(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0119460
(43) 공개일자 2024년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/12 (2006.01) *A61L 27/30* (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/12 (2013.01)
A61L 27/30 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0011533
(22) 출원일자 2023년01월30일
심사청구일자 2023년01월30일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
부산대학교 산학협력단
부산광역시 금정구 부산대학로63번길 2 (장전동, 부산대학교)
(72) 발명자
이재범
경기도 화성시 동탄순환대로21길 54, 1331동 204호(청계동, 동탄역 센트럴 푸르지오)
황대석
부산광역시 해운대구 센텀중앙로 145(재송동, 더샵센텀파크1차아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
원대규

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 포함하는 다공성 무기소재 및 이를 포함하는 골이식재, 그리고 그 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 포함하는 다공성 무기소재 및 이를 포함하는 골이식재, 그리고 그 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은 일 실시예에 다공성 무기소재에 의하는 경우 혈류와 접촉하는 표면적을 넓게 구성하여 새로운 혈관 및 주변 골조직과 쉽게 융합될 수 있는 장점을 가진다. 또한 상기 다공성 무기소재는 높은 생체적합성과 자가골과 직접적으로 결합할 수 있는 효과가 우수하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61L 27/56 (2013.01)
A61L 2430/02 (2013.01)
(72) 발명자
강효진
대전광역시 서구 계룡로536번길 9, 101동 1503호(괴정동, 한신아파트)
왕채봉
대전광역시 유성구 문화원로14번길 39-2, 304호(장대동, 우진빌라)

정기재
부산광역시 북구 금곡대로 268, 408동 1004호(화명동, 화명동대림타운)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711114632
과제번호	2019R1A2C2007825
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	카이랄성 안정제에 따른 나노구조체의 카이랄성 변동 연구 및 물리/진단센서 응용
기 여 율	1/1
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2019.03.01 ~ 2024.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

하이드록시아파타이트를 포함하고,

상기 하이드록시아파타이트 100 중량부에 대하여 휘트록카이트 0.01 내지 5 중량부를 포함하는

다공성 무기소재.

청구항 2

하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층된 것인

골이식재용 다공성 무기소재.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 휘트록카이트는 과립(granule)상의 하이드록시아파타이트 표면 중 일부 영역 이상에 적층된 것인

골이식재용 다공성 무기소재.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 휘트록카이트의 평균입경은 0.1 내지 100㎚인 것인

골이식재용 다공성 무기소재.

청구항 5

제 2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 다공성 무기소재를 포함하는 골이식재.

청구항 6

제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 따른 다공성 무기소재를 포함하는 골재생용 지지체.

청구항 7

휘트록카이트를 용매에 용해하여 혼합용액을 제조하는 혼합용액제조단계;

과립(granule)상의 하이드록시아파타이트에 상기 혼합용액을 코팅하는 혼합용액 코팅단계; 및

상기 혼합용액이 코팅된 하이드록시아파타이트를 열처리하여 상기 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층된 휘트록카이트 구조층을 생성하는 적층단계를 포함하는

골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

적층 단계 이후 상기 적층단계의 열처리 보다 더 높은 온도에서 2차 열처리하는 2차 열처리 단계를 더 포함하는

골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법.

청구항 9

제 7항에 있어서,

상기 용매는 유기용매인 것인

골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 포함하는 다공성 무기소재 및 이를 포함하는 골이식재, 그리고 그 제조방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 포함하면서 보다 생체 적합성이 우수하고, 부산물 없이 간단한 공정으로 골이식재를 생산 및 제공할 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 골 이식 수술에서 자가 골을 이식하는 방법이 사용되는 경우가 보통이다. 그러나, 이와 같은 자가 골 이식방법은 공여부위의 통증, 감염, 혈종, 골절 등과 같은 합병증이 동반될 수 있다는 문제점이 있다. 특히, 자가 골 이식을 진행하는데 필요한 만큼의 충분한 양의 이식골은 구하기 어렵다는 단점이 있다(Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, Brislin BT, Leland JM, Hilibrand AS, et al. Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. Spine. 2003;28(2):134-9). 한편, 자가골 단점을 보완하기 위해 동종골 및 이종골에 관한 기술이 개발되었으나, 자가골에 비해 골형성 능력이 낮아서 자가골에 필적하기 어렵다. 또한 교차 감염이나 항원-항체 반응을 완전히 배제할 수는 없다는 문제가 있다.

