(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0120580
(43) 공개일자 2024년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/34 (2006.01) *A61L 27/36* (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/34 (2013.01)
A61L 27/36 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0013357
(22) 출원일자 2023년01월31일
심사청구일자 2023년01월31일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
서정목
서울특별시 양천구 오목로 299, 목동트라팰리스 웨스턴에비뉴 A동 2404호
박재규
서울특별시 강남구 압구정로 401, 53동 709호(압구정동, 한양아파트)
장우영
서울특별시 용산구 이촌로54길 16, 901호(이촌동, 정우맨션)
(74) 대리인
특허법인(유한)아이시스

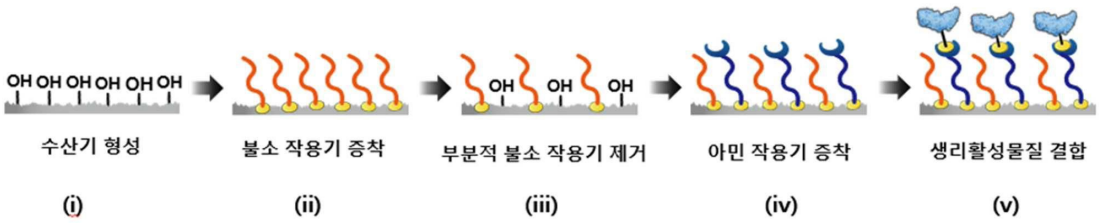
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **표면이 코팅된 인공삽입물**

(57) 요 약

본 발명은 불소 작용기를 포함하며 인공삽입물 표면에 증착된 제1 화합물; 아민 작용기를 포함하며 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제2 화합물; 상기 제2 화합물에 연결된 생리활성물질; 및 상기 인공삽입물 표면을 코팅하는 윤활유층; 을 포함하는 표면이 코팅된 인공삽입물을 제공한다. 표면이 코팅된 인공삽입물은 삽입시 발생할 수 있는 감염 및 염증 반응을 최소화할 수 있다. 표면이 코팅된 인공삽입물은 표면에 결합한 생리활성물질을 통해 치료효과를 담보할 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61L 27/54 (2013.01)
A61L 2300/608 (2013.01)
A61L 2400/10 (2013.01)
A61L 2420/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711174414
과제번호 KD000039
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 (재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명 범부처전주기의료기기연구개발(과기부)
연구과제명 감염회피 기능이 적용된 복잡 골절용 맞춤형 3D 프린팅 금속내고정물 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 고려대학교산학협력단
연구기간 2022.03.01 ~ 2022.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711157897
과제번호 2022R1A2C4001652
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 염증성 장질환 치료용 자가치유 지능형 나노유막-하이드로겔 이종 계면 소재 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 연세대학교
연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2021112252
과제번호 2021M3H4A1A0409288312
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 원천기술개발사업 나노소재기술개발사업
연구과제명 유연 면역위장 절연 봉지막 소재 기술 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 한국과학기술연구원
연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

불소 작용기를 포함하며 인공삽입물 표면에 증착된 제1 화합물;

아민 작용기를 포함하며 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제2 화합물;

상기 제2 화합물에 연결된 생리활성물질; 및

상기 인공삽입물 표면을 코팅하는 윤활유층;을 포함하는

표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제1 화합물은 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물은 트리크롤로(1H,1h, 2H, 2H - 퍼플루오르옥실)실란, 1H,1H,2H,2H-퍼플로로옥실에톡실실란, 헵타데카플루오르 - 1, 1, 2, 2 - 테트라하이드로데실트리클로로실란, 트리데카플루오르 - 1, 1, 2, 2 - 테트라하이드로옥틸트리클로로실란, 및 1H,1H,2H,2H- 퍼플루오르옥틸트리에톡시실란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제2 화합물은 아민기가 포함된 실란계 화합물인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 아민기가 포함된 실란계 화합물은 아미노프로필트리에톡시실란3-아미노프로필에톡시디메틸실란, 3-아미노프로필다이에톡시메틸실란및 3-[2-(2-아미노에틸아미노)에틸아미노]-트리에톡실란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 생리활성물질은 조골세포의 분화를 유도하는 물질, 혈관의 생성을 촉진하는 물질 및 조직의 재생을 촉진하는 물질 중 적어도 하나를 포함하는 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 생리활성물질은 골 형성 단백질2(Bone morephogenetic Protein 2), 혈관 내피 세포 성장인((Vascular endothelial grow factor, VEGF) 및 섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factor) 중 적어도 하나인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 생리활성물질은 카르복실(Carboxyl) 작용기 또는 아민(Amine) 작용기를 포함하는, 표면이 코팅된 인공삽입물,

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 생리활성물질은 상기 제2 화합물과 카르보디이미드(carbodiimide) 또는 아마이드(amide) 공유결합으로 연결된, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 윤활유층은 소수성 탄화 불소 계열 윤활유인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 소수성 탄화 불소 계열 윤활유는 FC-40, FC-72, PF5080, 1-브로모퍼플루오르옥탄, Vitreon, FluoroMed APF-215HP, HFE-7500, Krytox FG-40, Krytox-105, Krytox-107 및 퍼플루오로데칼린 (Perfluorodecalin) 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 표면이 코팅된 인공삽입물.

청구항 12

인공삽입물을 세척하는 제1 공정;

상기 인공삽입물 표면에 불소 작용기를 포함하는 제1 화합물 및 아민 작용기를 포함하는 제2 화합물을 증착하고, 상기 제2 화합물에 생리활성물질을 연결하는 제2 공정; 및

윤활유를 이용해 상기 인공삽입물 표면을 코팅하는 제3 공정; 을 포함하는,

인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 제1공정은 상기 인공삽입물 표면의 유기물 또는 무기물을 제거하는 단계를 포함하는, 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

청구항 14

제 12항에 있어서,

상기 제2 공정은

(i) 상기 인공삽입물 표면에 수산기(-OH)을 형성하는 단계;

(ii) 상기 인공삽입물에 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물을 처리하여 상기 인공삽입물 표면에 상기 불소 작용기를 포함하는 제1 화합물을 증착하는 단계;

(iii) 상기 인공삽입물 표면에 증착된 상기 제1 화합물의 일부를 제거하는 단계;

(iv) 상기 인공삽입물에 아민기가 포함된 실란계 화합물을 처리하여 상기 인공삽입물 표면에 상기 아민 작용기를 포함하는 제2 화합물을 증착하는 단계;

(v) 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제2 화합물에 생리활성물질을 연결하는 단계;를 포함하는, 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 (iii)단계는 상기 인공삽입물 표면에 플라즈마를 처리하여 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제1 화합물의 일부를 제거하는, 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 플라즈마는 산소 플라즈마 또는 아산화질소 플라즈마인, 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 산소 플라즈마는 30 내지 70 W의 세기를 가지는, 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

청구항 18

제14항에 있어서,

상기 (v) 단계는 상기 생리활성물질의 카르복실 작용기를 o-아실리소우레아(o-Acylisourea)로 활성화한 뒤 상기 제2 화합물과 반응하여 카르보디이미드 결합을 형성하는, 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 이하 설명하는 기술은 표면이 코팅된 인공삽입물에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 정형외과 수술에서는 삽입형 의료기기, 일명 인공삽입물이 많이 이용되고 있다. 인공삽입물은 그 감염의 인체에 삽입되어 신체의 기능일부를 대체 보조하거나 의약품을 주입하는 의료기기이다.

