

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0040647 (43) 공개일자 2013년04월24일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61L 27/34 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01) A61K 31/727 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0105549 (22) 출원일자 2011년10월14일 심사청구일자 2011년10월14일		(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교) (72) 발명자 권일근 서울특별시 노원구 월계3동 한진그랑빌아파트 118-2203 배민수 서울특별시 양천구 신월2동 장수마을 동원테아뷰 아파트 202동 1101호 (뒷면에 계속) (74) 대리인 서재승

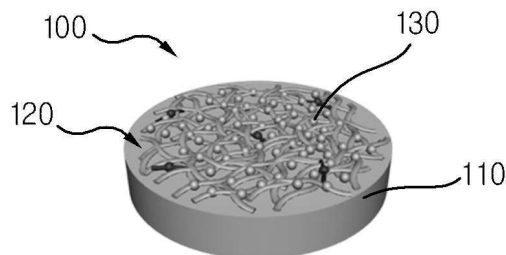
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **임플란트 재료 및 그 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 골유착과 치료를 위한 생체활성 물질을 탑재하여 인체 내 매식 후 골유착을 촉진하고 치료 효과를 높일 수 있는 임플란트 재료 및 그 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 의한 임플란트 재료는, 임플란트 베이스, 임플란트 베이스의 표면에 적층된 하이드로젤층 및 하이드로젤층에 함유된 다수의 hepatin 파티클을 포함한다. hepatin 파티클은, 생체적합 고분자와 골유도 약물을 구비하는 코어부, 코어부를 감싸고 hepatin을 포함하는 중간층부 및 중간층부를 감싸고 형질전환 성장인자를 포함하는 외곽층부를 구비한다. 본 발명에 의한 임플란트 재료는 인체 내에 매식되면, hepatin 파티클에 함유된 성장인자와 골유도 약물이 인체 내로 방출되어 골유착을 촉진시키고 치료 효과를 높여준다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

양대혁

서울특별시 동대문구 천장산로7길 26-8, 303호 (이문동)

허동녕

서울특별시 동대문구 회기로 118, 402호 (회기동)

이원준

서울특별시 종로구 난계로 251, 527호 (송인동, 동양파라빌)

이정복

부산광역시 북구 구포2동 현대아파트 107-404

박하나

경상북도 포항시 북구 송라면 광천2리 220-3번지

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0001689

부처명 교육과학기술부

연구사업명 첨단융합기술개발사업

연구과제명 신경조직의 기능적 복원을 위한 기능성 고분자 유도체 개발

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2010.07.01 ~ 2013.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 생체적합 고분자와 헤파린(heparin)을 화학 결합시켜 헤파린 복합물을 만드는 단계;
- (b) 상기 헤파린 복합물과 골유도 약물을 용매 속에서 반응시켜 상기 헤파린이 상기 생체적합 고분자와 상기 골유도 약물을 감싸는 형태의 중간 파티클을 형성하는 단계;
- (c) 상기 중간 파티클을 완충액에 성장인자와 함께 넣고 반응시켜 상기 성장인자가 상기 중간 파티클을 감싸는 형태의 헤파린 파티클을 형성하는 단계; 및
- (d) 상기 헤파린 파티클을 하이드로젤과 함께 임플란트 베이스의 표면에 부착하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 (a) 단계에서 상기 생체적합 고분자와 헤파린을 촉매제 및 링커 물질과 함께 용매에 넣고 반응시켜 상기 생체적합 고분자와 상기 헤파린을 아미드 결합시키는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 (a) 단계에서, 상기 촉매제는 DMT-MM(4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride)이고, 상기 링커 물질은 에틸렌다이아민 분자($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)이며, 상기 용매는 MeOH/dichloromethane(5/5 v/v%)인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 (b) 단계에서 상기 용매는 물인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 (c) 단계에서 상기 완충액은 인산 완충액(PBS(pH7.4))인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 (d) 단계는,

- (d)-1 상기 임플란트 베이스 표면에 수산기(OH)를 도입하는 단계,
- (d)-2 상기 수산기가 도입된 상기 임플란트 베이스에 APTES(2-aminopropyltriethoxysilane)를 결합하여 APTES 복합 임플란트 베이스를 형성하는 단계,
- (d)-3 HA(Hyaluronic acid)에 AEMA(2-aminoethyl methacrylate)가 복합된 HA-AEMA를 형성하는 단계,
- (d)-4 상기 HA-AEMA를 상기 APTES 복합 임플란트 베이스에 결합시키는 단계,
- (d)-5 상기 HA-AEMA가 결합된 상기 임플란트 베이스에 광개시제와 상기 헤파린 파티클을 첨가하는 단계, 및
- (d)-6 상기 HA-AEMA가 결합되고 상기 광개시제와 상기 헤파린 파티클이 첨가된 임플란트 베이스에 자외선을 조사하여 상기 헤파린 파티클이 함유된 HA 하이드로젤층을 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 임플란트 베이스는 지르코니아(Zirconium dioxide)로 이루어진 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 생체적합 고분자는 PLGA, PLA, PGA, PCL 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 생체적합 고분자의 분자량은 500~2000인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 성장인자는 BMPs, GDFs, TGF-betas 등의 형질전환 성장인자(TGF-beta)로 이루어지는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 골유도 약물은 스타틴 계열의 약물인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료의 제조방법.

