(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0017519
(43) 공개일자 2018년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61L 27/52* (2006.01) *A61L 27/02* (2006.01)
*A61L 27/12* (2006.01) *A61L 27/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61L 27/52* (2013.01)
*A61L 27/025* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0101454
(22) 출원일자 2016년08월09일
심사청구일자 2016년08월09일

(71) 출원인
**충남대학교산학협력단**
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
**박원호**
서울특별시 서초구 방배로3길 10-3, 101동 509호 (방배동, 삼호한숲아파트)
**박한나**
대전광역시 유성구 대학로76번안길 39, 305호(궁동, 펜타빌)
(74) 대리인
**김홍균**

전체 청구항 수 : 총 4 항

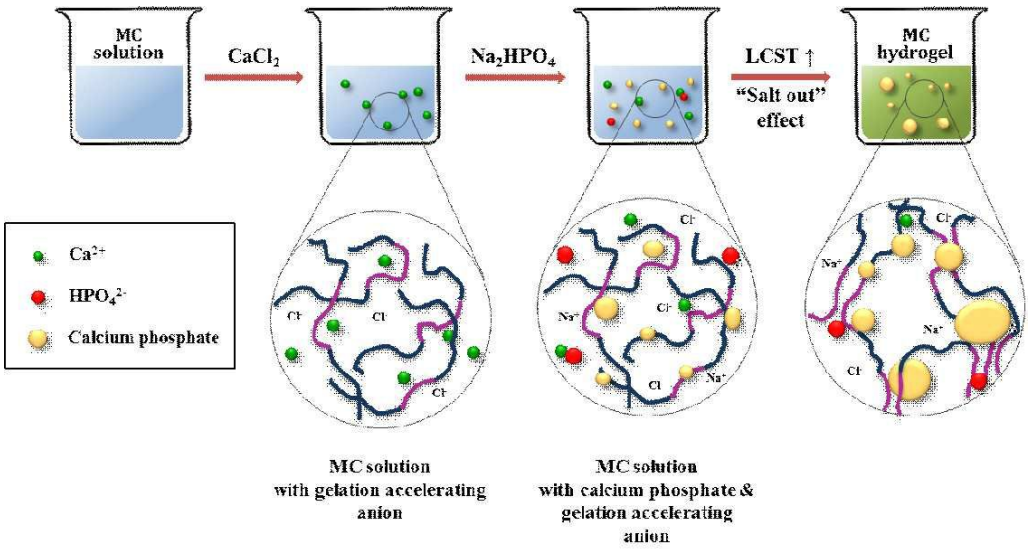
(54) 발명의 명칭 **골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조 및 이의 응용**

## (57) 요 약

본 발명은 증류수에 메틸셀룰로오스, 칼슘염 및 인산염을 함께 투입하여 얻어진 메틸셀룰로오스 수용액을 교반하는 단일공정으로써 제조되는 것이 특징인 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조방법을 제공한다. 그리고 상기 방법으로 제조된 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤 및 상기 수화젤을 포함하는 복합체를 제공한다.

본 발명의 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조방법은, 골재생능을 가지는 인산칼슘 나노입자를 함유하는 셀룰로오스 기반 수화젤을 제조함에 있어, 기존의 3단계의 합성과정을 단일공정으로 축소시켜 손쉽게 제조가 가능하고, 체온 부근에서 빠르게 젤화가 일어나므로 골 재생용 주입형 재료로 응용가능한 이점이 있다.

*대 표 도* - 도1



(52) CPC특허분류
***A61L 27/12*** (2013.01)
***A61L 27/20*** (2013.01)
*A61L 2430/02* (2013.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

증류수에 메틸셀룰로오스, 칼슘염 및 인산염을 함께 투입하여 얻어진 메틸셀룰로오스 수용액을 교반하는 단일공정으로써 제조되는 것이 특징인 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조방법.

### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 메틸셀룰로오스 수용액은, 메틸셀룰로오스 함량이 4~12중량%, 상기 칼슘염의 농도가 24~80mM, 인산염의 농도가 30~100mM이고, 칼슘염과 인산염의 농도 비율이 1:1 내지 2:1인 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조방법.

### 청구항 3

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤.

### 청구항 4

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤을 포함하는 복합체.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] 본 발명은 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 기반의 수화젤과 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 단일공정에 의해 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 기반의 수화젤과 그 제조방법에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0002] 고령화 사회에 따른 골절, 골다공증, 관절 류머티즘, 허리 통증 등의 골질환 환자가 증가하고 있다. 골조직에서는, 골 형성을 담당하는 골아세포(osteoblast)와, 골 흡수를 담당하는 파골세포(osteoclast)가 협조하여 활동하여, 골 형성과 골 흡수를 균형있게 유지하는 것에 의해, 골조직의 기능을 유지하고 있다. 이 골대사의 균형이, 노화나 난소 기능의 저하 등의 요인에 의해서 무너져 골 형성이 저하되면 골의 양(골밀도)이 감소하여 여러 가지 골 질환이 생긴다.

[0003] 이러한 골 질환으로서, 골절, 골결손, 골다공증, 골연화증, 허리 통증, 골페젯트병, 경직성 척수염, 관절 류머티즘, 변형성 관절증 등이 알려져 있다. 조직공학은 바이오 재료를 이용하여 손상된 생체조직을 효과적으로 대체하거나 이식할 수 있는 기술로 면역거부반응, 감염의 위험이 있는 장기이식의 대체 기술로 각광받고 있다. 생체 조직은 다종의 세포와 세포외 물질과의 상호작용에 의해 그 형태와 기능이 유지된다. 특히, 세포외 물질 중에서도 유기 고분자를 주성분으로 하고 있는 세포외기질(extracellular matrix;ECM)은 조직의 구조적 지지체 겸 세포 접착 유도물질로서의 역할을 한다. 이러한 ECM의 성질을 그대로 체외에서 모방한 것이 바로 지지체(scaffold)이다.

[0004] 이러한 지지체에도 많은 종류가 있지만, 가장 대표적인 것이 수화젤(hydrogel)이다. 수화젤이라 함은 일반적으로 다량의 수분 혹은 생물학적 체액을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가리킨다. 조직공학에서 쓰이는 주입형 수화젤에서는 친수성 고분자들이 세포를 감싸며 망상구조를 형성한다. 수화젤이 주입형으로 이용되기 위해서는 두 가지 요건이 충족되어야 한다.

[0005] 먼저 체외에서는 유체와 같이 유동성을 갖추어야 하며, 주입 후에는 화학적 혹은 물리적 자극에 의해 젤화될 수 있어야 한다. 따라서 일반적으로 수화젤은 온도감응성에 의하여 체외에서는 유체 형태였다가, 인체 주입 후에는 젤 형태로 변화한다. 수화젤 제조에 사용되는 생체 친화성 고분자 재료로는 셀룰로오스, 키토산, 히알루론산 및

콜라겐 등의 천연 고분자들이 있다. 이들 중 셀룰로오스는 환경친화적이며 높은 생분해성과 낮은 독성으로 인해 수화젤 제조에 가장 일반적으로 사용된다.

[0006] 따라서, 체내의 골과 유사한 구조로 골 재생을 촉진시키는 것으로 알려진 인산칼슘이 함유된 수화젤을 골 재생용 주입형 재료로 응용이 가능하나, 인산칼슘을 함유한 수화젤을 제조하기 위해서는 일반적으로 온도 감응성 수화젤을 제조하는 단계, 인산칼슘을 합성하는 단계, 수화젤에 합성된 인산칼슘을 주입하는 단계의 3단계의 과정을 거치기 때문에 제조공정이 복잡하다는 단점이 있어 제조공정을 간소화하는 기술이 요구되고 있다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국공개특허 2016-0037413호

