



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0060673
(43) 공개일자 2013년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/10 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0126866

(22) 출원일자 2011년11월30일

심사청구일자 2011년11월30일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울 성북구 안암동5가 1

(72) 발명자

고영학

서울특별시 성북구 길음로13길 39, 222동 1603호
(길음동, 길음뉴타운)

보레이

서울특별시 성북구 길음로9길 46, 고려대학교 보건과학대학 호림관 507호 (정릉동)

노다영

대구광역시 북구 칠성동2가 320-287

(74) 대리인

특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 12 항

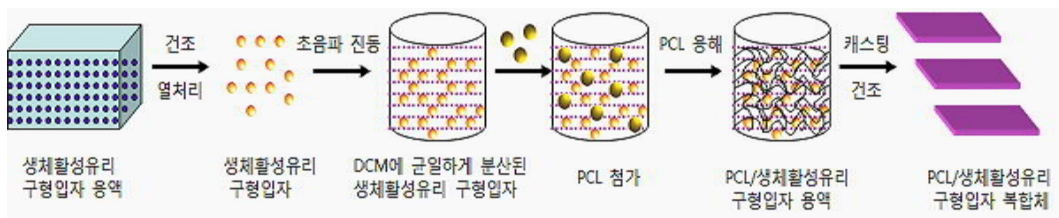
(54) 발명의 명칭 폴리카프로락톤 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법 및 그에 의해 제조된 복합체

(57) 요약

본 발명은 (생체활성유리 구형입자 및 생체고분자를 포함하는 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체에 관한 것이다.

본 발명에 따른 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체는 우수한 기계적 물성과 생물학적 특성을 가지므로, 뼈 조직 공학의 다양한 영역에서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	A11041611110000400
부처명	한국보건산업진흥원
연구사업명	보건의료연구개발사업
연구과제명	[1차년도]골형성 단백질 탑재기술 향상을 위한 융합소재 개발
주관기관	고려대학교 산학협력단
연구기간	2011.05.01 ~ 2012.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

생체활성유리 구형입자 및 생체고분자를 포함하는
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
기공율은 11 내지 19%인 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
생체활성유리는 테트라에틸오쏘실리케이트, 트리에틸포스페이트 및 질산칼슘의 혼합물을 포함하는 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체.

청구항 4

제 1 항에 있어서,
생체고분자는 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락티드(PLA) 또는 폴리락티드글리콜릭애씨드(PGLA)인 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체.

청구항 5

생체활성유리 구형입자 및 생체고분자를 용매에 혼합하여 복합 슬러리를 제조하고,
상기 복합 슬러리 중의 용매를 제거하는 것을 포함하는
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,
생체활성유리 구형입자는 생체활성유리 및 폴리에틸렌글리콜을 혼합하여 생체활성유리 졸을 제조하고,
상기 생체활성유리 졸을 젤화 및 열처리하는 과정을 통해 제조된 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

생체활성유리 졸에서 산화규소, 산화칼슘 및 오산화인의 몰비는 60:25:15 내지 60:39:1인 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서,
생체활성유리 졸의 겔화는 염산 및 무수암모니아를 촉매제로 사용하여 수행하는 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 9

제 5 항에 있어서,
용매는 디클로로메탄인 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 10

제 5 항에 있어서,
생체활성유리 구형입자의 함량은 생체고분자 전체 중량에 대하여 5 내지 40 중량부인 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 11

제 5 항에 있어서,
생체활성유리 졸을 열처리하기 전에 건조를 추가로 수행하는 것인
생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법.

청구항 12

제 1 항에 따른 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체를 포함하는
글 차폐막.

명 세 서

기술 분야

[0001] 본 발명은 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체 및 상기 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생분해성 합성 고분자는 우수한 생체적합성과 생분해성 등의 특성으로 현재 뼈 조직 공학 분야에서 지지체를 만드는데 다양하게 사용되는 소재로서, 다양한 의료분야 및 뼈 조직 공학 분야에서 광범위하게 사용되고 있다. 상기 생분해성 합성 고분자는 기계적 물성과 생분해성을 제어할 수 있다는 장점을 가지고 있지만, 초기 분해 동안

생체적합성이나 기계적 물성 측면에서 어느 정도의 한계를 가지고 있다. 따라서 뼈 조직 공학 분야에서 이러한 한계점을 해결하기 위하여 많은 연구들이 개발되었다.

[0003] 최근, 생분해성 합성 고분자의 단점을 보완하기 위해 유기물/무기물 복합체를 제조하는 방법이 계속적으로 연구되고 있다. 유기물/무기물 복합체는 생분해성 합성 고분자가 가지는 낮은 강성도(Stiffness), 제한된 생체활성도(limited bioactivity) 및 소수성(hydrophobic nature)등의 단점을 보완하기 위해 생분해성 합성 고분자에 생체활성도가 높은 무기물을 합성한 복합체이다. 상기 유기물/무기물 복합체의 구조는 생체 뼈의 구조와 흡사하기 때문에, 뼈 조직 공학 분야에서 뼈 조직 재생에 유용할 것으로 기대되며, 현재 다양하게 연구하고 있다[문헌1].

[0004] 유기물/무기물 복합체는 유기물에 해당하는 폴리카프로락톤((Poly(ϵ -caprolactone); PCL), 폴리락티드에씨드(Polylactic-acid; PLA) 또는 폴리락티드글리콜릭에씨드(Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid); PLGA)등의 다양한 생체흡수 고분자들과 콜라겐(Collagen) 또는 수산화인회석(Hydroxyapatite) 등의 무기물이 혼합되어있는 복합체로, 나노단위에서 상기 유기물과 무기물이 일정하게 구조화 되어있으므로 우수한 기계적 특성을 얻을 수 있다. 특히, 유기물/무기물 복합체의 기계적 물성과 생물학적 특성은 복합체 내의 무기물 입자 함량뿐만 아니라, 화학적 조성이나 형태와 같은 무기물 입자의 고유한 특성에 크게 영향을 받는다[문헌2,3].

