(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월28일
(11) 등록번호 10-2195619
(24) 등록일자 2020년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61C 8/00 (2006.01) *A61F 2/28* (2006.01)
A61F 2/82 (2006.01) *A61L 27/04* (2006.01)
A61L 27/30 (2006.01) *A61L 31/02* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7034160
(22) 출원일자(국제) 2013년04월29일
심사청구일자 2017년11월22일
(85) 번역문제출일자 2014년12월04일
(65) 공개번호 10-2015-0014949
(43) 공개일자 2015년02월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/058914
(87) 국제공개번호 WO 2013/167417
국제공개일자 2013년11월14일
(30) 우선권주장
12167724.9 2012년05월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/645,746 2012년05월11일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011012213 A2*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 27 항

(73) 특허권자
덴츠플라이 아이에이치 에이비
스웨덴 에스-431 21 뫼른달 아미노가탄 1
(72) 발명자
아르비드손 아나
스웨덴 에스-412 74 예테보리 발로스가탄 5
마티손 인젤라
스웨덴 에스-423 36 토스란다 스넥케베르그스베겐 17
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

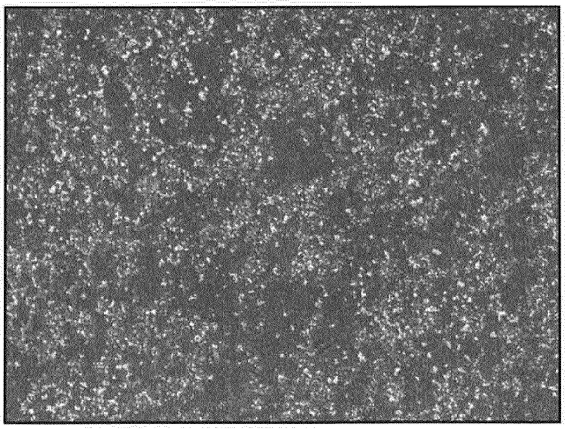
심사관 : 고태정

(54) 발명의 명칭 **나노입자를 포함하는 표면을 갖는 의료 디바이스**

(57) 요 약

의료 디바이스는 생체 조직과 접촉하기 위한 표면을 갖고, 여기서 상기 표면은 갈륨 및/또는 비스머스와 같은 비독성 천이후 금속을 포함하는 나노입자를 포함하고, 상기 나노입자는 500 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 상기 나노입자는 항미생물 효과를 제공할 수 있고, 따라서 감염의 위험이 감소될 수 있다.

대 표 도 - 도2b



(72) 발명자

알베르그 엘리사벳

스웨덴 에스-426 74 베스트라 프뢰룬다 폴리가레가탄 23

뢰베르그 요한나

스웨덴 에스-417 19 예테보리 루핀베겐 20

(56) 선행기술조사문헌

JP2003530972 A*

JP2008509135 A*

KR1020030039763 A

US20060204738 A1

US20120128932 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

의료 디바이스로서,

생체 조직에 접촉하기 위한 표면을 갖고 비생체흡수성(non-bioresorbable)인 기재를 포함하고,

상기 표면은 비독성 천이후 금속(non-toxic post-transition metal)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 상기 나노입자는 500 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는, 의료 디바이스.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 나노입자는 비스머스를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 나노입자는 갈륨을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 나노입자는 갈륨 화합물을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 갈륨 화합물은 갈륨 산화물, 갈륨 질화물, 갈륨을 포함하는 금속 산화물 및 갈륨을 포함하는 금속 질화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 의료 디바이스.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 나노입자는 원소 비스머스 또는 비스머스 화합물을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 비스머스 화합물은 비스머스 산화물, 비스머스 질화물, 비스머스를 포함하는 금속 산화물 및 비스머스를 포함하는 금속 질화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 의료 디바이스.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 나노입자는 100 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는, 의료 디바이스.

청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표면은 100 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 티타늄 이산화물 나노입자를 더 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 나노입자는 층을 형성하는, 의료 디바이스.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 층은 8 ㎚ 내지 1 ㎛의 범위의 두께는 갖는, 의료 디바이스.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 층은 상기 나노입자의 단일층인, 의료 디바이스.

청구항 13

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기재는 금속 또는 합금을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 기재는 티타늄, 지르코늄, 하프늄, 바나듐, 니오븀, 탄탈륨, 코발트 또는 이리듐, 또는 이들의 합금을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 15

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 상기 표면을 갖는 기재를 포함하고, 상기 기재는 세라믹 재료를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 세라믹 재료는 티타늄 산화물, 티타늄 질화물, 지르코늄 산화물, 및 이들의 조합물로부터 선택되는, 의료 디바이스.

청구항 17

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 생체 조직 내에 적어도 부분적으로 이식하기 위한 것인, 의료 디바이스.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 치과 임플란트인, 의료 디바이스.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 치과 임플란트는 살아있는 뼈 조직 내에 적어도 부분적으로 삽입되기 위한 치과 고정구인, 의료 디바이스.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 치과 임플란트는 살아있는 연조직과 접촉하기 위한 치과 교각(abutment)인, 의료 디바이스.

청구항 21

제 17 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 정형외과 임플란트인, 의료 디바이스.

청구항 22

제 17 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 뼈 고정 보청 디바이스인, 의료 디바이스.

청구항 23

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 스텐트(stent)인, 의료 디바이스.

청구항 24

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 디바이스는 션트(shunt)인, 의료 디바이스.

청구항 25

의료 디바이스를 제조하는 방법으로서,

a) 표면을 갖고 비생체흡수성인 기재를 제공하는 단계;

b) 비독성 천이후 금속을 포함하는 나노입자의 분산액을 제공하는 단계로서, 상기 나노입자는 용매 내에 분산되고, 상기 나노입자는 500 nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 나노입자의 분산액을 제공하는 단계; 및

c) 상기 기재의 표면 상에 상기 나노입자의 분산액을 도포하는 단계를 포함하는, 의료 디바이스를 제조하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 나노입자는 상기 용매 내에 완전히 분산되는, 의료 디바이스를 제조하는 방법.

청구항 27

제 25 항 또는 제26항에 있어서,

상기 분산액은 스핀 코팅에 의해 상기 표면 상에 도포되는, 의료 디바이스를 제조하는 방법.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체 세포 또는 조직과 접촉하기 위한 의료 디바이스, 특히 생체 조직 내에 이식하기 위한 임플란트,

및 이와 같은 의료 디바이스를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생체 조직과 접촉하기 위한 임의의 유형의 의료 디바이스에서, 생체적합성은 중요한 논점이다. 무엇보다 이물 반응, 혈전 형성 및 감염의 위험은 국부적인 뿐만 아니라 전신적인 부정적 영향을 방지하기 위해 대처되거나 최소화되어야 하고, 그렇게 하지 않으면 환자의 건강 및/또는 디바이스의 고장을 초래할 수 있다. 이것은 특히 영구적인 임플란트의 경우에 그러하다.

[0003] 대부분의 경우 주위의 조직의 치유 또는 재생은 임플란트를 고정하기 위해, 특히 장기적(long-term) 임플란트의 기능성을 보장하기 위해 극히 중요하다. 이 것은 치과 임플란트나 정형외과 임플란트와 같은 하중-지지 임플란트의 경우에 특히 중요하다.

[0004] 치과 임플란트 시스템은 손상되거나 상실된 자연치를 대체하기 위해 널리 사용된다. 이와 같은 임플란트 시스템에서, 통상적으로 티타늄 또는 티타늄 합금으로 제조되는 치과 고정구(스크류)는 자연 치근을 대체하기 위해 환자의 턱뼈 내에 설치된다. 다음에 뼈 조직으로부터 연질 잇몸 조직을 통해 환자의 구강 내로 돌출하는 의치의 일부를 위한 코어(core)를 구축하기 위해 고정구에 교각(abutment) 구조가 부착된다. 상기 교각 상에 보철물 또는 크라운이 최종적으로 설치된다.