(특허문헌 0002) 한국공개특허 2014-0109415호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 상기 문제를 해결하기 위해 안출된 것으로 여러 단계의 공정이 아닌 단일공정으로 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 기반 수화젤을 제조하는 방법 및 이 같은 방법에 의해 제조된 수화젤을 제공한다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 증류수에 메틸셀룰로오스, 칼슘염 및 인산염을 함께 투입하여 얻어진 메틸셀룰로오스 수용액을 교반하는 단일공정으로써 제조되는 것이 특징인 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따르면, 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤을 제조함에 있어서, 상기 메틸셀룰로오스 함량이 4~12중량%, 상기 칼슘염의 농도가 24~80mM, 인산염의 농도가 30~100mM이고, 칼슘염과 인산염의 농도 비율이 1:1 내지 2:1인 것이 바람직하다.

[0010] 또한 본 발명은, 상기와 같은 방법으로 제조된 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤 및 상기 수화젤을 포함하는 복합체를 제공한다.

### 발명의 효과

[0011] 본 발명은 호프마이스터 시리즈에 해당하는 염을 생체활성 나노입자 전구체로 사용하여 단일공정을 통해 인산칼슘 나노입자를 합성하고, 반응에 참여하지 않은 미반응 이온이 메틸셀룰로오스 수용액의 젤화온도를 낮추기 때문에, 골재생능을 가지는 인산칼슘 나노입자를 함유하는 셀룰로오스 기반 수화젤을 제조함에 있어, 기존의 3단계의 합성과정을 단일 공정으로 축소시켜 손쉽게 제조가 가능하고, 체온 부근에서 빠르게 젤화가 일어나므로 골재생용 주입형 재료로 응용가능한 이점이 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 골재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조방법을 도식화한 도면이다.

도 2는 본 발명의 방법으로 합성된 인산칼슘 나노입자 함유 셀룰로오스 수화젤의 확대 사진이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 의한 수화젤의 젤화온도를 나타낸 그래프이다.

도 4는 본 발명의 실시예에 의한 수화젤의 젤화시간을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0015] 일반적으로 셀룰로오스 고분자와 같이, 사슬 내에 친수성 부분과 소수성 부분을 동시에 가지고 있는 고분자는

저임계용액온도(LCST)를 가지게 되며 LCST 이상으로 온도가 증가하면 응축하여 수화젤이 된다.

[0016] 본 발명은 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤 및 그 제조방법을 제공하는데, 본 발명의 일 예에 의한 셀룰로오스 기반 수화젤의 제조방법은, 증류수에 메틸셀룰로오스, 칼슘염 및 인산염을 함께 투입하여 인산칼슘 나노입자를 합성하고, 동시에 반응에 참여하지 않은 미반응 이온이 메틸셀룰로오스의 저임계용액온도(low critical solution temperature;LCST)를 감소시켜 체온 부근에서 빠르게 젤화가 일어나게 하는 데에 특징이 있다. 따라서 단일공정으로도 일거에 골 재생능을 가지는 인산칼슘 나노입자를 합성하고, 메틸셀룰로오스의 저임계용액온도를 낮춤으로써, 체온 부근에서 빠르게 젤화가 일어나는 골 재생용 주입형 재료의 응용이 가능한 이점이 있는 것이다.

[0017] 인산칼슘은 골 재생을 촉진시키는 무기질로, 본 발명에서는 인산칼슘을 합성하는 단계 및 합성된 인산칼슘을 수화젤에 주입하는 별도의 단계를 거치지 않고, 수화젤의 주요 구성성분인 메틸셀룰로오스 수용액에 인산칼슘 전구체 염을 첨가하여 메틸셀룰로오스 수용액 내에서 인산칼슘 나노입자를 합성하여, 손쉽게 인산칼슘 나노입자를 함유한 수화젤을 제조할 수 있다.

[0018] 본 발명의 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤을 제조하기 위한 방법은 다음과 같다.

