



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월18일
(11) 등록번호 10-1276632
(24) 등록일자 2013년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/42 (2006.01) A61L 27/50 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7005280
(22) 출원일자(국제) 2006년08월01일
심사청구일자 2011년07월29일
(85) 번역문제출일자 2008년03월03일
(65) 공개번호 10-2008-0041678
(43) 공개일자 2008년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/052623
(87) 국제공개번호 WO 2007/015208
국제공개일자 2007년02월08일
(30) 우선권주장
T02005A000549 2005년08월03일 이탈리아(IT)
(56) 선행기술조사문헌
Sanginario, V. et al., KEY ENGINEERING
MATERIALS (2004) Vol.254-256, pp.485-488
EP1449818 A1
WO2005025595 A2
Tas, A. C., KEY ENGINEERING MATERIALS (2004)
Vol.264-268, pp.2079-2082
전체 청구항 수 : 총 10 항

(73) 특허권자
콘시글리오 나치오날레 델레 리체르체
이탈리아 로마 아이-00185 피아차레 알도 모로7
(72) 발명자
암브로시오, 루이지
이탈리아 아이-80044 오타비아노 (나폴리) 비아지
아코모레오파르디 38
상지나리오, 발레리아
이탈리아 아이-80078 포추올리 (나폴리) 비아 솔
파타라55
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 뼈 대체물로서 사용하기에 적합한 주입가능한 복합 물질

(57) 요약

본 발명은 뼈 대체물로서 사용하기에 적합한 신규의 주입가능한 복합 물질에 관한 것이다. 본 발명에 따른 복합 물질은 트리칼슘 포스페이트 기재의 반응성 세라믹 상 및 폴리비닐 알콜 히드로겔을 포함하는 유기 상을 포함한다. 두 상의 농도를 변화시킴으로써, 물질의 기계적 특성 및 주입가능성을 조절할 수 있다.

(72) 발명자

지네브라, 마리아 포우

스페인 이-08022 바르셀로나 에이티. 2에이 르다/
제네랄미트르 139

플라넬, 조셉 안톤

스페인 이-08021 바르셀로나 아미고 69 ; 4 ; 1 ;
씨/

특허청구의 범위

청구항 1

트리칼슘 포스페이트 세라믹 상 및 폴리비닐 알콜 히드로겔 유체 상을 포함하는 뼈 캐비티(cavity)로 주입가능한 복합 물질.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 폴리비닐 알콜 히드로겔 유체 상이 2-30 중량%의 폴리비닐 알콜 수용액인 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 폴리비닐 알콜 폴리머/트리칼슘 포스페이트의 중량비가 3/97 내지 20/80(w/w) 범위 내인 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 폴리비닐 알콜 폴리머/트리칼슘 포스페이트의 중량비가 7/93(w/w)인 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 폴리비닐 알콜 폴리머/트리칼슘 포스페이트의 중량비가 12/88(w/w)인 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 폴리비닐 알콜 폴리머/트리칼슘 포스페이트 중량비가 14/86(w/w)인 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약품(drug), 세포 배양, 성장 인자 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 생체 활성 시약을 더 포함하는 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 뼈 대체물로서 사용되는 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 뼈 대체물로서 사용되는 약제를 제조하기 위해 사용되는, 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질.

청구항 10

폴리비닐 알콜 수용액을 제조한 후, 상기 폴리비닐 알콜 수용액을 트리칼슘 포스페이트 분말과 혼합하는 것을 포함하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 뼈 캐비티로 주입가능한 복합 물질을 제조하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 뼈 대체물로서 사용하기에 적합한 주입가능한 복합 물질에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 두 개의 상: 세라믹 상 및 히드로겔 유체 상을 포함하는 주입가능한 복합 물질에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 정형외과 수술에 있어서, 생체 적합 물질은 골다공증, 뼈 관절, 관절염과 같이 노화와 관련한 흔한 질병으로부

터, 육종(sarcomas) 및 뼈 낭종과 같이 위중한 질병에 이르기까지, 뼈 조직을 대체 또는 보충해야 할 필요가 있는 골격 시스템의 여러 질병에 사용될 수 있다.

[0003] 뼈 대체물을 제공하기 위하여, 먼저 천연 조직을 시험하고 분석해야 한다. 천연 뼈는 필수적으로, 유기 매트릭스(콜라겐 섬유) 및 세라믹 보강재(인회석 결정)로 이루어지고, 그의 기계적 특성에 있어서 정해진 이방성을 가지는 고도로 분화된 구조물을 형성하기 위해 복잡한 방식으로 조직된 천연 복합물의 경조직이다. 뼈 조직은 주로 내부 연조직을 지지하고 보호하는 구조물로서 작용하며, 부차적으로 칼슘 및 마그네슘과 같은 필수 원소의 교환에 관여하며, 이를 위해 뼈가 피 및 다른 주변 유체와 함께, 신체 내에 존재하는 유일한 비축물을 구성한다.