[0005] 치과 고정구의 경우, 뼈 조직과 임플란트 사이의 강한 부착이 필요하다. 연질 잇몸 조직 내에 부분적으로 위치되도록 된 교각과 같은, 연조직과 접촉하기 위한 임플란트의 경우에는 또한 연조직과의 적합성이 전체적 임플란트의 기능성을 위해 극히 중요하다. 전형적으로, 치과 임플란트 시스템의 이식 후, 교각은 잇몸 조직에 의해 부분적으로 또는 전체적으로 둘러싸인다. 잇몸 조직은 의학적인 이유 및 심미적인 이유의 양자 모두를 위해 임플란트의 주위에서 신속하고 견고하게 치유되는 것이 바람직하다. 구강 점막과 치과 임플란트 사이의 밀착된 접합은 구강 미생물 환경에 대항하는 장벽의 역할을 하고, 임플란트의 성공을 위해 중요하다. 이 것은 특히 불량한 구상 위생상태 및/또는 부적절한 뼈 또는 점막의 질을 가진 환자의 경우에 중요하다. 연조직과 임플란트 사이의 불충분한 치유 또는 불충분한 부착은 감염 및 임플란트 주위염의 위험을 증가시키고, 이것은 궁극적으로 골흡수 및 임플란트의 기능부전을 유발할 수 있다.

[0006] 예를 들면, 새로운 조직 형성의 속도를 향상시킴으로써 및/또는 조직-임플란트의 결합이 요망되는 경우에 임플란트 표면에의 조직 부착의 속도를 향상시킴으로써, 또는 감염의 위험을 감소시킴으로써, 의료 디바이스의 성공적 이식의 확률을 증대시키기 위한 몇 가지 전략이 있다. 새로운 조직 형성의 촉진은, 예를 들면, 다양한 표면 개질에 의해 및/또는 표면 상의 생물활성제의 침착에 의해 달성될 수 있다.

[0007] 현재 치과 임플란트와 관련된 감염의 위험은 주로 양호한 구상 위생상태를 유지하는 것과 같은 예방 조치에 의해 대처된다. 일단 치과 임플란트의 표면 상에 생물막(biofilm)이 형성되면, 항균제를 가하는 것에 의해 이것을 제거하는 것은 어렵다. 치과 임플란트를 둘러싸고 있는 뼈 또는 연조직의 감염의 경우(임플란트 주위염), 때때로 항생제, 소독약, 및/또는 초음파 또는 레이저 치료와 결합된 기계적인 괴사조직제거술이 기본 요소이다.

[0008] 따라서, 본 기술분야에서 치과 임플란트 뿐만 아니라 임의의 유형의 임플란트 또는 생체 조직과 접촉하기 위한 기타 의료 디바이스와 관련된 감염을 치료 또는 예방하기 위한 개선된 전략의 필요성이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 종래 기술의 문제점을 적어도 부분적으로 극복하는 것이다. 특히 본 발명의 목적은 미생물에 의한 유해한 감염의 위험을 저감하는 의료 디바이스를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 하나의 양태에서, 이 목적 및 기타 목적은 생체 조직과 접촉하기 위한 표면을 갖고, 여기서 상기 표면은 갈륨 및/또는 비스머스와 같은 비독성 천이후(non-toxic post-transition) 금속을 포함하는 나노입자를 포함하고, 상기 나노입자는 500 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 의료 디바이스에 의해 달성된다. 비독성 천이후 금속의 존재는 항균 특성을 제공한다. 따라서, 이식 부위에서의 감염의 위험이 감소될 수 있다. 더욱이, 나노입자 코팅은 전기화학적 특성 및 표면 거칠기의 측면에서 바람직한 표면 특성을 제공할 수 있고, 나노입자는 작으므로, 나노입자 코팅의 기공율은 제한되고, 이것은 표면 내로의 미생물의 침투의 위험을 감소시킨다. 또한, 비독성 천이후

금속을 포함하는 나노입자의 코팅은 특정 색상의 외관을 제공하도록, 예를 들면, 층 두께에 관하여 적합될 수 있고, 이것은 치과 임플란트와 같은 특정의 용도의 경우에 매우 바람직할 수 있는 것으로 생각된다.

[0011] 용어 "천이후 금속"은 일반적으로 주기표의 13-16 족 및 3-6 주기에서 발견되는 금속 원소를 말한다. 13-15 족 및 3-6 주기의 천이후 금속이 바람직하다.

[0012] 본 발명의 실시형태에서, 사용되는 천이후 금속은 비독성이다. 본 명세서에서 사용될 때, "비독성"은 문제의 물질(예를 들면, 화합물 또는 원소)이 세균 세포에 치사 효과를 갖는 농도에서 포유류 세포를 손상시키지 않는 것을 의미한다.

[0013] 더욱이, 본 발명에서 사용되는 천이후 금속은 전형적으로 항미생물 또는 항균 효과를 갖는다. 다소의 항미생물 또는 항균 효과(임의의 미량작용 효과를 포함)를 갖는 것으로 간주되는 천이후 금속은 적어도 갈륨, 주석, 납, 및 비스머스를 포함한다.

[0014] 위 내용에 비추어, 본 발명은 적어도 하나의 비독성의 항미생물 천이후 금속을 사용할 수 있고, 바람직하게 이것은 갈륨 및 비스머스로부터 선택된다.

[0015] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 비독성 천이후 금속의 화합물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "천이후 금속의 화합물"은 적어도 하나의 천이후 금속 및 적어도 하나의 추가 원소를 포함하는 화학 물질을 말한다. 이와 같은 화합물의 비제한적 실시예는 천이후 금속을 포함하는 산화물, 천이후 금속을 포함하는 질화물, 적어도 하나의 천이후 금속의 합금, 및 천이후 금속을 포함하는 염을 포함한다. 화합물은 2 개 이상의 천이후 금속을 포함할 수 있다. 또한 용어 "천이후 금속의 화합물(들)"은 하나 이상의 천이후 금속(들)에 추가하여 하나 이상의 다른 금속, 특히 티타늄과 같은 생체적합성 금속을 포함하는 화합물을 지칭하기 위한 것이다. 비독성 천이후 금속 및 적어도 하나의 추가 원소는 공유 결합 또는 이온 결합에 의해 결합될 수 있다.

[0016] 본 발명의 실시형태에서, 비독성 천이후 금속은 비스머스 및 갈륨으로부터 선택된다. 따라서, 비독성 천이후 금속의 화합물(들)은 비스머스 화합물(들) 및 갈륨 화합물(들)로부터 선택될 수 있다.

[0017] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 갈륨 화합물을 포함할 수 있다. 상기 갈륨 화합물은 갈륨 산화물, 갈륨 질화물, 갈륨을 포함하는 금속 산화물 및 갈륨을 포함하는 금속 질화물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 상기 나노입자는 원소 비스머스 또는 비스머스 화합물을 포함할 수 있다. 특히, 상기 비스머스 화합물은 비스머스 산화물, 비스머스 질화물, 비스머스를 포함하는 금속 산화물 및 비스머스를 포함하는 금속 질화물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0018] 또한 용어 "갈륨 화합물"은 갈륨 이외에 하나 이상의 다른 금속, 특히 티타늄 및/또는 비스머스를 포함하는 화합물을 포함한다. 따라서, 갈륨-티타늄 산화물, 갈륨-티타늄 질화물 등은 "갈륨 화합물"의 전의 내에 포함된다. "갈륨을 포함하는 금속 산화물"이라 함은 갈륨 및 산소 이외에 하나 이상의 추가의 원소, 예를 들면, 티타늄과 같은 금속을 선택적으로 포함하는 산화물을 의미한다. "갈륨을 포함하는 산화물"의 예는 갈륨 산화물, 갈륨-티타늄 산화물, 갈륨-비스머스 산화물, 등을 포함한다.

[0019] 유추에 의해, 용어 "비스머스 화합물"은 비스머스 및 적어도 하나의 추가 원소를 포함하는 화학 물질을 말한다. 비스머스 화합물의 비제한적 실시예는 비스머스 산화물, 비스머스 질화물, 금속 비스머스를 포함하는 산화물 및 비스머스를 포함하는 금속 질화물을 포함한다. 또한 용어 "비스머스 화합물"은 비스머스 이외에 다른 금속, 특히 티타늄 및/또는 갈륨을 포함하는 화합물을 포함한다. 따라서, 비스머스-티타늄 산화물, 비스머스-티타늄 질화물 등은 "비스머스 화합물"의 정의에 포함된다. 더욱이, "금속 비스머스를 포함하는 산화물"이라 함은 비스머스 및 산소 이외에 하나 이상의 추가 원소(들), 예를 들면, 티타늄 또는 갈륨과 같은 금속을 선택적으로 포함하는 산화물을 의미한다. 따라서, "비스머스를 포함하는 산화물"의 실시예는 비스머스 산화물 뿐만 아니라 비스머스-티타늄 산화물, 갈륨-비스머스 산화물 등을 포함한다.

