며, 이와 같이 형성된 임플란트 표면처리용 코팅층은 콜라젠 등으로 이루어진 담체층과 이에 담지되어 주변 조직으로 지속적으로 방출되는 골 형성 단백질(BMP) 등의 생체활성물질의 상승 작용에 의해 임플란트 시술시 주변 조직 세포의 분화 및 증식을 촉진하여 종래보다 단기간 내에 골유착을 달성할 수 있기 때문에 전술한 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층은 임플란트 시술에 따른 치료 효과를 현저히 향상시킬 수 있어 치과용 임플란트는 물론 인공 고관절(人工股關節) 등뼈/관절 치료용 임플란트에 포함되어 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 PNK3340
부처명 지식경제부
연구관리전문기관 산업기술연구회
연구사업명 주요사업
연구과제명 신성장동력기반분말소재신기술개발및보급사업(3/5)
기 여 율 1/1
주관기관 한국기계연구원부설재료연구소
연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 기재 위에 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계;

(b) 상기 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층 위에 생체활성물질을 고정하기 위한 고분자 담체층을 형성하는 단계; 및

(c) 상기 고분자 담체층에 생체활성물질을 담지시키는 단계를 포함하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 단계 (a)의 코팅층은 에어로졸 데포지션(aerosol deposition, AD), 스핀 코팅(spin coating), 딥 코팅(dip coating), 닥터 블레이드(doctor blade), 건식 디핑(dry dipping), 수열(hydro thermal) 반응, 졸겔(sol-gel)법, 스프레이법(plasma spraying) 또는 이온빔 증착법(ion beam deposition)을 통해 형성되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 단계 (a)의 코팅층은 에어로졸 데포지션(aerosol deposition, AD)을 통해 형성되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 세라믹 생체재료는 수산화아파타이트(HA, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), 제3인산칼슘(TCP, $Ca_3(PO_4)_2$), 옥타인산칼슘(OCP, $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$) 및 옥타인산칼슘(4CP, $Ca_4O(PO_4)_2$)으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 세라믹 생체재료는 수산화아파타이트(HA, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$)인 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 단계 (b)의 고분자 담체층은 드롭 캐스팅(drop casting), 스핀 코팅(spin coating), 딥 코팅(dip coating), 잉크젯 프린팅(ink-jet printing), 스크린 프린팅(screen printing), 닥터 블레이드(doctor blade) 또는 도장법(stamp method)을 통해 형성되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 단계 (b)의 고분자 담체층은 드롭 캐스팅(drop casting)을 통해 형성되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 고분자 담체층은 자기 조립(self-assembly) 또는 전기방사(electrospinning)에 의해 형성된 섬유상의 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 고분자 담체층은 콜라젠(collagen), 젤라틴(gelatin), 피브린(fibrin), 키토산(chitosan), 헤파린(heparin), 폴리락트산(PLA) 및 폴리글리콜산(PGA)으로 이루어진 군에서 선택되는 생분해성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 고분자 담체층은 콜라젠(collagen)을 포함하는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 단계 (c)에서 생체활성물질은 드롭 캐스팅(drop casting), 스핀 코팅(spin coating), 딥 코팅(dip coating), 잉크젯 프린팅(ink-jet printing), 스크린 프린팅(screen printing), 닥터 블레이드(doctor blade) 또는 도장법(stamp method)을 통해 고분자 담체층에 담지되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 단계 (c)의 고분자 담체층은 드롭 캐스팅(drop casting)을 통해 형성되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 생체활성물질은 골 형성 단백질(Bone Morphogenetic Proteinh, BMP), 항생제, 폴리뉴클레오타이드 및 항암제로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 생체활성물질은 BMP-2 또는 BMP-7인 것을 특징으로 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 제조방법에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층.

청구항 16

금속 기재 및 상기 금속 기재 상에 형성된 제15항에 기재된 임플란트 표면처리용 코팅층을 포함하는 임플란트.

청구항 17

제16항에 있어서, 금속 기재는 티타늄(Ti), 티타늄 합금, 스테인리스강 또는 Co-Cr 합금으로 이루어진 것을 특징으로 하는 임플란트.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법, 이에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층, 상기 코팅층을 포함하는 임플란트에 대한 것으로서, 보다 상세하게는, 세라믹 생체재료 코팅층, 고분자 담체층 및 상기 담체층에 담지된 생체활성물질을 포함하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법, 이에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층, 상기 코팅층을 포함하는 임플란트에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 임플란트(implant)란, 상실된 인체 조직을 회복시킬 수 있도록 체내에 이식되는 기구의 통틀어 일컫는 용어로서, 치과용 임플란트로는 상실된 치근을 대신해 치조골에 매식되는 인공 치근을, 뼈/관절 치료용 임플란트로서는 인공 고관절(人工股關節) 등을 예로 들 수 있다.

[0003] 이러한 임플란트는 알루미나 또는 지르코니아와 같은 생체용 세라믹 소재로 이루어지기도 하지만, 금속 소재로 형성되는 경우가 현재로서는 대부분이며, 그 중에서도 티타늄(Ti)이나 그 합금이 임플란트 소재의 주류를 이루고 있다.

[0004] 이와 같이 티타늄 합금 등의 금속 재질을 가지는 임플란트는 안정되고 튼튼하긴 하지만, 생체와 어떠한 반응도 하지 않는 생체 불활성(bioinert)의 성질을 가져 주변 조직에 대해 이질 재료인 상태를 유지하기 때문에, 경우에 따라서는 높은 비용과 많은 고통을 수반하는 재수술의 우려가 높다는 단점을 가진다.

[0005] 상기한 문제점을 해결하기 위해 인체 친화적인 생체 활성(bioactive)을 가지면서 충분한 강도를 갖는 수산화아파타이트(hydroxyapatite, HA)나 제3인산칼슘(tricalcium phosphate, TCP) 등의 인산칼슘계 세라믹 재료로 금속 소재 표면을 코팅하여 생체친화성을 향상시킨 임플란트가 출현하였다.