[0003] 이러한 단점들을 극복하기 위해 인공골에 대한 개발 및 연구가 많이 진행되어 왔으며, 그 중에서도 수산화인회석(hydroxyapatite: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, 이하, 'HAP'이라 한다.) 및 삼인산칼슘(beta tricalcium phopshate: $Ca_3(PO_4)_2$, 이하, 'β-TCP'이라 한다.)과 같은 합성 생체활성 세라믹은 우수한 생체적합성과 골 전도 능력을 보여주어 이미 골 이식 대체 재료로 임상에서 널리 사용되고 있다. 또한 상술한 HAP과 β-TCP를 혼합한 이상인산칼슘(biphasic calcium phosphate, BCP)은 우수한 생체친화성과 골전도성, 그리고 생분해성을 가지고 있어 현재까지 광범위하게 연구 및 보고되고 있다.(Bagambisa FB, Joos U, Schilli W. Mechanism and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. J Biomed Mater Res 1993;27:1047-1055. Bagambisa FB, Joos U, Schilli W. Mechanism and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. J Biomed Mater Res 1993;27:1047-1055.)

[0004] 위와 같이 다공구조를 가진 세라믹은 치밀한 형태에 비해 생체 내에 이식하였을 때 혈류와의 접촉면이 넓고 신생 혈관과 주위 골 조직이 쉽게 자라 들어와 유합률을 향상시킬 수 있다.(Chang B-S, Hong K-S, Youn H-J, Ryu H-S, Chung S-S, Park K-W. Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations. Biomaterials. 2000;21(12):1291-8.)

[0005] HAP는 생체 내에서 뼈의 60 내지 70%를 차지하며 생체 내의 뼈를 3차원적인 자가 조립식 정렬을 통해 구성하는 주요 무기물로, 생체 적합성이 우수하고 자연골과 직접적인 결합이 가능하기 때문에 생체 외에서 인공적으로 합성하여 골 이식 재료로 사용된다.(Lee JH, Hwang CJ, Song BW, Koo KH, Chang BS, Lee CK. A prospective consecutive study of instrumented posterolateral lumbar fusion using synthetic hydroxyapatite (Bongros-HA) as a bone graft extender. Journal of biomedical materials research Part A. 2009;90(3):804-10.)

[0006] 하지만 골 이식의 목적은 이식재가 궁극적으로는 자기 뼈로 대체되는 것인데, 외부에서 합성한 HAP인 경우에는 생체 내에서 거의 분해되지 않고 잔존하여 자가 골로 완전히 대체되는 것을 방해하는 단점이 있다.

[0007] 반면에 β-TCP는 비록 HAP만큼 생체 적합성이 우수한 편은 아니지만 생체 내에서 분해가 잘 되는 물질로 알려져 있어서 생체 내에 이식할 경우 점차 분해되어 재생되는 뼈로 대체 되지만, 너무 빨리 흡수되어 자연 골이 충분히 재생될 때까지 지탱해주지 못한다.(Lim JY, Donahue HJ. Cell sensing and response to micro- and nanostructured surfaces produced by chemical and topographic patterning. Tissue engineering. 2007;13(8):1879-91.)

