(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0007857
(43) 공개일자 2013년01월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/42 (2006.01) *A61L 27/14* (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01) *A61L 27/56* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0068464
(22) 출원일자 2011년07월11일
심사청구일자 2011년07월11일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내
(72) 발명자
김수관
광주 동구 서석동 375 조선대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
손준식
광주 동구 서석동 375 조선대학교 치과대학 노인구강질환제어연구센터
이규복
대구 중구 삼덕동2가 188-1 경북대학교 치과대학 치과보철학교실
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 29 항

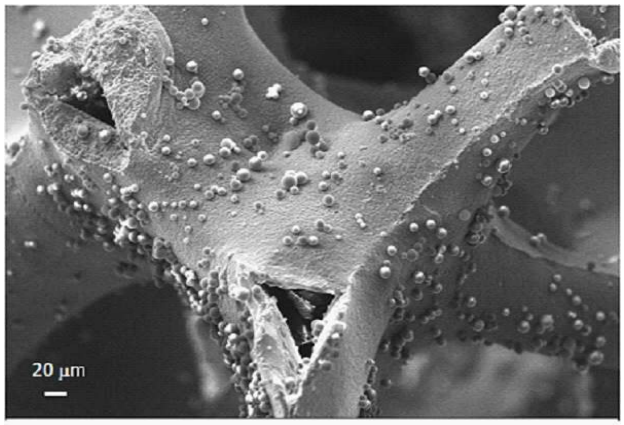
(54) 발명의 명칭 **다중 약물전달계를 갖는 생체의료용 세라믹 재료의 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 생리활성물질을 포함하는 생체의료용 세라믹 재료의 제조방법, 및 이에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료에 관한 것으로, 본 발명의 생체의료용 세라믹재료 제조방법에 따라 기존 방법에 비해 효율적이면서 간단하게 조직재생 및 치유 효과 개선, 염증반응 억제, 항균기능 부여, 세포친화성 및 조직적합성 등을 향상시키기 위한 각기 다른 종류의 다수 생리활성물질을 세라믹 담체에 함유시킬 수 있다. 상기 생리활성물질은 수 십 나노미터에서 수 백 마이크로미터 크기까지 제어가 가능하고, 세라믹 담체의 원료 내지 형태와 무관하게 모든 이식형 생체의료용 세라믹 재료로 적용 가능하다.

또한 본 발명의 생체의료용 세라믹 재료는 인체적용 용도로 설계된 세라믹재료의 본질적인 특성, 즉 형태, 강도, 분해속도, 다공도, 및 표면기능 등에 영향 없이 전하를 갖는 모든 생리활성물질을 이용하여 제조가 가능하며, 세라믹 재료에 도입하고자 하는 생리활성물질의 수, 함량 및 방출속도 등을 효과적으로 제어할 수 있어 기존의 낮은 생체적합성 및 치료효과, 염증반응 및 이물반응, 낮은 줄기세포 분화 유도능 등을 효과적으로 해결할 수 있는 동시에, 능동적 조직재생을 유도할 수 있어 이식된 부위의 조직재생 및 치유, 세포친화성, 염증반응 등을 획기적으로 개선시킬 수 있다.

대 표 도 - 도1a



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	B0008940
부처명	지식경제부
연구사업명	지역혁신센터사업
연구과제명	지역혁신센터사업, 치과용정밀장비및부품지역혁신센터
주관기관	조선대학교 산학협력단
연구기간	2011.03.01 ~ 2012.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

생분해성 고분자 내부에 생리활성물질을 봉입하여 생리활성물질 함유 미세입자를 제조하는 단계; 및

상기 제조된 미세입자를 세라믹 담체 표면에 고정화하는 단계

를 포함하는, 생체의료용 세라믹 재료의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자는

폴리다이옥사논, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 폴리카프로락톤, 락트산-글리콜산 공중합체, 글리콜산-트라이메틸카보네이트, 글리콜산-ε-카프로락톤, 폴리글리코네이트, 폴리글락틴, 폴리아미노산, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 이들의 혼합물, 및 이들의 공중합체;

콜라젠, 젤라틴, 키틴/키토산, 알지네이트, 알부민, 히알루론산, 헤파린, 피브리노겐, 셀룰로오스, 덱스트란, 펙틴, 폴리라이신, 폴리에틸렌이민, 덱사메타손, 콘드로이친 설페이트, 라이소자임, DNA, RNA, 및 RGD;

지질, 성장인자, 성장 호르몬, 펩타이드 의약품, 단백질 의약품, 소염진통제, 항암제, 항바이러스제, 성호르몬, 항생제, 항균제 및 이들의 화합물; 및

금속으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인, 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 생리활성물질은

성장인자, 성장 호르몬, 펩타이드 의약품, 단백질 의약품, 소염진통제, 항암제, 항바이러스제, 성호르몬, 항생제, 및 항균제 및 이들의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인, 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 생리활성물질은

전환 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 골 형태발생 단백질, 혈관내피 성장인자, 표피 성장인자, 인슐린-유사 성장인자, 혈소판-유래 성장인자, 신경 성장인자, 간세포 성장인자, 태반 성장인자, 과립구 콜로니 자극인자, 헤파린, 동물 성장 호르몬, 인간 성장 호르몬, 적혈구 증강제, 과립구 집락 자극인자, 인터페론, 난포 자극 호르몬, 황체 호르몬, 고세릴린 아세테이트, 루프로레인 아세테이트, 데카펩틸, 황체 호르몬 방출 호르몬 작동약, 덱사메타손, 인도메타신, 이부프로펜, 케토프로펜, 피록시캄, 플루비프로펜, 디클로페낙, 파클리탁셀, 독소루비신, 캄토테신, 5-플루오로우라실, 사이토신 아라비노스, 메토트렉세이트, 아시클로버, 루바빈, 타미플루, 테스토스테론, 에스트로젠, 프로게스테론, 에스트라다이올, 테트라사이클린, 미노사이클린, 독시사이클린, 오플록사신, 레보프록사신, 시프로프록사신, 클라리스로마이신, 에리쓰로마이신, 세파클러, 세포탁심, 이미페넴, 페니실린, 겐타마이신, 스트렙토마이신, 반코마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 암포테리신-B, 니스타틴, 그리세오풀빈, β-인산글리세롤, 아스코르베이트, 하이드로코르티손, 5-아자사이티딘 및 이의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인, 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 미세입자 제조단계는

유화법, 분사법, 상분리, 용매확산법, 분자간 전해질 복합체, 이온 콤플렉스, 또는 리포솜 방법을 이용하여 생분해성 고분자에 생리활성물질을 봉입하는 것인, 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 미세입자는 2종 이상의 생리활성물질을 각각 독립적으로 함유하는 것인, 생체의료용 세라믹 재료의 제조 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 미세입자는 비다공성 또는 5 내지 98% 범위의 다공도를 갖는 것인, 제조 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 세라믹 담체는 인산칼슘계 세라믹, 생활성 유리, 알루미나, 지르코니아, 실리카 및 이들의 복합체로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 제조방법

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 세라믹 담체는

하이드록시아파타이트(HA), 제삼인산칼슘(TCP), 제사인산칼슘(TTCP), 제이인산칼슘(DCPA), 지르코니아, 알루미나, 실리카, 유리 및 이들의 복합체로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인, 제조 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 생체의료용 세라믹 재료는

블록, 필름, 필라멘트, 섬유, 멤브레인, 메쉬, 직포/부직포, 니트, 알갱이, 입자, 플레이트, 볼트/너트, 못, 또는 이들의 복합체의 형태로 제조되는 것인, 제조 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 세라믹 담체는 압축법, 입자제거법, 액체질소법, 기포형성법, 고분자 스펀지 템플레이트법, 또는 컴퓨터 이용 설계(Computer aided design, CAD) 시스템을 이용한 프로토타이핑법으로 제조된 것인, 제조 방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 세라믹 담체는 완전 비다공성이거나, 또는 5 내지 98% 범위의 다공도를 갖는 것으로서 0.1 nm 내지 5 ㎜ 범위의 기공크기를 갖는 것인, 제조 방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 고정화 단계는 상기 미세입자를 상기 세라믹 담체의 중량 대비 10^{-7} 중량% 내지 90 중량 %, 더욱 바람직하게는 10^{-5} 중량% 내지 50 중량%로 고정시키는 것인, 제조방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계는

상기 미세입자 및 상기 세라믹 담체의 표면전하간의 정전기적 상호작용을 유도하여 이루어지는 것인, 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 미세입자 및 상기 세라믹 담체의 표면전하가 동일할 경우,

상기 미세입자 또는 상기 세라믹 담체의 표면을, 상기 미세입자 또는 상기 세라믹 담체의 표면전하와 상반되는 전하를 갖는 이온성 고분자로 코팅하여 정전기적 상호작용을 유도하는 것인, 제조방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 이온성 고분자는

폴리에틸렌 이민, 폴리라이신, 폴리알릴아민, 폴리비닐아민, 폴리디알린메틸암모니윰 클로라이드, 폴리메틸아미노 에틸메타크릴레이트, N-하이드록시석신이미드, N-3-디메틸아미노프로필-N'-에틸카본디이미드 하이드로클롤라이드 키토산, 라이소자임, 덱스트란, 단백질 및 반코마이신으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 양이온성 고분자; 또는

폴리다이옥사논, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 폴리카프로락톤, 락트산-글리콜산 공중합체, 글리콜산-트라이메틸카보네이트, 글리콜산-ε-카프로락톤, 폴리글리코네이트, 폴리글락틴 및 이들의 공중합체, 콜라젠, 헤파린, 알부민, 히알루로산, 콘드로이친 설페이트, 하이드로클롤라이드 카르복시메틸셀롤로우스, 소디움 트리폴리포스페이트 폴리스틸렌 설포네이트, 젤라틴 및 알지네이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 음이온성 고분자인, 제조방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계는

상기 생분해성 고분자로 구성된 미세입자의 표면을 부분적으로 용해하여 상기 미세입자를 상기 세라믹 담체의 표면에 고정하는 것인, 제조방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 고정화 단계는

상기 미세입자를 물, 염산, 초산(acetic acid), 메틸렌클로라이드, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 디클로로메탄, 클

로로포름, 톨루엔, 아세토나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라히드로푸란, 헥사플루오로이소프로판올 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매로 용해하는 것인, 제조방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계는