[0003] 예를 들어 인공삽입물은 정형외과용 골수강 내 금속정이 있다. 골수강 내 금속정은 골절 치료를 위해 이용된다. 골수강 내 금속정은 장골에 삽입하여 고정된다.

[0004] 인체내에 인공삽입물이 삽입됨에 따라 감염이나 염증이 발생할 수 있다. 이를 방지하기 위하여 의료기기 표면을 윤활유를 이용해서 코팅하는 기술이 있었다. 하지만 윤활유만으로 코팅된 인공삽입물은 조직의 재생을 방해하거나 치료효과를 감소하게 하는 문제가 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국 공개특허 제2008-0068853호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일 양상은 표면이 코팅된 인공삽입물을 제공하는 것이다.

[0007] 다른 양상은 인공삽입물의 표면을 코팅하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은 불소 작용기를 포함하는 화합물 및 아민 작용기를 포함하는 화합물이 증착 된 인공삽입물을 개발하였다. 본 발명자는 인공삽입물 표면에 증착된 아민 작용기에 생리활성물질을 연결하여 인공삽입물에 치료효과

를 부여하였다. 본 발명자는 인공삽입물 표면을 윤활유로 코팅하여 인공삽입물에 생체 부착 방지 및 방오 기능을 부여하였다. 또한 인공삽입물이 체내에 삽입되었을 때 발생할 수 있는 감염 및 염증 반응을 최소화하였다.

[0009] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0011] 본 발명의 일 양상은 표면이 코팅된 인공삽입물을 제공한다.

[0012] 상기 표면이 코팅된 인공삽입물은 불소 작용기를 포함하며 인공삽입물 표면에 증착된 제1 화합물; 아민 작용기를 포함하며 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제2 화합물; 상기 제2 화합물에 연결된 생리활성물질; 및 상기 인공삽입물 표면을 코팅하는 윤활유층; 을 포함한다.

[0013] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제1 화합물은 상기 인공삽입물의 표면 에너지를 낮출 수 있다. 표면 에너지가 낮아지면 윤활유를 통한 인공삽입물 표면을 코팅하는 효율이 높아진다. 상기 제1 화합물의 불소 작용기는 소수성 탄화 불소 계열의 윤활유와 강한 친화력을 가지기 때문이다.

[0014] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제1 화합물은 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물일 수 있다. 상기 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물은 상기 인공삽입물 표면에 있는 수산기와 공유결합할 수 있다.

[0015] 상기 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물은 트리크롤로(1H,1h, 2H, 2H - 퍼플루오르옥실)실란(Trichloro(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)silane), 1H,1H,2H,2H-퍼플로로옥실에톡실실란, 헵타데카플루오르-1,1,2,2-테 트라하이드로데실트리클로로실란, 트리데카플루오르-1,1,2,2- 테트라하이드로옥틸트리클로로실란, 및 1H,1H,2H,2H- 퍼플루오르옥틸트리에톡시실란 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0016] 본 발명의 일 실시예에서, 제2 화합물은 생리활성물질과 결합하기 위한 것일 수 있다. 제2 화합물의 아민 작용기는 생리활성물질과 공유결합 할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에서, 제2 화합물은 아민기를 포함하는 실란계 화합물일 수 있다. 상기 아민기가 포함된 실란계 화합물은 인공삽입물 표면에 있는 수산기와 결합할 수 있다.

[0018] 상기 아민기를 포함하는 실란계 화합물은 아미노프로필트리에톡시실란(Aminopropyltriethoxysilane), 3-아미노프로필에톡시디메틸실란(3-aminopropylethoxydimethylsilane), 3-아미노프로필다이에톡시메틸실란(3-aminopropyldiethoxymethylsilane) 및 3-[2-(2-아미노에틸아미노)에틸아미노]-트리에톡실란 (3-[2-(2-minoetylanmino)ethylamino]propyltrimethoxysilane) 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0019] 본 명세서에서 '생리활성물질'은 대상에게 투여된 후, 대상에게 물리적, 정신적, 생화학적, 생물학적으로 영향을 줄 수 있는 물질을 의미한다. 또는 생리활성물질은 조직의 재생 및 치료에 도움이 되는 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어 생리활성물질은 성장인자 또는 항체를 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명에서 사용되는 용어, '조직의 재생'이란 생체내 손상된 조직이 회복되는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[0021] 본 발명에서 사용되는 용어, '치료'란 생체의 질병이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[0022] 본 발명의 일 실시예에서 생리활성물질은 조골세포의 분화 또는 활성을 유도하는 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어 생리활성 물질은 골 형성 단백질 2(BMP-2, Bone Morephogenetic Protein 2)을 포함할 수 있다.

[0023] 본 발명의 일 실시예에서, 생리활성물질은 혈관의 생성을 촉진하는 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어 생리활성물질은 내피세포의 부착을 유도하여 혈관의 생성을 촉진할 수 있는 혈관내피세포 성장인자(Vascular endothelial grow factor, VEGF)을 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명의 일 실시예에서, 생리활성물질은 조직의 재생을 촉진하는 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어 생리활성물질은 섬유아세포의 부착을 유도하여 대부분의 조직의 재생을 촉진하는 섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factor)을 포함할 수 있다.

[0025] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 생리활성물질은 제2 화합물의 아민 작용기와 공유결합 할 수 있는 작용기를 포함할 수 있다. 일 구체예에서 생리활성물질은 카르복실기를 포함할 수 있다. 상기 생리활성물질의 카르복실기는 제2 화합물의 아민 작용기와 결합하여 카르보디이미드(carbodiimide) 또는 아마이드(amide) 공유결합을 형성할 수 있다. 또 다른 구체에에서 생리활성물질은 아민기를 포함할 수 있다. 생리물질이 아민기를 포함하는 경우 석신이미딜 에스테르-페닐 아자이드(Succinimidyl ester-phenyl azide, sulfo-SANPAH)를 이용해서 제2화합물의

아민 작용기에 연결할 수 있다.