[0020] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 300 nm 이하, 250 nm 이하, 200 nm 이하, 예를 들면, 50 nm 이하, 30 nm 이하, 또는 25 nm 이하와 같은 100 nm 이하의 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0021] 본 발명의 실시형태에서, 상기 표면은 100 nm 이하, 예를 들면, 30 nm 이하와 같은 50 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 티타늄 이산화물의 나노입자를 더 포함할 수 있다. 티타늄 산화물은 불활성의 생체적합성 재료이고, 티타늄 이산화물 나노입자를 포함하는 표면 층은 전기화학적 특성 및 표면 거칠기의 측면에서 바람직한 표면 특성을 제공할 수 있다.

[0022] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 층을 형성할 수 있다. 층은 8 nm 내지 약 1 μm, 전형적으로는 50 nm 내지

500 nm, 예를 들면, 100 nm 내지 400 nm의 범위의 두께는 가질 수 있다. 층은 나노입자의 단일층일 수 있다. 더욱이, 층은 나노입자의 연속 층일 수 있다. 전형적으로, 층은 근저에 있는 기재의 표면을 완전히 피복할 수 있다. 나노입자는 층의 전체를 통해 균일하게 분산될 수 있다.

[0023] 전형적으로, 의료 디바이스는 나노입자가 도포된 표면을 갖는 기재를 포함한다. 본 발명의 실시형태에서, 기재는 금속 또는 합금, 예를 들면, 티타늄, 지르코늄, 하프늄, 바나듐, 니오븀, 탄탈륨, 코발트 또는 이리듐, 또는 이들의 합금, 특히 티타늄 또는 티타늄 합금을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 기재는 세라믹 재료를 포함할 수 있고, 이것은 티타늄 산화물, 티타늄 질화물, 지르코늄 산화물 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0024] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자와 접촉하는 기재의 일부는 티타늄 산화물, 특히 천연 티타늄 산화물을 포함할 수 있다.

[0025] 본 발명의 실시형태에서, 기재는 비생체흡수성일 수 있다.

[0026] 전형적으로, 의료 디바이스는 생체 조직 내에 적어도 부분적으로 이식되기 위한 것이다. 예를 들면, 의료 디바이스는 살아있는 뼈 조직 내에 적어도 부분적으로 삽입되기 위한 치과 고정구 또는 살아있는 연조직과 접촉하기 위한 치과 교각과 같은 치과 임플란트일 수 있다. 대안적으로, 의료 디바이스는 정형외과 임플란트일 수 있다. 다른 실시형태에서, 의료 디바이스는 뼈 고정 보청 디바이스 또는 이것의 일부일 수 있다.

[0027] 본 발명의 실시형태에서, 의료 디바이스는 스텐트일 수 있다. 다른 실시형태에서, 의료 디바이스는 션트(shunt)일 수 있다.

[0028] 다른 양태에서, 본 발명은 의료 디바이스를 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다.

[0029] a) 표면을 갖는 기재를 제공하는 단계;

[0030] b) 갈륨 및/또는 비스머스와 같은 비독성 천이후 금속을 포함하는 나노입자의 분산액을 제공하는 단계로서, 상기 나노입자는 용매 내에 분산되고, 상기 나노입자는 500 nm 미만, 예를 들면, 100 nm 미만 또는 50nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 나노입자의 분산액을 제공하는 단계;

[0031] c) 상기 기재의 표면 상에 상기 나노입자의 분산액을 도포하는 단계.

[0032] 상기 나노입자는 용매 내에 완전히 분산될 수 있다. 이와 같은 단분산(monodispersion)은 코팅 처치의 향상된 제어를 부여하고, 표면 상에 단일 층인 경우에도 연속적인 균질 층의 나노입자의 도포를 가능하게 한다.

[0033] 예를 들면, 분산액은 스핀 코팅에 의해 표면 상에 도포될 수 있다.

[0034] 본 발명의 실시형태에서, c) 단계 전에 기재 본체의 표면은 연마제 블라스팅 및/또는 화학적 에칭과 같은 거칠기 가공 표면 처리를 받을 수 있다.

[0035] 본 발명의 실시형태에서, 본 방법은 용매의 증발을 허용하는 단계 및/또는 나노입자를 소결하는 단계 중 하나 이상의 단계를 더 포함할 수 있다. 나노입자의 층의 소결은 기재에 나노입자의 부착을 향상시킬 수 있다. 나노입자의 소결은 세라믹 또는 세라믹형(ceramic-like) 층을 생성할 수 있다.

[0036] 추가의 양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물의 생체 내에 의료 디바이스를 이식하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다.

[0037] a) 위에서 설명한 바와 같은 의료 디바이스를 제공하는 단계; 및

[0038] b) 상기 인간 또는 동물의 생체 내에 상기 의료 디바이스를 이식하는 단계로서, 상기 의료 디바이스는, 비독성 천이후 금속을 포함하는 나노입자를 포함하는 상기 표면의 적어도 일부가 상기 의료 디바이스는 생체 조직과 접촉하도록, 위치되는 의료 디바이스를 이식하는 단계.

[0039] 생체 조직 내에 이 조직과 접촉하는 나노입자를 포함하는 표면을 갖는 본 의료 디바이스를 이식하면 조직의 미생물, 특히 세균의 감염의 위험을 감소시킬 수 있다. 감염을 방지하면 특히 연장된 또는 장기적인 이식 기간 동안에 걸친 성공적인 이식의 가능성이 증대될 수 있다.

[0040] 본 발명은 청구항에 기재된 특징들의 모든 가능한 조합에 관련된 것임에 주의해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1a 및 도 1b는 나노입자가 없는 기재 표면을 보여주는 상이한 배율의 주사전자현미경(SEM) 이미지이다.

도 2a 및 도 2b는 본 발명의 실시형태에 따른 비스머스 산화물 나노입자로 코팅된 기재 표면을 보여주는 상이한 배율의 주사전자현미경(SEM) 이미지이다.

도 3은 본 발명의 실시형태에서 사용되는 비스머스 산화물 나노입자의 입자 크기 분포를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명에 따르면, 예를 들면, 산화물(들) 또는 질화물(들)의 형태의 갈륨 및/또는 비스머스와 같은 비독성 천이후 금속을 포함하는 나노입자는 항미생물 특성을 갖는 표면을 생산하기 위해 의료 디바이스의 표면 상에 도포될 수 있다. 나노입자를 제공하는 의료 디바이스의 표면은 전형적으로 생체 조직과 접촉하기 위한 표면이다.

[0043] 용어 "천이후 금속"은 일반적으로 주기표의 13-16 족 및 3-6 주기에서 발견되는 금속 원소를 말한다. 통상적으로, 알루미늄, 갈륨, 인듐, 탈륨, 주석, 납, 비스머스 및 폴로늄은 천이후 금속으로 간주된다. 이에 대해, 천이 금속은 3-12 족 원소로 형성된다. 게르마늄 및 안티모니는 천이후 금속이 아닌 준금속 원소로 간주된다.

[0044] 주기표의 16 족은 유일하게 독성인 하나의 천이후 금속인 폴로늄을 포함한다. 따라서, 본 발명에서, 13-15 족 및 3-6 주기의 천이후 금속이 바람직하다.

[0045] 본 발명의 실시형태에서, 사용되는 천이후 금속은 비독성이다.

[0046] 본 명세서에서 사용될 때, "비독성"은 문제의 물질(예를 들면, 화합물 또는 원소)이 세균 세포에 치사 효과를 갖는 농도에서 포유류 세포를 손상시키지 않는 것을 의미한다.

[0047] 독성인 천이후 금속의 예는 탈륨(Tl), 납(Pb) 및 폴로늄(Po)을 포함한다. 다른 천이후 금속(예를 들면, 인듐(In) 및 주석(Sn))은 순수 금속 형태에서 비독성으로 간주될 수 있으나, 다른 형태에서 또는 다른 원소와 화합물을 형성하는 경우에는 독성을 가질 수 있다.

