



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0085493

(43) 공개일자 2021년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/32 (2006.01) A61F 2/28 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01) A61K 33/42 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/32 (2013.01)

A61F 2/28 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0178567

(22) 출원일자 2019년12월30일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

고려대학교 세종산학협력단

세종특별자치시 조치원읍 세종로 2511 (고려대학교세종캠퍼스내)

(72) 발명자

전상호

서울특별시 강남구 도곡로 404, 102동 305호 (대치동, 롯데캐슬리베아파트)

장현석

서울특별시 송파구 마천로7길 4, 8동 603호 (오금동, 대림아파트)

백승필

서울특별시 강남구 테헤란로52길 16, 105동 1505호 (역삼동, 테헤란IPARK)

(74) 대리인

김순웅

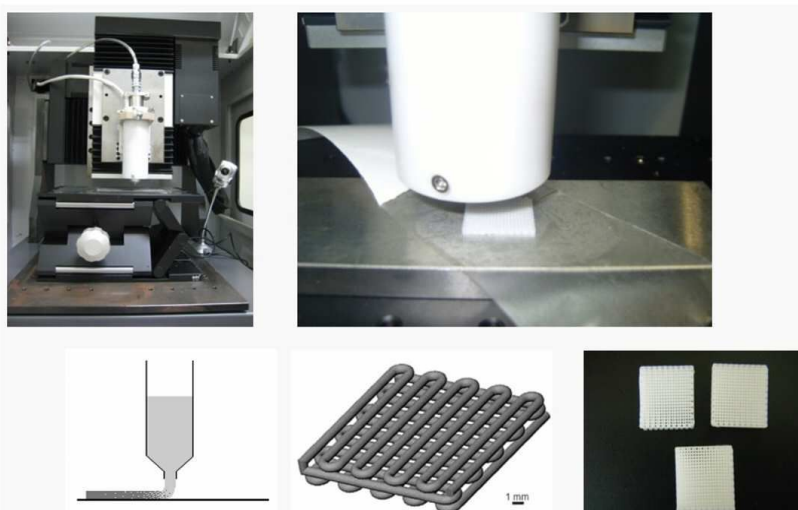
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체, 이를 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체, 이를 포함하는 골 생성 증진용 조성물에 관한 것으로, 소수성 고분자의 표면에 골형성 활성물질 OCP를 코팅함으로써 소수성 지지체의 표면 에너지값의 변화, 물성강화 및 생체친화성을 높여 효과적으로 골 생성 및 재생을 유도할 수 있는바, 골 생성 증진용 조성물 및 의료기기 등으로 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61F 2/30767 (2019.05)
A61K 33/42 (2013.01)
A61L 27/14 (2013.01)
A61L 27/56 (2013.01)
A61F 2002/2835 (2013.01)
A61F 2310/00796 (2013.01)
A61L 2420/02 (2013.01)
A61L 2430/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2015M1A5A1037054
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	해양극지기초원천기술개발사업
연구과제명	해양 생광물화 in vitro 모사기반 다차원 생광물 소재화 원천기술개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교 세종산학협력단
연구기간	2019.03.01 ~ 2019.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

열가역성 가교결합 고분자(TCP), 폴리글리콜리드, 폴리락틱산, 폴리카프롤락톤, 폴리 (d,l)-락티드-코-글리콜산 [Poly (d,l)-lactide-coglycolic acid, PLGA], 폴리트리메틸렌카보네이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시발레레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카보네이트, 폴리티로신카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 옥살산염 폴리알킬렌, 숙신산염 폴리알킬렌, 폴리(말산), 폴리(무수말레산), 폴리펩티드, 폴리펩시펩티드, 폴리비닐알코올, 폴리에스테라미드, 폴리아미드, 폴리안히드라이드, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리푸마레이트, 폴리(아미노산), 히알루로닉산, 콜라겐, 텍스트란설페이트, 콘드로이친설페이트, 셀룰로오스계 고분자, 메타크릴레이트계 고분자, 폴리락틱산, 폴리글리콜산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 변성 탄수화물, 변성 단백질, 이들의 공중합체, 이들의 3원 중합체, 이들의 조합물 또는 혼합물 및 이들의 중합체 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCp)이 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 소수성 고분자는 3D 프린팅으로 성형되는 것인, 복합체.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 복합체는 조골세포의 분화를 촉진함으로써 골 형성을 증진시키는 것인, 복합체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 복합체를 유효성분으로 포함하는 골 생성 증진용 조성물.