[0026] 본 발명의 일 실시예에서, 윤활유층은 인공삽입물에 생체 부착 방지 및 방오 기능을 제공할 수 있다. 또한 상기 윤활유층은 인공삽입물이 체내 삽입되었을 때 발생할 수 있는 감염 및 염증 반응을 억제할 수 있다.

[0027] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 윤활유층은 점성 및 밀도 수치에 따라 생체 적합성이 뛰어난 액체를 이용할 수 있다. 특히 소수성 탄화 불소 계열 윤활유를 이용함으로써 방오 기능에 적합한 낮은 표면 에너지를 인공삽입물에 제공할 수 있다.

[0028] 상기 소수성 탄화 불소 계열 윤활유는 FC-70, Krytox-100, Krytox-103, Flutec PP6, FC-40, FC-72, PF5080, 1-브로모퍼플루오르, 옥탄, Vitreon, FluoroMed APF-215HP, HFE-7500, Krytox FG-40, Krytox-105, Krytox-107 및 퍼플루오로데칼린 (Perfluorodecalin) 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0030] 본 발명의 일 양상은 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법을 제공한다.

[0031] 상기 인공삽입물 표면을 코팅하는 방법은 인공삽입물을 세척하는 제1 공정; 상기 인공삽입물 표면에 불소 작용기를 포함하는 제1 화합물 및 아민 작용기를 포함하는 제2 화합물을 증착하고, 상기 제2 화합물에 생리활성물질을 연결하는 제2 공정; 및 윤활유를 이용해 상기 인공삽입물 표면을 코팅하는 제3 공정;을 포함한다.

[0032] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제1 공정은 인공삽입물 표면의 유기물을 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

[0033] 상기 유기물은 톨루엔(Toluene) 및 헥센 (Hexane)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0034] 유기물을 제거하기 위해서 유기물 제거 용액을 이용할 수 있다. 상기 유기물 제거 용액은 아세톤을 포함할 수 있다. 또는 상기 유기물 제거 용액은 알코올을 포함할 수 있다. 상기 알코올은 1가 알코올 및 2가 이상의 다가 알코올을 포함할 수 있다. 또한 상기 알코올은 1차 알코올, 2차 알코올, 3차 알코올을 포함할 수 있다. 예를 들어 상기 알코올은 이소프로필알콜(IPA:Isopropyl Alchol)일 수 있다.

[0035] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제1 공정은 인공삽입물 표면의 무기물을 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

[0036] 상기 무기물은 수소화합물, 산화물, 산소산, 황산염, 질산염, 탄산염, 초산염 및 금속착물으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0037] 무기물을 제거하기 위해서 무기물 제거 용액을 이용할 수 있다. 상기 무기물 제거 용액은 탈이온수(Deionized water)을 포함할 수 있다.

[0038] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제1 공정은 초음파 분산기를 이용하여 인공삽입물을 세척할 수 있다. 일 구체예로 인공삽입물을 세척 용액에 담군 뒤 초음파 분산기를 가동하여 인공삽입물을 세척할 수 있다. 상기 세척 용액은 상기 유기물 또는 무기물 세척 용액을 포함할 수 있다. 초음파 분산기를 가동하는 시간은 인공삽입물 표면을 세척할 수 있는 시간이면 충분하다. 예를 들어 세척시간은 5분, 10분, 15분, 20분, 25분 및 30분 중 어느 하나일 수 있다.

[0039] 본 발명의 일 실시예에서, 제2 공정은 (i) 내지 (v) 단계를 포함하는 공정을 포함할 수 있다.

[0040] 상기 (i)단계는 상기 인공삽입물에 수산기를 형성하는 단계일 수 있다.

[0041] 상기 수산기를 형성하기 위하여 산소 플라즈마를 처리할 수 있다. 산소 플라즈마 처리는 상온에서 진행될 수 있다.

[0042] 상기 수산기는 실란그룹과 공유결합 할 수 있다. 다시 말해 수산기는 탄화 불소 작용기 및 아민 작용기를 포함하는 실란그룹과 결합하여, 인공삽입물 표면에 불소 작용기 및 아민 작용기를 포함하는 제1 화합물 및 제2 화합물을 증착할 수 있다.

[0043] 상기 (ii)단계는 탄화 불소기가 포함된 실란계 화합물을 처리하여 상기 인공삽입물 표면에 불소 작용기를 포함하는 제1 화합물을 증착하는 단계일 수 있다. 일 구체예로 인공삽입물에 탄화 불소기를 포함하는 실란계 화합물 용액을 떨궈 제1 화합물을 증착할 수 있다. 탄화 불소기를 포함하는 실란계 화합물 용액의 양은 인공삽입물의 크기에 따라 달라질 수 있다.

[0044] 상기 (iii)단계는 상기 인공삽입물 표면에 증착된 상기 제1 화합물을 제거하는 단계일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 상기 불소 작용기는 플라즈마를 처리하여 제거될 수 있다. 상기 플라즈마는 산소 플라즈마 또는 아

산화질소 플라즈마 일 수 있다.

[0045] 상기 (iii)단계에서 상기 플라즈마 처리 세기는 조절될 필요가 있다. 플라즈마 세기가 크면 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제1 화합물이 많이 제거된다. 이에 상기 인공삽입물 표면에너지가 높아질 수 있다. 표면 에너지가 높으면 제3 공정에서 수행될 윤활유 코팅을 하기 힘들어진다. 반대로 플라즈마 세기가 작으면 상기 인공삽입물 표면에 증착된 제1 화합물이 적게 제거된다. 이에 상기 인공삽입물 표면에너지가 낮아질 수 있다. 표면 에너지가 낮으면 제3공정에서 수행될 윤활유 코팅을 하기 쉬워진다. 하지만 제2 화합물을 인공삽입물 표면에 많이 증착시키지 못한다. 따라서 생리활성물질의 결합밀도가 낮아지는 문제점이 있다. 따라서 양자의 균형을 위한 적절한 플라즈마 세기를 찾는 것이 중요하다. 일 실시예로 플라즈마는 30W 내지 70W, 40W 내지 50W, 50W 내지 60W, 60W 내지 70Ww 중 어느 하나의 세기를 가질 수 있다. 이는 후술하는 실험예 1 내지 3에서 확인할 수 있다.

