



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월06일
(11) 등록번호 10-1427305
(24) 등록일자 2014년07월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/02 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0032321
(22) 출원일자 2013년03월26일
심사청구일자 2013년03월26일
(56) 선행기술조사문헌
EP1278558 B1
KR1020120046597 A
KR1020120071730 A
KR1020010075476 A

(73) 특허권자
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
(72) 발명자
김수관
광주 서구 풍암중앙로 68, 104동 503호 (풍암동,
금호타운아파트)
(74) 대리인
김은구, 송해모

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 정재철

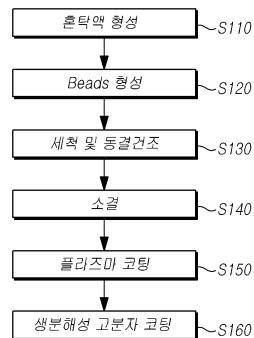
(54) 발명의 명칭 골 이식재 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 골 이식재 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 플라즈마 코팅 및 생분해성 고분자가 코팅된 골 이식재 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

S100



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	B0008940
부처명	지식경제부
연구사업명	지역혁신센터사업
연구과제명	치과용 정밀장비 및 부품지역혁신센터
기 여 율	1/1
주관기관	조선대학교 산학협력단
연구기간	2012.03.01 ~ 2013.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

수산화인회석과 β -인산삼칼슘을 포함하는 구형의 이식재인 것을 특징으로 하며, 상기 이식재는 제 1층 및 제 2층으로 순차적으로 코팅되어 있고, 상기 제 1층은 플라즈마 코팅층이며, 제 2층은 생분해성 고분자 코팅층인 것을 특징으로 하는 골 이식재.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는 폴리락트-코-글리콜산, 폴리락틱산, 폴리글리콜산 및 폴리-입실론-카프로락톤 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 골 이식재.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는 텍사메타손을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 골 이식재.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 제 1 층은, 폴리에테르이미드를 이용한 플라즈마를 통해, 플라즈마 코팅처리된, 플라즈마 코팅층인 것을 특징으로 하는 골 이식재.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 구형의 이식재의 지름의 크기가 $200\mu\text{m}$ 내지 $500\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 골 이식재.

청구항 6

수산화인회석과 β -인산삼칼슘을 알긴산 수용액에 혼합하여 혼탁액을 생성하고,

상기 혼탁액을 세척한 후 건조하여 비드를 형성하고,

상기 비드를 소결하고,

상기 비드를 플라즈마 코팅처리하고,

상기 비드를 생분해성 고분자 입자로 코팅처리하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 생분해성 고분자 입자는 폴리락트-코-글리콜산, 폴리락틱산, 폴리글리콜산 및 폴리-입실론-카프로락톤 중 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 생분해성 고분자 입자는 텍사메타손 나노입자를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법.

청구항 9

제 6항에 있어서,

폴리에테리미드를 이용한 플라즈마를 통해, 상기 비드를 상기 플라즈마 코팅처리하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법.

청구항 10

제 6항에 있어서,

상기 혼탁액은 질량 기준으로 1:1로 상기 β -인산삼칼슘 및 수산화인회석을 알긴산 수용액에 혼합하여 형성하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법.

청구항 11

제 6항에 있어서,

상기 비드를 소결하는 것은 1100℃ 내지 1300℃의 범위에서 가열하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 골 이식재 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 더 자세하게는 β -TCP를 혼합한 수산화인회석(HA)을 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적으로 외상, 기형 혹은 생리학적 현상 등에 의해 뼈조직이 손상된 경우, 그 부위에 골을 채워서 신생골을 생성시킨다. 골 결손부의 회복을 위한 가장 보편적인 방법은 다른 부위의 자신의 골을 일부 채취하여 이식하는 자가 이식방법(autograft), 다른 사람의 뼈를 화학 처리하여 이식하는 동종 이식방법(allograft), 동물의 뼈를 화학 처리하여 이식하는 이종 이식방법(xenograft) 등이 있다. 일반적으로 자가골은 골형성, 골유도, 골전도의 성질을 모두 가지므로 자가 이식방법이 가장 좋은 이식 방법으로 평가되지만, 자가 이식방법은 이차적인 수술이 필요하고 그에 따른 감염 및 혈액 손실의 위험을 증가시키고, 필요한 만큼의 양을 얻기가 힘들다는 단점이 있다. 동종 이식방법은 질환 전달 및 면역반응이 일어날 수 있는 위험이 있다. 이종 이식방법 역시 면역반응이 일어날 수 있고, 확률은 낮지만 광우병 등의 문제가 발생할 수 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 생체유리와 여러 조성의 인산칼슘염과 탄산칼슘염 등 충분한 양의 골을 쉽게 얻을 수 있으며, 질병에 대한 전염 가능성이 없고, 기존 이식재를 대체할만한 성능을 갖는 생체친화성이 우수하고 이식시 적절히 흡수되어 재생골로 치환될 수 있는 합성골 이식재가 요구되고 있다.