청구항 5

(a) 열가역성 가교결합 고분자(TCP), 폴리글리콜리드, 폴리락틱산, 폴리카프롤락톤, 폴리 (d,l)-락티드-코-글리콜산 [Poly (d,l)-lactide-coglycolic acid, PLGA], 폴리트리메틸렌카보네이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시발레레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카보네이트, 폴리티로신카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 옥살산염 폴리알킬렌, 숙신산염 폴리알킬렌, 폴리(말산), 폴리(무수말레산), 폴리펩티드, 폴리펩시펩티드, 폴리비닐알코올, 폴리에스테라미드, 폴리아미드, 폴리안히드라이드, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리푸마레이트, 폴리(아미노산), 히알루로닉산, 콜라겐, 텍스트란설페이트, 콘드로이친설페이트, 셀룰로오스계 고분자, 메타크릴레이트계 고분자, 폴리락틱산, 폴리글리콜산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 변성 탄수화물, 변성 단백질, 이들의 공중합체, 이들의 3원 중합체, 이들의 조합물 또는 혼합물 및 이들의 중합체 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 소수성 고분자를 3D 프린터로 성형하여 성형체를 제조하는 단계;

(b) 상기 제조된 성형체를 옥타칼슘포스페이트(OCp)를 포함하는 용액에 침지시키는 단계; 및

(c) 옥타칼슘포스페이트(OCp)가 코팅된 복합체를 얻는 단계를 포함하는 복합체의 제조방법.

청구항 6

제5항의 제조방법에 의해 제조되는 복합체를 포함하는 골 생성 증진용 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체, 이를 포함하는 골 생성 증진용 조성물 및 의료기기에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 산업재해 및 교통사고의 빈도가 늘고, 고령화 사회로 접어들면서, 경조직 대체용 생체 재료의 수요가 급증하고 있다. 따라서 최근에 조직공학적 치료방법으로 생체 적합한 생체 고분자를 이용한 이식술에 대한 필요성이 제기되고 있다. 생체 재료는 앞서 언급한 바와 같이, 사용 기간 또한 사용 후에 인체에 독성이 없어야 하며, 이식시 생체 거부 반응으로 인한 인체 내 부작용을 최소화하는 재료를 사용하여야 된다.

[0003] 천연 고분자의 경우 세포적합성이 매우 뛰어나지만 다른 고분자들에 비해 기계적인 특성이 약하고, 재료의 가격이 비싼 단점이 있다. 합성 고분자의 경우 천연고분자에 비해 가공성이 좋고 기계적 특성이 좋은 장점을 가지고 있지만, 미흡한 세포적합성을 가지고 있다.

[0004] 소수성 고분자 소재의 경우 가공성이 우수하여 응력이 가해지는 경조직에 응용하기 위한 연구가 진행되어 왔으나 생체 금속과 유사한 골흡수 현상뿐만 아니라 미반응 단량체의 축적에 의한 제 2의 질병 야기로 인해 높은 비중을 받지 않는 인공 피부, 혈액 필터의 기능성 소재에만 한정되어 응용되어 왔다.

[0005] 한편, 생체활성과 생체흡수성이 우수한 인산칼슘계 화합물을 사용하여 골 이식 대체 재료로 사용하고 있으며, 이 화합물은 골 형성능력 및 인체의 뼈와 가장 근접한 화학적 구조를 갖음으로써, 인체에 우수한 생체적합성을 보인다. 하지만 인산칼슘계 화합물의 경우에는 성형하기가 어렵다는 단점이 있으며, 생체세라믹이라는 한정된 부분으로써 가장 큰 문제점인 취성을 가지고 있기에 인체 내 주입 시 탄성계수 및 압축강도에 대한 문제점을 갖고 있다.

[0006] 이와 같이 골 이식재로 생체 재료 중 생체 친화성 및 기계적 특성이 요구되는 경조직 대체 생체소재에는 생체세라믹과 소수성 고분자의 적용이 요구된다. 그러나 이들 재료들의 우수한 장점에도 불구하고 예상치 못한 빠른 취성으로 인해 신뢰성이 낮기 때문에 빠른 파괴의 지연을 위한 혁신적인 파괴인성 향상을 위한 조성, 조직설계 및 파괴인성 기구의 도입이 절실히 요구된다.

[0007] 상기 스캐폴드를 제조하기 위한 일반적인 방법으로는 염 추출(salt leaching), gas foaming, 동결건조(freeze-drying), electrospinning 및 phase separation법 등이 있다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 인공 근골격계 생체소재 개발을 연구하던 중, 소수성 고분자의 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)를 코팅함으로써 소수성 고분자 지지체의 흡수속도를 증가시키고 기존 고분자들의 부족한 골형성능을 개선할 수 있다는 점을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 하나의 목적은, 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체를 제공하는 것이다.