[0046] 상기 (iv)단계는 아민기를 포함하는 실란계 화합물을 처리하여 상기 인공삽입물 표면에 아민 작용기를 포함하는 제2 화합물을 증착하는 단계일 수 있다. 실란계 화합물은 인공삽입물 표면의 수산기와 결합할 수 있다. 일 구체예로 인공삽입물에 아민기를 포함하는 실란계 화합물 용액을 떨궈 제2 화합물을 증착할 수 있다. 아민기를 포함하는 실란계 화합물 용액의 양은 인공삽입물의 크기에 따라 달라질 수 있다.

[0047] 상기 (v)단계는 인공삽입물 표면에 증착된 제2 화합물에 생리활성물질을 연결하는 단계일 수 있다. 예를 들어 제2 화합물의 아민 작용기와 생리활성물질에 있는 화학작용기와 공유결합하여 생리활성물질을 제2 화합물에 연결할 수 있다. 따라서 생리활성물질은 아민 작용기와 반응할 수 있는 작용기를 포함할 수 있다. 예를 들어 생리활성물질은 카르복실기(-COOH) 또는 아민기(-NH2)작용기를 포함할 수 있다.

[0048] 상기 (v)단계에서 카르보이미드(carbodiimide) 결합을 위하여 생리활성물질의 카르복실(-COOH) 작용기를 활성화시킬 수 있다. 예를 들어 카르복실 작용기를 o-아실리소우레아(o-Acylisourea)로 활성화시킨 후 아민 작용기와 반응하여 카르보디이미드(carbodiimide) 공유결합을 가능하게 할 수 있다. 상기 카르보디이미드 공유결합을 생성하기 위하여 pH을 산성으로 유지할 수 있다. 이를 위해서 버퍼를 이용할 수 있다. 상기 pH는 4내지 7, 4내지 5, 5내지 6, 6내지 7 중 어느 하나의 범위일 수 있다. 예를 들어 pH을 5.5로 유지하는 2-(N-morpholino)ethanesulfonic 버퍼 용액을 이용할 수 있다.

[0049] 상기 (v)단계에서 생리활성물질이 아민작용기를 갖는 경우, 생리활성물질의 연결을 위해서 석신이미딜 에스테르-페닐 아자이드(Succinimidyl ester-phenyl azide, sulfo-SANPAH)를 이용할 수 있다. 예를 들어 아민작용기를 포함하는 생리활성물질과 sulfo-SANPAH을 인산완충생리식염수(phosphate-buffered saline, PBS)용액에 넣어 반응한 뒤, 인공삽입물을 PBS용액에 넣고 자외선을 조사하여 생리활성물질과 인공삽입물의 아민 작용기를 연결할 수 있다.

[0050] 상기 sulfo-SANPAH와 생리활성물질을 반응하는 시간은 1시간 내지 3시간, 3시간 내지 5시간, 5시간 내지 7시간, 7시간 내지 9시간 및 9시간 내지 11시간 중 어느 하나 일 수 있다. 예를 들어 실온에서 8시간 동안 반응하게 할 수 있다. 상기 자외선의 파장은 100nm 내지 300nm, 200nm 내지 400 nm 및 300 내지 400nm 중 어느 하나 일 수 있다. 예를 들어 자외선은 365nm의 파장을 가질 수 있다. 상기 자외선을 조사하는 시간은 1분 내지 3분, 2분 내지 4분, 3분 내지 5분, 4분 내지 6분 중 어느 하나일 수 있다. 예를 들어 90초 동안 자외선을 조사할 수 있다.

[0051] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제3 공정은 인공삽입물을 윤활제 용액에 담지하여 상기 인공삽입물을 코팅하는 단계를 포함할 수 있다.

[0052] 본 명세서에서 '코팅'란 윤활제 용액을 상기 인공삽입물 표면에 바르는 과정을 의미할 수 있다.

[0053] 본 발명의 일 실시예에서, 인공삽입물을 퍼플루오로데칼린용액에 담지하여 인공삽입물 표면을 코팅할 수 있다.

발명의 효과

[0054] 이하 설명하는 기술을 이용하면 삽입형 의료기기 이용 시 발생할 수 있는 감염 및 염증 반응을 최소화할 수 있다.

[0055] 이하 설명하는 기술을 이용하면 생리활성물질결합을 통해 치료효과를 극대화할 수 있다.

[0056] 이하 설명하는 기술을 이용하면 코팅될 표면의 표면 에너지를 조절할 수 있다. 이를 통해 소수성 윤활유의 방오성능과 생리활성물질 농도의 조절이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도1은 제2 공정의 일 실시예를 보여준다.

도2는 산소 플라즈마 세기에 따른 인공삽입물 표면의 소수성 성질을 검증한 결과이다.

도3은 산소 플라즈마 세기에 따른 아민 작용기를 포함하는 제2 화합물의 증착률을 검증하기 위하여 형광실험을 한 결과이다.

도4는 인공삽입물에 제1 화합물 및 제2 화합물이 잘 증착되었는지 확인한 실험결과이다. 도4(a)는 제1 화합물만 증착된 인공삽입물의 XPS 실험결과이다. 도4(b)는 제1 화합물 및 제2 화합물이 증착된 인공삽입물의 XPS 실험결과이다. 도4(c)는 제1 화합물 및 제2 화합물을 증착 시킨 후, 제2 화합물에 생리활성물질을 연결한 인공삽입물의 XPS 실험결과이다.

도5는 본 발명에 의한 표면이 코팅된 인공삽입물의 혈액 부착 방지 성능을 2개의 대조군(Bare, LIS)과 비교한 결과이다.

도6은 본 발명에 의한 표면이 코팅된 인공삽입물의 단백질 부착 성능을 대조군(Bare, LIS)과 비교한 결과이다.

도7은 본 발명에 의한 표면이 코팅된 인공삽입물의 향균특성을 대조군(Bare, LIS)과 비교한 결과이다. 도7(a)는 시간에 따라 인공삽입물 표면에 박테리아 부착에 의한 생체막이 형성되었는지 확인한 실험결과이다. 도7(b)는 인공삽입물 표면에 생성된 콜로니의 개수를 확인한 실험결과이다.

도8은 본 발명에 의한 표면이 코팅된 인공삽입물의 조골세포 부착 유도 성능을 대조군(Bare, LIS)와 비교한 결과이다. 도8(a)는 인공삽입물 표면에 부착된 조골세포를 형광촬영한 영상이다. 도8(b)는 시간에 따라 인공삽입물 표면에 부착된 조골세포가 차지하는 영역의 비율을 보여준다.

