(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0054378
(43) 공개일자 2018년05월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/40 (2006.01) *A61F 2/28* (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01) *A61L 27/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/40 (2013.01)
A61F 2/2846 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0152265
(22) 출원일자 2016년11월15일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한국기계연구원
대전광역시 유성구 가정북로 156 (장동)
(72) 발명자
윤희숙
경상남도 창원시 진해구 경화로21번길 37, The Avenue 701호
(74) 대리인
이원희, 한성용, 이신표

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **코일 구조 세라믹을 포함하는 골충진재의 제조방법 및 이에 의하여 제조된 골충진재**

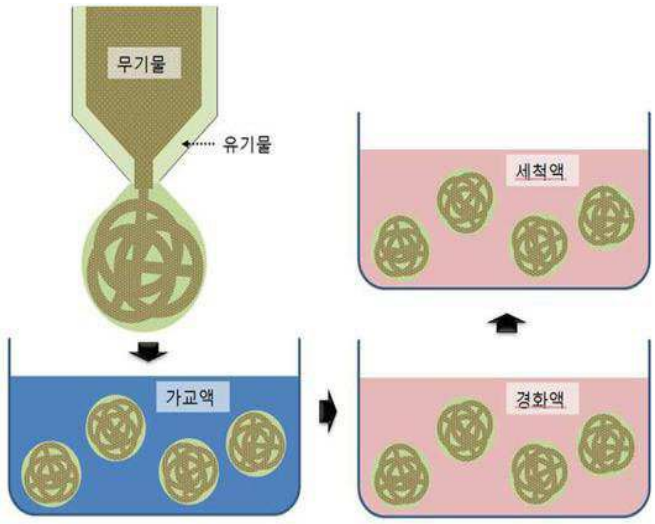
(57) 요 약

본 발명은 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈로 이루어진 골충진재의 제조방법 및 이를 통해 제조된 골충진재에 관한 것이다.

본 발명에 따른 골충진재의 제조방법은, 이중노즐을 가지는 압출 용기를 통해 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조할 수 있으며, 소결 과정을 거치지 않아 골 이식 부위에 주입이 용이한 효과를 가진다.

또한, 본 발명에 따른 골충진재는 세라믹 섬유의 코일링에 의하여 기공을 형성할 수 있으므로 골형성 유도에 우수한 효과를 나타내며, 코일 구조 세라믹을 둘러싸는 수화겔로 인하여 골 부착성이 향상될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61L 27/12 (2013.01)
A61L 27/20 (2013.01)
A61F 2002/2835 (2013.01)
A61L 2430/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 P0C2320
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 국가과학기술연구회
연구사업명 융합연구사업
연구과제명 골다공증 대응 기능성 충진재 및 골재생 모니터링 기술 개발(1/3)
기 여 율 1/1
주관기관 한국기계연구원 부설 재료연구소
연구기간 2015.12.21 ~ 2016.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

인산칼슘계 세라믹을 포함하는 제1 페이스트를 준비하는 단계;

수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 준비하는 단계;

상기 제1 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기의 내부관과 연결된 용기에 넣고, 상기 제2 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기의 외부관과 연결된 용기에 넣어 압출하여 액적을 형성하는 단계; 및

상기 액적을 가교액에 침지시켜 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 가교액에 침지된 비즈를 경화액에 침지시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 제1 페이스트를 압출하는 내부관의 노즐 크기는 100 내지 1000㎛인 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 수화겔은 알지네이트(Alginate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 고분자는 제2 페이스트 내 0.1 내지 10중량%의 농도로 포함되는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 인산칼슘계 세라믹은 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite), DCPD(Dicalcium phosphate dihydrate), MCPM(Monocalcium phosphate monohydrate), DCPA(Dicalcium phosphate anhydrous), BCP(Biphasic Calcium Phosphate), α-TCP(α-Tricalcium phosphate) 및 β-TCP(β-Tricalcium phosphate) 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

제1 페이스트는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 알지네이트(Alginate), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 점증제를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 인산칼슘계 세라믹 100 중량부에 대하여, 상기 점증제를 포함하는 용액 10 내지 100 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 가교액은 염화칼슘($CaCl_2$), 염화마그네슘($MgCl_2$), 인산칼슘(CaP) 및 탄산칼슘($CaCO_3$) 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 10

제 2항에 있어서,

상기 경화액은 H_2O, PBS(phosphate buffer saline), MCPM(Monocalcium phosphate monohydrate), DAHP(Diammonium hydrogen phosphate), $NH_4H_2PO_4$, KH_2PO_4, K_2HPO_4 및 NaH_2PO_4 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재의 제조방법.

청구항 11

단일 세라믹 섬유가 코일로 형성된 내부 구조체; 및

상기 내부 구조체를 둘러싸며 표면을 형성하고 수화겔을 포함하는 유기물 입자

를 포함하는 것을 특징으로 하는 비즈 형태의 골충진재.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 내부 구조체는 칼슘부족하이드록시아파타이트(CDHA; Ca-deficirnt hydroxyapatiter)를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재.

청구항 13

제 11항에 있어서,

상기 내부 구조체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 알지네이트(Alginate), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 점증제를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재.

청구항 14

제 11항에 있어서,

상기 수화겔은 알지네이트, 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(Hydroxy ethyl cellulose), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(Carboxymethylcellulose), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 골충진재.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈로 이루어진 골충진재의 제조방법 및 이를 통해 제조된 골충진재에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 일반적으로 생체 내의 특정 부위에 골조직의 일부가 결손되거나 보강을 필요로 하는 경우 그 부위에 골(骨)을 이식하게 된다. 이와 같이 생체 내에 골이 이식되면, 이식된 골은 이식 부위에 새로운 골의 생성을 유도하고 이식된 골 그 자체는 부분 또는 전체적으로 서서히 분해되는 과정을 거치게 된다. 그리고, 일정 기간이 경과하면 이식 부위는 대부분 새로이 생성된 골에 의해 채워진 상태가 된다.

[0004] 여기서, 생체 내에 이식되는 골은 생체 내의 골조직의 일부를 추출한 것과, 세라믹스(ceramics) 등의 재료로 인공적으로 만들어진 인공 골이 혼합되어 사용되는 것이 일반적이다. 이 때, 인공 골을 흔히 골충진재 또는 골대체물이라고 한다.