[0004] 이러한 이중적 기능성을 충족하기 위하여, 뼈 조직은 연속적인 치환 및 개조를 수행한다. 이 과정은 거대하고 복잡한 호르몬 물질 세트에 의해 조절되며, 이들 중 일부는 뼈 세포 자체에 의해 제조된다.

[0005] 뼈의 기계적 특성은 그의 탄성률, 최대 압축 강도 및 신장 강도에 의해 표현된다. 일반적으로, 뼈는 신장 강도보다 더 큰 압축 강도를 가지며, 피질골(cortical bone)이 소주골(trabecular bone)보다 우수한 기계적 특성을 갖는다는 것이 알려져 있다.

[0006] 문헌에 보고된 탄성률 값은, 소주골의 경우 50 MPa 내지 2 GPa이고, 피질골의 경우 10 GPa 내지 22 GPa이다. 압축강도 값은, 소주골의 경우 1 MPa 내지 50 MPa 사이의 값이며, 피질골의 경우 100 MPa 내지 220 MPa 사이의 값이다. 이들 값은 뼈 대체물의 기계적 양상에 대하여 참조 값이 된다. 완전한 결합을 위하여 필수적인 기능상의 양용성을 확보하기 위하여, 뼈 대체물은 천연 뼈의 특성에 유사한 기계적 특성이 있다.

[0007] 뼈 조직의 좌상 후, 생리학적 시간 내에 회복 또는 재-성장의 정상적 과정이 전혀 일어나지 않는 경우, 또는 중앙 덩어리 또는 뼈 낭종의 제거 수술 후, 수술에 의해 생성된 캐비티를 충전해야 할 경우, 뼈 대체물의 이용이 필요하게 된다.

[0008] 따라서, 뼈 대체물은 임상적으로 수용가능한 기간에 걸쳐 기계적 안정성이 확보되어야 하며, 신규한 조직의 배포(laying down)를 촉진하는 뼈-양용 특성이 있어야 한다. 뼈 대체물에 대한 기본적인 특성 중 하나는 수술에 의해 제거될 필요가 없는 불확정 기간 동안 천연조직과 접촉을 유지할 수 있어야 한다. 이에 부가하여, 관절경 검사법(arthroscopy technique)의 광범위한 사용에 따라, 편리하게 뼈 캐비티로 접종될 수 있어, 형상 및 치수를 미리 알 필요없이 적정하게 충전할 수 있고, 또는 수술이 가능한 경우에도 수술할 필요가 없게 하기 때문에, 적합한 주입가능 물질을 찾는 데에 관심이 높아지고 있다.

[0009] 현재, 정형외과 수술에 가장 널리 사용되고 있는 주입가능한 물질은 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA)이나, 이는 적용시 상당량의 열을 발생하여, 접종되는 조직의 괴사를 초래할 수 있다.

[0010] 포스포로스 및 칼슘(CPC)을 기재로 한 세라믹 물질 또는 시멘트는 단단히 광물화된 조직을 필요로 하는 적용에 있어 상당한 관심을 일으켜 왔다. 이들 물질은 사실 비-독성 및 비-면역성이며, 필수적으로 칼슘 및 포스포로스 이온으로 이루어지는 데, 이는 뼈 조직 세라믹 상의 천연 구성성분이다. 포스포로스 및 칼슘-기재 시멘트(CPC)의 가장 유용한 특성 중 하나는 제조시 수성 액체 상과 혼합될 때 얻어지는 유체 밀도(consistency)이다. 이러한 시멘트의 보다 유용한 특성은 제조시 사용되는 물의 존재하에서, 경화될 수 있는 특성이 있다.

[0011] CPC 중, 트리칼슘 포스페이트(TCP)는 뼈 조직에 직접 연결될 수 있어, 물질과 조직 사이에 매우 강한 중간 결합을 형성한다.

[0012] 트리칼슘 포스페이트는, 모든 칼슘 포스페이트-기재 뼈 시멘트(CPBC)와 같이, 천연 다공성 물질이나, 그의 기계적 양태는 전형적으로 잘 부서지는 물질이어서, 천연 뼈 조직과 매우 다르다.