도9는 본 발명에 의한 표면이 코팅된 인공삽입물의 조골세포 부착 유도 성능을 대조군(Bare, LIS)와 비교한 결과이다. 도9(a)는 짧은 기간(7일 14일)동안 조골세포의 부착 유도 성능을 평가한 결과이다. 도9(b)는 긴 시간(21일, 28일)동안 조골세포의 부착 유도 성능을 평가한 결과이다. 도9(c)는 긴 시간(21일, 28일)동안에 유도된 조골세포를 촬영한 영상이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 이하 본 발명을 실시예 및 실험예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본발명의 범위가 이들 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다

[0060] [실시예1] - 제1 공정의 실시예

[0061] 인공삽입물을 아세톤(Acetone)을 포함하는 유기용액에 넣어 초음파 세척기를 통해 15분 동안 세척한다. 이를 통해 인공삽입물 표면의 톨루엔(Toluene), 헥센 (Hexane)을 포함한 유기물질을 제거한다.

[0062] 이후 인공삽입물을 알코올(alcohol) 또는 이소프로필 알코올 (isopropyl alcohol, IPA)에 넣어 초음파 세척기를 통해 15분 동안 세척할 수 있다. 이를 통해 인공삽입물에서 유기용액을 제거한다.

[0063] 마지막으로 인공삽입물을 무기 용매(Deionized water)에 넣어 초음파 세척기를 통해 15분 동안 세척한다. 이를 통해 인공삽입물 표면에 남아있는 극성 무기물을 제거한다.

[0065] [실시예2] - 제2공정의 실시예

[0066] (i)단계: 산소 플라즈마 처리(70 W, 2분)를 통해 인공삽입물 표면에 수산기(-OH)를 형성한다.

[0067] (ii)단계; 인공삽입물을 실온, 데시케이터 내, -0.08 MPa 기압 조건에서 Trichloro(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)silane을 포함하는 용액 200ul와 2시간동안 둔다. 이를 통해 인공삽입위에 불소 작용기를 형성시킬 수 있다. 이후 인공삽입물을 데시케이터에서 꺼내어 60 ° C조건에 12시간 동안 둔다. 이후 인공삽입물을 Deionized water에 넣고 초음파 분사기를 이용해 5분동안 세척한다. 이를 통해 인공삽입물 표면위에 공유결합으로 증착되지 아니한 Trichloro(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)silane을 제거할 수 있다.

[0068] (iii)단계: 인공삽입물에 산소플라즈마를 처리한다. 이를 통해 인공삽입물 표면에 불소 작용기를 부분적으로 제거할 수 있다. 산소 플라즈마 세기는 표면 에너지만큼 조절이 가능하다(10~70W). 산소 플라즈마 처리 시간은 인공삽입물의 크기에 따라 달라질 수 있다. 본 실시예에서는 5초동안 처리하였다.

[0069] (iv)단계: 이후 인공삽입물을 실온, 데시케이터내, -0.08Mpa 기압 조건에서 3-Aminopropyltriethoxysilane을 포함하는 용액 200ul와 2시간동안 둔다. 이를 통해 인공삽입물 위에 아민 작용기를 형성시킬 수 있다. 이후 인공삽입물을 데시케이터에서 꺼내어 60 ° C조건에 12시간동안 둔다. 이후 인공삽입물을 Deionized water에 넣고 초음파 분사기를 이용해 5분동안 세척한다. 이를 통해 인공삽입물 표면위에 공유결합으로 증착되지 아니한 Aminopropyltriethoxysilane을 제거할 수 있다.

[0070] (v) 단계: 생리활성물질을 pH 5.5의 2-(N-morpholino)ethane sulfonic 버퍼 용액에 넣는다. 이는 카르보디이미드 화학 결합을 일으키기 위한 pH유지를 위함이다. 이후 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) 와 N-Hydroxysuccinimide을 섞인 용액에 넣어 준다. 이후 인공삽입물을 위 용액에 실온에 12시간 동안 담궈둔다. 이후 2-(N-morpholino)ethane sulfonic 버퍼 용액으로 표면을 약하게 세척한다.

[0072] [실시예3] - 제3 공정의 실시예

[0073] 인공삽입물을 소수성 탄화 불소 계열 윤활유에 침지한다. 이후 실온에서 5분간 기울여 과도한 양의 윤활유를 제거할 수 있다. 윤활유는 FC-70, Krytox-100, Krytox-103, Flutec PP6, FC-40, FC-72, PF5080, 1 - 브로모퍼플루오르, 옥탄, Vitreon, FluoroMed APF-215HP, HFE-7500, Krytox FG-40, Krytox-105, Krytox-107 및 퍼플루오로데칼린 (Perfluorodecalin) 중 적어도 하나의 군을 포함할 수 있다

[0075] [실험예1] - 제2공정 (iii)단계에서 2차 플라즈마 세기에 따른 소수성 성질 검증

[0076] 도2는 제2공정 (iii)단계에서 플라즈마 세기를 얼마나 주었는지에 따라 인공삽입물의 소수성 성질을 분석한 실험예이다. 소수성 성질을 파악하기 위해 물 접촉각(Water Contact Angle) 측정이 이용되었다. 실험결과 일반 티타늄기판(Bare)의 물 접촉각은 가장 낮아 소수성이 가장 낮은 것을 확인할 수 있다. 반면 탄화 불소 실란만 증착 된 기판(TPFS)의 물 접촉각이 가장 커 소수성이 가장 큰 것을 확인할 수 있다. 표면에 탄화 불소 실란 및 아민 실란이 증착된 기판은 산소 플라즈마 세기가 강할수록 물 접촉각이 작아져 소수성이 작아지는 것을 확인할 수 있다. 다시 말해 산소 플라즈마 세기가 강할수록 물 접촉각이 작아지며 소수성이 작아지는 것은 확인할 수 있다. 이를 통해 산소 플라즈마 세기가 강할수록 표면 에너지가 높아지는 것을 확인할 수 있다. 따라서 생체 물질 부착 방지를 위한 표면에너지 정도를 조절하는 것이 가능하다는 것을 보여준다.