[0003] 대표적인 합성골 대체재로 수산화인회석(Hydroxyapatite, HA), 삼인산칼슘(Tricalcium phosphate, TCP), 이상인산칼슘(biphasic calcium phosphate, BCP) 등의 인산칼슘계 세라믹, 바이오글래스(Bioglass), 칼슘카보네이트(calcium carbonate) 등이 있다. 이 중 인산칼슘계 세라믹인 수산화인회석과 삼인산칼슘(TCP)은 대표적인 생체재료이고, 합성골 대체재로서 각광받고 있다.

[0004] 수산화인회석은 실제 뼈를 구성하는 무기성분과 결정학적, 화학적으로 유사하고 뼈와 직접 결합하는 특성이 있으나, 생체 내 낮은 용해성으로 인하여 계면에서 결합한 뼈가 더 이상 안으로 자라 들어가지 못해 완전히 뼈로 치환되지 못하고 끝까지 남아있는 단점이 있다. 삼인산칼슘의 뼈와 직접 결합한다는 특성은 수산화인회석과 비슷하지만 생체 내에서 점점 용해되어 결국 없어지는 특성을 지니고 있다. 따라서, 다공성 구조의 삼인산칼슘과 랩을 인공골로 이용하기 위해서는 충분한 강도를 유지해야 한다.

[0005] 삼인산칼슘은 무균의 인공재료로 혈액이나 조직을 매개로 하는 감염으로부터의 위험성을 제거할 수 있는 대표적인 생체친화성 골대체재이다. 구체적으로 삼인산칼슘은 미세기공으로 연결된 생체활성 재료로 수산화인회석보다 높은 용해도를 보이며, 다른 calcium phosphate ceramics보다 빠른 흡수를 보이고, 골형성을 촉진하는 한편, 용출, 흡수의 과정을 거쳐 자가골로 치환될 수 있다.

[0006] 한편, 삼인산칼슘은 동질이형이 없는 수산화인회석과는 달리 크게 β 상과 α 상의 동질이형을 갖는데, β 상은 저

온상으로 육방정계결정을 갖고, 일반적으로 이 저온상 β 상을 1180℃ 초과 온도에서 열처리하면 단사정계를 갖는 고온상 α 상으로 상전이한다. 이 고온형 α 상은 물과 격렬히 반응하기 때문에 생체 이식재로 쓰기에는 부적합하다. 또한, 밀도가 높은 β 상에서 밀도가 낮은 α 상으로의 상전이는 소결체의 미세한 균열을 유발하여 전체적인 재료의 강도저하를 초래한다. 상기의 이유로 인공골 재료로는 β 상의 삼인산칼슘이 선호되고 있으며, 생체 흡수성이 뛰어난 삼인산칼슘의 β 상을 생체 재료로 응용하기 위해서는 고밀도의 소결체를 얻는 것이 필수적이다.

[0007] 이상인산칼슘(biphasic calcium phosphate, BCP)은 치과와 정형외과에서 많이 쓰이는 골이식 대체제로, 수산화인회석과 삼인산칼슘의 두 상을 혼합한 것이다. 이러한 이상인산칼슘은 체내에서 점진적으로 분해되며 체액으로 방출된 칼슘, 인산염 이온이 국소적인 부위에서 체액의 과포화상태를 유발하여 세라믹 표면에 생물학적 아파타이트의 침전을 이루게 된다. 이러한 아파타이트층이 골형성 세포의 부착을 조장하고 이상인산칼슘의 골전도성에 기여하게 된다.

[0008] 골조직의 60~70%는 무기결정으로 구성된다. 골의 무기결정은 골의 기계적 강도를 높게 할 뿐만 아니라 생리적으로 조직액 내의 Ca^{2+} , PO_4^{3-} 과 같은 무기이온의 저장고로서 역할을 한다. 골조직의 무기결정은 일반적으로 수산화인회석(HA)의 결정구조를 가지고 있다. 하지만 골 결정의 표면에 존재하는 이온의 구조는 순수한 수산화인회석과는 달리 반응성이 매우 높아 문제가 된다.