[0011] 구체적으로 본 발명의 하나의 목적은 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체를 포함하는 골 생성 증진용 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은, 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 보다 효과적으로 골 생성을 촉진하는 의료기기를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 열가역성 가교결합 고분자(TCP), 폴리글리콜리드, 폴리락틱산, 폴리카프롤락톤, 폴리 (d,l)-락티드-코-글리콜산[Poly (d,l)-lactide-coglycolic acid, PLGA], 폴리트리메틸렌카보네이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시발레레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카보네이트, 폴리티로신카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 옥살산염 폴리알킬렌, 숙신산염 폴리알킬렌, 폴리(말산), 폴리(무수말레산), 폴리펩티드, 폴리펩시펩티드, 폴리비닐알코올, 폴리에스테라미드, 폴리아미드, 폴리안히드라이드, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리푸마레이트, 폴리(아미노산), 히알루로닉산, 콜라겐, 텍스트란설페이트, 콘드로이친설페이트, 셀룰로오스계 고분자, 메타크릴레이트계 고분자, 폴리락틱산, 폴리글리콜산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 변성 탄수화물, 변성 단백질, 이들의 공중합체, 이들의 3원 중합체, 이들의 조합물 또는 혼합물 및 이들의 중합체 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체를 제공한다.

[0015] 본 발명에 따른 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCF)가 코팅된 것을 특징으로 하는 복합체는 소수성 지지체의 표면 에너지값을 변화시키고 물성강화 및 생체친화성을 높여 기존의 소수성 고분자가 지닌 단점을 극복하고 골 형성을 촉진하면서도 높은 기계적 강도를 유지할 수 있다는 점에서 우수한 장점을 가진다.

[0016] 본 발명에서 상기 소수성 고분자는 열가역성 가교결합 고분자(TCP), 폴리글리콜리드(polyglycolide), 폴리락틱산(poly lactic acid; PLA), 폴리카프롤락톤(polycaprolactones; PCL), 폴리 (d,l)-락티드-코-글리콜산[Poly (d,l)-lactide-coglycolic acid; PLGA], 폴리트리메틸렌카보네이트(polytrimethylenecarbonates), 폴리히드록시부티레이트(polyhydroxybutyrates), 폴리히드록시발레레이트(polyhydroxyvalerates), 폴리디옥사논(polydioxanones), 폴리오르토에스테르(polyorthoesters), 폴리카보네이트(polycarbonates), 폴리티로신카보네이트(polytyrosinecarbonates), 폴리오르토카보네이트(poly orthocarbonates), 옥살산염 폴리알킬렌(polyalkylene oxalates), 숙신산염 폴리알킬렌(polyalkylene succinates), 폴리(말산)(poly(malic acid)), 폴리(무수말레산)(poly(maleic anhydride)), 폴리펩티드 (polypeptides), 폴리펩시펩티드(polydepsipeptides), 폴리비닐알코올(polyvinylalcohol), 폴리에스테라미드(polyesteramides), 폴리아미드(polyamides), 폴리안히드라이드(polyanhydrides), 폴리우레탄(polyurethanes),

[0017] 폴리포스파젠(polyphosphazenes), 폴리시아노아크릴레이트(polycyanoacrylates), 폴리푸마레이트(polyfumarates), 폴리(아미노산)(poly(amino acids)), 변성 탄수화물(modified polysaccharides), 변성 단백질(modified proteins), 이들의 공중합체, 이들의 3 원 중합체(terpolymers), 이들의 조합물(combinations) 또는 혼합물(mixtures), 이들의 중합체 혼합물(polymer blends)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있고, 보다 바람직하게는 폴리카프롤락톤일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0018] 본 발명에서 폴리카프롤락톤은 분해될 때 산이 형성되지 않아 생체 독성이 없고, 생분해성 고분자인 PCL(poly ε-카프롤락톤)은 소수성의 물질이고 다른 생분해성 고분자보다 분해속도가 느려 장기간에 걸쳐 서서히 흡수되면서 그 rigidity를 유지할 수 있어 손상된 골조직이 치유될 때까지 지지체로서의 역할을 충분히 할 수 있으며 값이 저렴하여 손쉽게 구할 수 있다.

[0019] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 소수성 고분자는 3D 프린팅으로 성형되는 것일 수 있다. 바람직하게는, 바이오플라터를 이용하여 성형되는 것일 수 있다.

[0020] 본 발명에서 용어 바이오플라터는 FDM(Fused Deposition Modeling) 방식의 응용이라 할 수 있는 PED(Precision Extruding Deposition) 방식으로 작은 알약 모양의 PCL을 가열 챔버 안에 넣어 화학적 용해 없이 고온으로 이를 용융시켜 정밀한 나사의 회전에 따라 압력으로 밀어내 미세한 바늘을 통해 타겟 평면에 직접 그려지게 하여 지지체를 제조하는데 전체적인 구조는 개개의 평면들이 쌓여서 구성되고 개개의 평면은 strand 들의 반복적인 배열로 구성되어져 완성된 형태는 전체적으로 연결되어 지는 다공성 형태를 지니는 구조로 되어 있다. 이와 같이 제조된 interconnected pore 구조를 지니는 지지체에서는 세포들이 strand를 따라 이동하며 증식되는 것으로 생각되는데 세포 배양 실험을 통하여 향후 장기간 배양하여 관찰할 경우 지지체의 공극 사이에 세포들이 고르게 분포하여 조직재생에 도움이 된다.