[0005] 골충진재의 형태는 단순 과립형과, 표면요철 및 기공이 도입된 과립형이 있다.

[0006] 단순 과립형의 제조방법은 단순 소결법이 대표적이며, 이 제조방법은 미국등록특허 제4,218,255호, 미국등록특허 제4,693,986호, 미국등록특허 제5,030,611호 및 미국등록특허 제5,064,436호에 기재되어 있다. 상기 선행특허에서는 미립의 분말을 이용하여 과립을 제조한 후, 과립을 소결하여 골충진재를 제조하는 단순 소결법이 기재되어 있으며, 소결 과정에서 소결되는 정도를 조절함으로써 과립의 표면에 미세 기공을 도입하거나 기공을 거의 도입하지 않을 수 있다는 내용이 기재되어 있다. 그러나, 단순 소결법으로 제조된 골충진재는 과립 자체의 강도는 매우 높지만 표면에 요철이 형성되어 있는 요철형에 비해 비표면적이 작기 때문에 골의 부착면적이 상대적으로 작고, 결과적으로 이를 포함한 뼈의 기계적 물성이 낮아지는 단점이 있다.

[0007] 한편, 표면요철 및 기공이 도입된 과립형은 제조과정에서 사용되는 다공성 성형체에 의해서 폐기공형, 반기공 또는 개기공형으로 분류된다. 개기공형 과립을 제조하는 가장 대표적인 방법은 다공성 고분자 스펀지를 이용한 레플리카법으로, 이는 미국등록특허 제4,889,833호에 기재되어 있다. 상기 선행특허에서는 레플리카 법으로 다공성 스펀지를 생체활성 세라믹스 슬러리 내에 함침하여 스펀지 골격 위에 슬러리를 도포시킨 후, 슬러리를 건조하고 탈지시킨 후 소결(燒結)하는 과정에서 스펀지를 태워 다공체를 형성하고, 다공체를 분쇄 후 체가름 하여 적정 크기의 개기공형 과립을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 이러한 방법으로 제조된 개기공형 과립은 다공성 스펀지 골격의 구멍 크기에 따라 생성되는 기공의 크기를 제어할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 개기공형 과립 형태의 골충진재는 폐기공형 과립에 비하여 매우 낮은 강도로 인하여 원하는 강도의 과립을 얻기 위해서는 수차례에 걸쳐 슬러리를 함침하고 탈지하는 공정을 반복해야 하는 번거로움에 의해 대량생산에 부적합하여 제조단가가 상승되는 단점이 있다. 또한, 분쇄 후 생성된 과립의 표면이 매우 날카로워서 골세포의 부착에도 부적절하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 선행문헌 1. 미국등록특허 제4,218,255호(등록일 : 1980년 8월 19일)

(특허문헌 0002) 선행문헌 2. 미국등록특허 제4,693,986호(등록일 : 1987년 9월 15일)

(특허문헌 0003) 선행문헌 3. 미국등록특허 제5,030,611호(등록일 : 1991년 7월 9일)

(특허문헌 0004) 선행문헌 4. 미국등록특허 제5,064,436호(등록일 : 1991년 11월 12일)

(특허문헌 0005) 선행문헌 5. 미국등록특허 제4,889,833호(등록일 : 1989년 12월 26일)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

[0011] 또한, 본 발명은 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 적절한 실시 형태에 따르면, 골충진재의 제조방법은 인산칼슘계 세라믹을 포함하는 제1 페이스트를 준비하는 단계; 수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 준비하는 단계; 상기 제1 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기의 내부관과 연결된 용기에 넣고, 상기 제2 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기의 외부관과 연결된 용기에 넣어 압출하여 액적을 형성하는 단계; 및 상기 액적을 가교액에 침지시켜 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 가교액에 침지된 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈를 경화액에 침지시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0015] 여기서, 상기 제1 페이스트를 압출하는 내부관의 노즐 크기는 100 내지 1000㎛인 것을 특징으로 한다.

[0016] 또한, 상기 수화겔은 알지네이트, 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(Hydroxy ethyl cellulose), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(Carboxymethylcellulose), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 고분자를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0017] 여기서, 상기 고분자는 제2 페이스트 내 0.1 내지 10중량%의 농도로 포함되는 것을 특징으로 한다.

[0018] 또한, 상기 인산칼슘계 세라믹은 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite), DCPD(Dicalcium phosphate dihydrate), MCPM(Monocalcium phosphate monohydrate), DCPA(Dicalcium phosphate anhydrous), BCP(Biphasic Calcium Phosphate), α-TCP(α-Tricalcium phosphate) 및 β-TCP(β-Tricalcium phosphate) 중 적어도 하나를 포함하는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 아니하며, 자가 경화 반응을 유도할 수 있는 생체 세라믹 원료가 사용될 수 있다.

[0019] 또한, 제1 페이스트는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 알지네이트(Alginate), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)) 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 점증제를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0020] 또한, 상기 인산칼슘계 세라믹 100 중량부에 대하여, 상기 점증제를 포함하는 용액 10 내지 100 중량부가 포함되는 것을 특징으로 한다.

[0021] 또한, 상기 가교액은 염화칼슘($CaCl_2$), 염화마그네슘($MgCl_2$), 인산칼슘(CaP) 및 탄산칼슘($CaCO_3$) 중 적어도 하나를 포함하고, 상기 경화액은 H_2O, PBS(phosphate buffer saline), MCPM(Monocalcium phosphate monohydrate), DAHP(Diammonium hydrogen phosphate), $NH_4H_2PO_4$, KH_2PO_4, K_2HPO_4 및 NaH_2PO_4 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0022] 본 발명의 다른 적절한 실시 형태에 따르면, 비즈 형태의 골충진재는 단일 세라믹 섬유가 코일로 형성된 내부 구조체; 및 상기 내부 구조체를 둘러싸며 표면을 형성하고 수화겔을 포함하는 유기물 입자를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0023] 여기서, 상기 내부 구조체는 칼슘부족하이드록시아파타이트(CDHA; Ca-deficirnt hydroxyapatiter)를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0024] 또한, 내부 구조체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 알지네이트(Alginate), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)) 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 점증제를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0025] 또한, 상기 수화겔은 알지네이트(Alginate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)) 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나의 고분자를 포함하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0027] 본 발명에 따른 골충진재의 제조방법은, 이중노즐을 가지는 압출 용기를 통해 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조할 수 있으며, 소결 과정을 거치지 않아 골 이식 부위에 주입이 용이한 효과를 가진다.

