

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0000862 (43) 공개일자 2011년01월06일
(51) Int. Cl. A61L 27/30 (2006.01) A61F 2/82 (2006.01) A61F 2/30 (2006.01)		(71) 출원인 울산대학교 산학협력단 울산 남구 무거2동 산29
(21) 출원번호 10-2009-0058164		(72) 발명자 김선규 울산광역시 중구 태화동 157 동산맨션 801호
(22) 출원일자 2009년06월29일 심사청구일자 2009년06월29일 기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지도		(74) 대리인 황주명, 성경현, 위병갑

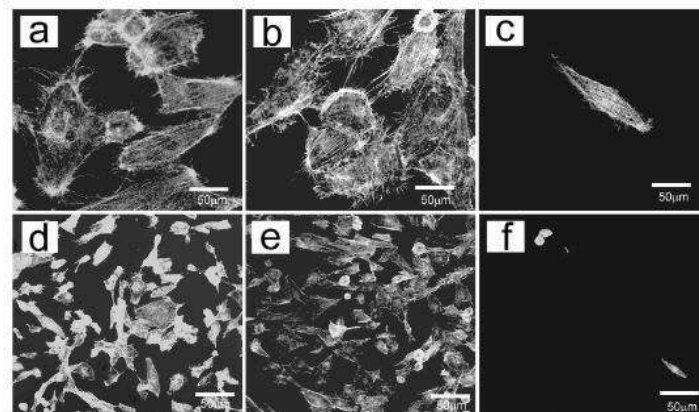
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 임플란트 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 임플란트 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 임플란트의 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 또는 CrN로 이루어진 코팅층을 구비하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 생체 이식용 임플란트의 제조방법은 임플란트의 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 또는 CrN로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계를 포함하며 형성된 코팅층에서 세포의 부착 및 증식이 조절 가능한 효과가 있으므로 세포 부착이 요구되거나 또는 세포 부착이 요구되지 않는 임플란트의 제조에 적절하게 적용할 수 있는 효과가 있으며 따라서 생체적합성이 우수한 생체 이식용 임플란트를 제조할 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 형성된 코팅층을 구비하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트.

청구항 2

제1항에 있어서,

표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 형성된 코팅층을 구비하고, 코팅된 생체 이식용 임플란트의 표면에서 세포 부착 및 세포 증식을 촉진하는 것을 특징으로 하는 생체 이식용 임플란트.

청구항 3

제1항에 있어서,

표면에 CrN으로 형성된 코팅층을 구비하고, 코팅된 생체 이식용 임플란트의 표면에서 세포 부착 및 세포 증식을 감소 또는 억제하는 것을 특징으로 하는 생체 이식용 임플란트.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 임플란트는 스텐트, 스텐트 이식편, 합성 혈관 이식편, 심장 밸브, 카테터, 혈관 인공삽입 필터, 인공 심장, 심장 박동기, 페이스메이커 리드, 인공 골반(hip joint), 인공 관절, 세동제거기, 개방 난원공 격벽 폐쇄 장치, 혈관 클립, 혈관 동맥류 폐색기(vascular aneurysm occluder), 혈액투석 이식편, 혈액투석 카테터, 방실계의 셌트, 대동맥 동맥류 이식편 장치, 정맥 밸브, 봉합재, 수술용 칼, 혈관 문합 클립, 내재성 정맥 카테터, 내재성 동맥 카테터, 혈관 시스 및 약물 전달 포트로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 생체 이식용 임플란트.

청구항 5

표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 이루어진 코팅층을 증착하는 단계를 포함하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 코팅층을 증착하는 단계는,

- (a) 아크소스 내부에 Ti, Al, AlSi, TiCr, Zr, TiAl, TiAlSi, CrAlSi, TiCrAlSi, ZrAlSi 및 Cr로 이루어진 군중에서 선택되는 하나 이상의 음극을 설치하는 음극설치단계;
- (b) 음극이 설치된 챔버 내부를 진공 배기시키는 단계;
- (c) 상기 챔버 내부로 불활성 가스를 주입하고 생체 이식용 임플란트의 표면을 세정하는 단계; 및
- (d) 질소를 상기 챔버 내부로 유입시킨 후, 아크소스에 전류 및 전력을 가하여 상기 생체 이식용 임플란트의 표면에 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 (b) 단계의 진공 배기는 챔버 내부의 진공도가 $10^{-5} \sim 10^{-7}$ torr가 되도록 진공 배기시키고, 상기 (c) 단계의 불활성 가스는 진공 배기된 챔버 내부의 진공도가 $10^{-1} \sim 10^{-3}$ torr가 되도록 주입하는 것을 특징으로 하는 세포 부

착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트의 제조방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 (d)단계의 코팅층을 형성하는 단계에서 아크소스에 가하는 전류는 45~90A 이고, 전력은 15~30V이며, 바이어스 전압은 -50 ~ -400V이고, 150~400℃의 온도에서 수행하는 것을 특징으로 하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 임플란트 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 생체 이식용 임플란트의 표면에 금속 코팅층을 구비하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 금속재료가 생체용으로 사용되기 위해서는 독성이나 발암성이 없고 부작용이나 인체 거부반응이 없는 생체적합성(biocompatibility)이 우수해야 하며, 인장강도, 탄성률, 내마모성 등 기계적 성질이 양호해야 할 뿐만 아니라 인체 내에서 조성되는 부식 환경을 견딜 수 있는 강력한 내식성을 갖추어야 한다. 따라서 이러한 요건을 고려할 때, 적당한 생체용 금속재료는 스테인리스 강, 코발트계 합금, 티타늄 및 그 합금계 등이 사용되고 있다.

[0003] 특히, 이 중에서도 기계적 강도 및 부식 저항성 등을 감안하여 임플란트의 재료로 티타늄이 널리 사용되고 있는데, 티타늄은 임플란트로 가공되는 과정에서 표면이 공기 중에 노출되면 산소와 반응하여 수천분의 일초 내에 수나노미터 두께의 티타늄 산화막이 형성된다. 그러나 이러한 산화막은 두께가 얇고 가끔씩 파괴되는 경향이 있어서 표면 강도 및 마모 저항성이 감소되고 내식성 또한 영향을 받아 결국 생체재료로서의 기능을 상실하는 경우가 발생하기도 한다.

[0004] 따라서 최근에는 이러한 문제점을 개선하기 위해 임플란트 재료의 표면을 개질처리 하여 내식성 및 내마모성이 우수할 뿐만 아니라 동시에 생체안정성을 개선할 수 있는 기술들이 개발 중에 있으며, 나아가 생체기능을 가지고 있는 박막 합성기술, 생체적합성 증진을 위한 표면처리기술 및 생체적합한 조직공학용 지지체의 개발에 대한 연구도 활발히 진행 중에 있다. 이 중에서도 특히 생체 적합한 임플란트의 제공을 위해 임플란트의 표면을 개질하는 방법에 대한 기술들이 높은 관심을 받고 있는데, 이와 관련된 종래 기술들을 살펴보면, 대한민국 등록특허 제750973호에 장기간에 걸쳐 안정적인 골유착 성능을 가지는 임플란트의 표면처리 방법, 그 표면처리 방법에 의해 생성되는 막 및 그 막을 가지는 임플란트의 내용이 개시되어 있고, 대한민국 등록특허 제675573호에는 인체 삽입용 인공대체 물질 또는 의료용 이식물의 생체적합성, 세포적합성 및 골전도성이 우수한 표면을 갖도록 다공성 칼슘포스페이트 박막을 형성을 통한 표면개질 방법이 개시되어 있다.