[0078] [실험예2] - 제2공정 (iii)단계에서 2차 플라즈마 세기에 따른 아민 작용기 증착률 검증

[0079] 도3은 상기 제2공정 (iii)단계에서 산소 플라즈마 세기를 얼마나 주었는지에 따라 인공삽입물에 아민 작용기 증착률이 어떠한지를 확인한 실험예이다. 아미노실란에 플루오레세인이소티오시안산염(Fluorescein isothiocyanate, FITC) 형광물질을 결합시켜, 형광 이미지를 통해 2차 플라즈마 세기에 따른 아민 작용기의 증착율을 확인한 것이다. 플라즈마 세기가 30 W 이상 부터 아민 작용기가 전면적에 고르게 증착되는 것을 확인할 수 있다. 2차 플라즈마 세기 조절을 통해, 불소 작용기와 아민 작용기의 비율을 조절하여, 소수성 및 약물결합 능력 간의 비율을 조절할 수 있다는 것을 확인할 수 있다.

[0081] [실험예3] - 불소 작용기 및 아민 작용기 증착 검증

[0082] 도4는 XPS(X-ray Photoelectron Spectroscopy)을 이용하여 화학 작용기 증착을 검증한 실험예이다. 불소 실란만으로 증착된 인공삽입물(도4 (a)), 불소 실란과 아미노산 실란이 혼합증착된 인공삽입물(도4 (b)) 및 생리활성물질이 결합된 인공삽입물(도4 (c))의 표면을 XPS을 이용해 분석한 결과이다. 각각의 물질이 잘 증착된 것을 확인할 수 있다.

[0084] [실험예4] - 혈액 부착 방지 성능 평가

[0085] 도5는 혈액 부착 방지 성능을 평가한 결과를 보여준다. 일반 티타늄기판(Bare)은 혈액을 흡착하는 것을 확인할 수 있다. 따라서 혈액은 미끄러지지 아니한다. 반면 실시예에 따른 코팅기술이 적용된 기판(BILS)는 혈액이 흡착하지 아니하였다. 따라서 혈액은 미끄러 지는 것을 확인할 수 있다.

[0087] [실험예5] - 단백질 부착 방지 성능 평가

[0088] 도6은 단백질 부착 방지 성능을 평가한 결과를 보여준다. 상기 단백질은 면역 관련 단백질(피브리노젠, 알부민)을 포함한다. 일반 티타늄기판(Bare)은 단백질을 잘 부착하는 것을 확인할 수 있다. 즉 일반 티타늄 기판(Bare)는 단백질 부착에 취약한 것을 확인할 수 있다. 불소 작용기만을 증착 한 뒤 윤활유 코팅한 기판(LIS)은 단백질을 거의 부착하지 아니한다. 실시예에 따른 코팅 방법이 적용된 기판(BILS)도 단백질을 거의 부착하지 아니하는 것을 확인할 수 있다.

[0090] [실험예6] - 향균 특성 평가

[0091] 도7는 기판의 향균 특성을 평가한 실험예이다. 기판에 생체막이 잘 형성되는 지를 기준으로 향균 특성을 평가하였다. 일반 티타늄기판(Bare)에는 생체 막이 쉽게 생성된다. 즉 일반 티타늄 기판(Bare)는 박테리아 부착에 취약하다. 반면 불소 작용기만을 증착 한 뒤 윤활유로 코팅한 기판(Lis)에는 생체막이 형성되지 않는 것을 확인할 수 있다. 전술한 실시예에 따른 코팅 방법이 적용된 기판(BILS)에는 전술한 윤활유만으로 코팅한 기판만큼 생체막이 잘 생성하지 못하였다.

[0093] [실험예7] - 조골세포 부착 및 분화 유도 성능 평가1

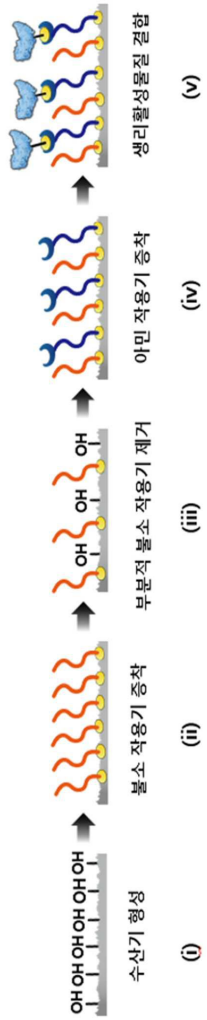
[0094] 도8는 조골세포 부착 유도 성능 평가한 실험예이다. 일반 티타늄기판(Bare) 또는 전술한 실시예에 따른 코팅 방법이 적용된 기판(BILS)에는 조골세포가 잘 부착되었다. 전술한 코팅기술이 적용된 기판은 조골세포의 유도를 위한 생리활성물질이 결합되어 있다. 생리활성물질은 골 형성 단백질2(BMP-2, Bone morephogenetic)이다. 골 형성 단백질 2는 BMP-2 수용체를 지니는 조골세포의 부착을 촉진한다. 불소 작용기만을 증착 한 뒤 윤활유로 코팅한 기판(Lis)은 조골세포 부착이 전혀 되지 않는 것을 확인할 수 있다. 전술한 코팅기술이 적용된 기판(BILS)는 조골세포의 부착을 잘하는 것을 보여준다.

[0097] [실험예8] - 조골세포 부착 및 분화 유도 성능 평가2

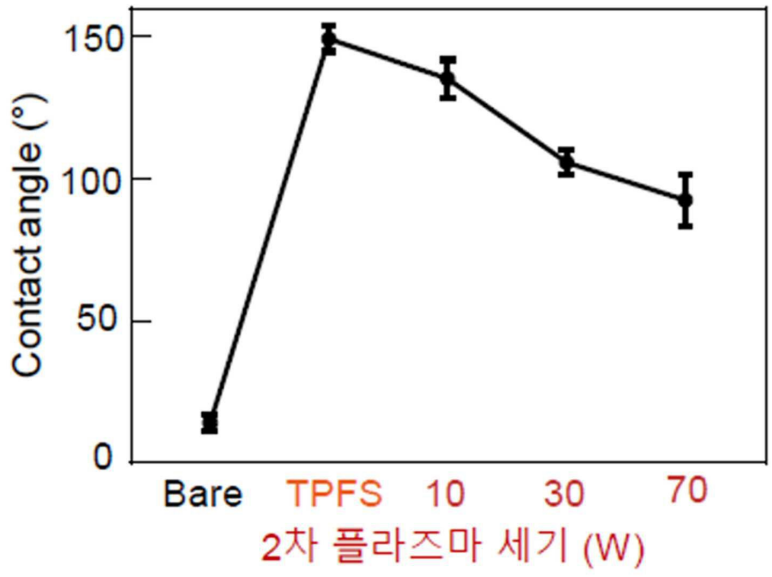
[0098] 도9는 조골세포 분화 유도 성능을 확인한 실험예이다. 조골세포의 분화 유도 성능을 평가하기 위하여 생리활성물질로 골 형성 단백질 2(BMP-2)을 이용하였다. 마커는 Alkaline phosphatase와 Calcium가 이용되었다. Alkaline phosphatase는 검정용 키트를 이용하였으며, Calcium은 Alizarin red S를 통해 염색하여 검정되었다. 일반 티타늄기판(Bare)은 조골세포의 분화를 유도하는 것을 확인할 수 있다. 본 발명의 표면이 코팅된 인공삽입물(BILS)은 표면이 코팅되어 있음에도 조골세포의 분화를 잘 유도하는 것을 확인할 수 있다. 반면 불소 작용기만을 증착 한 뒤 윤활유로 코팅한 기판(Lis)은 조골세포의 분화를 잘 유도하지 못하는 것을 확인할 수 있다. 전술한 코팅기술이 적용된 기판(BILS)는 윤활유가 코팅되어 있음에도 조골세포의 분화를 잘 유도하는 것을 확인할 수 있다.

