

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0123402 (43) 공개일자 2013년11월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61L 24/06 (2006.01) A61L 27/16 (2006.01) A61L 27/46 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)		(71) 출원인 테크레스 에스.피.에이. 이탈리아 37066 소마캄파냐(브이알) 비아 아. 도리아 6
(21) 출원번호 10-2013-7014680 (22) 출원일자(국제) 2010년12월14일 심사청구일자 없음		(72) 발명자 파치올리 조반니 이탈리아 아이-37066 숨마캄파냐 (베로나) 비아 아 도리아 6 테크레스 에스.피.에이.
(85) 번역문제출일자 2013년06월07일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2010/055815 (87) 국제공개번호 WO 2012/080782 국제공개일자 2012년06월21일		소피아티 렌조 이탈리아 아이-37066 숨마캄파냐 (베로나) 비아 아 도리아 6 테크레스 에스.피.에이.
전체 청구항 수 : 총 24 항		(74) 대리인 제일특허법인
(54) 발명의 명칭 생체적합물질 및 그의 실현 방법		

(57) 요약

약물 전달 시스템으로서 또는 이격자로서 또는 골격 대체물로서 유용한, 예를 들어 골 소강을 충전시키거나 골 조직의 손상된 부분을 대체하거나, 또는 다양한 유형의 보철을 고정시키거나, 또는 골다공증 등과 같은 질병에 의해 약해진 뼈를 두껍게 하는데 유용한, 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분 및 용해성 성분을 포함하는 생체적합성 다공성 복합체 생체적합물질로서, 이때 상기 용해성 성분이 상기 생체적합물질에 의해 차지된 전체 부피에서 기계적 지지 특성 및 골유도성 및 골전도성 특성을 갖도록 분말 및 과립 또는 다른 유사한 응집체의 형태로 존재하는 생체적합물질; 및 상기 생체적합물질을 수득하는 방법.

특허청구의 범위

청구항 1

약물 전달 시스템으로서 또는 이격자(spacer)로서 또는 골격 대체물로서 유용한, 예를 들어 골 소강을 충전시키거나 골 조직의 손상된 부분을 대체하거나, 또는 다양한 유형의 보철을 고정시키거나, 또는 골다공증 등과 같은 질병에 의해 약해진 뼈를 두껍게 하는데 유용한, 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분 및 용해성 성분을 포함하는 생체적합성 다공성 복합체 생체적합물질(biomaterial)로서,

상기 용해성 성분이 상기 생체적합물질에 의해 차지된 전체 부피에서 기계적 지지 특성 및 골유도성(osteoinductive) 및 골전도성(osteoconductive) 특성을 갖도록 분말 및 과립 또는 다른 유사한 응집체의 형태로 존재함을 특징으로 하는, 생체적합물질.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

구조 기질을 형성하기에 적합한 성분이, 중합체성 성분, 및/또는 순수한 금속 성분, 및/또는 합금 및/또는 세라믹 성분을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 성분들을 포함하는, 생체적합물질.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

용해성 성분이 칼슘 바이오세라믹 무기 물질, 예를 들어 트라이칼슘 포스페이트 및/또는 칼슘 설페이트(CS) 및/또는 칼슘 카보네이트(CC)를 포함하고/하거나,

상기 용해성 성분이, 용해성 및 생체적합성이 제공된 다른 무기 염, 예를 들어 염화 나트륨, 염화 칼륨, 또는 마그네슘 및 알루미늄 염을 포함하고/하거나,

상기 용해성 성분이 용해성 유기 물질, 예를 들어 폴리사카라이드, 예를 들어 락토스, 및/또는 예를 들어 탄수화물, 예를 들어 아미드를 포함하는,

생체적합물질.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 성분이 분말 형태로 100 마이크론 미만의 치수를 갖는, 생체적합물질.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 성분이 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태로 100 마이크론 초과와 1000 마이크론 이하의 치수를 갖는, 생체적합물질.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 성분이 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태로 200 내지 500 마이크론 사이에 포함된 치수를 갖는, 생체적합물질.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 물질이, 생물학적 액체 및/또는 물과 접촉하여 용해 시, 다공을 구성하는 빈 공간들의 형성을 결정하는, 생체적합물질.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 물질이 분말 형태로 용해 시, 100 마이크론 미만의 치수를 갖는 미세공동에 의해 형성되는 다공을 구성하는 빈 공간들의 형성을 결정하는, 생체적합물질.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 물질이 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태로 용해 시, 100 마이크론 초과와 치수를 갖고/갖거나 실질적으로 구형인 거대공동에 의해 형성되는 다공을 구성하는 빈 공간들의 형성을 결정하는, 생체적합물질.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

생체적합물질이 방사선 불투과성 물질, 예를 들어 황산 바륨 및/또는 다른 공지된 방사선 불투과성 물질을 포함하는, 생체적합물질.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분이 유체 또는 고체 형태인, 생체적합물질.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 유체 형태로 포함하는 생체적합물질이 주사 가능한 것인, 생체적합물질.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 고체 형태로 포함하는 생체적합물질이 통상적인 정형외과 장비를 통해 쉽게 치수 조절될 수 있는 예비형성물인, 생체적합물질.