청구항 12

임플란트 베이스;

상기 임플란트 베이스의 표면에 적층된 하이드로젤층; 및

상기 하이드로젤층에 함유된 다수의 hepatin 파티클;을 포함하고,

상기 hepatin 파티클은,

생체적합 고분자와 골유도 약물을 구비하는 코어부,

상기 코어부를 감싸고 hepatin을 포함하는 중간층부, 및

상기 중간층부를 감싸고 형질전환 성장인자를 포함하는 외곽층부를 구비하는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 임플란트 베이스는 지르코니아(Zirconium dioxide)로 이루어지는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

상기 생체적합 고분자는 PLGA, PLA, PGA, PCL 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

상기 성장인자는 BMPs, GDFs, TGF-betas 등의 형질전환 성장인자(TGF-beta)로 이루어지는 것을 특징으로 하는 임플란트 재료.

청구항 16

제 12 항에 있어서,

상기 골유도 약물은 스타틴 계열의 약물인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료.

청구항 17

제 12 항에 있어서,

상기 생체적합 고분자의 분자량은 500~2000인 것을 특징으로 하는 임플란트 재료.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 임플란트 재료에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 골유착과 치료를 위한 생체활성 물질을 탑재하여 인체 내 매식 후 골유착을 촉진하고 치료 효과를 높일 수 있는 임플란트 재료 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 임플란트란 소실된 생물학적 조직을 대체하거나 조직으로 동작하기 위해 인공적으로 합성된 재료를 사용하여 장기형상으로 제작하여 심는 금속 의료기기이다. 임플란트는 치과용 임플란트와 정형 외과용 임플란트로 구분될 수 있는데, 최근 기술 비용이 낮아지면서 치과용 임플란트의 기술이 많이 증가하고 있다.

[0003] 치과용 임플란트는 치아가 파손되었거나 손실되었을 때 악골에 매식하여 치근역할을 하는 매식물로 상부 구조물(abutment)과 매식체(fixture)가 결합된 일체 구조물을 의미한다. 임플란트 소재로는 티타늄이 많이 사용되고 있는데, 티타늄은 인체 조직 내에서 불활성 특성을 갖는 금속으로 골유착의 과정을 통해 인체의 골과 생체 친화성이 우수하기 때문이다.

[0004] 임플란트 치료는 치아가 없는 부분에 매식체를 악골에 이식하여 수 개월 동안 골유착(osseointegration)시킨 후, 매식체 위에 인공치아를 결합하는 기술 방법이다. 임플란트 치료는 종래의 건강한 인접 치아를 일정 부분 제거하고 그 위에 보철물을 씌워 그 사이에 인공치아를 걸어 연결하는 브릿지 치료방법이나, 틀니를 만들어 사용하는 종래 치료방법에 비해 우수한 기능성과 편리함이 있어 최근 관심이 높아지고 있고, 이에 대한 연구도 활발하게 이루어지고 있다.

[0005] 임플란트에 대한 연구 중에서 특히 임플란트와 골조직 사이의 골유착에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. 골조직과 임플란트 사이의 골유착은 매식부위 골조직의 상태, 임플란트와 조직의 적합성, 임플란트 재질, 임플란트 표면 성상, 임플란트 표면 거칠기, 초기하중과 수술 방법 등에 영향을 받는다. 이 중에서 임플란트 표면형태는 임플란트와 골조직 간의 골유착 과정에 가장 큰 영향을 주는 인자이며, 최근 임플란트의 표면을 개질하려는 다양한 시도가 이루어지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 임플란트의 표면을 개질하기 위한 방법으로 적당한 거칠기를 임플란트 표면에 부여하는 방법이나 임플란트 표면에 기공(pore) 구조를 도입하는 방법, 임플란트 표면의 화학적 조성을 변화시키는 방법 등이 알려져 있다. 임플란트 표면의 화학적 조성을 변화시키는 표면 개질법으로는 열처리를 동반한 수산화나트륨 처리법과 불소처리법, 양극산화법, 이온주입법 등이 있다.

[0007] 최근에는, 임플란트 표면에 친수성(hydrophilicity)을 강화시켜 표면에너지를 증가시키는 방법이나, 골형성 세포의 부착을 증진하는 합성 펩타이드나 골형성 단백질 등의 생체 활성물질을 임플란트 표면에 탑재하여 골재생을 촉진하고 골유착력을 향상시키는 표면 활성화 기술이 소개된 바 있다.

[0008] 현재, 상술한 것과 같은 다양한 표면 개질법이 소개된 바 있지만, 임상적으로 충분히 검증해야 할 과제가 남아

있고, 임플란트의 표면 개질에 대한 연구는 아직도 무한한 가능성을 지니고 있다.