[0006] 하지만, 상기한 코팅층을 구비한 임플란트라고 하더라도 임플란트와 주변 조직과의 계면에 뼈를 형성시키는 골유착(osseointegration)을 만족할만한 수준으로 신속히 달성하지는 못하고 있는 실정이다.

[0007] 이에, 임플란트 주변의 세포를 조골세포로 분화시켜 골유착을 촉진할 목적으로 골 형성 단백질(Bone Morphogenetic Protein, BMP) 등의 생체활성물질을 표면에 포함하는 임플란트 등이 알려졌으나, 임플란트 시술 후 단시간 내에 상기 생체활성물질이 주변 조직으로 흡수되어 버리는 문제가 생겨 당초 기대한 만큼의 효과를 거두지 못하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 임플란트 시술시 주변 조직 세포의 분화 및 증식을 촉진하여 종래보다 단기간 내에 골유착이 일어나게 하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법, 이에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층, 상기 코팅층을 포함하는 임플란트를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 기술적 과제를 달성하기 위해, 본 발명은 (a) 기재 위에 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계; (b) 상기 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층 위에 생체활성물질을 고정하기 위한 고분자 담체층을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 고분자 담체층에 생체활성물질을 담지시키는 단계를 포함하는 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법을 제안한다.

[0010] 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조된 임플란트 표면처리용 코팅층을 제안한다.

[0011] 또한, 본 발명은 상기 표면처리용 코팅층을 포함하는 임플란트를 제안한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법에 의하면 임플란트 기재 상에 에어로졸 데포지션 등을 통해 골유착을 촉진할 수 있는 적당한 표면 거칠기를 가져 생체친화성이 우수한 세라믹 생체재료 코팅층을 형성할 있고, 상기 세라믹 생체재료 코팅층 상에 드롭 캐스팅 등의 매우 간단한 공정으로 생체활성물질이 고정화된 고분자 담체층을 형성할 수 있으며, 이와 같이 형성된 임플란트 표면처리용 코팅층은 콜라젠 등으로 이루어진 담체층과 이에 담지되어 주변 조직으로 지속적으로 방출되는 골 형성 단백질(BMP) 등의 생체활성물질의 상승 작용에 의해 임플란트 시술시 주변 조직 세포의 분화 및 증식을 촉진하여 종래보다 단기간 내에 골유착을 달성할 수 있기 때문에 전술한 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층은 임플란트 시술에 따른 치료 효과를 현저히 향상시킬 수 있어 치과용 임플란트는 물론 인공 고관절(人工股關節) 등뼈/관절 치료용 임플란트에 포함되어 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층 제조방법의 단계별 공정 흐름도이다.

도 2은 실시예 및 비교예 2-4에서 제조된 시편에 대해 푸리에 변환 적외선 분광 분석(FT-IR) 결과이다.

도 3(a) 내지 도 3(e)는 각각 실시예, 비교예 1, 비교예 2, 비교예 3 및 비교예 4에서 제조된 시편 표면에 대한 세포 부착(cell attachment) 실험에 따른 시편 표면에서의 세포 부착 양상을 보여주는 주사전자현미경(SEM) 사진이다.

도 4는 실시예 및 비교예 1 내지 4에서 제조된 시편 표면에서의 세포 증식력 확인을 위한 MTS assay 결과이다.

도 5은 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 시편 표면에서의 세포 분화력 확인을 위한 ALP 활성도 측정 결과이다.

도 6는 실시예 및 비교예 4에서 제조된 시편 표면에서의 시간 경과에 따른 BMP 방출 양상 측정 결과이다.

도 7은 실시예 및 비교예 4에서 제조된 시편 표면에서의 BMP 항체를 이용한 면역형광 실험 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0015] 해당 제조방법의 단계별 공정 흐름도를 나타내는 도 1에 도시한 바와 같이, 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층 제조방법은 (a) 기재 위에 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계; (b) 상기 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층 위에 생체활성물질을 고정하기 위한 고분자 담체층을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 고분자 담체층에 생체활성물질을 담지시키는 단계를 포함하며, 이하에서 상기 각 단계에 대해 상세히 설명한다.

[0016] 상기 단계 (a)는 티타늄 합금 등으로 이루어진 임플란트 기재 위에 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계로서 상기 코팅층을 형성하는 다양한 방법에 대해서는 이하에서 상세히 설명한다.

[0017] 에어로졸 데포지션(aerosol deposition, AD)을 이용해 상기 세라믹 생체재료 코팅층을 형성할 경우에는, 진공챔버에서 세라믹 생체재료 입자를 임플란트 기재 상에 분무해 입자와 기판 사이의 강한 충돌에 의하여 코팅층을 형성하게 된다. 이와 같이 형성된 코팅층은 나노 입도를 가지는 결정 입자와 비정질상이 혼재된 미세 구조를 나타내는데, 이러한 코팅층의 생체 친화성 및 체내 안정성을 보다 향상시키기 위해 코팅층 형성 후에 필요에 따라 로(furnace)에서 열처리하거나 상기 열처리 보다 낮은 온도에서 수열 처리하는 단계를 추가로 수행하여 세라믹 생체재료의 결정성을 향상시킬 수 있다.

[0018] 세라믹 생체재료 분말로부터 형성된 슬러리를 이용해 상기 세라믹 생체재료 코팅층을 형성할 경우에는, 상기 슬러리를 스핀 코팅(spin coating), 딥 코팅(dip coating), 닥터 블레이드(doctor blade) 등의 공지의 용액 코팅법으로 임플란트 기재 상에 도포한 후 건조하는 과정을 거쳐 본 단계를 수행할 수 있으며, 이때, 보다 균일한 코팅층 두께의 형성 및 코팅층 두께 조절이 필요하다면 상기한 코팅 과정을 복수 회 실시할 수 있고, 필요에 따라서는 해당 세라믹 생체재료의 분해 온도 미만의 온도에서 열처리하는 단계를 추가로 수행할 수 있다.