[0009] 이에 따라, 생체 내에 존재하는 수산화인회석과 비슷한 구조를 가지는 인공골 재료를 개발하기 위한 시도로 100여 년 전에 Calcium-sulfate(gypsum)를 사용하였지만, 초기에 빠른 흡수로 인해서 충분한 골의 성장을 유도하지 못하였다. 수산화인회석, 생체유리, 생체도재, polymer 등에 대한 물리적, 화학적 성질을 연구하였으나, 아직까지는 골의 무기결정과 비슷한 물리적, 화학적 성질이 비슷한 인공 합성물은 소개되지 않고 있는 실정이다. 골과 유사한 구조를 가진 수산화인회석(HA)이나, 삼인산칼슘(TCP) 등이 소개되고 있지만, 이식 후 이식재료의 흡수라는 측면에서는 만족할 만한 결과를 보여주지 못하고 있다.

[0010] 세라믹(Ceramics)가 골로 대체되는 과정을 보면, 용해, 침전, 이온 변화, 침착, 화학주성, 세포 부착과 증식, 세포 분화, 세포외 기질 형성이라는 기전에 의해 주변 환경 또는 골과 반응하게 된다. 또한, 삼인산칼슘의 생체 분해성이 물리적, 화학적인 용해 또는 분해과정을 거치는 단계와 파골세포와 식세포의 분해과정에 의해서 일어나고, 이식 초기에는 주로 물리, 화학적인 분해과정이 주를 이루고, 후반기로 갈수록 세포와 관련된 형태의 흡수를 보이면서, 골개조 현상이 일어나게 된다. α 와 β -TCP의 흡수양상을 살펴보면, 4주에서는 양자 모두 흡수양상이 비슷하고, 16주에서는 각각 70%, 40% 존재, 68~86주에서는 양자 모두 10% 이하로 남게 되므로, 인공치아는 5~6개월 이후에나 식립해야 한다. 또한, Goettingen miniature pigs와 같은 실험동물들에 이식된 TCP의 골형성 과정에서 초기에는 hydrolytic-cellular degradation이 주로 일어나고, 후반기 20주 이상에서는 bifunctional remodeling이 일어남을 여러 종래기술로부터 확인할 수 있다. 한편, 삼인산칼슘(TCP)은 12~18개월 내에 완전히 흡수되고, 해부학적으로나 기능적으로 골로 대체된다.

[0011] 골대체재의 흡수는 초기에는 이식재의 물리, 화학적 성질에 따라 많은 차이를 보이게 된다. Ca-P 생체물질의 분해는 물리학적으로는 입자의 크기, 기공의 크기, 표면적, 결정의 크기나 구조에 따라 영향을 받고, 화학적으로는 pH나 Ca/P ratio, 소결시의 압력과 온도, 이온의 구조에 따라 많은 영향을 받게 된다. 골 결정의 크기는 결정의 용해도와 관계가 있다. 특히 극미세결정의 용해도는 전적으로 결정의 크기에 좌우되는 것으로 아주 작은 양의 크기 변화도 용해도에 민감한 영향을 주게 된다. 골결정은 생성된 후 성숙과정에 의해 약간의 화학적, 구조적 변화를 겪게 된다. 일반적으로 결정의 표면에 존재하는 것으로 믿어지는 PO_4^{3-} , CO_3^{2-} 과 같은 비결정 이온들의 양은 감소한다. 따라서, 성숙된 골결정은 미성숙된 골결정에 비해 반응성이 낮아지게 된다.

[0012] 생활성 세라믹(Bioactive ceramic)의 반응성은 Ca/P의 비율 또는 Carbonate와 PO_4^{3-} 의 성분비에 의해서 차이가 난다. 상기 문헌들에 의하면, 삼인산칼슘(TCP)은 수산화인회석(HA)보다 산성에서 12.3배, 염기에서 22.3배 빨리 흡수되며, 이러한 흡수에 영향을 미치는 용해도는 Ca/P ratio이며, 삼인산칼슘(TCP)의 Ca/P ratio는 1.67이고, 수산화인회석(HA)의 Ca/P ratio는 1.7임을 알 수 있다.

