



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월28일
(11) 등록번호 10-1679556
(24) 등록일자 2016년11월21일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61L 27/06</i> (2006.01) <i>A61L 27/04</i> (2006.01)
 <i>A61L 27/08</i> (2006.01) <i>A61L 27/50</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61L 27/06</i> (2013.01)
 <i>A61L 27/042</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-0028644
 (22) 출원일자 2016년03월10일
 심사청구일자 2016년03월10일</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 KR1020160080691 A
 MULLER-BIERL, B. et al., MED. PHYS. (2005)
 Vol.32, No.1, pp.76-84
 WEI, W. & QU, X., SMALL (2012) Vol.8, No.14,
 pp.2138-2151</p> | <p>(73) 특허권자
 충남대학교산학협력단
 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)</p> <p>(72) 발명자
 한준현
 대전광역시 서구 둔산로 155 크로마아파트 102동 602호
 박상진
 서울특별시 영등포구 양평로17길 36 성원아파트 101-705</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 플러스</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 14 항

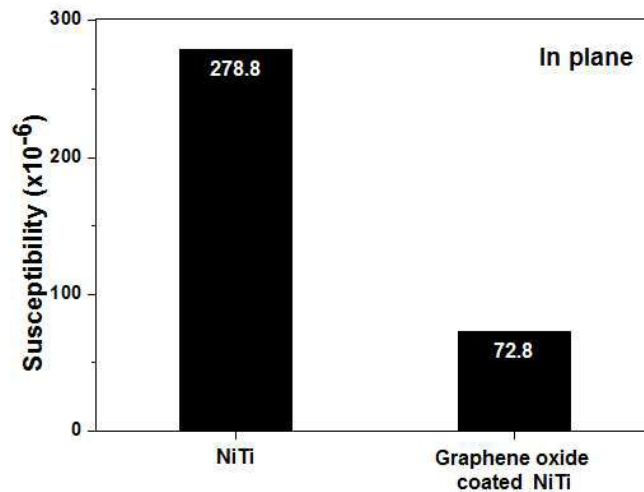
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 상세하게, 본 발명에 따른 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법은 모재인 상자성 금속 표면 상부에 산화 그래핀을 포함하는 반자성 코팅층을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61L 27/045 (2013.01)

A61L 27/08 (2013.01)

A61L 27/50 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015059831

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공분야기초연구-기본연구

연구과제명 생체재료의 자기공명영상 왜곡방지를 위한 자기민감도 제어에 관한 연구

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교

연구기간 2015.11.01 ~ 2016.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

모재인 상자성 금속 표면 상부에 산화 그래핀을 포함하는 반자성 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는 자기공명 영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 반자성 코팅층의 형성 단계는 상기 상자성 금속 표면에 산화 그래핀 분산액을 도포하는 단계를 포함하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 산화 그래핀 분산액은 바이모달 분포의 산화 그래핀을 함유하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 바이모달 분포의 산화 그래핀은 상대적으로 조대한 제1산화 그래핀의 평균 크기를 상대적으로 미세한 제2산화 그래핀의 평균 크기로 나눈 비인 직경비가 5 내지 15인 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 반자성 코팅층의 형성 단계는

- i) 상기 상자성 금속 표면에 그래핀 코팅층을 형성하는 단계; 및
 - ii) 상기 그래핀 코팅층을 산화시켜 산화 그래핀 코팅층을 제조하는 단계;
- 를 포함하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 i) 단계는 상기 상자성 금속 표면에 그래핀 성장용 촉매 금속층을 형성하는 단계; 및
상기 촉매 금속층 상에 그래핀을 성장시켜 그래핀 코팅층을 제조하는 단계;
를 포함하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 반자성 코팅층의 두께는 0.7nm 내지 1000nm인 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 반자성 코팅층 상부에 DLC(Diamond Like Carbon) 또는 PDMS(Polydimethylsiloxane)을 함유하는 표면 코

팅층을 형성하는 단계를 더 포함하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 9

제 2항에 있어서,

상기 산화 그래핀의 도포는 스프레이(spray), 디핑(dipping), 페인팅(painting), 스핀코팅(spin coating), 닥터 블레이드 및 바코팅에서 하나 이상 선택되는 방법으로 수행되는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 생체 소재는 스텐트용, 생체 이식재용 또는 카테터용인 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 상자성 금속은 Ti계 합금, Co계 합금, NiTi계 합금, Ni계 합금, Zr계합금, Nb계 합금 및 Fe계 합금에서 하나 또는 둘 이상 선택되는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법.

청구항 12

상자성 금속인 모재; 및 상기 모재 표면을 감싸며 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층;을 포함하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 반자성 코팅층은 바이모달 분포의 산화 그래핀을 함유하는 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재.