[0019] 본 단계를 수행하기 위한 또 다른 방법으로는, 임플란트 기재를 세라믹 생체재료의 분말에 건식 디핑(dry dipping)한 상태에서 가열하여 임플란트의 금속 기재가 용융되면서 임플란트 기재의 표면에 세라믹 생체재료가 코팅되도록 하는 방법이 있다.

[0020] 또한, 수열(hydro thermal) 반응을 이용해 본 단계를 수행하는 것도 가능한데, 이는 세라믹 생체재료를 염산 등의 산 수용액에 용해시켜 얻어진 용액에 임플란트 기재를 투입한 후 수열 반응을 일으켜 세라믹 생체재료를 임플란트 기재 표면에 코팅하는 방법이다.

[0021] 그리고, 졸겔(sol-gel)법을 이용해 본 단계에 따른 코팅층을 형성할 수도 있는데, 구체적으로, 임플란트 기재 상에 형성하고자 하는 세라믹 생체재료의 전구체에 해당되는 물질이 포함된 졸 용액에 임플란트 기재를 침지시킨 후, 숙성, 건조 및 열처리하는 단계를 수행하여 세라믹 생체재료 코팅층을 형성하는 방법이다.

[0022] 그 밖에 플라스마 스프레이법(plasma spraying), 이온빔 증착법(ion beam deposition) 등을 이용할 수 있다.

[0023] 그러나, 전술한 코팅 방법들 중에서 임플란트 기재와 높은 계면 접착력을 가지고 치밀화된 코팅층의 형성이 가능할 뿐만 아니라 골유착을 촉진할 수 있는 적당한 표면 거칠기를 조성할 수 있는 에어로졸 데포지션이 가장 바람직하다.

[0024] 한편, 본 단계 (a)에서 코팅층 형성을 위해 사용되는 세라믹 생체재료는 생체 활성(bioactivity)을 가지는 재료 중 수산화아파타이트(HA, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), 제3인산칼슘(TCP, $Ca_3(PO_4)_2$), 옥타인산칼슘(OCP, $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$), 옥타인산칼슘(4CP, $Ca_4O(PO_4)_2$) 등의 인산칼슘계 물질이 바람직하며, 그 중에서도 뼈나 치아의 주성분과 매우 유

사하며 생체친화성이 매우 우수한 수산화아파타이트가 더욱 바람직하다.

[0025]

[0026] 상기 단계 (b)는 단계 (a)에서 형성된 세라믹 생체재료 코팅층 위에 생체활성물질을 고정하기 위한 고분자 담체층을 형성하는 단계로서 후술할 생체활성물질을 담지하는 역할뿐만 아니라 그 자체가 골전도(osteoconduction)를 향상시켜 골유착을 촉진시키는 역할을 하는 고분자 담체층을 형성하는 단계이다.

[0027] 본 단계 (b)는 담체층을 이루는 고분자 물질이 포함된 용액을 이용해 드롭 캐스팅(drop casting), 스핀 코팅(spin coating), 딥 코팅(dip coating), 잉크젯 프린팅(ink-jet printing), 스크린 프린팅(screen printing), 닥터 블레이드(doctor blade), 도장법(stamp method) 등을 통해 세라믹 생체재료 코팅층의 표면에 고분자 담체층을 물리적으로 코팅하거나 세라믹 생체재료 코팅층과 고분자 담체층이 화학적으로 결합되도록 세라믹 생체재료 코팅층의 표면을 실란 커플링제 등을 이용해 개질한 후에 이를 해당 고분자 물질이 포함된 용액과 반응시켜 화학적으로 코팅함으로써 수행될 수 있다.

[0028] 하지만, 상기에서 언급한 다양한 고분자 담체층 형성 방법 중에서도 드롭 캐스팅을 이용한 코팅법이 다른 방법과 비교해 코팅 기술 및 장비가 간단하여 경제성이 우수하며, 복잡한 형태에 코팅에도 적용 가능하고, 비교적 두꺼운 코팅층 제조가 가능하고, 코팅층의 두께 조절이 용이하며, 코팅층을 이루는 재료를 다양하게 조절할 수 있다는 점을 고려할 때 가장 바람직하다.

[0029] 나아가, 상기 고분자 담체층은 이를 이루는 고분자 물질이 섬유(fiber) 형태를 가지면서 세라믹 생체재료 코팅층 표면의 요(凹)부와 철(凹)부에 골고루 분포된 미세구조를 가지는 것이 바람직한데, 이는 담체층에 담지되는 생체활성물질이 담체층에 보다 견고하게 고정되어 체내에서 일정 방출 속도를 가지고 지속적으로 주변 조직으로 방출될 수 있도록 하는데 있어서 효과적이기 때문이다. 이와 같이 고분자 물질이 섬유 형태를 가지는 담체층을 형성하기 위한 방법으로는, 콜라젠(collagen)과 같이 자기 조립(self-assembly) 특성을 가지는 고분자 물질이 포함된 용액을 제조한 후 자기 조립이 일어나도록 숙성시킨 후 이를 이용해 드롭 캐스팅을 비롯한 전술한 코팅법을 이용해 고분자 담체층을 형성시키는 방법, 고분자 물질이 포함된 용액을 상기 세라믹 생체재료 코팅층 상에 전기방사(electrospinning)하여 고분자 담체층을 형성시키는 방법 등을 예로 들 수 있다.

[0030] 한편, 상기 고분자 담체층은 콜라젠(collagen), 젤라틴(gelatin), 피브린(fibrin), 키토산(chitosan), 헤파린(heparin), 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA) 등의 생분해성 고분자로 이루어지는 것이 바람직하며, 그 중에서도 인체 골조직에서 수산화아파타이트 성분 다음으로 많이 존재하는 중요한 성분으로서 포유동물 세포의 초기 부착이나 증식에 필수적인 콜라젠으로 이루어지는 것이 가장 바람직하다.