[0013] 현재의 동종골 위주의 이식재 시장에서 보다 다양성을 추구하기 위한 여러가지 시도들이 진행되고 있는데, 특히

자가치아를 이용한 이식재와 Platelet-Rich Plasma(PRP) 혼합을 이용한 방법 등이 이식재의 다양성을 높이는데 일조하고 있다. 그러나, 앞서 언급한 바와 같이, 아직까지는 골의 무기결정과 비슷한 물리적, 화학적 성질이 비슷한 인공 합성물은 소개되지 않고 있는 실정이며, 수산화인회석(HA)이나, 삼인산칼슘(TCP) 등은 이식 후 이식 재료의 흡수라는 측면에서는 만족할 만한 효과를 보여주고 있지 못하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 전술한 종래 발명의 문제점을 해결하기 위해서, 본 발명은 기계적 강도, 생체 분해성, 생체 친화성 및 생체흡수율이 우수한 골 이식재를 제공함을 그 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 일 측면에 있어서 본 발명은, 수산화인회석과 β -인산삼칼슘을 포함하는 구형의 이식재인 것을 특징으로 하며, 상기 이식재는 제 1층 및 제 2층으로 순차적으로 코팅되어 있고, 상기 제 1층은 플라즈마 코팅층이며, 제 2층은 생분해성 고분자 코팅층인 것을 특징으로 하는 골 이식재를 제공한다.

[0016] 그리고 수산화인회석과 β -인산삼칼슘을 알긴산 수용액에 혼합하여 혼탁액을 생성하고, 상기 혼탁액을 세척한 후 건조하여 비드를 형성하고, 상기 비드를 소결하고, 상기 비드를 플라즈마 코팅처리하고, 상기 비드를 생분해성 고분자 입자로 코팅처리하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따른 골 이식재는 플라즈마 코팅처리 및 생분해성 고분자를 코팅한 골 이식재이며, 골 형성이 필요한 곳에서의 흡수율을 증가시키고, 골 형성을 촉진시키는 탁월한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 골 이식재의 제조방법을 나타내는 공정도이다.

도 2a는 본 발명에 따른 텍사메타손을 함유한 PLGA 나노 입자에 대한 SEM 사진이다.

도 2b 및 도 2c는 본 발명에 따른 생분해성 고분자로 코팅되기 전의 골 이식재에 대한 SEM 사진이다.

도 2d는 본 발명에 따른 생분해성 고분자로 코팅된 후의 골 이식재에 대한 SEM 사진이다.

도 3은 본 발명의 또다른 실시예에 따른 골 이식재의 용도를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명의 일부 실시예들을 예시적인 도면을 통해 상세하게 설명한다. 각 도면의 구성요소들에 참조부호를 부가함에 있어서, 동일한 구성요소들에 대해서는 비록 다른 도면상에 표시되더라도 가능한 한 동일한 부호를 가지도록 하고 있음에 유의해야 한다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.

[0020] 또한, 본 발명의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제 1, 제 2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차례 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 또는 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[0021] 일 측면에 있어서, 수산화인회석과 β -인산삼칼슘을 포함하는 구형의 이식재인 것을 특징으로 하며, 상기 이식재는 제 1층 및 제 2층으로 순차적으로 코팅되어 있고, 상기 제 1층은 플라즈마 코팅층이며, 제 2층은 생분해성 고분자 코팅층인 것을 특징으로 하는 골 이식재에 관한 것이다.

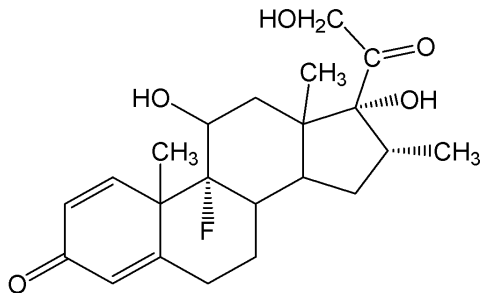
[0022] 또한, 수산화인회석과 β -인산삼칼슘을 알긴산 수용액에 혼합하여 혼탁액을 생성하고, 상기 혼탁액을 세척한 후 건조하여 비드를 형성하고, 상기 비드를 소결하고, 상기 비드를 플라즈마 코팅처리하고, 상기 비드를 생분해성 고분자 입자로 코팅처리하는 것을 특징으로 하는 골 이식재의 제조방법에 관한 것이다.