상기 미세입자를 상기 세라믹 담체 표면의 기공 또는 틈새에 삽입하여 고정하는 것인, 제조방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계 이전에

상기 미세입자 또는 상기 세라믹 담체의 표면을, 산소, 아르곤, 과산화수소, 또는 암모니아 기체를 이용한 플라즈마로 10 내지 50 Watt로 1 내지 5분간 처리하는 표면 개질 단계를 더 포함하는 것인, 제조방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계 이후에

상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 물, 염산, 초산(acetic acid), 메틸렌클로라이드, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세토나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라히드로푸란, 헥사플루오로이소프로판올 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매에 침지한 후 건조하는 단계를 더 포함하는 것인, 제조방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 혼합 용매는

염산, 초산(acetic acid), 메틸렌클로라이드, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세토나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라히드로푸란, 또는 헥사플루오로이소프로판올을 물 중량 대비 1 wt% 내지 99 wt%로 물과 혼합한 것인, 제조방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계 이후에

상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 30℃ 내지 150℃ 에서 10초 내지 10 분 동안 용융처리하는 단계를 더 포함하는 것인, 제조방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 고정화 단계 이후에

상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 1배 내지 5배 이온농도의 SBF(Simulated Body Fluid) 용액에 1시간 내지 2일간 침지하여 아파타이트 코팅을 하는 단계를 더 포함하는 것인, 제조방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 아파타이트 코팅 단계는

염화칼슘 및 제 2인산칼륨이 각각 용해된 30% 내지 90%의 에탄올 수용액에 상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 1회 내지 5회 교대로 침지하는 교대침지공정으로 수행하는 것인, 제조방법.

청구항 26

세라믹 담체, 및

생리활성물질 함유 미세입자를 포함하고,

상기 미세입자는 상기 세라믹 담체의 중량 대비 10^{-5} 내지 50 중량%로 상기 세라믹 담체 표면에 고정화된 것인,

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 제조 방법에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 생체의료용 세라믹재료는

인공뼈, 인공관절, 뼈시멘트, 안면부위의 소형뼈, 심장 밸프, 혈관, 임플란트, 지대주, 충진재, 도재, 브라켓, 코어, 포스트, 조인트, 뼈고정 디바이스, 생리활성물질 전달체, 혈관조영제, 미세전자기계, 항균성 충전재, 하이브리드 복합체로 사용되는 것인, 생체의료용 세라믹 재료.

청구항 28

제26항에 있어서,

상기 생체의료용 세라믹재료는 조직 재생, 상처 치유, 또는 질병 치료를 위한 것인, 생체의료용 세라믹 재료.

청구항 29

제26항의 생체의료용 세라믹 재료를 이용하여 생리활성물질을 전달하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 다수의 생리활성물질을 포함하는 생체의료용 세라믹 재료의 제조방법, 및 이에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료에 관한 것으로, 보다 상세하게는 세라믹에 함유된 다수의 생리활성물질로 능동적 조직재생을 유도할 수 있어 조직재생 및 치유효과를 현저히 향상시킬 수 있고, 세포친화성, 생체적합성, 염증반응 및 이물반응 등을 획기적으로 개선시킬 수 있는 생체의료용 세라믹 재료의 제조방법, 및 이에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생체이식용 세라믹은 생체적합성과 기계적 물성이 고분자 보다 우수하여 현재까지도 경조직인 골(bone) 결손 및 회손 부위의 재생 및 치료를 목적으로 하는 치과, 정형 및 성형외과에서 가장 널리 사용되고 있는 생체재료이다. 세라믹은 크게 산화계와 비산화계 세라믹으로 나눌 수 있으며 이중 인체에 가장 널리 사용되고 있는 세라믹들로는 인산칼슘과 생활성 유리, 알루미나, 지르코니아 및 이들의 복합체들이다. 그리고 인산칼슘계는 하이드록시아파타이트(HA), 제삼인산칼슘(TCP), 제사인산칼슘(TTCP), 제이인산칼슘(DCPA) 등이 있고 생활성 유리로는 유리를 기본으로 하는 실리카 계열(Silica-based glasses), 인산계열(phosphate-based glasses)과 유리 세라믹(glass ceramics) 등이 있다. 그런데 이러한 세라믹을 골 대체 이식재 및 골 형성 지지체로 사용할 경우 골의 내증식이 일어나는 골 전도 기질과 숙주의 간엽줄기 세포들을 동원하고 자극하여 골의 재생과 수복을 유도하는 골유도 요소를 가지고 있어야 하고 골 형성과 골절치유 중 다양한 단계에서 분화하는 골 형성 세포 및 구조적 완전성 등을 가져야만 이상적인 골 치유 대체물로서 사용할 수 있다.

[0003] 그러나 현재 이용 가능한 대부분의 세라믹 재료들은 모두 이런 속성을 갖고 있지 못하다. 특히 가장 널리 사용되고 있는 인산칼슘계의 HA는 인체 골 구성성분 중 가장 많은 부분을 차지하며 칼슘/인의 몰 비율이 1.67로서 인체 골과 유사한 함량비를 가진다. 비록 이러한 HA가 생체활성이 우수하여 골세포의 점착, 확산, 증식 등의 골전도성(osteoconductivity)에는 바람직한 영향을 미치지만 직접적으로 골을 유도하는 골유도성(osteoinductivity)은 없는 것으로 최근 연구에서 확인되고 있다. 따라서 이러한 HA뿐만이 아닌 생체용 세라믹을 기존 피동적 골 재생재료에서 능동적 골재생 재료로 기능화 시킬 필요가 있으며 이의 과제가 해결되어야만 인체이식시 세포와의 상관관계를 획일적으로 개선시켜 치료 기간의 단축 및 성공률을 높일 수 있다.

[0004] 지난 수년 동안 바이오 세라믹의 주 연구초점은 상호 기공들이 연결된 높은 다공성을 갖는 블록(block) 또는 미립자(granular) 형태의 지지체를 개발하는 것이었으며, 그 노력에 힘입어 입자제거법[B. Flautre 등, J Mater Sci Mater Med, 12, 679-682(2001)], 액체질소법[M. Hong 등, J Mater Sci Mater Med, 22, 349-355(2011)], 기포형성법[S. H. Li 등, J Biomed Mater Res, 61, 109-120 (2002)], 고분자 스펀지 템플레이트법[M. Appleford 등, Biomaterials, 28/, 4788-4794(2007)], Computer aided design(CAD) 시스템을 이용한 프로토타이핑법[M. Rumpler 등, J Biomed Mater Res, 81A, 40-50(2007)] 등으로 다공성 세라믹을 제조할 수 있게 되었으며, 최근에는 생분해성 고분자와 결합된 유무기 복합체(또는 하이브리드)로 이루어진 생체이식용 재료들이 연구되고 있다.

[0005] 지난 수십 년 간 생체적용 세라믹 재료에 대한 물리적 기능은 다양한 소재의 개발로 인해 괄목할만한 진척이 이루어진 상황이나 조직재생 및 상처치유를 위한 생리적 기능은 많이 결여되어 있다. 특히 최근 들어 우리 몸속에 존재하는 여러 줄기세포(지방줄기세포, 탯줄줄기세포, 양막줄기세포, 골수줄기세포, 간협줄기세포)를 이용한 조직공학(tissue engineering)이 연구되면서 세라믹 재료와 줄기세포와의 상관관계, 즉 세라믹 재료에서 줄기세포의 증식과 분화를 유도하여 조직재생 및 상처치유를 효과적으로 이룩하고자 하는 방법들이 연구되면서 세라믹 재료의 생리적 기능이 더욱 중요한 관건이 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본 발명은 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 기존 세라믹 재료의 문제점인 낮은 조직재생 및 치유 효과를 개선하고 세라믹재료의 표면성능 저하 없이 조직 재생 또는 질병 치료효과를 극대화 시킬 수 있으며, 생체용 세라믹 재료의 원료 및 형태에 제약 없이 모두 적용할 수 있고 다양한 종류 및 다수의 생리활성물질을 간단하면서 효율적으로 세라믹 재료에 도입할 수 있고, 또한 생리활성물질의 도입 후에도 설계된 세라믹 재료의 본질적인 특성에 영향을 주지 않으면서 생리활성물질이 지속적으로 방출되어 세포친화성을 향상시키고 감염에 의한 염증반응을 줄여 조직재생 및 치유 효과를 빠르게 이루어낼 수 있는, 생체의료용 세라믹 재료의 제조방법 및 이에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은

[0008] 생분해성 고분자 내부에 생리활성물질을 봉입하여 생리활성물질 함유 미세입자를 제조하는 단계; 및

[0009] 상기 제조된 미세입자를 세라믹 담체 표면에 고정화하는 단계

[0010] 를 포함하는, 생체의료용 세라믹 재료의 제조 방법을 제공한다.

[0011] 또한 본 발명은 상기 세라믹 재료의 제조방법에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료를 제공한다.

[0012] 또한 본 발명은 상기 제조된 생체의료용 세라믹 재료를 이용하여 생리활성물질을 전달하는 방법을 제공한다.

[0013] 또한 본 발명은 상기 제조된 생체의료용 세라믹 재료를 이용하여 조직을 재생 하는 방법 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0015] 본 발명자들이 새로운 방법에 의한 다중 약물전달계를 갖는 조직재생 및 상처 또는 다양한 질병의 치료를 위한 생체의료용 세라믹 재료를 제조하고자 예의 연구 노력한 결과, 1종 이상의 다양한 생리활성물질이 각각 독립적

으로 함유된 생분해성 고분자 미세입자 또는 다양한 생리활성물질 자체로 이루어진 미세입자를 이용하여, 미세입자와 담체간의 정전기적 상호작용을 유도하거나, 미세입자 표면을 부분적으로 용해하거나, 또는 미세입자를 담체 표면의 기공 또는 틈새에 삽입하는 방법을 통해, 미세입자의 형태에 대한 특별한 제약 없이 다양한 형태 및 수 나노미터에서 수 마이크로미터에 이르는 다양한 크기를 갖는 미세입자를 보다 용이하고 간단한 공정을 통하여 세라믹 담체 표면에 고정함으로써 생리활성물질을 생체 내 효과적으로 전달 가능한 현저히 개선된 생체의료용 세라믹 재료를 제조할 수 있음을 확인하였으며, 이와 같은 방법으로 제조된 세라믹 재료는 세라믹 담체의 표면이 전체적으로 코팅된 것이 아니므로 세라믹 담체 표면 기능의 저하 우려가 없으며, 또한 낮은 생체적합성으로 인한 염증 및 기타 이물반응의 우려가 없음을 확인하였고, 이에 따라 인체적용분야에 적합하게 설계된 세라믹 담체의 고유성능을 그대로 유지하면서 다수의 생리활성물질을 쉽게 함유시킬 수 있으며, 세라믹 담체의 표면에 고정화된 미세입자가 생분해되는 동시에 생리활성물질이 지속적으로 방출되어 세포친화성을 높이고 염증반응을 줄이면서 조직재생 및 치유를 보다 효과적으로 또한 능동적으로 유도할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0016] 본 명세서에서 '치유' 또는 '치료'는 증상의 경감 또는 개선, 질환의 범위의 감소, 질환 진행의 지연 또는 완화, 질환 상태의 개선, 경감 또는 안정화, 부분적 또는 완전한 회복, 생존의 연장 기타 다른 이로운 치료 결과 등을 모두 포함하는 의미로 사용된다.