[0013] 또한, 문헌에서 자주 발견되는 바와 같이, TCP의 제조 과정 중 얻어지는 페이스트는, 너무 일찍 적용되는 경우 생물학적 유체와 접촉하여 분해되는 위험이 있는 반면, 너무 늦게 적용되는 경우 경화되어 버려 오히려 취급할 수 없게 되는 위험이 있다. 최종적으로, 페이스트가 주입기(syringe)를 통해 추출될 때, 두 상이 분리되는 경우가 많으며, 따라서, 대부분의 액체 상이 방출되는 반면, 고체 잔여물이 주입기에 트랩된다.

[0014] 국제특허출원 제WO 02/070029호는 뼈 대체물로서 사용하기에 적합하고, 다공성 β -TCP 및 종래의 에멀션화제, 현탁제, 농축제, 겔화제, 결합제, 분해제 또는 안정화제로부터 선택되는 결합제를 포함하는 실행가능한 혼합물에 대하여 개시하고 있다. 결합제로는, 특히 알긴산나트륨염, 하이알루론산, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체, 콜라겐, 펩티드, 무친, 콘드로이틴 설페이트 등이 언급되어 있다.

[0015] 히드로겔은 공지의 물질로서, 지난 10여 년간 특히 생체 물질의 적용분야에 있어, 의약 및 과학적 연구에 관심이 집중되어 왔다. 이들의 전형적인 네트워크 구조물, 즉 화학적 또는 물리적으로 교차 결합된 중합사슬은 실제 상당량의 액체, 물 또는 생체 적합 유체를 용해시키지 않고 흡수하거나 또는 보유할 수 있게 한다. 구체적으로, 이들의 상당한 물 함량은 생물학적 유체와의 접촉으로 일어나는 사이 중간 면의 긴장을 매우 낮게 한다. 이는 작은 분자 예컨대 대사 산물 또는 영양분에 비하여 히드로겔의 침투성과 관련하여 매우 중요한 특성이며, 생물학적 조직과 특히 유사한 것이다. 그러나, 불리하게도, 이들은 좋지 않은 기계적 특성이 있으며, 따라서 인공 임플란트와 같은 물질로서의 적용가능성을 상당히 감소시킨다.

발명의 상세한 설명

[0016] 본 발명의 발명자들은 폴리비닐 알콜 히드로겔 및 트리칼슘 포스페이트 (TCP) 세라믹 상의 조합에 의해 천연 뼈와 매우 유사한 적정한 기계적 특성이 있는 복합물질을 얻을 수 있다는 것을 발견하였다. 얻어진 복합 물질은 또한 TCP이 단독으로 사용되는 경우보다, 개선된 주입가능성을 나타내는 특징이 있다.

[0017] 본 발명의 발명자들은 또한, 두 개의 상의 농도를 변화시킴으로써, 경우에 따라 특별한 요구조건을 기초로 하여, 얻어지는 복합물질의 기계적 특성 및 주입가능성을 조절할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0018] 따라서, 일 관점에서, 본 발명은 특히 트리칼슘 포스페이트 세라믹 상 및 폴리비닐 알콜 히드로겔 유체 상을 포함하며, 뼈 대체물로서 사용하기에 적합한, 주입가능한 복합 물질에 관한 것이다.

[0019] 본 발명에 따른 복합 물질은 유리하게, 천연 조직과 매우 유사한 기계적 특성을 갖는다. 또한, 개선된 주입 가능성을 가지며, 이로 인하여, 종래의 트리칼슘 포스페이트-기재 시멘트에 비하여 적용이 더욱 용이한 특징이 있다.

[0020] 본 발명에 따른 주입가능한 복합 물질은 다음과 같이 제조된다.

[0021] 폴리비닐 알콜 수용액(PVA)을 소정의 농도, 바람직하게 2% 내지 30 중량% 범위, 더욱더 바람직하게 10% 내지 20 중량% 사이의 농도로 제조한다. 이어서, PVA 수용액을 트리칼슘 포스페이트 분말, 바람직하게 α -트리칼슘 포스페이트와 혼합하여, 물질 내 물이 존재하거나, 주변 환 경내에 물이 존재하여 경화될 수 있는 경우, 뼈 캐비티로 주입가능한 페이스트 물질을 얻는다.

[0022] 바람직하게, 본 발명에 따른 주입가능한 복합 물질은 폴리비닐 알콜 폴리머/트리칼슘 포스페이트의 중량비가 3/97 내지 20/80 (w/w)의 범위 내에 있다.