[0028] 또한, 본 발명에 따른 골충진재는 세라믹 섬유의 코일링에 의하여 기공을 형성할 수 있으므로 골형성 유도에 우수한 효과를 나타내며, 코일 구조 세라믹을 둘러싸는 수화겔로 인하여 골 부착성이 향상될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 본 발명의 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태로 이루어진 골충진재 제조방법을 나타낸 모식도이다.

도 2는 본 발명의 제조 방법에 있어서, 제1 페이스트의 압출 압력이 너무 커 비즈를 형성하지 못하는 것을 나타낸 사진이다.

도 3은 본 발명의 제조 방법에 있어서, 내부관에서 압출되는 제1 페이스트가 코일 형태로 내부에 형성되고, 외부관에서 제2 페이스트가 압출되면서 상기 코일을 둘러싸면서 액적이 형성되는 것을 나타낸 모식도이다.

도 4은 본 발명에 따른 실시예 1 및 2에 의하여 제조된 비즈를 나타낸 사진이다.

도 5는 본 발명에 따른 실시예 3에 의하여 제조된 비즈를 나타낸 사진이다.

도 6은 본 발명에 따른 실험예 2에 의하여 형성된 액적을 나타낸 사진이다.

도 7은 본 발명의 제조 방법에 있어서, 압출 압력 및 내부관 노즐 크기에 따른 비즈의 크기 변화를 확인한 그래프이다.

도 8은 본 발명의 실시예 1에 의하여 PBS 침지 시 자가 경화에 따른 α-TCP의 상변화를 확인한 XRD 분석 결과이다.

도 9는 본 발명의 실시예 5에 의하여 MCPM 침지 시 자가 경화에 따른 α-TCP의 상변화를 확인한 XRD 분석 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명하기로 한다. 이에 앞서, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 실시예에 기재된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 일 실시예에 불과할 뿐이고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[0033] 본 발명에서, 용어 '골충진재'는 '골대체물', '골이식재'라고도 하며, 생체 내의 골조직의 일부가 결손되거나 보강을 필요로 하는 경우 이식하는 것으로 정의된다.

[0034] 또한, 본 발명에서 사용되는 용어 '비즈'는 '비드' 라고도 하며, 구형의 입자인 것으로 정의된다.

[0036] 본 발명의 골충진재의 제조방법은,

[0037] 인산칼슘계 세라믹을 포함하는 제1 페이스트를 준비하는 단계;

[0038] 수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 준비하는 단계;

[0039] 상기 제1 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기의 내부관과 연결된 용기에 넣고, 상기 제2 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기의 외부관과 연결된 용기에 넣어 압출하여 액적을 형성하는 단계; 및

[0040] 상기 액적을 가교액에 침지시켜 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.(도 1 참조)

[0042] 하기에, 본 발명의 골충진재 제조방법을 더욱 상세히 설명하기로 한다.

[0043] 우선, 인산칼슘계 세라믹을 포함하는 제1 페이스트를 준비한다.

[0044] 제1 페이스트 준비 단계에서는 압출 공정에서 사용 가능한 페이스트를 제조하는 단계로서, 인산칼슘계 세라믹을 포함하여 제조되는 것이 바람직하다.

[0045] 여기서, 상기 인산칼슘계 세라믹은 그 종류를 특별히 한정하지 않으나, 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite), DCPD(Dicalcium phosphate dihydrate), MCPM(Monocalcium phosphate monohydrate), DCPA(Dicalcium phosphate anhydrous), BCP(Biphasic Calcium Phosphate), α-TCP(α-Tricalcium phosphate) 및 β-TCP(β-Tricalcium phosphate) 중 적어도 하나를 포함하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 α-TCP(α-Tricalcium phosphate)를 포함할 수 있다.

[0046] 일례로, 상기 인산칼슘계 세라믹으로 α-TCP(α-Tricalcium phosphate)를 사용할 경우, 하기 반응식 1에 나타낸 것과 같이 물과 반응하여 칼슘부족하이드록시아파타이트(CDHA; Ca-deficient hydroxyapatite)로 상변형을 일으킬 수 있으므로, 기계적 강도가 향상되고, 구조체의 안정적 형상 유지가 가능하다. 또한, 경화 과정에서 산성 조건을 필요로 하는 β-TCP(β-Tricalcium phosphate)와 비교하여, 세포나 기타 기능성 물질의 도입에 있어서 보다 유리하다.

[0047] [반응식 1]

[0048] $3\alpha Ca_3(PO_4)_2 + H_2O \rightarrow Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5(OH)$

[0049] 또한, 상기 제1 페이스트는 압출 과정에서의 유동성과 성형성을 부여하기 위하여 생체적합성이 우수한 유기물인 점증제를 더 포함할 수 있다. 상기 점증제는 그 종류를 특별히 한정하지 않으나, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 알지네이트(Alginate), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC)을 포함할 수 있다.

[0050] 또한, 상기 점증제는 용매를 포함할 수 있으며, 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 바람직하게는 증류수, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 디클로로메탄, 디클로로에탄 및 C_1 내지 C_4 알콜을 더 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 에탄올을 포함할 수 있다. 여기서, 상기 용매를 포함하는 점증제를 사용함으로써 제1 페이스트의 압출이 용이하면서도 코일의 형성이 잘 이루어지도록 점도를 조절할 수 있다. 상기 제1 페이스트의 점도는 바람직하게는 10,000 내지 1,000,000 cP 범위로 조절될 수 있으며, 바람직하게는 50,000 내지 500,000 cP, 더욱 바람직하게는 100,000 내지 300,000 cP 범위로 조절될 수 있다.

[0051] 바람직한 일 예로, 상기 인산칼슘계 세라믹과 상기 용매를 더 포함하는 점증제 용액을 볼 밀(ball mill) 장치를 이용하여 제1 페이스트를 준비할 수 있다. 여기서, 상기 제1 페이스트는 상기 인산칼슘계 세라믹 100 중량부에 대하여 바람직하게는 상기 점증제 용액을 10 내지 100 중량부 포함할 수 있고, 더욱 바람직하게는 30 내지 80 중량부 포함할 수 있으며, 가장 바람직하게는 50 내지 70 중량부 포함할 수 있다. 여기서, 점증제의 함량이 상기에 한정된 범위 미만일 경우에는 점도가 높아져 유동성이 부족하므로 코일의 형성이 어려울 수 있으며, 상기 한정된 범위를 초과하는 경우에는 기계적 물성이 크게 저하될 수 있다.