[0017] 본 발명의 일 구현예에 따라, 생분해성 고분자 내부에 생리활성물질을 봉입하여 생리활성물질 함유 미세입자를 제조하는 단계, 및 상기 제조된 미세입자를 세라믹 담체 표면에 고정화하는 단계를 포함하는, 생체의료용 세라믹 재료의 제조 방법이 제공된다.

[0018] 상기 생분해성 고분자를 이용하여 생리활성물질을 봉입함으로서 생분해성 고분자의 모노머 합성 비율, 분자량, 형태 크기 등을 적절히 조절함으로써 봉입된 생리활성물질의 방출 양, 시기 등을 효과적으로 조절할 수 있고 지용성 및 수용성 생리활성물질을 모두 봉입할 수 있는 장점이 있다.

[0019] 생분해성 고분자로는 특별히 제한되지 않고 생체용으로 사용될 수 있는 모든 고분자를 사용할 수 있으며, 예컨대 폴리다이옥사논, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 폴리카프로락톤, 락트산-글리콜산 공중합체, 글리콜산-트라이메틸카보네이트, 글리콜산-ε-카프로락톤, 폴리글리코네이트, 폴리글락틴, 폴리아미노산, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 이들의 혼합물, 및 이들의 공중합체 등; 콜라젠, 젤라틴, 키틴/키토산, 알지네이트, 알부민, 히알루론산, 헤파린, 피브리노겐, 셀룰로오스, 덱스트란, 펙틴, 폴리라이신, 폴리에틸렌이민, 덱사메타손, 콘드로이친 설페이트, 라이소자임, DNA, RNA, RGD 등의 단백질 유도체 등; 지질, 성장인자, 성장 호르몬, 펩타이드 의약품, 단백질 의약품, 소염진통제, 항암제, 항바이러스제, 성호르몬, 항생제, 항균제 및 이들의 화합물; 및 금, 은, 아연, 철 등의 금속으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0020] 바람직하게는 미국 식품의약청(FDA)으로부터 인체에 사용가능한 생분해성 고분자로 승인된 폴리다이옥사논, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 락트산-글리콜산 공중합체 및 이들의 혼합물; 콜라젠, 젤라틴, 키틴/키토산, 알지네이트, 알부민, 히알루론산, 헤파린, 피브리노겐, 셀룰로오스, 덱스트란, 펙틴, 콘드로이친 설페이트, 라이소자임, DNA, RNA, 성장인자, 성장 호르몬, 성호르몬 등의 천연고분자; RGD 등의 단백질 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0021] 생분해성 고분자 내부에 생리활성물질을 봉입하여 생리활성물질 함유 미세입자를 제조하는 단계는 특별히 제한되지 않고 생리활성물질을 고분자 미세입자 내로 포함시키기 위해 당분야에서 사용되는 기술을 모두 사용하여 이루어질 수 있으며, 바람직하게는 유중수 또는 수중유중수 유화법, 분사법, 용매확산법, 상분리법, 전하를 갖는 물질간의 분자간 전해질 복합체법 등을 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는 유화법 또는 전해질 복합체법을 사용할 수 있다.

[0022] 또한, 생리활성물질 함유 미세입자는 상술한 바와 같이 생분해성 고분자 내부에 생리활성물질이 봉입된 형태 외에도, 상기 전해질 복합체법을 사용하여 2종 이상의 생리활성물질로 이온 콤플렉스를 형성하여 생리활성물질 자체로 이루어진 미세입자 형태로도 제조할 수 있다.

[0023] 생리활성물질은 바람직하게는 성장인자, 성장 호르몬, 펩타이드 의약품, 단백질 의약품, 소염진통제, 항암제, 항바이러스제, 성호르몬, 항생제, 및 항균제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0024] 예컨대 전환 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 골 형태발생 단백질, 혈관내피 성장인자, 표피 성장인자, 인슐린-유사 성장인자, 혈소판-유래 성장인자, 신경 성장인자, 간세포 성장인자, 태반 성장인자, 과립구 콜로니 자극인

자 등의 성장인자; 동물 성장 호르몬, 인간 성장 호르몬 등의 성장 호르몬; 콘드로이친 설페이트, 헤파린, 적혈구 증강제, 과립구 집락 자극인자, 인터페론, 난포 자극 호르몬, 황체 호르몬, 고세릴린 아세테이트, 루프로레인 아세테이트, 데카펩틸, 황체 호르몬 방출 호르몬 작동약 등의 펩타이드 또는 단백질 의약품; 덱사메타손, 인도메타신, 이부프로펜, 케토프로펜, 피록시캄, 플루비프로펜, 디클로페낙 등의 소염진통제; 파클리탁셀, 독소루비신, 캄토테신, 5-플루오로우라실, 사이토신 아라비노스, 메토트렉세이트 등의 항암제; 아시클로버, 루바빈, 타미플루 등의 항바이러스제; 테스토스테론, 에스트로젠, 프로게스테론, 에스트라다이올 등의 성호르몬; 테트라사이클린, 미노사이클린, 독시사이클린, 오플록사신, 레보프록사신, 시프로프록사신, 클라리스로마이신, 에리쓰로마이신, 세파클러, 세포탁심, 이미페넴, 페니실린, 겐타마이신, 스트렙토마이신, 반코마이신 등의 항생제; 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 암포테리신-B, 니스타틴, 그리세오풀빈 등의 항진균제; β-인산글리세롤, 아스코르베이트, 하이드로코르티손, 5-아자사이티딘 등의 화합물 등이 사용될 수 있다.

[0025] 미세입자에 함유되는 생리활성물질의 함량은, 본 발명의 생체의료용 세라믹 재료의 이식대상 내지 이식부위 및/또는 관련 질환의 치료 또는 예방에 적합한 함량이 될 수 있으며, 이는 이식대상의 연령, 성별, 일반 건강 상태 및 체중, 질병의 종류 및 중증도, 세라믹 재료의 제조 공정, 미세입자 제조에 사용되는 생분해성 고분자의 종류 및 함량, 생리활성물질의 분비율 및 투여기간 등을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있으며, 각 인자에 따른 적합한 함량은 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0026] 상기 미세입자는 원형 또는 분말 형태로 제조될 수 있으며, 바람직하게는 비다공성, 또는 5% 내지 98%(바람직하게는 5% 내지 90%)의 범위의 다공도를 갖도록 제조할 수 있다.

[0027] 다공도를 갖는 미세입자는 당업계에 널리 알려진 다양한 기공형성물질을 사용하여 제조할 수 있으며, 바람직하게는 상기와 같은 다공도 범위를 갖도록 함으로써 미세입자의 생리활성물질 방출 속도를 효과적으로 조절할 수 있다. 예컨대, 빠른 방출 속도를 요하는 생리활성물질의 경우 보다 큰 다공도를 부여함으로써 방출속도를 보다 높일 수 있다.

[0028] 또한 바람직하게는 상기 미세입자는 수 나노미터에서 수 마이크로미터에 이르는 직경크기를 갖는 것일 수 있으며, 보다 바람직하게는 10 나노미터 내지 500 마이크로미터 범위의 직경크기를 갖는 것일 수 있다.

[0029] 미세입자의 크기가 상기 범위를 초과할 경우, 세라믹 담체 표면에 고정화하기가 어려우며, 또한 세라믹 담체가 다공구조를 갖는 것일 경우 담체의 다공도를 감소시킬 수 있어 바람직하지 않다. 도한 상기 범위에 미달할 경우에는 생리활성물질을 충분히 함유할 수 없어 바람직하지 않다.

[0030] 세라믹 담체로는 산화계와 비산화계를 포함하여 인체 이식용으로 사용할 수 있는 모든 세라믹이 사용 가능하며 인공 합성 세라믹 및 천연 세라믹 원료를 포함한다. 세라믹 담체는 입자 또는 블록형태를 갖는 것일 수 있으며, 바람직하게는 상호 연결된 기공구조를 갖는 것이 조직재생에 보다 유리하다.

[0031] 바람직하게는 인산칼슘계 세라믹, 생활성 유리, 알루미나, 지르코니아, 및 이들의 복합체로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[0032] 인산칼슘계 세라믹은 하이드록시아파타이트(HA), 제삼인산칼슘(TCP), 제사인산칼슘(TTCP), 제이인산칼슘(DCPA) 등이 있다.

[0033] 생활성 유리는 생물 활성의 특징을 보이는 임의의 유리를 지칭하며, 원래는 점착성이 아니지만 시뮬레이션된 체액 또는 트리스히드록시메틸아미노메탄 완충액과 같은 적절한 생체 내 및 실험실 환경에 노출되었을 때 경성 및 연성 조직 모두에 점착성 결합을 형성하는 능력이 있는 무정형 고체 물질이다.

[0034] 구체적으로 생활성 유리는 유리를 기본으로 하는 실리카 계열(Silica-based glasses), 인산계열(phosphate-based glasses)과 유리 세라믹(glass ceramics) 등이 있다.

[0035] 보다 바람직하게는 세라믹 담체의 원료로서 미국의약안전청(FDA) 승인물질인 하이드록시아파타이트(HA), 제삼인산칼슘(TCP), 제사인산칼슘(TTCP), 제이인산칼슘(DCPA), 지르코니아, 알루미나, 실리카, 유리 세라믹 및 이들의 복합체, 실리카/유리, 실리카/인산칼슘계 복합체 등을 이용하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0036] 상기 세라믹 담체를 이용한 생체의료용 세라믹 재료는 어떤 형태로도 적용할 수 있으며, 예를 들어 블록, 필름, 필라멘트, 섬유, 멤브레인, 메쉬, 직포/부직포, 니트, 알갱이, 입자, 플레이트, 볼트/너트, 못 등이 될 수 있으며 두 가지 이상의 형태가 복합된 형태도 가능하다.