[0048] 전형적으로 본 발명에서 사용되는 비독성 천이후 금속은 원소 형태로서, 및/또는 금속 이온으로서, 및/또는 본 명세서에서 제시되는 예시적 화합물 중 하나로서 제공되는 경우에는 비독성이다.

[0049] 더욱이, 본 발명에서 사용되는 천이후 금속은 전형적으로 항미생물 또는 항균 효과를 갖는다. 항미생물 특성과 관련되는 것으로 공지된 원소는, 예를 들면, Ga, Bi, Ag, Zn, Au, Pt, Pd, Ir, Cu, Sn, 및 Sb를 포함한다. 다소의 항미생물 또는 항균 효과(임의의 미량작용 효과를 포함)를 갖는 것으로 간주되는 천이후 금속은 적어도 갈륨(Ga), 주석(Sn), 납(Pb), 및 비스머스(Bi)를 포함한다.

[0050] 위의 내용에 비추어, 본 발명의 실시형태에 따른 의료 디바이스는 적어도 하나 비독성 항미생물 천이후 금속을 사용할 수 있고, 이것은 갈륨 및 비스머스로부터 선택될 수 있다.

[0051] 갈륨은 주로 의료용 촬상을 위한 방사성 약제로서 적어도 1940 년대 이후 약제로 사용되어 왔다. 갈륨의 항균 특성은 몇몇 연구에서 조사되었다. 갈륨은 철 대사(iron metabolism)를 중단시키는 것에 의해 역할을 수행한다. 또한 갈륨은 다른 미생물, 예를 들면, 효모 또는 사상균과 같은 곰팡이에 대해서 효과가 있는 것으로 생각될 수 있다.

[0052] 비스머스는 항균 활성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 예전에 비스머스 화합물은 매독을 치료하기 위해 사용되었고, 현재 차살리실산 비스머스 및 차시트로산 비스머스는 헬리코박터 파일로리에 기인하는 소화성 궤양을 치료하기 위해 사용된다. 이러한 물질의 작용 기제는 여전히 잘 알려져 있지 않다. 비브로카톨(Bibrocathol)은 눈의 감염증을 치료하기 위해 사용되는 유기 비스머스를 함유하는 화합물이고, 차살리실산 비스머스 및 차탄산 비스머스는 지사제 의약품의 성분으로서 사용된다.

[0053] Directive 2007/47/ec는 의료 디바이스를 다음과 같이 정의한다. "특히 진단 및 또는 치료 목적을 위해 사용되도록 제조자에 의해 의도되는, 그리고 인간을 위해 사용되도록 제조자에 의해 의도되는 그 적절한 적용을 위해 필요한 소프트웨어를 포함하는, 단독으로 사용되거나 조합으로 사용되는 임의의 도구, 장치, 전기기구, 소프트웨어, 재료 또는 기타 물품, 본 발명의 맥락에서, 생체 조직과 접촉하기 위한 의료 디바이스만이, 즉 신체, 신체의 일부 또는 기관에 적용되기 위한, 삽입되기 위한, 이식되기 위한, 또는 아니면 접촉되기 위한 물리적 특징의 임의의 도구, 장치 전기기구, 재료 또는 기타 물품으로 간주된다. 더욱이, 본 발명의 맥락에서, 신체, 신체의 일부 또는 기관은 인간 또는 동물, 전형적으로 포유류 대상자의 것일 수 있다. 그러나, 전형적으로 의료 디바이스는 인간 대상자를 위한 것이다. 위의 정의 내에 포함되는 의료 디바이스는, 예를 들면, 임플란트,

카테터, 션트(shunt), 튜브, 스텐트, 자궁내피임기구, 및 인공보철물이다.

[0054] 특히, 의료 디바이스는 생체 조직 내에 이식하기 위한, 또는 체강 내로의 삽입을 포함하는 대상자의 신체 또는 신체의 일부 내로의 삽입을 위한 의료 디바이스일 수 있다.

[0055] 본 의료 디바이스는 생체 조직과의 단기적, 연장된 또는 장기적 접촉을 위한 것일 수 있다. "단기적"이라 함은 의료 디바이스의 생물학적 평가를 위한 ISO 10993-1의 정의에 따라 24 시간 미만의 지속시간을 의미한다. 더욱이, "연장된"은 동일한 표준에 따라 24 시간 내지 최대 30일의 지속시간을 말한다. 따라서, 동일한 표준에 따라, "장기적"이라 함은 30 일을 초과하는 지속시간을 의미한다. 본 발명의 일부의 실시형태에서, 본 발명의 의료 디바이스는 대상자의 신체 내에 수개월, 수년, 또는 심지어 평생 동안 유지되기 위한 영구적 임플란트일 수 있다.

[0056] 본 명세서에서 사용될 때 용어 "임플란트"는 그 범위 내에 적어도 일부가 척추 동물, 특히 인간과 같은 포유류의 신체 내에 이식되기 위한 임의의 디바이스를 포함한다. 임플란트는 생체구조를 대체하거나 및/또는 신체의 임의의 기능을 회복시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 임플란트는 하나 또는 수개의 임플란트 부품으로 구성된다. 예를 들면, 일반적으로 치과 임플란트는 교각 및/또는 수복치(restoration tooth)와 같은 이차 임플란트 부품에 결합되는 치과 고정구를 포함한다. 그러나, 이식을 위한 치과 고정구와 같은 임의의 디바이스는 다른 부품에 결합되는 경우에도 단독으로 임플란트라고 부를 수 있다.

[0057] "생체적합성"이라 함은 생체 조직과의 접촉 시에 조직의 유해한 생물학적 반응(예를 들면, 염증 또는 기타 면역학적 반응)을 일으키기 않는 재료 또는 물체를 의미한다.

[0058] "비생체재흡수성(non-bioresorbable)"이라 함은 심지어 최대 수 년의 기간 내에 생체 내에 삽입 후에 완전히 화학적으로 및/또는 생물학적으로 분해되지 않는 재료 또는 물체를 의미한다. 비생체재흡수성 의료 디바이스는 이식 후에 환자의 신체 내로 해리되는 물질을 포함할 수 있으나, 이 경우 의료 디바이스의 일반적 구조는 무손상(intact)으로 유지된다. 예를 들면, 금속 또는 세라믹 기재를 포함하는 임의의 의료 디바이스는 비생체재흡수성을 갖는다.

[0059] "연조직"이라 함은 뼈 또는 물렁뼈가 아닌 임의의 조직 유형, 특히 포유류 조직 유형을 의미한다. 본 의료 디바이스가 적합되는 연조직의 예는 결합 조직, 섬유 조직, 상피 조직, 혈관 조직, 근육 조직, 점막, 잇몸, 및 피부를 포함하지만 이것에 한정되지 않는다.

[0060] 본 명세서에서 "나노입자"라 함은 전형적으로 투과전자현미경(TEM) 또는 동적광산란(Dynamic Light Scattering; DLS)으로 측정된 500 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 입자를 의미한다.

[0061] 전형적으로 본 발명에 따른 의료 디바이스는 생체 조직과 접촉하기 위한 표면을 갖는 기재를 포함하고, 표면의 적어도 일부는 본 명세서에서 설명된 바와 같은 나노입자를 포함한다.

[0062] 본 발명의 실시형태에서, 기재는 금속 재료를 포함할 수 있다. 전형적으로, 기재는 적어도 부분적으로 금속 재료로 형성되는 본체를 포함한다. 금속 재료는 티타늄, 지르코늄, 하프늄, 바나듐, 니오븀, 탄탈륨, 코발트, 이리듐, 및 이들의 합금으로부터 선택될 수 있다. 나노입자와 접촉되는 기재의 표면은, 예를 들면, 특히 기재가 티타늄을 포함하거나 또는 티타늄으로 형성되는 실시형태에서, 티타늄 산화물을 포함할 수 있다. 이와 같은 실시형태에서, 티타늄 산화물은, 예를 들면, 공기 중의 산소와의 접촉 시 티타늄 표면 상에서 자연적으로 그리고 순간적으로 형성되는 천연 티타늄 산화물일 수 있다. 기재가 위에서 설명되는 다른 금속 재료를 포함하거나 또는 다른 금속 재료로 구성되는 실시형태에서, 나노입자와 접촉되는 기재의 표면은 위에서 언급된 각각의 금속의 천연 산화물을 전형적으로 포함한다.