[0009] 본 발명은 이러한 점을 감안하여 안출된 것으로, 본 발명의 목적은 인체 내에 매식된 후 성장인자나 골유도 약물 등의 생체 활성물질을 방출하여 골유착을 촉진하고 치료 효과를 높일 수 있는 임플란트 재료 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 의한 임플란트 재료의 제조방법은, (a) 생체적합 고분자와 헤파린(heparin)을 화학 결합시켜 헤파린 복합물을 만드는 단계, (b) 상기 헤파린 복합물과 골유도 약물을 용매 속에서 반응시켜 상기 헤파린이 상기 생체적합 고분자와 상기 골유도 약물을 감싸는 형태의 중간 파티클을 형성하는 단계, (c) 상기 중간 파티클을 완충액에 성장인자와 함께 넣고 반응시켜 상기 성장인자가 상기 중간 파티클을 감싸는 형태의 헤파린 파티클을 형성하는 단계, (d) 상기 헤파린 파티클을 하이드로겔과 함께 임플란트 베이스의 표면에 부착하는 단계를 포함한다.

[0011] 상기 (a) 단계에서 상기 생체적합 고분자와 헤파린을 촉매제 및 링커 물질과 함께 용매에 넣고 반응시켜 상기 생체적합 고분자와 상기 헤파린을 아마이드 결합시킬 수 있다.

[0012] 상기 (a) 단계에서, 상기 촉매제는 DMT-MM(4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride)이고, 상기 링커 물질은 에틸렌디아민 분자($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)이며, 상기 용매는 MeOH/dichloromethane(5/5 v/v%)일 수 있다.

[0013] 상기 (b) 단계에서 상기 용매는 물일 수 있다.

[0014] 상기 (c) 단계에서 상기 완충액은 인산 완충액(PBS(pH7.4))일 수 있다.

[0015] 상기 (d) 단계는, (d)-1 상기 임플란트 베이스 표면에 수산기(OH)를 도입하는 단계, (d)-2 상기 수산기가 도입된 상기 임플란트 베이스에 APTES(2-aminopropyltriethoxysilane)를 결합하여 APTES 복합 임플란트 베이스를 형성하는 단계, (d)-3 HA(Hyaluronic acid)에 AEMA(2-aminoethyl methacrylate)가 복합된 HA-AEMA를 형성하는 단계, (d)-4 상기 HA-AEMA를 상기 APTES 복합 임플란트 베이스에 결합시키는 단계, (d)-5 상기 HA-AEMA가 결합된 상기 임플란트 베이스에 광개시제와 상기 헤파린 파티클을 첨가하는 단계, (d)-6 상기 HA-AEMA가 결합되고 상기 광개시제와 상기 헤파린 파티클이 첨가된 임플란트 베이스에 자외선을 조사하여 상기 헤파린 파티클이 함유된 HA 하이드로겔층을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 임플란트 베이스는 지르코니아(Zirconium dioxide) 또는 티타늄(Titanum)로 이루어질 수 있다.

[0017] 상기 생체적합 고분자는 PLGA, PLA, PGA, PCL 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0018] 상기 생체적합 고분자의 분자량은 500~2000인 것이 좋다.

[0019] 상기 성장인자는 BMPs, GDFs, TGF-betas 등의 형질전환 성장인자(TGF-beta)로 이루어질 수 있다.

[0020] 상기 골유도 약물은 스타틴 계열의 약물일 수 있다.

[0021] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 의한 임플란트 재료는, 임플란트 베이스, 상기 임플란트 베이스의 표면에 적층된 하이드로겔층 및 상기 하이드로겔층에 함유된 다수의 헤파린 파티클을 포함하고, 상기 헤파린 파티클은, 생체적합 고분자와 골유도 약물을 구비하는 코어부, 상기 코어부를 감싸고 헤파린을 포함하는 중간층부 및 상기 중간층부를 감싸고 형질전환 성장인자를 포함하는 외곽층부를 구비한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 의한 임플란트 재료는 인체 내에 매식되면, 헤파린 파티클에 함유된 성장인자와 골유도 약물이 인체 내로 방출되어 골유착을 촉진시키고 치료 효과를 높여준다. 특히 헤파린 파티클은 하이드로겔층 중에 분산되어 있어 성장인자와 골유도 약물이 인체 내에서 서서히 방출됨으로써, 성장인자와 골유도 약물의 효과가 인체 내에서 장시간 지속될 수 있다.