[0021] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 옥타칼슘포스페이트는 소수성 고분자 표면 면적의 1, 2, 3, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 50, 70, 80 %, 또는 그 이상을 덮는 것일 수 있다.

- [0022] 본 발명에서 용어 옥타칼슘포스페이트(OCP)는 hydroxyapatite와 유사한 구조를 지니고 있고 골조직과 치아의 apatite crystal의 전구물질로 알려진 물질로서, 골전도성과 생분해성을 지니고 있다. OCP는 osteoblast 분화를 촉진하고 이에 따라 골재생을 유도한다.(골모세포의 분화를 유도하여 골형성을 촉진한다) 또한, OCP는 hydroxyapatite나 β -TCP에 비하여 파골세포에 의해 용이하게 흡수된다. 하이드록시 아파타이트나 β -TCP에 비하여 신생골 형성능이 우수하다.
- [0023] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 옥타칼슘포스페이트는 복합체 전체 조성의 10 내지 95 중량%로 포함되는 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 복합체는 조골세포의 분화를 촉진함으로써 골 형성을 증진시킬 수 있다.
- [0025] 본 발명은 상기 복합체를 포함하는 골 생성 증진용 조성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명에 있어서, 상기 "골 생성 증진용 조성물"은 골조직 내의 공간을 충전하기 위한 물질이며, 3D 프린팅으로 성형되어 골조직 내의 공간을 충전하기 위한 적합한 형태를 갖춘 것일 수 있다. 예컨대, 골결손부의 형태에 맞춰서 제조된 복합체를 포함하는 골 생성 증진용 조성물일 수 있다.
- [0027] 이러한 골 생성 증진용 조성물은 추가로 골 성장을 촉진하는 성장인자 등을 더 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 성장인자로는 BMP(bone morphogenic protein), BMP-2, PDGF(Platelet-derived growth factor), TGF-beta(Transgenic growth factor), IGF-I(Insulin-like growth factor), IGF-II, FGF(Fibroblast growth factor) 및 BGDF-II(beta-2-microglobulin) 등을 사용할 수 있다. 상기 골 형태 형성인자로는 오스테오칼신(osteocalcin), 본사이알로프로테인(bonesialo protein), 오스테오게닌(osteogenin), BMP, BMP-2 등을 사용할 수 있다. 상기 골 성장제는 인체에 무해하고 골 성장을 촉진하는 물질이라면 제한 없이 사용이 가능하며, 골 형성을 증진시키는 펩타이드나 핵산, 골형성을 억제하는 물질의 길항제 등을 사용할 수 있다. 이러한 골 생성 증진용 조성물은 인공뼈, 인공관절, 뼈시멘트, 턱뼈, 안면부위의 소형뼈, 조인트, 뼈고정 디바이스, 척추 고정 디바이스 중 어느 하나 이상으로 성형될 수 있다.
- [0028] 더불어, 본 발명은 상기 골 생성 증진용 조성물이 함유된 이식재를 포함하는 의료기기를 제공한다.
- [0029] 본 발명에서, 상기 "의료기기"는 인체의 뼈와 같은 조직이 상실되었을 때 이를 회복시켜 주는 대체물을 포함하는 것으로서, 의학적 이상을 예방 또는 치료하기 위하여 일시적 또는 영구적으로 포유동물에 도입되는 의료용 장치 또는 기구들을 포함한다. 상기 의료기기에는 피하, 경피 또는 외과적으로 도입되어 동맥, 정맥, 심실 및 심방과 같은 장기, 장기의 조직 또는 내강 내에 남겨지는 임의의 것들도 모두 포함될 수 있다.
- [0030] 상기 조성물에 포함된 복합체는 조골세포의 분화를 촉진함으로써 골 형성을 증진시킬 수 있는 바, 이러한 원리를 이용하여 상기 조성물을 처리한 이식물을 포함하는 의료기기는 효과적으로 골 대체 내지 이식 분야에서 활용될 수 있다.
- [0031] 또한, 상기 이식재는 골 조직 수복용, 골 조직 재생용 또는 골 조직 증강용일 수 있으며, 상기 이식재에 조성물이 포함되어 있으므로, 골 생성을 보다 효과적으로 촉진시킬 수 있다.
- [0032] 또한, 상기 이식재는 하이드록시 아파타이트(Hydroxyapatite, HA), 인산칼슘(calcium phosphate), 삼칼슘인산(Tri-calcium phosphate, TCP), 사칼슘인산(Tetra-calcium phosphate), 황산칼슘(calcium phosphate), 탈회골기질(Demineralized Bone matrix, DBM), 골형성 단백질(Bone Morphogenic Protein, BMP), 혈소판 풍부 혈장(Platelet-rich plasma, PRP), 골세포 내 성장 인자 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상을 더 포함하여, 골 생성을 촉진하는 효과를 극대화할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0033] 본 발명은 (a) 열가역성 가교결합 고분자(TCP), 폴리글리콜리드, 폴리락틱산, 폴리카프롤락톤, 폴리(d,l)-락티드-코-글리콜산[Poly(d,l)-lactide-coglycolic acid, PLGA], 폴리트리메틸렌카보네이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시발레레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카보네이트, 폴리티로신카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 옥살산염 폴리알킬렌, 숙신산염 폴리알킬렌, 폴리(말산), 폴리(무수말레산), 폴리펩티드, 폴리펩시드, 폴리비닐알코올, 폴리에스테라미드, 폴리아미드, 폴리안히드라이드, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리푸마레이트, 폴리(아미노산), 히알루로닉산, 콜라겐, 텍스트란설페이트, 콘드로이친설페이트, 셀룰로오스계 고분자, 메타크릴레이트계 고분자, 폴리락틱산, 폴리글리콜산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 변성 탄수화물, 변성 단백질, 이들의 공중합체, 이들의 3원 중합체, 이들의 조합물 또는 혼합물 및 이들의 중합체 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 소수성 고분자를 3D 프린터로 성형하여 성형체를 제조하는 단계;