청구항 14

제 12항에 있어서,

상기 반자성 코팅층 하부에 위치하며 상기 모재를 감싸는 그래핀 성장용 촉매 금속층을 더 포함하며, 상기 반자성 코팅층은 상기 금속 촉매층으로부터 직접 성장된 그래핀 층이 산화된 것인 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생체 소재 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 상세하게 자기공명영상 왜곡이 완화된 생체 소재 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 자기공명영상(MRI)은 자기장 내의 인체에 특정 고주파를 주사하여 인체 내 수소 원자의 스핀을 일방향으로 변환시킨 후 상기 고주파를 없애면 수소 원자가 본래의 스핀 상태로 돌아가면서 방출되는 전자기파를 검출하여 영상화 하게 되는 원리로 심혈관계 질환, 척추 및 뇌병변장애의 진단과 치료에 중추적인 역할을 하고 있다.

[0003] 그러나, 자기공명영상 촬영 시 인체에 삽입된 금속 스텐트(Stent), 생체 이식재(Implant) 또는 카테터(Catheter) 등이 자기장 내에 위치하게 되면 이들의 자기적 특성에 의해 자기공명영상 왜곡이 발생하게 된다. 스텐트, 생체 이식재 또는 카테터등은 Ti계, Co계, NiTi계, Ni계, Nb계, Zr계 또는 Fe계 합금 등의 생체 소재로 제조되며 이러한 생체 소재는 상자성(paramagnetism)의 자기적 특성을 가지며 생체조직과의 자화율 차이가 크다. 자기공명영상 왜곡은 생체 소재와 생체 조직과의 자화율 차이에 기인하여 발생하는 것으로 생체 소재와

생체 조직과의 자화율 차이가 클수록 자기공명영상 왜곡은 더욱 심해진다.

[0004] 종래기술 중 대한민국 공개특허 제2013-0043873호는 상자성(자화율 $\chi > 0$)을 가지는 스텐트, 생체 이식재 및 카테터등의 자화율을 줄이기 위해 상자성 생체 소재 분말과 반자성체 분말을 혼합하고 성형, 소결하는 방법을 제공한다. 하지만 이러한 기술은 자화율을 감소하기 위해 많은 양의 반자성 분말이 사용되어야 하는 한계가 있으며, 상기 스텐트, 생체 이식재 및 카테터로 사용되기 위해서는 가공 및 성형공정이 동반되어야 하나 반자성체 분말에 의해 성형 가공성이 떨어지는 문제점이 있다.

[0005] 한편, 최근들어 자기공명영상을 활용한 진단과 분석이 다양화되면서 인가 자기장의 세기가 더욱 증가함에 따라 스텐트, 생체 이식재 또는 카테터등에 의한 자기공명영상 왜곡이 더욱 심각해지고 있다. 따라서 정밀한 수술 및 시술을 위해 상기 자기공명영상 왜곡을 완화시킬 수 있는 새로운 소재 및 방법의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제2013-0043873호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 종래의 상자성 금속 기반 생체 소재의 성형성 및 가공성이 그대로 유지될 수 있으며, 생체 적합성이 우수하며, 소량의 반자성 물질로 현저한 자화율 감소가 이루어져 효과적으로 자기공명영상 왜곡이 완화된 생체 소재 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명에 따른 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법은 모재인 상자성 금속 표면 상부에 산화 그래핀을 포함하는 반자성 코팅층을 형성하는 단계를 포함한다.

[0009] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 반자성 코팅층의 형성 단계는 상자성 금속 표면에 산화 그래핀 분산액을 도포하는 단계를 포함할 수 있다.

[0010] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 산화 그래핀 분산액은 바이모달 분포의 산화 그래핀을 함유할 수 있다.

[0011] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 바이모달 분포의 산화 그래핀은 상대적으로 조대한 제1산화 그래핀의 평균 크기를 상대적으로 미세한 제2산화 그래핀의 평균 크기로 나눈 비인 직경비가 5 내지 15일 수 있다.

[0012] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 반자성 코팅층의 형성 단계는 i) 상자성 금속 표면에 그래핀 코팅층을 형성하는 단계; 및 ii) 그래핀 코팅층을 산화시켜 산화 그래핀 코팅층을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

[0013] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, i) 단계는 상자성 금속 표면에 그래핀 성장용 촉매 금속층을 형성하는 단계; 및 촉매 금속층 상에 그래핀을 성장시켜 그래핀 코팅층을 제조하는 단계;를 포함할 수 있다.

