



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2016-0094109

(43) 공개일자

2016년08월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/06 (2013.01)

A61L 27/427 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2015-0015266

(22) 출원일자

2015년01월30일

심사청구일자

2015년01월30일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

권일근

서울특별시 노원구 중계로 195 신안동진아파트 108동 1501호 (중계동, 신안동진아파트)

박세웅

서울특별시 구로구 가마산로2길 14-6 (구로동)

(74) 대리인

김성호, 김병필, 박형달

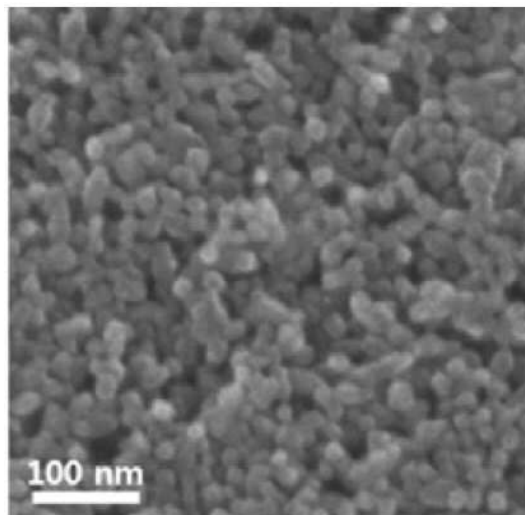
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 다공성 이산화티타늄 나노입자 코팅층이 형성된 생체재료 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 다공성 이산화티타늄 나노입자 코팅층이 형성된 생체재료 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 임플란트 모재에 메조기공 구조(Mesoporous structure)의 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자 코팅층이 형성된 생체재료 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다공성 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자 코팅층을 포함하는 생체재료를 치과용, 정형외과용 또는 성형외과용 임플란트에 적용하면 은(Ag) 나노입자, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 등을 탑재시킬 수 있으며, 종래의 약물 탑재 방식에 비해 현격히 증가된 양의 약물을 탑재시키는 것이 가능하다. 따라서 임플란트 시술시 항생효과, 항염증효과 및 골분화능 증대효과가 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61L 27/56 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345190656

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터지원

연구과제명 나노융합 생체소재 기반 치아와 치주조직 재생 연구

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교

연구기간 2012.09.01 ~ 2016.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

표면에 요철이 부여된 임플란트 모재; 및

상기 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 형성된 메조기공 구조(Mesoporous structure)의 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자 코팅층;

을 포함하는 다공성 박막이 형성된 생체재료.

청구항 2

표면에 요철이 부여된 임플란트 모재; 및

상기 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 형성된 메조기공 구조(Mesoporous structure)의 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자 코팅층;

을 포함하며,

상기 이산화티타늄 나노입자 코팅층의 메조 기공 구조에는 은(Ag) 나노입자, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 군으로부터 선택되는 적어도 1종 이상이 탑재(搭載, Loading)되는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 임플란트 모재는 티타늄, 산화티타늄 및 티타늄 합금으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 이산화티타늄 나노입자 코팅층의 메조기공 구조에 탑재되는 항생 물질은 세파로신(Cephalothin), 미노사이클린(Minocycline) 및 아목시실린(Amoxicillin)으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료.

청구항 5

다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법에 있어서,

- i) 임플란트 모재를 표면처리하여 표면에 요철을 부여하는 단계;
- ii) 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트를 상기 요철이 부여된 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 코팅하는 단계; 및
- iii) 상기 이산화티타늄 나노입자가 코팅된 임플란트 모재를 소결하여 메조기공 구조의 이산화티타늄 코팅층을 형성하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 6

다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법에 있어서,

- i) 임플란트 모재를 표면처리하여 표면에 요철을 부여하는 단계;
- ii) 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트를 상기 요철이 부여된 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 코팅하는 단계;
- iii) 상기 이산화티타늄 나노입자가 코팅된 임플란트 모재를 소결하여 메조기공 구조의 이산화티타늄 코팅층을 형성하는 단계; 및
- iv) 상기 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 군으로부터 선택된 1종 이상을 탑재(搭載, Loading)시키는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 i) 단계의 임플란트 모재의 표면처리는 양극산화법(Anodizing)을 수행하여 표면에 산화막이 피복되어 요철이 부여되는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 ii) 단계의 이산화티타늄 나노입자는 입경이 5 ~ 500nm인 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 9

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 iii) 단계에서 상기 이산화티타늄 나노입자가 코팅된 임플란트 모재의 소결 온도는 400 ~ 800℃인 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 10

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 ii) 단계 및 iii) 단계는 2 ~ 3회 반복 실시하는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 11

제6항에 있어서,

상기 은(Ag) 나노입자는 자외선(UV) 환원법으로 흡착(吸着, Adsorption)시키는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 12