[0019] 우선 증류수를 준비하고, 상기 증류수에 파우더 형태의 메틸셀룰로오스, 칼슘염 및 인산염을 함께 투입한다. 이때 메틸셀룰로오스의 함량은 4~12중량%인 것이 바람직한데, 이는 메틸셀룰로오스의 함량이 4중량% 미만이면 온도에 따른 젤화거동이 일어나지 않고, 12중량%를 초과하면 완전히 용해가 되지 않기 때문이다.

[0020] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따르면, 인산칼슘 합성을 위한 전구체 염은, 칼슘염 및 인산염이 바람직하고, 칼슘염으로는 염화칼슘($CaCl_2$)이, 인산염으로는 디소듐포스페이트($Na_2HPO_4$)가 가장 바람직하다.

[0021] 메틸셀룰로오스 수용액의 제조 시, 메틸셀룰로오스와 함께 투입하는 칼슘염의 농도는 24~80mM가, 인산염의 농도는 30~100mM가 바람직하다. 그리고, 칼슘염과 인산염의 농도 비율은 1:1 내지 2:1인 것이 바람직한데, 상기 비율을 벗어날 경우 메틸셀룰로오스 수용액의 젤화가 일어나지 않기 때문이다.

[0022] 이후 상기와 같이 제조된 메틸셀룰로오스 수용액을 18~30시간 동안 교반하여 줌으로써 골재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤의 제조가 완료된다.

[0024] 이하 본 발명을 실시예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0026] [실시예]

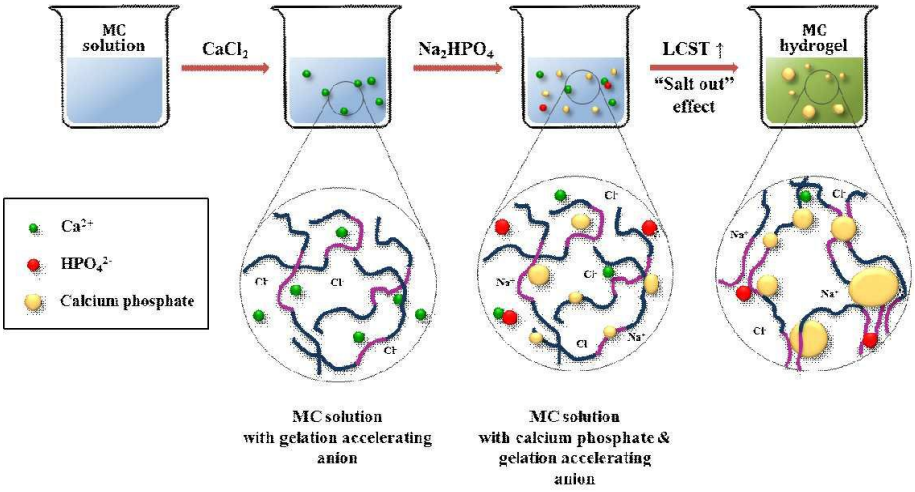
[0027] 증류수에, 파우더 형태의 메틸셀룰로오스, 염화칼슘 및 디소듐포스페이트를 함께 투입한다. 이때 메틸셀룰로오스는 8중량%, 염화칼슘의 농도는 50mM, 디소듐포스페이트의 농도는 65mM이다. 이후 염화칼슘 및 디소듐포스페이트가 첨가된 상기 메틸셀룰로오스 수용액을 상온에서 24시간 동안 교반하여 메틸셀룰로오스 수용액을 제조하였다.

[0029] 상기 실시예의 방법으로 제조된 수화젤을 이용하여, LCST를 측정한 결과 도 3과 같이 LCST가 28° C로 체온 이하였고, 상기 온도에서 젤화시간을 측정한 결과 도 4에 나타난 바와 같이, 20초 이내로 신속하게 젤화하는 것으로 확인되었다.