청구항 14

약물 전달 시스템으로서 또는 이격자로서 또는 골격 대체물로서 유용한, 예를 들어 골 소강을 충전시키거나 골 조직의 손상된 부분을 대체하거나, 또는 다양한 유형의 보철을 고정시키거나, 또는 골다공증 등과 같은 질병에 의해 약해진 뼈를 두껍게 하는데 유용한 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 생체적합물질의 수득 방법으로서,

다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 제공하는 단계,

분말 및 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태의 용해성 성분을 제공하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 제공하는 단계를, 중합체성 성분, 및/또는 순수한 금속 성분, 및/또는 합금 및/또는 세라믹 성분을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 성분들을 제공함으로써 달성하는, 방법.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

분말 및 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태로 용해성 성분을 제공하는 단계를, 칼슘 바이오세라믹 무기 물질, 예를 들어 트라이칼슘 포스페이트 및/또는 칼슘 설페이트(CS) 및/또는 칼슘 카보네이트(CC)를 제공함으로써 달성하고/하거나,

상기 용해성 성분이 용해성 및 생체적합성이 제공된 다른 무기 염, 예를 들어 염화 나트륨, 염화 칼륨, 또는 마그네슘 및 알루미늄 염을 포함하고/하거나,

상기 용해성 성분이 용해성 유기 물질, 예를 들어 폴리사카라이드, 예를 들어 락토스, 및/또는 예를 들어 탄수화물, 예를 들어 아미드를 포함하는, 방법.

청구항 17

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

용해성 성분을 제공하는 단계를, 100 마이크론 미만의 치수를 갖는 분말 형태, 및 100 마이크론 초과와 200 내지 500 마이크론 사이에 포함된 치수를 갖는 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태의 물질을 제공함으로써 달성하는, 방법.

청구항 18

제 14 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분 및 용해성 성분을 혼합하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 19

제 14 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

생체적합물질의 열 중합 또는 고형화 또는 열 소결의 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

제 14 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

생체적합물질을 생물학적 액체 및/또는 물과 접촉하여 배열하는 단계,

용해성 성분을 용해 및/또는 가용화시키는 단계,

상기 용해된 용해성 성분을 제거하여 후속으로 미세공동 및 거대공동으로 구성되는 다공을 형성하는 빈 공간을 제공하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 21

제 14 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

방사선 불투과성 물질, 예를 들어 황산 바륨 및/또는 다른 공지된 방사선 불투과성 물질을 생체적합물질에 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 22

제 14 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

가능하게는 약물 기능을 갖는 화학 활성 성분들을 생체적합물질에 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

첨가 단계가 활성 성분들을 고체 분말 형태로 도입시킴을 포함하는, 방법.

청구항 24

제 22 항에 있어서,

첨가 단계가 활성 성분들을 수용액 상태로 도입시킴을 포함하는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 접촉하는 생물학적 시스템과의 높은 통합 특성, 생체유도성(bioinductivity) 및 생체전도성(bioconductivity) 특성을 갖는, 의학 분야에 유용한 생체적합물질에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 또한 접촉하는 생물학적 시스템과의 높은 통합 특성, 생체유도성 및 생체전도성 특성을 갖는 생체적합물질을 수득하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 보철의 고정을 위해서 또는 골격 대체물로서 실질적으로 사용되는 세라믹 및/또는 중합체성 생체적합물질들은 현재 생체적합물질, 특히 다양한 기원 및 유형의 공동 또는 골 소강을 충전하기 위해서 정형외과 및 외과 분야에 사용될 수 있는 생체적합물질의 분야에 가장 통상적으로 사용된다.

[0004] 상기와 같은 중합체성 생체적합물질은 예를 들어 아크릴 골(bone) 시멘트, 가능하게는 폴리메틸메트아크릴레이트(PMMA) 및 메틸메트아크릴레이트(MMA)로 제조된 것, 및 흡수성 시멘트를 포함하며, 상기 흡수성 시멘트는 수행에 필요한 지지 기능이 시간이 지남에 따라 제한되는 경우에 사용된다.

[0005] 세라믹 생체적합물질은 대개 강한 결합에 의해 함께 접합되는 일련의 정렬된 요소들에 의해 구성되는 다결정성 집합체이다. 상기와 같은 세라믹 생체적합물질은 생체활성일 수 있다, 즉 생물학적 조직에서, 상기 생체적합물질/생물학적 조직 접촉면 상에 화학적 및 물리적 과정이 발생할 때 반응을 유도할 수 있다.

[0006] 활성 세라믹 생체적합물질은 예를 들어 칼슘 포스페이트 염(CPC)을 포함하며, 이 중에서 가장 통상적으로 사용되는 것은 하이드록시아파타이트(HA), 알파-트라이칼슘 포스페이트(α -TCP) 및 베타-트라이칼슘 포스페이트(β -TCP)이며, 이들 화합물은 높은 생체적합성 및 이상적인 생체전도성을 갖는다.

[0007] 그러나, 상기와 같은 물질들은 일부 단점들을 나타낸다.

[0008] 아크릴 시멘트는 심지어 20년이 경과함에도 기능성 임플란트를 보증하는 최적의 기계적 수행성능을 갖는다. 그러나, 상기 시멘트는 골 조직과 화학적 결합을 발생시키지 못하고 그의 기계적 저항성은 본질적으로 보철과 뼈의 접촉면 상에서의 마찰을 기본으로 하며, 또한 상기 시멘트는 흡수될 수 없다.

[0009] 칼슘 포스페이트 시멘트는, 생체적합성이고 적어도 부분적으로 흡수성이지만, 불량한 기계적 저항성을 나타낸다.

[0010] 소정의 다공성을 갖고 설계되고 미리 측정된 생체적합성 중합체성/세라믹 복합체 물질의 제조 방법이 또한 공지되어 있다.

[0011] 상기와 같은 방법은 수중의 세라믹 생체적합물질의 현탁액을 제조하는 첫 번째 단계, 상기 현탁액으로부터 목적하는 양의 물을 함유하는 세라믹 생체적합물질의 컴팩트를 수득하는 두 번째 단계, 및 상기와 같은 컴팩트를 중합체성 물질 및/또는 액체 단량체와 혼합하는 세 번째 단계를 포함한다.