[0037] 바람직하게는 상기 세라믹 담체는 완전 비다공성이거나, 또는 5 내지 98% 범위의 다공도를 갖는 것으로서 0.1

nm 내지 5 mm 범위의 기공크기를 갖는 것일 수 있다.

[0038] 바람직하게는 압축법, 입자제거법(B. Flautre 등, J Mater Sci Mater Med, 12, 679-682 (2001)), 액체질소법(M. Hong 등, J Mater Sci Mater Med, 22, 349-355(2011)), 기포형성법(S. H. Li 등, J Biomed Mater Res, 61, 109-120 (2002)), 고분자 스펀지 템플레이트법(M. Appleford 등, Biomaterials, 28/, 4788-4794(2007)), 또는 컴퓨터 이용 설계(Computer aided design, CAD) 시스템을 이용한 프로토타이핑법 (M. Rumpler 등, J Biomed Mater Res, 81A, 40-50(2007))으로 제조된 다공성 세라믹일 수 있다.

[0039] 상기 제조된 미세입자를 세라믹 담체 표면에 고정화하는 단계는, 상기 생리활성물질을 포함하는 또는 생리활성물질 자체로 구성된 미세입자를 바람직하게는 세라믹 담체의 중량 대비 10^{-7} 중량% 내지 90 중량 %, 더욱 바람직하게는 10^{-5} 중량% 내지 50 중량%로 고정화하는 것일 수 있다.

[0040] 상기 범위를 초과할 경우, 세라믹 표면에 미세입자가 과도하게 고정화됨으로써 세라믹의 우수한 표면기능을 저해할 수 있는 문제가 있어 바람직하지 않고, 상기 범위에 미달할 경우 극 소량의 생리활성물질만을 세라믹 담체에 함입시킬 수 있기 때문에 바람직하지 않다.

[0041] 상기 고정화 단계는 상기 제조된 미세입자를 세라믹 담체의 표면에 물리적으로 고정시키는 단계로서, 바람직하게는 1) 상기 미세입자와 상기 세라믹 담체의 표면전하간의 정전기적 상호작용을 유도하거나, 2) 상기 미세입자 표면을 부분적으로 용해하거나, 또는 3) 상기 미세입자를 상기 세라믹 담체 표면의 기공 또는 틈새에 삽입하여 이루어질 수 있다.

[0042] 상기 1) 정전기적 상호작용을 유도하여 미세입자를 세라믹 담체의 표면에 고정화하는 방법은, 상기 제조된 미세입자 및 상기 세라믹 담체가 상반된 표면전하를 갖는 것이라면, 별도의 처리 없이 상기 미세입자를 적당한 용액에 분산시킨 후 상기 세라믹 담체를 침지하여 수행할 수 있다.

[0043] 상기 미세입자를 분산시키기 위한 용액은 특별히 제한되지 않고, 세라믹 담체나 미세입자의 표면전하 특성에 크게 영향을 주지 않는 것이면 모두 사용할 수 있다.

[0044] 바람직하게는 물, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 헵탄, 펜탄 또는 이들의 혼합용액을 사용할 수 있으며, 또한 바람직하게는 pH 2 내지 9의 조건의 용액을 사용할 수 있다.

[0045] 상기 제조된 미세입자 및 세라믹 담체의 표면전하가 동일할 경우, 미세입자 또는 세라믹 담체의 표면을, 상기 미세입자 또는 상기 세라믹 담체의 표면전하와 상반되는 전하를 갖는 물질로 코팅하여 정전기적 상호작용을 유도할 수 있다.

[0046] 예컨대, 제조된 미세입자의 표면전하가 음전하를 갖고 사용될 세라믹 담체의 표면 또한 음전하를 갖는다면, 상반된 표면전하를 갖도록 하기 위해 상기 음전하를 갖는 미세입자 또는 세라믹 담체의 표면을 이와 상반되는 양전하를 갖는 물질로 코팅한 후, 정전기적 상호작용을 유도하여 세라믹 담체의 표면에 미세입자를 고정화할 수 있다.

[0047] 상반된 표면전하를 갖도록 처리하기 위해 사용되는 코팅물질로는 음전하 또는 양전하를 갖는 모든 이온성 고분자를 사용할 수 있다.

[0048] 예컨대, 폴리에틸렌 이민, 폴리라이신, 폴리알릴아민, 폴리비닐아민, 폴리디알린메틸암모니윰 클로라이드, 폴리메틸아미노 에틸메타크릴레이트, N-하이드록시석신이미드, N-3-디메틸아미노프로필-N'-에틸카본디이미드 하이드로클롤라이드 키토산, 라이소자임, 덱스트란, 단백질 및 반코마이신으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 양이온성 고분자, 또는 폴리다이옥사논, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 폴리카프로락톤, 락트산-글리콜산 공중합체, 글리콜산-트라이메틸카보네이트, 글리콜산-ε-카프로락톤, 폴리글리코네이트, 폴리글락틴 및 이들의 공중합체, 콜라젠, 헤파린, 알부민, 히알루로산, 콘드로이친 설페이트, 하이드로클롤라이드 카르복시메틸셀롤로우스, 소디움 트리폴리포스페이트 폴리스틸렌 설포네이트, 젤라틴 및 알지네이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 음이온성 고분자를 사용할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0049] 상기 코팅물질의 함량은 바람직하게는 상기 미세입자 또는 세라믹 담체의 표면의 5 내지 95%에 해당하는 부분을 코팅하기에 적합한 함량으로 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있으며, 양이온성 고분자의 경우 사용되는 고분자의 독성을 고려하여 이에 영향을 받지 않는 한도 내에서 사용하여야 함은 물론이다.

[0050] 상세하게는 미세입자 또는 세라믹 담체의 표면전하와 상반된 전하를 갖는 이온성 고분자를 용해시킨 용액에 미

세입자 또는 세라믹 담체를 분산 및 교반한 후, 원심분리하여 상기 이온성 고분자로 코팅된 미세입자 또는 세라믹 담체를 회수 및 수세한 후, 동결건조함으로써 종전의 표면전하와 상반된 전하를 갖도록 처리할 수 있다.

[0051] 상기 2) 미세입자의 표면을 부분적으로 용해하여 미세입자를 세라믹 담체의 표면에 고정화하는 방법은, 상기 제조된 미세입자가 생분해성 고분자 내에 생리활성물질이 봉입된 형태인 경우, 미세입자의 표면에 위치한 생분해성 고분자를 부분적으로 용해하여 이루어질 수 있다.

[0052] 상기 생분해성 고분자 표면을 부분적으로 용해하기 위한 용매는, 생분해성 고분자 종류에 따라 적절히 선택하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 물, 염산, 초산(acetic acid), 메틸렌클로라이드, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세토나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라히드로푸란, 헥사플루오로이소프로판올 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매를 사용할 수 있다.

[0053] 보다 바람직하게는 물과 에탄올, 메탄올, 아세톤, 또는 초산을 0 wt% 내지 100 wt%의 범위로 혼합한 용매를 사용할 수 있다.

[0054] 상세하게는, 상기 생분해성 고분자 표면을 부분적으로 용해하기 위한 용매에 상기 미세입자를 분산시키고, 바람직하게는 10분 이내에 상기 미세입자가 분산된 용액을 세라믹 담체에 적가 한 후 상온에서 건조하여 고정화할 수 있다.

[0055] 10분을 초과하여 지나치게 오랫동안 미세입자를 상기의 용매에 분산시켜 놓으면 미세입자에 봉입된 생리활성물질의 유실이 많이 일어날 수 있고, 미세입자 표면뿐만이 아닌 전체가 녹을 수 있으며, 미세입자의 형태 또한 변형될 수 있는 등의 문제가 있어 바람직하지 않다.

[0056] 상기 3) 미세입자를 세라믹 담체 표면의 기공 또는 틈새에 삽입하여 미세입자를 세라믹 담체의 표면에 고정화하는 방법은, 세라믹 담체가 표면에 기공 또는 틈새를 가지고 있는 경우, 상기 미세입자 또는 세라믹 담체 표면에 대한 별도의 직접적인 처리 공정을 수행할 필요 없이 단순히 미세입자를 세라믹 담체 표면의 기공 또는 틈새에 삽입하는 보다 용이한 방법으로 고정화 단계를 수행할 수 있다.

[0057] 상기 3) 방법은 상기 세라믹 담체 표면의 기공 또는 틈새의 크기보다 작은 크기를 갖는 미세입자를 사용하는 것이면 특별히 제한되지 않고 다양한 방법을 사용하여 수행할 수 있다.

[0058] 예를 들어, 표면에 100 나노미터 내지 10 마이크로미터의 기공 내지 틈새를 가진 세라믹 담체를 사용할 경우, 생리활성약물이 봉입된 미세입자를 200 나노미터에서 5 마이크로미터 사이의 크기로 제조하여, 수용액에 분산시킨 후 상기 미세입자가 분산되어 있는 수용액에, 상기 세라믹 담체를 넣고 천천히 흔들어 주어 미세입자들이 세라믹 담체 표면 기공 내지 틈새에 삽입되도록 할 수 있다.

[0059] 상기 1) 내지 3) 방법 외에도 미세입자를 세라믹 담체 표면에 고정하기에 적당한 그 밖의 방법, 즉 용매, 압력 또는 열(heat) 등에 의해 고정화하는 방법을 사용할 수도 있다.

[0060] 바람직하게는 상기 고정화 단계 이전에 전처리로서, 미세입자(바람직하게는 생분해성 고분자로 제조된 미세입자)나 세라믹 재료의 표면 친수성 및/또는 표면 전하의 활성화를 위하여 추가로 플라즈마 처리를 통한 표면 개질 단계를 더 포함할 수 있다.

[0061] 상기 플라즈마 처리는 플라즈마 상태에 놓인 높은 에너지를 가진 입자가 어떤 재료의 표면에 충돌하면서 충돌되는 재료의 표면에 에너지를 전달하도록 하는 방법이다.