[0005] 본 발명에서 무기물로 사용되는 생체활성유리는 인체의 뼈 조직이나 연조직을 대체하기 위해 체내에 매식되는 소재로서, 우수한 생체활성도(bioactivity)와 생체흡수성(biodegradability)을 가지고 있어 다양한 의료분야에서 사용되고 있다. 생체활성유리는 우수한 생체활성도, 생체흡수성, 골전도성 및 골유도성 등의 장점을 가지고 있기 때문에, 골 형성반응을 유리하게 하고, 골 형성 활성도뿐만 아니라 생체적합도의 증가를 가능하게 한다. 이러한 생체활성유리를 고분자 기반에 강화용으로 사용하는 경우, 생물학적 특성의 향상과 함께 기계적 물성의 향상까지 가지고 올 수 있다[문헌4,5].

[0006] 이와 같이 유기물/무기물 복합체를 제조하는 시도들 중, 고분자 폴리카프로락톤 기반에 생체활성유리 구형입자를 강화용으로 이용한 방법은 개발되지 않았다. 고분자 폴리카프로락톤 기반에 생체활성유리 구형입자를 강화용으로 이용한 경우, 불규칙 입자를 강화용으로 이용한 경우보다 생체활성유리 구형의 형태가 유기물/무기물 복합체의 기계적 물성과 생물학적 특성의 더 높은 향상을 가지고 올 것으로 예상된다.

[0007] 따라서, 순수한 PCL 고분자의 기계적 물성 및 생물학적 특성을 향상시키기 위해서는, 생체활성유리 구형입자가 균일하게 분포된 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체를 제조할 수 있는 신기술의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) [문헌1] K. Rezwan, Q. Z. Chen, J. J. Blaker and A. R. Boccaccini, "Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering." Biomaterials, 27[18] 3413-3431 (2006).

(비특허문헌 0002) [문헌2] R.K Roeder, Sproul M.M and C.H. Turner, "Hydroxyapatite whiskers provide improved mechanical properties in reinforced polymer composites." J.Biomed. Mater. Res., 67A[3]801-8122003.

(비특허문헌 0003) [문헌3] R.J. Kane, G.L. Converse and R.K. Roeder, "Effects of the reinforcement morphology on the fatigue properties of hydroxyapatite reinforced polymers." J.Mech. Behav. Biomed. Mater., 1[3]261-268(2008).

(비특허문헌 0004) [문헌4] J. Zhong and D.C. Greenspan, "Processing and properties of sol-gel bioactive glasses" J. Biomed. Mater. Res., 53[6]694-701(2000).

(비특허문헌 0005) [문헌5] X. Li, J. Shi, X. Dong, L. Zhang and H Zeng, "A mesoporous bioactive glass/polycaprolactone composite scaffolds and its bioactivity behavior." J. Biomed. Mater. Res., 84A[1] 84-91(2008).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체를 제공한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 상기 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체를 제조하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 생체활성유리 구형입자 및 생체고분자를 포함하는 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체에 관한 것이다.
- [0012] 본 발명에서 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체는 기공율이 11 내지 19%로, 일반적인 생체고분자, 특히 폴리카프로락톤에 비해 최대 9 내지 10 배 가량 우수한 값을 가진다.
- [0013] 기계적 물성의 측면에서 보았을 때, 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체 내에서 생체활성유리 구형입자의 함량이 증가함에 따라, 최대인장강도(Ultimate tensile strength)의 감소, 탄성계수(elastic modulus)의 증가 및 파괴변형도(strain at failure)의 감소를 가져오며, 강화용으로 생체활성유리 구형입자를 사용하는 경우 생체활성유리 불규칙 입자를 사용하는 경우보다 우수한 기계적 물성을 갖는다.
- [0014] 또한, 본 발명의 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체에서 생체활성유리 구형입자의 함량 증가에 따라, 친수성 및 물 흡수력이 증가하며, 생체유사용액 광화 실험에서 우수한 생물학적 특성을 갖는다.
- [0015] 본 발명에 따른 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체는 생체활성유리 구형입자 및 생체고분자를 포함한다.
- [0016] 상기 생체활성유리는 테트라에틸오쏘실리케이트(tetraethyl orthosilicate, TEOS), 트리에틸포스페이트(triethyl phosphate, TEP) 및 질산칼슘(calcium nitrate)의 혼합물일 수 있다.
- [0017] 또한, 생체고분자는 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락티드(PLA) 또는 폴리락티드글리콜릭애씨드(PLGA)일 수 있으며, 바람직하게는 폴리카프로락톤일 수 있다.
- [0018] 본 발명에 따른 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체를 제조하는 방법은 특별히 제한되지 않으며, 본 발명에서는 생체활성유리 구형입자 및 생체고분자를 용매에 혼합하여 복합 슬러리를 제조한 뒤, 상기 복합 슬러리 중의 용매를 제거하는 과정을 통해 구형입자 복합체를 제조할 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 생체활성유리 구형입자는 시중에 시판되는 제품을 사용하거나, 실험실 등에서 제조하여 사용할 수 있다.
- [0020] 본 발명에서 생체활성유리 구형입자를 제조할 경우, 상기 생체활성유리 구형입자는 생체활성유리 및 폴리에틸렌글리콜을 혼합하여 생체활성유리 졸을 제조한 뒤, 상기 생체활성유리 졸을 젤화 및 열처리하는 과정을 통해 제조할 수 있다.
- [0021] 여기서, 생체활성유리는 생체활성유리 구형입자의 원료가 되는 물질이며, 폴리에틸렌글리콜(PEG)은 템플레이트 역할을 수행한다.
- [0022] 상기 생체활성유리로는 앞에서 전술한 바와 같이, 테트라에틸오쏘실리케이트(tetraethyl orthosilicate, TEOS), 트리에틸포스페이트(triethyl phosphate, TEP) 및 질산칼슘(calcium nitrate)의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0023] 생체활성유리 졸은 구체적으로, 생체활성유리 및 폴리에틸렌글리콜을 혼합하여 원료물질을 제조한 뒤, 상기 원료물질을 용매에 첨가하는 방법으로 제조할 수 있다. 이때, 용매는 물, 에탄올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 원료물질의 용매로의 첨가는 30 분 간격으로 이루어지며, 첨가 후 1 내지 5 시간 동안 교반(특히, 자석교반)함으로써, 원료물질을 용매에 균일하게 분산시킬 수 있다.