[0053] 다음으로, 수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 준비한다.

[0054] 제2 페이스트 준비 단계에서는 고분자로 이루어진 수화겔을 포함하여 압출 공정에서 사용 가능한 페이스트를 제조한다.

[0055] 여기서, 상기 고분자는 그 종류를 특별히 한정하지 않으나, 알지네이트(Alginate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나를 포함하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 알지네이트(Alginate)를 포함할 수 있다.

[0056] 또한, 상기 제2 페이스트는 바람직하게는 상기 고분자를 0.1 내지 10중량%의 농도로 포함할 수 있고, 더욱 바람

직하게는 0.5 내지 5 중량%의 농도로 포함할 수 있으며, 가장 바람직하게는 1 내지 2 중량%의 농도로 포함할 수 있다. 여기서, 고분자가 상기 한정된 농도 미만으로 포함될 경우 압출 공정에서 액적 형성이 어려우며 형성된 액적의 표면장력이 액적 내부에 형성된 인산칼슘계 세라믹의 무게를 버티지 못해 수화겔 밖으로 흘러내리는 문제점이 발생하고, 상기 형성된 농도를 초과하여 포함될 경우 제2 페이스트의 점도가 높아져 골충진재의 형상 제어가 어려워진다.

[0057] 또한, 제2 페이스트는 생체안정성이 확보된 겔화제를 더 포함할 수 있다. 상기 겔화제를 포함할 경우 페이스트가 압출 및 성형하기에 적합한 유동성을 가지도록 물성 제어에 용이한 장점이 있다. 여기서, 상기 겔화제는 그 종류를 한정하지 않으나, H_2O, PBS, 트리스(tris(hydroxymethyl)aminomethane) 및 트라이신(N-[tris(hydroxymethyl)methyl]glycine) 중 적어도 하나를 포함하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 PBS를 포함할 수 있다.

[0058] 또한, 상기 수화겔은 그 물성에 따라 물리적(ionic, stereocomplex, thermal) 및/또는 화학적 (UV, wet-chemical)으로 가교를 유도할 수 있으며 물리적 가교법이 유리하나 이에 제한하지 않는다.

[0060] 다음으로, 앞서 제조된 제1 페이스트와 제2 페이스트를 이중노즐을 가지는 압출 용기에 각각 넣고 압출하여 액적을 형성한다.

[0061] 여기서, 상기 제1 페이스트는 압출 용기의 내부관과 연결된 용기에 넣고, 상기 제2 페이스트는 압출 용기의 외부관과 연결된 용기에 넣어 압출하는 것을 특징으로 한다.

[0062] 여기서, 상기 압출 용기는 내부관 및 외부관과 연결되는 2개의 용기로 구성될 수 있으며, 내부관과 연결되는 용기에는 코일 구조 세라믹을 형성하기 위한 제1 페이스트 물질을 넣어 압출하며, 외부관과 연결되는 용기에는 상기 세라믹을 둘러싸며 외부 표면을 형성하기 위한 제2 페이스트 물질을 넣어 압출하여 유-무기 복합체를 형성한다.

[0063] 또한, 상기 압출용기의 내부관의 노즐 크기는 100 내지 1000㎛인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 200 내지 700㎛일 수 있으며, 가장 바람직하게는 300 내지 500㎛일 수 있다. 여기서, 내부관 노즐 크기가 상기 한정된 범위 미만인 경우 비즈의 크기가 커져 형상을 제어하기 어렵고, 비즈 내 세라믹의 함량이 상대적으로 적어 골충진 효과가 충분하지 않으며, 상기 한정된 범위를 초과하는 경우 단위 시간당 압출되는 세라믹 양이 많아지므로 액적이 표면장력을 유지할 수 있는 시간을 단축시켜 비즈의 크기가 작아지고, 코일이 잘 형성되지 않아 내부 기공이 충분하게 형성되지 않으며, 세라믹이 수화겔 외부로 돌출되는 현상이 발생할 수도 있다.

[0064] 상기 압출 공정은 다양한 방법으로 압력을 가할 수 있으나, 세라믹 페이스트를 포함하는 제1 페이스트를 압출하는 경우에는 높은 압력을 필요로 하기 때문에 스크류압을 사용하는 것이 바람직하고, 수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 압출하는 경우에는 미세한 압력 조절을 필요로 하기 때문에 공압을 사용하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0065] 또한, 상기 제1 페이스트의 압출 압력은 100 내지 1000 U(Unit) 이고, 제2 페이스트의 압출 압력은 1 내지 300 U(Unit) 인 것이 바람직하다. 상기 압출 압력은 1분에 1㎜의 거리를 움직이기 위한 압력을 나타낸 것으로, 압출 압력이 높을수록 그에 따라 토출되는 페이스트의 양이 증가하게 된다. 상기 제1 페이스트의 압출 압력이 너무 낮으면 비즈 내 세라믹의 함량이 상대적으로 적어 골충진 효과가 충분하지 않으며, 상기 제1 페이스트의 압출 압력이 너무 세면 제1 페이스트 내 세라믹이 제2 페이스트 내부에 포함되지 못하고 중력에 의하여 수직으로 낙하하게 되어 비즈 형태의 골충진재를 제조할 수 없다는 문제점이 발생한다.(도 2 참조)

[0066] 여기서, 본 발명에 따른 압력으로 압출이 이루어지는 경우, 내부관에서 압출되는 제1 페이스트가 코일 형태로 내부에 형성되고, 외부관에서 제2 페이스트가 압출되면서 상기 코일을 둘러싸면서 액적이 형성된다. 이 때, 압출된 액적의 표면장력이 중력에 의한 액적의 무게보다 작은 경우 액적의 형태를 유지하게 되고, 액적의 형태를 유지하는 시간이 길어질수록 제1 및 제2 페이스트의 압출량이 많아져 최종적으로 형성되는 비즈의 크기가 커지게 된다.(도 3 참조)

[0068] 다음으로, 앞서 제조된 액적을 가교액에 침지시켜 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈를 얻는 단계이다.