제6항에 있어서,

상기 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 군으로부터 선택된 1종 이상의 물질은 해당 물질이 용해된 용액에 침지하여 침적(沈積, Deposition)시키는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

청구항 13

제6항에 있어서,

상기 iv) 단계는

iv-1) 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자를 흡착(吸着, Adsorption)시킨 후,

iv-2) 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 군으로부터 선택된 1종 이상을 침적(沈積, Deposition)시키는 것을 특징으로 하는 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다공성 이산화티타늄 나노입자 코팅층이 형성된 생체재료 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 임플란트 모재에 메조기공 구조(Mesoporous structure)의 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자 코팅층이 형성된 생체재료 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 임플란트는 생체 내에 매식되어 소기의 기능을 발휘하는 생체 매식용 의료기구로서, 골막하 임플란트, 골관통 임플란트, 골내 임플란트 등이 있다. 임플란트는 생체 친화적이며 안정적인 재료를 사용하여 부작용이 없고 화학 및 생화학적 반응을 유발하지 않도록 제조되어야 하며, 생체 내에 매식된 후 골과 임플란트 사이에 연조직이 개입되지 않고 완전한 골로만 채워짐으로써 골과 결합하는 골 결합력이 높아야 한다. 이와 같은 이유로 임플란트에는 순수 티타늄이 주로 사용되고 있지만, 인공관절 등 정형외과 분야에는 보다 강도가 우수한 티타늄 합금이 사용되고 있다.

[0003] 즉, 티타늄과 티타늄 합금 등은 생체적합성이 뛰어나 주위 조직에 대해 양호한 생체 친화성을 보일 뿐 아니라 화학 및 생화학적으로 안정적이며, 생체에 대한 독성이 거의 없는 것으로 알려져 있다. 이러한 티타늄의 생체적합성은 안정된 부동태 피막에 의한 것으로, 이러한 부동태 피막이 생체와 이루는 계면이 골 유착에 중요하다고 보고되고 있으며, 티타늄과 티타늄 합금은 넓은 면적을 갖는 임플란트에 가장 적합한 재료로 알려져 있다.

[0004] 세포의 부착과 증식, 분화는 골과 임플란트 계면의 고정을 위하여 중요한 과정이며, 이 과정이 임플란트 기술의 성공을 좌우하는 열쇠가 되기 때문에 임플란트 표면 특성은 매우 중요하다. 상기와 같은 이유로 다양한 형태의 표면처리 방법들이 연구 개발되고 있고, 이미 상당 수의 방법들은 실용화되어 있다.

[0005] 뼈 결합을 증진시키기 위한 방법으로는 티타늄 임플란트에 자연뼈의 주 무기질 성분인 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite: HAP) 혹은 칼슘 포스페이트(Calcium Phosphate)를 코팅하는 방법이 있으며 이는 보통 플라즈마 스프레이법을 이용한다. 그러나 이러한 코팅은 기지 금속과 결합이 약하여 지속적인 파괴가 일어나며 시술 후 빠른 속도로 용해될 수도 있다.

[0006] 기계적인 유지력을 보강하기 위해 임플란트 표면에 나사선을 형성시키거나, 다양한 직경의 입자들을 표면에 분사하여 표면을 변성 또는 변형시키는 샌드 블라스팅법, 이에 추가로 HCl, H₂SO₄ 강산 처리하는 SLA, 양극 산화, 플라즈마 용사, 알카리 처리, 이온 주입 등이 행해지고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제1281722호 "다공성 티타늄 산화막을 이용하여 생체활성 물질의 담지율을 높이는 임플란트 재료의 제조방법 및 이에 의한 임플란트 재료"

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 1952년 Branemark 박사에 의하여 임플란트가 개발된 후, 임플란트는 의학/치의학계에서 매우 널리 사용되고 있다. 현재까지 다양한 표면처리 방법이 개발되었으나, 즉시 식립 및 부하가 가능한 임플란트를 만들기 위해서는 보다 빠른 골유착의 유도가 필요하다. 또한 임플란트의 성공률을 저해하는 임플란트 주위 염증을 방지할 수 있다면 임플란트 성공률을 더 높일 수 있다.

[0009] 본 발명의 목적은 종래의 표면처리 방법에 비하여 보다 빠른 골유착의 유도를 위하여, 임플란트 모재의 표면에 이산화티타늄(TiO₂) 나노입자를 코팅 후 소결하여 다공성 박막이 형성된 생체재료를 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 임플란트의 성공률을 저하시키는 임플란트 주위 염증을 방지하기 위하여, 임플란트 모재의 표면에 형성된 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 군으로부터 선택되는 적어도 1종 이상을 탑재(搭載, Loading)시키고자 하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 다공성 박막의 메조기공 구조(Mesoporous structure)에 은(Ag) 나노입자 및 약물의 탑재량을 극대화하기 위하여 표면에 요철이 부여된 임플란트 모재 및 상기 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 형성된 다공성 이산화티타늄(TiO₂) 나노입자 코팅층을 포함하는 생체재료를 제공한다.