[0023] 또한 본 발명에 의한 임플란트 재료는 헤파린 파티클에 함유된 성장인자와 골유도 약물이 다른 위치에 배치되어 있어서, 성장인자의 효과가 우세한 시점과 골유도 약물의 효과가 우세한 시점이 다르게 나타난다. 즉, 매식 초기에는 상대적으로 표면 쪽에 배치된 성장인자의 방출량이 커서 성장인자에 의한 효과가 높게 나타나고, 시간이 지남에 따라 성장인자의 방출량이 줄면 골유도 약물의 방출량이 증가하여 골유도 약물에 의한 효과가 높게 나타

난다. 따라서, 인체 내의 상태나 증상에 따라 골유도 약물과 성장인자의 함유량을 적절하게 조절하면 골유착 속도가 치료 효과를 더욱 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 본 발명의 일실시예에 의한 임플란트 재료를 개략적으로 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일실시예에 의한 임플란트 재료의 해파린 파티클을 나타낸 것이다.
- 도 3 내지 도 6은 생체적합 고분자와 해파린을 화학 결합시키는 과정을 나타낸 것이다.
- 도 7은 생체적합 고분자와 해파린이 아마이드 결합된 해파린 복합물의 구조식을 나타낸 것이다.
- 도 8은 해파린 파티클을 만드는 과정 중 중간 파티클을 나타낸 것이다.
- 도 9는 임플란트 베이스로부터 APTES 복합 임플란트 베이스를 형성하는 과정을 나타낸 것이다.
- 도 10은 HA에 AEMA가 복합된 HA-AEMA를 형성하는 과정을 나타낸 것이다.
- 도 11은 임플란트 베이스에 해파린 파티클이 함유된 HA 하이드로젤층을 형성하는 과정을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여, 본 발명에 의한 임플란트 재료 및 그 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.
- [0026] 본 발명을 설명함에 있어서, 도면에 도시된 구성요소의 크기나 형상 등은 설명의 명료성과 편의를 위해 과장되거나 단순화되어 나타날 수 있다. 또한 본 발명의 구성 및 작용을 고려하여 특별히 정의된 용어들은 사용자, 운용자의 의도 또는 관례에 따라 달라질 수 있다. 이러한 용어들은 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야 한다.
- [0027] 도 1은 본 발명의 일실시예에 의한 임플란트 재료를 개략적으로 나타낸 것이고, 도 2는 본 발명의 일실시예에 의한 임플란트 재료의 해파린 파티클을 나타낸 것이다.
- [0028] 도 1에 도시된 것과 같이, 본 발명의 일실시예에 의한 임플란트 재료(100)는 임플란트 베이스(110), 임플란트 베이스(110)의 표면에 적층된 하이드로젤층(120) 및 하이드로젤층(120)에 함유된 다수의 해파린 파티클(130)을 포함한다. 이러한 임플란트 재료(100)는 해파린 파티클(130)에 골유착과 치료를 위한 성장인자나 골유도 약물 등 생체활성 물질이 함유되어 있어서, 인체 내에 매식 후 성장인자와 골유도 약물이 작용하여 골유착이 촉진되고 치료 효과가 향상된다.
- [0029] 임플란트 베이스(110)는 인체 내에 매식되는 것으로 인체의 골과 생체 친화성이 우수한 티타늄이나, 사람의 치아와 유사한 광택을 갖고 기계적 강도가 우수한 지르코니아, 티타늄과 지르코니아의 혼합물, 또는 그 이외의 다양한 소재로 이루어질 수 있다. 도면에는 임플란트 베이스(110)를 단순한 원판으로 표현했으나, 임플란트 베이스(110)는 인체의 골에 매식되기 적합한 형태로 가공된 것이 이용될 수 있다.
- [0030] 하이드로젤층(120)은 높은 생체적합성을 갖는 하이드로젤로 이루어지며 해파린 파티클(130)을 임플란트 베이스(110)에 안정적으로 부착시키는 역할을 한다. 하이드로젤은 수화젤이라고도 하며, 수용성 고분자가 물리적(수소 결합, 반데르 발스 힘, 소수성 상호작용, 혹은 고분자의 결정) 혹은 화학적(공유결합)인 결합에 의해 3차원의 가교를 형성하고 있는 망상구조로서, 수상 환경에서 용해되지 않고 상당한 양의 물을 함유할 수 있는 물질을 말한다. 하이드로젤은 다양한 수용성 고분자로부터 만들어질 수 있기 때문에 여러 가지 화학적 조성 및 물성을 갖는다. 또한 가공이 용이하여, 응용에 따라 다양한 형태로 변형할 수 있다. 복막 및 생체내 여러 부분에서의 성공적인 응용에서도 알 수 있듯이 하이드로젤은 높은 함유율(water content)과 세포외 기질(extracellular matrix)과의 물리화학적 유사성으로 인하여 높은 생체적합성을 갖는다. 또한 하이드로젤은 기능성 물질을 담지할 수 있고 서방출(controlled release) 특성을 가지고 있어 약물 전달 물질로 적합하다.
- [0031] 해파린 파티클(130)은 하이드로젤층(120)에 고르게 분산되어 임플란트 베이스(110) 표면에 배치된다. 도 2에 도시된 것과 같이, 해파린 파티클(130)은 코어부(131), 코어부(131)를 감싸는 중간층부(132) 및 중간층부(132)를 감싸는 외곽층부(133)로 구성된다. 코어부(131)는 생체적합 고분자와 골유도 약물을 포함하고, 중간층부(132)는 해파린(heparin)으로 이루어진다. 그리고 외곽층부(133)는 성장인자로 이루어진다.
- [0032] 코어부(131)를 구성하는 생체적합 고분자로는 PLGA, PLA, PGA, PCL 등이 이용될 수 있다. 생체적합 고분자는 디

옥시콜산(Deoxycholic acid) 등 다른 소수성의 약물전달물질로 대체될 수 있다. 골유도 약물로는 심바스타틴, 로바스타틴 등의 스타틴 계열의 약물 등 다양한 약물이 이용될 수 있다. 외곽층부(133)를 구성하는 성장인자로 는 BMPs, GDFs, TGF-betas 등의 형질전환 성장인자(TGF-beta)나 그 밖의 다양한 성장인자가 이용될 수 있다.