[0008] 한편, 생체 내의 뼈와 치아에는 주요 성분인 HAP 외에도 휘트록카이트(whitlockite: $Ca_{18}Mg_2(HPO_4)_2(PO_4)_{12}$, 이하 'WH'라 한다.)라는 마그네슘이 칼슘을 소량 치환한 칼슘 포스페이트 화합물이 존재한다. WH는 HAP 다음으로 인

간의 골조직에 풍부한 무기소재로서, 골 생성 준비 단계에게 골 형성 분화를 자극하고 파골세포의 활동을 억제한다. 또한, WH는 뼈와 연골, 담석이나 충치가 생긴 치아, 치석, 결핵조직, 척추 추간판, 대동맥, 아직 돌출되지 않은 치아 등 인체내의 여러 조직에서 발견된 바 있으며 인체 내의 정상 및 병적 조직에 널리 분포되어 있다.

[0009] 그러나 체외에서 인공적으로 합성된 WH은 생체 내에서 거의 융해 또는 융화되지 않고 남기 때문에 자가골로 완전히 대체하는 것이 불가능하다.

[0010] 따라서 HAP은 자연골과 직접 결합될 수 있고, 염증 반응을 일으키지 않는 장점에 불구하고, 상술한 바와 같이 외부에서 합성된 경우 생체 내에서 쉽게 분해되기 때문에 생체에 이식되면 점차 분해되어 재생된 뼈로 대체되지만, 너무 빨리 흡수되어 자연 뼈가 충분히 재생될 때까지 자연 뼈를 지탱할 수 없다는 일정한 한계를 가진다.

[0011] 따라서 본 발명자들은 뛰어난 골재생효과를 나타내는 HAP와 WH의 물성을 조절하여, HAP와 WH가 일정한 조성으로 구조화 되도록 함으로서 각 소재의 단점을 극복하고 보다 생체적합성을 높일 수 있는 무기소재에 대한 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0013] (특허문헌 0001) KR 10-2014-0020605 A

(특허문헌 0002) KR 10-2021-0128985 A

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 혈류와 접촉하는 표면적을 넓게 구성하여 새로운 혈관 및 주변 골조직과 쉽게 융합될 수 있도록 하는 미세다공성 구조를 가지는 다공성 무기소재를 제공하기 위한 것이다.

[0015] 본 발명의 목적은 생체적합성과 자가골과 직접적으로 결합하는 효과가 뛰어난 다공성 무기소재를 제공하기 위한 것이다.

[0016] 본 발명의 목적은 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 포함하면서 골조직의 수복 및 재생에 보다 뛰어난 효과를 나타내는 무기소재를 제공하기 위한 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 목적은 높은 수율과 간단한 공정으로 위 무기소재를 제공할 수 있는 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 다공성 무기소재는 하이드록시아파타이트를 포함하고, 상기 하이드록시아파타이트 100 중량부에 대하여 휘트록카이트 0.01 내지 5 중량부를 포함하는 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 골이식재용 다공성 무기소재는 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층된 것이다.

[0021] 상기 골이식재용 다공성 무기소재에 있어서, 상기 휘트록카이트는 과립(granule)상의 하이드록시아파타이트 표면 중 일부 영역 이상에 적층된 것일 수 있다.

[0022] 상기 휘트록카이트의 평균입경은 0.1 내지 100nm인 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 골이식재는 상기 다공성 무기소재를 포함하는 것이다.

[0024] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 골재생용 지지체는 상기 다공성 무기소재를 포함하는 것이다.

[0025] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법은 휘트록카이트를 용매에 용해하여 혼합용액을 제조하는 혼합용액제조단계; 과립(granule)상의 하이드록시아파타이트에 상기 혼합용액을 코팅하는 혼합용액 코팅단계; 및 상기 혼합용액이 코팅된 하이드록시아파타이트를 열처리하여 상기 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층된 휘트록카이트 구조층을 생성하는 적층단계를 포함하는 것이다.

[0026] 상기 다공성 무기소재의 제조방법은, 상기 적층단계 이후 상기 적층단계에서 진행된 열처리 보다 더 높은 온도에서 2차 열처리하는 2차 열처리 단계를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0027] 상기 골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법은, 상기 용매는 유기용매인 것일 수 있다.

[0029] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[0030] 본 발명의 일 실시예에 따른 다공성 무기소재는 하이드록시아파타이트를 포함하고, 상기 하이드록시아파타이트 100 중량부에 대하여 휘트록카이트 0.01 내지 5 중량부를 포함하는 것이다.