- [0024] 상기 방법에 의해 제조된 생체활성유리 졸은 산화규소, 산화칼슘 및 오산화인을 포함하며, 상기 산화규소, 산화칼슘 및 오산화인의 몰비는 60:25:15 내지 60:39:1일 수 있다.
- [0025] 본 발명에서 생체활성유리 졸의 젤화는 촉매제를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0026] 대부분의 경우, 촉매제로는 산이나 염기를 사용할 수 있다. 본 발명에서는 젤화 초기에 촉매제로 산을 사용하고, 그 후, 촉매제로 염기를 사용하여 젤화를 완료할 수 있다. 이때, 산으로는 염산을 사용하며, 염기로는 무수암모니아를 사용할 수 있다.
- [0027] 촉매제로 염산을 사용할 경우, 상기 염산은 생체활성물질 졸의 제조시 용매에 함께 첨가시킬 수 있다.
- [0028] 젤화는 50 내지 70℃에서 수행 된다.
- [0029] 젤화가 완료되면, 폴리에틸렌글리콜이 템플레이트 역할을 하는 폴리에틸렌글리콜/생체활성유리 복합 구형입자가 형성된다.
- [0030] 본 발명에서는 젤화된 생체활성유리 졸, 즉, 폴리에틸렌글리콜/생체활성유리 복합 구형입자를 열처리하기 전에 상기 복합 구형입자를 건조 및 세척하는 과정을 추가로 수행할 수 있다.
- [0031] 상기 건조는 40 내지 80℃에서 2 내지 6 시간 동안 수행할 수 있으며, 상기 세척은 에탄올 등을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0032] 본 발명에서는 폴리에틸렌글리콜/생체활성유리 복합 구형입자를 열처리하여 템플레이트 역할을 하는 폴리에틸렌글리콜을 제거할 수 있다.
- [0033] 상기 열처리는 2 내지 10℃/min의 속도로 500 내지 750℃까지 온도를 상승시킨 후, 1 내지 4 시간 동안 수행할 수 있다. 열처리 온도가 500℃ 미만에서는 템플레이트 역할을 하는 폴리에틸렌글리콜의 제거가 용이하지 않으며, 750℃를 초과하면, 생체활성유리가 세라믹으로 변형되어 화학적 조성이 변형될 우려가 있으므로, 500 내지 750℃, 바람직하게는 550 내지 650℃에서 열처리하는 것이 좋다.
- [0034] 상기 과정을 통해 생체활성유리 구형입자가 제조된다.
- [0035] 본 발명의 복합 슬러리에서 생체활성유리 구형입자의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 생체고분자의 전체 중량에 대하여 5 내지 40 중량부의 함량으로 사용할 수 있다. 상기 범위에서 제조되는 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 물성이 우수하다. 생체활성유리 구형입자와 과량으로 첨가되면, 잘 부서지는 성질(brittle)을 가질 우려가 있다.
- [0036] 본 발명에서 생체고분자로는 앞에서 기술한 바와 같이, 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락타이드(PLA) 또는 폴리락티드글리콜리드(PLGA)를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 폴리카프로락톤을 사용할 수 있다.
- [0037] 또한, 용매로는 디클로로메탄(DCM)을 사용할 수 있다
- [0038] 본 발명에서 복합 슬러리의 제조는 먼저, 생체활성유리 구형입자 및 용매를 혼합한 후, 생체고분자를 혼합하는 방법으로 수행할 수 있다.
- [0039] 상기 생체활성유리 구형입자 및 용매의 혼합시 2 내지 10 분 동안 초음파 진동을 수행하여 구형입자를 균일하게 분산시킬 수 있으며, 생체고분자를 첨가한 후, 5 내지 15 시간 동안 교반(특히, 자석교반)을 수행할 수 있다.
- [0040] 본 발명에서 복합 슬러리 중의 용매의 제거는 솔벤트 캐스팅(solvent casting)을 통해 수행할 수 있다.
- [0041] 구체적으로, 상기 용매의 제거는 복합 슬러리를 20 내지 30 시간 동안 상온(20 내지 25℃)에서 건조시킴으로써 수행할 수 있다. 이때, 건조효율을 향상시키기 위하여, 복합 슬러리를 소수성 용기, 구체적으로는 페트리 디쉬(petri dish)에 부은 후 건조시킬 수 있다.
- [0042] 또한, 본 발명에서는 건조효율을 향상시키기 위하여 복합 슬러리를 20 내지 30 시간 동안 진공상태에서 추가로 건조시킬 수 있다. 상기에 의해 용매를 완전히 제거할 수 있으며, 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체를 최종 제조할 수 있다.

[0043] 또한, 본 발명은 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체를 포함하는 골 차폐막에 관한 것으로, 골 이식재료 등으로 용이하게 사용할 수 있다.