[0012] 또한 본 발명은 상기의 생체재료를 제조하기 위한 방법으로, 생체재료의 일 실시 태양인 임플란트 모재를 준비하고 표면처리하여 표면에 요철을 부여한 뒤, 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트를 제조하여 상기 요철이 부여된 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 코팅 및 소결하여 다공성 박막을 형성한 후, 형성된 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자, 약물 중에서 선택되는 적어도 1종 이상을 탑재시키는 생체재료의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0013] 첫째, 본 발명의 다공성 이산화티타늄(TiO₂) 나노입자 코팅층을 포함하는 생체재료를 치과용, 정형외과용 또는 성형외과용 임플란트에 적용하면, 은(Ag) 나노입자, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질 등을 탑재시킬 수 있으며, 종래의 약물 탑재 방식에 비해 현저히 증가된 양의 약물을 탑재시키는 것이 가능하다. 따라서 임플

란트 시술시 항생 효과, 항염증 효과 및 골분화능 증대 효과가 있다.

[0014] 둘째, 임플란트 뿐만 아니라 금속 및 세라믹 기반의 생체재료에 적용하면, 높은 생리활성(Bioactivity) 및 항생성(Antimicrobial activity)을 가지면서 빠르고 강력한 골유착(Osseointegration) 및 골유도성(Osseoinductive surface properties)을 유도하여 치과, 정형외과 또는 성형외과 등의 영역에서 환자에게 시술되는 인체 삽입형 의료기재에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 본 발명의 임플란트 모재로서 양극산화된 티타늄 디스크 표면의 SEM 이미지이다.
 도 2는 본 발명의 임플란트 모재 표면에 코팅된 이산화티타늄 나노입자의 TEM 이미지이다.
 도 3은 본 발명의 임플란트 모재 표면에 코팅 후 소결된 다공성 이산화티타늄 박막의 SEM 이미지이다.
 도 4는 본 발명의 다공성 이산화티타늄 박막의 메조기공 구조에 증착된 은 나노입자의 이온방출곡선이다.
 도 5는 본 발명의 다공성 이산화티타늄 박막의 메조기공 구조에 탑재된 세파로신(Cephalothin), 미노사이클린(Minocycline) 및 아목시실린(Amoxicillin)의 방출곡선이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자가 코팅된 다공성 박막을 포함하는 생체재료 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이해하고 있는 의미를 가진다. 또한, 종래와 동일한 기술적 구성 및 작용에 대한 반복되는 설명은 생략하기로 한다.

[0017] 본 발명은 다공성 박막의 메조기공 구조(Mesoporous structure)에 은(Ag) 나노입자 및 약물의 탑재량을 극대화하기 위하여, 표면에 요철이 부여된 임플란트 모재 및 상기 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 형성된 다공성의 이산화티타늄(TiO_2) 나노입자 코팅층을 포함하는 생체재료를 제공한다.

[0018] 본 발명의 실시 태양으로서 '생체재료(生體材料, Biomaterial)'란 조직의 기능을 대체하기 위하여 체내에서 간헐적 또는 지속적으로 주위 조직과 직접 접촉하며 노출되는 인공적인 물질로서, 생체의 기능을 치환, 대체하기 위하여 사용되는 물질 또는 골격계 손상을 회복시키기 위하여 사용되는 물질을 의미한다.

[0019] 본 발명의 실시 태양으로서 '임플란트(Implant)'란 소실된 생물학적 조직을 대체하거나 생체 내 조직으로서 기능하도록 제조된 이식물 또는 삽입물을 지칭하는 것으로, 인공치근, 의치, 치관수복재료 및 의치수복재료 등을 포함하며, 또한 치과용만이 아닌 생체 내에 매입되는 인공뼈 및 인공관절 등의 골세포와 친화성을 필요로 하는 기재를 포함한다.

[0020] 본 발명의 실시 태양으로서 '임플란트 모재(母材)'란 임플란트 주된 골격체의 재료 또는 주된 골격체 자체를 지칭하는 것으로, 표면에 요철이 부여된 후 이산화티타늄 나노입자에 의해 코팅막이 형성되므로 골조직과의 친화성이 우수하다. 따라서, 본 발명에 있어서 임플란트 모재는 물리 화학적 물성 등의 특성을 충족하고 있으면 그 종류에 제한은 없으나, 본 발명의 일 구현예에 의하면 티타늄, 산화티타늄 및 티타늄 합금으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것이 바람직하며, 나아가 금속, 세라믹스 등을 이용할 수 있다. 또 인공치근을 비롯해, 의치, 인공뼈 및 인공관절 등 골세포와 친화성을 필요로 하는 다양한 임플란트에 적용 가능하다.