[0005] 한편, 생체 재료가 체내에 삽입되면 조직과 생체 재료 간에는 상호 작용이 일어나게 되고, 세포가 재료에 접촉함으로써 환경의 변화가 일어나 세포의 성장 및 분화 과정에 영향을 미치게 된다. 이때 생체 재료에 대한 인체의 반응은 생체 재료의 표면 성질, 즉 화학적 구성 성분과 구조에 의해 크게 좌우되기 때문에 생체 재료는 세포의 기능이나 유전자를 변형시키지 않고 세포의 표현형을 조절할 수 있어야 한다. 또한, 생체 재료에 대한 세포의 반응에 있어서 재료 표면과 세포간의 상호 작용은 세포 부착, 세포 증식, 세포 분화, 세포 사멸 등 전반적인 세포 활동에 중요한 역할을 한다. 따라서 생체 재료의 표면 성질은 생물학적 반응을 결정하는데 매우 중요한 요소이므로 생체 재료의 표면에서 일어나는 미세한 변화는 조직의 기계적 및 생리적 성질에 바로 영향을 미치게 된다.

[0006] 그러나 지금까지 개발되어 사용되고 있는 체내 이식용 생체 재료들의 대부분은 내식성 및 내마모성의 특성만이 고려된 것일 뿐, 체내에 이식하였을 경우 세포 또는 조직과 생체 재료 간의 상호 작용까지 조절 가능한 체내 이

식용 생체 재료들의 개발은 미비한 실정이다.

[0007] 따라서 생체 재료를 체내에 삽입했을 때 재료 표면에서 일어나는 각종 변화들을 적절히 조절할 수 있고, 나아가 세포 인식 기능, 세포의 형태, 생존, 활성, 분화 및 조직재생 기능도 조절할 수 있는 생체 재료가 개발된다면 이식과 관련된 의료 분야에 획기적인 기반 기술을 제공할 수 있을 것이다.

[0008] 이에 본 발명자는 내식성 및 내마모성이 우수할 뿐만 아니라 생체 재료의 표면에서 일어나는 반응들도 생체에 적합하도록 적절히 조절할 수 있는 새로운 기술을 연구하던 중, 음극아크법을 이용하여 생체 이식용 임플란트의 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 또는 ZrAlSiN 코팅층을 형성하였을 경우, 코팅된 임플란트의 표면에서 세포 부착 및 세포 증식이 촉진 또는 증가되는 효과가 있다는 것을 확인하였고, 반면 CrN 코팅층을 형성하였을 경우에는 세포 부착 및 세포 증식이 감소 또는 억제되는 효과가 있다는 것을 확인하였으며, 따라서 이와 같은 코팅 방법을 생체 이식용 임플란트의 제조에 사용할 경우 생체적합성이 우수한 임플란트를 제조할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0009] 따라서 본 발명의 목적은 세포의 부착 및 증식을 조절할 수 있는 코팅층을 구비한 생체 이식용 임플란트를 제공하는 것이다.

[0010] 또한, 본 발명의 다른 목적은 세포의 부착 및 증식을 조절할 수 있는 상기 생체 이식용 임플란트의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0011] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 형성된 코팅층을 구비하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트를 제공한다.

[0012] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 생체 이식용 임플란트는 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 형성된 코팅층을 구비하고, 코팅된 생체 이식용 임플란트의 표면에서 세포 부착 및 세포 증식을 촉진할 수 있다.

[0013] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 생체 이식용 임플란트는 표면에 CrN으로 형성된 코팅층을 구비하고, 코팅된 생체 이식용 임플란트의 표면에서 세포 부착 및 세포 증식을 감소 또는 억제할 수 있다.

[0014] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 임플란트는 스텐트, 스텐트 이식편, 합성 혈관 이식편, 심장 밸브, 카테터, 혈관 인공삽입 필터, 인공 심장, 심장 박동기, 페이스메이커 리드, 인공 골반(hip joint), 인공 관절, 세동제거기, 개방 난원공 격벽 폐쇄 장치, 혈관 클립, 혈관 동맥류 폐색기(vascular aneurysm occluder), 혈액투석 이식편, 혈액투석 카테터, 방실계의 선트, 대동맥 동맥류 이식편 장치, 정맥 밸브, 봉합재, 수술용 칼, 혈관 문합 클립, 내재성 정맥 카테터, 내재성 동맥 카테터, 혈관 시스 및 약물 전달 포트에 이루어진 군중에서 선택될 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 이루어진 코팅층을 증착하는 단계를 포함하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트의 제조방법을 제공한다.

[0016] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 코팅층을 증착하는 단계는 (a) 아크소스 내부에 Ti, Al, AlSi, TiCr, Zr, TiAl, TiAlSi, CrAlSi, TiCrAlSi, ZrAlSi 및 Cr로 이루어진 군중에서 선택되는 하나 이상의 음극을 설치하는 음극설치단계; (b) 음극이 설치된 챔버 내부를 진공 배기시키는 단계; (c) 상기 챔버 내부로 불활성 가스를 주입하고 생체 이식용 임플란트의 표면을 세정하는 단계; 및 (d) 질소를 상기 챔버 내부로 유입시킨 후, 아크소스에 전류 및 전력을 가하여 상기 생체 이식용 임플란트의 표면에 코팅층을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 (b) 단계의 진공 배기는 챔버 내부의 진공도가 $10^{-5} \sim 10^{-7}$ torr가 되도록 진공 배기시키고, 상기 (c) 단계의 불활성 가스는 진공 배기된 챔버 내부의 진공도가 $10^{-1} \sim 10^{-3}$ torr가 되도록 주

입할 수 있다.

- [0018] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 (d)단계의 아크소스에 가하는 전류는 45~90A 이고, 전력은 15~30V 이고, 바이어스 전압은 -50 ~ -400V이며, 상기 (d) 단계의 코팅층을 형성하는 단계는 150~400℃의 온도에서 수행할 수 있다.

효 과

- [0019] 본 발명에 따른 생체 이식용 임플란트의 제조방법은 임플란트의 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 또는 CrN로 이루어진 코팅층을 형성하는 단계를 포함하며 형성된 코팅층에서 세포의 부착 및 증식이 조절 가능한 효과가 있으므로 세포 부착이 요구되거나 또는 세포 부착이 요구되지 않는 임플란트의 제조에 적절하게 적용할 수 있는 효과가 있으며 따라서 생체적합성이 우수한 생체 이식용 임플란트를 제조할 수 있는 효과가 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 발명은 우수한 생체적합성을 가질 수 있도록 세포의 부착 및 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트를 제공하는 것을 특징으로 하며, 본 발명에 따른 상기 생체 이식용 임플란트는 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 형성된 코팅층을 구비하는 것을 특징으로 한다.
- [0021] 보다 구체적으로, 본 발명의 생체 이식용 임플란트는 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 또는 ZrAlSiN으로 형성된 코팅층을 구비할 경우, 코팅된 상기 표면에서 세포 부착 및 세포 증식을 촉진 또는 증진시킬 수 있으며, 생체 이식용 임플란트는 표면에 CrN로 형성된 코팅층을 구비할 경우, 코팅된 상기 표면에서 세포 부착 및 세포 증식을 감소 또는 억제시킬 수 있다.
- [0022] 또한, 본 발명은 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN으로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나로 이루어진 코팅층을 증착하는 단계를 포함하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트를 제조하는 방법을 제공하는 것을 특징으로 하다.
- [0023] 본 발명에 따른 상기 생체 이식용 임플란트의 제조방법은 생체 이식용 임플란트의 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 및 CrN과 같은 금속재료들을 코팅하는 단계를 포함할 수 있는데, 여기서 상기 금속재료를 코팅하는 방법은 당업계에 공지된 금속 코팅 방법 또는 박막 증착 방법을 사용할 수 있으며, 예를 들면, 이에 제한되지는 않으나, 음극아크법, 증발법, 마그네트론 스퍼터링법, 이온 플레이팅법, 화학증착법 및 플라즈마 화학증착법 등을 사용할 수 있다. 또한, 바람직하게는 음극아크법을 사용할 수 있다. 상기 음극아크법의 간단한 원리를 설명하면 다음과 같다.
- [0024] 음극아크법은 코팅하고자 하는 물질로 만들어진 전도성 음극에 저전압 고전류의 직류 전원을 인가한 후 접지된 촉발 전극으로 음극 아크를 발생시킨 후 자기장으로 아크를 음극 표면에 구속 및 유지시켜 아크의 고열로 금속의 증기를 만들어 내는 방법이며, 상기 음극에서 발생한 높은 열과 전자방출로 음극의 전방에는 플라즈마가 발생되고 플라즈마를 통과하여 전하를 띤 입자에 의해 모재의 표면가열과 세정 및 코팅막을 합성하는 물리기상증착(physical vapor deposition: PVD)의 한 방법이다.
- [0025] 이러한 음극아크법을 이용한 본 발명의 생체 이식용 임플란트의 제조방법에 있어서 코팅층을 증착하는 단계는, (a) 아크소스 내부에 Ti, Al, AlSi, TiCr, Zr TiAl, TiAlSi, CrAlSi, TiCrAlSi, ZrAlSi 및 Cr로 이루어진 군중에서 선택되는 하나 이상의 음극을 설치하는 음극설치단계; (b) 음극이 설치된 챔버 내부를 진공 배기시키는 단계; (c) 상기 챔버 내부로 불활성 가스를 주입하고 생체 이식용 임플란트의 표면을 세정하는 단계; 및 (d) 질소를 상기 챔버 내부로 유입시킨 후, 아크소스에 전류 및 전력을 가하여 상기 생체 이식용 임플란트의 표면에 코팅층을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 생체 이식용 임플란트의 표면을 코팅하기 위해 사용한 음극아크법은 본 발명의 분야에서 사용되고 있는 일반적인 음극아크 증착 장치를 사용하여 수행할 수 있으며, 바람직하게는 내부가 밀폐되도록 구비된 챔버, 상기 챔버에 구비된 아크소스, 상기 아크소스와 연결되어 상기 아크소스에 전력을 공급하는 전력공급부, 상기 아크소스 내부에 구비된 음극, 상기 챔버 내부로 불활성 가스를 공급하는 불활성가스 공급부, 상기 챔버

