	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0050698 (43) 공개일자 2012년05월21일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61L 27/12 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01) A61F 2/28 (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-0112086 (22) 출원일자 2010년11월11일 심사청구일자 2010년11월11일		(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동) (72) 발명자 이용근 서울특별시 서초구 잠원로 86, 한신아파트 338동 1102호 (잠원동) 홍민호 서울특별시 강서구 곰달래로17길 7 (화곡동) (74) 대리인 특허법인다나

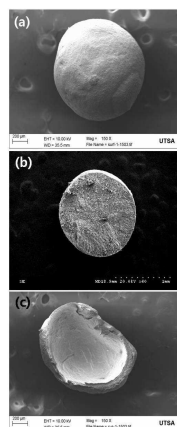
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 다공성 수산화아파타이트 구형체 및 이를 포함하는 골 이식재

### (57) 요약

본 발명은 약물 방출 속도 조절이 가능한 골 이식재에 사용할 수 있는 속이 채워지거나 속이 빈 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 다른 형태의 다공성 골 이식재에 비해 약물 코팅이 효율적이고 탁월하며 특히, 기공의 구조를 조절함으로써 방출속도 조절이 용이하며, 구형체 내부 빈 공간에 후기 방출인자를 탑재함으로써 탑재된 생물학적 인자의 방출시점도 조절할 수 있어 약물을 탑재한 골 이식재 및 골 충전제로 효과적으로 사용할 수 있다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성되고, 상기 기공 크기가 1 내지 20  $\mu\text{m}$ 이며, 평균직경이 400 내지 800  $\mu\text{m}$ 인 수산화아파타이트 구형체.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

구형체는 속이 채워진 형태이거나, 속이 빈(hollow) 형태인 수산화아파타이트 구형체.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

생물학적 인자를 더 포함하는 수산화아파타이트 구형체.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

생물학적 인자는 항생제, 항염증제, 항암제, 펩티드 및 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 수산화아파타이트 구형체.

### 청구항 5

수산화아파타이트 슬러리를 제조하는 단계;

상기 슬러리를 액체질소에 부가하여 냉각하고, 건조하여 구형체를 형성하는 단계;

상기 구형체를 열처리하는 단계; 및

열처리된 구형체를 소결 및 냉각하여 표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성된 구형체를 제조하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서,

수산화아파타이트 슬러리는 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 혼합하여 제조하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 수산화아파타이트 슬러리를 제조하는 단계는

수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 2 내지 4 중량부의 결합제 및 4 내지 6 중량부의 분산제를 증류수에 용해시키는 단계; 및

상기 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율이 1 내지 5 mL/g이 되도록 수산화아파타이트 분말을 상기 혼합용

액과 혼합하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 8

제6항에 있어서,

수산화아파타이트 슬러리는 수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 1 내지 40 중량부의 기공형태 제어제(pore morphology control additive)을 더 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 9

제5항에 있어서,

수산화아파타이트 슬러리는 증류수, 알긴산, 분산제 및 수산화아파타이트를 혼합하여 제조하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 수산화아파타이트 슬러리를 제조하는 단계는

수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 2 내지 4 중량부의 알긴산 및 0.5 내지 2 중량부의 분산제를 증류수에 용해시키는 단계; 및

상기 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율이 4 내지 10 mL/g이 되도록 수산화아파타이트 분말을 상기 혼합용액과 혼합하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

수산화아파타이트 슬러리를 이용하여 알지네이트 구슬을 코팅하는 단계를 더 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,

알지네이트 구슬은 염화칼슘 수용액 및 알긴산 수용액을 1:2 내지 4의 중량비로 혼합하여 제조하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 13

제5항에 있어서,

형성된 구형체는 -60 내지 -40 °C, 7 내지 15 mTorr, 및 20 내지 30 시간의 조건에서 동결감압건조시키는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 14

제5항에 있어서, 구형체의 열처리는

100 내지 600℃에서 분당 0.4 내지 1.2℃의 속도로 승온하는 단계; 및

600 내지 1230℃에서 분당 4 내지 6℃의 속도로 승온하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 15

제5항에 있어서,

열처리된 구형체의 소결 및 냉각은 1200 내지 1250℃에서 2 내지 4시간 동안 유지한 후 상온까지 서냉하는 것인 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 16

제5항에 있어서,

표면에 기공이 형성된 구형체는 생물학적 인자를 더 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,

생물학적 인자는 항생제, 항염증제, 항암제, 펩티드 및 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법.

#### 청구항 18

증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에 있어서,

증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율을 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 크기 제어방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서,

증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율이 1 내지 5 mL/g인 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 제어방법.

#### 청구항 20

증류수, 결합제, 분산제, 기공형태 제어제(pore morphology control additive) 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에 있어서,

수산화아파타이트 및 기공형태 제어제의 혼합 비율을 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 형태 제어방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서,

수산화아파타이트 및 기공형태 제어제의 혼합 비율이 수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 1 내지 40 중량부

의 기공형태 제어제를 혼합하는 것인 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 형태 제어방법.