[0021] 본 발명의 실시 태양으로서 '이산화티타늄 나노입자 코팅층'은 임플란트 모재에 이산화티타늄 나노입자를 포함

하는 페이스트를 도포하여 코팅한 뒤 소결함으로써 얻을 수 있다. 본 발명의 실시 공정으로 인하여 이산화티타늄 나노입자 코팅층은 메조기공 구조(Mesoporous structure)를 가지는 다공성 박막의 형상이며, 이러한 메조기공 구조는 은(Ag) 나노입자 및/또는 약물이 탑재되는 플랫폼(Platform)의 기능을 수행한다.

[0022] 본 발명의 실시 태양으로서 '탑재(搭載, Loading)'는 은(Ag) 나노입자 및/또는 약물이 인접한 조직으로 서서히 방출될 수 있도록 임플란트 모재 표면에 형성된 다공성 이산화티타늄 나노입자 코팅층의 미세 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자를 침적(沈積, Deposition)시키거나 약물을 흡착(吸着, Adsorption)시키는 것을 의미한다.

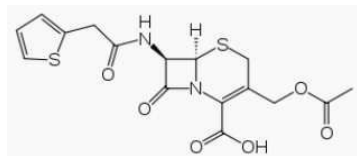
[0023] 본 발명의 실시 태양으로서 '침지(浸漬, Immersion)'는 임플란트 모재를 양극산화시키기 위해 전해질 속에 함입시키는 것, 또는 임플란트 모재에 형성된 다공성 박막의 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자 및/또는 약물을 탑재시키기 위해 은이온 용액 또는 약물 용액 속에 일정시간 동안 함입시키는 것을 의미한다.

[0024] 본 발명의 다공성 이산화티타늄 코팅층은 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트를 상기 요철이 형성된 임플란트 모재 표면에 도포 및 코팅하여 형성된 것이다. 상기 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에는 은(Ag) 나노입자가 증착되거나 약물이 탑재될 수 있고 또한 은 나노입자가 증착된 후 약물이 탑재될 수 있다.

[0025] 공지된 연구결과에 의하면, 은 나노입자는 약 650종의 세균과 바이러스를 멸균할 수 있으며, 은 나노입자가 촉매 작용을 하여 산소가 활성 산소로 전환되어 살균작용과 인체에서 분비되는 땀이나 타액 또는 먼지와 음식물에 의해 번식하는 세균의 증식을 원천적으로 방지하는 것으로 알려져 있다. 또한 은 나노입자는 음이온과 원적외선이 발생하여 혈액순환과 내분비 활동을 왕성하게 하고 최근 문제가 되고 있는 환경 호르몬인 포름 알데히드를 90% 이상 차단하는 효능이 있으며, 탈취효과에 의해 지속적인 구강 악취를 제거하는데 효과가 있다. 이러한 특성으로 인하여 은 나노입자는 임플란트의 인버트먼트와 인공치아를 접착하기 위한 치과용 시멘트로 사용되는 방법 또한 공지되어 있다.

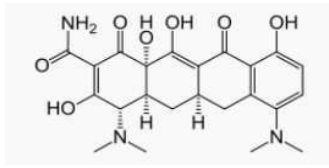
[0026] 본 발명의 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 탑재되는 약물은 티타늄(Ti)과 배위결합을 할 수 있는 작용기가 있는 약물로서, 임플란트 시술시 항생 효과, 항염 효과 또는 골분화 촉진 효과를 가지는 공지의 약물 또는 생체활성물질을 단독으로 혹은 혼합하여 적용하는 것이 바람직하다. 상기 골분화 촉진 효과를 가지는 물질은 줄기세포의 골분화 유도용 물질로서, 자가 혈소판 농축 물질(Platelet-Rich-Fibrin: PRF), 세포전달체 혹은 지지체(Cell delivery vehicle or Scaffold), 조골세포(Osteoblast) 유도물질 및 파골세포(Osteoclast) 억제물질 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 하기의 화학식 1 내지 3에 도시된 항생 물질로서 세파로신(Cephalothin), 미노사이클린(Minocycline) 및 아목시실린(Amoxicillin)을 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 흡착시킬 수 있다.

화학식 1



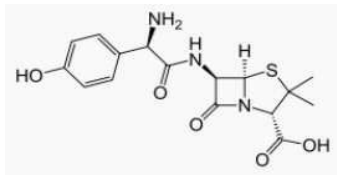
[0027]

화학식 2



[0028]

화학식 3



[0029]

[0030]

나아가 본 발명은 전술한 다공성 박막이 형성된 생체재료의 제조방법으로서, 생체재료의 일 실시 태양인 임플란트 모재를 준비하고 표면처리하여 표면에 요철을 부여한 뒤, 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트를 제조하고, 상기 요철이 부여된 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 코팅 및 소결하여 다공성 이산화티타늄 코팅층을 제조한 후, 형성된 메조기공 구조에 은(Ag) 나노입자, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질을 단독으로 혹은 조합하여 탑재시키는 생체재료의 제조방법을 제공한다.