도면

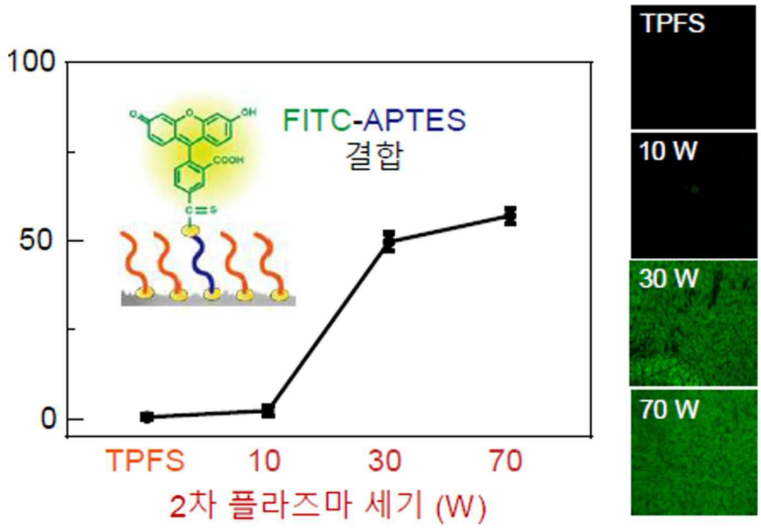
도면1


OH OH OH OH OH OH
수산기 형성
(i)
불소 작용기 증착
(ii)
부분적 불소 작용기 제거
(iii)
아민 작용기 증착
(iv)
생리활성물질 결합
(v)

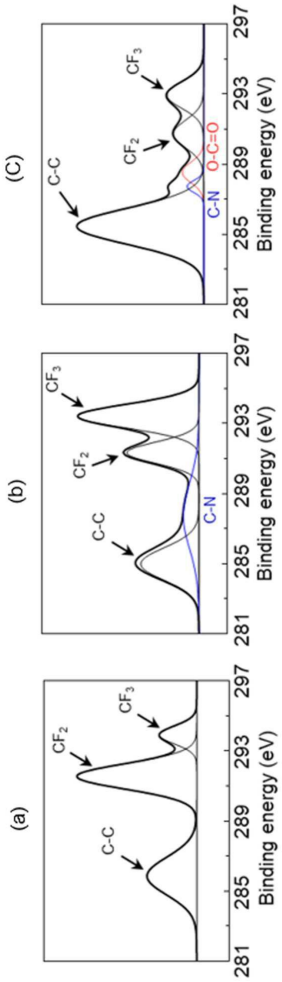
도면2


150
100
50
0
Contact angle (°)
Bare
TPFS
10
30
70
2차 플라즈마 세기 (W)

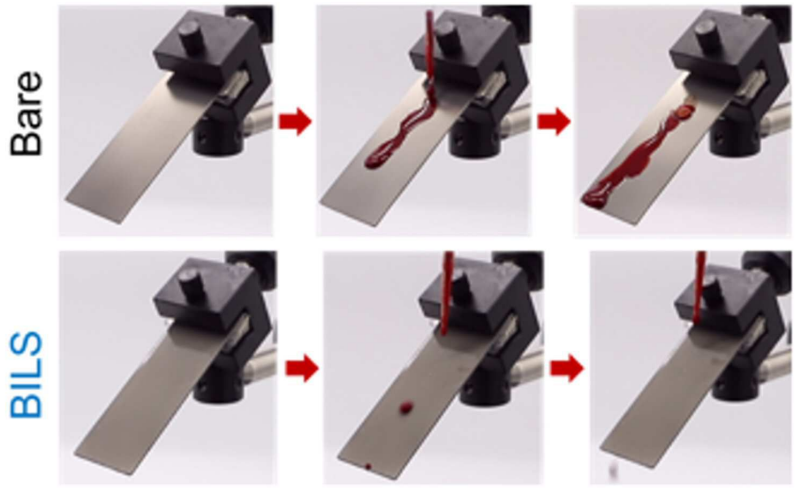
도면3


100
50
0
FITC-APTES
결합
TPFS
10
30
70
2차 플라즈마 세기 (W)
TPFS
10 W
30 W
70 W

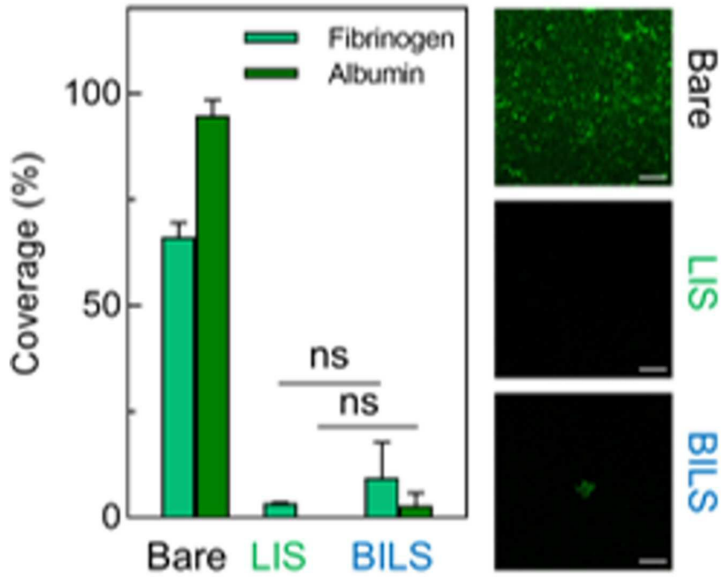
도면4


(c)
C-C
CF2
CF3
C-N
O-C=O
Binding energy (eV)
281
285
289
293
297
(b)
C-C
CF2
CF3
C-N
Binding energy (eV)
(a)
C-C
CF2
CF3
Binding energy (eV)