- [0034] (b) 상기 제조된 성형체를 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 포함하는 용액에 침지시키는 단계; 및
- [0035] (c) 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체를 얻는 단계를 포함하는 복합체의 제조방법을 제공한다.
- [0036] 본 발명에 따른 복합체의 제조방법은 (a) 열가역성 가교결합 고분자(TCP), 폴리글리콜리드, 폴리락틱산, 폴리카프롤락톤, 폴리 (d,l)-락티드-코-글리콜산[Poly (d,l)-lactide-coglycolic acid, PLGA], 폴리트리메틸렌카보네이트, 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시발레레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카보네이트, 폴리티로신카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 옥살산염 폴리알킬렌, 숙신산염 폴리알킬렌, 폴리(말산), 폴리(무수말레산), 폴리펩티드, 폴리덱시펩티드, 폴리비닐알코올, 폴리에스테라미드, 폴리아미드, 폴리안히드라이드, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리푸마레이트, 폴리(아미노산), 히알루루론산, 콜라겐, 텍스트란셀룰로오스, 콘드로이친셀룰로오스, 셀룰로오스계 고분자, 메타크릴레이트계 고분자, 폴리락틱산, 폴리글리콜산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 변성 탄수화물, 변성 단백질, 이들의 공중합체, 이들의 3원 중합체, 이들의 조합물 또는 혼합물 및 이들의 중합체 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 소수성 고분자를 3D 프린터로 성형하여 성형체를 제조하는 단계를 포함한다.
- [0037] 본 발명에서 소수성 고분자를 3D 프린터로 성형하여 성형체를 제조하는 단계는, 0.05 mm 내지 2 mm 두께의 지지체를, strand의 두께는 100 내지 1000 μm , strand 사이의 간격을 50 내지 1000 μm 가 되도록 하여 100 내지 1000 μm 의 공극 크기와 50 내지 90% 정도의 공극률을 가지도록 제조하는 것일 수 있다. 바람직하게는 0.1 mm 내지 1.5 mm 두께의 지지체를, strand의 두께는 100 내지 500 μm , strand 사이의 간격을 100 내지 500 μm 가 되도록 하여 100 내지 500 μm 의 공극 크기와 60 내지 80% 정도의 공극률을 가지도록 제조하는 것일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 0.5 mm 내지 1.5 mm 두께의 지지체를, strand의 두께는 200 내지 3000 μm , strand 사이의 간격을 100 내지 400 μm 가 되도록 하여 300 내지 5000 μm 의 공극 크기와 70 내지 80% 정도의 공극률을 가지도록 제조하는 것일 수 있다.
- [0038] 본 발명에서 소수성 고분자를 3D 프린터로 성형하여 성형체를 제조하는 단계는, 바이오플래터를 이용하는 것일 수 있다.
- [0039] 본 발명에 따른 복합체의 제조방법은 (b) 상기 제조된 성형체를 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 포함하는 용액에 침지시키는 단계를 포함한다. 상기 (b) 상기 제조된 성형체를 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 포함하는 용액에 침지시키는 단계는, 상기 단계 (a)에서 제조된 성형체를 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 포함하는 용액에 침지시켜 성형체의 표면을 옥타칼슘포스페이트(OCP)로 코팅하는 단계이다. 이 때, 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 성형체 표면에 균일하게 코팅되는 것일 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 복합체의 제조방법은 (c) 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체를 얻는 단계를 포함한다.
- [0041] 본 발명에서 상기 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체는 소수성 고분자 지지체 표면 위에 옥타칼슘포스페이트가 균일하게 코팅된 형태일 수 있다.
- [0042] 따라서, 본 발명은 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 코팅하여 소수성 지지체의 표면 에너지값을 변화시키고 물성강화 및 생체친화성을 높여 기존의 소수성 고분자가 지닌 단점을 극복하고 골 형성을 촉진하면서도 높은 기계적 강도를 유지할 수 있는 복합체를 얻을 수 있다.
- [0043] 본 발명은 상기 방법에 의하여 제조된 복합체를 포함하는 골 생성 증진용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0044] 본 발명에 따른 복합체는 소수성 고분자의 표면에 골형성 활성물질 OCP를 코팅함으로써 소수성 지지체의 표면 에너지값의 변화, 물성강화 및 생체친화성을 높여 효과적으로 골 생성 및 재생을 유도할 수 있는 바, 골 생성 증진용 조성물 및 의료기기 등으로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0045] 도 1은, 소수성 고분자 지지체의 제조과정을 나타낸 도이다.
- 도 2는, 실시예 1에서 제조한 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 주사전자 현미경 분석 결과를 나타낸 도이다.
- 도 3은, 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 동물에서의 신생골 형성에 대한