[0014] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 반자성 코팅층의 두께는 0.7nm 내지 1000nm일 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법은 반자성 코팅층 상부에 DLC(Diamond Like Carbon) 또는 PDMS(Polydimethylsiloxane)을 함유하는 표면 코팅층을 형성하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 산화 그래핀의 도포는 스프레이(spray), 디핑(dipping), 페인팅(painting), 스핀코팅(spin coating), 닥터 블레이드 및 바코팅에서 하나 이상 선택되는 방법으로 수행될 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 상자성 금속은 스텐트용, 생체 이식재용 또는 카테터용일 수 있으며, 생체 소재는 스텐트용, 생체 이식재용 또는 카테터용일 수 있다.

- [0018] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 상자성 금속은 Ti계 합금, Co계 합금, NiTi계 합금, Ni계 합금, Zr계합금, Nb계 합금 및 Fe계 합금에서 하나 또는 둘 이상 선택될 수 있다.
- [0019] 본 발명은 상술한 제조 방법으로 제조된 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재를 포함한다.
- [0020] 본 발명에 따른 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재는 상자성 금속인 모재; 및 상기 모재 표면을 감싸며 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층을 포함할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재에 있어, 반자성 코팅층은 바이모달 분포의 산화 그래핀을 함유할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재는, 반자성 코팅층 하부에 위치하며 모재를 감싸는 그래핀 성장용 촉매 금속층을 더 포함할 수 있으며, 반자성 코팅층은 금속 촉매층으로부터 직접 성장된 그래핀 층이 산화된 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0023] 본 발명에 따른 생체 소재는 스텐트(Stent)용, 생체 이식재(Implant)용 또는 카테터(Catheter)용의 소재 표면에 산화 그래핀의 반자성체 코팅층을 형성함으로써 상기 스텐트용, 생체 이식재용 및 카테터용 소재의 초탄성 및 형상기억능을 훼손하지 않으면서도 현저하게 낮은 자화율을 가져 자기공명영상의 왜곡을 효과적으로 완화시킬 수 있는 장점이 있다.
- [0024] 또한, 본 발명에 따른 생체 소재는 바이모달 분포를 갖는 산화 그래핀에 의해 반자성체 코팅층이 형성됨에 따라, 그 표면이 매우 매끄러우면서도 치밀한 반자성체 코팅층을 갖는 장점이 있다.
- [0025] 또한, 본 발명에 따른 생체 소재는 추가적인 표면 개질이나 물질층의 도입 없이도, 산화 그래핀의 표면에 존재하는 흡착소 작용기들에 약물을 화학적으로 결합시킬 수 있는 장점이 있다.
- [0026] 본 발명에 따른 생체 소재의 제조방법은 스텐트, 생체 이식재 또는 카테터등으로 기 성형된 상자성 금속 모재에 단순한 코팅공정을 수행하는 것만으로 생체 소재의 자기공명영상 왜곡을 현저하게 완화시킬 수 있는 장점이 있다. 또한, 본 발명에 따른 생체 소재의 제조방법은 극미량의 산화 그래핀을 사용한 저비용의 제조방법인 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 실시예1 및 비교예1에 따라 제조된 생체 소재에 수평한 방향으로 자기장을 인가하여 측정한 자화-인가 자장(M-H)곡선을 나타낸 것이다.
- 도 2는 실시예1 및 비교예1에 따라 제조된 생체 소재에 수직한 방향으로 자기장을 인가하여 측정한 자화-인가자 장(M-H)곡선을 나타낸 것이다.
- 도 3은 도 2의 M-H곡선으로부터 도출된 실시예1 및 비교예1에 따라 제조된 생체 소재의 수평한 방향에서의 자화율을 나타낸 것이다.
- 도 4는 도 3의 M-H곡선으로부터 도출된 실시예1 및 비교예1에 따라 제조된 생체 소재의 수직한 방향에서의 자화율을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 이하 첨부한 도면들을 참조하여 본 발명의 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재 및 이의 제조방법을 상세히 설명한다. 다음에 소개되는 도면들은 당업자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 예로서 제 공되는 것이다. 따라서, 본 발명은 이하 제시되는 도면들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있으며, 이하 제시되는 도면들은 본 발명의 사상을 명확히 하기 위해 과장되어 도시될 수 있다. 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명 및 첨부 도면에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.
- [0029] 본 발명에 따른 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재의 제조방법은 상자성 금속 표면 상부에 산화 그래핀을 포함하는 반자성 코팅층을 형성하는 단계를 포함한다.