[0069] 앞 단계의 압출이 계속 진행되면서 중력에 의한 액적의 무게가 증가함에 따라 압출된 제2 페이스트의 표면장력

보다 커지게 되고, 그에 따라 액적이 중력에 의하여 하부에 위치한 가교액으로 적하되는 것을 특징으로 한다.

[0070] 여기서, 가교액에 상기 액적이 적하되면, 30분 내지 3시간 가교 반응을 유지하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 30 내지 2시간 가교반응을 유지할 수 있다.

[0071] 또한, 상기 가교액은 그 종류를 한정하지 않으나, 이온성 반응을 위하여 염화칼슘($CaCl_2$), 염화마그네슘($MgCl_2$), 인산칼슘(CaP) 및 탄산칼슘($CaCO_3$) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 염화칼슘($CaCl_2$)을 포함할 수 있다.

[0072] 상기 적하된 액적이 가교액에 의하여 고분자의 가교 반응이 이루어지면, 코일 구조 세라믹을 내부에 포함하고 유기물이 외부에 위치하는 비즈가 형성되는 것을 특징으로 한다.

[0073] 가교 반응을 마친 상기 비즈는 별도에 소결 과정을 거치지 않는 것을 특징으로 한다. 소결 과정을 거치지 않은 본 발명의 비즈는 골이식 부위 형태에 상관없이 주입이 용이하고, 골부착성 및 골유도가 우수한 장점을 가진다.

[0074] 다음으로, 앞서 가교액에 침지된 비즈를 경화액에 침지시켜 경화하는 단계를 추가적으로 거칠 수 있다.

[0075] 여기서, 상기 경화액은 그 종류를 한정하지 않으나, H_2O, PBS(phosphate buffer saline), MCPM(Monocalcium phosphate monohydrate), DAHP(Diammonium hydrogen phosphate), $NH_4H_2PO_4$, KH_2PO_4, K_2HPO_4 및 NaH_2PO_4 중 적어도 하나를 포함할 수 있고, 가장 바람직하게는 PBS(phosphate buffer saline)를 포함할 수 있다.

[0076] 또한, 상기 경화액의 농도는 0.1 내지 5.0 M인 것이 바람직하다. 만약, 상기 경화액의 농도가 0.1 M 미만인 경우에는 경화반응에 시간이 오래 소요되는 문제가 있고, 5.0 M을 초과할 경우에는 경화반응이 지나치게 빨리 일어나 불균일 반응을 초래하는 문제가 있다.

[0077] 또한, 상기 경화 단계에서 비즈는 바람직하게는 6 내지 24시간 경화액에 침지하여 자기경화반응을 유도할 수 있고, 더욱 바람직하게는 6 내지 12시간 경화액에 침지하여 자기경화반응을 유도할 수 있으며, 상기 침지되는 시간은 비즈의 크기 및 반응성 등을 고려하여 적절하게 조절될 수 있다.

[0078] 여기서, 상기 경화액에서 수화겔의 추가적인 가교를 위해 경화액과 앞서 언급한 가교액을 더 포함할 수 있다. 상기 가교액의 부가적인 첨가량은 경화액과 반응하여 침전물이 생성시키지 않고 경화액의 pH 변화를 일으키지 않을 정도로 낮은 농도를 사용하는 것이 바람직하다.

[0079] 바람직한 일 예로, 인산칼슘계 세라믹을 포함하는 제1 페이스트와, 알지네이트를 포함하는 수화겔로 형성된 제2 페이스트, 염화칼슘($CaCl_2$) 가교액 및 염화칼슘($CaCl_2$)과 PBS를 포함하는 경화액을 이용하여 골충진재를 제조할 수 있다. 제1 페이스트와 제2 페이스트가 각각 압출 용기의 내부관 및 외부관에 주입되어 압출 단계를 거쳐 형성된 액적이 가교액체 침지되면, 수화겔 내의 알지네이트의 2가 양이온 (Ca^{2+}, Ba^{2+}, Sr^{2+} 등)이 Na^{+}이온과 치환되면서 Alg-Ca의 가교 네트워크를 형성하게 되며 이 중 Ca^{2+}가 가장 높은 가교 효과를 기대할 수 있다. 그리고, 가교액에서 비즈 형태의 골충진재를 꺼내어 PBS 및 염화칼슘($CaCl_2$)을 포함하는 경화액에 침지(2단계)하면 상기 알지네이트의 가교를 추가적으로 유도할 수 있다. 따라서, 1단계에서 알지네이트와 낮은 농도의 염화칼슘($CaCl_2$)을 혼합하여 1차 가교를 유도하고 성형 후, 추가적으로 알지네이트의 가교를 위해 염화칼슘($CaCl_2$)을 포함하는 경화액에 침지시켜 2차 가교를 유도할 수 있다.

[0081] 다음으로, 경화 단계를 거친 비즈를 세척하고 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 여기서, 상기 세척은 증류수, 식염수, PBS 등을 사용할 수 있다.

[0082] 본 발명에 따른 골충진재의 제조는 상온에서 이루어질 수 있으며, 세척 후 증류수 내에서 보관할 수 있고 또는 동결건조하여 보관 가능하다.

[0084] 본 발명에 따른 비즈 형태의 골충진재는,

[0085] 단일 세라믹 섬유가 코일로 형성된 내부 구조체; 및 상기 내부 구조체를 둘러싸며 표면을 형성하고 수화겔을 포함하는 유기물 입자를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0086] 하기에 본 발명의 비즈 형태의 골충진재를 더욱 상세히 설명하기로 한다.

[0087] 상기 내부 구조체는 α-TCP가 수화 반응을 통하여 상변화된 칼슘부족하이드록시아파타이트(CDHA; Ca-deficient hydroxyapatite)를 포함하는 것이 바람직하다.

[0088] 또한, 상기 내부 구조체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 알지네이트(Alginate), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)), 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나 중 적어도 하나의 점증제를 포함하는 것이 바람직하다.

[0089] 또한, 상기 수화겔은 알지네이트(Alginate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 하이드록시 에틸 셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 젤라틴(Gelatin), 콜라겐(Collagen), 파이브리노젠(fibrinogen), 키토산(Chitosan), 아가(Agar), 마트리겔(Matrigel), 스타치(Starch), 펙틴(Pectin), 폴리비닐 알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리우레탄(Polyurethane), 폴리에틸렌 글라이콜(Poly(ethylene glycol)), 폴리프로필렌 글라이콜(Poly(propylene glycol)) 히알루로난(Hyaluronan) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinylpyrrolidone)) 중 적어도 하나 중 적어도 하나인 고분자를 포함하는 것이 바람직하다.