Micro CT 분석 결과를 나타낸 도이다.

도 4는, 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 동물에서의 신생골 형성에 대한 조직학적 평가를 나타낸 도이다.

도 5는, 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 동물에서의 신생골 형성에 대한 통계학적 분석을 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0047] 실시예 1. 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 제조

[0048] 실시예 1-1. 소수성 고분자 지지체의 제조

[0049] 폴리카프로락톤(Sigma Aldrich, Mw: 80,000, USA)을 이용하여 Envisontech(Germany) 바이오플로터를 사용하여 고온으로 가열한 뒤 floating medium 없이 target plate에 직접 쌓아서 1.0 mm 두께의 지지체를 strand의 두께는 200 내지 300 μm , strand 사이의 간격은 100 내지 400 μm 가 되도록 하여 제조(300 내지 500 μm 의 공극 크기와 75% 정도의 공극률을 가짐)하였다.

[0050] 소수성 고분자 지지체의 제조과정을 도 1에 나타내었다.

[0051] 실시예 1-2. 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 제조

[0052] 상기 실시예 1-1에서 제조된 고분자 지지체를 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 포함하는 용액에 침지시켜 옥타칼슘포스페이트(OCP)를 지지체 표면에 균일하게 코팅시켰다.

[0053] 실시예 2. 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 주사전자 현미경 분석

[0054] 실시예 1에서 제조한 복합체를 주사전자현미경(SEM, S-2250N, Hitachi, Japan)으로 그 형태를 관찰하고 공극의 상태 및 연결성을 분석하였다.

[0055] 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0056] 도 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, OCP 나노코팅이 시행된 폴리카프로락톤 지지체의 주사 전자 현미경 소견에서 스트랜드의 두께가 균일하고 간격이 양호한 결과를 보이고 있어 전반적으로 우수한 공극의 형성과 공극 사이의 연결성을 보여주었으며 폴리카프로락톤 표면에 OCP가 균일하게 코팅되어 있는 양상이 관찰됨을 확인할 수 있었다. 즉, 기공을 막거나 기공 사이의 interconnectivity에는 영향을 주지 않는 양호한 형태를 보이고 있었음을 확인하였다.

[0057] 실시예 3. 소수성 고분자 표면에 옥타칼슘포스페이트(OCP)가 코팅된 복합체의 In vivo에서의 신생골 형성 분석

[0058] 실시예 3-1. 동물실험 준비

[0059] 체중 300 g 내외의 백서를 실험동물로 하여 ketamine hydrochloride(8.0 mg/kg)과 xylazine hydrochloride(1.15 mg/kg)을 근육 주사하여 마취를 시행하고 백서를 복와위로 고정한 상태에서 두개부의 제모를 시행한 후 베타딘 용액을 도포하여 소독을 시행한다. 지혈 효과를 얻기 위해 2% lidocaine HCl (1:100,000 에피네프린 함유)을 주사한 뒤 1.5 cm 정도의 피부 절개를 가한 후 근막을 박리한다. 절개창을 통해 외경 8mm의 trephine bur를 사용하여 두경부에 골 결손부를 생성한 다음 아무런 이식을 시행하지 않고 자연 치유를 유도한 군, 1.0 mm 두께, 8.0 mm 지름 크기의 폴리카프로락톤 지지체를 이식한 군, OCP nanocoating된 폴리카프로락톤 지지체를 이식한 군 및 여기에 추가적으로 BMP-2 5 μg 를 추가하여 이식한 군으로 분류하여 이식을 시행하고 4-0 black silk를 이용하여 피부를 봉합하였다. 각 군당 5마리의 백서를 연구에 이용하고 BMP-2의 loading material로는 chitosan-GP를 이용하였다.