- [0023] 상기 수산화인회석(hydroxyapatite;HA)의 화학식은 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 이고, 이하 HA로 표시한다. 또한 상기 β -인산삼칼슘(tricalcium phosphate; β -TCP)의 화학식은 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 이고, 이하 β -TCP로 표시한다.
- [0024] 이하 도면을 참조하여, 본 발명에 대한 실시예들을 설명한다.
- [0025] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 골 이식재의 제조방법을 나타내는 공정도이다.
- [0026] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일실시예에 따른 골 이식재 제조방법(S100)은 HA와 β -TCP를 알긴산 수용액에 혼합하여 혼합액을 형성(S110)한다. 이때, 상기 혼합액은 질량기준으로 1:1 비율의 상기 HA와 β -TCP를 알긴산 수용액에 혼합하여 형성하며, 슬러리 형태를 이룬다.
- [0027] 이때, 상기 HA는 에피택시(epitaxial) 성장에 의하여, 그 표면에서 다중 치환된 비-화학량론적 칼슘 포스페이트 아파타이트(생물학적 아파타이트)의 형성을 촉진할 수 있다. 뼈 매트릭스에 존재하는 결정과 매우 유사한 생물학적 아파타이트의 이러한 층은 세포점착 및 세포 활성을 촉진한다. 합성 HA도 생체 독성반응, 염증반응, 면역반응 등이 전혀 없는 완벽한 생체적합성을 가지며, 주위 뼈와 골전도를 일으켜 화학적 결합을 한다. 즉 HA는 실제 뼈를 구성하는 무기성분과 결정학적, 화학적으로 유사하고 뼈와 직접 결합하는 특성이 있으나, 생체 내 낮은 용해성으로 인하여 계면에서 결합한 뼈가 더 이상 안으로 자라 들어가지 못해 완전히 뼈로 치환되지 못하고 끝까지 남아있는 단점이 있다.
- [0028] 반면에, 상기 TCP는 뼈와 직접 결합한다는 특성은 수산화아파타이트와 비슷하지만 생체 내에서 점점 용해되어 결국 없어지는 특성을 지니고 있다. β -TCP는 TCP 이식재 주변의 생물학적 유체 내 칼슘과 포스페이트염의 과포화를 유지한다. 이는 HA 상의 생물학적 아파타이트의 침전 현상을 유지할 수 있다. 또한, 이 상은 HA보다 훨씬 더 잘 흡수할 수 있고, 따라서, HA/ β -TCP 비를 변화시킴으로써 이식재의 재흡수성을 조정할 수 있다.
- [0029] TCP는 HA보다 소결시키기 어려운데, 그 이유는 다음과 같다. TCP는 동질이형이 없는 HA와는 달리 크게 β 상과 α 상의 동질이형을 갖는다. β 상은 저온상으로 육방정계 결정을 갖고, 이 저온상 β 상을 1100 ~ 1180℃의 온도에서 열처리하면 단사정계를 갖는 고온상 α 상으로 상전이한다. 이 고온형 α 상은 물과 격렬히 반응하기 때문에 생체 이식체로 쓰기에는 부적합하다. 또한, 밀도가 높은 β 상에서 밀도가 낮은 α 상으로의 상전이는 소결체의 미세한 균열을 유발하여 전체적인 재료의 강도 저하를 초래한다. 상기의 이유로 골 이식체로는 β 상의 TCP가 선호되고 있다. 그러나 β 상의 TCP나 HA와 β -TCP의 복합체의 소결체를 얻기 위해서는 TCP의 상전이 온도인 1180℃ 이하에서 소결시켜야 하나, 이 온도에서는 보통 90% 이하의 상대밀도를 보이므로 고밀도 소결체를 얻기 힘들다는 문제점이 있다. 따라서, 생체 흡수성이 뛰어난 인산삼칼슘의 β 상을 생체재료로 응용하기 위해서는 고밀도의 소결체를 얻는 것이 필수적이며, 이를 해결하기 위해 여러 소결방법이 시도되고 있다. 이후 소결 단계에 대해 다시 설명한다.
- [0030] 따라서, 상술한 바와 같이 HA의 흡수율 문제와 β -TCP의 소결 문제를 해결하기 위해서, β -TCP 및 HA를 질량기준으로 1:1의 비율로 알긴산 수용액에 혼합하여 혼합액을 형성하지만, β -TCP 및 HA의 혼합 비율은 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0031] 이어서, 상기 슬러리 형태의 혼합액을 주사기 펌퍼를 사용하여 염화칼슘수용액(CaCl_2)에 떨어뜨려주며, 이식재인 비드(beads)를 형성(S120)한다. 이때, 형성되는 이식재의 크기는 대략 200 μm 내지 500 μm 정도가 바람직하고, 구형의 형상이다.
- [0032] 그리고 나서, 상기 형성된 비드(beads)를 증류수에 2번 내지 3번 세척한 후, -20℃ 이하의 온도에서 동결 건조를 시킨다(S130).
- [0033] 그 후에, 상기 동결 건조된 비드(beads)를 소결(S140)시키며, 상기 비드를 소결하는 것은 시간당 약 100℃씩 상승시며 12시간 이상 열처리를 실시하며, 소결에 적정한 최종 온도는 1100℃ 내지 1300℃의 범위이다.
- [0034] 상기와 같이 비드를 동결건조하는 것은 소결과정을 좀 더 효율성 있게 하며, 상기 소결된 비드는 단단히 밀착하여 고결(固結)하게 된다.
- [0035] 그리고 나서, 상기 소결한 비드를 플라즈마(plazma) 코팅처리(S150)한다. 이때 상기 플라즈마 코팅처리는 폴리테트라하이드라이미드(Polyetherimide;PEI)를 이용하며, 상기 비드에 플라즈마 코팅이 이루어지게 되면 표면에 양전하(positive charge)를 갖도록 하며, 이후, 생분해성 고분자 입자의 코팅이 보다 효율적으로 이루어질 수 있도록 한다. 또한, 이식이 필요한 곳에 골 이식재가 투입되었을 때, 항염증작용을 하며 생체 분해성과 생체 흡수율을 증가시킨다. 그리고 일정한 기간 동안 경도를 유지하도록 보조하는 역할을 한다.