내부로 질소를 공급하는 질소공급부 및 상기 챔버 내부를 진공 배기시키는 진공펌프부를 포함하는 장치를 사용하여 수행할 수 있다.

- [0027] 본 발명에 따른 생체 이식용 임플란트의 제조 방법에 있어서, 상기 (a) 단계의 음극설치 단계는 아크소스 내부에 금속음극, 바람직하게는 Ti, Al, AlSi, TiCr, Zr, TiAl, TiAlSi, CrAlSi, TiCrAlSi, ZrAlSi 및 Cr로 이루어진 군중에서 선택되는 음극을 설치하는 단계이다.
- [0028] 본 발명에 따른 상기 음극설치 단계는 챔버 내부에 음극아크소스를 하나 또는 그 이상 설치할 수 있는데, 즉, 본 발명에 따른 TiN 코팅층의 형성을 위해서는 Ti 음극을 설치하여 사용할 수 있고, CrN 코팅층의 형성을 위해서는 Cr 음극을 설치하여 사용할 수 있다. 또한, TiAlN 코팅층의 형성을 위해서는 하나의 TiAl 음극을 단독으로 사용하거나 또는 Ti 및 Al 음극의 두개의 음극을 함께 사용할 수 있다. 또한, TiAlSiN의 코팅층 형성을 위해서는 하나의 TiAlSi 음극을 사용하거나 또는 Ti 및 AlSi 음극의 두개의 음극을 함께 사용할 수 있고, CrAlSiN의 코팅층 형성을 위해서는 하나의 CrAlSi 음극을 사용하거나 또는 Cr 및 AlSi의 두개의 음극을 사용할 수 있으며, ZrAlSiN의 코팅층 형성을 위해서는 하나의 ZrAlSi 음극을 사용하거나 또는 Zr 및 AlSi의 두개의 음극을 사용할 수 있다. TiCrAlSiN의 코팅층 형성을 위해서는 하나의 TiCrAlSi 음극을 사용하거나 또는 TiCr 및 AlSi의 두개의 음극을 함께 사용할 수 있다.
- [0029] 음극 설치 단계가 완료되면 음극이 설치된 챔버의 내부를 진공 배기시킨다. 이때, 진공 배기는 챔버 내부의 진공도가 10^{-5} ~ 10^{-7} torr가 되도록 진공 배기시키는 것이 바람직하다.
- [0030] 상기 (c) 단계의 생체 이식용 임플란트의 표면 세정 단계는 진공 배기된 챔버 내부에 진공도가 10^{-1} ~ 10^{-3} torr가 되도록 불활성 가스를 주입하고 상기 생체 이식용 임플란트에 전력을 가하여 수행할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 일실시예에서는 생체 이식용 임플란트를 95%의 에탄올로 20분 동안 초음파 처리함으로써 생체 이식용 임플란트의 표면을 세정하였다.
- [0032] 상기 불활성 가스는 이에 제한되는 것은 아니지만, 헬륨 가스(He), 네온 가스(Ne), 아르곤 가스(Ar) 및 크립톤 가스(Kr)로 이루어진 군중에서 선택된 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아르곤 가스를 사용할 수 있다.
- [0033] 또한, 상기 (d) 단계의 생체 이식용 임플란트의 표면에 코팅층을 형성하는 단계는 챔버 내부로 질소를 주입시키고, 아크소스에 전류 및 전력을 가하여 생체 이식용 임플란트의 표면에 코팅층이 형성되도록 하는 단계이다. 여기서, 음극을 포함하는 상기 아크소스에는 45~90A의 전류 및 15~30V의 전력을 공급할 수 있다. 이때 상기 아크소스에 공급되는 전류 및 전력이 상기 범위를 벗어나 더 높은 전류 및 전력이 공급되면 아크소스 내에 발열 현상이 일어나 과열되어 아크소스가 손상되는 문제가 발생할 수 있으며, 반면, 아크소스에 공급되는 전류 및 전력의 범위가 상기 범위보다 낮게 공급되면 아크소스에 반응이 일어나지 않아 플라즈마가 형성되지 않거나 또는 플라즈마의 형성 시간이 필요 이상으로 길어지는 문제점이 발생할 수 있다.
- [0034] 따라서 음극을 포함하는 상기 아크소스에 45~90A의 전류 및 15~30V의 전력을 가하여 플라즈마가 발생되면, 음극에서 증발되는 물질이 플라즈마 내에서 생체 이식용 임플란트의 표면에 코팅층을 형성하게 된다. 또한, 상기 코팅층의 형성단계는 기판, 즉, 코팅 대상의 종류 및 소재에 따라 바이어스 전압(bias voltage)을 추가로 가할 수 있다. 이때 상기 바이어스 전압은 -50~-400V로 가할 수 있다. 또한, 코팅층을 형성하는 과정은 150~400℃의 온도범위에서 수행할 수 있다.
- [0035] 그러므로 본 발명은 상기 기술된 방법을 통해 생체 이식용 임플란트의 표면에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 또는 CrN 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는 세포 부착 및 세포 증식이 조절 가능한 생체 이식용 임플란트의 제조방법을 제공할 수 있으며, 상기 방법으로 표면에 코팅층이 형성된 생체 이식용 임플란트를 제공할 수 있다.
- [0036] 한편, 본 발명자들은 상기 기술된 본 발명의 방법으로 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN, ZrAlSiN 또는 CrN이 표면에 코팅된 생체 이식용 임플란트에 있어서, 상기 코팅된 임플란트의 표면이 세포의 부착 및 세포의 증식을 조절할 수 있는 특징이 있다는 것을 처음으로 규명하였다.
- [0037] 상기에서 "세포 부착 및 세포의 증식을 조절"한다는 것은 본 발명의 방법으로 생체 이식용 임플란트의 표면에 형성된 코팅층이 세포의 부착 및 증식을 증진 및 촉진하거나 또는 억제 및 감소시킬 수 있다는 것을 의미한다.
- [0038] 본 발명에 따른 생체 이식용 임플란트에 있어서, 상기 임플란트의 표면이 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 또는 ZrAlSiN으로 코팅될 경우, 상기 코팅된 임플란트의 표면에서 세포의 부착 및 세포의 증식은 촉

진 또는 증진되는 특징이 있다.