- [0030] 본 발명에 따른 생체 소재의 제조방법은 생체 소재의 자성을 감소시키기 위해 합금과 반자성물질을 혼합하는 것이 아닌, 생체 소재의 모재가 되는 상자성 금속 표면에 매우 강한 반자성을 가지면서도 생체 적합성을 갖는 산화 그래핀의 코팅층을 형성함으로써, 최종적으로 획득되는 생체 소재의 자화율을 감소시킬 수 있다.
- [0031] 이에 따라, 카테터, 스텐트 또는 인공 뼈나 치아 같은 체내 이식재의 형상으로 성형된 상자성 금속에 단지 산화 그래핀을 함유하는 코팅층을 형성하는 것만으로, 모재인 상자성 금속에 의해 발생하는 자기 왜곡을 방지할 수 있다.
- [0032] 산화 그래핀은 자화율이 -400.0×10^{-6} 내지 -300.0×10^{-6} 로 매우 높아 얇은 박막형 코팅으로도 모재인 상자성 금속의 자화율을 현저하게 감소시킬 수 있다. 실질적인 일 예로, 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층의 두께는 0.7nm 내지 1000nm, 구체적으로는 1 내지 100nm일 수 있다. 이러한 얇은 코팅층은, 모재로부터 코팅층이 박리되는 것을 방지할 수 있고, 또한 얇은 코팅층의 구성 및 산화 그래핀 자체의 우수한 물성에 의해, 생체 소재가 상자성 금속인 모재의 물리적, 기계적 특성을 그대로 유지할 수 있는 장점이 있다.
- [0033] 나아가, 산화 그래핀은 생체 내부에서도 안정한 생체 적합 물질임에 따라, 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층 상부에 생체 적합성을 위한 별도의 코팅층이 형성되지 않을 수 있어 보다 유리하다.
- [0034] 또한, 산화 그래핀을 함유하는 코팅층은 산화 그래핀이 적층된 형태로 코팅층을 형성할 수 있어, 매우 낮은 표면 거칠기를 가질 수 있다. 층 대 층(layer by layer)의 적층 구조에 기인한 극히 매끄러운 표면은 생체 소재가 생체 내부에 위치할 때, 혈전 및 재협착을 야기하지 않아 매우 효과적이다.
- [0035] 또한, 산화 그래핀을 함유하는 코팅층은 산화 그래핀 자체에 표면 작용기로 존재하는 다양한 함수소 작용기들(carboxyl group, epoxy group, hydroxyl group 등)을 상자성 금속 모재에 부여할 수 있다. 즉, 생체 소재에 약물(혈착 방지 약물 등)들을 담지하는 경우, 약물의 지속적 및 안정적 작용을 위해서는 물리적 담지보다는 약물을 생체 소재에 화학적으로 결합시키는 것이 좋다. 약물을 생체 소재에 화학적으로 결합시키기 위해서, 생체 소재와 약물간 화학적 결합을 위한 링커가 요구된다. 그런데 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층은 반응성이 매우 우수한 함수소 작용기들이 산화 그래핀에 의해 제공됨에 따라, 별도의 링커 도입 없이도 약물을 산화 그래핀의 작용기들에 화학적으로 결합시킬 수 있다. 이에 따라, 산화 그래핀은 반자성에 의해 생체 소재의 자화율을 감소시키는 역할 뿐만 아니라, 약물의 결합을 위한 링커(산화 그래핀의 표면 작용기)를 제공하는 역할 또한 수행할 수 있다.
- [0036] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 생체 소재의 제조방법은 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층을 형성하는 단계를 포함하며, 반자성 코팅층의 형성 단계는 상자성 금속 표면에 산화 그래핀 분산액을 도포하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0037] 친수성의 표면 작용기를 갖는 산화 그래핀은 물이나 알코올과 같은 다양한 극성 용매에 매우 안정적으로 분산될 수 있다. 이에 따라, 단지 산화 그래핀 분산액을 도포하는 단순 공정으로도 상자성 금속인 모재 표면에 반자성 코팅층을 형성할 수 있다. 이때, 도포는 균일하고 균질한 두께의 코팅층이 형성될 수 있다고 알려진 다양한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 비 한정적인 일 예로, 스프레이(spray), 디핑(dipping), 페인팅(painting), 스핀코팅(spin coating), 닥터 블레이드 및 바코팅에서 하나 이상 선택되는 방법으로 수행될 수 있다. 이때, 스프레이, 디핑, 페인팅 등은 상자성 금속인 모재의 형상이 복잡하여도 균일한 코팅이 가능하여 보다 바람직하다. 산화 그래핀 분산액의 산화 그래핀 농도는 안정적인 분산이 이루어질 수 있으며 도포에 유리한 농도이면 무방하며, 일 예로, 0.01중량% 내지 20중량%일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 분산액에서의 산화 그래핀 농도 또는 반복적 도포에 의해 코팅층의 두께가 조절될 수 있음은 물론이며, 이는 물질을 도포하여 코팅층을 형성하는 분야에 종사하는 당업자에게 주지관용의 사실이다. 또한, 산화 그래핀 분산액은 산화 그래핀 및 분산매 이외에, 산화 그래핀의 분산을 향상시키기 위한 통상의 분산제 및/또는 산화 그래핀과 상자성 금속인 모재 간의 결합력을 강화시키기 위한 통상의 바인더를 더 포함할 수 있음은 물론이다. 또한, 산화 그래핀의 코팅층과 모재와의 결합력을 향상시키기 위해, 산화 그래핀 분산액의 도포가 수행된 후, 어닐링이 더 수행될 수 있음은 물론이다.
- [0038] 산화 그래핀 분산액에 함유되는 산화 그래핀은 산화 그래핀을 제조할 수 있는 알려진 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 그러나, 판 상의 산화 그래핀을 저비용으로 대량생산할 수 있으며, 단일층 내지 이중층의 산화 그래핀 분산액 자체를 제조할 수 있고, 함수소 작용기들이 균질하게 대량 존재하는 산화 그래핀이 유리함에 따라, 산화 그래핀은 흑연의 화학적 산화 박리에 의해 제조된 것이 좋다. 흑연의 화학적 산화 박리를 통한 산화 그래핀(또는, 산화 그래핀 분산액)의 제조는 알려진 바와 같이, 허머(hummers) 법(J. A. Chem. Soc. 1958, 80, 1339 등