[0031] 상기 범위로 혼합되는 경우 구조체의 안정성이 높아질 수 있다. 반면 상기 범위를 초과하여 휘트록카이트가 포함되는 경우 결정구조의 안정성이 저하되는 문제가 있으며, 상기 범위 미만으로 휘트록카이트가 포함되는 경우 결정구조의 생체 치환율이 저하되는 문제가 있다.

[0032] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 골이식재용 다공성 무기소재는 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층된 것이다. 상기 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층되어 층이 형성되는 경우 결정구조의 안정성이 우수하고 골생성을 자극하며, 생체 치환율이 우수한 골이식재용 무기소재를 제조할 수 있다.

[0033] 바람직하게, 상기 적층된 휘트록카이트 구조층은 하이드록시아파타이트 100 중량부에 대하여 휘트록카이트 0.01 내지 5 중량부로 이루어지는 것일 수 있다. 상기 범위로 휘트록카이트 적층이 형성되는 경우 입자 및 과립(granule)상의 안정성이 크게 높아질 뿐만 아니라 높은 생체적합성으로 뛰어난 유합율을 나타내는 장점이 있다.

[0034] 상기 골이식재용 다공성 무기소재에 있어서, 상기 휘트록카이트는 과립(granule)상의 하이드록시아파타이트 표면 중 일부 영역 이상에 적층된 것일 수 있다.

[0035] 상기 전체 영역 보다는 일부 영역에 나노 사이즈의 휘트록카이트가 상기 하이드록시아파타이트 표면에 결합되는 경우 휘트록카이트가 일정기간 유지되면서 골재생을 촉진하는 역할을 수행할 수 있다. 한편, 하이트록시아파타이트 표면 전체 휘트록카이트가 과적층 되는 경우 휘트록카이트의 나노 결정이 유지되지 어렵고 일정한 적층 구조에 의하여 생체 내에서 휘트록카이트가 용해되지 않고 남을 수 있게 된다는 문제가 있다.

[0036] 한편, 상기 일부 영역은 하이드록시아파타이트 과립상의 표면 전체 또는 하이드록시아파타이트 과립상의 표면 중 구조적 지지체가 되며, 높은 표면적을 가지는 부위를 중심으로 적층된 층이 형성되는 것일 수 있다. 상기 범위에 의하는 경우 HAP에서는 달성할 수 없는 생체적합성을 나타내며, 뼈의 재상과 파골세포의 활성을 억제하는 효과를 나타낼 수 있다. 나아가 구조체 자체의 높은 안정성을 나타낼 수 있다.

[0037] 상기 휘트록카이트의 평균입경은 0.1 내지 100nm인 것일 수 있다.

[0038] 일반적으로 나노 사이즈의 직경을 가지는 휘트록카이트의 경우 골 재생 및 생체 결합에 효과적이다. 다만 균질한 나노 직경을 가지는 휘트록카이를 합성하여 생성하는 것은 매우 어렵다. 그러나 후술하는 바와 같이 본 발명에서 개시하는 제조방법에 의하는 경우 상기 하이드록시아파타이트 표면에 생성되는 휘트록카이트 적층의 입자가 나노 사이즈로 고르게 분포되어 생성될 수 있다.

[0039] 특히 휘트록카이트의 평균입경이 상기 범위에 의하는 경우 나노 사이즈의 휘트록카이트 입자가 골 재생을 효과적으로 자극하며, 하이드록시아파타이트 표면에 상기 휘트록카이트가 안정적으로 결합된다. 이를 통하여 우수한 생체전환율과 골재생 효과를 나타낼 수 있다.

[0040] 본 발명에 의하는 경우 간단한 공정으로 나노 사이즈의 직경을 가지는 휘트록카이트를 제조할 수 있을 뿐만 아니라 상기 하이드록아파타이트 표면에 생성된 상기 휘트록카이트 적층에 있어서 상기 휘트록카이트의 평균입경이 상기 범위에 의하는 경우 매우 우수한 골재생 효과와 함께 높은 생체적합성을 가질 수 있게 된다.