[0062] 바람직하게는 산소, 아르곤, 과산화수소, 암모니아 기체 등을 플라즈마 처리에 사용할 수 있으며 더욱 바람직하게는 산소 또는 아르곤 기체를 사용할 수 있다.

[0063] 또한 바람직하게는 상기 플라즈마 처리는 200 mtorr 이하의 진공에서 10 내지 50 Watt로 1 내지 5 분간 이루어질 수 있다.

[0064] 이처럼 상기 플라즈마 처리를 통한 표면 개질 단계를 추가로 포함함으로써 표면 친수성 개질 및/또는 표면 전하의 활성화를 통해 미세입자와 세라믹재료간의 정전기적 상호인력을 더욱 높여줄 수 있다.

[0065] 바람직하게는 상기 고정화 단계 이후에, 세라믹 담체 표면과 이에 고정된 미세입자의 접착력을 향상시키거나 또는 세라믹 재료 표면의 생체활성을 높이기 위한 후처리 단계로서 상기 미세입자가 고정된 세라믹 재료를 물리적으로 처리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0066] 이처럼 고정화 단계 이후에 후처리 단계를 추가로 포함함으로써 세라믹 재료를 생체 내 적용 후, 혈류 등의 요

인으로 인한 생리활성물질의 소실을 방지함으로써 생리활성물질의 효과를 보다 향상시킬 수 있다.

[0067] 상기 미세입자가 생리활성물질을 생분해성 고분자 내에 포함하는 형태인 경우, 상기 물리적 처리단계는 미세입자의 원료로 사용된 고분자에 따라 다르게 수행할 수 있으며, 바람직하게는 a) 미세입자 표면을 용해할 수 있는 용매를 이용하여 처리하거나, b) 열 또는 압력 등에 의해 미세입자가 고정된 세라믹 담체의 미세입자 표면을 부분적으로 용융하여 처리하는 방법, 또는 c) 미세입자가 고정화된 세라믹 담체 표면에 아파타이트를 형성시키는 방법을 통해 수행할 수 있다.

[0068] 상기 a) 방법은 미세입자가 고정된 세라믹 재료를, 미세입자 표면을 용해할 수 있는 용매를 이용하여 처리하는 방법으로서, 바람직하게는 상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 물, 염산, 초산(acetic acid), 메틸렌클로라이드, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세토나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라히드로푸란, 헥사플루오로이소프로판올 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매에 침지한 후 건조하는 단계를 포함하여 이루어질 수 있다.

[0069] 상기 혼합 용매는 바람직하게는 염산, 초산(acetic acid), 메틸렌클로라이드, 에탄올, 아세톤, 메탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세토나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라히드로푸란, 또는 헥사플루오로이소프로판올을 물 중량 대비 1 wt% 내지 99 wt%로 물과 혼합한 것일 수 있다.

[0070] 상기 침지 공정에 소요되는 시간은 미세입자 제조시 사용된 고분자에 따라 다르게 적용될 수 있으며, 미세입자에 봉입된 생리활성물질이나 세라믹 재료의 특성을 저해하지 않는 범위 내에서 이루어지는 것이 바람직하다.

[0071] 예컨대 미세입자가 생분해성 고분자로 이루어진 경우, 바람직하게는 물과 에탄올, 메탄올, 아세톤, 또는 초산을 0 wt% 내지 100 wt%의 범위로 혼합한 용액을 이용해 1분 내지 2시간, 보다 바람직하게는 1분 내지 10분 범위로 침지하여 상온 또는 동결 건조하는 방법으로 수행할 수 있다.

[0072] 미세입자가 열가소성을 가진 고분자이거나 미세입자에 탑재된 생리활성물질이 유기용매에 민감한 경우, 바람직하게는 상기 물리적 처리 단계는 상기 b) 방법, 즉 열 또는 압력 등에 의해 미세입자의 표면을 부분적으로 용융하여 처리하는 방법을 통해 수행할 수 있다.

[0073] 상기 용융처리는 건식 또는 습식 열에 의하여 이루어질 수 있으며, 구체적인 열의 범위 및 시간은 사용된 고분자에 따라 적절히 조절할 수 있다.

[0074] 바람직하게는 유리전이온도 이상 용융온도 이하에서 수행할 수 있으며, 보다 바람직하게는 30℃ 내지 300℃에서 10초 내지 1시간, 더욱 바람직하게는 30℃ 내지 150℃ 에서 10초 내지 10분간, 가장 바람직하게는 50 ℃ 내지 100 ℃ 에서 30초 내지 5분 동안 처리할 수 있다.

[0075] 상기 c) 방법은 상기 미세입자가 고정화된 세라믹 재료의 표면에 생체모방적 공정을 통해 아파타이트로 코팅하는 단계이며, 이를 통해 경조직 재생을 위한 세라믹 재료 표면의 생체활성을 효과적으로 높일 수 있다.

[0076] 바람직하게는 상기 아파타이트 코팅 단계는 상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 유사체액(Simulated Body Fluid, SBF) 용액에 침지하여 수행할 수 있다.

[0077] 상기 유사체액(SBF) 용액은 바람직하게는 1배 내지 5배 농도로 사용할 수 있으며, 상기 침지공정은 바람직하게는 37± 0.5℃의 온도 및 6.4 내지 7.4의 pH 조건 하에 1시간 내지 5일간, 보다 바람직하게는 1시간 내지 2일간 수행할 수 있다.

[0078] 또한 바람직하게는 미세입자가 고정된 세라믹 담체의 표면에 아파타이트를 보다 빠르게 형성시키기 위하여, 교대침지공정을 통해 아파타이트의 전구체를 상기 세라믹 재료 표면에 형성할 수 있다.

[0079] 상기 교대침지공정은 염화칼슘($CaCl_2$)과 제2인산칼륨(K_2HPO_4)이 각각 용해된 30%(v/v) 내지 90%(v/v)의 에탄올 수용액에 상기 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 1회 내지 5회, 바람직하게는 1회 내지 3회 교대로 침지하는 공정으로 이루어질 수 있다.

[0080] 보다 바람직하게는 0.1 M 내지 1M 범위의 염화칼슘과 제2인산칼륨을 30 내지 50%(v/v) 범위의 에탄올 수용액에 각각 녹여 에탄올 수용액을 제조하고, 미세입자가 고정된 세라믹 담체를 i) 염화칼슘 에탄올 수용액에 3 내지 10초간 침적한 다음, ii) 순수한 30 내지 50%(v/v) 범위의 에탄올 수용액에 1 내지 3초간 침적시키고 3 내지 5분간 상온에서 건조한 뒤, iii) 제2인산칼륨 에탄올 수용액에 다시 3 내지 10초간 침적 후, iv) 순수한 30 내지 50%(v/v) 범위의 에탄올 수용액에 1 내지 3초간 침적시키고 3 내지 5분간 상온에서 건조하는 과정을 1 내지 3회

반복하여 시행할 수 있다.

[0081] 상술한 바와 같이 교대침지공정을 수행함으로써, 세라믹 담체에 고정화된 미세입자의 표면 및 세라믹 표면을 아파타이트로 수일 이내에 빠르게 형성시킬 수 있다.

[0082] 이와 같이 아파타이트를 제조된 세라믹 재료의 표면에 코팅함으로써 미세입자에 봉입된 생리활성물질의 방출속도를 느리게 제어할 수 있는 장기간 약물전달계를 갖는 세라믹 재료를 제조할 수 있고, 또한 제조된 세라믹 재료는 세라믹 담체 표면에 고정된 미세입자의 탈락을 방지할 수 있어 생리활성물질의 효과를 보다 향상시킬 수 있다.

[0083] 본 발명의 다른 일 구현예에 따라 상술한 생체의료용 세라믹 재료의 제조방법에 따라 제조된 생체의료용 세라믹 재료가 제공된다.

[0084] 상기 세라믹 재료를 인체에 적용할 경우, 생체재생 또는 치료를 목적으로 하는 살아 있는 생체조직에 직접 접촉 가능한 모든 세라믹 재료로 적용 가능하며, 예컨대 인공뼈, 인공관절, 뼈시멘트, 턱뼈 및 안면부위의 소형뼈, 심장 밸프 및 혈관, 임플란트, 지대주, 충진재, 도재, 브라켓, 코어, 포스트 등 각종 경조직 재생을 위한 지지체, 조인트, 뼈고정 디바이스들, 척추 고정 디바이스들에 적용 가능하다. 또한 기타 응용관련 약물전달용, 혈관조영제, 미세전자기계 시스템(MEMS), 항균성 충전재, 하이브리드 복합체를 위한 세라믹 재료 등으로 적용 가능하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0085] 상기 생체의료용 세라믹 재료는 바람직하게는 경조직 또는 연조직 등의 조직 재생, 상처 치유 또는 질병의 치료 등을 위하여 사용될 수 있다.

[0086] 또한 상기 생체의료용 세라믹 재료는 설계된 세라믹 담체의 원료 및/또는 형태 등에 무관하게 모두 적용가능하며 각기 다른 종류의 다수 생리활성물질을 함유한 미세입자를 세라믹 담체 표면에 간단하면서 효율적으로 도입할 수 있는 장점이 있다. 그리고 제조된 세라믹 재료 표면의 미세입자로부터 생리활성물질의 함량, 방출속도 및 기간 등을 제어할 수 있어 이식부위의 세포친화성, 염증반응, 조직재생 및 치유 효과가 대폭 개선된 약물전달계를 갖는 생제의료용 세라믹 재료를 제조할 수 있으며 능동적 조직재생이 가능한 모든 이식형 생체 디바이스에 유용하게 사용될 수 있다.

[0087] 따라서 본 발명의 또 다른 일 구현예에 따라 상술한 생체의료용 세라믹 재료를 이용하여 생리활성물질을 전달하는 방법이 제공된다.

[0088] 또한 상기 생체의료용 세라믹 재료를 이용하여 조직을 재생 하는 방법 또는 질병을 치료하는 방법이 제공된다.

발명의 효과

[0089] 본 발명의 생체의료용 세라믹재료 제조방법에 따라 기존 방법에 비해 효율적이면서 간단하게 조직재생 및 치유 효과 개선, 염증반응 억제, 항균기능 부여, 세포친화성 및 조직적합성 등을 향상시키기 위한 각기 다른 종류의 다수 생리활성물질을 세라믹 담체에 함유시킬 수 있다. 상기 생리활성물질은 수 십 나노미터에서 수 백 마이크로미터 크기까지 제어가 가능하고, 세라믹 담체의 원료 내지 형태와 무관하게 모든 이식형 생체의료용 세라믹 재료로 적용 가능하다.