[0033] 이러한 본 발명에 의한 임플란트 재료(100)는 인체 내에 매식되면, hepatin 파티클(130)에 함유된 성장인자와 골 유도 약물이 인체 내로 방출되어 골유착을 촉진시키고 치료 효과를 높여준다. 특히 hepatin 파티클(130)은 하이드로젤층(120) 중에 분산되어 있어 성장인자와 골유도 약물이 인체 내에서 서서히 방출됨으로써 성장인자와 골 유도 약물의 효과는 인체 내에서 장시간 지속될 수 있다.

[0034] 또한 성장인자는 외곽층부(133)에 배치되고 골유도 약물은 hepatin 파티클(130)의 코어부(131)에 배치되어 있어서, 성장인자의 효과가 우세한 시점과 골유도 약물의 효과가 우세한 시점이 다르게 나타난다. 즉, 매식 초기에는 상대적으로 표면 쪽에 배치된 성장인자의 방출량이 커서 성장인자에 의한 효과가 높게 나타나고, 시간이 지남에 따라 성장인자의 방출량이 줄면 골유도 약물의 방출량이 증가하여 골유도 약물에 의한 효과가 높게 나타난다. 따라서, 인체 내의 상태나 증상에 따라 골유도 약물과 성장인자의 함유량을 적절하게 조절하면 골유착 속도나 치료 효과를 높일 수 있다.

[0035] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 의한 임플란트 재료(100)의 제조방법에 대하여 설명한다.

[0036] 본 발명에 의한 임플란트 재료(100)는 크게 hepatin 파티클(130)을 만드는 단계와 hepatin 파티클(130)을 하이드로젤을 이용하여 임플란트 베이스(110)의 표면에 부착하는 단계를 통해 제조될 수 있다. hepatin 파티클(130)을 만드는 과정은 다음과 같다.

[0037] 먼저, 생체적합 고분자와 hepatin을 화학 결합시킨다. 여기에서 생체적합 고분자는 분자량이 500~2000인 것을 이용한다. 분자량이 2000 이상인 경우에는 파티클 형성이 제대로 이루어지지 않고 로드 타입으로 형성될 수 있으며, 분자량이 500 이하인 경우에는 파티클 형성을 위한 소수성 결합이 약해져서 파티클 형성이 안된다.

[0038] hepatin의 카르복실산(carboxylic acid) 부분에 다른 소수성 고분자를 결합시키면 음전하를 갖는 친수성의 hepatin에 소수성의 고분자가 결합된 양친매성 물질의(amphiphilic) 특성을 갖게 되며, 이는 파티클을 형성할 수 있다.

[0039] 생체적합 고분자와 hepatin을 화학 결합시키는 실시예로, 도 3 내지 도 6에 도시된 것과 같이, PLGA, PLA, PGA, PCL 등의 생체적합 고분자와 hepatin을 용매인 MeOH/dichloromethane(5/5 v/v%)에 촉매제인 DMT-MM 및 링커 물질인 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 와 함께 넣고 반응시켜 아마이드 결합시킬 수 있다. 도 7은 생체적합 고분자와 hepatin이 아마이드 결합된 hepatin 복합물의 구조식을 나타낸 것이다. 물론, 생체적합 고분자와 hepatin을 화학 결합시킬 수 있는 방법은 이러한 방법 이외에 다양하다.

[0040] 다음으로, hepatin 복합물과 골유도 약물을 용매 속에서 반응시켜 도 8에 도시된 것과 같이 hepatin으로 이루어진 중간층부(132)가 생체적합 고분자와 골유도 약물로 이루어진 코어부(131)를 감싸는 형태의 중간 파티클(135)을 형성한다. 중간 파티클(135)을 형성하는 실시예로, hepatin 복합물과 심바스타틴, 로바스타틴과 같은 스타틴 계열의 골유도 약물을 물 속에서 반응시켜 중간 파티클(135)을 형성할 수 있다.