[0063] 다른 실시형태에서, 기재는 생체적합성 세라믹 재료, 예를 들면, 지르코니아와 같은 비금속 재료 또는 생체적합성 폴리머 재료를 포함할 수 있다. 적절한 재료는 본 기술분야의 당업자에게 공지되어 있다. 이와 같은 실시형태에서, 기재는 세라믹 본체 또는 폴리머 재료의 본체로 형성될 수 있다. 폴리머 재료의 경우, 이것은 전형적으로 비생분해성(non-biodegradable)을 가지지만 필수적인 것은 아니다.

[0064] 나노입자는 원소 또는 화합물 형태의 비스머스 또는 갈륨 화합물을 포함할 수 있다. 전형적으로 나노입자는 갈륨 산화물, 갈륨 질화물, 비스머스 산화물, 비스머스 질화물, 원소 비스머스, 및 이들 재료와 다른 원소, 전형적으로 금속의 조합물 중 적어도 하나를 포함한다.

[0065] 예를 들면, 나노입자는 금속 나노입자, 예를 들면, 비스머스 나노입자, 또는 하나 이상의 다른 금속과 혼합된 갈륨 및/또는 비스머스일 수 있다. 대안적으로, 나노입자는 금속 산화물 나노입자, 예를 들면, 갈륨 산화물 나

노입자 또는 비스머스 산화물 나노입자, 또는 혼합된 금속 산화물 나노입자(비스머스 및 갈륨 중 적어도 하나를 포함), 예를 들면, 비스머스 또는 갈륨 도핑된 티타늄 산화물 나노입자일 수 있다. 대안적으로, 나노입자는 금속 질화물 나노입자, 예를 들면, 갈륨 질화물 나노입자일 수 있다.

[0066] 단일 나노입자는 본질적으로 원소 천이후 금속, 특히 원소 비스머스, 또는, 갈륨 또는 비스머스 화합물, 예를 들면, 갈륨 산화물, 갈륨 질화물, 비스머스 산화물 또는 비스머스 질화물과 같은 비독성 천이후 금속의 화합물로 구성될 수 있다. 본 명세서에서 "본질적으로 구성된다"고 함은 나노입자가 원소 또는 화합물로 구성되지만, 나노입자의 화학 조성에 기초하여, 예를 들면, 10 원자%, 최대 5 원자%, 또는 최대 2 원자%, 및 전형적으로 1 원자% 미만의 총 함량을 가질 수 있는, 예를 들면, 구리, 실리콘 등에 의한 소량의 불순물을 허용하는 것을 의미한다. 따라서, 나노입자가 비독성 천이후 금속 또는 비스머스 또는 비스무스 화합물 또는 갈륨 화합물과 같은 비독성 천이후 금속의 화합물로 본질적으로 이루어지는 실시형태에서, 비독성 천이후 금속 또는 비독성 천이후 금속의 화합물의 함량은 적어도 90 원자%(화합물의 경우에 비독성 천이후 금속 이외의 원소(들)를 포함), 전형적으로 적어도 95 원자%, 그리고 더 바람직하게는 적어도 98 원자% 또는 심지어 99 원자%이다. 본 명세서에서 "불순물"은 나노입자 내에 포함되는 불필요한 원소 및 화합물을 말한다. 이와 같은 불순물은 단순한 세정에 의해 제거될 수 없다. 이에 대해, 예를 들면, 탄소에 의한 표면 오염은, 예를 들면, 물로 나노입자를 세정함으로써, 그리고 이것을 제어된 분위기 하에 유지함으로써 제거될 수 있고, 위의 정의 내의 불순물로 간주되지 않는다. 나노입자 표면의 탄소 오염은 높은 탄소 원자 농도(예를 들면, 최대 30 원자%)를 유발할 수 있으나, 나노입자는 여전히 상기 비독성 천이후 금속 또는 비독성 천이후 금속의 화합물로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0067] 일부의 실시형태에서, 단일 나노입자는 예를 들면, 비스머스 및 갈륨의 양자 모두, 및/또는 질화물 뿐만 아니라 산화물의 형태의 하나 이상의 비독성 천이후 금속을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본질적으로 갈륨 산화물, 갈륨 질화물, 원소 비스머스, 비스머스 산화물 또는 비스머스 질화물로 이루어지는 나노입자는 비스머스 산화물 또는 비스머스 질화물 중 다른 하나로 이루어지는 적어도 하나의 다른 유형의 나노입자와 조합하여 사용될 수 있다. 본질적으로 비스머스 또는 갈륨 화합물 중 하나로 이루어지는 나노입자는 또한 단일 나노입자 내에 비스머스와 갈륨의 양자 모두를 포함하는 나노입자와 혼합될 수 있다.

[0068] 일반적으로, 적어도 하나의 비독성 천이후 금속, 특히 갈륨 및/또는 비스머스는 전형적으로 5 원자% 내지 50 원자%, 예를 들면, 10 원자% 내지 50 원자% 또는 10 원자% 내지 40% 또는 15 원자% 내지 40 원자%의 범위의 함량으로 나노입자 내에 존재할 수 있다. 원소 비스머스를 사용하는 경우, 나노입자 중의 비스머스의 함량은 5 원자% 내지 100 원자%의 범위일 수 있다.

[0069] 본 발명의 추가의 실시형태에서, 단일 나노입자는 갈륨 및/또는 비스머스 이외에 티타늄 또는 티타늄 화합물(예를 들면, 산화물 또는 질화물)을 포함할 수 있다. 이와 같은 실시형태에서, 나노입자의 갈륨 또는 비스머스 함량은 낮을 수 있고, 예를 들면, 5 내지 15 원자%일 수 있다.

[0070] 하나 이상의 추가의 유형의 나노입자는 하나 이상의 유형의 갈륨을 함유하거나 또는 비스머스를 함유하는 나노입자와 조합하여 사용될 수 있고, 하나의 실시형태에서, 예를 들면, 금속 또는 금속 화합물을 포함하거나 또는 금속 또는 금속 화합물로 본질적으로 이루어지는 추가의 나노입자가 사용될 수 있다는 것이 또한 고찰된다. 바람직한 실시예는 티타늄 산화물과 티타늄 질화물과 같은 티타늄 화합물을 포함한다.

[0071] 도포된 나노입자의 표면 층은 나노입자 그 자체에 대해 위에서 지적된 바와 동일한 범위로 비스머스 및/또는 갈륨의 원자 함량을 가질 수 있다. 따라서, 의료 디바이스는 5 원자% 내지 50 원자%(원소 비스머스로 구성되는 나노입자의 경우에 최대 100 %), 예를 들면, 10 원자% 내지 50 원자% 또는 10 원자% 내지 40 % 또는 15 원자% 내지 40 원자%의 범위의 갈륨 및/또는 비스머스의 함량을 갖는 표면 층을 갖는 기재를 포함할 수 있다.

[0072] 본 발명의 실시형태에 따른 나노입자는 전형적으로 500 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 300 nm 이하, 200 nm 이하, 100 nm 이하, 50 nm 이하, 예를 들면, 30 nm 이하를 가질 수 있다. 예를 들면, 평균 입자 크기는 10 내지 500 nm, 예를 들면, 20 내지 300 nm, 50 내지 250 nm 또는 50 내지 200 nm의 범위일 수 있다.

[0073] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 입자의 적어도 50 %가 50 nm 내지 250 nm의 범위의 평균 입자 크기를 갖는 크기 분포를 가질 수 있다.

[0074] 본 발명에 따른 하나의 실시형태에서, 의료 디바이스는 잇몸 조직 내에 적어도 부분적으로 삽입하기 위한 치과 교각이다. 교각은 외면을 갖는 기재 본체를 포함한다. 외면의 적어도 일부는 잇몸 조직(연조직 접촉 표면)에 접촉하기 위한 것이고, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 나노입자를 포함한다. 표면 상에 제공되는 나노입자는 특

히 치과용으로 바람직할 수 있는 착색된 외관을 표면에 부여한다. 침착된 나노입자의 층의 색은 층 두께에 의존할 수 있다.