[0036] 상기와 같이 플라즈마 코팅처리(S150)한 비드를 생분해성 고분자로 코팅처리(S160)하여 본 발명에 따른 골 이식재를 완성한다.

[0037] 이때, 상기 생분해성 고분자는 덱사메타손(dexamethasone, $C_{22}H_{29}FO_5$)을 포함하며, 덱사메타손은 하기 화학식 1과 같다.

[0038] <화학식 1>



[0039]

[0040] 한편, 인체의 조직 중에서 경조직(hard tissue)인 뼈(bones)와 치아(teeth)는 다른 조직들과는 달리 교원 섬유(collagen fiber)로 구성된 유기질 성분과 주로 인산칼슘계 화합물로 구성된 무기질 성분으로 이루어지며, 이러한 유기질과 무기질이 일정한 비율로 단순히 섞여 있는 것(mixture)이 아니라 콜라겐의 단백질 섬유에 25~50nm 크기의 무기질 결정들이 흡착된 구조로 유기질 내에 규칙적으로 배열되어 있기 때문에 유/무기 복합체(composites) 또는 하이브리드(hybrids) 물질이라 할 수 있다. 또한 거시적으로 뼈는, 바깥쪽에는 딱딱한 피질골(cortical bone)로 이루어져 있어 뼈에 가해지는 물리적인 힘을 지탱하는 역할을 하며, 내부의 해면골(cancellous bone)은 스펀지와 같이 3차원 다공체 구조이며 골수 세포가 있어 우리 몸의 혈액을 만들어 내는 조혈작용을 한다. 이러한 독특한 구조 때문에 뼈는 가벼우면서도 쉽게 부러지지 않고 튼튼하다.

[0041] 이와 같은 뼈의 형태학적 측면과 화학적 구성성분을 모방하여 강도와 인성이 뼈와 유사한 재료를 만드는 방법으로 유/무기 복합체가 제안되었는데, 이와 같은 유/무기 복합체는 고분자 또는 세라믹 기지 중 하나를 기반으로 할 수 있다.

[0042] 고분자 기지의 유/무기 복합체는 세라믹 기지의 유/무기 복합체보다 폭넓게 연구되어 왔으며 최근에는 생분해성 다공성 지지체(scaffold)에 주목하고 있다. 뼈의 성분과 동일한 화학적 구성성분인 콜라겐 기지의 복합체에 관한 연구가 가장 많이 진행되고 있으나, 콜라겐은 동물로부터 추출해야하기 때문에 대량생산에 적합하지 않은 단점을 가지고 있다. 젤라틴(gelatin), 키토산(chitosan), 알긴산(alginate) 등 다른 천연고분자를 이용한 복합체에 대한 연구들도 많이 보고되고 있으나, 우수한 생체적 특성에도 불구하고 체내에서의 생분해속도가 매우 빠르고 이를 제어할 수 있는 기술이 아직 확보되지 않은 상태이며, 여전히 기계적 특성이 좋지 않다.

[0043] 따라서 합성고분자를 이용한 복합체에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다.