[0012] 상기 언급한 방법으로부터 수득한 복합체 물질뿐만 아니라 중합체성 기질 및 제조 단계의 후속 단계에서 용해될 수 있는 입자, 예를 들어 칼슘 포스페이트를 기본으로 하는 다른 생체적합물질은, 예를 들어 칼슘 포스페이트의 생체적합성 및 흡수성과 중합체성 시멘트의 기계적 저항성의 특성들을 겸비한다.

[0013] 그러나, 상기와 같은 물질을 수득하기 위한 방법들은 대단히 복잡하고 어려우며, 지금까지 어떠한 상업적인 제품도 이끌어내지 못하고 있다. 또한 상기 중합체성/세라믹 물질은 잠재적으로 골유도성 및 골전도성이지만, 오히려 상기 물질의 가장 바깥의 표면 영역에서만 골 정착을 허용하며 상기 뼈의 완전한 심부 정착은 획득할 수 없다.

[0014] 적합한 다공성을 갖는 생체적합물질은, 중요한 골 조직 중에 배열될 때, 오직 상기 생체적합물질 중의 공동이 100 마이크로미터 초과인 치수를 갖는 경우에만 상기와 같은 조직에 의해 침범된다.

[0015] 반대로, 비-다공성 생체적합물질은 골 조직 중에 배열될 때, 섬유성 외피라 지칭되는 섬유성 조직 커버가 상기

생체적합물질과 골 조직 사이의 접촉면에서 발생한다.

- [0016] 상기와 같은 섬유성 외피의 형성은 상기 생체적합물질을 상기 뼈로부터 격리시키고 상기 뼈의 통합 및 재생을 방지하며, 따라서 상기 외피의 형성은, 또한 상기와 같은 방식에서 상기와 같은 외피가 상기 시멘트와 뼈 사이의 차단 또는 불연속성을 구성하고 높은 기계적 하중이 실패 가능성을 방해한다는 사실로 인해, 유해하다.
- [0017] 상기와 같은 섬유성 외피의 발생을 반격하기 위한 시도로, 가장 표준적인 과정은 골 조직의 새로운 형성을 수용하기에 적합한 표면 공동을 갖는 생체적합물질을 사용하는 것이다. 상기 새롭게 형성된 뼈를 상기와 같은 다공에 이식하여 상기 생체적합물질과 골 조직 간의 부착을 개선시킨다.
- [0018] 그러나, 현재 사용되고 상기에 개시된 방법들은 확산된 다공이 100 마이크론 초과인 공동을 갖지 못한다는 사실로 인해, 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 기대되는 조직 재생 및 이식을 달성하지 못했다.
- [0019] 예를 들어, 일부 물질, 예를 들어 세라믹 물질은, 200 내지 500 마이크론 사이에 포함되는 치수를 갖는 큰 상호연통 공동에 의해 부여된 충분히 확산된 다공으로 인해 상기 물질 내부에서 조직 재생을 획득할 수 있지만, 기계적 저항성에 손해를 입힌다.
- [0020] 따라서, 상기와 같은 생체적합물질의 사용은 직접적인 하중을 가하지 않는 골 충전제로 제한된다. 실제로, 상기와 같은 물질은 두개골 보철로서 사용되나, 충격이나 하중이 가해지는 경우, 심지어 인체의 상기와 같은 부위에서 요구되는 적합한 저항 특성의 보증 없이 파괴될 수 있다.
- [0021] 앞서 기술된 생체적합물질들은 상기와 같은 조직 성장을 지지하고 가능하게는 촉진하기에 적합한 모든 요건들을 충족시키지 못한다.

발명의 내용

- [0022] 따라서, 정형외과 분야, 치과 분야 등에 사용하기 위해, 양호한 기계적 저항성을 가짐과 동시에, 접촉하게 되는 조직의 재생을 허용할 수 있는 생체적합물질이 필요하다. 상기와 같은 조직은 특히 골 조직이다.
- [0023] 실제로, 조직 재생은, 앞서 기재된 바와 같이, 상기 생체적합물질에 의해 부여되는 적합한 지지체를 필요로 하며, 재생시키려는 조직에 대해 전도성과 유도성 특성을 가질 것을 필요로 한다.
- [0024] 상기와 같은 기술적 과제 내에서, 본 발명은 조직 내에 또는 전신 수준에서 부작용을 발생시키지 않으면서 유기 조직과 접촉시키기에 적합한 생체적합물질을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 목적은 생체유도성 및 생체전도성 특성, 특히 골유도성 및 골전도성을 갖는 생체적합물질을 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 추가의 목적은 양호한 기계적 저항성 특성을 보증하는 동시에, 접촉하게 되는 유기 조직의, 생체적합물질 내에서의, 정착을 허용하기에 적합한 상기 생체적합물질을 제공하는 것이다.
- [0027] 이들 및 다른 목적들은 첨부된 청구의 범위의 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 생체적합물질에 의해 모두 달성된다.
- [0028] 상기와 같은 기술적 분야 내에서, 조직 내에 또는 전신 수준에서 부작용을 발생시키지 않으면서 유기 조직과 접촉시키기에 적합한 생체적합물질을 수득하는 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적을 구성한다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 목적은 생체유도성 및 생체전도성 특성, 특히 골유도성 및 골전도성을 갖는 생체적합물질의 수득 방법을 제공하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적은 양호한 기계적 저항성 특성을 보증하는 동시에, 접촉하게 되는 유기 조직의, 생체적합물질 내에서의, 정착을 허용하기에 적합한 상기 생체적합물질의 수득 방법을 제공하는 것이다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 목적은 현재 시중에서 입수할 수 있는 물질들을 사용하여 임상의 및 전문가에 의해 쉽게 달성될 수 있는 방법을 제공하는 것이다.
- [0032] 본 발명의 더욱 또 다른 목적은 비용이 저렴한 방법을 제공하는 것이다.
- [0033] 이들 및 다른 목적들은 첨부된 청구의 범위의 제 14 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 따른 생체적합물질의 수득 방법에 의해 달성된다.
- [0034] 본 발명에 따른 생체적합물질에 의해 달성되는 중요한 이점은 2 가지 이상의 버전, 즉 종래 기술에 따른 통상적