[0090] 또한, 상기 유기물 입자는 생체안정성이 확보된 겔화제를 더 포함할 수 있다. 상기 겔화제를 포함할 경우 페이스트가 압출 및 성형하기에 적합한 유동성을 가지도록 물성제어에 용이한 장점이 있다. 여기서, 상기 겔화제는 그 종류를 한정하지 않으나, H_2O, PBS, 트리스(tris(hydroxymethyl)aminomethane) 및 트라이신(N-[tris(hydroxymethyl)methyl]glycine) 중 적어도 하나를 포함하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 PBS를 포함할 수 있다.

[0091] 여기서, 상기 내부 구조체 및 유기물 입자를 이루는 조성물의 함량은 앞서 언급한 내용과 동일하다.

[0092] 상기 비즈 형태의 골충진재는 1 내지 10 ㎜의 직경을 가지는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 2 내지 5 ㎜의 직경을 가진다.

[0094] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

[0096] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시 예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0098] **실시예 1.**

[0099] 단계 1. α-TCP 분말과 1중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC)를 포함한 30중량% 에탄올 수용액(증점제)을 1 : 0.5 중량비로 혼합하여 제1 페이스트를 준비하였다.

[0100] 단계 2. 알지네이트 분말을 PBS 용액에 용해시켜 알지네이트가 1중량% 농도를 갖는 수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 준비하였다.

[0101] 단계 3. 상기 단계 1에서 준비된 제1 페이스트를 이중노즐의 압출 용기 중 직경 400㎛인 내부관을 포함하는 용기에 넣고, 단계 2에서 준비된 제2 페이스트를 외부관을 포함하는 용기에 넣어 압출하여 액적을 제조하였다. 여기서, 제1 페이스트의 압출 압력을 600 U로 조절하고, 제2 페이스트의 압출 압력을 100 U로 조절하였다.

[0102] 단계 4. 상기 단계 3에서 제조된 액적을 2.5M의 염화칼슘(CaCl2)에 침지하고 1시간 동안 가교를 유도하여 비즈

형태의 골충진재를 제조하였다.

[0103] 단계 5. 단계 4에서 제조된 비즈 형태의 골충진재를 세척하고 PBS에 12 시간동안 침지하여 경화반응을 유도하고, 증류수로 세척하여 건조시킴으로써 최종적으로 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조하였다.

[0105] **실시예 2.**

[0106] 알지네이트의 농도가 2중량%인 수화겔을 포함하는 제2 페이스트를 제조한다는 것을 제외하고 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조하였다.

[0108] **실시예 3.**

[0109] 상기 α-TCP 분말 대신 이상인산칼슘(Biphasic Calcium Phosphate, BCP)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조하였다.

[0111] **실험예 1. 비즈 형태의 골충진재 내 코일 형상 현미경 관찰**

[0112] 실시예 1 및 2의 비즈 형태의 골충진재의 형상을 확인하기 위하여, 입체 현미경으로 관찰하였으며, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0113] 도 4의 (a)는 알지네이트의 농도가 1중량%인 수화겔을 이용하여 제조된 실시예 1에 따른 골충진재이고, (b)는 알지네이트의 농도가 2중량%인 수화겔을 이용하여 제조된 실시예 2에 따른 골충진재이다.

[0114] 도 4에서 보는 바와 같이, 1중량% 농도와 2중량% 농도의 알지네이트를 이용하여 제조된 골충진재의 경우 비즈 내 세라믹의 코일 형상이 유지되고, 비즈의 외부로 코일링 된 세라믹이 돌출되는 형상은 나타나지 않은 것을 확인할 수 있었다.

[0115] 한편, 실시예 3의 비즈 형태의 골충진재의 형상을 도 5에 나타내었으며, 본 발명의 방법을 통하여 자가 경화 반응을 일으키는 다양한 세라믹 성분을 이용하여 비즈의 제조가 가능함을 확인할 수 있었다.

[0117] **실시예 4.**

[0118] 내부관의 직경을 500㎛로 한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조하였다.

[0120] **실험예 2. 내부관 직경에 따른 비즈 크기 관찰**

[0121] 비즈 형태의 골충진재 제조 시 내부관의 직경에 따른 비즈 크기를 확인하기 위하여, 실시예 1 및 4와 같이 각각 내부관 직경을 400㎛, 500㎛로 조절하여 제조된 비즈의 형상을 입체 현미경으로 관찰하였으며, 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[0122] 도 6의 (a)는 400㎛의 내부관 직경인 이중 노즐을 이용하여 제조된 실시예 1에 따른 골충진재이고, (b)는 500㎛의 내부관 직경인 이중 노즐을 이용하여 제조된 실시예 3에 따른 골충진재이며, 제조된 비즈의 직경을 측정한 결과 실시예 1의 골충지재는 3.0 ㎜, 실시예 4의 골충진재는 2.6 ㎜로 나타났다.

[0123] 내부관 노즐의 직경이 500㎛인 경우 400㎛인 경우 보다 단위 시간 당 압출되는 제1 페이스트의 양이 많기 때문에 액적의 표면 장력이 액적의 형태를 유지할 수 있는 시간이 짧아져, 비즈의 크기가 작게 형성되는 것을 알 수 있었다.

[0125] **실험예 3. 내부관 압출 압력에 따른 비즈 크기 관찰**

[0126] 비즈 형태의 골충진재 제조시 압출 압력에 따라 비즈 크기를 확인하기 위하여 내부관 압출 압력을

조절함으로써, 압출 압력을 400 내지 800 U 범위로 변화시켜가며 비즈의 직경을 측정하였다. 상기 압출 압력에 따른 비즈의 크기 변화를 도 7에 나타내었다.

[0127] 실험 결과, 400㎛의 내부관 직경인 이중 노즐을 이용하여 제조된 실시예 1에 따라 압출 압력을 600 U로 하여 제조된 비즈는 직경이 3.0㎜로 측정되었고, 압출 압력을 400 U로 하여 제조된 비즈는 직경이 2.7㎜로 측정되었으며, 압출 압력을 800 U로 하여 제조된 비즈의 직경이 3.3㎜로 측정되었다.