[0031] 상기 단계 (c)는 단계 (b)에서 형성된 고분자 담체층에 생체활성물질을 담지시키는 단계로서, 골유도(osteoinduction)에 의한 골유착 촉진 등 임플란트 주변의 조직 재생 및 치료 효과 증진, 생체 친화성이나 생체적합성 등의 개선 등의 목적을 위해 고분자 담지층에 1종 이상의 생체활성물질을 담지하는 단계이다.

[0032] 본 단계 (c)는 생체활성물질이 포함된 용액을 이용해 담체층 상에 드롭 캐스팅(drop casting), 스핀 코팅(spin coating), 딥 코팅(dip coating), 잉크젯 프린팅(ink-jet printing), 스크린 프린팅(screen printing), 닥터 블레이드(doctor blade), 도장법(stamp method)을 통해 수행될 수 있다. 한편, 상기 다양한 담지 방법 중에서도 드롭 캐스팅을 이용한 방법이 여타 방법에 비해 코팅 기술 및 장비가 간단하여 경제성이 우수하며, 복잡한 형태에 코팅에도 적용 가능하고, 비교적 두꺼운 코팅층 제조가 가능하고, 코팅층의 두께 조절이 용이하며, 코팅층을 이루는 재료를 다양하게 조절할 수 있어서 가장 바람직하다.

[0033] 그리고, 상기 생체활성물질은 골 형성 단백질(Bone Morphogenetic Proteinh, BMP), 항생제, 폴리뉴클레오타이드, 항암제 등 임플란트 표면에 도포되어 사용될 수 있는 생리 활성을 가지는 공지의 물질이기

만 하면 특별히 제한되지 않으나, BMP-2, BMP-7, TGF-β1, βFGF, VEGF, IGF-1, PDGF, PTH, MEPE, OGP, 펩타이드 등 임플란트 분야에서 널리 사용되고 있는 생체활성물질인 것이 좀 더 바람직하다.

[0034] 상기에서 상세히 설명한 임플란트 표면처리용 코팅층의 제조방법에 의하면 임플란트 기재 상에 에어로졸 데포지션 등을 통해 골유착을 촉진할 수 있는 적당한 표면 거칠기를 가지는 세라믹 생체재료 코팅층을 형성하고, 상기 세라믹 생체재료 코팅층 상에 드롭 캐스팅 등의 매우 간단한 공정으로 생체활성물질이 고정화된 고분자 담체층을 형성할 수 있으며, 이와 같이 형성된 임플란트 표면처리용 코팅층은 콜라젠 등으로 이루어진 담체층과 이에 담지되어 주변 조직으로 지속적으로 방출되는 골 형성 단백질(BMP) 등의 생체활성물질의 상승 작용에 의해 세포 부착(cell attachment), 세포 증식(cell proliferation) 및 세포 분화(cell differentiation)에 있어서 우수하고, 그에 따라 골유착이 촉진되어 임플란트 시술에 따른 치료 효과를 현저히 향상시킬 수 있다.

[0035] 구체적으로, 상기 임플란트 표면처리용 코팅층은 치과용 임플란트는 물론 인공 고관절(人工股關節), CHS(Compression Hip Screw), DHS(Dynamic Hip Screw), 수내정(髓內釘), 인공골두(人工骨頭) 등의 뼈/관절 치료용 임플란트의 표면 코팅층으로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0036] 예를 들어, 치과용 임플란트 시스템에 있어서 상실된 치근을 대신해 치조골에 매식되어 전체 임플란트 시스템을 고정하는 역할을 하며, Ti-15Zr-4Nb-4Ta, Ti-6Al-4V 등의 티타늄 합금, 스테인리스강, Co-Cr 합금 등의 소재로 이루어지는 픽스츄어(fixture)의 표면을 상기 본 발명에 따른 임플란트 표면처리용 코팅층을 이용해 피복할 수 있다.

[0037] 아래에서 본 발명에 대해 실시예를 기초로 하여 상세하게 설명한다. 제시된 실시예는 예시적인 것으로 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아니다.

[0038] <실시예>

[0039] 에어로졸 데포지션을 이용해 수산화아파타이트(HA) 코팅층을 티타늄(Ti) 기판 상에 형성한 후, 드롭 캐스팅을 통해 상기 HA 코팅층 상에 콜라젠 담체층을 형성하고, 역시 드롭 캐스팅을 통해 BMP-2를 상기 담체층에 담지시킴으로써 Ti 기판 상에 임플란트 표면처리용 코팅층을 형성하였다.

[0040] 구체적으로, 수산화아파타이트(HA) 분말을 분말 챔버에 장입하고, 10㎜×10㎜×0.5㎜의 규격을 가지는 Ti 기판을 증착 챔버에 설치하고 증착 챔버 내부를 진공 분위기로 조성한 후, 30 L/min의 유량으로 분말 챔버로 투입되는 산소(O_2) 기체를 캐리어 가스로 이용해 HA 분말을 직경 25㎜의 노즐로 4 ㎜/s의 스캔 속도로 증착 챔버에 장착된 상기 Ti 기판 위로 분사하여 HA 코팅층을 형성하였다. 다음으로, 0.1M 아세트산 수용액 100ml에 콜라젠 40mg을 용해시켜 콜라젠 용액을 제조한 후, 상기 콜라젠 용액 내에서 콜라젠 섬유의 자기 조립을 유도하기 위해 37℃ 하에서 12시간 동안 방치한 후, 세척 및 원심분리 과정을 거쳐 얻어진 용액을 이용해 HA 코팅층 상에 드롭 캐스팅하여 콜라젠 담체층을 형성하였다. 그리고나서, 200 ng/ml의 농도의 BMP-2 수용액으로 상기 콜라젠 담체층 상에 드롭 캐스팅을 실시해 콜라젠 담체층에 BMP-2를 담지시킴으로써 Ti 기판 상에 임플란트 표면처리용 코팅층이 형성되어 있는 시편을 제조하였다.

[0041] <비교예 1>

[0042] 코팅층의 형성은 물론 어떠한 표면 처리도 수행하지 않은 10㎜×10㎜×0.5㎜의 규격을 가지는 Ti 기판을 준비하였다.