발명의 효과

[0044] 본 발명에 따른 생분해성 고분자(생체고분자)/생체활성유리 구형입자 복합체는 우수한 기계적 물성과 생물학적 특성을 가지므로, 뼈 조직 공학의 다양한 영역에서 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1 및 2는 본 발명에 따른 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조과정을 나타내는 개략도이다.

도 3은 실시예에 의해 제조된 생체활성유리 구형입자의 주사전자 현미경(Scanning Electron Microscopy, SEM) 사진(a) 및 입자 분포도를 나타낸 그래프(b)이다.

도 4는 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL(a), 10% BGM(b), 20% BGM(c), 30% BGM(d) 및 30% BGP(e)의 마이크로 구조를 확인한 SEM 사진이다.

도 5는 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL, 10% BGM, 30% BGM 및 30% BGP의 화학적 구조를 나타내는 FT-IR(Fourier transform spectroscopy) 스펙트라(Spectra)이다.

도 6은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL(A), 10% BGM(B), 20% BGM(C), 30% BGM(D) 및 30% BGP(E)의 기계적 물성을 나타내는 인장 응력-변형(Tensile stress-strain) 그래프이다.

도 7은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL/생체활성유리 복합체의 최대인장강도(A), 탄성계수(B) 및 파괴 변형도(C)를 나타내는 그래프이다.

도 8은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL/생체활성유리 복합체의 친수성을 평가하는 물과의 접촉각을 나타내는 그래프이다.

도 9는 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체의 물 흡수력을 나타내는 그래프이다.

도 10은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL/생체활성유리 복합체(PCL(A), 10% BGM(B), 20% BGM(C), 30% BGM(D) 및 30% BGP(E))를 생체유사용액 광화(Mineralization) 실험을 수행한 후의 표면 SEM 사진이다.

도 11은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체를 생체유사용액 광화 실험을 수행한 후의 화학적 구조를 보여주는 FT-IR 스펙트라이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 도면을 참조하여 본 발명에 따른 생체고분자/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조방법을 보다 상세하게 설명한다.

[0047] 본 발명에서 도 1 및 2는 본 발명에 따른 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체의 제조과정을 나타내는 개략도이다.

[0048] 도 1 및 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에서는 생체활성유리 구형입자를 제조하고, 용매(DCM) 내에 상기 생체활성유리 구형입자 및 생체고분자(PCL)을 첨가하여 복합 슬러리(PCL/생체활성유리 구형입자 용액)를 제조한 후 캐스팅 건조하여 생체고분자(PCL)/생체활성유리 구형입자 복합체를 제조할 수 있다.

[0049] 본 발명은 이들의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법을 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명의 청구항의 범

위에 의해 정의될 뿐이다.

- [0050] 실시예 1
- [0051] 1. 생체활성유리 구형입자의 제조
- [0052] 50ml의 비커에 증류수 10ml, 에탄올 20ml 및 염산 1.67ml을 혼합한 후 30분 동안 자석교반기를 이용하여 교반하여 용액을 제조하였다.
- [0053] 이어서, 또 다른 50ml 비커에 테트라에틸오쏘실리케이트(TEOS) 13.5ml, 트리에틸포스페이트(TEP) 1.46g, 질산칼슘 8.5g, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 1.2g을 혼합하고, 용액에 30분 간격으로 첨가하면서 자석교반 했다.
- [0054] 이렇게 제조된 생체활성유리 졸을 60℃에서 겔화(gelation) 한 후, 600℃에서 열처리하여 구형의 생체활성유리 입자를 제조하였다.
- [0055] 2. PCL/생체활성유리 구형입자 복합 슬러리 제조
- [0056] 10ml의 디클로로메탄(DCM)에 상기 단계 1에서 제조된 생체활성유리 구형입자 0.1g(PCL에 대한 비율 10 중량부)를 첨가하고, 5분 동안 초음파진동을 통하여 용매 내에 생체활성유리 구형입자가 균일하게 분포되도록 했다.
- [0057] 상기 생체활성유리가 첨가된 디클로로메탄에 폴리카프로락톤(PCL) 1g을 첨가한 뒤 10시간 동안 자석교반을 수행하여 PCL/생체활성유리 구형입자 복합 슬러리를 제조하였다.
- [0058] 3. PCL/생체활성유리 복합체의 제조
- [0059] 상기 단계 2에서 제조된 복합 슬러리를 페트리 디쉬에 부은 후, 24시간 동안 실온에 방치하여, 용매인 디클로로메탄을 제거하였다. 여분의 액상을 모두 제거하기 위해서 24시간 동안 진공상태에서 추가 건조를 수행하여 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체(10% BGM)를 제조하였다.
- [0060] 실시예 2
- [0061] 단계 1에서 제조된 생체활성유리 구형입자 0.2g(PCL에 대한 비율 20 중량부)를 첨가한 것을 제외하고는 실시예와 동일한 방법으로 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체(20% BGM)를 제조하였다.
- [0062] 실시예 3
- [0063] 단계 1에서 제조된 생체활성유리 구형입자 0.3g(PCL에 대한 비율 30 중량부)를 첨가한 것을 제외하고는 실시예와 동일한 방법으로 PCL/생체활성유리 구형입자 복합체(30% BGM)를 제조하였다.
- [0064] 비교예 1
- [0065] 생체활성유리 구형입자를 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 복합체(PCL)를 제조하였다.
- [0066] 비교예 2
- [0067] 구형의 생체활성유리 입자가 아닌 불규칙 생체활성유리 입자를 사용한 것을 제외하고는 실시예의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 PCL/생체활성유리 복합체(30% BGP)를 제조하였다.
- [0068] 시험예