[0060] 실시예 3-2. Micro CT 분석

[0061] 신생골 형성에 대한 micro CT는 Skyscan1172 high-resolution micro CT (Skyscan N.V., Konicht, Belgium)를 이용하여 촬영한 후 신생골 형성을 분석하였다.

[0062] 그 결과를 표 1 및 도 3에 나타내었다.

표 1. 신생골 형성 면적 측정 결과

Graft material	Mean (%) 8주 (SD)
대조군(no graft)	6.4 (5.319)
폴리카프로락톤	11.6 (6.308)
OCP-폴리카프로락톤	20.6 (8.324)
OCP-폴리카프로락톤+BMP-2	36.2 (12.357)

표 1 및 도 3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 두개골의 결손 내부에 새로 침착된 신생골은 주로 결손 내부에 혼재해 있는 폴리카프로락톤 지지체를 둘러싼 주변에서 관찰되고 있었다. Micro CT 데이터를 이용한 신생골 형성 분석을 시행하였는데 아무런 이식을 시행하지 않고 자연 치유를 유도한 대조군에서는 6.4%, 폴리카프로락톤 지지체 만을 이식한 군에서는 11.6%, OCP nanocoating이 시행된 폴리카프로락톤 지지체 이식군에서는 20.6%, OCP nanocoating이 시행된 폴리카프로락톤 지지체에 5 μ g의 rhBMP-2를 투여하여 이식한 군에서는 36.2 %의 신생골 형성을 보이고 있었다.

실시예 3-3. 조직학적 평가

8주에 실험 동물을 희생하여 주위 정상골을 포함한 이식부를 치과용 드릴을 이용하여 채취하고 생리 식염수로 세척하고 10% neutral buffered formalin 에 고정한 뒤 탈회 및 탈수 과정을 거쳐서 paraffin에 매입한 후 5-6 μ m의 두께로 박절 표본을 만들어 Hematoxylin-Eosin에 중염색과 Masson's trichrome 염색을 시행하였다.

그 결과를 도 4에 나타내었다.

도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이, 아무런 이식을 시행하지 않고 자연 치유를 유도한 군과, 폴리카프로락톤을 이식한 군에서는 신생골 형성이 미미하였고 섬유조직으로 채워져 있는 양상을 보이고 있었다. 하지만 OCP nanocoating이 시행된 폴리카프로락톤 지지체를 이식한 경우 지지체 주위로 신생골 형성이 뚜렷하게 관찰되고 있었고 특히 BMP-2를 첨가한 군에서는 월등한 신생골 형성의 양상을 보임을 확인하였다($p < 0.05$). 또한 염증 반응도 관찰되지 않았다.

실시예 3-4. 신생골 형성의 통계학적 분석

신생골이 형성되었는지 SPSS 21.0 프로그램을 이용하여 Mann-Whitney U test와 paired T-test를 이용하여 분석하였다. $p < 0.05$ 를 유의성이 있는 것으로 하고 data는 mean $\pm$ standard deviation (SD)로 표시하였다.

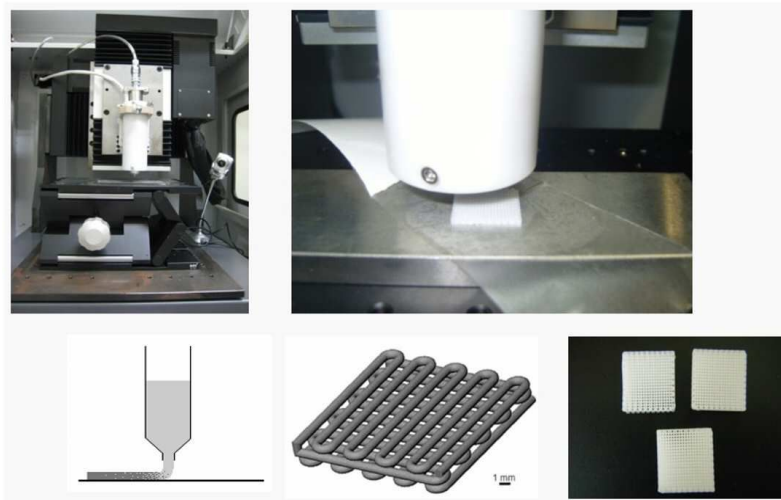
그 결과를 도 5에 나타내었다.