[0043] <비교예 2>

[0044] 에어로졸 데포지션에 의해 형성된 HA 코팅층이 구비된 Ti 기판을 준비하였다.

[0045] 즉, 수산화아파타이트(HA) 분말을 분말 챔버에 장입하고, 10㎜×10㎜×0.5㎜의 규격을 가지는 Ti 기판을 증착 챔버에 설치하고 증착 챔버 내부를 진공 분위기로 조성한 후, 30 L/min의 유량으로 분말 챔버로 투입되는 산소

(O_2) 기체를 캐리어 가스로 이용해 HA 분말을 직경 25㎜의 노즐로 4 ㎜/s의 스캔 속도로 증착 챔버에 장착된 상기 Ti 기판 위로 분사하여 Ti 기판 상에 HA 코팅층이 형성되어 있는 시편을 제조하였다.

[0046] <비교예 3>

[0047] 에어로졸 데포지션에 의해 형성된 HA 코팅층 및 드롭 캐스팅을 통해 상기 HA 코팅층 상에 형성된 콜라젠층을 구비한 Ti 시편을 제조하였다.

[0048] 즉, 수산화아파타이트(HA) 분말을 분말 챔버에 장입하고, 10㎜×10㎜×0.5㎜의 규격을 가지는 Ti 기판을 증착 챔버에 설치하고 증착 챔버 내부를 진공 분위기로 조성한 후, 30 L/min의 유량으로 분말 챔버로 투입되는 산소(O_2) 기체를 캐리어 가스로 이용해 HA 분말을 직경 25㎜의 노즐로 4 ㎜/s의 스캔 속도로 증착 챔버에 장착된 상기 Ti 기판 위로 분사하여 HA 코팅층을 형성하였다. 다음으로, 0.1M 아세트산 수용액 100ml에 콜라젠 40mg을 용해시켜 콜라젠 용액을 제조한 후, 상기 콜라젠 용액 내에서 콜라젠 섬유의 자기 조립을 유도하기 위해 37℃ 하에서 12시간 동안 방치한 후, 세척 및 원심분리 과정을 거쳐 얻어진 용액을 이용해 HA 코팅층 상에 드롭 캐스팅하여 콜라젠층을 형성하였다.

[0049] <비교예 4>

[0050] 에어로졸 데포지션에 의해 형성된 HA 코팅층 및 드롭 캐스팅을 통해 상기 HA 코팅층 상에 분산된 BMP-2 입자를 가지는 Ti 시편을 제조하였다.

[0051] 즉, 수산화아파타이트(HA) 분말을 분말 챔버에 장입하고, 10㎜×10㎜×0.5㎜의 규격을 가지는 Ti 기판을 증착 챔버에 설치하고 증착 챔버 내부를 진공 분위기로 조성한 후, 30 L/min의 유량으로 분말 챔버로 투입되는 산소(O_2) 기체를 캐리어 가스로 이용해 HA 분말을 직경 25㎜의 노즐로 4 ㎜/s의 스캔 속도로 증착 챔버에 장착된 상기 Ti 기판 위로 분사하여 HA 코팅층을 형성하였다. 다음으로, 200 ng/ml의 농도의 BMP-2 수용액으로 드롭 캐스팅을 해서 상기 HA 코팅층 상에 BMP-2를 분산시켰다.

[0052] <실험예 1> 실시예 및 비교예 2-4에서 제조된 시편 표면에 대한 푸리에 변환 적외선 분광 분석(FT-IR)

[0053] 실시예 및 비교예 2-4에서 제조된 시편에 대해 푸리에 변환 적외선 분광 분석(FT-IR)을 실시하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2로부터 1400 ~ 1700 cm^{-1}의 파수 범위에 나타나는 스트레칭 밴드로 보아 본원 실시예에서 제조된 코팅층에서 담체층의 콜라젠과 BMP-2는 반데르발스 힘(van der Waals force) 정도에 해당되는 인력으로 결합된 것으로 판단된다.

[0054] <실험예 2> 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 시편 표면에 대한 세포 부착(cell attachment) 실험

[0055] 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 각각의 시편을 알코올로 세척하고 건조한 후, 각 시편 표면에 1㎖ 당 3×10^4 cells로 희석된 전조골세포(MC3T3-E1) 용액을 첨가하고나서, α-minimum essential medium(α-MEM) 및 10% heat-inactivated fetal bovine serum를 포함한 배양액을 첨가한 상태에서 각 시편을 37℃, 5%의 CO_2 배양기에서 3 시간 동안 배양한 후, 세포 고정화 과정을 거쳐 각 시편 표면에서 세포의 부착 양상을 주사전자현미경(SEM)을 통해 확인하였으며, 그 결과를 도 3(a) 내지 도 3(e)에 나타내었다.

[0056] 도 3(a) 내지 도 3(e)에 따르면, 본원 실시예에서 제조된 시편은 비교예 1, 2 및 4에서 제조된 시편에 비해 표면에 더 많은 개체의 세포가 부착되었고, 비교예 3에서 제조된 시편과 비교해서는 동등한 수준의 세포 부착력을 나타내는 것을 확인할 수 있었는데, 이러한 결과로부터 콜라젠 담체층이 세포 부착력 향상에 중요한 역할을 함을 확인할 수 있다.

[0057] <실험예 3> 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 시편 표면에서의 세포 증식 실험

[0058] 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 각각의 시편의 표면에 전조골세포(MC3T3-E1)를 시딩(seeding)하여 배양을 개시하고 그로부터 5일이 경과한 시점에서 MTS assay(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium assay)를 통해 490㎚에서의 흡광도(absorbance)를 측정한 결과를 도 4에 나타내었다.

[0059] 도 4로부터 본원 실시예에서 제조된 시편은 비교예 1, 2 및 4에서 준비된 시편에 비해 더 빠른 세포 증식 결과를 나타내고, 비교예 3에서 준비된 시편과 비교해서는 비슷한 정도의 세포 증식 양상을 나타냄을 확인할 수 있다.