[0075] 의료 디바이스의 표면 상에 얇은 비교적 균질의 나노입자의 층을 도포함으로써, 벌크 재료 특성이 더 지배적인 동일한 화학 조성 및 결정화도의 비특정 층 또는 코팅을 도포한 경우에 비해 상이한 표면 특성이 얻어질 수 있다. 예를 들면, 작은 나노입자는 더 큰 것에 비해 더 큰 표면 전하를 갖는다는 것이 밝혀졌다(Zareen Abbas, Christophe Labbez, Sture Nordholm, and Elisabet Ahlberg., J. Phys. Chem. C 2008, 112, 5715-5723). 이것은 이와 같은 나노입자로 코팅된 표면 상에 인회석 형성 뿐만 아니라 단백질 및 세포의 흡착에 영향을 줄 수 있다고 생각된다.

[0076] 전형적으로 나노입자는 실질적으로 구 형상을 갖지만, 다소 불규칙한 형태일 가능성이 크다.

[0077] 갈륨 및/또는 비스머스가 산화물로서 제공되는 본 발명의 실시형태에서, 산화물은 적어도 부분적으로 결정질일 수 있다.

[0078] 나노입자는 의료 디바이스의 표면 상에 나노다공질 층을 제공할 수 있다. 나노입자는 표면 상에서 상호 조밀 충전될 수 있고, 단일층의 경우 0.225*R로부터, 또는 다중층의 경우 0.732*R(R은 나노입자의 반경임)로부터의 범위의 고유 기공율을 갖는 층이 각각 얻어진다. 다중층, 즉 나노입자가 존재하는 표면에 수직한 방향으로 하나 이상의 나노입자를 포함하는 층은 나노입자의 충전에서의 부정합에 기인되어 더 높은 기공율을 가질 수 있다. 층의 다공질 특질은 나노입자가 없는 표면에 비해 더 넓은 발현된 계면 면적을 유발한다. 더욱이, 나노입자는 또한 전해질이 다공질 구조 내로 침투할 수 있으므로 더 큰 전기화학적 활성 표면적을 제공한다. 따라서, 의료 디바이스의 외면을 형성하는 나노입자 구조는 더 큰 반응성을 가질 수 있고, 나노입자를 갖지 않는 표면 또는 본 발명에서 사용되는 나노입자보다 큰 크기의 입자의 코팅을 갖는 표면에 비해 상이한 전자적 특성을 가질 수 있다.

[0079] 더욱이, 뼈 임플란트 표면을 피복하는 산화물막의 전자 특성은 미세구성에서의 작은 변화보다 큰 효과를 세포 부착 및 인회석 핵생성 상에 갖는다는 것과, 예를 들면, 티타늄 치과 임플란트를 위해 더 적은 양의 절연성 산화물막이, 바람직할 수 있다는 것이 또한 밝혀졌다. 더욱이, 본 발명의 실시형태에서 사용되는 바와 같은 나노입자의 층은 박테리아가 층 내에 침투하는 것 및/또는 층 내에 축적되는 것을 허용하지 않는 작은 기공율을 가질 수 있다.

[0080] 위에서 언급된 바와 같이, 일부의 실시형태에서, 표면은 갈륨 및/또는 비스머스를 포함하는 나노입자 이외에 다른 금속 또는 금속 화합물을 포함하는 나노입자를 더 포함할 수 있다. 상기 다른 금속 또는 금속 화합물은 티타늄 이산화물일 수 있다. 티타늄 산화물은 주로 아나타제(적어도 50 %의 아나타제)로 이루어질 수 있다. 그러나, 또한 선택적으로 티타늄 이산화물과 조합된 다른 금속 산화물이 사용될 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 추가의 나노입자는 i) 본질적으로 티타늄 이산화물로 이루어지는 나노입자, 및 선택적으로 또한 ii) 지르코늄, 하프늄, 바나듐, 니오븀, 탄탈륨, 코발트 및 이리듐 중 하나 이상의 산화물, 특히 바람직하게 지르코늄 및/또는 이리듐의 산화물로 본질적으로 이루어지는 나노입자를 포함할 수 있다. 위의 산화물 중 하나 이상의 나노입자와 티타늄 나노입자를 혼합하면, 예를 들면, 색, 강도 및/또는 전자 특성에 관하여 다양한 특성의 층이 얻어질 수 있다. 예를 들면, 티타늄 이산화물의 나노입자와 조합으로 이리듐 산화물의 나노입자가 층의 전자 특성을 강화시키기 위해 사용될 수 있다. 티타늄 산화물 나노입자의 제조, 뿐만 아니라 그 특성평가 및 침착은 2011년 5월 11일에 출원된 공개되지 않는 유럽 특허 출원 번호 11165686.4에 기재되어 있고, 이것은 참조에 의해 본원에 포함된다.

[0081] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 의료 디바이스의 적어도 일부의 표면 상에 층을 형성한다. 따라서, 의료 디바이스의 표면이 생체 조직과 접촉하기 위한 것이므로 나노입자는 생체 조직, 특히 뼈 또는 연조직과 접촉하게 되어 있다.

[0082] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자에 의해 형성되는 층은 8 nm 내지 약 1 μm, 전형적으로는 50 nm 내지 500 nm, 예를 들면, 100 nm 내지 400 nm의 범위의 두께는 가질 수 있다. 얇은 층은 기재 표면에 더 우수한 접착으로 인해 유리하다. 또한, 소결된 나노입자의 층(이하 참조)의 경우, 이와 같은 얇은 층은 더 두꺼운 층에 비해 더 큰 강도를 가질 수 있다. 층은 나노입자의 단일층일 수 있다. 따라서, 층 두께의 하한은 나노입자의 크기와 대략 동일하다. 얇은 나노입자의 층은 마이크로미터 미만의 수준으로 표면 거칠기를 감소시키고, 동시에 더 큰 규모(블라스팅 수준)로 표면 거칠기를 보존한다. 이와 같은 표면 미세구성은 뼈 임플란트의 장기적 오시오인테그레이션(osseointegration)에 관하여 유익할 수 있다.

[0083] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자의 층은 5 nm 내지 150 nm, 예를 들면, 5 내지 50 nm의 범위의 평균 표면 높이(Sa)를 가질 수 있다.

[0084] 층은 나노입자의 연속 층일 수 있고, 이 층은 표면의 적어도 일부를 피복할 수 있다. "연속 층"이라 함은 단일 영역을 형성하는 코히어런트 층을 의미한다. 연속 층의 반대인 불연속 층은 다중의 분리된 층 영역으로 형성된다. 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 의료 디바이스의 표면을 완전히 피복하는 층을 형성할 수 있다.

[0085] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 층의 전체에 걸쳐 균질하게 분포된다.

[0086] 본 발명의 실시형태에서, 나노입자는 소결될 수 있다. 나노입자의 면밀한 소결은 기재에 대한 나노입자의 부착을 향상시킬 수 있다. 나노입자의 소결은 세라믹 또는 세라믹형(ceramic-like) 층을 생성할 수 있다. 그러나, 나노입자는 또한 소결되지 않을 수도 있다.

[0087] 비스머스 및/또는 갈륨을 포함하는 나노입자는 공지의 방법으로 제조될 수 있다. 단분산의 비스머스 나노입자의 제조는 Yu 등의 "J Am Chem Soc (2001) 123: 9198-9199"에 기재되어 있다. 갈륨 산화물 나노입자의 제조는 Krajczyk 등의 "J Microscopy (2006) 223"에 기재되어 있고, 단분산 비스머스 산화물 나노입자의 제조는 Li 등의 "Mater Chem Phys (2006) 99: 174-180"에 기재되어 있다. 비스머스 도핑된 티타늄 산화물 나노입자의 제조는 Lv 등의 "J Hazardous Mater (2009) 161: 396-40"에 기재되어 있다. 갈륨 질화물 나노입자의 제조는 Nyk 등의 "Mater Sci Semicon Proces (2005) 8: 511-514"에 기재되어 있다. 위 참고문헌에서 사용되는 갈륨 및/또는 비스머스 전구체는 Ga_2O_3, $Bi(NO_3)_3$, $BiCl_3$, 및 $Bi-[N(SiMe_3)_2]_3$를 포함한다.