[0090] 본 발명의 생체의료용 세라믹 재료는 인체적용 용도로 설계된 세라믹재료의 본질적인 특성, 즉 형태, 강도, 분해속도, 다공도, 및 표면기능 등에 영향 없이 전하를 갖는 모든 생리활성물질을 이용하여 제조가 가능하며, 세라믹 재료에 도입하고자 하는 생리활성물질의 수, 함량 및 방출속도 등을 효과적으로 제어할 수 있어 기존의 낮은 생체적합성 및 치료효과, 염증반응 및 이물반응, 낮은 줄기세포 분화 유도능 등을 효과적으로 해결할 수 있는 동시에, 능동적 조직재생을 유도할 수 있어 이식된 부위의 조직재생 및 치유, 세포친화성, 염증반응 등을 획기적으로 개선시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0091] 도 1a는 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 덱사메타손 함유 PLGA 나노입자가 표면에 고정화된 HA/TCP 복합 지지체의 표면을 주사전자현미경(SEM)으로 관찰한 사진(후처리 전)이고, 도 1b는 후처리에 의해 나노입자와 세라믹 재료간 표면 접착력을 향상시킨 후의 SEM 사진이다.

도 2는 본 발명의 실시예 4에 따라 제조된 rhBMP-2가 봉입된 미세입자들이 표면기공에 삽입되기 전(도 2a) 및 삽입된 후(도 2b)의 세라믹 재료의 SEM 사진이다. ((A)는 저배율, (B)는 고배율).

도 3은 본 발명의 실시예 5에 따라 제조된, 덱사메타손 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정화된 후 아파타이트가 코팅된 HA/TCP 복합 지지체의 SEM 사진이다.

도 4는 본 발명의 실험예 1에 따라 후처리(아파타이트 코팅)에 의한 생리활성물질의 방출 거동 변화를 측정하여 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위해 바람직한 실시예를 통해 더욱 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0093]

[0094] **실시예 1: 덱사메타손(DEX) 함유 HA/TCP 다공성 지지체 제조**

[0095] 덱사메타손(DEX) 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정화된 다공성 HA/TCP 복합 지지체는 아래와 같이 제조하였다.

[0096] **1.1. HA/TCP 다공성 지지체 제조**

[0097] HA와 TCP분말을 60:40 wt%로 혼합하여 폴리비닐알코올(PVA) 1.5 g이 녹아 있는 3 mL 수용액에 상기 혼합물 5 g을 분산시키고 90 ℃에서 교반하면서 지속적으로 수분을 증발시켜 HA/TCP 슬러리를 제조하였다. 그 다음 60 ppi의 폴리우레탄 스펀지를 직경 13 mm, 높이 7 mm로 펀칭한 후 제조된 HA/TCP 슬러리로 코팅하였다. 코팅된 스펀지는 상온에서 24시간 동안 건조시킨 뒤 1230℃에서 3시간 동안 소결하고 상기 제조된 HA/TCP 슬러리로 다시 한 번 반복 코팅 한 후 소결하여 최종 직경 10 mm, 높이 5 mm를 갖는 HA/TCP 다공성 지지체를 제조하였다.

[0098] **1.2. DEX 봉입 PLGA 나노입자 제조**

[0099] PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid))(75:25 단위체 비율) 1 g을 9 mL 디클로로메탄에 완전히 녹이고 생리활성물질로서 덱사메타손 40 mg을 아세톤 1 mL에 녹인 다음 PLGA 용액에 넣고 20분 동안 교반하여 덱사메타손(DEX)이 함유된 PLGA 고분자 용액을 제조하였다. 이어서 상기에서 제조된 DEX/PLGA 고분자 용액을 100 mL 의 0.2 wt% PVA 수용액에 넣고 호모게나이저(homogenizer)로 10,000 rpm에서 3분 동안 교반한 다음 300 mL의 0.5 wt% PVA 수용액에 쏟아 붓고 600 rpm에서 5시간 교반하였다. 그리고 증류수로 3번 수세하고 동결건조(freeze-drying)하여 최종 DEX이 함유된 PLGA 나노입자를 제조하였다.

[0100] **1.3. 나노입자의 표면 처리**

[0101] 제조된 DEX 봉입 PLGA 나노입자의 표면친수성 개질은 산소 플라즈마를 이용하여 30 Watt에서 3분간 처리 하였고 친수성으로 개질된 PLGA 나노입자의 표면을 양전하성 물질로 코팅하기 위해 0.05 wt%의 폴리에틸렌이민(PEI) 수용액에 분산시켜 12시간 동안 교반하였다. 이어서 원심분리기를 이용해 3000 rpm에서 5분동안 원심분리 하여 PEI로 코팅된 PLGA 미세입자를 회수 및 3번 수세하여 미반응의 PEI를 제거한 다음 -20 ℃에서 동결건조 하였다.

[0102] **1.4. HA/TCP 지지체 표면에 DEX 봉입 PLGA 나노입자 고정**

[0103] PEI 코팅된 DEX 봉입 PLGA 미세입자를 실시예 1.1에서 제조된 음전하성 표면을 갖는 HA/TCP 지지체 표면에 고정하기 위하여 먼저 양전하성 고분자인 PEI로 코팅된 일정량의 DEX 봉입 PLGA 나노입자 5 mg을 2차 증류수에 분산시키고 여기에 HA/TCP 지지체를 1개를 넣은 다음 4시간 동안 천천히 흔들어준 후 증류수에 3번 이상 수세하여 표면에 고정화가 되지 않은 과량의 PLGA 미세입자를 제거하였다.

[0104] 이어서 상온에서 완전 건조시킨 후 PLGA 미세입자와 지지체 표면 접착력을 향상시키기 위하여 후처리로서 80%(v/v) 에탄올 수용액에 3분 침지 후 상온에서 건조하여 최종 DEX 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정화된 약물전달계를 갖는 HA/TCP 다공성 지지체를 제조하였다.

[0105] 제조된 DEX 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정된 지지체의 형태학적 특성을 주사전자현미경(SEM)로 관찰하여 그 결과를 도 1a(후처리 전) 및 도 1b(후처리 후)에 나타내었다.

[0106] 도 1a 및 도 1b에 나타난 바와 같이, 제조된 DEX 함유 PLGA 미세입자의 크기는 평균 800 nm로 관찰되었고, PEI 코팅된 PLGA 미세입자가 세라믹 표면에 잘 분산되어서 분포하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 또한 후처리 전의 미세입자 보다는 후처리 후의 미세입자가 세라믹 표면에 완전 고정된 것을 확인할 수 있었다. 이처럼 후처리를 통해 미세입자를 세라믹 표면에 완전 고정함으로써 제조된 세라믹 재료의 인체 이식시 세라믹 표면 위에 존재하는 미세입자의 탈락현상을 효과적으로 방지할 수 있다.

[0107] **실시예 2: 반코마이신 및 DEX 함유 비다공성 HA/TCP 복합 디스크 제조**

[0108] 항균제로 반코마이신과 염증억제제로 데사메타손(DEX)를 다중으로 함유한 비다공성 HA/TCP 복합 디스크는 아래와 같이 제조하였다.

[0109] **2.1. 비다공성의 HA/TCP 복합 디스크 제조**

[0110] HA와 TCP 분말을 50:50 wt%로 혼합하여 디스크 형태의 몰드에 넣은 다음 압축기를 이용하여 10 MPa의 압력을 가해 직경 5 mm, 높이 2 mm를 갖는 디스크 형태의 HA/TCP 복합 디스크를 제조한 다음 1230℃에서 3시간 소결하여 최종 비다공성의 HA/TCP 복합 디스크를 제조하였다.

[0111] **2.2. 반코마이신 봉입 PLGA 나노입자, 및 DEX 봉입 PLGA 나노입자 제조**

[0112] 반코마이신 봉입 PLGA 미세입자의 제조는 유중수 유화법으로 제조하였다[참고문헌: B. Sayin, S. Calis, Influence of accelerated storage conditions on the stability of vancomycin-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres, FABAD J. Pharm. Sci., 29, 111-116, (2004)].

[0113] 먼저 반코마이신 30 mg을 3 mL DMSO에 녹이고 이를 PLGA(75:25) 500 mg을 8 mL에 녹인 고분자 용액에 쏟아 부었다. 다음 호모게나이저로 10,000 rmp에서 3분 동안 교반한 후 1 wt% PVA 수용액에 붓고 500 rpm에서 5시간 교반하였다. 이어서 원심분리기를 이용해 3000 rpm에서 5분동안 원심분리 하여 회수 및 3번 수세한 다음 -20 ℃에서 동결건조 하였다. 그리고 DEX 봉입 PLGA 나노입자는 실시예 1.2와 동일하게 제조하였다.

[0114] **2.3. 나노입자의 표면 처리**

[0115] 제조된 반코마이신 봉입 PLGA 미세입자 및 DEX 봉입 PLGA 미세입자는 실시예 1.3과 동일한 방법으로 플라즈마 처리 및 양전하성 물질(PEI) 코팅을 수행 하였다.

[0116] **2.4. 비다공성 HA/TCP 복합 디스크 표면에 반코마이신 봉입 PLGA 나노입자 및 DEX 봉입 PLGA 나노입자 고정**

[0117] 이어서 PEI가 표면에 코팅된 반코마이신 봉입 PLGA 미세입자와 DEX 봉입 PLGA 미세입자를 1:1 중량비로 혼합하여 증류수에 분산시킨 다음 실시예 2.1의 HA/TCP 복합 디스크를 넣고 4시간 동안 천천히 흔들어준 후 증류수에 3번 이상 수세하여 디스크 표면에 고정화가 되지 않은 과량의 PLGA 나노입자들을 제거하였다. 이어서 상온에서 완전 건조시킨 후 PLGA 미세입자와 HA/TCP 디스크 표면 접착력을 향상시키기 위하여 80℃로 유지되는 챔버 안에서 3분 동안 처리하여 최종 반코마이신 봉입 PLGA 나노입자 및 덱사메타손 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정화된 약물전달계를 갖는 HA/TCP 비다공성 복합 디스크를 제조하였다.

[0118] 이들의 특성을 SEM으로 관찰한 결과 각 약물을 함유한 PLGA 나노입자가 HA/TCP 디스크 표면에 잘 분산되어 고정화 된 것을 확인하였다(미도시).