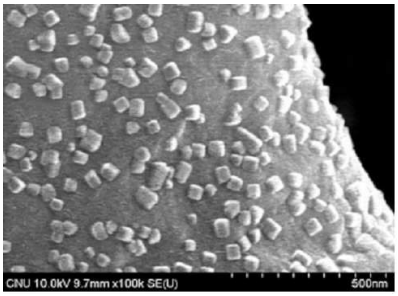
[0031] 본 발명의 방법으로 제조된 골 재생능을 가지는 주입형 셀룰로오스 수화젤은 단일공정으로 제조가 가능한 이점이 있으면서도, 인산칼슘의 합성에 참여하지 않은 미반응 이온이 젤화온도를 낮춤으로써, 체내에서 빠르게 젤화가 일어나므로, 골 형성 촉진 약물이나, 충진재 등 다양하게 응용될 수 있다.

## 도면

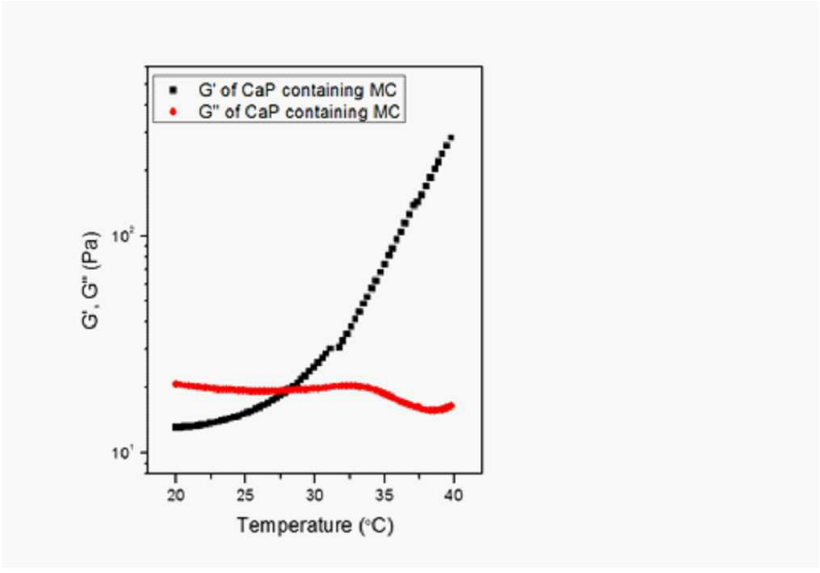
### 도면1



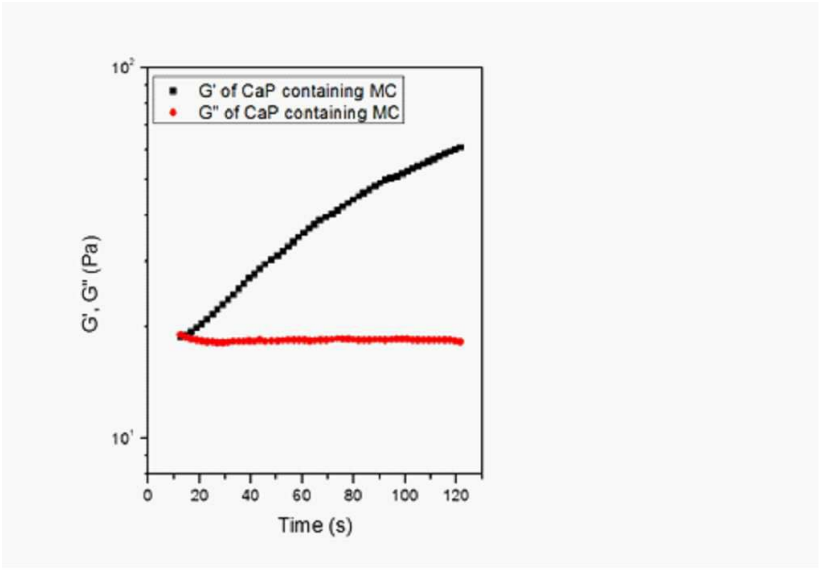

### 도면2




### 도면3



도면4


G' of CaP containing MC
G" of CaP containing MC
G', G" (Pa)
Time (s)
10²
10¹
0
20
40
60
80
100
120