- [0069] 1. 단계 1에서 제조된 생체활성유리 구형입자의 형상 및 입자크기 분포 측정
- [0070] 생체활성유리 구형입자의 형상은 주사전자 현미경(Scanning Electron Microscopy, SEM)을 사용하여 측정하였으며, 입자크기 분포는 image-pro plus 6.0(Media Cybernetics, Inc. USA)을 사용하여 측정하였다.
- [0071] 상기 측정된 SEM 사진(a) 및 입자크기 분포(b)를 도 3에 나타냈다.
- [0072] 도 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 의해 제조된 생체활성유리 구형입자는 균일한 구형의 형상을 지닌다.
- [0073] 2. 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 형상 측정
- [0074] 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 마이크로 형상은 주사전자 현미경을 사용하여 측정하였다.
- [0075] 상기 측정된 결과를 도 4에 나타냈다.
- [0076] 도 4에서 a는 PCL(생체활성유리 구형입자를 사용하지 않은 경우)의 SEM 사진으로 상기 PCL은 상단 부분은 상대적으로 부드러운 표면을 가지지만, 하단 부분에는 작은 기공들이 존재하는 것으로 나타났다.
- [0077] b 내지 d는 BGM(생체활성유리 구형입자를 사용한 경우)의 SEM 사진으로 상단부분은 다공성을 띄고 있으며, 하단 부분은 상대적으로 뾰족한 마이크로 구조를 가진 것으로 나타났다.
- [0078] 또한, e는 BGP(불규칙 생체활성유리 입자를 사용한 경우)의 SEM 사진으로 폴리카프로락톤 기반에 생체활성유리 입자가 불규칙적으로 분포되어 있을 뿐 아니라, 상단 및 하단 모두에 무작위 기공들이 존재하는 것으로 나타났다.
- [0079] 3. 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 화학적 구조 측정
- [0080] 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 화학적 구조(FT-IR(Fourier transform spectroscopy) 스펙트라(Spectra))는 Nicolet 6700(Thermo Sci., USA)를 사용하여 측정하였다.
- [0081] 상기 측정된 결과를 도 5에 나타냈다.
- [0082] 도 5에서 PCL은 C=O, C-O-C의 전형적인 밴드를 보여준다.
- [0083] 그러나, BGM의 스펙트라에서는 Si-O-Si 밴드가 나타난다. 이는 폴리카프로락톤에 생체활성유리 입자가 균일하게 분포되어 있음을 의미한다.
- [0084] 또한, BGP의 스펙트라에서는 BGM과 유사한 결과를 보였다.
- [0085]
- [0086] 4. 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 기계적 물성 측정
- [0087] 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 기계적 물성은 인장강도시험(Tensile Strength Test)을 이용하여 측정하였다. 두께가 약 50 μ m인 복합체를 40 mm 길이의 직사각형 형태로 시편을 준비하였다. 시편을 측정장치에 고정하고, 일축방향으로 5 mm/min의 속도를 유지하여 인장력을 가했다. 이때 측정된 그래프를 이용하여 최대인장강도, 탄성계수 및 파괴변형도를 측정한다. 총 4개의 시편을 사용하여 평균값과 편차값을 구했다.
- [0088] 1) 인장 응력-변형률 측정
- [0089] 인장 응력-변형률은 일정한 속도로 일축방향 인장력을 가한 시편을 이용하여 측정장치의 그래프를 측정하였다.
- [0090] 2) 최대인장강도 측정
- [0091] 최대인장강도는 일정한 속도로 일축방향 인장력을 가하는 인장강도시험의 경과 중 시편이 견딘 최대 하중 값으로, 인장강도시험을 통하여 측정된 그래프를 이용하여 측정하였다.
- [0092] 3) 탄성계수 측정
- [0093] 탄성계수는 인장강도시험 중 측정되는 인장 응력-변형률의 그래프를 이용하여 인장 응력-변형률 그래프에서 인

장 응력-변형률이 선형을 이루는 선도에서 선형탄성 구간의 기울기로 측정하였다.

[0094] 4) 파괴변형도 측정

[0095] 파괴변형도는 일정한 속도로 일축방향 인장력을 가하는 인장강도 시험의 경과 중 시편이 파괴될 때의 응력으로 측정하였다.

[0096] 상기 측정된 결과를 도 6 및 도 7에 나타냈다.

[0097] 본 발명에서 도 6은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 인장 응력-변형(Tensile stress-strain)을 나타내는 그래프이다.

[0098] A 및 B는 PCL 및 10% BGM의 인장 응력-변형을 나타낸 것으로, 높은 인장력(elongation)을 가하였을 때, 연성의 파절양상을 보여주고 있다.

[0099] C 및 D는 20% BGM 및 30% BGM의 인장 응력-변형을 나타낸 것으로, 생체활성유리 구형입자의 함량이 증가하면, 파괴 변형도(strain at failure)가 감소하는 것으로 나타났다.

[0100] 또한, E는 BGP의 인장 응력-변형을 나타낸다.

[0101] 본 발명에서 도 7은 복합체의 최대인장강도(A), 탄성계수(B) 및 파괴 변형도(C)를 나타내는 그래프이다.

[0102] 최대인장강도(A)는 PCL에서 가장 높았으며, 생체활성유리 구형입자의 함량이 증가할수록 감소되는 양상을 보이며, BGP에서 가장 낮은 값을 나타낸다.

[0103] 탄성계수(B)는 30% BGM에서 가장 높은 값을 보이며, PCL에서 가장 낮은 값을 보인다. 이는 폴리카프로락톤에 딱딱한(stiff) 생체활성유리 구형입자가 첨가되었기 때문이다. 불규칙 생체활성유리 입자가 첨가된 30% BGP에서는 낮은 탄성계수 값을 보인다.

[0104] 또한, 파괴변형도(C)는 PCL에서 가장 높았으며, 생체활성유리 구형입자의 함량이 증가할수록 감소되는 양상을 보인다.