인 정형외과 장비를 통해 수행되고 실현될 수 있는 고체 형태, 또는 공지된 주사기, 블레이드 수단 등을 통해 미리계획된 환부에 주사하거나 적용할 수 있는 페이스트형 유체의 형태로 존재할 가능성을 갖는다는 것이다.

- [0035] 추가의 이점은, 임상의에 의해 보편적으로 공지되고, 사용이 훈련된, 따라서 본 발명에 따른 생체적합물질을 사용 및 적용하고자 하는 개인을 다시 훈련시킬 필요가 없는 종래 기술의 기법들을 통해 상기와 같은 생체적합물질을 적용할 수 있다는 것에 있다.
- [0036] 또 다른 이점은 통상적으로 사용되는 물질들로부터 출발하여 당해 분야의 숙련가들이 통상적으로 입수할 수 있는 장비 및 부속장비를 사용하여 하기의 발명에 따른 생체적합물질을 수득할 수 있다는 것에 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 생체적합물질의 수득 방법에 의해 얻어지는 추가의 이점은 당해 분야의 숙련가에 의해 입수할 수 있고 공지된 물질들에 적용할 수 있다는 것이다.
- [0038] 본 발명에 따른 생체적합물질의 수득 방법의 추가의 이점은 심지어 당해 분야에서 대개는 좀처럼 사용되지 않는 저렴한 물질들을 사용하여 조직 재생을 획득하는데 필요한 성질들을 부여할 수 있다는 것이다.
- [0039] 본 발명의 명세서에서, "생체적합물질"이란 용어는 임의의 유기 조직 또는 신체 기능을 증가시키거나, 치료하거나 대체할 목적으로 생물학적 시스템과 접촉할 수 있는 임의의 유형 또는 기원의 물질을 가리키는데 사용되며; "생체유도성"이란 용어는 상기와 같은 생체적합물질과 접촉하는 조직의 새로운-형성을 야기하는 상기 생체적합물질의 능력을 가리키는데 사용되고; "생체전도성"이란 용어는 상기와 같은 물질과 접촉하는 조직의 선조 세포의 정착을 허용하기에 적합하고 상기 세포의 생존 및 증식을 보증할 수 있는 적합한 지지체를 생성시키는 상기 생체적합물질의 능력을 가리키는데 사용된다.
- [0040] 본 발명에 따른 생체적합물질은 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 포함하는 생체적합성 복합체 물질이다.
- [0041] 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 상기와 같은 성분은, 상기 성분이 생체적합성인 한, 중합체성 성분, 순수한 금속 성분을 포함하거나 또는 합금 및/또는 세라믹 성분들로 제조될 수 있다.
- [0042] 본 발명에 따른 생체적합물질을 구성하는 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분은 상기 생체적합물질의 구조적 지지체를 결정하고 세라믹 물질의 기계적 특성보다 크고 전통적인 아크릴 시멘트의 기계적 특성에 필적하는 양호한 기계적 특성을 상기 물질에 부여하며, 이는 심지어 척추체(vertebral body)를 상기와 같은 생체적합물질로 충전시키는 경우에, 예를 들어 척추성형술이라 지칭되는 공지된 수술 기법에서 직접적인 하중의 적용을 허용한다. 상기와 같은 생체적합물질은 따라서 부서지기 쉽지 않다.
- [0043] 본 발명에 따른 생체적합물질은 용해성 성분을 또한 포함한다.
- [0044] 상기와 같은 용해성 성분은 칼슘 바이오세라믹 무기 물질, 예를 들어 트라이칼슘 포스페이트(TCP), 칼슘 셀레이트(CS), 및 칼슘 카보네이트(CC)로 구성될 수 있다.
- [0045] 상기와 같은 용해성 성분은 또한 용해성 및 생체적합성이 제공된 다른 무기 염들, 예를 들어 염화 나트륨, 염화 칼륨 또는 마그네슘 및 알루미늄 염으로 구성될 수 있다. 용해성 유기 물질, 예를 들어 폴리사카라이드, 예를 들어 락토스 및 탄수화물, 예를 들어 아미드가 또한 사용될 수 있다. 상기와 같은 용해성 성분은 분말 및 과립 또는 다른 유사한 응집체의 형태이다.
- [0046] 분말 형태의 상기 용해성 성분은 100 마이크론보다 실질적으로 더 작은 치수를 갖는 반면, 과립 또는 다른 유사한 응집체의 형태의 상기 용해성 성분은 100 마이크론보다 실질적으로 더 크고 바람직하게는 200 내지 500 마이크론 사이에 포함되는 치수를 갖는다.
- [0047] 본 발명에 따른 생체적합물질을 형성하는 상기 용해성 성분은 물 및/또는 다양한 유형의 액체 및/또는 생물학적 액체와 접촉 시 용해 및/또는 가용화하는 능력을 가지며; 따라서 상기 생체적합물질로부터 제거되어 상응하는 빈 공간을 남겨 서로 상호연결된 개방된 미세공동 및 거대공동 형태의 다공을 형성시키며, 이는 상기 생체적합물질 중에 존재하는 모든 공동을 상호연통하게 만든다.
- [0048] 분말 형태의 상기 용해성 성분의 용해로부터 기원하는 미세공동은, 또한 100 마이크론 미만의 치수를 갖는, 상기 구조 기질 중에 이미 존재하는 "소관계(canaliculi)"와 합해지며, 상기 소관계는 상기 미세공동과 함께, 거대공동에 수렴하거나 또는 상기 거대공동과 연결되거나 접합된다.
- [0049] 상기 미세공동 및 소관계는 그의 작은 치수로 인해, 상기 생체적합물질의 기계적 열화를 최소화하고 주위의 골