참고) 또는 변형된 허머(modified hummers) 법(Chem. Mater. 1999, 11(3), 771 등 참고)등을 이용하여 수행될 수 있다. 산화 그래핀의 평균 크기(직경)는 코팅층 형성에 유리한 크기이면 무방하며, 구체적인 일 예로, 0.5 μ m 내지 500 μ m의 크기일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 산화 그래핀 분산액을 이용하여 반자성 코팅층을 형성하는 경우, 산화 그래핀 분산액은 바이모달 분포의 산화 그래핀을 함유하는 것이 좋다. 이러한 바이모달 분포의 산화 그래핀은 빈 공간 없이 층 대 층 적층에 의해 얇으면서도 표면이 극히 매끄럽고 매우 치밀한 코팅층을 형성함에 따라 보다 바람직하다. 이러한 바이모달 분포의 산화 그래핀은 산화 그래핀이 화학적 산화 박리에 의해 제조된 경우 보다 효과적이다. 상세하게, 흑연을 화학적으로 산화 박리시켜 산화 그래핀을 제조하는 경우, 판(산화 그래핀 판)의 모양이 매우 불규칙적이다. 이에 따라, 산화 그래핀이 층 대 층으로 적층되며 코팅이 수행될 때, 산화 그래핀과 산화 그래핀 사이에 원치 않는 빈 공간들이 형성될 위험이 존재한다. 그러나, 바이모달 분포의 산화 그래핀을 이용하는 경우, 조대한 산화 그래핀 사이에 형성될 수 있는 빈 공간이 미세한 산화 그래핀에 의해 채워짐에 따라, 빈 공간 없이 매우 얇으면서도 치밀하고 매끄러운 코팅층이 형성될 수 있다. 이러한 측면에서 산화 그래핀 분산액은 상대적으로 조대한 제1산화 그래핀 및 상대적으로 미세한 제2산화 그래핀을 함유할 수 있으며, 산화 그래핀 분산액에서, 제1산화 그래핀의 평균 크기(산화 그래핀의 판을 동일 면적의 원으로 환산한 경우의 평균 직경)를 제2산화 그래핀의 평균 크기로 나눈 비인 직경비는 5 내지 15일 수 있다. 이때, 조대한 산화 그래핀 간의 빈 공간을 채우며 치밀한 코팅층을 형성하기 위해, 상대적으로 조대한 제1산화 그래핀 대비 상대적으로 미세한 제2산화 그래핀의 중량비는 1(제1산화 그래핀) : 0.05 내지 0.5(제2산화 그래핀)인 것이 좋다.

[0040] 산화 그래핀 분산액을 이용하여 반자성 코팅층을 형성하는 방법과 독립적으로, 반자성 코팅층의 형성 단계는 i) 상자성 금속 표면에 그래핀 코팅층을 형성하는 단계; 및 ii) 그래핀 코팅층을 산화시켜 산화 그래핀 코팅층을 제조하는 단계;를 포함할 수 있다. 일 예로, i) 단계는 기재에 그래핀 코팅층을 형성한 후 기재의 그래핀 코팅층을 상자성 금속 표면에 전사하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 일 예로, i) 단계는 상자성 금속 표면에 그래핀 성장용 촉매 금속층을 형성하는 단계; 및 촉매 금속층 상에 그래핀을 성장시켜 그래핀 코팅층을 제조하는 단계;를 포함할 수 있다.

[0041] 산화 그래핀 분산액을 이용하여 코팅층을 형성하는 경우 대비, 상자성 금속 표면에 그래핀 코팅층을 형성한 후 이를 산화시켜 산화 그래핀 코팅층을 제조하는 경우 상자성 금속인 모재와 산화 그래핀 코팅층간의 결합력이 보다 향상될 수 있다.