[0041] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 골이식재는 상기 다공성 무기소재를 포함하는 것이다.

[0042] 상기 골이식재는 약골의 결손부위를 물리적으로 채우고 뼈 형성을 촉진하는 목적으로 사용하는 의료기기를 말하

며, 치과용 골이식재를 포함한다.

[0043] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 골재생용 지지체는 상기 다공성 무기소재를 포함하는 것이다.

[0044] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법은 휘트록카이트를 용매에 용해하여 혼합용액을 제조하는 혼합용액제조단계(S1); 과립(granule)상의 하이드록시아파타이트에 상기 혼합용액을 코팅하는 혼합용액 코팅단계(S2); 및 상기 혼합용액이 코팅된 하이드록시아파타이트를 열처리하여 상기 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트가 적층된 휘트록카이트 구조층을 생성하는 적층단계(S3)를 포함하는 것이다.

[0045] 상기 혼합용액제조단계(S1)은 상기 유기용매 100 중량부에 대하여 0.5 내지 8 중량부의 휘트록카이트를 혼합하여 혼합용액을 제조하는 것일 수 있다. 상기 범위에 의하는 경우 이후 코팅단계(S2)에서 하이드록시아파타이트 과립상이 상기 휘트록카이트 입자가 고르게 분산되어 표면의 일부 또는 전체 영역에 결합될 수 있다. 상기 휘트록카이트가 용매 100 중량부에 대하여 0.5 중량부 미만으로 포함되는 경우 휘트록카이트가 안정적이고 균일하게 적층되지 않아 휘트록카이트 구조층이 효과적으로 형성되지 않으며, 8 중량부를 초과하는 경우 고른 분산으로 결정체 내 세체반응율를 높일 수 있는 휘트록카이트 결합 부위를 형성하기 어렵고, 휘트록카이트가 나노입자가 균질하게 생성되지 어렵고 효과적으로 분산되지 않아 골재생 효과가 저하될 수 있다는 문제가 있다.

[0046] 상기 코팅단계(S2) 후에 상기 적층단계(S3)는 유기용매를 휘발시켜 분산된 휘트록카이트 나노입자가 하이드록시아파타이트 표면에 고르게 결합될 수 있도록 하기 위한 것이다.

[0047] 상기 적층단계(S3)는 유기용매를 휘발시키기 위한 것으로 30 내지 100℃에서 열처리되는 것일 수 있다. 30℃ 미만에서 열처리를 하는 경우 유기용매가 효과적으로 휘발되어 휘트록카이트가 적층된 구조층 내 휘트록카이트 나노입자가 고르게 분포 및 결합되기 어렵다는 문제가 있다. 또한 100℃를 초과하는 경우 열처리에 의하여 하이드록시아파타이트 표면에 생성되는 휘트록카이트 결합에 결손이 발생하는 등의 문제가 생길 수 있다.

[0048] 상기 다공성 무기소재의 제조방법은, 적층단계(S3) 이후 상기 적층단계(S3)의 열처리 보다 더 높은 온도에서 2차 열처리하는 2차 열처리 단계(S4)를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0049] 상기 2차 열처리 단계(S4)는 하이드록시아파타이트 표면 위치한 휘트록카이트가 상기 하이드록시아파타이트 표면에 결합되어 생체 결합부위를 생성할 수 있도록 하기 위한 것이다.

[0050] 바람직하게 상기 2차 열처리 단계(S4)는 300 내지 1100 ℃에서 열처리되는 것일 수 있다. 상기 범위에 의하는 경우 휘트록카이트가 하이드록시아파타이트 표면에 안정적으로 부착 및 결합될 수 있다.

[0051] 더 바람직하게 상기 2차 열처리 단계는 700 내지 800 ℃에서 진행되는 것일 수 있다. 상기 범위에 의하는 경우 휘트록카이트 결합이 안정적으로 생성될 뿐만 아니라 생성된 휘트록카이트 결합부의 밀도가 골치환율을 높일 수 있고 생체전환율을 높이는데 적합하다.