[0128] 따라서 제1 페이스트의 압출 압력을 작게 조절할수록 비즈의 직경은 작아지고, 제1 페이스트의 압출 압력을 크게 조절할수록 비즈의 직경이 커지는 것을 알 수 있었다.

[0130] **실시예 5.**

[0131] PBS에 12 시간 동안 침지하는 대신, MCPM에 5 분 간 침지하여 경화반응을 유도하고, 증류수로 세척하여 건조하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 코일 구조 세라믹을 포함하는 비즈 형태의 골충진재를 제조하였다.

[0133] **실험예 4. 코일 구조 세라믹의 자가경화 반응 관찰**

[0134] 실시예 1 및 5의 비즈 형태의 골충진재의 코일 구조 세라믹의 자가경화반응을 살펴보기 위하여 XRD 분석을 하였고, 그 결과를 각각 도 8 및 9에 나타내었다.

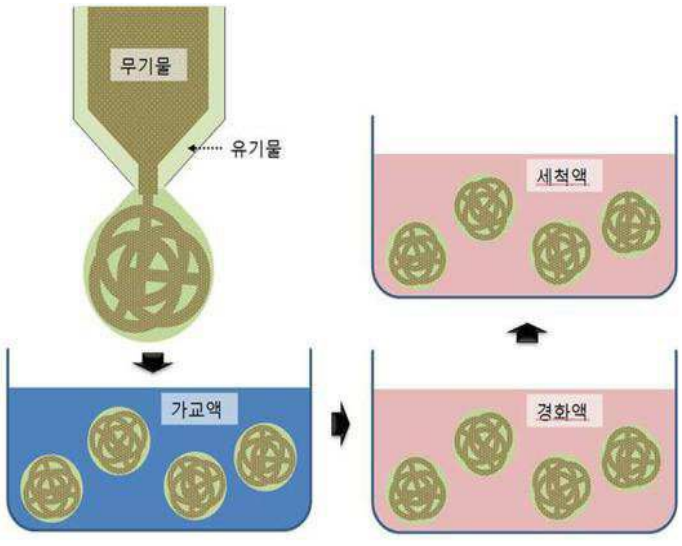
[0135] 도 8에 나타낸 바와 같이, 실시예 1에 따라 제조된 액적이 PBS로 침지될 경우, 비즈 내 포함된 α-TCP가 수화반응을 통해 칼슘부족하이드록시아파타이트(CDHA; Ca-deficirnt hydroxyapatiter)로 상변형이 일어나는 것을 확인할 수 있었다.

[0136] 따라서 상기 상변화를 통해 세라믹의 기계적 강도가 향상되어 비즈 형태의 구조체가 안정적으로 형상이 유지되면서 골 충진재로서의 역할을 할 수 있음을 알 수 있었다.

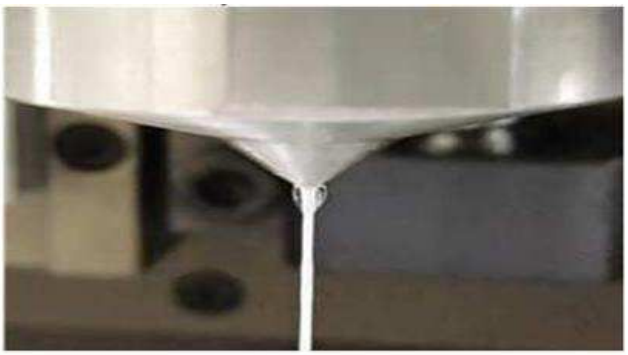
[0137] 한편, 실시예 5에 따라 제조된 액적이 MCPM으로 침지될 경우, 마찬가지로 CDHA로의 상변형이 일어나는 것을 확인할 수 있었다. 다만, 침지 시간이 5분에 불과하더라도 15 내지 60분 동안 침지 시킨 경우와 구조 상 큰 차이가 없는 바, 5분 내에 상변형이 완료되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 상기 MCPM이 산성을 나타냄에 따라 인산칼슘의 산-염기 반응을 통한 경화가 일부 진행되는데, 상기 산-염기 반응이 상대적으로 빠르게 진행되기 때문인 것으로 판단된다.