[0042] 상세하게, 상자성 금속 표면에 촉매 금속층을 형성한 후, 촉매 금속층 상에 그래핀을 형성시키고 이를 산화시켜 산화 그래핀 코팅층을 제조하는 경우, 산화 그래핀이 상자성 금속 표면 상에서 인-시츄(in-situ)로 제조되는 것임에 따라, 상자성 금속과 매우 높은 결합력을 가질 수 있으며 상자성 금속 표면에 극히 균일한 두께로 치밀한 구조의 산화 그래핀 코팅층을 제조할 수 있다.

[0043] 촉매 금속은 화학적 기상 합성을 이용한 그래핀 합성시 촉매로 사용하는 금속 물질이면 무방하며, 구체적인 일 예로, Cu, Ni, Au, Pt, Pd, Ru, Ge, Fe, Ir, Co 또는 이들의 합금을 들 수 있다. 촉매 금속층의 두께는 모재를 안정적으로 감쌀 수 있는 두께이면 무방하다. 구체적인 일 예로, 촉매 금속층의 두께는 0.5nm 내지 100nm일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이때, 촉매 금속층이 통상의 물리적 증착, 화학적 증착, 전해 도금 또는 무전해 도금에 의해 형성될 수 있음은 물론이다.

[0044] 촉매 금속 층 상 그래핀층의 제조는, 잘 알려진 바와 같이 화학적 기상 증착을 이용하여 수행될 수 있다. 상세하게, 850 내지 1000℃의 온도에서 수소 및 탄소 원(메탄등)의 혼합 가스를 공급함으로써 금속 촉매 층 상에 그래핀 층을 형성할 수 있으나, 본 발명이 그래핀 층의 제조방법에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0045] 상술한 설명에서, 상자성 금속인 모재가 촉매 금속 자체를 함유하는 경우, 모재 상 촉매 금속층을 형성하는 단계가 수행되지 않을 수 있으며, 모재 상 그래핀 층을 형성하는 단계가 바로 수행될 수 있음은 물론이다.

[0046] 그래핀층의 산화는 그래핀을 산화시키는데 사용되는 통상의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일 예로, 산소가 공급되는 분위기에서 열처리하거나 산성 용액으로 처리함으로써 그래핀 층을 산화 그래핀 층으로 전환시킬 수 있다.

[0047] 상술한 바와 같이, 산화 그래핀은 생체 소재의 자화율을 낮춰 자기공명영상 왜곡을 현저하게 완화시킬 수 있을 뿐만 아니라, 강한 친수성을 가지며 흡산소 작용기와 같은 링커를 제공할 수 있다. 이에 따라, 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층이 표면층으로 존재하여도 무방하다. 그러나, 생체 소재의 용도에 따라 특별히 보다 우수한 내마모성이나 윤활성등이 요구될 수 있다. 이러한 경우, 용도를 고려하여, 반자성 코팅층 상부에 해당 용

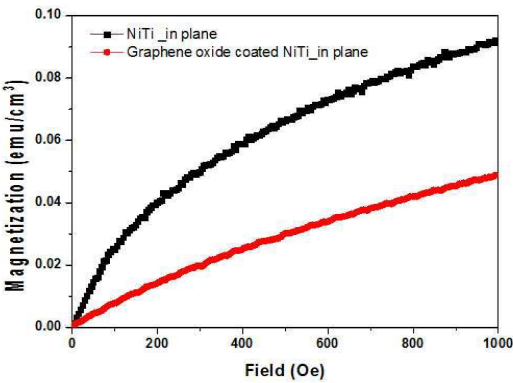
도에서 요구되는 특성을 부여할 수 있는 표면 코팅층 형성단계가 더 수행될 수 있다. 또한, 이러한 표면 코팅층은 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층을 상자성 금속 모재에 보다 강하게 결합시키는 효과 또한 야기할 수 있다. 구체적인 일 예로, 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법은 반자성 코팅층 상부에 DLC(Diamond Like Carbon) 또는 PDMS(Polydimethylsiloxane)을 함유하는 표면 코팅층을 형성하는 단계를 더 포함할 수 있다. 그러나, 상술한 바와 같이, 표면 코팅층은 용도에 따라 선택적으로 형성될 수 있는 것이며, 본 발명은 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층이 생체 소재의 표면을 형성하는 경우 또한 포함함을 인식하여야 한다.