[0088] 본 발명의 실시형태에 따른 의료 디바이스는 다음의 단계에 의해 얻어질 수 있다.

[0089] a) 표면을 갖는 생체적합성 기재를 제공하는 단계;

[0090] b) 용매 내에 분산되는 500 nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 비독성 천이후 금속을 포함하는 나노입자의 분산액을 제공하는 단계; 및

[0091] c) 상기 기재의 표면 상에 상기 나노입자의 분산액을 도포하는 단계.

[0092] 특히, 나노입자는 위에서 설명된 바와 같은 비독성 천이후 금속의 화합물, 특히 위에서 설명된 바와 같은 갈륨 및/또는 비스머스의 산화물 또는 질화물과 같은 비독성 천이후 금속의 산화물 또는 질화물을 포함할 수 있다.

[0093] 전형적으로, 나노입자는 100 nm 이하, 예를 들면, 50 nm 이하, 또는 30 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0094] b) 단계에서 제공되는 분산액에서, 나노입자는 완전히 분산될 수 있고, 또한 "단분산" 또는 "단분산된 것"이라고 부를 수 있다. 이와 같은 실시형태에서, c) 단계에서 분산액 내에 존재하는 각각의 나노입자는 개별적으로 표면 상에 도포된다. 그러나, 일단 기재 표면 상에 도포되면, 나노입자는 상호 조밀충전되어 조밀충전 구조를 형성한다.

[0095] 용매는 수성 용매, 예를 들면, 탈이온수일 수 있다.

[0096] 본 발명의 실시형태에서, 금속 산화물의 나노입자의 분산액은 다음의 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0097] b-i) 콜로이드 분산액을 얻기 위해 갈륨 및/또는 비스머스 전구체의 제어된 가수분해를 수행하는 단계; 및

[0098] b-ii) 콜로이드 분산액의 투석을 수행하는 단계.

[0099] b-i) 단계는 전형적으로 탈이온수에 전구체의 지연된, 예를 들면, 액적상 첨가에 의해 수행된다. 전구체의 가수분해는 바람직한 결과를 얻기 위해 기지의 화학적 원리에 따라 조정된 공정 파라미터(예를 들면, 온도, 농도, pH, 시간)로 수행될 수 있다.

[0100] 분산액은 스핀 코팅, 스프레이 코팅, 침지(dipping), 액침(immersion), 졸-겔 코팅, 전기영동 도장 등을 포함하는 임의의 적절한 방법에 의해 기재 상에 도포될 수 있다.

[0101] 본 발명의 실시형태에서, 본 방법은 분산액의 도포 후 용매의 증발을 허용하는 단계를 더 포함한다.

[0102] 선택적으로, 본 방법은 나노입자를 소결하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 나노입자의 제 1 층이 도포되고, 소결되고, 다음에 본 명세서에서 설명된 바와 같은 금속 산화물의 추가의 나노입자가 도포되고, 이것은 소결되지 않는 2 단계의 처치가 또한 사용될 수 있다. 따라서, 소결된 나노입자와 소결되지 않은 나노입자의 양자 모두의 이익이 얻어질 수 있다.

[0103] 본 발명의 실시형태에서, 기재의 표면은 c) 단계 전에 거칠기 가공 표면 처리를 받을 수 있다. 거칠기 가공 처리의 실시예는 연마제 블라스팅 및 화학적 에칭을 포함한다. 대안적으로, 기재는 선회될 수 있고, 또는 폴리싱과 같은 비거칠기 가공을 받을 수 있다.

[0104] 실시예

[0105] 실시예 1. 제조

[0106] 상업적 순도(cp)의 티타늄(등급 4)의 코인이 제조되었고, 세정 후 비스머스 산화물(Bi_2O_3)의 나노입자로 스핀 코팅되었다. 비스머스 나노입자(제품명 BI-OX-03-NP.200N, American Elements, 미국)는 pH 5.0의 아세테이트 완충액 내에 분산되었다. 세정된 코인은 회전식 전극 상에 장착되었다. 전극의 회전 속도는 증속되었고, 코인은 5초 동안 비스머스 산화물 나노입자를 함유하는 아세테이트 완충액 내에 침지되었다. 회전 속도는 0 rpm까지 감속되었고, 코인은 표면 상의 잔류하는 결합되지 않은 비스머스 나노입자를 제거하기 위해 5 초 동안 탈이온수를 수용한 비커 내에 침지되었다. 코인은 건조되었고, 그 후 플라스틱 용기 내에 포장되었고, 전자 빔 조사로 살균되었다.

[0107] 실시예 2. 표면 특성평가

[0108] 모든 표면 특성평가 실험을 위해, 실시예 1에서 설명된 바와 같이 제조된 상업적 순도(cp) 티타늄 및 비스머스 나노입자로 스핀 코팅된 시료가 사용되었다.

[0109] 2a) 표면 형태 및 표면 화학

[0110] 표면 형태 및 표면 화학 분석이 환경 주사전자현미경법(XL30 ESEM, Philips, 네덜란드)/표면 형태 및 표면 화학의 각각에 대해 30 kV 및 10kV의 가속 전압에서의 에너지 분산 분광법(Genesis System, EDAX Inc., 미국)으로 수행되었다.

[0111] 도 1a 및 도 1b는 각각 100x(도 1a) 및 500x(도 1b)에서의 코팅되지 않은 시료를 보여준다. 기계가공 궤도는 보이지만, 입자는 보이지 않는다. 이에 대해, 도 2a 및 도 2b는 동일한 배율에서의 코팅된 시료를 보여준다. 도 2a 및 도 2b에서 볼 수 있는 바와 같이, 코팅된 시료는 분산된 나노입자에 의해 부분적으로 그러나 완전하지 않게 피복되었다.

[0112] 시료 표면 상에 제공된 Bi_2O_3 입자의 직경이 측정되었고, 그 결과는 표 1에 요약되어 있다. 또는 입자 크기 분포는 도 3에 도시되어 있다. 사용된 기법의 제한된 해상도에 기인되어, 115 nm 미만의 나노입자는 검출 및 측정하기가 어렵거나 불가능하다. 따라서, 본 실시예에서 측정된 최소 나노입자 크기가 115 nm였지만, 더 작은 나노입자의 존재도 배제될 수 없다.

표 1

[0113] SEM(n=30)으로 측정된 Bi_2O_3 나노입자의 크기

Bi_2O_3 나노입자(nm)의 직경			
평균	표준 편차	최소	최대
208	63	115	330

[0114] Bi_2O_3 스핀 코팅된 시료 상의 비스머스(Bi)의 농도는 최대 5.1 원자%인 것으로 분석되었다. 비스머스 나노입자 내의 Bi 농도는 최대 43.9 원자%인 것으로 분석되었다(표 2 참조). 검출된 다른 원소는 티타늄(Ti) 및 산소(O)이다. 이 기법의 분석 깊이는 약 1 μm, 즉 나노입자의 층 두께보다 깊은 것으로 평가된다.

표 2

[0115] 각 코팅되지 않은 시료 및 스핀 코팅된 시료의 EDS에 의한 표면 화학 분석 숫자는 평균값(n=9)이고, 괄호 안은 표준 편차이다.

원소	시료 표면 유형		
	Ti(코팅되지 않음)* (원자%)	스핀 코팅된 비스머스 나노입자 (원자%)	
		분석 면적 약 15x10 μm	나노 입자의 확대 시의 분석
Bi	-	2,0(1,6)	30,8
Ti	100(0,0)	98,3(1,1)	24,3 **
O	-	-	44,9

[0116] * EDS로 분석된 경우, 본 도구는 Ti La(전자각) 및 N Ka(전자각)의 여기 에너지가 각각 0.45 keV 및 0.38 keV에 매우 근접하므로 10.6 원자%의 N 및 89.4 원자%의 Ti를 보여주었으나, 코팅되지 않은 티타늄 시료는 질소로 이루어지지 않는다.

[0117] ** 이 기법의 분석 깊이는 약 1 μm, 즉 비스머스 나노입자의 직경보다 깊은 것으로 평가되었고, 따라서 시료 본체(기체)의 Ti도 검출된다.