도 5에서 확인할 수 있는 바와 같이, 통계학적 분석 결과 OCP nanocoating이 시행된 폴리카프로락톤 지지체를 이식한 군이 폴리카프로락톤 지지체 만을 이식한 군에 비하여 신생골 형성이 우세하였고, 또한 OCP nanocoating이 시행된 폴리카프로락톤 지지체에 5 μ g의 rhBMP-2를 투여하여 이식한 군은 다른 모든 실험군에 비하여 신생골 형성이 월등한 결과를 보임을 확인할 수 있었다.

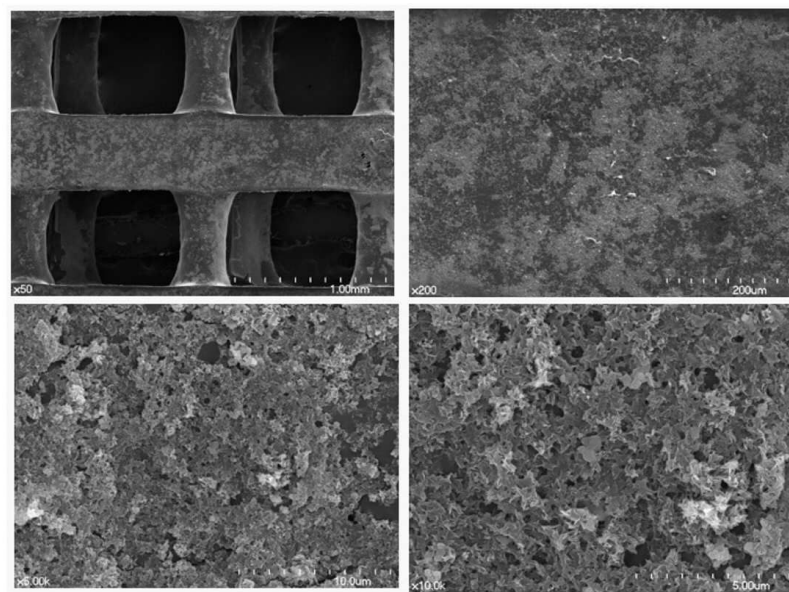
이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

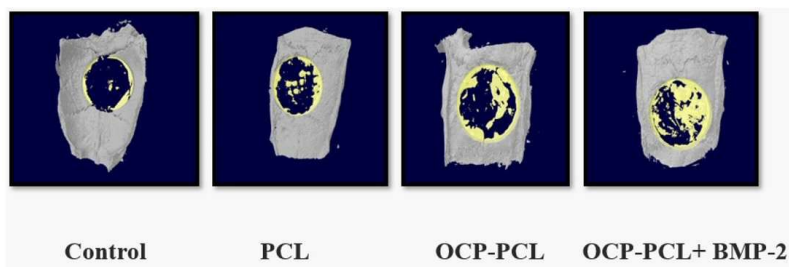
도면1



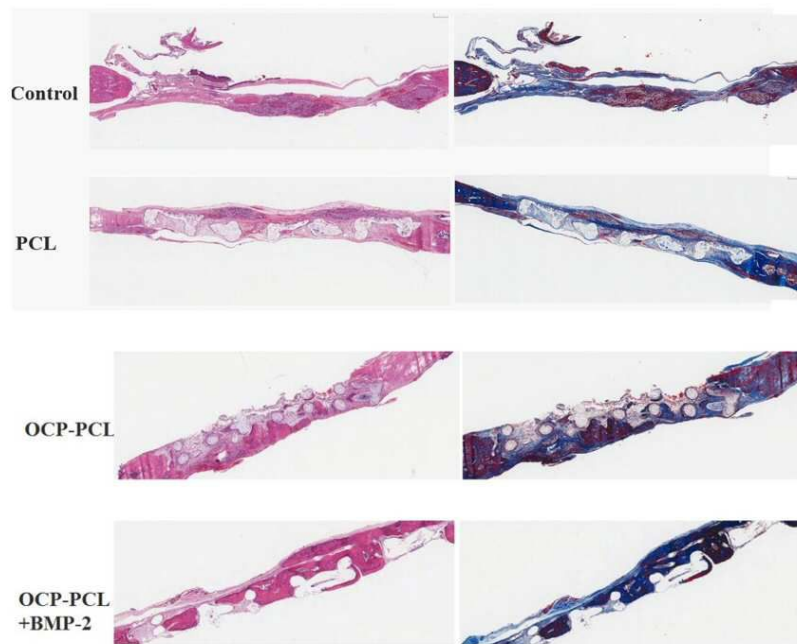
도면2



도면3



도면4



도면5