[0041] 다음으로, 중간 파티클(135)을 완충액에 성장인자와 함께 넣고 반응시켜 성장인자가 중간 파티클(135)을 감싸는 형태의 hepatin 파티클(130)을 형성한다. 중간 파티클(135)에서 최종 hepatin 파티클(130)을 형성하는 실시예로, 중간 파티클(135)을 인산 완충액(PBS pH7.4)에 BMPs, GDFs, TGF-betas 등의 형질전환 성장인자(TGF-beta)와 함께 넣어 반응시키고, 이 반응액을 원심분리하거나 걸러서 hepatin 파티클(130)을 얻을 수 있다. 이렇게 만들어진 hepatin 파티클(130)은 도 1에 도시된 것과 같이, 생체적합 고분자와 골유도 약물을 포함하는 코어부(131), 코어부(131)를 감싸는 hepatin 중간층부(132), 중간층부(132)를 감싸고 성장인자를 포함하는 외곽층부(133)를 갖는 3층 구조를 갖는다.

[0042] 이렇게 만들어진 hepatin 파티클(130)을 임플란트 베이스(110)에 부착하는 과정은 다음과 같다.

[0043] 먼저, 도 9에 도시된 것과 같이 지르코니아 등의 소재로 이루어진 임플란트 베이스(110)를 준비하고, 임플란트 베이스(110)의 표면에 수산기(OH)를 도입한다. 예컨대, 임플란트 베이스(110)에 NaOH 용액(2.5M)을 첨가하고 24시간 동안 60도로 가열함으로써 수산기(OH)를 임플란트 베이스(110) 표면에 도입할 수 있다.

[0044] 다음으로, 수산기(OH)가 도입된 임플란트 베이스(110)에 APTES(2-aminopropyltriethoxysilane)를 결합하여 APTES 복합 임플란트 베이스(111)를 형성한다. 예컨대, 수산기가 도입된 임플란트 베이스(110)를 종류수로 수회 세척한 후, 이에 APTES를 첨가하고 무수 톨루엔 속에서 혼합하여 120도에서 24시간 동안 반응시키면 APTES 복합

임플란트 베이스(111)를 형성할 수 있다.

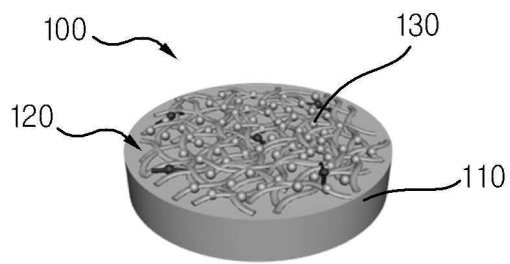
- [0045] 다음으로, 도 10에 도시된 것과 같이, HA(Hyaluronic acid)에 AEMA(2-aminoethyl methacrylate)가 복합된 HA-AEMA를 형성한다. HA-AEMA를 형성하는 방법으로 다음의 실시예를 이용할 수 있다. 먼저, HA를 MES 버퍼 용액에 용해시키고 NHS(N-hydroxysuccinimide)와 EDC(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride)를 그 반응액 속에 첨가한 후, 이를 1시간 동안 교반시킨다. 다음으로, AEMA를 첨가하고 상온에서 24시간 동안 교반한 다음, 이를 3일 동안 증류수를 이용하여 투석한다. 이후, HA-AEMA 함유 용액을 걸러내고, 증발시키고 감압하여 동결건조(lyophilized)시키면 HA-AEMA를 얻을 수 있다.
- [0046] 이렇게 APTES 복합 임플란트 베이스(111)와 HA-AEMA를 준비한 후, 도 11에 도시된 것과 같이, HA-AEMA를 APTES 복합 임플란트 베이스(111)에 결합시킨다. 예컨대, HA-AEMA를 NHS 및 EDC와 함께 MES 버퍼 용액에 용해시키고 그 용액을 APTES 복합 임플란트 베이스(111)에 첨가하여 상온에서 24시간 동안 반응시키면, 아마이드 결합을 통해 HA-AEMA를 APTES 복합 임플란트 베이스(111)에 결합시킬 수 있다.
- [0047] 다음으로, HA-AEMA가 결합된 임플란트 베이스(110)에 광개시제와 헤파린 파티클(130)을 첨가한다. 실시예로서, HA-AEMA가 결합된 임플란트 베이스(110)를 증류수로 수회 세척한 후, 0.05w/v%의 생체 적합성 광개시제(cytocompatible photoinitiator), Irgacure D-2959(4-(2-hydroxy ethoxy) phenyl-(2-hydroxy-2-propyl) ketone) 및 헤파린 파티클(130)을 증류수(10 μ L) 내에서 각각 첨가할 수 있다.
- [0048] 마지막으로 광개시제와 헤파린 파티클(130)이 첨가된 임플란트 베이스(110)에 자외선을 조사하여 광가교시켜 임플란트 베이스(110) 표면에 HA 하이드로젤층(120)을 형성한다. 실시예로서, 광개시제와 헤파린 파티클(130)이 첨가된 임플란트 베이스(110)에 상온에서 5분 동안 자외선(CL-1000 UV-crosslinker, 365 nm, UVP)을 조사하면 헤파린 파티클(130)을 함유한 광가교 HA 하이드로젤층(120)을 형성할 수 있다.
- [0049] 본 발명에 의한 임플란트 재료(100)를 제조하는 방법에 있어서, 헤파린 파티클(130)을 형성하는 과정이나, 임플란트 베이스(110) 표면에 헤파린 파티클(130)이 함유된 하이드로젤층(120)을 형성하는 과정은 상술한 것으로 한정되지 않고 다양하게 변경될 수 있다.
- [0050] 앞에서 설명되고 도면에 도시된 본 발명의 실시예는 본 발명의 기술적 사상을 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 보호범위는 특허청구범위에 기재된 사항에 의해서만 제한되고, 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상을 다양한 형태로 개량 및 변경하는 것이 가능하다. 따라서, 이러한 개량 및 변경은 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 것인 한 본 발명의 보호범위에 속하게 될 것이다.