[0118] 실시예 3. 항미생물 효과

[0119] a) 막 접촉 방법을 이용한 세균 성장의 억제

[0120] 항미생물 효과를 평가하기 위해 M. Yasuyuki, K. Kunihiro, S. Kurissery, N. Kanavillil, Y. Sato, Y. Kikuchi의 "Biofouling 26 (2010) 851-858"에 기재된 바와 같은 막 접촉 방법이 사용되었다. 녹농균(PA01)의 조흔판이 제작되었고, 1 개의 콜로니가 배양 튜브 내의 5 ml의 트리프틱 소이 브로스(tryptic soy broth)에 접종되었고, 18 시간 동안 진동 상태 하에서 성장되었다. 세포 밀도는 OD 600 nm의 분광광도계로 측정되었고, 세포 계수(counting) 체임버를 이용하여 계수되었다. 세포 배양은 살균된 TSB로 1-5 X 106 세포/ml로 조절되었다. 상업적 순도(cp)의 티타늄 코인(6.25 mm의 직경) 및 위의 실시예 1에 따른 Bi_2O_3 나노입자로 스핀 코팅된 상업적 순도의 티타늄 코인의 시료가 무균으로 제조되었고, 각각 12 개의 웰 플레이트(well plate)의 각각의 웰 내에 설치되었다. 투명 플라스틱 박막이 펀칭에 의해 제조되었고, 각 면 상에 70 % 에탄올 및 UV 조사를 이용하여 멸균되었다. 15 μl의 박테리아 TSB의 액적이 각각의 시료 상에 가해졌다. 세균 용액이 시료의 표면 상에 균일하게 분산되어 양호하게 접촉되도록, 시료 당 하나의 플라스틱 박막이 시료 상의 박테리아 상에 설치되었다. 35±2℃에서 24 시간 동안의 항온배양 후, 각각의 시료의 막을 무균적으로 제거하여 각각 2 ml 에펜도르프 튜브 내로 옮기고, 그 표면을 1 ml PBS를 피펫팅함으로써 세척하였다. 시료는 막을 세척할 때 사용된 것과 동일한 에펜도르프 튜브에 옮겨졌다. 먼저 각각의 시료 표면은 이전에 막을 세척했던 바로 그 PBS를 피펫팅함으로써 세척되었다. 다음에, 시료는 1 분 동안 초음파로 분해되었고, 이전에 막을 세척할 때 사용되었던 바로 그 튜브 내에서 1 분 동안 격렬하게 보텍스(vortex)되었다. 연쇄적인 희석 및 플레이트 카운트가 수행되었다. 플레이트는 24 시간 동안 항온배양되었고, 콜로니의 수가 계수되고 기록되었다. Bi_2O_3 스핀 코팅된 티타늄 코인은 코팅되지 않은 티타늄에 비해 PA01에 대해 약한 항균 효과를 나타냈다. 표 3을 참조할 것.

표 3

[0121] 녹농균에 대한 항균 활성이 시험 시료의 24 시간 항온배양 후 백분율 감소로서 계산되었다.

시험 시료	PA01의 감소(%)
코팅되지 않은 티타늄	2%
Bi_2O_3 스핀 코팅된 티타늄	19%

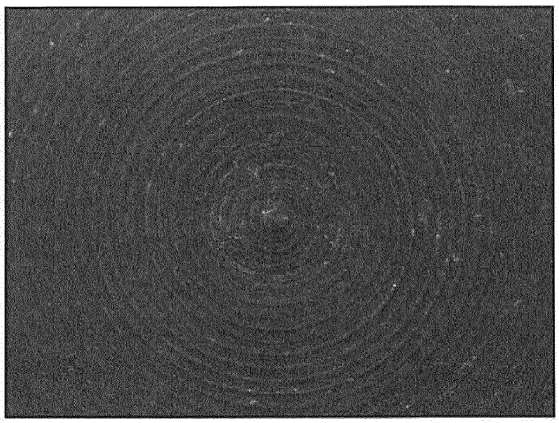
[0122] 본 기술분야의 당업자는 본 발명이 결코 위에서 설명된 바람직한 실시형태에 제한되지 않음을 이해한다.

[0123] 오히려, 첨부된 청구항의 범위 내에서 많은 변경 및 변화가 가능하다.

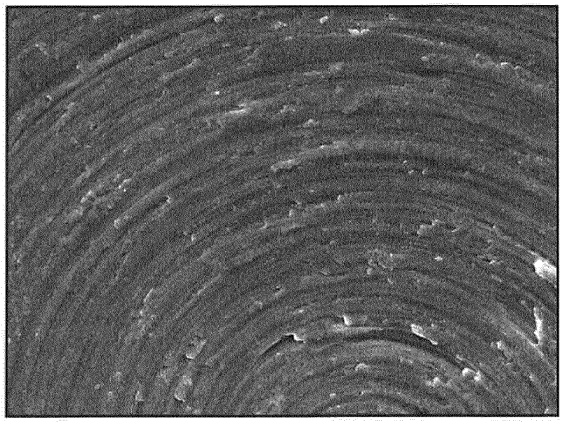
[0124] 또한, 또한 청구된 발명을 실시하는 당업자는 도면, 개시내용 및 첨부된 청구항을 검토함으로써 개시된 실시형태에 대한 변경을 이해하고 수행할 수 있다. 청구항에서, 용어 "포함한다"는 다른 요소 또는 단계를 배제하지 않고, 단수 표현("a" 또는 "an")은 복수를 배제하지 않는다. 단지 특정의 조치가 서로 다른 종속 청구항에서 인용된다는 사실은 이 조치들의 조합이 활용될 수 없다는 것을 나타내지는 않는다.

도면

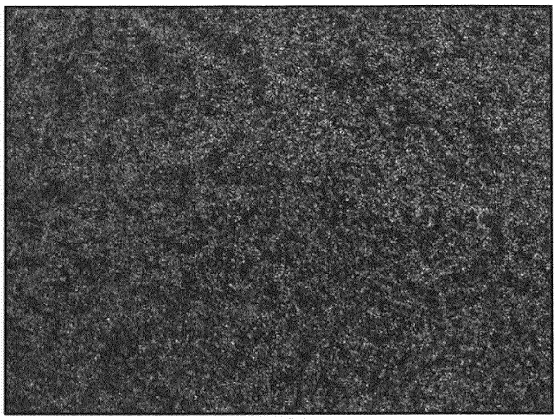
도면1a



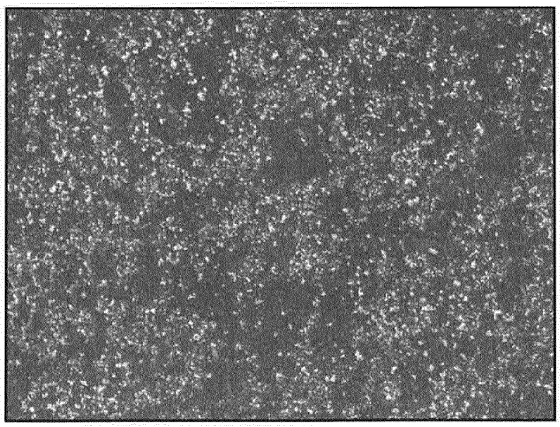
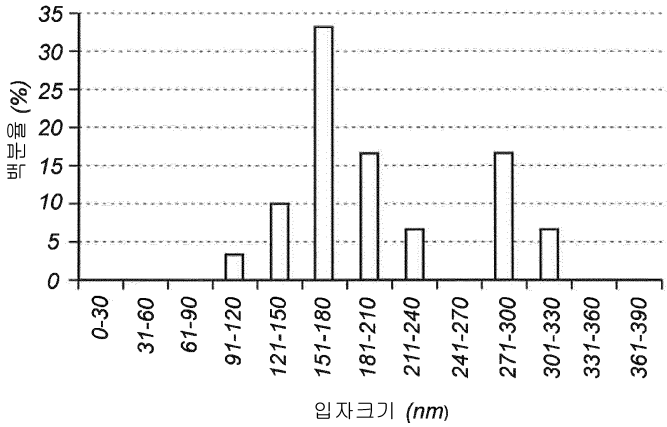
도면1b



도면2a



도면2b



도면3