[0044] 본 발명의 일실시예에 따른 생분해성 고분자는 폴리 락트-코-글리콜산 폼[poly(lactic-co-glycolic acid) foam, 이하 PLGA]이 될 수 있고, 크기는 200nm 내지 1μm 정도가 바람직하다. 이외에도 생분해성 고분자가 될 수 있는 물질은 폴리락틱산(polylactic acid, PLA), 폴리 글리콜산(polyglycolic acid, PGA), 폴리-ε-카프로락톤(poly-ε-caprolactone, PCL) 등이 있다. 상술한 생분해성 고분자들은 생분해 속도가 비교적 우월하고, 생체 친화성이 우수하다. 이들 합성고분자의 생분해속도는 분자량에 따라 차이는 있으나 일반적으로 PGA > PLGA > PLA > PCL 순이다. 하지만 본 발명의 생분해성 고분자는 상기 열거한 합성 고분자에 한정되지 않는다. 또한 천연 고분자 또는 세라믹 재질도 포함될 수 있다.

[0045] 생분해성 고분자의 코팅은 덱사메타손이 포함된 생분해성 고분자가 혼합되어 있는 용액에 골 이식재를 넣고, 교반기에서 교반함으로써 이루어진다. 100rpm 정도의 속도로 4시간 정도 셰이킹(shaking)이 수행된다.

[0046] 덱사메타손을 포함한 생분해성 고분자가 이식재에 코팅된 경우, 종래 기술에 의한 골 이식재에 비해 생체 흡수율이 크게 증가하고, 조직과의 적합성이 우수해지는 효과가 있다. 또한 생분해성 고분자가 골 형성을 촉진시킴으로써 이식 부위의 염증 등을 최소화시킬 수 있다.

[0047] 도 2a는 본 발명의 다른 실시예에 따른 덱사메타손을 함유한 PLGA 나노 입자에 대한 SEM 사진이다.

[0048] 도 2a를 참조하면, 생분해성 합성 고분자인 PLGA의 입자 표면에 PEI 코팅 처리를 함으로써 표면이 양전하로 대

전된 모습이다. 입자의 크기는 대략 200nm 내지 1 μ m 정도 이다. 이 입자들이 후에 골 이식재에 코팅됨으로써, 생체 친화성, 생체 흡수성 및 생체 분해성을 증가시킨다.

[0049] 도 2b는 50배의 배율에서 찍은 것이고, 도 2c의 경우 3000배의 배율에서 찍은 SEM 사진이다.

[0050] 도 2c를 참조하면, 골 이식재의 표면이 상당히 거친 것을 볼 수 있다. 따라서 이식부위와의 경계면에서 염증 등을 유발할 수 있고, 생체 흡수율이나 분해율이 저하되는 문제가 발생한다. 즉 생분해성 고분자로의 코팅이 필요하게 되는 이유이다.

[0051] 도 2d는 본 발명의 다른 실시예에 따른 생분해성 고분자로 코팅된 후의 골 이식재에 대한 SEM 사진이며, 5000배의 배율에서 전자현미경을 통해 찍은 사진이다.

[0052] 도 2d를 참조하면, 구형의 작은 입자들이, 표면의 움푹 들어간 곳을 메꾸고 있는 것을 볼 수 있다. 이 작은 입자들은 텍사메타손을 포함하는 PLGA의 나노 크기 입자들이다. 상술한 코팅으로 인해, 이식 부위 경계면에서의 문제점들이 해소될 수 있다. 또한 PLGA 입자가 생체 흡수율 및 분해율을 증가시킨다.

[0053] 도 3은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 골 이식재의 용도를 나타내는 도면이다.

[0054] 도 3은 골 이식재가 치아골 이식재로 사용되는 경우를 도시한 도면이다. 도 3에 도시된 바와 같이, 치아(210) 사이에 있는, 골 이식이 필요한 골 형성부(230)에 이식재(240)가 투입된다. 이식재(240)에는 코팅(250) 처리가 되어 있다. 코팅(250)은 플라즈마 코팅에 더하여, 텍사메타손을 포함하는 생분해성 고분자 코팅이 될 수 있다. 골 형성부(230)에 삽입된 코팅된 이식재(240)는, 골 형성을 촉진시킨다. 플라즈마 코팅 및 생분해성 고분자의 코팅은, 이식된 부위에서, 이식재와 잇몸(220)의 경계면을 부드럽게 하고, 염증을 최소화 시킨다. 또한 생체 분해율과 생체 흡수율을 증가시켜, 골 형성이 신속하게 진행될 수 있도록 돕는 역할을 한다.