부호의 설명

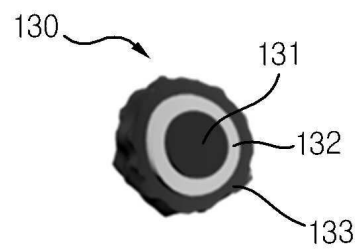
- [0051]
- | | |
|-------------------------|----------------|
| 100 : 임플란트 재료 | 110 : 임플란트 베이스 |
| 111 : APTES 복합 임플란트 베이스 | 120 : 하이드로젤층 |
| 130 : 헤파린 파티클 | 131 : 코어부 |
| 132 : 중간층부 | 133 : 외곽층부 |
| 135 : 중간 파티클 | |

도면

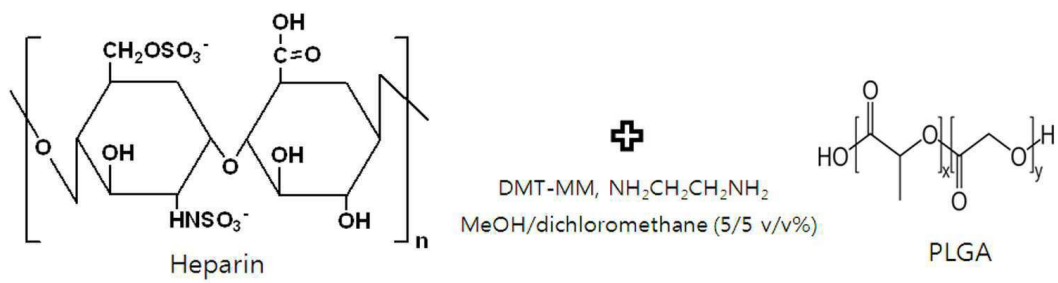
도면1