- [0039] 또한, 본 발명에 따른 생체 이식용 임플란트에 있어서, 상기 임플란트의 표면이 CrN으로 코팅될 경우, 상기 코팅된 임플란트의 표면에서 세포의 부착 및 세포의 증식은 감소 또는 억제되는 특징이 있다.
- [0040] 본 발명의 일실시예에 따르면, 생체 이식용 임플란트의 표면을 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅한 다음 골아세포와 배양한 결과, 코팅하지 않거나 또는 Ti 코팅한 임플란트에 비해 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 표면에서 세포의 형태 안정성, 부착성 및 이동성에서 중요한 역할을 하는 액틴 스트레스 섬유(actin stress fiber)가 더 많이 형성된 것을 확인할 수 있었고, 세포의 형태를 유지하는데 중요한 역할을 하는 미세소관(microtubule)도 확장되어 있는 것으로 나타났다. 반면, CrN으로 코팅한 경우에는 임플란트의 표면 상에서 형성된 액틴 스트레스의 섬유를 찾아볼 수 없었으며, 미세소관의 확장도 거의 관찰되지 않았다(도 1 및 도 2 참조).
- [0041] 또한, 본 발명의 방법으로 코팅층이 형성된 각 임플란트의 표면을 대상으로 세포의 증식 정도를 측정한 결과, TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 표면에서는 세포의 증식이 코팅하지 않은 대조군에 비해 월등히 촉진되어 있었으나, CrN으로 코팅한 경우에는 코팅하지 않은 대조군에 비해 세포의 증식이 매우 감소된 것으로 나타났다(도 3 및 도 4 참조).
- [0042] 또한, 본 발명의 일실시예에 있어서, 본 발명의 방법으로 표면이 코팅된 각각의 생체 이식용 임플란트에 대하여 세포의 부착성을 광학 현미경을 통해 확인한 결과, TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 표면은 Ti 코팅한 임플란트의 표면에 비해 세포의 부착 정도가 더 우수한 것으로 나타났다. 반면, CrN으로 코팅한 경우에는 TiN으로 코팅한 경우에 비해 세포의 부착 정도가 매우 감소된 것으로 나타났으며, 크롬 원소가 포함된 CrAlSiN에 비해서도 세포의 부착성이 매우 감소된 것으로 나타났다(도 5a 내지 5f 참조).
- [0043] 나아가 본 발명의 일실시예에 있어서, 본 발명의 방법으로 표면이 코팅된 각각의 생체 이식용 임플란트에 대하여 세포의 국소 부착 정도를 확인한 결과, TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 표면에서는 국소 부착된 세포가 확인된 반면, CrN으로 코팅한 경우에는 국소 부착된 세포가 전혀 관찰되지 않았다(도 6 참조).
- [0044] 한편, 세포의 국소 부착(focal contact adhesion) 현상은 세포의 증식 및 분화 등 다양한 세포 내의 신호 전달 경로를 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며(A. Bershadsky et. al., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 18, 472, 2006), 세포 간의 부착 현상 및 세포 증식 현상들은 세포의 표면에 존재하는 단백질들의 상호 작용에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있다.
- [0045] 또한, 생체 재료가 체내에 삽입되면 일단 세포에 비하여 크기가 상대적으로 작은 단백질들이 이식된 재료 표면으로 빠르게 확산되어 부착되는 흡착 현상이 가장 먼저 발생한다고 알려져 있다(Huang, C. S. et al., *Mol. Biol. Cell.*, 9, 3179, 1998). 이는 생체 재료가 체내에 삽입되면 세포와 재료가 직접 접촉되는 것이 아니라 재료의 표면에너지에 의한 단백질의 흡착이 먼저 결정된다는 것을 의미한다. 따라서 생체 재료의 표면 성질은 생물학적 반응을 결정하는데 매우 중요한 요소로 작용한다.
- [0046] 따라서 이와 같은 관점에서 살펴볼 때, 본 발명자는 본 발명에 따른 생체 이식용 임플란트의 표면이 코팅을 위해 사용된 각각의 금속 종류에 따라 세포의 표면에 존재하는 단백질과의 상호작용에 영향을 주어 세포의 증식 및 부착성을 다르게 조절할 수 있음을 알 수 있었으며, 본 발명에 따른 일실시예들의 결과를 통해 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅한 경우에는 코팅 표면이 세포 부착에 중요한 역할을 하는 ECM(extracellular matrix)과 같은 단백질을 흡착할 수 있는 특성을 가지고 있어서 세포의 국소적 부착 및 증식을 유도할 수 있는 반면, CrN의 경우는 ECM(extracellular matrix)과 같은 단백질의 흡착을 억제하는 특징이 있어서 세포의 국소적 부착 및 증식을 억제한다고 예상할 수 있었다.
- [0047] 그러므로 생체 이식용 임플란트의 표면을 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅할 경우, 상기 표면에 대한 세포의 부착성, 세포의 증식도 및 세포의 국소 부착성이 촉진 및 증진될 수 있으므로, 상기와 같은 종류의 코팅은 세포의 부착 및 증식을 촉진시켜 조직의 재생 및 분화가 요구되는 생체 이식용 임플란트 또는 생체 이식용 치료 기구에 적용할 수 있다. 이러한 세포의 부착 및 증식의 촉진이 요구되는 생체 이식용 임플란트 또는 생체 이식용 치료 기구의 예로는 인공 관절 및 합성 이식편, 스텐트 등이 포함될 수 있다.
- [0048] 반면, 생체 이식용 임플란트의 표면을 CrN으로 코팅한 경우에는 상기 표면에 대한 세포의 부착성, 세포의 증식도 및 세포의 국소 부착성이 매우 낮아 세포의 부착 및 증식이 요구되지 않는 생체 이식용 임플란트 또는 생체

이식용 치료 기구에 적용할 수 있을 뿐만 아니라 교체 및 점검이 비교적 잦은 기구에도 적용할 수 있다. 이러한 생체 이식용 임플란트 또는 생체 이식용 치료 기구의 예로는 심장 박동기, 인공 심장 및 인공 심장 밸브, 카테터 등이 포함될 수 있다.

[0049] 본 발명에서 "임플란트(implant)"란 인체의 조직이 상실되었을 때 이를 회복시켜 주는 대체물을 포함하는 것으로서, 의학적 이상을 예방 또는 치료하기 위하여 일시적 또는 영구적으로 포유 동물에 도입되는 의료용 장치 또는 기구들도 모두 포함될 수 있다. 또한, 상기 임플란트에는 피하, 경피 또는 외과적으로 도입되어 동맥, 정맥, 심실 및 심방과 같은 장기, 장기의 조직 또는 내장 내에 남겨지는 임의의 것들도 모두 포함될 수 있다.

[0050] 또한, 본 발명에 따른 상기 임플란트의 종류로는 이에 제한되지는 않으나, 스텐트, 스텐트 이식편, 합성 혈관 이식편, 심장 밸브, 카테터, 혈관 인공삽입 필터, 인공 심장, 심장 박동기, 페이스메이커 리드, 인공 골반(hip joint), 인공 관절, 세동제거기, 개방 난원공 격벽 폐쇄 장치, 혈관 클립, 혈관 동맥류 폐색기(vascular aneurysm occluder), 혈액투석 이식편, 혈액투석 카테터, 방실계의 셌트, 대동맥 동맥류 이식편 장치, 정맥 밸브, 봉합재, 수술용 칼, 혈관 문합 클립, 내재성 정맥 카테터, 내재성 동맥 카테터, 혈관 시스 및 약물 전달 포트 등으로 이루어진 군중에서 선택될 수 있다.