[0031]

상기 임플란트 모재는 생체재료로 적합한 소재로서, 본 발명의 일 구현예로서 티타늄을 적용하였으며, 그 밖에 산화티타늄, 티타늄 합금 또는 스테인리스강일 수 있으나, 이에 제한되지 않음은 물론이다. 상기 표면에 요철을 부여하는 방법에는 리소그래피(Lithography), 포토레지스트(Photoresist), 에칭(Etching), 레이저 식각 및 전자빔(E-beam)과 같은 공지 또는 주지의 나노 패터닝 기술을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예로서 표면에 요철을 부여하는 방법은 상기 임플란트 모재를 양극산화(Anodizing) 실시하는 것으로, 이로 인하여 산화금속막이 피복됨으로써 표면에 요철이 부여될 수 있다.

[0032]

상기 페이스트에 포함된 이산화티타늄 나노입자는 입경이 5 ~ 500nm인 것이 바람직하다. 상기 범위 내의 나노입자를 소결하여 만들어진 다공성 박막은 약물탑재를 극대화 할 수 있는 효과를 만족하며 특히 입경이 10 ~ 50nm 일 경우 더욱 바람직하다. 나노입자의 입경이 5nm 미만일 경우 약물 탑재능이 현저히 저하하여 바람직하지 않으며, 또한 입경이 500nm를 초과할 경우 입경의 과도한 크기로 인한 약물 탑재능의 감소로 바람직하지 않다.

[0033]

아울러 이산화티타늄 나노입자의 결정상으로는 아나타아제(Anatase), 루타일(Rutile), 브루카이트(Brookite) 또는 이들의 조합이 가능하며, 상기 페이스트상의 이산화티타늄 나노입자의 결정상은 다공성 이산화티타늄 코팅층에 그대로 반영되므로, 제조하고자 하는 이산화티타늄 코팅층을 페이스트 상태에서 조절 가능하다.

[0034]

상기 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트를 임플란트 모재 표면의 적어도 일면에 코팅하는 방법에 있어서는 공지 또는 주지의 방법, 예컨대 스핀 코팅(Spin coating), 딥 코팅(Dip coating), 플로우 코팅(Flow coating), 잉크젯(Inkjet), 스프레이(Spray), 바 코팅(Bar coating), 그라비아 코팅(Gravure coating), 슬릿 코팅(Slit coating), 롤 코팅(Roll coating), 블레이드 코팅(Blade coating), 에어나이프 코팅(Air-knife coating), 전사 인쇄(Reproduction proof), 스크린 인쇄(Screen printing), 드롭 캐스팅(Drop casting), 솔칠(Brush painting) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 방법을 적용하는 것이 가능하며, 본 발명의 일 구현예로서 스핀 코팅법을 실시하는 것이 가능하다.