조직 중에 존재하는 생물학적 유체에 의한 모세관 침범, 및 골 성장의 촉진에 필요한 성장 인자 또는 골형성 인자의 상응하는 이동을 허용한다. 상기와 같은 인자들은, 파립 또는 다른 유사한 응집체 형태의 상기 용해성 성분으로부터 유래하고 100 마이크로미터 초과와 치수를 갖는 상기 거대공동에 까지 도달한다.

- [0050] 상기 거대공동은 실질적으로 구형일 수 있다. 상기와 같은 거대공동은 바람직하게는 200 내지 500 마이크로미터 사이에 포함된 치수를 갖는다.
- [0051] 상기 거대공동 및 미세공동은 상기 용해성 성분으로부터 수득되며 실질적으로 이들 공동은 상기와 같은 용해성 성분의 형상을 갖는다.
- [0052] 본 발명에 따른 생체적합물질은 그의 다공성 성질 및 모세관 현상을 통한 액체 흡수 능력으로 인해 유리하게는 심지어 배치 위치에서 약물로서 작용하는 활성 성분을 함유하고 이를 투여할 목적을 갖는 약물 전달 시스템으로서 사용될 수 있다.
- [0053] 상기 용해성 성분은 상기 생체적합물질 내에 균일하게 분포되며, 유사하게 미세공동 및 거대공동 형태의 다공이 상기 생체적합물질의 전체 덩어리에 걸쳐 균일하게 존재한다.
- [0054] 본 발명에 따른 생체적합물질은 가능하게는 수분 수준을, 가능하게는 물 또는 수용액의 형태로, 가변적인 백분율 수준으로 포함할 수 있다. 상기와 같은 습도를 사용하여 상기 구조 기질 중의, 앞서 개시한 "소관계"의 형성을 결정한다.
- [0055] 상기 "소관계"는 상기 용해성 성분을 부분적으로 수용할 수 있다.
- [0056] 본 발명에 따른 생체적합물질은 골 소강 또는 그의 구조적 연속성을 복원하기 위해 상기 골 소강을 충전시킬 목적을 갖는 자리에 배치될 수 있다. 그러한 구조적 연속성은 상기 생체적합물질 내 신규 골 조직의 증식으로 인해 수득된다.
- [0057] 실제로, 본 발명에 따른 생체적합물질은 상기 생체적합물질과 같은 합성 물질과 생물학적 조직을 중단 없이 접합되게 한다. 실제로, 상기와 같은 생체적합물질은 골 조직과 "합체"하여 상기 조직의 연속적이고 비-분리성인 부분으로 되며, 이는 유사한 제품들에 전형적인 불연속성을 제거한다.

도면의 간단한 설명

- [0058] 이들 및 다른 이점들은 하기의 설명 및 비제한적인 예로서 제공된 첨부된 도면들로부터 당해 분야의 숙련가들에게 더욱 분명해질 것이며, 도면에서:
 도 1은 오직 외부 다공성 부분에만 새롭게 형성된 골 조직의 성장이 존재하는 골 조직 및 종래 기술의 중합체성-세라믹 생체적합물질의 단면을 예시하고;
 도 2는 본 발명에 따른 생체적합물질의 전체 자유 부피 중에 새롭게 형성된 골 조직의 성장이 존재하는 골 조직 및 상기 생체적합물질의 단면을 예시하고;
 도 3은 본 발명에 따른 생체적합물질의 확대된 세부묘사를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0059] 출원인에 의해 수행된 실험 시험은 고체 생체적합물질 내의 골 성장을 필요에 따라 촉진시키거나 방지할 수 있음을 밝혀내었다.
- [0060] 특히, 골 재생을 촉진하기 위해서, 상기 생체적합물질은 적어도 하기 3 가지의 조건을 충족시켜야 한다:
- [0061] 1) 상기 생체적합물질은 서로 상호연결된 개방된 미세공동들로 덮여 있어야 하고, 이는 상기 생체적합물질 중에 존재하는 모든 공동을 상호연통하게 만들며; 대개 100 마이크로미터 미만인 상기 미세공동의 평균 치수는 모세관력을 통한 액체 충전을 허용하기에 충분히 작아야 한다;
- [0062] 2) 상기 생체적합물질은 또한, 100 마이크로미터를 초과하는 치수를 갖고 실질적으로 구형인 거대공동들을 함유해야 한다;
- [0063] 3) 상기 생체적합물질은 살아있는 골 조직에 의해 둘러싸여야 한다.