[0055] 본 발명에 따른 골 이식재의 제조방법은, 종래 기술에 비해 생체 친화성, 생체 분해율 및 생체 흡수율이 우수한 골 이식재를 제공한다. 종래 기술에 따른 골 이식재는 표면이 거칠기 때문에, 상술한 문제점들을 야기하였지만, 본 발명에 따른 골 이식재는, 플라즈마 코팅 및 텍사메타손을 포함하는 생분해성 고분자 코팅으로 인해 종래 기술의 문제점을 크게 완화시킨다.

[0056] 본 발명의 코팅은 플라즈마 코팅만으로 이루어질 수 있고, 생분해성 고분자 코팅만으로 이루어질 수 있다. 첨부된 도면들은 오직 설명을 위한 목적에서 첨부된 것이며, 권리범위는 이에 한정되지 않는다.

[0057] 이상에서, 본 발명의 실시예를 구성하는 모든 구성 요소들이 하나로 결합되거나 결합되어 동작하는 것으로 설명되었다고 해서, 본 발명이 반드시 이러한 실시예에 한정되는 것은 아니다. 즉, 본 발명의 목적 범위 안에서라면, 그 모든 구성 요소들이 하나 이상으로 선택적으로 결합하여 동작할 수도 있다.

[0058] 또한, 이상에서 기재된 "포함하다", "구성하다" 또는 "가지다" 등의 용어는, 특별히 반대되는 기재가 없는 한, 해당 구성 요소가 내재될 수 있음을 의미하는 것이므로, 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것으로 해석되어야 한다. 기술적이거나 과학적인 용어를 포함한 모든 용어들은, 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 사전에 정의된 용어와 같이 일반적으로 사용되는 용어들은 관련 기술의 문맥 상의 의미와 일치하는 것으로 해석되어야 하며, 본 발명에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0059] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

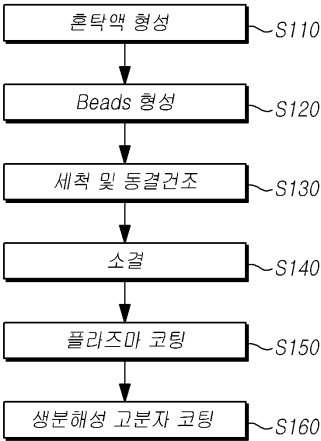
[0060]

210 : 치아	220 : 잇몸
230 : 골 형성부	240 : 이식재
250 : 코팅	

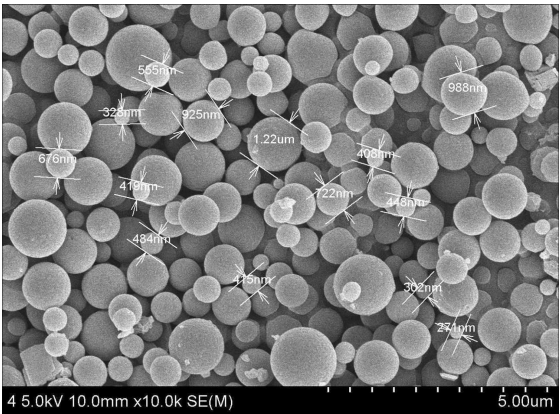
도면

도면1

S100



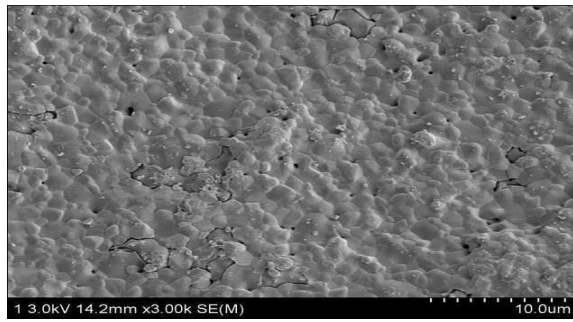
도면2a



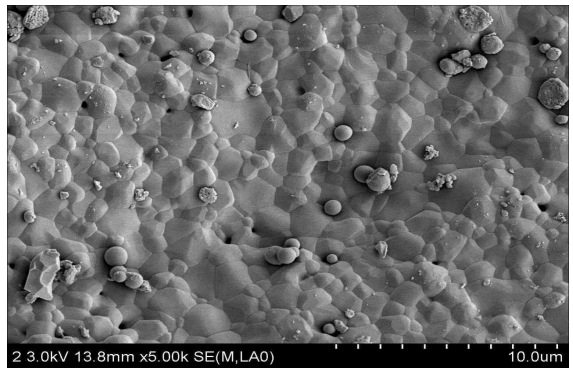
도면2b



도면2c



도면2d



도면3