- [0035] 상기 이산화티타늄 나노입자를 포함하는 페이스트가 도포 및 코팅된 후 소결하는 온도는 400 ~ 800℃이며 분당 3 ~ 7℃의 승온 속도로 가열하는 것이 바람직하다. 상기 소결 온도가 800℃를 초과할 경우, 다공성 박막의 구조가 붕괴되어 형태를 유지하지 못하며, 소결 온도가 400℃ 미만일 경우, 입자간 소결이 되지 않아 박막의 안정성이 떨어지고, 페이스트의 용매가 효율적으로 제거되지 않는다. 페이스트 용매는 끓는점이 서로 다른 여러 종류의 용매가 혼합되어 있기 때문에 승온 속도를 상기와 같은 범위를 유지하는 것이 바람직하다.
- [0036] 또한 본 소결 공정은 어닐링 공정을 포함하며, 상기 코팅 공정에서 점도 조절을 위해 희석된 페이스트로 1회 코팅하여 얻을 수 있는 박막의 두께가 제한되어 있기 때문에, 상기 코팅 및 소결 공정은 2 ~ 3회 반복 실시함으로써 원하는 두께로 조절할 수 있다.
- [0037] 상기 코팅 및 소결 공정에 의해 형성된 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 은 나노입자를 탑재시키는 방법에는 공지 또는 주지의 방법이 적용 가능하며, 예컨대 플라즈마 전해산화 코팅, RF 스퍼터링 방법, 마그네트론 스퍼터링 방법, 이온 스퍼터링 방법, 이온 환원 방법일 수 있으나, 본 발명의 일 구현예로서 광에너지를 이용한 이온 환원 방법을 적용하는 것이 바람직하다. 상기 광에너지로는 근적외선, 근자외선, 자외선, 가시광선, 감마선, 전자선을 이용할 수 있으며, 바람직하게는 자외선을 이용할 수 있다. 광에너지는 소정의 시간과 거리, 예컨대 약 2 ~ 10시간 동안 약 5 ~ 20cm 이격된 거리에서 조사될 수 있다. 이러한 환원 반응으로 인하여 은이온(Ag^+)은 은 나노입자(Ag)로 환원되어 다공성 이산화티타늄 코팅층에 침적된다.
- [0038] 또한 상기 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질로부터 선택되는 1종 이상의 약물을 탑재시키는 방법으로는, 그 방법에 제한이 있는 것은 아니나, 본 발명의 일 구현예에 따라, 해당 약물이 용해된 용액에 침지시켜 중심입자인 티타늄과의 배위결합을 유도할 수 있다.
- [0039] 이하에서는 본 발명의 바람직한 실시예 및 첨부하는 도면을 참조하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 이에 한정되지 않음은 물론이고, 본 발명의 또 다른 적용 및 변형 등도 당업자에게 자명하다 할 것이다.
- [0040] [실시예 1] 티타늄 디스크의 양극산화
- [0041] 직경이 12mm이고 두께가 1mm인 원판형의 티타늄 디스크(제조사: Biotem)를 준비한 뒤, 초음파 처리를 병행하여 헥산, 아세톤, 에탄올, 증류수의 순서로 15분 동안 세척했다. 세척된 티타늄 디스크를 2.0M의 황산(H_2SO_4) 수용액에 침지하고, 150V 전압을 2분 동안 인가하여 양극산화했다. 이때 0℃ 유리챔버 내에서 티타늄을 양극과 음극의 전극으로 사용했다.
- [0042] 도 1은 상기 양극산화 표면처리된 티타늄 디스크의 주사전자현미경(SEM) 이미지이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 양극산화된 티타늄 디스크의 표면은 요철이 부여되어 표면적이 증가하였으며, 이것은 하기 실시되는 이산화티타늄 나노입자의 고착을 위한 좋은 요건이 된다.
- [0043] [실시예 2] 다공성의 이산화티타늄 박막 제조
- [0044] 이산화티타늄 나노입자로 구성된 페이스트(Ti-20, 제조사: ENB Korea)를 터피네올(Terpineol, 제조사: Sigma Aldrich)에 5배 희석하여 묽은 페이스트를 제조하고, 상기 [실시예 1]에서 양극산화된 티타늄 디스크의 표면에 스핀 코팅을 500rpm으로 5초 동안 실시 후 연속하여 1000rpm으로 20초 동안 실시했다. 유기물 제거 및 이산화티타늄 나노입자 소결을 위해 500℃에서 1시간 동안 분당 5℃의 승온 속도로 가열했다. 상술한 코팅 공정에서 소결 공정까지 2회 반복 실시하였다.

- [0045] 도 2는 상기의 스핀 코팅으로 도포된 이산화티타늄 나노입자의 투과전자현미경(TEM) 이미지이며, 도 3은 코팅 후 소결 공정까지 마친 다공성 이산화티타늄 코팅층의 주사전자현미경(SEM) 이미지이다. 도 3에 도시된 바와 같이, 공극률 ~65%의 다공성 박막이 제조되었으며, 이러한 형상은 하기 실시되는 은 나노입자 또는 항생물질의 탑재량을 극대화할 수 있다.
- [0046] [실시예 3] 다공성의 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 은 나노입자의 탑재
- [0047] 상기 [실시예 2]의 다공성 이산화티타늄 코팅층이 형성된 티타늄 디스크를 100mM의 질산은(AgNO_3) 수용액에 10분 동안 침지한 후, 증류수에 5초 동안 세척했다. 365nm 파장의 UV(CL-1000 UV crosslinker, 제조사: UVP)를 1시간 동안 조사함으로써 다공성의 이산화티타늄 박막의 메조기공 구조에 안착된 은이온을 환원시켰다. 이렇게 은 나노입자가 흡착된 박막을 증류수로 행구고, 70%의 에탄올로 3회 세척 후, 60℃에서 건조하였다.
- [0048] 도 4는 질산(HNO_3) 수용액 하에서 다공성 이산화티타늄 코팅층에 흡착된 은 나노입자의 이온방출곡선으로, 4일째 은이온 방출량은 전체 포화량의 80% 이상에 도달하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 종래에 공지된 은이온 방출 양상에 비해 보다 빠르게 주변 조직으로 은이온을 방출하는 것이 가능함을 확인하는 것이다.
- [0049] [실시예 4] 다공성의 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 항생물질의 탑재
- [0050] 상기 [실시예 2]의 다공성 이산화티타늄 코팅층이 형성된 티타늄 디스크를 1mg/ml 농도의 세파로신(Cephalothin), 미노사이클린(Minocycline) 및 아목시실린(Amoxicillin) 용액 20ml에 각각 침지하여 37℃에서 20시간 방치한 후, 증류수에 세척하고 질소(N_2) 가스로 건조하였다.
- [0051] 도 5는 상기 [실시예 2]에서 제조된 다공성 이산화티타늄 코팅층의 메조기공 구조에 탑재된 세파로신(Cephalothin), 미노사이클린(Minocycline) 및 아목시실린(Amoxicillin)의 방출곡선이다. 은 나노입자의 이온 방출곡선과 마찬가지로 초기 방출값과 포화량에 도달하는 속도가 임플란트 시술 후 빠른 항생효과가 가능함을 확인하였다.
- [0052] [실시예 5] 항생효과 확인
- [0053] 포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 악티노바실루스 악티노마이세탐코미탄스(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Y4), 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*) 및 포르피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*)의 5가지 세균에 대해 항생효과를 확인하였다.
- [0054] 표 1은 상기 5가지 세균에 대해 저지원법(阻止圓法, Inhibition zone method)을 실시한 결과이며, 반경(r)이 0mm 일 때는 '-', 0mm < r < 5mm 일 때는 '+', 5mm ≤ r ≤ 10mm 일 때는 '++', r > 10mm 일 때는 '+++'로 표기하였다. 세균종 A, B, C, D, E는 각각 포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 악티노바실루스 악티노마이세탐코미탄스(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Y4), 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*), 포르피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*)이다.