[0052] 바람직하게 상기 2차 열처리 단계(S4) 이전에 상기 S2 내지 S3를 2 내지 5회 반복하는 것일 수 있다. 상기 반복을 통하여 적층하는 경우 하이드록시아파타이트 표면에 휘트록카이트의 결합이 고르게 분산되고 일정한 영역에 균질한 입자로 적층된 휘트록카이트 구조층이 생성될 수 있다. 이를 통하여 뼈 결손부위를 보강하고, 높은 생체결합력으로 결손부위에 대한 골재생을 효과를 보다 높일 수 있다.

[0053] 상기 골이식재용 다공성 무기소재의 제조방법은, 상기 용매는 유기용매인 것일 수 있다.

[0054] 바람직하게 상기 유기용매는 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol, PVA)인 것일 수 있다. 폴리비닐알코올에 의하는 경우 혼합용액에 포함된 휘트록카이트가 안정적으로 분산될 수 있고, 상기 적층단계(S3) 이후 상기 하이드록시아파타이트 표면상에 고르게 분산되어 안정적인 휘트록카이트가 적층된 구조층이 생성될 수 있다.

발명의 효과

[0056] 본 발명은 일 실시예에 다공성 무기소재에 의하는 경우 혈류와 접촉하는 표면적을 넓게 구성하여 새로운 혈관 및 주변 골조직과 쉽게 융합될 수 있는 장점을 가진다.

[0057] 본 발명은 일 실시예에 다공성 무기소재는 높은 생체적합성과 자가골과 직접적으로 결합할 수 있는 효과가 우수하다.

[0058] 본 발명은 일 실시예에 다공성 무기소재는 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 포함하면서 골조직의 수복

및 재생에 보다 뛰어난 효과를 나타낸다.

[0059] 본 발명의 다른 일 실시예는 높은 수율과 간단한 공정으로 위 무기소재를 제공할 수 있는 제조방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법의 흐름도에 관한 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 따른 제조된 WH 및 HAP이 하이브리드 된 무기소재의 구조를 나타낸 개념도에 관한 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 적측 표면 구조를 나타낸 사진이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 무기소재를 사용한 후 Micro-CT 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0064] **[제조예 1: WH 및 HAP이 하이브리드 된 무기소재(WHNPs)의 제조]**

[0065] **1. A1의 제조**

[0066] S1: 습식법으로 합성된 분말성상의 휘트록카이트(WH)를 2 중량부를 건조한 다음 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol, PVA) 100 중량부에 혼합하고 30분 동안 분산하였다.

[0067] S2: 평균직경이 1 내지 2mm에 속하는 과립(granule)상의 하이드록시아파타이트를 상기 S1에서 제조한 혼합용액에 담구었다.

[0068] S3: S2 단계 이후에 50℃ 내지 70℃를 유지하면서 3시간 동안 건조 혼합용액을 휘발시켜 상기 하이드록시아파타이트 표면상에 휘트록카이트 나노입자로 구성된 적층이 생성되도록 하였다.

[0070] **2. B1의 제조**

[0071] 위 A1에 대하여, 하기의 S4 단계를 추가로 진행하였다.

[0072] S4: S3 단계 이후에 700℃로 열처리를 진행하여 휘트록카이트 나노입자가 하이드록시아파타이트 표면상 결합된 WH 및 HAP이 하이브리드 된 무기소재를 제조하였다.

[0074] **[실험예 1: 물성 및 특성평가]**

[0075] **1. 특성 평가**

[0076] 적층된 휘트록카이트 나노입자의 형태 및 구조는 투과 전자 현미경(TEM; H-7600, Hitachi, Japan) 및 고해상도 TEM(HRTEM; FEI, Talos F200X; Thermo Scientific)을 사용하였다. 또한 휘트록카이트 적층이 포함된 하이드로아파타이트의 형태 및 구조는 전계 방출 주사 전자 현미경(FE-SEM; Hitachi S-4800, 일본)을 사용하였다. 결정상의 특성은 X-선 분말 회절계(Empyrean series-2; PANalytical, 네덜란드)과 적외선 분광법을 사용하였다.