[0105] 5. 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 친수성 및 물 흡수력 측정

[0106] 1) 친수성은 제조된 복합체 위에 1 ul의 증류수를 방울 모양으로 떨어뜨려, 상기 복합체 및 물방울 표면의 접촉각으로 측정하였다. 한 시편 내에 각기 다른 5개 지점에서의 접촉각을 이용하여 측정하였다. 이때, 친수성 측정 기기로 OCA15 contact angle analyzer(Dataphysics Co, Germany)를 이용하였다.

[0107] 2) 물 흡수력은 복합체 시편을 37℃의 생체유사용액에 담구어 둔 후의 시편의 무게변화를 이용하여 측정하였다. 시편의 초기무게(m1)을 측정하고, 시편을 37℃의 생체유사용액에 담구어 둔 후, 각각 1, 3, 7, 14 및 28일 후에 생체유사용액에서 꺼낸 후 시편의 무게(m2)와 40℃에서 24시간 건조시킨 후의 시편의 무게(m3)를 각기 측정하였다. 이렇게 측정한 시편들의 무게들을 물의 흡수력(WA%)= $((m2-m3)/m3)*100$ 식에 대입하여 구하였다.

[0108] 본 발명에서 도 8은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 물 접촉각을 나타내는 그래프이다.

[0109] PCL의 접촉각은 $74.41 \pm 2.68^\circ$ 인 것에 비해, BGM의 접촉각은 43.53 내지 35.31° 로 PCL보다 낮은 값을 보였다. 이는 소수성의 폴리카프로락톤에 친수성의 생체활성유리 입자가 첨가됨으로써 친수성이 증가하기 때문이다.

[0110] 본 발명에서 도 9는 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 물 흡수력을 나타내는 그래프이다.

[0111] BGM이 PCL에 비해 높은 물 흡수력과 무게 감소효과를 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0112] 6. 생체유사용액 광화(mineralization) 실험 후의 복합체 형상 및 화학적 구조 측정

- [0113] 상기 복합체 형상 및 화학적 구조는 시험에 2 및 3과 동일한 방법으로 측정하였다.
- [0114] 도 10은 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 생체유사용액 광화(Mineralization) 실험 후 표면 SEM 사진이다.
- [0115] A는 PCL로 7일 동안 생체유사용액에 담구어 두어도 표면에서 인회석 결정(apatite crystal)이 출현하지 않았다.
- [0116] B 및 C는 10% BGM 및 20% BGM으로 7일 동안 생체유사용액에 담구어 둔 후 표면에 인회석 결정(apatite crystal)이 다량 출현되었다. 이는 다공성의 인회석 층이 형성되었음을 의미한다.
- [0117] D 및 E는 30% BGM 및 30% BGP로 B 및 C와 같이 상당한 인회석의 석출이 나타났지만, B 및 C가 더욱 다공성을 띄고 있었다.
- [0118] 도 11은 복합체의 생체유사용액 광화 실험 후의 화학적 구조를 보여주는 FT-IR 스펙트라이다.
- [0119] 7일 동안 생체유사용액에 담구어 둔 후, 인회석 결정의 출현을 나타내는 P-O 밴드가 나타났다. 솔젤 공정을 거친 생체활성유리는 우수한 생체활성도를 가지므로, BGM 및 BGP는 모두 다량의 인회석이 석출된다.
- [0120] 7. 실시예 및 비교예에 의해 제조된 복합체의 기공도 측정
- [0121] 기공도는 시편의 밀도를 이용하여 측정하였다. 시판되는 PCL의 밀도를 ρ_0 , 제조된 복합체의 밀도를 ρ_1 으로 하여
- [0122] 기공도(porosity)(%)= $(\rho_1 / \rho_0) * 100$ 으로 측정하였다.
- [0123] 제조된 복합체의 밀도는 $\rho_1 = M_1 / V_1$ 으로 구했다.
- [0124] 상기 기공도를 측정한 결과를 하기 표 1에 나타냈다.

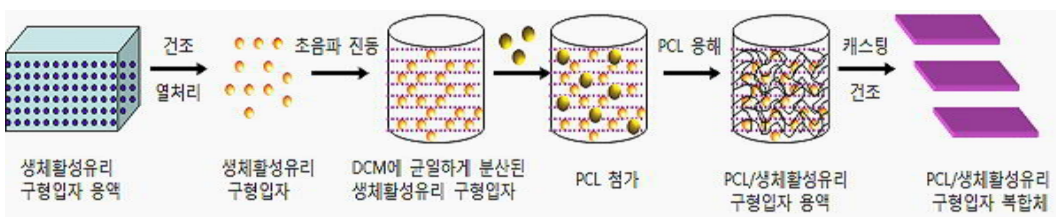
표 1

샘플	PCL	10% BGM	20% BGM	30% BGM	30% BGP
기공도(%)	2 ± 2	11 ± 6	12 ± 2	19 ± 4	21.7 ± 0.8

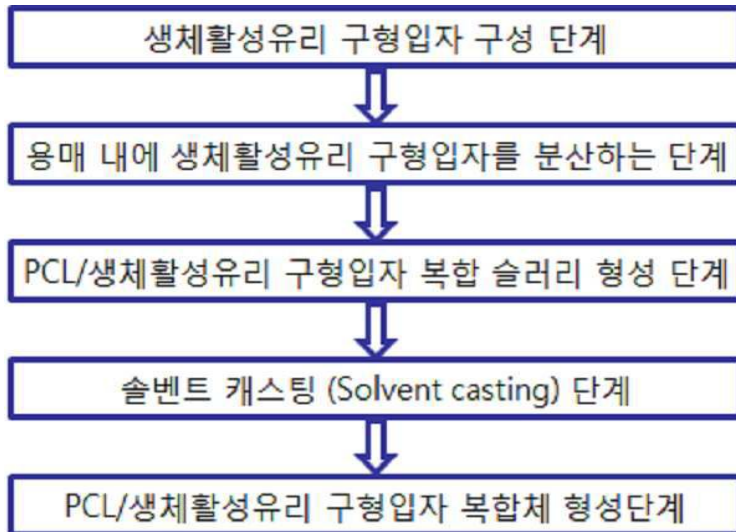
- [0126] 생체활성유리 구형입자의 함량이 0 중량부에서 30 중량부로 증가함에 따라, 기공도가 증가하는 것을 확인할 수 있다.