- [0048] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 생체 소재는 스텐트용, 생체 이식재용 또는 카테터용일 수 있다. 상세하게, 상자성 금속인 모재는 스텐트용, 생체 이식재용 또는 카테터용일 수 있으며, 스텐트, 생체 이식재, 카테터등의 형태로 기 성형된 상태일 수 있으며, 반자성 코팅층은 스텐트, 생체 이식재, 카테터등의 형상을 갖는 상자성 금속 표면에 직접적으로 형성될 수 있다. 즉, 이미 용도에 적합한 형상으로 성형된 상자성 금속의 표면에 직접적으로 매우 얇고 균일한 산화 그래핀 코팅층을 형성하는 극히 간단하고 단순한 방법을 통해 자화율이 감소되어 자기공명영상 왜곡이 현저하게 완화된 스텐트, 생체 이식재, 카테터등을 제조할 수 있는 것이다.
- [0049] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 있어, 상자성 금속은 내식성이 강하여 인체 내 삽입이 가능하고, 생체 소재로 사용할 수 있는 물질이면 무방하다. 일 예로, 상자성 금속은 금속 생체 재료로 사용되는 Ti계 합금, Co계 합금, NiTi계 합금, Ni계 합금, Zr계 합금, Nb계 합금 및 Fe계 합금등에서 하나 또는 둘 이상 선택될 수 있으나, 본 발명이 상자성 금속에 의해 한정될 수 없음은 물론이다.
- [0050] 본 발명은 상술한 제조방법으로 제조된 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재를 포함한다.
- [0051] 본 발명에 따른 자기공명영상 왜곡 완화용 생체 소재는 상자성 금속인 모재 및 모재 표면을 감싸며 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층을 포함한다.
- [0052] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재에 있어, 반자성 코팅층의 두께는 0.7nm 내지 1000nm, 구체적으로는 1 내지 100nm일 수 있다.
- [0053] 반자성 코팅층에 함유된 산화 그래핀은 바이모달 분포의 산화 그래핀을 함유할 수 있다. 반자성 코팅층에 함유된 상대적으로 조대한 제1산화 그래핀 및 상대적으로 미세한 제2산화 그래핀에서, 제1산화 그래핀의 평균 크기(산화 그래핀의 판을 동일 면적의 원으로 환산한 경우의 평균 직경)를 제2산화 그래핀의 평균 크기로 나눈 비인 직경비는 5 내지 15일 수 있다. 이때, 제1산화 그래핀과 제2산화 그래핀의 평균 크기는 서로 독립적으로 0.5 μ m 내지 500 μ m의 크기일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재에 있어, 반자성 코팅층에 함유된 산화 그래핀은 흑연으로부터 화학적 산화 박리된 산화 그래핀일 수 있다.
- [0055] 이와 독립적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재는 반자성 코팅층 하부에 위치하며 모재를 감싸는 그래핀 성장용 촉매 금속층을 더 포함할 수 있고, 반자성 코팅층은 금속 촉매층으로부터 직접 성장된 그래핀 층이 산화된 것일 수 있다.
- [0056] 이때, 모재가 그래핀 성장용 촉매 금속을 함유하는 경우, 반자성 코팅층은 모재로부터 직접 성장된 그래핀 층이 산화된 것일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재는 용도를 고려하여, 필요시, 반자성 코팅층을 감싸며 DLC(Diamond Like Carbon) 또는 PDMS(Polydimethylsiloxane)을 함유하는 표면 코팅층을 더 포함할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재는 산화 그래핀을 함유하는 반자성 코팅층에 의해, 모재 대비 현저하게 낮은 자화율을 가질 수 있다. 상세하게, 상자성 금속인 모재의 자화율 기준 26%에 이르는 인-플레인 자화율(in-plane susceptibility)을 가질 수 있으며, 35%에 이르는 아웃 오브 플레인 자화율(out of plane susceptibility)을 가질 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재에 있어, 상자성 금속인 모재는 금속 생체 재료로 사용되는 Ti계 합금, Co계 합금, NiTi계 합금, Ni계 합금, Zr계 합금, Nb계 합금 및 Fe계 합금등에서 하나 또는 둘 이상 선택될 수 있으나, 본 발명이 상자성 금속에 의해 한정될 수 없음은 물론이다.
- [0060] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 소재는 스텐트용, 카테터용 또는 생체 이식재용일 수 있으며, 상자성 금속인 모재가 스텐트, 카테터 또는 생체 이식재의 형태로 성형된 상태일 수 있으나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