[0060] <실험예 4> 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 시편 표면에서의 세포 분화 실험

[0061] 실시예 및 비교예 1-4에서 제조된 각각의 시편의 표면에 전조골세포(MC3T3-E1)를 시딩(seeding)하여 배양을 개시하고 그로부터 10일이 경과한 시점에서, ALP(alkaline phosphatase)의 기질로 p-니트로페닐포스페이트를 사용하여 생성된 p-니트로페놀의 흡광도를 405㎚에서 측정하였고, 이렇게 얻어진 ALP 활성도 측정 결과를 도 5에 나타내었다.

[0062] 도 5로부터 본원 실시예에서 제조된 시편이 비교예 1-4에서 제조된 시편에 비해 세포 분화를 현저히 향상시킴을 확인할 수 있다. 특히, 콜라젠에 담지되지 않고 HA 코팅층 상에 BMP-2를 코팅한 비교예 3의 시편이 본원 실시예에서 제조된 시편에 비해 크게 뒤떨어지는 ALP 활성도를 나타낸다는 사실로부터 본원 실시예에서 제조된 시편에서는 콜라젠을 BMP의 담지체로 구비함으로써 시편 표면에서 BMP에 의한 세포 분화 촉진을 극대화할 수 있음을 알 수 있다.

[0063] <실험예 5> 실시예 및 비교예 4에서 제조된 시편 표면에서의 BMP 방출 양상 측정

[0064] BMP 방출을 측정하기 위해서, 실시예 및 비교예 4에서 제조된 시편 각각을 37℃의 PBS(phosphate-buffered saline)이 담긴 용기에 침적하여 1시간, 3시간, 5시간, 7시간, 9시간, 24시간, 72시간, 144시간, 240시간, 312시간 및 360시간 경과 시점에서 각각의 시편이 침적되었던 용액 내에서의 BMP-2의 농도를 측정하였고, 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[0065] 도 6으로부터 비교예 4에서 제조된 시편의 경우 시편 침적 후 24시간이 경과하기도 전에 BMP-2가 모두 용액 중으로 방출되어 버린 반면, 본원 실시예에서 제조된 시편의 경우에는 침적 초기에 BMP-2가 시편 표면으로부터 용액 중으로 다량 방출되긴 하지만 그 이후에는 서방출이 지속되면서 농도 측정이 이루어진 최종 시점인 360시간 경과 시에도 여전히 BMP-2가 방출되고 있음을 확인할 수 있다. 이러한 결과로부터 본원 실시예에서 제조된 시편에서는 콜라젠이 BMP가 주변 조직으로 서방출될 수 있도록 담지체로서의 역할을 충실히 수행하고 있음을 알 수 있다.

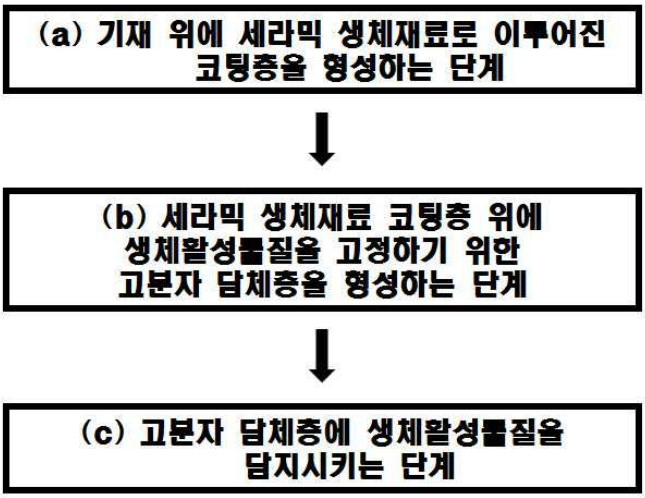
[0066] <실험예 6> 실시예 및 비교예 4에서 제조된 시편 표면에 대한 BMP 항체를 이용한 면역형광 실험

[0067] 실시예 및 비교예 4에서 제조한 각각의 시편 표면에 존재하는 BMP와 녹색 형광 표지된 BMP 항체를 반응시킨 후 각 시편 표면을 세척하고 형광 현미경을 이용해 각 시편의 표면을 관찰하였다. 도 7(a) 내지 도 7(c)는 각각 형광 표지된 BMP 항체와 반응시키기 전 상태의 본원 실시예에서 제조한 시편 표면에 대한 형광 현미경 이미지, 형광 표지된 BMP 항체와 반응시킨 후의 비교예 4에서 제조한 시편 표면에 대한 형광 현미경 이미지, 형광 표지된 BMP 항체와 반응시킨 후의 본원 실시예에서 제조한 시편 표면에 대한 형광 표지된 BMP 항체와 반응시킨 후의 형광 현미경 이미지를 나타낸다.

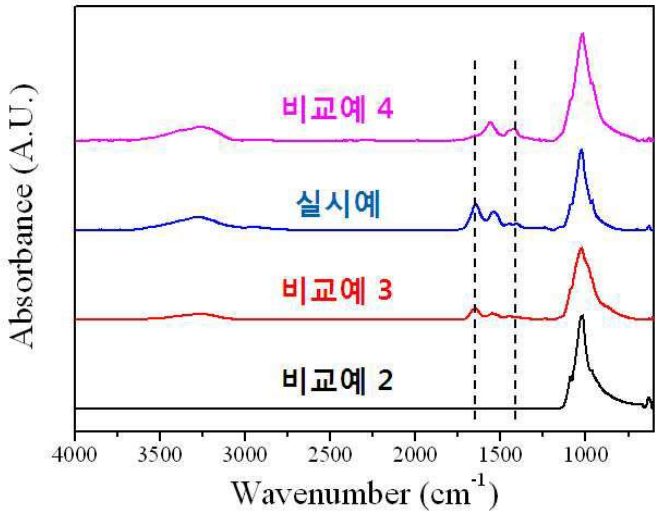
[0068] 도 7(a) 내지 도 7(c)로부터 콜라젠에 담지되지 않고 HA 코팅층 상에 BMP-2를 코팅한 비교예 4에서 제조된 시편 표면의 형광 현미경 이미지는 항원-항체 반응이 일어나지 않은 표면과 크게 차이가 없을 정도로 HA 코팅층 상의 BMP 잔류량이 적은 반면(도 7(a) 및 도 7(b) 참조), 본원 실시예에서 제조된 시편 표면의 형광 현미경 이미지는 BMP와 BMP 항체 간의 항원-항체 반응이 시편 표면 전체에 걸쳐 활발히 일어났음을 명확히 보여주고 있다(도 7(c) 참조). 즉, 본원 실시예에서 제조된 시편에서는 콜라젠이 BMP를 시편 표면에 단단히 고정하는 담지체로서의 역할을 충실히 수행하고 있음을 알 수 있다.