- [0064] 앞서 개략된 요건들중 단지 하나를 충족시키는 못하는 것은 다공성 생체적합물질 내 골 성장을 방지하기에 충분하다.
- [0065] 본 발명에 따른 생체적합물질은 상기와 같은 요건들을 충족시킨다. 실제로, 상기 생체적합물질은 상기 물질 중에서 골 재생을 촉진하고 유발시키는 것 이외에, 모세관 작용을 통해, 다양한 유형의 유체, 기상 물질 및/또는 물 또는 다른 생물학적 액체 및/또는 약제 및 약물을 흡수할 수 있는 알맞은 크기의 다공을 갖는다. 이어서 상기와 같은 생체적합물질은 상기와 같은 물질을 다시 외부로 전달하여 상기 물질을 상기 외부에서 이용할 수 있게 할 수 있다. 또한, 과립 또는 다른 유사한 응집체 중의 상기 용해성 성분 및 이어지는 거대공동이 분말 형태의 용해성 성분 및 이어지는 미세공동과 번갈아 나타난다는 사실은, 직접적인 하중이 가해질 수 있는 상기 생체적합물질의 필요한 기계적 특성을 충족시킬 수 있게 한다.
- [0066] 현재 공지된 물질에서, 상기 거대공동은 오직 상기 물질의 주변 대역 중에만 존재한다. 대신에 내부 부분은 미세공동만을 함유한다. 이는, 도 1에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 상기 물질 중에 새로운 조직에 의해 정착되지 않은, 오직 상기 사용된 물질의 주변 부분에서만 뼈(2)의 조직 침윤(1)을 결정한다.
- [0067] 대신에, 본 발명에 따른 생체적합물질(3)은, 분말 및 과립 또는 유사한 응집체 형태의 상기 용해성 성분의 상기 언급한 균일한 분포로 인해, 서로 및 미세공동과 관련된 거대공동(4)의 존재(거대공동과 미세공동은 모두 상기 생체적합물질의 표면 및 내부 부분 중에 있다)를 결정한다. 따라서, 상기 새롭게 형성된 뼈(1)의 정착은, 도 2에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 상기 생체적합물질의 한가운데 부분까지의 상기 뼈(2)의 완전한 통합에 이르는, 상기 생체적합물질의 모든 자유 대역들 상에서 발생한다.
- [0068] 도 3은 내부에 상기 용해성 성분(6)의 일부가 존재하는 "소관계"(5)가 관찰되는 생체적합물질(3)의 확대를 도시한다.
- [0069] 과학적 시험들은 본 발명에 따른 생체적합물질을 정착시키는 골 조직의 세포(초기에는 상기 골 조직의 선조세포 또는 조골세포)가 시간이 지남에 따라 골 세포, 즉 실제 고체 및 무기질화된 골 조직으로 바뀔을 보인다. 따라서, 상기 골 조직이 상기 생체적합물질 내에서 성장하고 성숙하며, 따라서 이에 의해 심부에 정착되는 세포의 올바른 성장 및 영양공급이 허용된다.
- [0070] 또한, 이전의 믿음과 상반되게, 상기 골 조직은 증식을 유발하는 보다 많은 내부 거대공동이 존재하는 경우에, 심지어 100 마이크론 미만의 치수를 갖는 공동에 의해서도 성장하는 것이 입증되었다.
- [0071] 따라서, 본 발명에 따른 생체적합물질은, 상기 생체적합물질이 차지하고 있는 전체 자유 부피의 골 재생을 허용하는 골유도성 및 골전도성 특성을 갖는 생체적합한 생체적합물질이다. 따라서, 상기 거대공동은 골 조직에 대한 "리콜(recall)"로서 작용하며, 상기 조직은 상기 거대공동에 도달하여 미세공동을 통해 이동한다. 또한 상기 미세공동은, 오직 거대공동이 존재하는 경우에만, 새롭게 형성된 골 조직으로 충전된다. 즉, 상기와 같은 거대공동이 존재하지 않는 경우에, 상기 골 조직은 상기 미세공동에 들어가지 못한다. 따라서 상호연통하는 거대공동과 함께하는 미세공동의 존재는 골유도성 및 골전도성 특성을 갖는 본 발명에 따른 생체적합물질을 획득하기 위한 필수적인 요건이다.
- [0072] 또한, 상기와 같은 유형의 상기 미세공동 및 거대공동의 존재는 또한 앞서 언급한 생체활성 특성을 이전의 불활성 물질에 부여한다.
- [0073] 상기와 같은 생체적합물질을 인간 및/또는 동물용으로, 골절된 뼈 또는 골다공증과 같은 질병 이후에 약해진 뼈에의 삽입을 위해서, 또는 골 조직의 부분적인 치료학적 외과적 제거(예를 들어 종양으로 인해)에 의해 발생한 골 소강에의 배치를 위해, 상기 뼈를 강화시키기 위해, 상기 조직이 더욱 약해지는 것을 방지하거나 감소시킬 목적으로 사용될 수 있다. 실제로, 본 발명에 따른 생체적합물질은 부근 영역에 새로운 뼈가 생성되도록 골형성을 자극한다. 상기와 같은 새로운 형성은 상기 생체적합물질의 완전한 침범까지 계속된다. 따라서 상기와 같은 생체적합물질은 기존의 뼈에 단단히 고정된 채로 유지되며, 따라서 상기 기관을 포함하여 기계적 응력을 가질 수 있는 상기 뼈의 구조적 부분으로 된다.
- [0074] 추가의 실시태양에서, 앞서 개시된 생체적합물질에 방사선 불투과성 물질, 예를 들어 황산 바륨 및/또는 다른 공지된 방사선 불투과성 물질을 첨가할 수 있다.
- [0075] 본 발명에 따른 생체적합물질은 현재 공지된 물질들에 대해 사용되는 표준 수단을 통해 주사될 수 있는 예비형성된 고체 형태 또는 유체 페이스트로 입수할 수 있는 이중 가능성을 갖는다.
- [0076] 상기 생체적합물질이 이들 2 가지 형태로 존재할 수 있다는 사실은, 상기 다공성 구조 기질을 구성하기에 적합

한 성분의, 유체 또는 사전에 고형화된 형태로 존재하는 능력에 의해 부여된다.