[0052] 이하, 본 발명을 실시예 및 도면을 참조하여 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0053] <실시예 1>

[0054] TiN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0055] 본 발명자들은 TiN으로 코팅된 임플란트를 제조하기 위해, 코팅을 위한 기관으로 이식에 주로 사용되고 있는 스테인레스강 재료로 제조된 스텐트(stent)를 사용하였으며, 상기 기관은 코팅과정을 수행하기에 앞서 먼저 95%의 에탄올로 2분간 초음파 세척한 다음 건조 후, 증착 내의 시편지지대에 장입하였다. 이때 상기 챔버는 내부의 공기를 제거하기 위해 내부의 진공도를 10^{-5} torr로 낮춘 후, 상기 아르곤 가스의 주입에 의해 챔버 내부의 진공도 10^{-2} torr에서 플라즈마 세정을 하였다. 그후 TiN을 임플란트의 표면에 코팅하였는데, 이때 음극으로는 Ti 음극(cathode)을 사용하였으며, 45A의 아크 전류 및 18 V의 전력을 가하여 증착을 수행하였다. 또한, 이때 상기 증착은 -100 V의 바이어스 전압을 적용하여 200에서 수행되었다. 이후, 상기 과정으로 TiN이 코팅된 임플란트의 표면은 AFM 방법을 이용하여 거칠기를 측정하였으며, 상기 측정은 캔틸레버(Cantilever, Arrow Control 50, Nanoworld)가 구비된 ThermoMicroscope(CP-연구 시스템)을 사용하였다. 또한, 대조군으로 Ti만이 코팅된 임플란트 또는 전혀 코팅 과정을 수행하지 않은 임플란트를 사용하였다.

[0056] <실시예 2>

[0057] CrN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0058] 상기 실시예 1의 과정에서 Ti 음극 대신 Cr 음극을 사용하고, 45A의 아크전류 대신 60A의 아크전류를 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 CrN이 코팅된 임플란트를 제조하였다.

[0059] <실시예 3>

[0060] TiAlN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0061] 상기 실시예 1의 과정에서 Ti 음극 및 Al 음극을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 TiAlN이 코팅된 임플란트를 제조하였다.

[0062] <실시예 4>

[0063] TiAlSiN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0064] 상기 실시예 1의 과정에서 Ti 음극과 AlSi 음극을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 TiAlSiN이 코팅된 임플란트를 제조하였다.

[0066] <실시예 5>

[0067] CrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0068] 상기 실시예 1의 과정에서 Ti 음극 대신 Cr 음극과 AlSi 음극을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 CrAlSiN이 코팅된 임플란트를 제조하였다.

[0069] <실시예 6>

[0070] TiCrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0071] 상기 실시예 1의 과정에서 Ti 음극 대신 TiCr 과 AlSi 음극을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 TiCrAlSiN이 코팅된 임플란트를 제조하였다.

[0073] <실시예 7>

[0074] ZrAlSiN으로 코팅된 임플란트의 제조

[0075] 상기 실시예 1의 과정에서 Ti 음극 대신 Zr 과 AlSi 음극을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 ZrAlSiN이 코팅된 임플란트를 제조하였다.

[0076] <실험예 1>

[0077] 코팅된 임플란트 표면 상에서 세포 골격 구조 및 세포 증식 정도의 측정

[0078] 본 발명자는 상기 실시예 1 내지 7의 방법으로 각각 코팅된 임플란트를 대상으로 세포의 부착 정도를 다음과 같은 방법으로 측정하였다. 즉, 실시예 1 내지 7에서 코팅된 각각의 임플란트를 세포 배양을 위한 플레이트에 각각 위치시킨 다음, 인간 골아세포(hFOB 1.19, ATCC, CRL-11372)를 상기 플레이트 상에 첨가하여 배양하였다. 이때 세포 배양액으로 10% 소태아혈청 및 1% 항생제가 포함된 DMEM(Dulbecco's modified Eagles Medium) 배지를 사용하였으며, 5%의 이산화탄소 및 37의 온도가 유지되는 조건에서 세포를 배양하였다. 이때 대조군으로는 전혀 코팅 과정을 수행하지 않은 임플란트 및 Ti만이 코팅된 임플란트를 사용하였다. 48시간 및 72시간 배양한 다음, 본 발명의 방법으로 코팅된 각각의 임플란트 표면은 액틴 염색 및 튜블린 염색을 통해 코팅된 임플란트의 각 표면에 형성된 세포골격의 형태를 관찰하였다.

[0079] 여기서 상기 액틴 염색은 먼저 코팅된 임플란트 상에 부착한 세포들을 4%의 포르말데히드로 고정시키고, 0.1%의 Triton X-100으로 막투과성을 높여주었다. 이후 세포들을 Alexa-fluor phalloidin 488(인비트로젠)로 30분 염색한 후, 현미경을 통해 세포들의 형태를 관찰하였다.

[0080] 또한, 튜블린 염색은 임플란트 상에 부착된 세포들을 PBS(phosphate buffer saline)용액으로 2번 세척한 후, 4%의 포르말데히드로 10분간 고정시켰다. 그런 뒤, PBS으로 세척한 다음 0.1%의 Triton X-100이 포함된 PBS 용액으로 막투과성을 높인 후, 1% 소혈청 알부민(BSA)를 이용하여 블러킹 시킨 다음, 일차 항체로 항-튜블린 모노클로날 항체(시그마-알드리치)를 사용하여 45분간 염색하였고, 다시 PBS으로 세척한 다음 이차 항체로 Alexa 488 염소 항-마우스(인비트로젠)를 사용하여 30분간 염색하였으며, 이를 현미경으로 관찰하였다. 또한, 이때 세포 증식 정도의 측정은 세포를 각각 48시간 및 72시간 배양한 후, 면역형광을 띄는 세포들을 현미경으로 확인하여 측정하였다.

[0081] 그 결과, 상기 실시예 1 내지 7의 방법으로 코팅된 임플란트들 중에서 CrN으로 코팅한 경우만 제외하고는 모두 대조군에 비해 액틴 스트레스 섬유(stress fiber)가 형성된 것을 확인할 수 있었으며, 형성된 스트레스 섬유의 방향이 주된 세포의 축과 같은 방향인 것을 확인할 수 있었다. 반면, CrN으로 코팅된 임플란트의 경우 표면에 형성된 스트레스 섬유를 확인할 수 없었다(도 1 및 2 참조). 또한, 세포의 튜블린 형성 정도를 측정한 결과 도 상기 결과와 유사하게 CrN의 경우를 제외하고는 모두 대조군에 비해 코팅된 임플란트의 표면에서 골아세포의

미세소관(microtubule)들이 확장되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 CrN으로 코팅한 경우에는 미세소관의 확장이 거의 관찰되지 않았으며 오히려 표면상에 부착된 세포들이 협소한 형태를 띄었으며 튜블린의 발현도 매우 미약한 것을 확인할 수 있었다(도 3 참조). 나아가 세포 증식의 경우도 CrN으로 코팅한 경우만을 제외하고는 대조군에 비해 모두 증식정도가 증가한 것으로 나타났으며, 배양 시간이 길어질수록 증식 정도도 더 증가하는 것으로 나타났다.

[0082] 따라서 상기 결과를 통해 본 발명자들은 생체 이식용 기구 등에 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅할 경우, 세포골격 형성이 촉진되고 세포의 증식도 촉진시킬 수 있음을 알 수 있었으며, 반면 CrN으로 코팅할 경우에는 세포골격 형성 및 세포의 증식이 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅할 경우에 비해 월등히 낮음을 알 수 있었다.

[0083] <실험예 2>

[0084] 코팅된 임플란트 표면 상에서 세포 부착성 측정

[0085] 인간 골아세포를 이용하여 상기 실시예 1 내지 7의 방법으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 세포의 부착 정도를 다음과 같은 방법을 통해 측정하였다. 즉, 본 발명의 방법으로 코팅된 각각의 임플란트를 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 골아세포와 배양한 다음, 임플란트를 PBS 용액으로 세척한 다음, 임플란트 표면에 대략 7군데 정도를 임의적으로 선택한 다음, 광학 현미경(Axiovert 135)를 사용하여 확대도를 100으로 맞추고 다음 임플란트의 표면에 부착된 세포의 수를 카운팅하여 분석하였고, 또한 당업계에 공지된 ELISA 방법을 사용하여 임플란트의 표면에 부착되어 살아있는 세포들의 수를 흡광도를 측정함으로써 분석하였다. 상기 분석은 t-테스트 방법을 사용하여 통계처리 하였으며, 이때 95%의 신뢰도에서 GraphPad Prism 4의 소프트웨어를 사용하였고, $p < 0.05$ 의 확률치를 의미있는 것으로 보았다.