도면

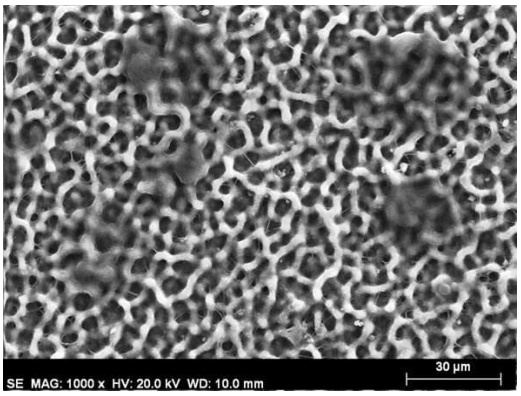
도면1


(a) 기재 위에 세라믹 생체재료로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계
(b) 세라믹 생체재료 코팅층 위에 생체활성물질을 고정하기 위한 고분자 담체층을 형성하는 단계
(c) 고분자 담체층에 생체활성물질을 담지시키는 단계

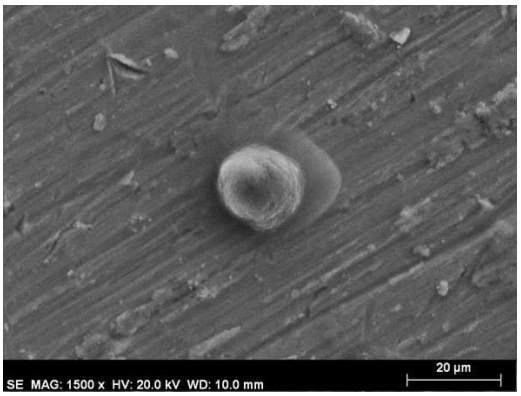
도면2


비교예 4
실시예
비교예 3
비교예 2
Absorbance (A.U.)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Wavenumber (cm-1)