도면

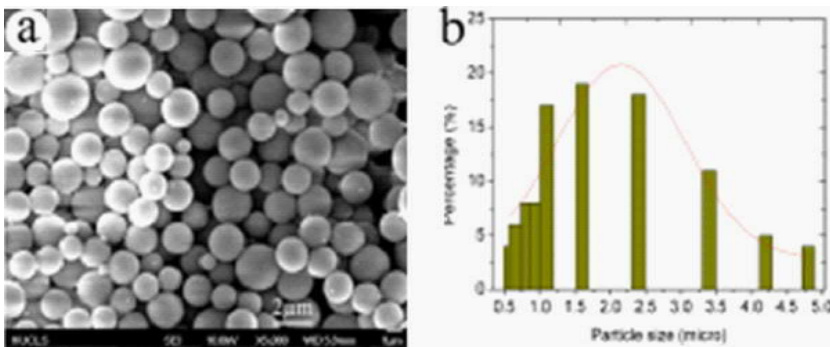
도면1



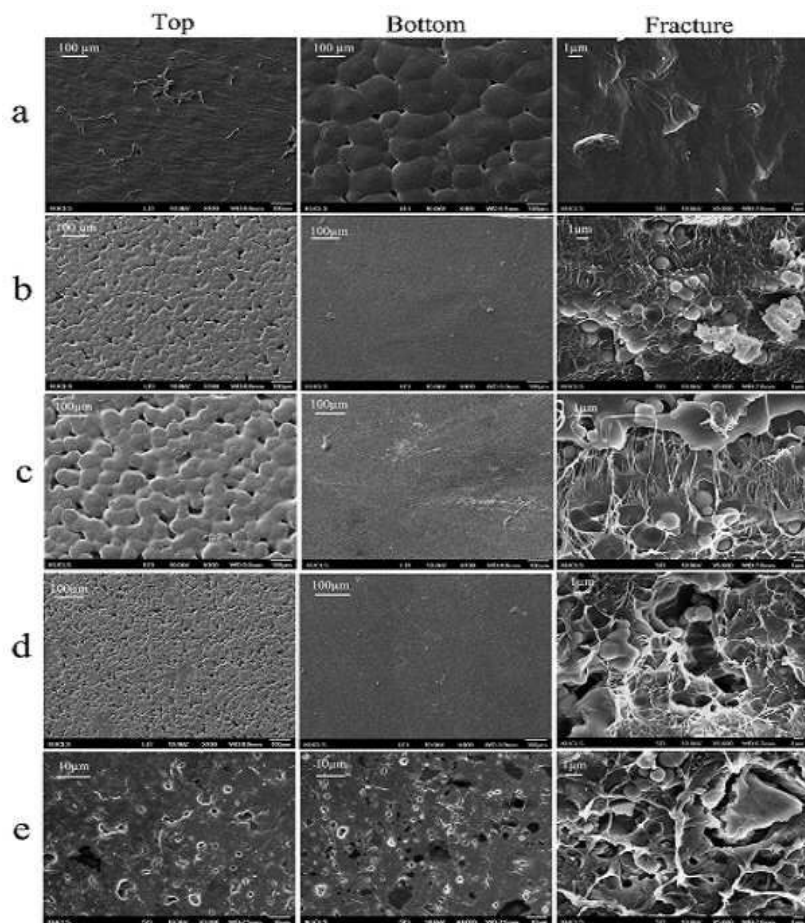
도면2



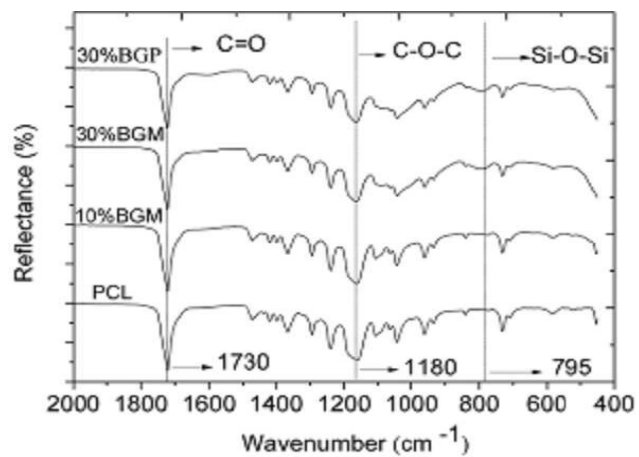
도면3



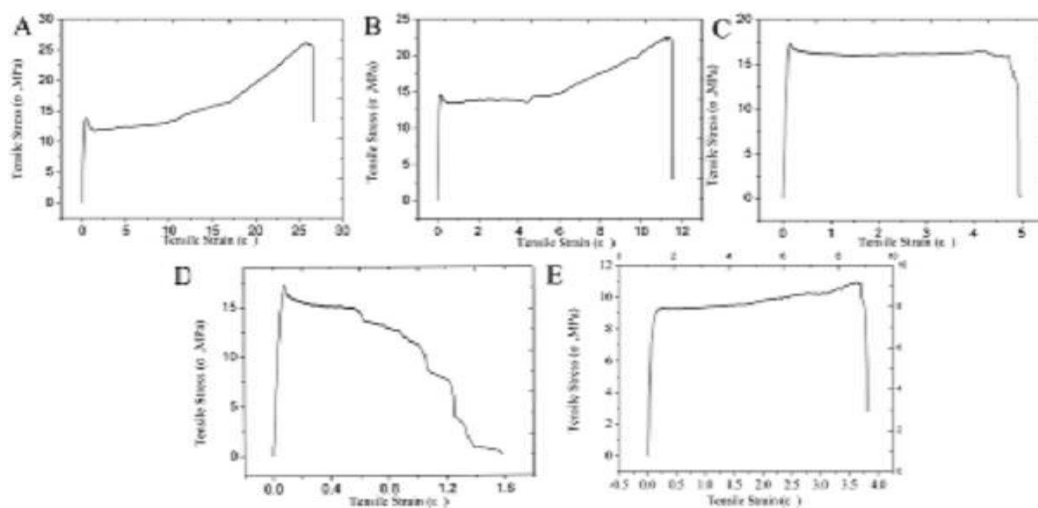
도면4