[0086] 그 결과, 도 5a 내지 5f에 나타낸 바와 같이, TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅한 임플란트의 표면은 Ti만으로 코팅한 경우 또는 코팅하지 않은 대조군에 비해 세포의 부착 정도가 증가하여 더 많은 세포들이 부착되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 반면, CrN으로 코팅한 경우는 세포 부착이 매우 낮은 것을 확인할 수 있었으며, 크롬원소가 사용된 CrAlSiN의 경우보다 세포 부착 정도가 월등히 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[0088] <실험예 3>

[0089] 코팅된 임플란트 표면 상에서 세포의 국소 부착 정도의 측정

[0090] 상기 실시예 1 내지 7의 방법으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 상기 실험예 1에 기재된 방법으로 인간 골아세포를 배양시킨 후, 각각의 임플란트 표면 상에서 형성된 세포의 국소 부착 정도를 관찰하였다. 상기 관찰을 위한 실험 과정은 상기 실험예 1에서 튜블린 염색 과정과 동일하게 수행하되, 일차 항체로 항-vinculin(hVIN-1, 시그마-알드리치)을 사용하고, 이차 항체로 Alexa 488 염소 항-마우스(인비트로젠)을 사용하였다. 이후 염색된 세포들은 공초점 현미경(confocal microscope, 올림퍼스 1 x 81)을 이용하여 관찰하였다.

[0091] 그 결과, TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅한 임플란트의 표면 상에서 국소 부착된 세포가 존재하는 것을 확인할 수 있는 반면, CrN으로 코팅한 경우에는 국소 부착된 세포가 관찰되지 않았다. 또한, 코팅하지 않은 대조군 및 TiN과 CrN으로 코팅한 경우를 각각 비교한 결과를 살펴보면, TiN으로 코팅한 경우는 대조군에 비해 세포의 국소 부착이 더 많이 된 것을 확인할 수 있었으나, CrN으로 코팅한 경우에는 이러한 모습이 전혀 관찰되지 않았다(도 6 참조).

[0092] 따라서 본 발명자들은 상기 결과를 통해 세포의 국소 부착 현상이 일반적으로 세포의 신호 전달과 관련되어 있다는 사실을 기반으로 볼 때, TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 및 ZrAlSiN으로 코팅한 임플란트의 표면은 세포의 국소 부착 현상을 촉진시켜 세포의 증식 및 분화 등 다양한 세포내의 신호 전달 시스템을 활성화시킬 수 있음을 예상할 수 있었다. 따라서 생체내로 이식하는 용도로 사용되는 재료의 표면을 TiN, TiAlN, TiAlSiN, CrAlSiN, TiCrAlSiN 또는 ZrAlSiN으로 코팅할 경우, 세포의 부착 및 증식을 촉진시키고 조직의 재생 및 분화를 촉진시켜 치료 효과가 우수한 생체 이식용 치료 기구를 제조할 수 있음을 알 수 있었다. 반면, CrN으로 코팅한 임플란트의 표면에서는 세포의 증식, 부착 및 국소 부착 현상이 다른 종류의 코팅에 비해 월등히 감소되는 것으로 확인됨에 따라 생체 이식용 의료 기구 중 세포 부착이 요구되지 않는 기구들에 적용할 수 있음을 알 수 있었다.

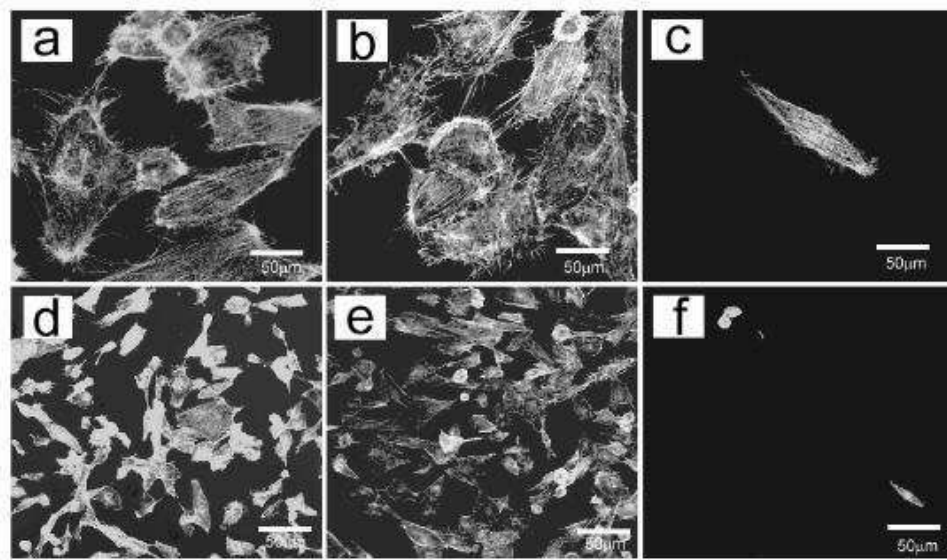
[0093] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면의 간단한 설명

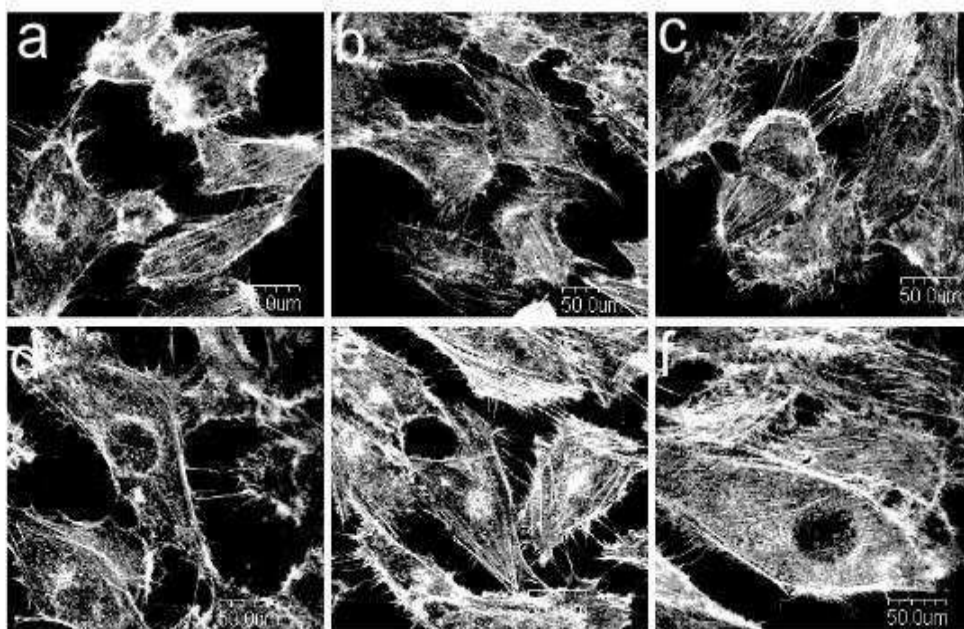
- [0094] 도 1은 TiN 및 CrN으로 코팅된 임플란트의 표면 상에서 골아세포의 세포골격 및 세포 증식의 형태를 광학 현미경으로 관찰한 사진이며, a 및 d는 코팅처리 하지 않은 대조군을 나타낸 것이고, b 및 e는 TiN으로 코팅된 임플란트의 표면을 나타낸 것이고, c 및 f는 CrN으로 코팅된 임플란트의 표면을 나타낸 것이며, 여기서 a 내지 c는 액틴 세포골격을 나타낸 것이고, d 내지 f는 세포 부착을 나타낸 것이다.
- [0095] 도 2는 Ti 및 TiN으로 코팅된 임플란트의 표면 상에서 형성된 액틴 스트레스 섬유의 세포골격 형태를 광학 현미경으로 관찰한 사진으로, a 및 d는 코팅처리 하지 않은 대조군을 나타낸 것이고, b 및 e는 Ti로 코팅된 임플란트의 표면을 나타낸 것이고, c 및 f는 TiN으로 코팅된 임플란트의 표면을 나타낸 것이며, 여기서 a 내지 c는 골아세포를 48시간 배양한 것이고, d 내지 f는 72시간 배양한 것을 나타낸 것이다.
- [0096] 도 3은 TiN 및 CrN으로 코팅된 임플란트의 표면 상에서 세포의 증식 정도 및 미세소관의 형성을 광학 현미경으로 관찰한 사진으로, a,d,g,k는 코팅처리 하지 않은 대조군이고, b,e h,l은 TiN으로 코팅한 것이며, c,f,i,m은 CrN으로 코팅한 것을 나타낸 것이고, a 내지 f는 48시간 골아세포를 배양한 것이고, g 내지 m은 72시간 배양한 것을 나타낸 것이다.
- [0097] 도 4는 Ti 및 TiN으로 코팅된 임플란트의 표면 상에서 세포의 증식 정도를 광학 현미경으로 관찰한 사진으로, a 및 d는 코팅처리 하지 않은 대조군을 나타낸 것이고, b 및 e는 Ti로 코팅된 임플란트의 표면을 나타낸 것이고, c 및 f는 TiN으로 코팅된 임플란트의 표면을 나타낸 것이며, 여기서 a 내지 c는 골아세포를 48시간 배양한 것이고, d 내지 f는 72시간 배양한 것을 나타낸 것이다.
- [0098] 도 5a는 Ti 및 TiN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 세포의 부착 정도를 비교한 그래프이다.
- [0099] 도 5b는 Ti 및 TiAlSiN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 세포의 부착 정도를 비교한 그래프이다.
- [0100] 도 5c는 Ti, CrN 및 CrAlSiN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 골아세포를 48시간 및 72시간 배양한 후, 세포의 부착 정도를 비교한 그래프이다.
- [0101] 도 5d는 Ti 및 TiCrAlSiN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 골아세포를 48시간 및 72시간 배양한 후, 세포의 부착 정도를 비교한 그래프이다.
- [0102] 도 5e는 Ti 및 ZrAlSiN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 세포의 부착 정도를 비교한 그래프이다.
- [0103] 도 5f는 TiN 및 CrN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 세포의 부착 정도를 비교한 그래프이다.
- [0104] 도 6은 Ti, TiN 및 CrN으로 코팅된 각각의 임플란트 표면 상에서 세포의 국소적 부착 정도를 형광 현미경을 통해 관찰한 사진이며, a는 코팅처리 하지 않은 대조군이고, b는 TiN으로 코팅한 것이며, c는 CrN으로 코팅한 것을 나타낸 것이다.