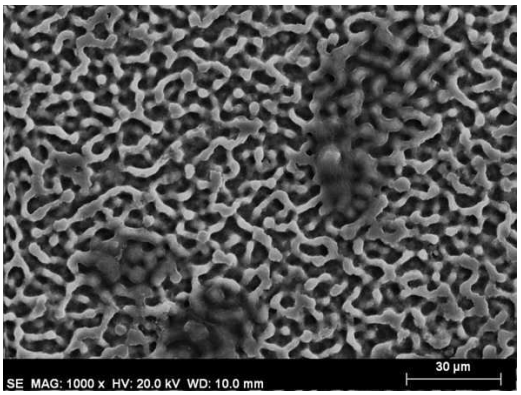
도면3a



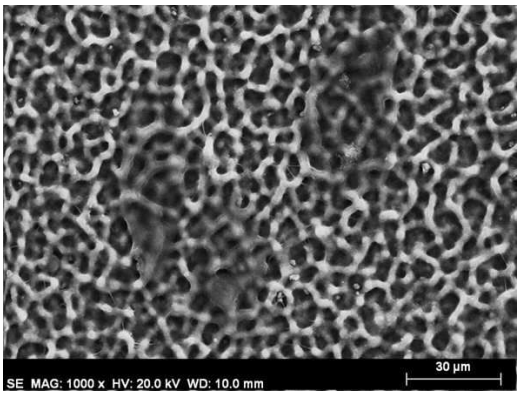
도면3b



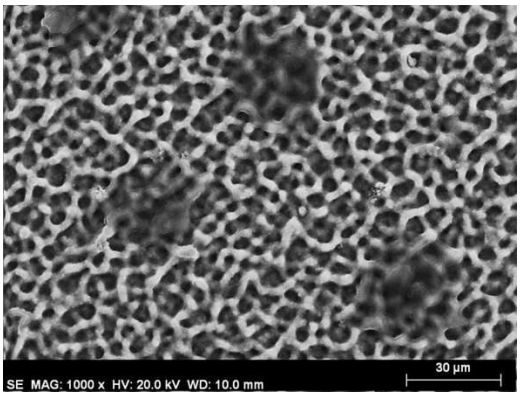
도면3c



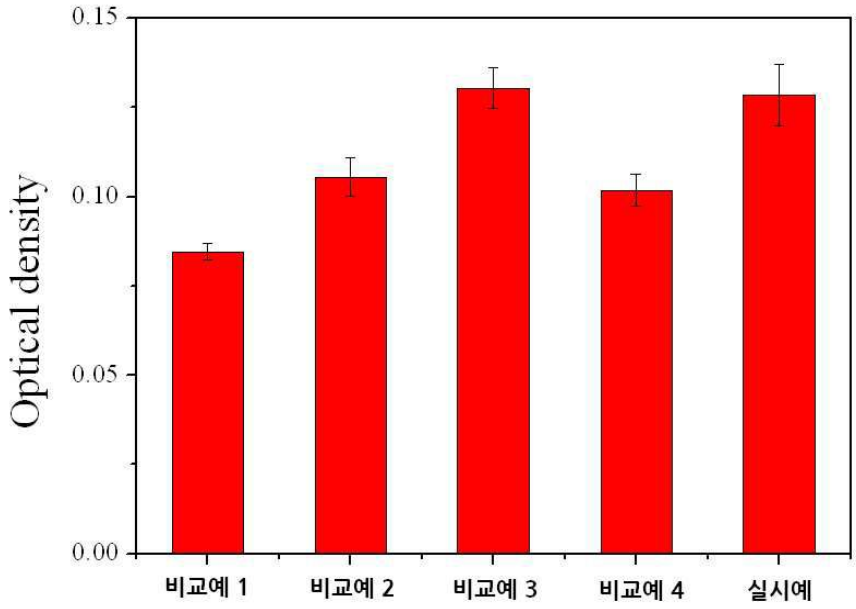
도면3d



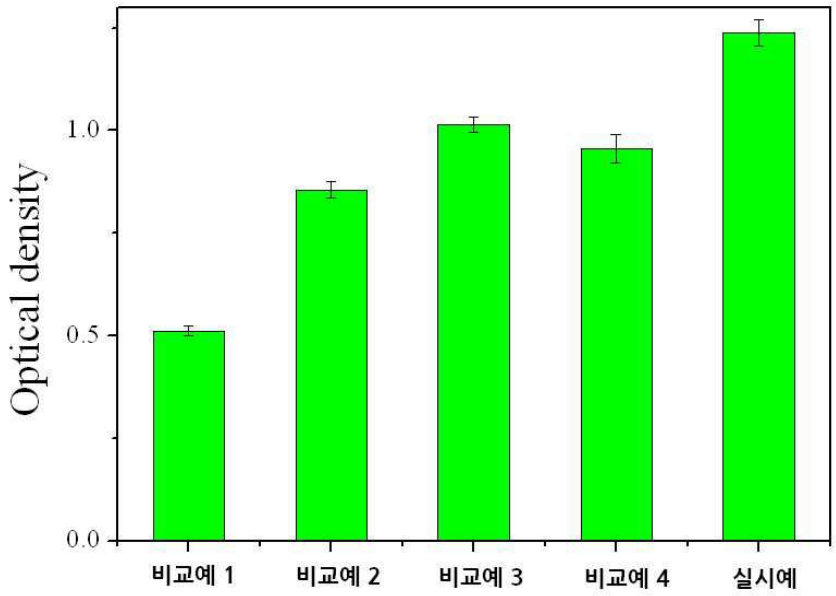
도면3e



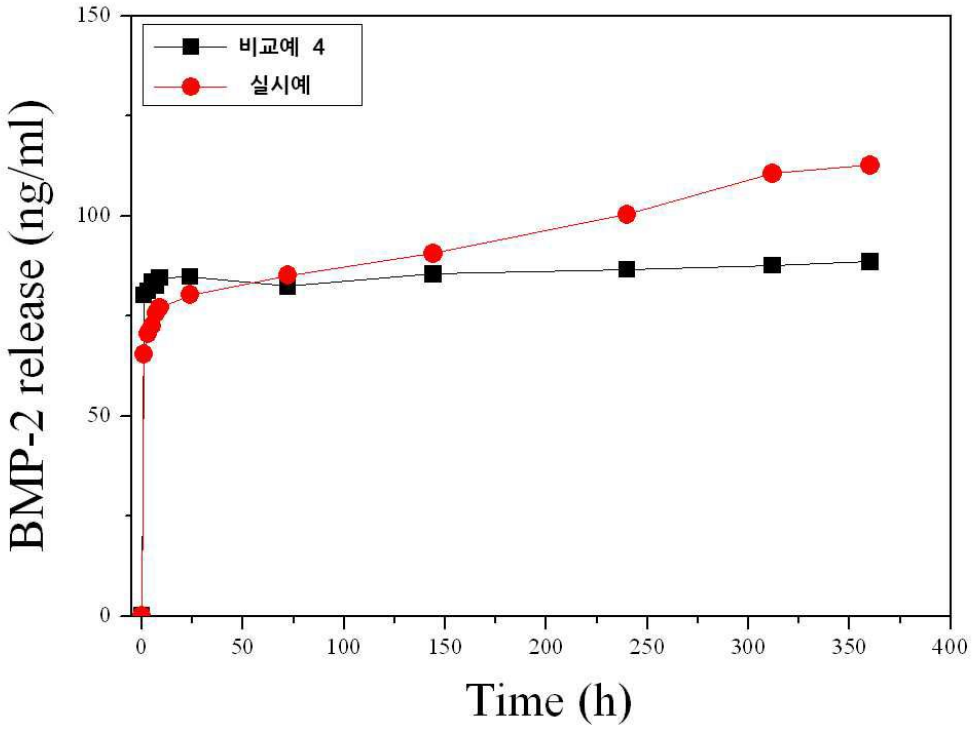
도면4



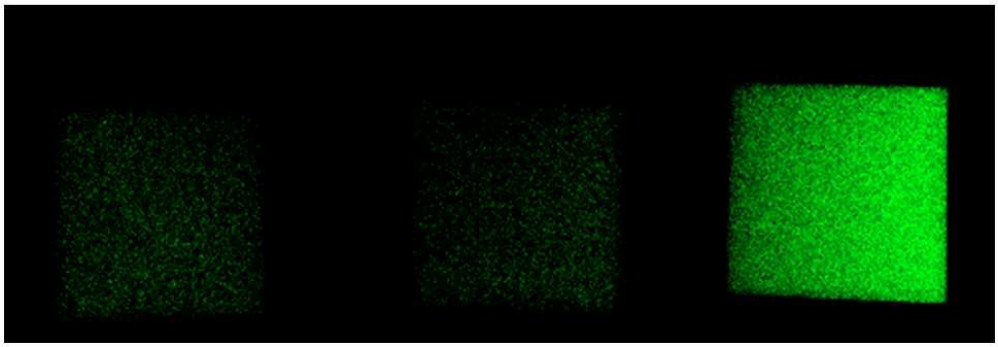
도면5


Optical density
1.0
0.5
0.0
비교예 1
비교예 2
비교예 3
비교예 4
실시예

도면6


BMP-2 release (ng/ml)
150
100
50
0
비교예 4
실시예
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Time (h)

도면7



(a) (b) (c)