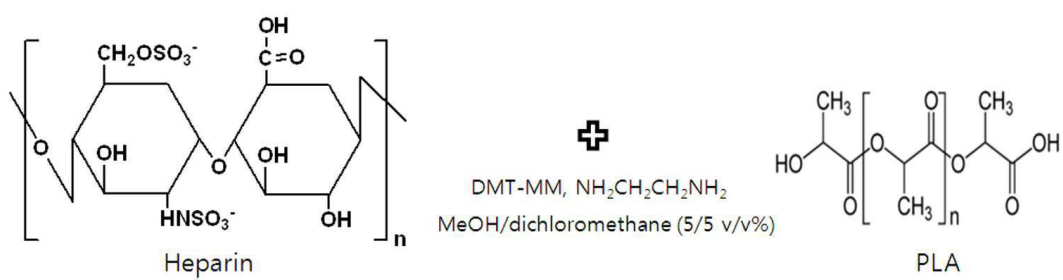
도면2



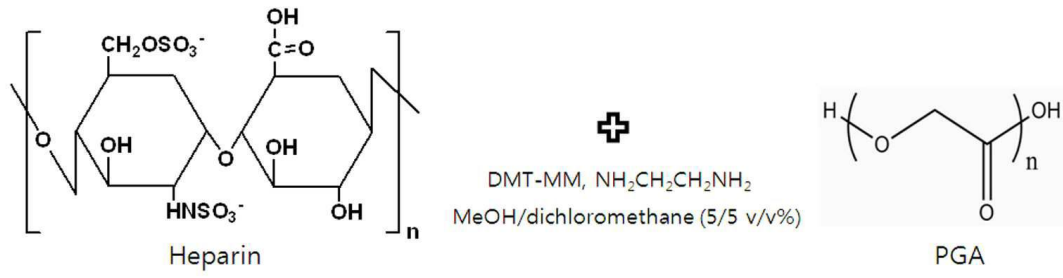
도면3



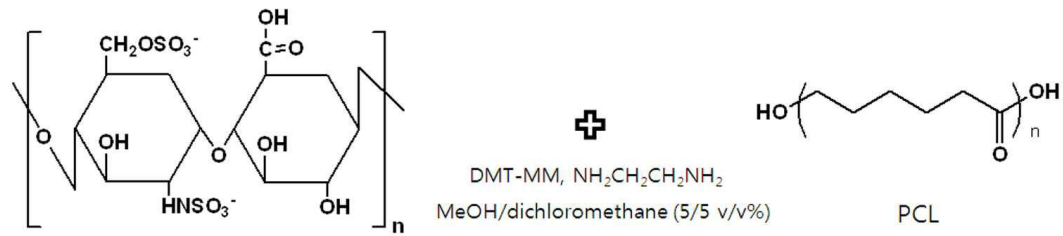
도면4



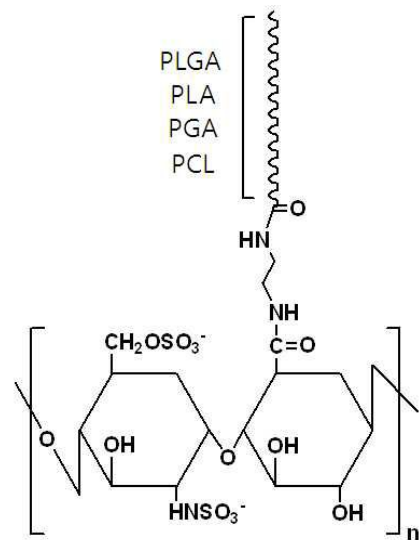
도면5



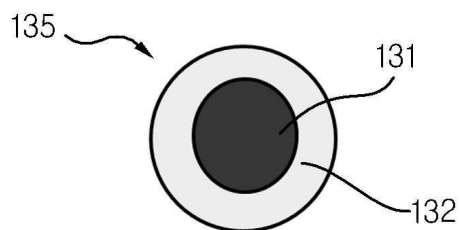
도면6



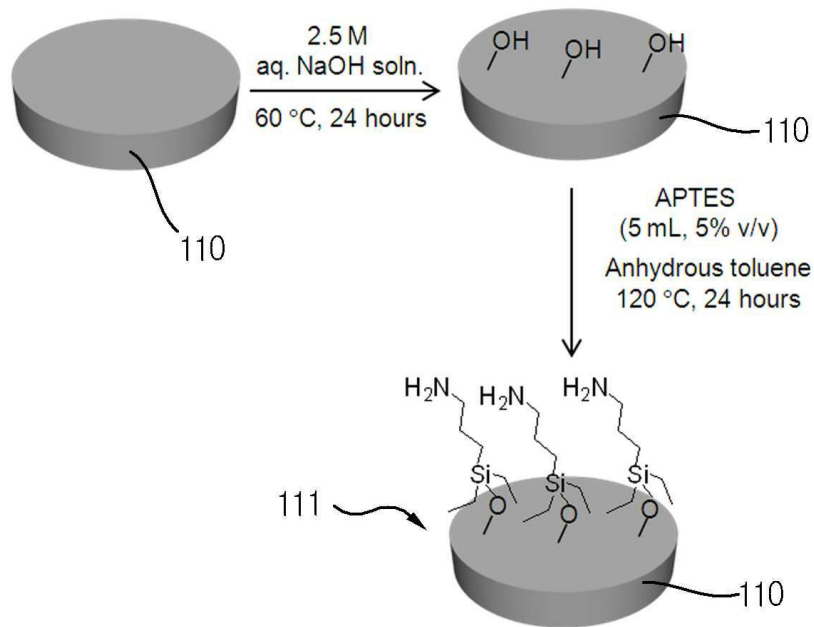
도면7



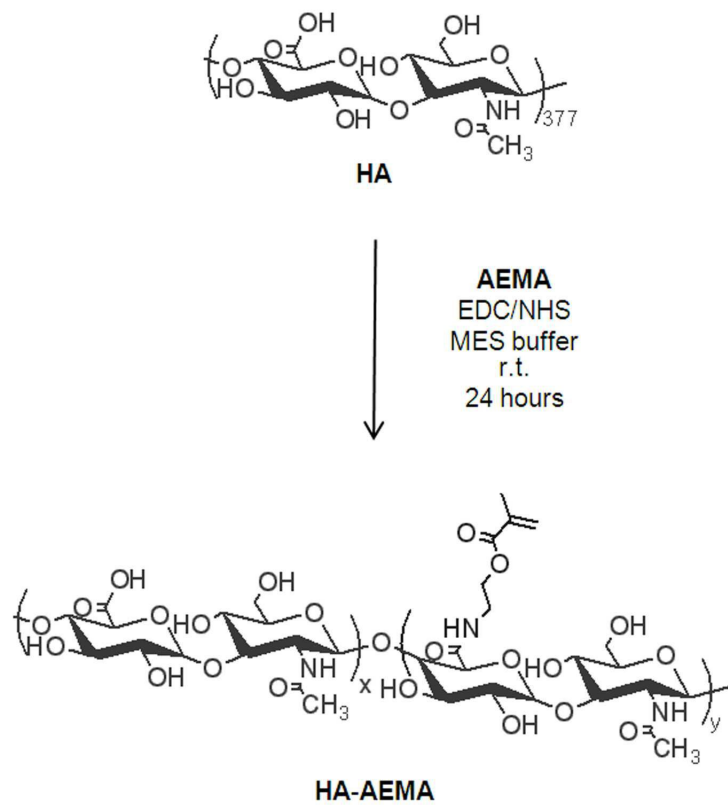
도면8



도면9



도면10



도면11