도면

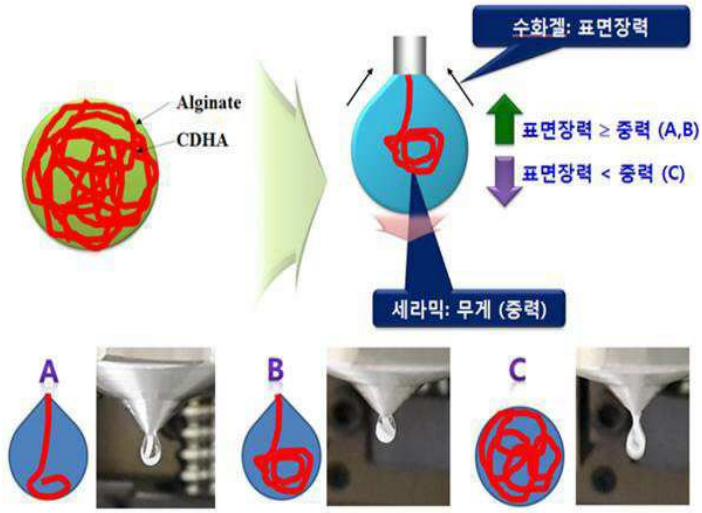
도면1



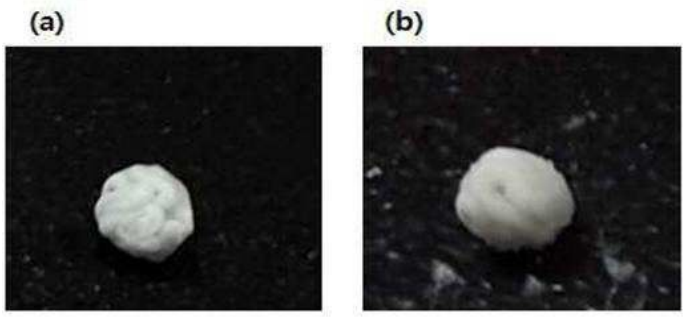
도면2



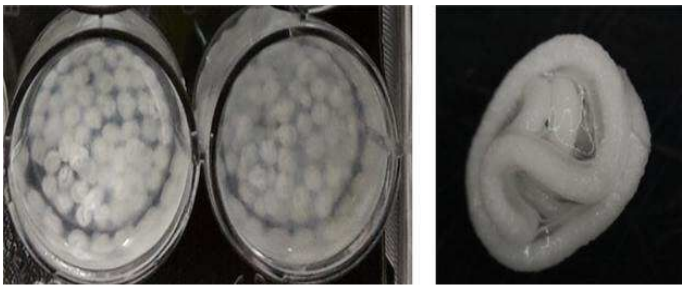
도면3



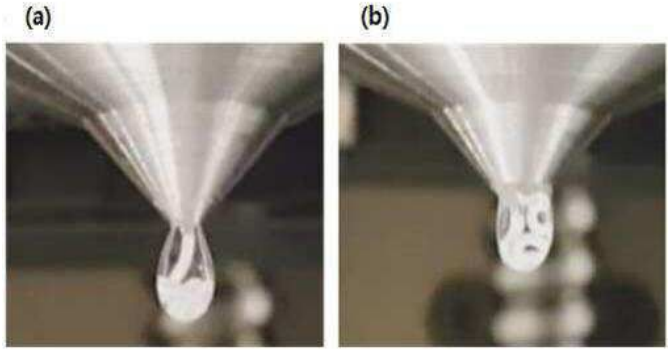
도면4



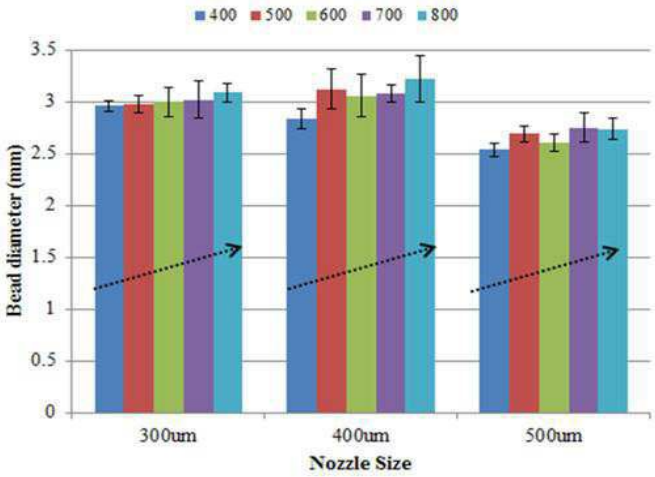
도면5



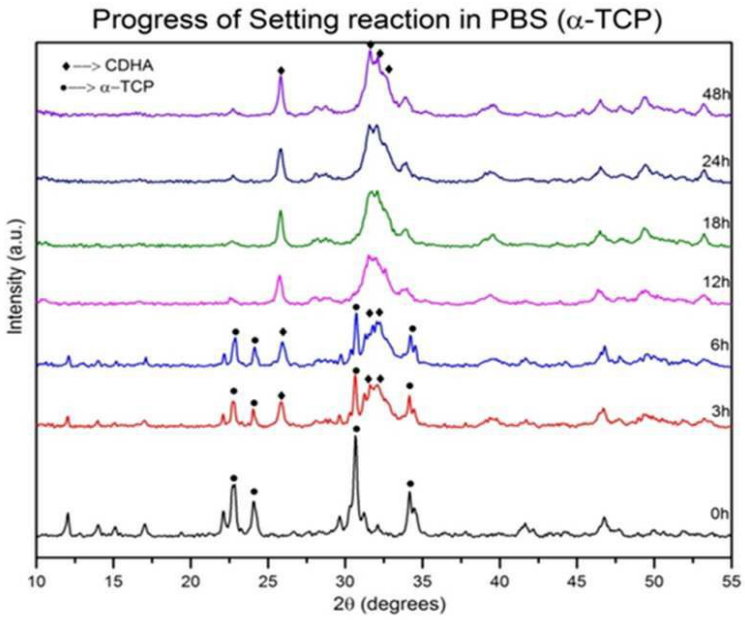
도면6


(a)
(b)

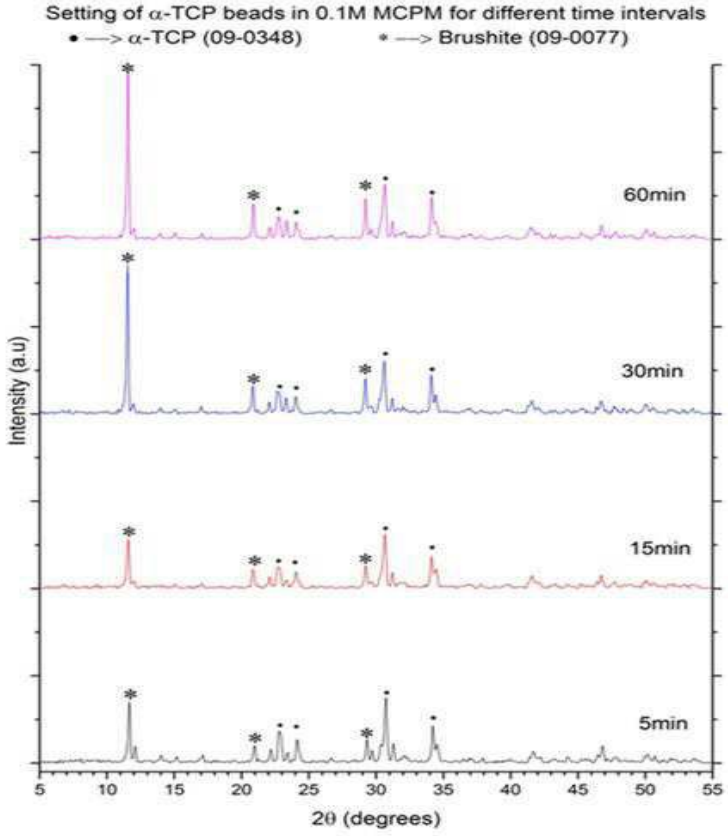
도면7


400
500
600
700
800
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
Bead diameter (mm)
300um
400um
500um
Nozzle Size

도면8


Progress of Setting reaction in PBS (α-TCP)
◆—> CDHA
●—> α-TCP
48h
24h
18h
12h
6h
3h
0h
Intensity (a.u.)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
2θ (degrees)

도면9


Setting of α-TCP beads in 0.1M MCPM for different time intervals
● —> α-TCP (09-0348)
* —> Brushite (09-0077)
60min
30min
15min
5min
Intensity (a.u)
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
2θ (degrees)