도면

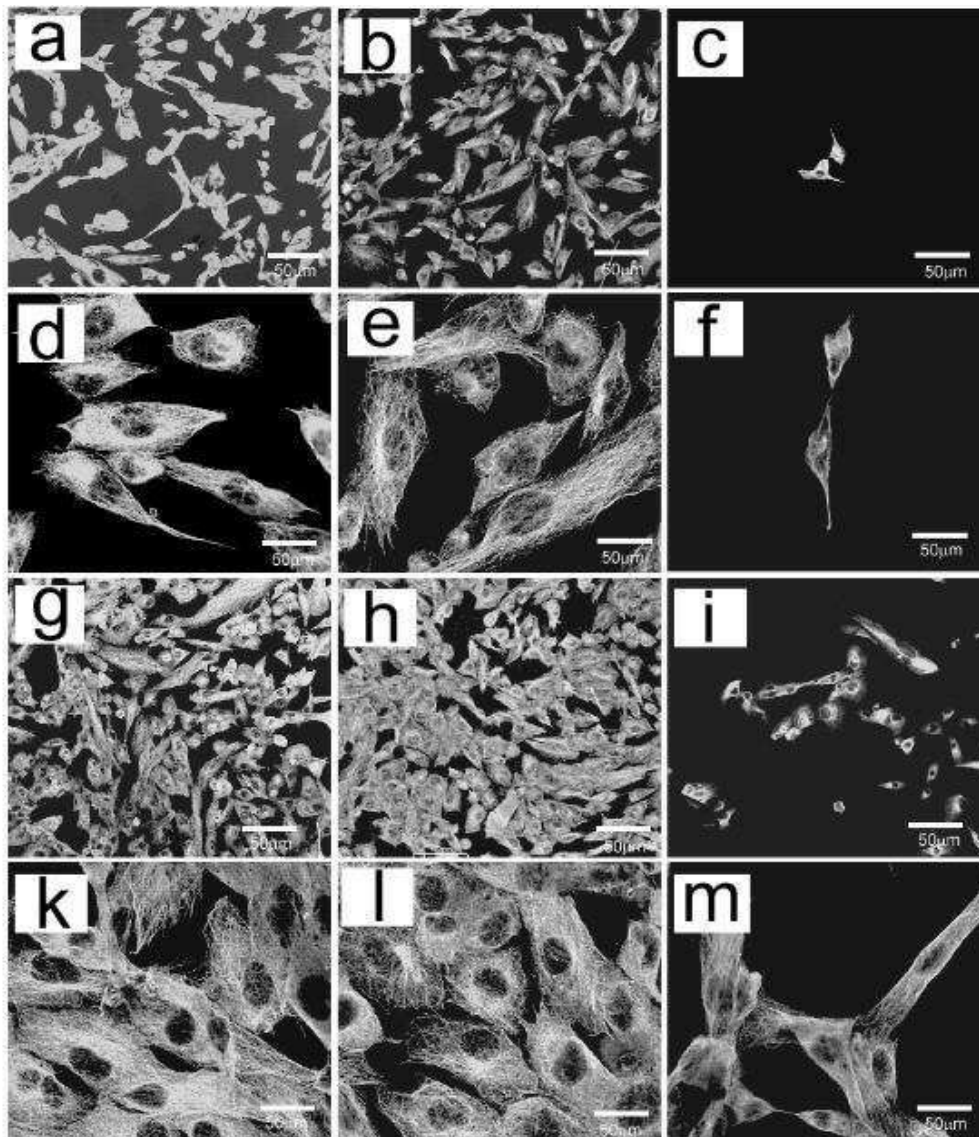
도면1



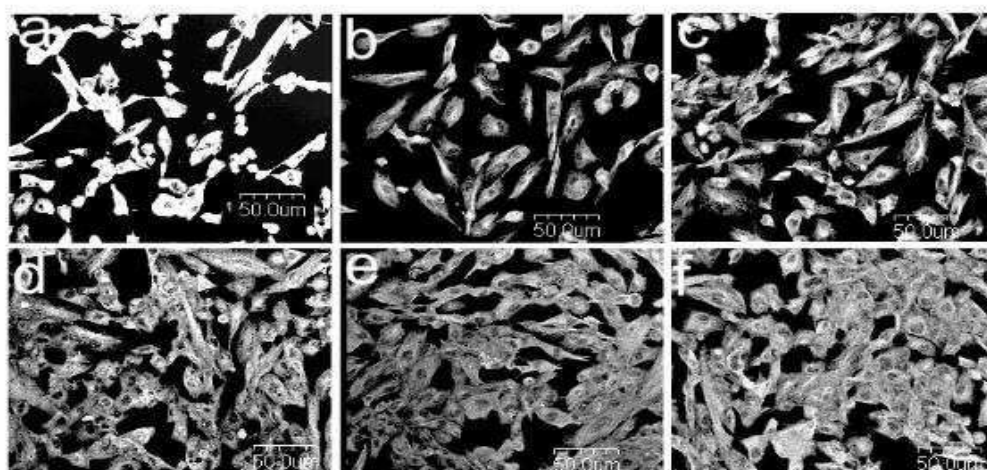
도면2



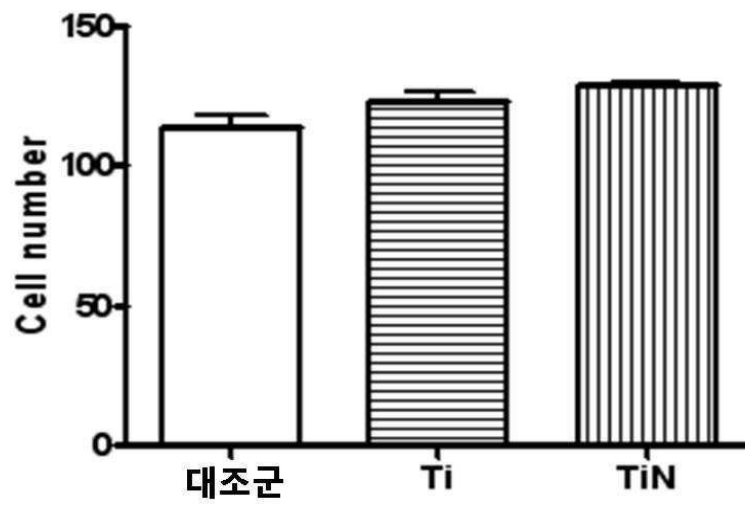
도면3



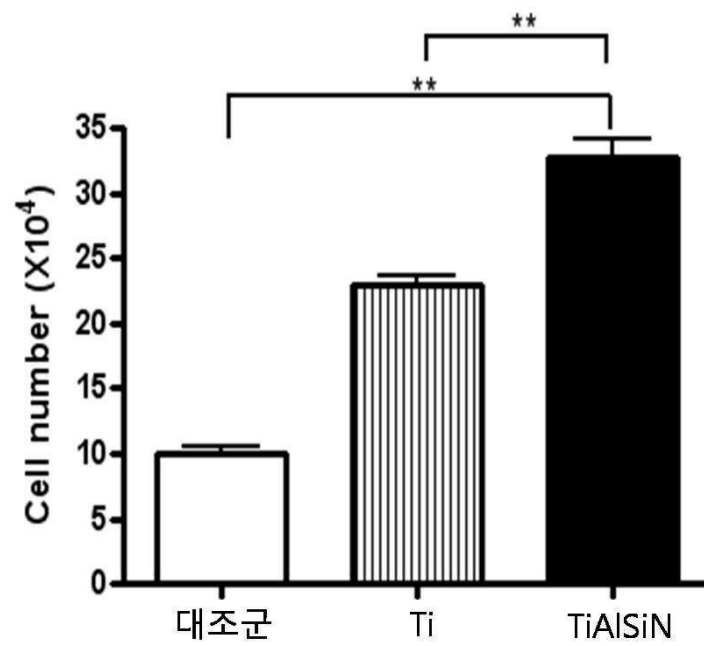
도면4