[0077] 도 3을 참조하면, A1에 의하는 경우 휘트록카이트 적층의 결합이 불완전하고 결손부위 및 불완전 입자적층이 관찰되는 것을 확인할 수 있다. 반면, B1의 경우 형성된 휘트록카이트 적층의 밀도가 휘트록카이트 성상을 유지하면서 나노입자로 형성되면서, 하이드록시아파타이트 표면상에 균질한 휘트록카이트 나노입자가 도포된 WH 및 HAP이 하이브리드 된 무기소재(WHNPs)가 제조되는 것을 확인할 수 있었다.

[0079] **2. 동물실험**

[0080] 체중 250 내지 300g의 7주령의 마우스를 사용하였으며, 모든 실험 절차는 동물에 대한 국제통증연구학회(IASP)의 규정을 준수하는 부산대학교 동물실험연구위원회(PNUIACUC, South Korea)의 윤리적 지침에 따라 수행하였다. 각 마우스에 대하여 직경 7㎜의 골결손을 만들고, 비처리군(NT), 하이드로아파타이트(HAP)를 처리한 군(H1), 제조예 중 B1을 처리한 군(H2)으로 구분하여 각 군별로 처리한 다음 봉합하였다. 이후 Micro-CT 분석을 통하여 각 군 별로 두개골 이미지를 획득하여 수술 후 4 주 및 8 주 시점에서 결손부위에 새로 형성된 뼈의 재생을 평가하였다. 그 결과 H1은 NT 대비 22%, H2는 NT 대비 82%의 골대체 효과를 확인할 수 있었다. 하기의 도 4는 NT 및 H2에 대한 4주 및 8주 후의 Micro-CT 이미지를 나타낸 것이다.

[0082] 따라서 본 발명에 하이드록시아파타이트 상에 생체 반응 및 유합율 반응이 높아질 수 있는 나노 입자로 구성된 휘트록카이트 적층이 생성된 WH 및 HAP이 하이브리드 된 무기소재(WHNPs)를 제조할 수 있다는 점을 알 수 있다. 특히 본 발명에서 개시하는 WHNPs는 매우 간단한 공정으로 균일한 나노 사이즈를 가지며 고르게 분산된어 분포되는 휘트록카이트 적층을 하이드록시아파타이트 표면에 형성할 수 있고, 이를 통하여 종래의 휘트록카이트(WH), 하이트로시아파타이트(HAP) 또는 휘트록카이트 및 하이트로시아타이트 혼합체(WH-HAP)에 비하여 매우 구조자체가 매우 안정적이면서도 뛰어난 생체 적합성 및 높은 유합률을 나타낼 수 있다는 점을 확인할 수 있다.

[0084] **[제조예 2: WHNPs의 조건조절]**

[0085] 하기와 같이 B1에서 일부 조건을 변경하여 B2 내지 B9의 제조하였다. 그 이외 조건은 B1과 동일하게 유지하였다. B2는 S1에서 WH 0.1 중량부를 혼합하여 진행, B3는 S1에서 WH 0.5 중량부를 혼합하여 진행, B4는 S1에서 WH 8 중량부를 혼합하여 진행하고 B5는 S1에서 WH 12 중량부를 혼합하여 진행하였다. 그리고, B6는 S4에서 300℃ 열처리를 진행, B7은 S4에서 500℃ 열처리를 진행, B8은 S4에서 800℃ 열처리를 진행하고, B9에서 S4에서 1100℃ 열처리를 진행하였다.