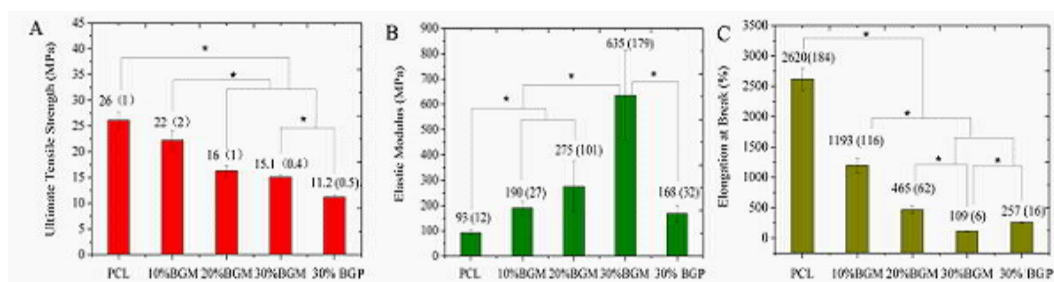
도면5



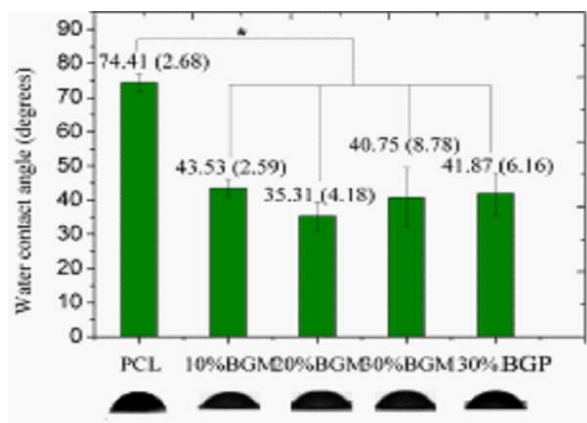
도면6



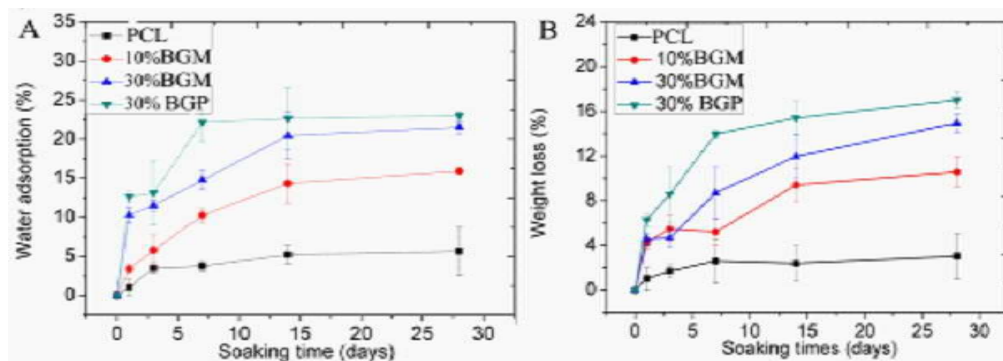
도면7



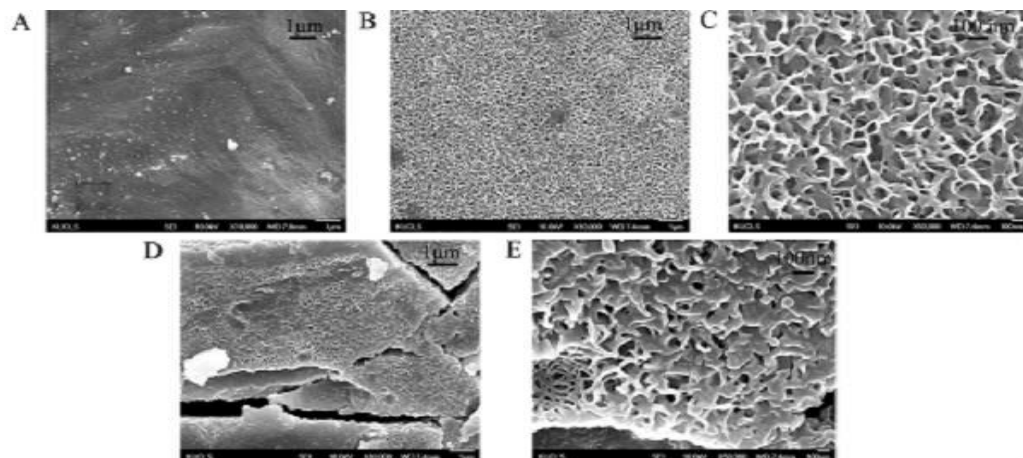
도면8



도면9



도면10



도면11