[0077] 유체 형태의 상기 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분은 소정의 기간 내에 고형화하는 능력을 갖는다.

[0078] 유체 페이스트의 형태에서, 상기와 같은 생체적합물질은 압출 주사기 또는 유사한 압출 수단 내로 삽입되어 예를 들어 경피적인 수단을 통해 척추골에 위치될 수 있다.

[0079] 상기 예비형성된 고체 형태에서, 상기 형태는 예를 들어 사전에 고형화된 유체 형태로부터 또는 이의 소결로부터, 예를 들어 20 x 20 x 20 mm의 평행육면체 또는 임의의 다른 크기 또는 모양의 블록의 형태로 유도될 수 있으며, 상기 생체적합물질은 통상적인 정형외과 장비를 통해 쉽게 치수 조절될 수 있다. 상기 수득된 단편은 골 소강에 유용하게 배열될 수 있다. 상기 생체적합물질은 짧은 기간 내에, 새롭게 형성된 골 조직에 의해 정착될 것이다.

[0080] 따라서, 본 발명에 따른 생체적합물질은 여러 가지 치료학적 용도를 갖는다.

[0081] 표 1은 본 발명에 따른 생체적합물질의 실시태양을 개시하고 비교되는 다양한 물질들의 기계적 특성들을 개시한다.

표 1

물질	유리전이온도Tg(℃)	구부림 저항(MPa)	탄성 계수(MPa)	견인 저항(MPa)	압축 저항(MPa)
피질골	-	49-148	11-19	-	131-205
해면골	-	-	9-32	-	2
다공성 세라믹	-	1-2	8	-	10-15
TCP 과립을 갖는 다공성 PMMA	110	17	1, 17	-	36
PMMA	110	70	3	50	100
316 강	-	280	200	515	-

[0083] 골격 대체물로서 유용한, 예를 들어 골 소강을 충전시키거나 골 조직의 손상된 부분을 대체하거나, 또는 다양한 유형의 보철을 고정시키거나, 또는 골다공증 등과 같은 질병에 의해 약해진 뼈를 두껍게 하는데 유용한 본 발명에 따른 생체적합성 복합체 물질을 수득하기 위한 방법은, 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 수득하고 분말 및 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태의 용해성 성분을 제공하는 단계들을 포함한다.

[0084] 상기 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 수득하는 단계는 중합체성 성분, 및/또는 순수한 금속 성분을 포함하는 그룹으로부터 선택되고/되거나 합금 및/또는 세라믹 성분 중의 하나 이상의 성분들을 제공함으로써 달성된다.

[0085] 상기 용해성 성분을 수득하기 위한 단계는 100 마이크로 미만의 치수를 갖는 분말 형태 및 100 마이크로 초과의 치수 및 바람직하게는 200 내지 500 마이크로 사이에서 포함된 치수를 갖는 과립 또는 다른 유사한 응집체 형태의 물질을 제공함으로써 달성된다.

[0086] 본 발명에 따른 방법은 상기 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분과 상기 용해성 성분을 혼합하는 단계를 포함한다.

[0087] 본 발명에 따른 방법은 상기 생체적합물질의 열 중합 또는 고형화 또는 열 소결 단계를 포함한다.

[0088] 하나의 실시태양에서, 상기 예비형성된 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 수득하는 단계는 중합체성 및/또는 금속 및/또는 세라믹 성분을 제공하고 이를 열 소결하는 단계에 의해 달성된다.

[0089] 일례로, 상기와 같은 실시태양은 중합체, 및/또는 세라믹, 및/또는 금속의 형태로, 적합한 그레인 크기를 갖는 분말 형태의 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분을 제공하고, 상기 구조 기질을 형성하기에 적합한 상기 성분을 분말 및 과립 형태의, 용해성 염 형태의 용해성 성분, 예를 들어 용해성 세라믹, 및 가능하게는 팽창제, 예를 들어 팽창 물질로서 작용하는 보조 물질과 함께 첨가함을 제공한다.

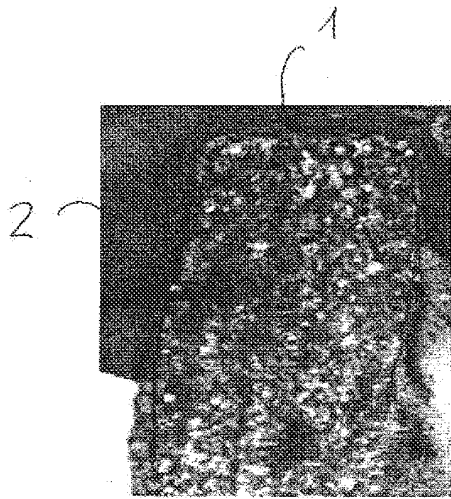
[0090] 상기 방법은 가열 챔버 내로 전체 조립체를 옮기고; 상기 가열 챔버를 폐쇄하여 가압하고; 고온 및 고압으로 인해, 적어도 상기 접촉면에서, 상기 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분의 물질의 입자들을 용융시키고, 상기 팽창 물질을 팽창시키고, 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분 중에 얇은 상호연통하는 소관계의 웨프트/메쉬를

생성시키는 단계들을 추가로 포함한다.