표 1

세균종	은나노입자 (Ag)	세파로신 (Cephalothin)	미노사이클린 (Minocycline)	아목시실린 (Amoxicillin)	은나노입자(Ag)/ 미노사이클린(Minocycline)
A	+	++	++	-	++
B	+	-	-	-	+
C	+	+	++	-	++
D	+	+++	+++	+	+++
E	-	-	+++	+	+++

[0055]

[0056]

상기 표 1에서 은 나노입자는 세균종 A, B, C, D에 대해 항생 효과가 있으며, 세파로신(Cephalothin)은 세균종 A, C, D에 대해, 미노사이클린(Minocycline)은 세균종 A, C, D, E에 대해, 아목시실린(Amoxicillin)은 세균종 D, E에 대해 항생 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 은 나노입자와 미노사이클린(Minocycline)의 조합으로 실험을 실시한 경우 항생 효과가 상호 보완되어 세균종 A, B, C, D, E에 대해 효과가 있는 것으로 나타났다.

[0057]

결과

[0058]

하기의 표 2는 [실시에 1]에서 준비된 티타늄 디스크(Pristine Ti), 상기 [실시에 1]에서 제조된 양극산화된 티타늄(Anodized Ti) 및 상기 [실시에 2]에서 제조된 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)의 접촉각(Contact angle), 표면조도(Roughness) 및 약물 탑재량(Amount of loaded drug)의 수치를 비교한 것이다. 단, 접촉각은 표면조도를 고려한 접촉각이며, 표면조도는 JIS'01/ISO'97에 의거하여 Ra는 산술평균조도(Arithmetical mean deviation)이며, Rz는 최대높이(Maximum height)이다.

표 2

측정대상		Pristine Ti	Anodized Ti	Mesoporous Ti
측정값				
접촉각(°)		76.0	11.8	0
표면조도 (μm)	Ra	0.14	0.52	0.30
	Rz	0.94	3.87	3.48
약물탑재량 (μm/cm²)	세파로신 (Cephalothin)	0.15	3.01	30.30
	미노사이클린 (Minocycline)	0.23	5.70	19.86
	아목시실린 (Amoxicillin)	0.26	2.90	25.24

[0059]

[0060]

상기 표 2에 나타난 바와 같이, 접촉각은 티타늄(Pristine Ti)이 76.0°으로 가장 큰 값을 가지며, 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)이 11.8°, 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)은 0°으로 나타났다. 즉, 표면이 소수성인 티타늄(Anodized Ti)을 양극산화로 비교적 친수성으로 개질하였으며, 여기에 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)을 형성하여 친수성이 보다 증대되었음을 알 수 있다. 상기 접촉각 및 소수성/친수성은 모두 표면조도 또는 메조기공 구조가 반영된 것이며, 따라서 약물 수용액에 침지하여 약물을 침적하는 과정에서 약물이 보다 안정적으로 탑재될 수 있다.

[0061]

또한 상기 표 2의 산술평균조도(Ra)는 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)이 0.52μm로 가장 큰 값으로 측정되었으며, 최대높이(Rz) 역시 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)이 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)에 비해

다소 큰 값으로 측정되었다. 따라서 표면조도 결과로 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)이 가장 표면의 거친 정도가 큰 것으로 나타났다. 이것은 공지된 바 있는 양극산화로 인하여 나노 튜브 형상의 산화막이 형성된 것으로 예상해 볼 수 있다.