실시예

[0023] 기계적 특성

[0024] 수용액은 PVA 중량에 따라 다른 농도(10%, 17%, 20%)로 제조하여, 본 발명에 따른 복합 물질의 기계적 특성 및 주입 가능성을 조사할 수 있도록 하였다. 이들 용액은 폴리머 분말을 100℃의 온도에서 20분간 물과 혼합함으로써 제조되었다. 실온으로 냉각 후, 폴리머 용액을 α -TCP 분말과 혼합하여, α -TCP/PVA 중량비 (93/7, 88/12, 86/14 w/w)를 가지는 세 개의 다른 조성물을 얻었다.

[0025] 기계적 특성을 시험하기 위하여, 얻어진 페이스트형 복합 물질을 적합한 기하학적 구조를 가지는 테플론 디스크 (Teflon discs)에 주입하고, NaH_2PO_4 (2.5중량%) 수용액 내에서 37℃의 온도로 4일간 함침시켜, 경화를 촉진시켰다.

[0026] 압축 시험(ASTM D695) 결과를 표 1에 나타내었으며, 이는 다른 중량%의 폴리머 및 무기상을 이용하여 복합물질 (α -TCP/PVA)의 기계적 양상을 조정할 수 있다는 것을 나타낸다. 특히, 이들 조성물 중 특정 조성은 칼슘 포스페이트 단독으로 사용하는 경우보다도 더 우수한 기계적 특성을 나타내었다. 실제, 7중량% 이하의 폴리머 상을 사용하여, 최대 압축 강도, σ_{\max} 가 α -TCP 단독에 대해 기록된 값인 21 ± 3 MPa로부터, 25 ± 5 MPa 까지 증가된 값을 가지는 조성물(93/7)이 얻어진다. 유사하게, 탄성률 E는 0.8 GPa에서 1.2 GPa로 증가하였다. 최대 변형률 ϵ_{\max} 에 있어서는 약간의 증가를 나타내었으며, 최대 압축강도에 있어서도 기록된 변형(α -TCP 단독의 경우 0.02 ± 0.01 mm/mm이고, 본 발명에 따른 조성물의 경우 0.03 ± 0.01 mm/mm)이 발견되었고, 궁극적인 변형 ϵ_u 에 있어서는 상당한 증가, 즉 물질의 파괴점에서 기록된 변형에 있어 상당한 증가를 나타내어, α -TCP 단독의 경우 0.06 ± 0.01 mm/mm로부터, 본 발명에 따른 조성물의 경우 0.09 ± 0.01 mm/mm 까지 증가 되었다. 현실적인 관점에서, 이는 시멘트에 비하여 파괴 전 복합물질의 변형가능성을 더 크게 한다. 또한 이는 기계적 곡선

에 의해 마주 대하는 영역에 의해 계산될 수 있는 "인성(toughness)"으로도 표현될 수 있으며, α -TCP 단독 (0.7 MPa)의 경우에 비하여 본 발명에 따른 조성물의 경우 3배 값(2.1 MPa)이다.

[0027] 표 1로부터, 7중량% 초과와 복합 물질이 출발물질인 시멘트 단독 (α -TCP)의 경우와 같거나 더 낮은 압축강도 및 탄성률을 갖는다는 것을 명백히 알 수 있다. 실제, σ_{max} 값은 α -TCP/PVA 88/12 복합물질의 경우 17 ± 1 MPa까지 감소하며, α -TCP/PVA 86/14 복합물질의 경우 14 ± 3 MPa까지 감소하는 데 비하여, 탄성률 값은 거의 변화가 없이 유지된다. 그러나, 최대 변형률 ϵ_{max} 는 88/12 복합물질의 경우 0.04 ± 0.01 mm/mm 까지, 그리고 86/14 복합물질의 경우 0.05 ± 0.01 mm/mm 까지 증가한다. 궁극적인 변형 ϵ_u 에 주목하면, 86/14 복합물질의 경우 0.11 ± 0.01 mm/mm 이하까지 상당히 증가하는 데 반하여, 88/12 복합물질의 경우는 0.08 ± 0.01 mm/mm의 값을 가지며, 이는 93/7 복합물질과 약간 상이하다. 구체적으로, 두 변형 값에서의 증가로 인하여, 인성에 대한 값은 88/12 복합물질 ($T = 1.1$ MPa) 및 86/14 복합물질 ($T = 1.0$ MPa) 모두 시멘트 단독 (α -TCP)의 경우에 비하여 더 크다.

[0028] 기계적 시험으로부터 얻어진 값들과, 천연 뼈 조직과 관련하여 앞서 보고된 값들 사이의 비교로부터, 본 발명에 따른 주입가능한 뼈 대체물의 기계적 특성이 소주골(trabecular bone) 조직의 범위 내에 놓여있음을 알 수 있다.