- [0091] 상기 방법은 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분 중에 분말 및 과립 형태의 용해성 세라믹의 단일 입자들을 포함하고 상기 팽창 물질의 팽창에 의해 생성된 소관계의 웨프트(weft)/메쉬(mesh)에 의해 이들을 상호연결시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0092] 추가의 실시태양에서, 유체 형태의 상기 생체적합물질은 환자에게 사용하기 직전에 임상의가 제조해야 한다.
- [0093] 일례에서, 상기와 같은 실시태양은 분말 형태의 고체 성분을 별도로 밀봉하여 제공된 액체 성분과 결합시키는 단계를 제공한다.
- [0094] 분말 형태의 성분(예를 들어 100 g)은 100% w/w 농도의, 다공성 구조 기질을 형성하기에 적합한 성분, 예를 들어 아크릴 중합체, 및 1 내지 50% w/w의 가변적인 농도의 분말 및 과립 형태의 용해성 성분, 예를 들어 베타 TCP를 포함한다.
- [0095] 분말 형태의 상기 성분은 1 내지 50% w/w의 가변적인 수분 함량으로 보존되어야 한다.
- [0096] 상기 액체 성분(예를 들어 50 g)은 97 내지 99% w/w 농도의 아크릴 단량체, 예를 들어 메틸메트아크릴레이트, 및 1 내지 3% w/w의 가변적인 농도의 촉진제, 예를 들어 N,N 다이메틸-p-톨루이딘을 포함한다.
- [0097] 분말 및 액체 형태의 상기 2 가지 성분을 긴밀히 혼합하고 생성되는 유체 페이스트를 수술 중에 적용해야 한다. 수 분 후에, 상기 페이스트는 고체로 된다.
- [0098] 이 경우에, 상기 용해성 성분은 수술 중 접촉하게 되는 생물학적 유체와 접촉 시 용해된다.
- [0099] 본 발명에 따른 방법은, 용해성 성분을 제공하고, 상기 생체적합물질을 생물학적 액체 및/또는 물과 접촉하여 위치시키고, 상기 용해성 성분을 용해 및/또는 가용화시키고, 상기 용해된 용해성 성분을 제거하여, 후속으로 미세공동 및 거대공동을 형성하는 빈 공간을 제공하는 단계들에 따라 획득된 다공을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0100] 상기 용해성 성분의 용해는 물 또는 다양한 유형의 액체 또는 생물학적 유체에 의해 결정된다.
- [0101] 상기 방법은, 추가의 버전으로, 방사선 불투과성 물질, 예를 들어 황산 바륨 및/또는 다른 공지된 방사선 불투과성 물질을 본 발명에 따른 생체적합물질에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0102] 상기 방법은, 하나의 실시태양의 버전으로, 가능하게는 약물 기능을 갖는 화학적 활성 성분들을 상기 생체적합물질에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0103] 상기 첨가 단계는, 하나의 실시태양의 단계에서, 생체적합물질을 유체 형태로 제공하기 위해서, 첨가되는 고체 분말 형태의 활성 성분들을 액체 성분과 혼합하기 전에 분말 형태의 상기 성분에 도입시키는 단계를 포함한다.
- [0104] 추가의 실시태양 단계에서, 상기 첨가 단계는 모세관 현상을 통해 액체를 흡수하는 다공성 성질 및 능력으로 인해 상기 예비형성된 생체적합물질과 혼합되는 상기 활성 성분을 수용액 상태로 도입시키는 단계를 포함한다.
- [0105] 본 발명에 따른 생체적합물질을 수득하기 위한 방법의 하나의 실시태양에서, 공지된 유형의 압출 수단, 예를 들어 주사기를 통해 상기 생체적합물질을 압출시키고, 후속으로 상기 생체적합물질을 고형화시키는 단계를 포함하며, 상기 생체적합물질은 상기와 같은 방식으로, 목적하는 지지 능력과 함께 구조 기질의 특성들을 나타낸다.
- [0106] 또 다른 실시태양에서, 본 발명에 따른 방법은 예비형성된 모양을 갖는 치밀한 생체적합성 복합체 물질을 수득하기 위해서 상기 생체적합물질의 열 고화 또는 열 소결을 통해 예비형성물을 수득하는 단계를 포함한다.
- [0107] 상기 예비형성된 모양은 정육면체, 판상 또는 손상된 골 조직을 대신하거나 또는 골 소강 내로의 도입에 유용한 임의의 다른 모양일 수 있다.
- [0108] 상기 방법은 정형외과에서 사용되는 통상적인 장비를 통해 상기 예비형성된 모양의 생체적합물질의 치수를 조절하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0109] 상기 단계들은 또한 상기에 나타난 것과 상이한 순서로 존재할 수 있으며, 상술한 다양한 실시태양들에 관하여, 전체적으로 또는 부분적으로 의존적으로 존재할 수 있다.

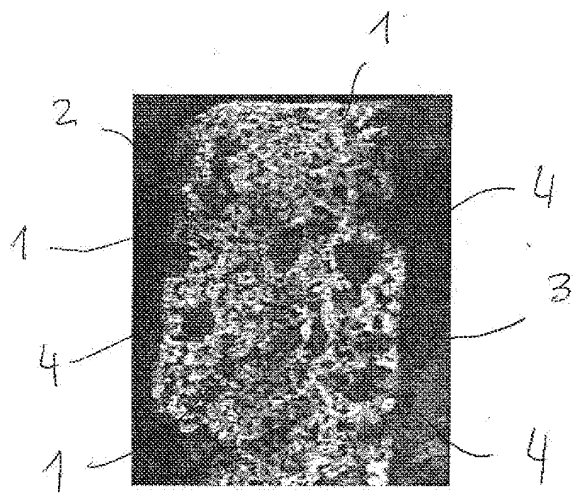
도면

도면1



종래 기술

도면2



도면3