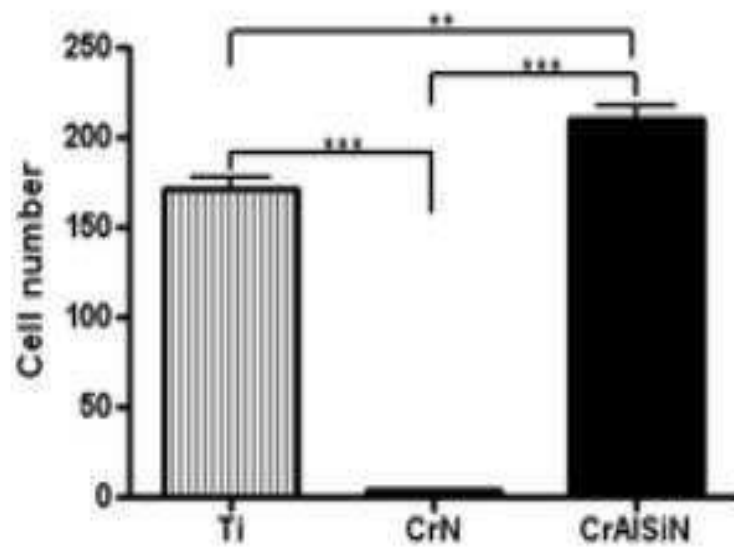
도면5a



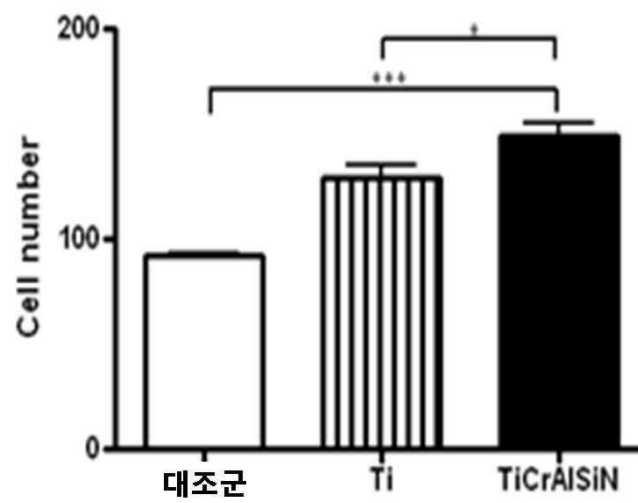
도면5b



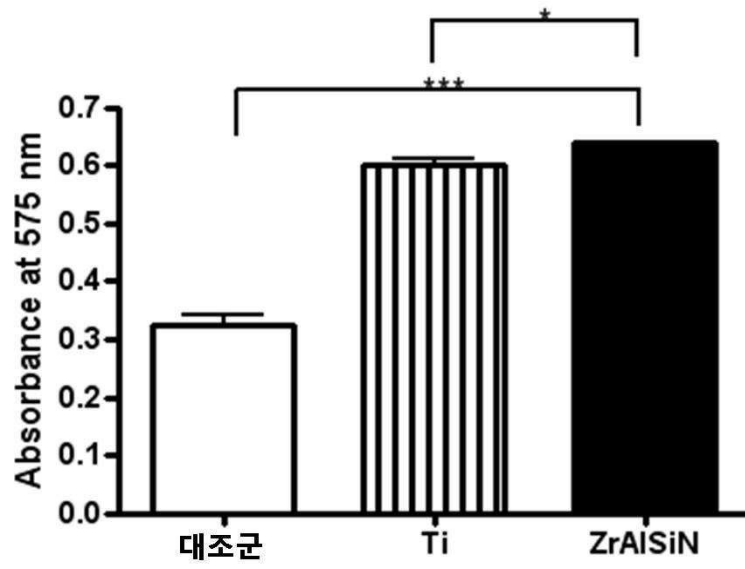
도면5c



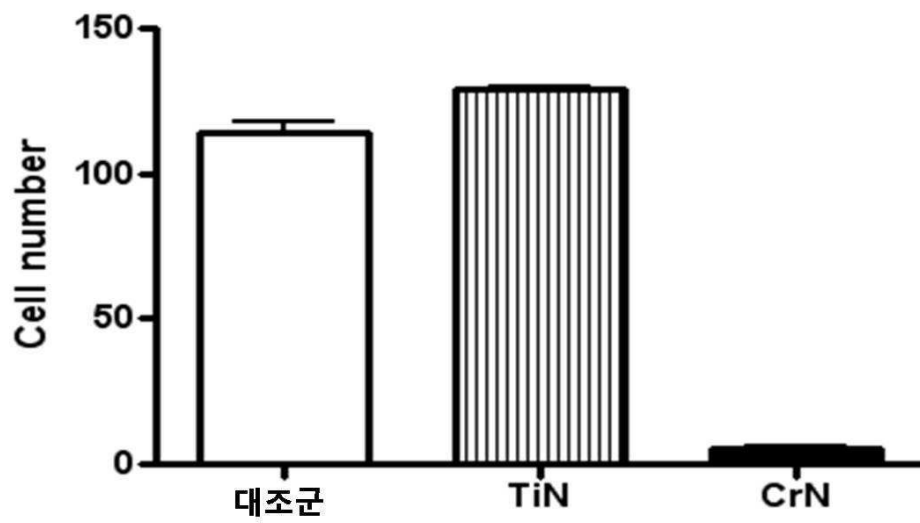
도면5d



도면5e



도면5f



도면6