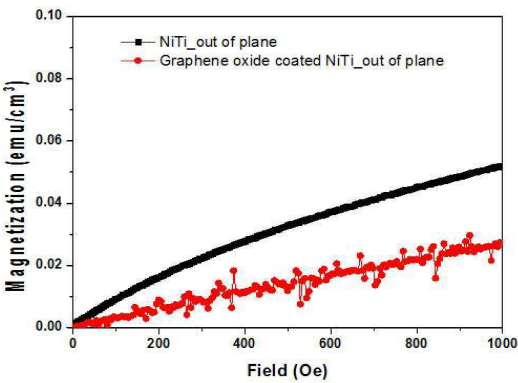
- [0061] (실시예 1)
- [0062] 두께가 0.127mm인 판형 NiTi 합금(50:50 atomic%) 기재를 증류수 및 알코올로 세척한 후, NiTi 합금 기재에 산화 그래핀 분산액을 대기 중 스프레이 도포하고 건조하여 10nm 두께를 갖는 산화 그래핀의 반자성 코팅층을 형성하였다. 산화 그래핀은 흑연으로부터 화학적 산화 박리되어 제조된 것이었으며, 산화 그래핀 분산액은 평균 직경이 2.5 μ m인 산화 그래핀과 평균 직경이 0.4 μ m인 산화 그래핀이 1 : 0.3의 중량비로 혼합된 바이모달 분포의 산화 그래핀을 5 중량% 함유하는 수분산액이었다.
- [0063] (비교예 1)
- [0064] 산화 그래핀 코팅층이 형성되지 않은 두께가 0.127mm인 판형 NiTi 합금(50:50 atomic%) 기재를 준비하였다.
- [0065] 실시예1 및 비교예1에서 제조된 생체 소재에 대해 AGM(Alternating Gradient force Magnetometer)으로 자화율을 측정하였다. 도 1은 실시예1 및 비교예1에서 제조된 생체 소재에 수평 방향으로 자기장을 인가하여 측정된 자화-인가자장(M-H)곡선을 도시한 도면이며, 도 2는 실시예1 및 비교예1에서 제조된 생체 소재에 수직 방향으로 자기장을 인가하여 측정한 자화-인가자장(M-H)곡선을 도시한 도면이다. 도 3은 도 1의 자화-인가자장(M-H)곡선으로부터 도출된 인 플레인 자화율을 도시한 도면이며, 도 4는 도 2의 자화-인가자장(M-H)곡선으로부터 도출된 아웃 오브 플레인 자화율을 도시한 도면이다. 도 1 내지 도 4에서, 실시예1의 생체 소재는 'Graphene oxide coated NiTi'로 표시되었으며, 비교예 1의 생체 소재는 'TiNi'로 표시되었다.
- [0066] 도 1 및 도 2로부터, 비교예 1의 NiTi 기재의 수직 및 수평 자화 대비 산화 그래핀의 코팅층이 형성된 실시예 1의 NiTi 기재가 현저하게 낮은 수직 및 수평 자화값을 가짐을 알 수 있다. 또한, 도 3 및 도 4의 결과를 통해 상자성체의 생체 소재에 10nm의 극히 얇은 산화그래핀 반자성체 코팅층을 형성하는 것으로, 자화율이 크게 감소함을 알 수 있다.
- [0067] 보다 구체적으로 도 3에 나타난 바와 같이 비교예 1의 NiTi 기재의 수평 자화율은 278.8×10^{-6} 이다. 그러나 실시예 1의 산화그래핀이 코팅된 NiTi 기재의 수평 자화율은 72.8×10^{-6} 로, 비교예 1의 생체 소재 기준 26%에 해당하는 현저하게 낮은 자화율을 가짐을 알 수 있다. 또한, 도 4에 나타난 바와 같이 비교예 1의 NiTi 기재의 수직 자화율은 81.6×10^{-6} 이지만 실시예 1의 산화그래핀이 코팅된 NiTi 기재의 수직 자화율은 28.5×10^{-6} 로, 비교예 1의 생체 소재 기준 35%에 해당하는 현저하게 낮은 자화율을 가짐을 알 수 있다. 이를 통해, 상자성 금속의 모재 상 산화그래핀이 반자성 코팅층을 형성하는 것으로, 모재의 자화율이 크게 감소시켜 생체와의 자화율 차이를 크게 줄임으로써, 자기공명영상 왜곡을 현저하게 완화시킬 수 있음을 알 수 있다.
- [0068] 이상과 같이 본 발명에서는 특정된 사항들과 한정된 실시예 및 도면에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다.
- [0069] 따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

도면

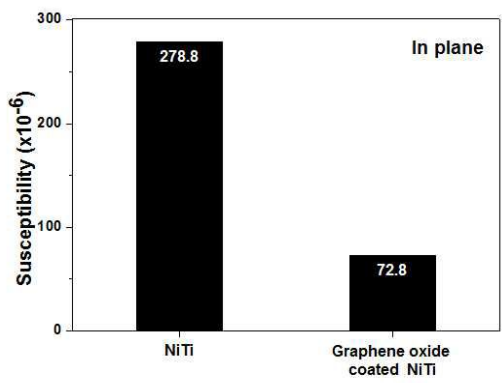
도면1



도면2



도면3



도면4