[0119] **실시예 3: rhBMP-2/헤파린, 반코마이신, 및 DEX를 다중으로 함유한 다공성 HA/알루미나 지지체 제조**

[0120] 골형성인자로서 인간골형성단백질(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)과 항균제로 반코마이신, 염증억제제로 Dex를 함유한 다공성 HA/알루미나 지지체는 다음과 같이 제조하였다.

[0121] **3.1. HA/알루미나 다공성 지지체 제조**

[0122] HA/알루미나(50:50 wt%) 다공성 지지체는 TCA 대신 알루미나를 사용한 것 외에는 실시예 1.1과 동일한 과정으로 제조하였다.

[0123] **3.2. rhBMP-2/헤파린 나노입자, 반코마이신 봉입 PLGA 나노입자 및 DEX 봉입 PLGA 나노입자 제조**

[0124] rhBMP-2/헤파린이 함유된 PLGA 나노입자는 다음과 같이 제조하였다[Y. Chung, K. Ahn, S. Jeon, S. Lee, J. Lee, G. Tae, J. Control. Release, 121, 91-99 (2007)]. 먼저 40 mg의 PLGA(75:25)를 2 mL DMSO에 녹이고 120 mg의 헤파린(Aldrich Co.)이 녹아 있는 5 %(w/v) 플루오닉 F-127 수용액에 천천히 적가하여 헤파린으로 기능화된 PLGA 나노입자를 제조하였다. 이어서 제조된 나노입자는 1,2000 rpm에서 1시간 동안 원심분리 하여 회수한 다음 8 mg의 PLGA 나노입자를 40 ㎕의 phosphate buffered saline(PBS)에 다시 분산시켰다. 그리고 상기 나노입자가 분산된 PBS 용액에 rhBMP-2 (R&D system Co.) 4 ㎍을 추가하여 4℃에서 6시간 천천히 교반하였다. 다음 헤파린과의 전기적인 상호작용으로 rhBMP-2가 표면에 고정화된 PLGA 나노입자 현탁액을 투석튜브에 넣고 15 mL의 PBS 수용액에 침지하여 37 ℃에서 6시간 동안 약하게 흔들어 주어 미반응 rhBMP-2를 제거하였다.

[0125] 그리고 반코마이신 봉입 PLGA 미세입자 및 덱사메타손 봉입 PLGA 미세입자는 각각 실시예 2.2 및 실시예 1.2와 동일하게 제조하였다.

[0126] **3.3. 나노입자의 표면 처리**

[0127] 상기 제조된 BMP-2 함유 PLGA 미세입자, 반코마이신 봉입 PLGA 미세입자 및 덱사메타손 봉입 PLGA 미세입자의 표면처리는 BMP-2 함유 PLGA 미세입자를 제외하고 는 실시예 1.3과 동일한 과정으로 표면에 양전하를 갖도록 표면처리 하였다.

[0128] **3.4. HA/알루미나 다공성 지지체에 나노입자 고정**

[0129] 이어서 반코마이신 및 DEX가 각각 봉입된 미세입자, rhBMP-2가 함유된 PLGA 미세입자를 각각 1:1:1 중량비율로 혼합하여 증류수에 잘 분산시킨 다음 상기 실시예 3.1에서 제조된 HA/알루미나 다공성 지지체를 추가하여 천천히 흔들어 주어 제조된 나노입자들이 HA/알루미나 지지체 표면에 고정화될 수 있도록 하고, 고정화되지 않은 나노입자들은 수세 과정를 거쳐 제거하였다. 그리하여 최종 반코마이신, DEX, rhBMP-2을 함유한 다공성 HA/알루미나 지지체를 제조하였다.

[0130] 이들의 특성을 SEM으로 관찰한 결과 rhBMP-2 함유 PLGA 미세입자의 평균크기는 300 nm로 관찰되었고, 각 약물을 함유한 3 종류의 미세입자가 HA/알루미나 표면에 잘 분산되어 고정화 된 것을 확인하였다(미도시).

[0131] **실시예 4: rhBMP-2 봉입 나노입자를 함유한 HA/TCP 복합 다공성 그래뉼 제조**

[0132] BMP-2가 봉입된 나노입자들이 표면기공에 삽입된 다공성 HA/TCP 복합 다공성 그래뉼은 아래와 같이 제조하였다.

[0133] **4.1. 다공성 HA/TCP 복합 그래뉼 제조**

[0134] 먼저 HA와 TCP를 60:40 wt%로 혼합하여 실시예 1.1과 동일한 과정으로 슬러리를 제조하였다. 이어서 0.5 mm의 구멍을 갖는 피펫을 이용해 액체질소에 방울방울 떨어뜨려 적가하였다. 이후 액체질소에서 고체화된 그래뉼을 -20℃에서 동결건조 한 다음 1230℃에서 소결하여 최종 다공성 HA/TCP 복합 그래뉼을 제조하였다.

[0135] **4.2. rhBMP-2 봉입 PLGA 미세입자 제조**

[0136] BMP-2 봉입 미세입자의 제조는 수중유중수(water-in-oil-in-water) 이중 유화법으로 제조하였다. 먼저 PLGA(50:50) 300 mg을 5 mL 디클로로메탄에 녹인 다음 10 ㎍의 BMP-2(R&D system Co.) 를 4 mM HCl 1 mL에 녹인 수용액을 상기 PLGA 고분자 용액에 첨가하여 호모게나이저로 12,000 rpm에서 3분 동안 교반하였다. 이어서

0.5%(w/v) PVA 수용액에 쏟아 붓고 500 rpm에서 6시간 교반 한 다음 원심분리기를 이용해 5000 rpm에서 10분동안 원심분리로 회수 및 3회 수세하여 -20℃에서 동결건조하였다.

[0137] **4.3. 나노입자의 표면 처리**

[0138] 상기 제조된 BMP-2 봉입 PLGA 나노입자는 실시예 1.3과 동일한 과정으로 표면에 양전하를 갖도록 표면처리 하였다.

[0139] **4.4. HA/TCP 복합 다공성 그래뉼 표면기공에 rhBMP-2 봉입 미세입자 고정**

[0140] 상기에서 제조된 BMP-2 봉입 미세입자 5 mg을 증류수에 분산시키고 상기에서 제조된 HA/TCP 그래뉼 1g을 추가한 다음 상온에서 4시간 동안 천천히 흔들어 주었다. 이후 과량의 나노입자를 3번의 수세과정으로 제거하고 -20℃에 동결건조하여 BMP-2 봉입 PLGA 미세입자가 표면기공에 고정된 HA/TCP 복합 다공성 그래뉼을 제조하였다.

[0141] 제조된 BMP-2 봉입 PLGA 미세입자가 표면에 고정된 지지체의 형태학적 특성을 주사전자현미경(SEM)로 관찰하여 그 결과를 도 2a(미세입자 삽입 전) 및 도 2b(미세입자 삽입 후)에 나타내었다.

[0142] 도 2b에 나타난 바와 같이, 제조된 BMP-2 봉입 PLGA 미세입자의 크기는 평균 800 nm로 관찰되었고, 미세입자가 그래뉼 표면기공에 잘 삽입되어 분포하고 있는 것을 확인할 수 있었다.

[0143] **실시예 5: 아파타이트 코팅을 통해 장기간 약물전달계를 갖는 HA/TCP 복합 지지체 제조**

[0144] 1ℓ의 증류수에 NaCl 8.035 g, NaHCO 0.355 g, KCl 0.225 g, $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ 0.231g, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.311 g, $CaCl_2$ 0.292 g, Na_2SO_4 0.072 g, $[(HOCH_2)_3(CNH_2)]$ 6.118 g 및 1.0 M HCl 39 mℓ을 첨가하여 1배 SBF 용액을 제조하고, 제조된 1배 SBF 용액에 상기의 실시예 1 에서 제조된 DEX 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정된 다공성 HA/TCP 복합 지지체를 24시간(37℃) 침지하여 최종적으로 DEX 봉입 PLGA 나노입자 표면 및 복합 지지체 표면에 아파타이트가 코팅된 장기간 약물전달계를 갖는 HA/TCP 복합 지지체를 제조하였다.

[0145] 상기 제조된 장기간 약물전달계를 갖는 HA/TCP 복합 지지체의 특성을 SEM으로 관찰하여 도 3에 나타냈다.

[0146] 도 3에 나타난 바와 같이, DEX 봉입 PLGA 나노입자가 표면에 고정화된 복합 지지체의 표면이 아파타이트로 모두 균일하게 코팅된 것을 확인할 수 있었다.

[0147] **실험예 1: 후처리에 의한 생리활성물질의 방출 거동 변화 측정**

[0148] 상기 실시예 1 및 5에서 제조된 덱사메타손 함유 HA/TCP 다공성 지지체 및 아파타이트가 코팅된 덱사메타손 함유 HA/TCP 다공성 지지체 1개(n=6)씩을 인산염 완충용액(phosphate-buffered saline, PBS, pH 7.4) 2 mL에 넣고 30일간 37℃로 유지되는 항온조에 넣고 일정량 (100 ㎕)의 PBS 용액을 채취하여 지지체로부터 방출된 덱사메타손의 양을 분석하였다. 지지체로부터 PBS 용액으로 방출된 덱사메타손의 양은 UV 분광광도계를 이용하여 242 nm에서 측정하고 그 결과를 도 4에 나타냈다 [참고문헌: S. E. Bae, J. S. Son, K. Park, D. K. Han, Fabrication of covered porous PLGA microspheres using hydrogen peroxide for controlled drug delivery and regenerative medicine, J. Control. Release, 133, 37-43 (2009)].