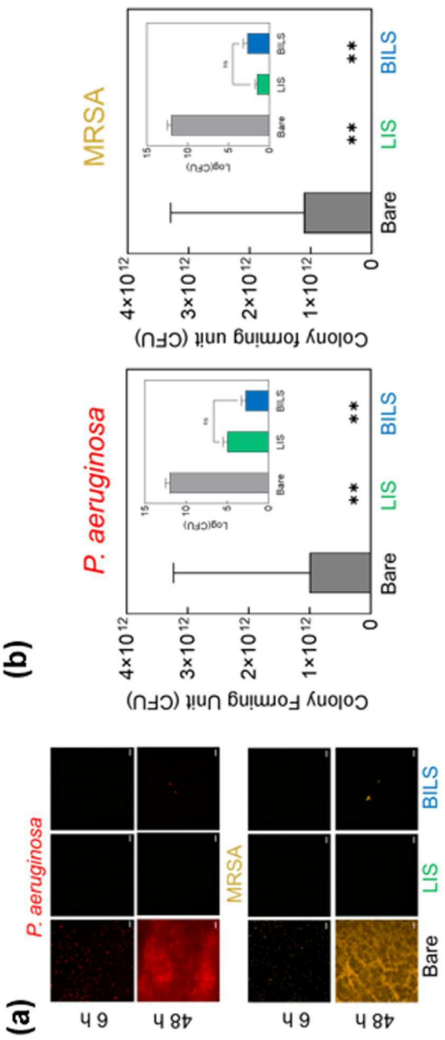
도면5


Bare
BILS

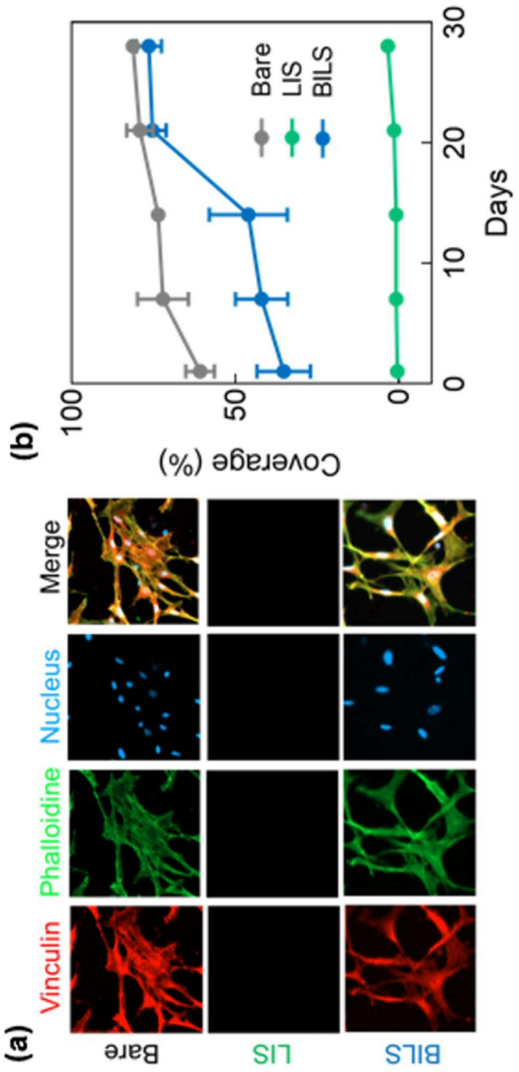
도면6


Fibrinogen
Albumin
Coverage (%)
100
50
0
ns
ns
Bare
LIS
BILS
Bare
LIS
BILS

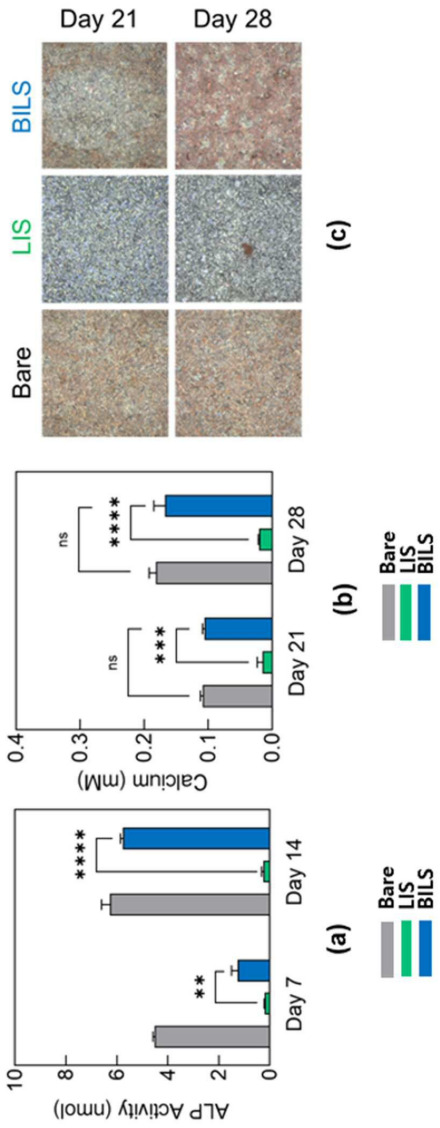
도면7


(a)
P. aeruginosa
MRSA
6 h
48 h
Bare
LIS
BILS
(b)
P. aeruginosa
MRSA
Colony Forming Unit (CFU)
Colony forming unit (CFU)
4×10^12
3×10^12
2×10^12
1×10^12
0
Bare
LIS
BILS
**
Log(CFU)
15
10
5
0

도면8


(a)
Vinculin
Phalloidine
Nucleus
Merge
Bare
LIS
BILS
(b)
Coverage (%)
100
50
0
0
10
20
30
Days
Bare
LIS
BILS

도면9


Day 21
Day 28
BILS
LIS
Bare
(c)
Calcium (mM)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
ns
***
ns
****
Day 21
Day 28
(b)
Bare
LIS
BILS
ALP Activity (nmol)
0
2
4
6
8
10
**
****
Day 7
Day 14
(a)
Bare
LIS
BILS