[0029] 주입가능성(Injectability)

[0030] 본 발명에 따른 복합 물질의 적용가능 범위를 평가하고, 이를 칼슘 포스페이트를 기재로 한 종래의 시멘트와 비교하기 위하여, 주입가능성의 실험적 파라미터를 사용하였으며, 이는 주입기로 부터 사출될 수 있는 물질의 중량%로 정의된다.

[0031] 주입가능성은 하기 관계식으로 나타낼 수 있다:

$$[0032] \%I = W_e / W_i$$

[0033] 주입가능성을 결정하기 위하여, 공지된 량(W_i)의 물질로 충전된 주입기가 사용되었고, 크로스브레이스(crossbrace)의 강하 속도가 15 mm/분이며, 적용 하중이 대략 100N인 동력측정기(dynamometric machine)에 의해 압축력이 가해졌다. 각 성분들을 평량하고 난 후, 복합물질에 대한 페이스트형 밀도가 얻어질 때까지 혼합하고, 주입기 내에 위치시킨 후, 적합한 지지체 위에 장착하였다. 이러한 조작은 60-90초간 수행되었다. 주입기가 충전된 후, 시험을 위한 시간 카운트를 시작하였다. 시험이 완료되었을 때, 추출된 물질을 평량(W_e)하고, 바람직한 파라미터를 계산하였다.

[0034] 표 2는 실제 물질의 적용과 관련하여, PVA 히드로겔의 첨가가 여러가지 이점을 제공하는 것을 나타내고 있다. 첫 번째 가장 현실적인 긍정적 효과는 얻어진 페이스트가 주입기를 통해 사출되기에 적절한 밀도를 가지며, α -TCP가 단독으로 사용되는 경우 일어날 수 있는 두 상 사이의 상 분리 현상이 없다는 것이다. 두 번째 중요한 긍정적 효과는 경화 전 복합 물질을 적용하기 위한 의료 전문가의 처분시에 상당한 시간(1시간)이 주어진다라는 것이다. α -TCP가 단독으로 사용되는 경우, 적재량의 91%가 트랩되어 남아있게 되고 단 6분 후에는 더 이상 주입할 수 없게 되는 것과 비교할 때, 이러한 증가는 매우 중요하다.

[0035] 일반적인 관점에서, PVA 히드로겔과 트리칼슘 포스페이트의 결합의 이점은 히드로겔 내에 보유되는 물이 천천히 그리고 완벽하게 세라믹 상으로 방출되기 때문에, 균일한 결정 침전을 제공하고, 외부 수용액이 없더라도 궁극적으로 복합물질의 최종 경화를 제공한다는 것이다. 또한, 주입가능한 복합물질의 경화 중에 온도의 상승도 관찰되지 않는다.

[0036] 또한, 본 발명에 따른 주입가능한 복합 물질에는 적용시, 예컨대, 약품, 세포, 성장 인자 등으로부터 선택되는 생활성 시약(즉, 생물학적 활성을 가지는 물질)이 가능한 제어된 동력-방출(kinetics-release)에 적합한 형태로 포함될 수도 있다.

[0037] 표 1. 압축시, 기계적 특성

물질	E(GPa)	σ_{max} (Mpa)	ϵ_{max} (mm/mm)	ϵ_{μ} (mm /mm)	T(MPa)
100% α -TCP	0.8 ± 0.2	21 ± 3	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.7
PVA+93% α -TCP	1.2 ± 0.1	25 ± 5	0.03 ± 0.01	0.09 ± 0.01	2.1
PVA+88% α -TCP	0.7 ± 0.3	17 ± 1	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.02	1.1
PVA+86% α -TCP	0.9 ± 0.1	14 ± 3	0.05 ± 0.01	0.11 ± 0.02	1.0

[0039] 표 2. 주입가능성

[0040]

고체상	액체상	대기 시간(분)	% I
α-TCP	물 + 2.5% wt NaH ₂ PO ₄	2	44.2 %
α-TCP	물 + 2.5% wt NaH ₂ PO ₄	3	30.9 %
α-TCP	물 + 2.5% wt NaH ₂ PO ₄	5	18.8 %
α-TCP	물 + 2.5% wt NaH ₂ PO ₄	6	9 %
α-TCP	10 % wt PVA 용액	7	100 %
α-TCP	10 % wt PVA 용액	20	100 %
α-TCP	10 % wt PVA 용액	40	100 %
α-TCP	10 % wt PVA 용액	60	95.6 %