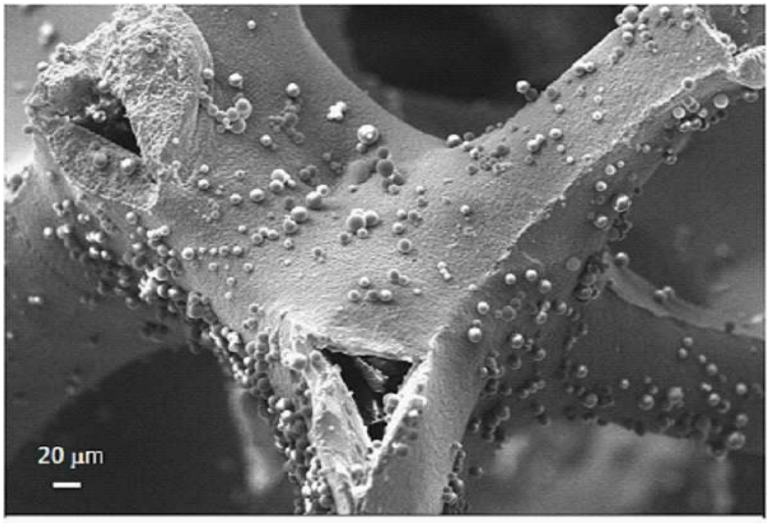
[0149] 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1에서 제조된 아파타이트 코팅에 의한 후처리 단계를 거치지 않은 세라믹 재료의 경우, 생리활성물질인 덱사메타손의 방출량이 빠르게 증가하여 30일째에는 90% 이상에 해당하는 양이 방출된 반면, 실시예 5에서 제조된 아파타이트 코팅 후처리 공정을 거친 세라믹 재료의 경우, 덱사메타손의 방출이 실시예 1의 세라믹 재료에 비해 훨씬 천천히 일어나 30일째에 이르러서도 50%에 불과한 양이 방출되어 생리활성물질의 방출이 안정적이고 지속적으로 일어남을 알 수 있었다.

[0150] 즉, 미세입자의 고정화 단계 이후 후처리 단계로서 아파타이트 코팅을 수행함으로써, 세라믹 담체 표면에 대한 미세입자의 접착력을 향상시킬 수 있음은 물론이고, 생리활성물질 소실을 현저히 방지할 수 있어 장기간 방출이

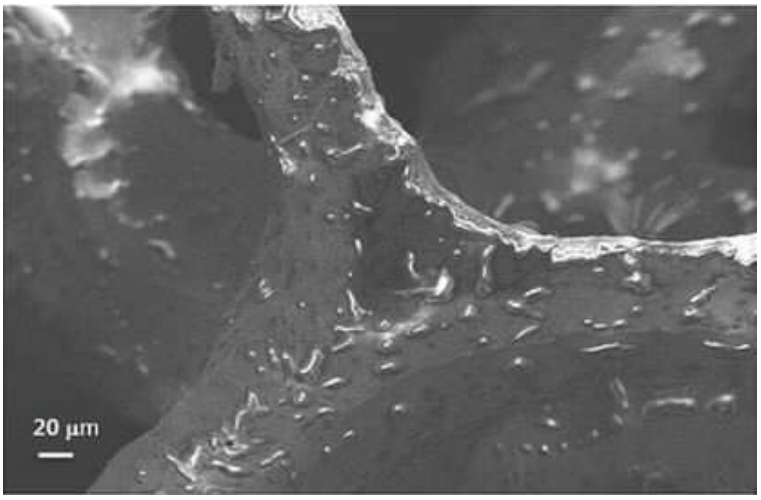
요구되는 생리활성물질에 적합한 세라믹 재료를 효과적으로 제조 가능함을 확인할 수 있었다.

도면

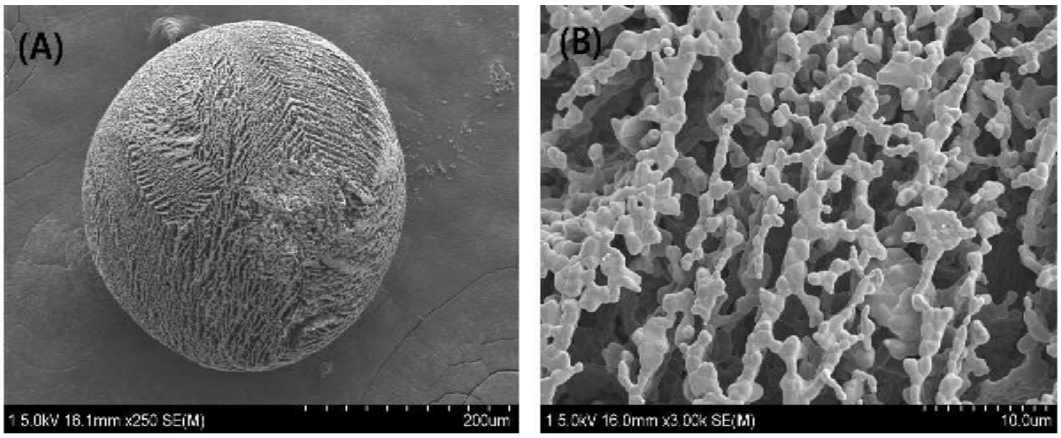
도면1a



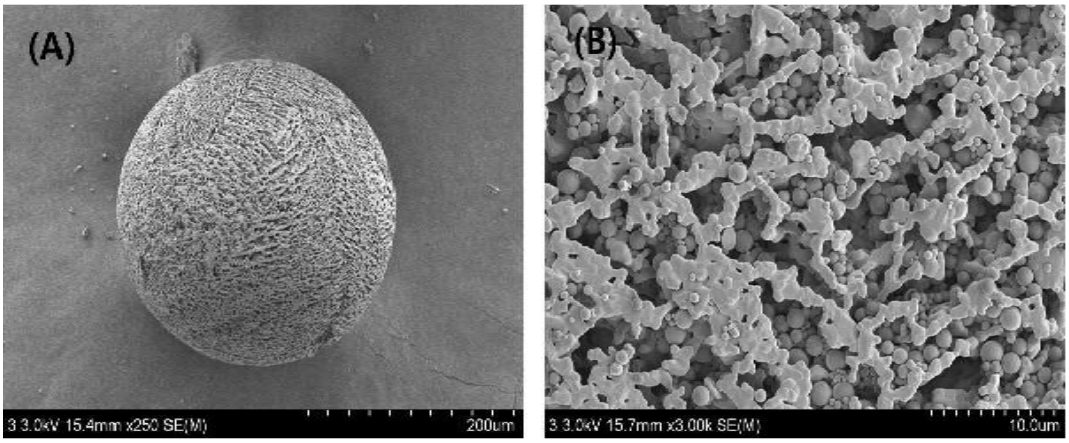
도면1b



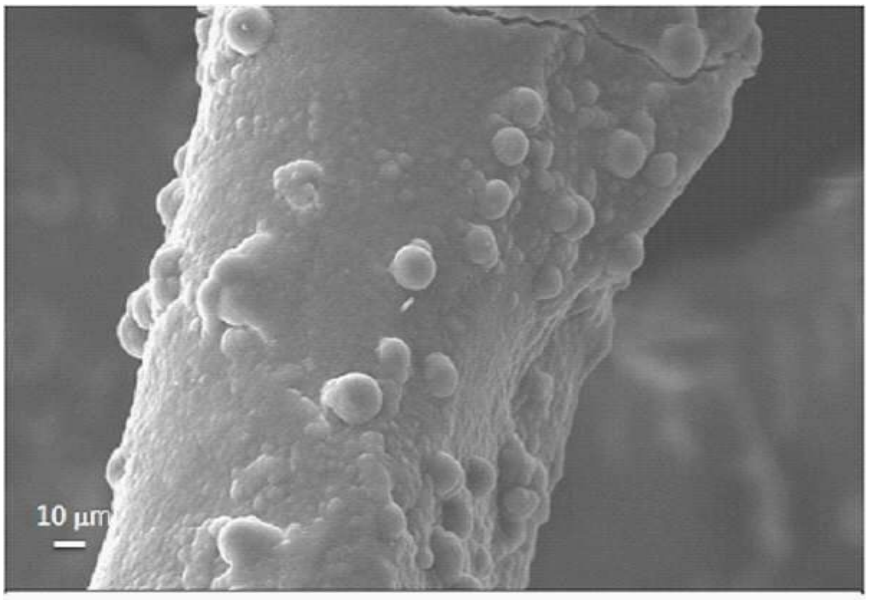
도면2a



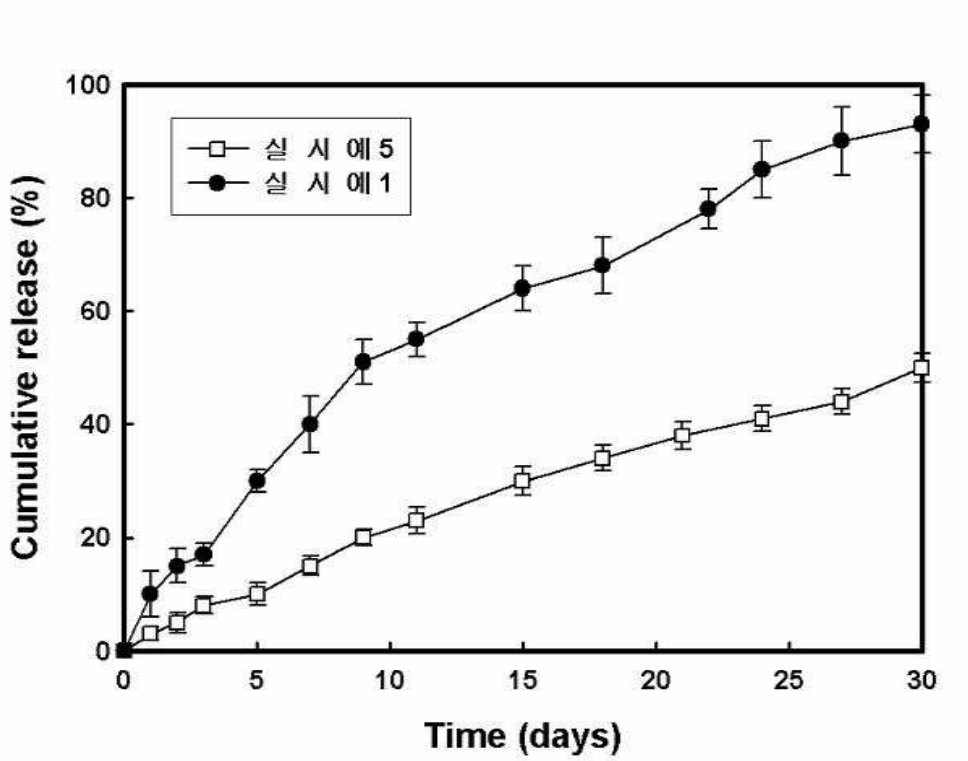
도면2b



도면3



도면4


실 시 예 5
실 시 예 1
Cumulative release (%)
Time (days)
0
20
40
60
80
100
0
5
10
15
20
25
30