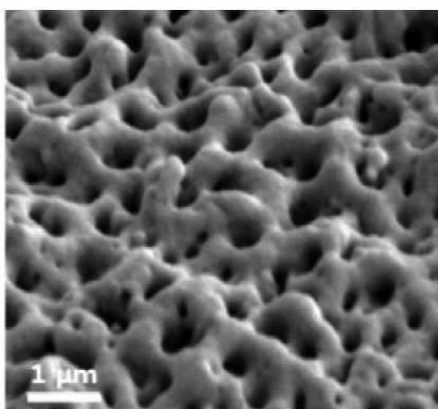
[0062] 상기 표 2의 약물 탑재량을 비교해보면, 세파로신(Cephalothin)의 경우 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)에 탑재된 양이 티타늄(Pristine Ti)에 탑재된 양에 비해 약 20배 증가한 반면, 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)에 탑재된 양은 티타늄(Pristine Ti)에 탑재된 양에 비해 약 200배 이상 증가한 것으로 나타났다. 또한 미노사이클린(Minocycline)의 경우 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)에 탑재된 양이 티타늄(Pristine Ti)에 탑재된 양에 비해 약 25배 증가한 반면, 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)에 탑재된 양은 티타늄(Pristine Ti)에 탑재된 양에 비해 약 86배 증가했으며, 아목시실린(Amoxicillin)의 경우 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)에 탑재된 양이 티타늄(Pristine Ti)에 탑재된 양에 비해 약 11배 증가한 반면, 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)에 탑재된 양은 티타늄(Pristine Ti)에 탑재된 양에 비해 약 97배 증가한 것으로 나타났다.

[0063] 상기의 결과로, 표면조도는 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)이 가장 큰 값을 가지며, 약물 탑재량은 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)이 월등한 것을 알 수 있다. 즉, 표면조도와 약물 탑재량은 반드시 상관관계가 있는 것은 아니며, 종래 공지된 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)에 약물을 탑재하는 기술에 비해 본 발명의 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)에 약물을 탑재하는 기술이 최대 10배 이상의 약물 탑재량을 보여주는 것으로 확인되었다. 따라서 본 발명에 따르면 표면조도 값이 큰 양극산화된 티타늄(Anodized Ti)의 적어도 일면에 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)을 형성하여 약물 탑재량을 증대시킬 수 있다.

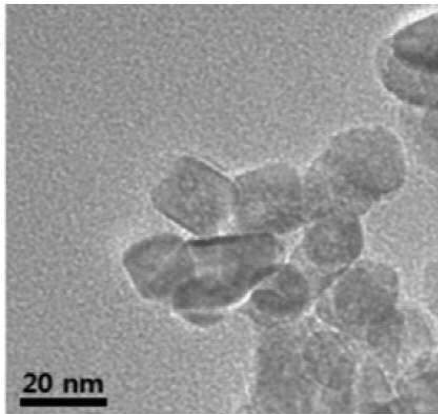
[0064] 또한 다공성 이산화티타늄 코팅층(Mesoporous Ti)의 메조기공 구조에 은 나노입자를 흡착시킨 후, 항생 물질, 항염 물질 및 골분화 촉진 물질을 침적시키면, 효과가 상호 보완되어, 다양한 세균에 대한 항생성뿐만 아니라 골유착, 골유도 성능의 개선된 효과를 기대할 수 있다.

도면

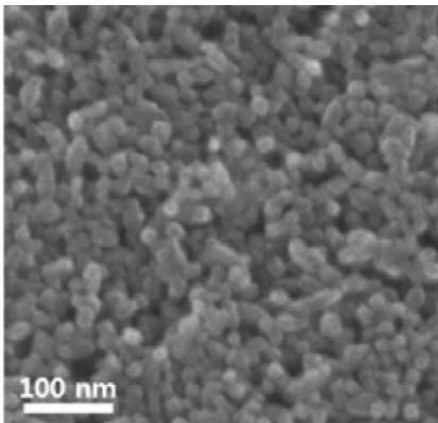
도면1



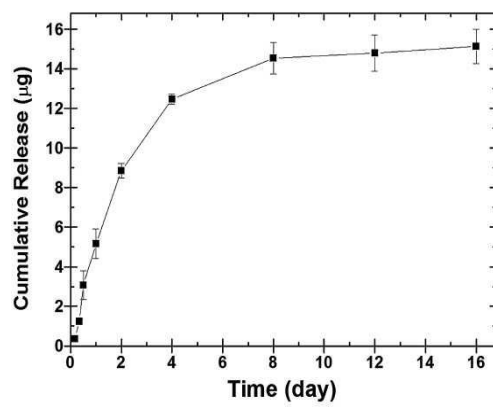
도면2



도면3



도면4



도면5