[0087] **[실험예 2: 물성 및 특성평가]**

[0088] 위 실험예 1과 동일한 방법으로 평가하여 B1와 같은 표면구조를 통하여 구조안정성 및 생체적합성을 나타낼 수 있는지 여부를 평가하였다. 하기의 [표 1]에서 O는 B1와 같은 적층된 표면구조 및 나노화 된 WH를 구조를 나타내는 것이다.

표 1

[0089]

B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9
X	O	O	X	X	X	O	X

[0091] 그 결과, B3 및 B4는 B1와 유사한 나노 입자의 WH가 HAP 표면에 고르게 분포하는 것을 확인할 수 있다. 따라서 B3 및 B4의 범위의 의하는 경우 B1과 같이 나노화 된 WH의 표면 적층을 통하여 물성 및 생체적합성이 우수한 WHNPs가 생성될 수 있다. 또한 B1 및 B8을 참조하면, S4에서 표면구조 안정성 및 생체적합성을 높이는 구조를 얻기 위해서는 700℃ 내지 800℃에서 열처리 되는 것이 바람직하다는 점을 알 수 있다.

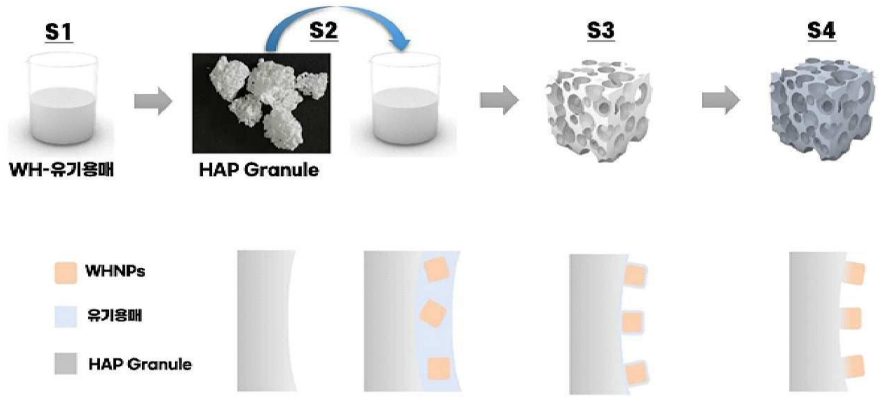
[0093] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

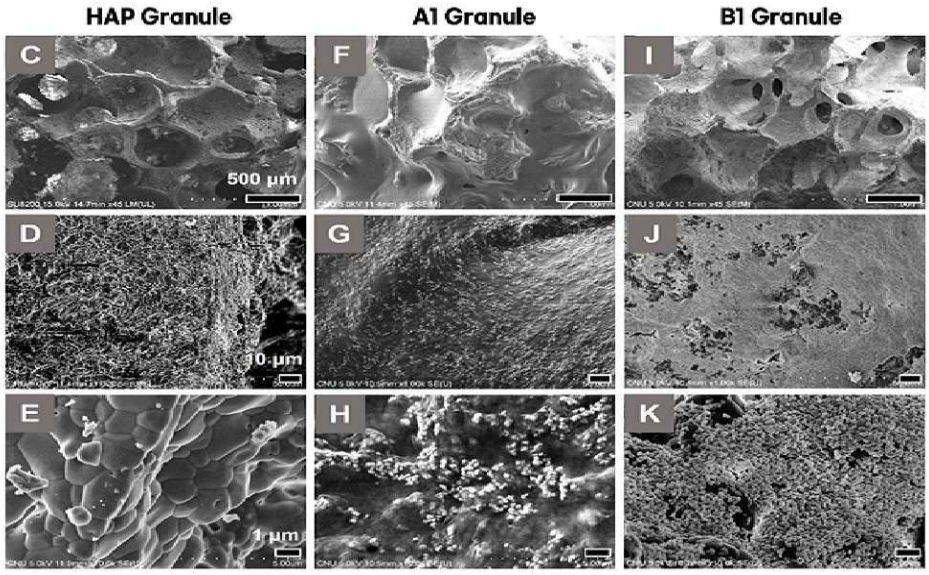
도면1



도면2



도면3



도면4