#### 청구항 22

중류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에 있어서,

슬러리를 함유하는 스포이드의 팁 사이즈를 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서,

스포이드의 팁 사이즈는 직경이 5 내지 30  $\mu\text{m}$ 인 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법.

#### 청구항 24

중류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에 있어서,

슬러리의 분사속도를 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법.

#### 청구항 25

제24항에 있어서,

분사속도는 8 내지 15 droplets/min인 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법.

#### 청구항 26

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 수산화아파타이트 구형체를 포함하는 골 이식제.

#### 청구항 27

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 수산화아파타이트 구형체를 포함하는 골 충전제.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 약물 방출 속도 조절이 가능한 골 이식제에 사용할 수 있는 다공성 다공성 수산화아파타이트 구형체 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 외상이나 수술로 야기된 골 결손부의 골을 증대시키는 골 이식제는 골 재생을 유도하기 위한 공간을 제공해주며, 파절 부위의 융합을 촉진시키고, 치과에서의 임플란트 수술 시에는 부족한 치조골 부위를 증대시키는 역할을 한다. 이러한 골 이식제의 종류로는 자가골(autogeneous bone), 동종골(allogenic bone), 이종골

(xenogenic bone) 및 합성골(alloplastic bone)이 있다. 자가골은 가장 이상적인 골 이식재이지만, 채취 부위의 2차 수술이 필요하고, 채취할 수 있는 양이 한계가 있고, 동종골은 시체나 조직은행에 보관되어있는 골 조직을 이용하여 만드는 골 이식재인데, 자가골과는 다르게 2차 수술이 없는 장점이 있지만, 면역학적 거부반응 및 일부 바이러스 질환에 이환된 경우 전염가능성을 완전히 배제하지 못한다는 단점이 있다. 이종골은 대부분 소의 뼈에서 채취되어 화학처리를 통하여 제작되고 골 전도성이 우수하며 동종골과는 다르게, 병원균의 위험은 적지만 광우병과 같은 바이러스의 전이 가능성이 있다. 상기 세 가지 형태의 골 이식재와는 다르게 합성골은 경제적이며 질병의 전염 가능성이 없고, 재료의 물성을 조절할 수 있는 장점이 있기는 하지만, 실제 골과의 유착이 떨어지고 골 유도성이 없는 것이 단점이다.

[0003] 또한, 골 이식재는 골이 자라 들어올 수 있도록 하는 골 전도성(osteoconductivity)이 요구되기 때문에, 체액이 골 이식재 내외부로 원활하게 순환할 수 있도록 하는 미세 기공 구조를 가져야 할 뿐만 아니라, 세포가 자라서 조직이 골 이식재 내로 성장되어 들어올 수 있도록, 수십-수백 마이크로미터 크기의 서로 연결된 기공을 갖는 다공체 구조를 갖는 것이 필요하다.

[0004] 일반적으로 위의 조건을 충족시키기 위하여 블록형태의 다공체가 널리 사용되고 있다. 블록형태의 다공체는 다공성 구조이므로 비표면적이 높아 많은 세포가 부착되어 분화-증식할 수 있는 여건을 제공하는 장점이 있다. 이러한 블록형태의 다공체로는 생분해성 고분자와 인산칼슘(calcium phosphate) 화합물 계열의 세라믹, 이 둘의 복합 재료 등을 대상으로 연구가 진행되고 있다. 폴리머 계열의 다공체는 일반적으로 강도가 약하고 소수성 기질이 있어서 세포의 부착이 어렵다는 단점을 지니고 있다. 인산칼슘계 화합물로 대표되는 블록형태의 세라믹 다공체는 화학적 조성이 실제 골과 유사하여 생체 친화성이 우수하다는 장점이 있으나, 고온 열처리 과정으로 인하여 다른 재료와의 합성이 힘들다는 단점이 있다.

[0005] 상기 인산칼슘 재료는 Ca, P, O와 H로 구성된 화합물로서 이 원소들의 비율에 따라서 다양한 인산칼슘 계열의 재료가 존재한다. 그 중, 수산화아파타이트는 인체의 골과 가장 유사한 인산칼슘 계열의 세라믹 재료로서, 1.67의 Ca/P 비율을 갖는 생체 친화성 물질이다. 일반적으로 수산화아파타이트를 체내에 이식할 경우 수산화아파타이트 결정 표면에 비정질 아파타이트가 생성되고, 일정 기간이 지난 후 뼈와 유사한 아파타이트 층이 이식재와 뼈 조직 사이에 생성된다. 재료의 성질뿐만 아니라, 구조적인 측면에서 보았을 때, 혈액에 의한 원활한 영양분 공급으로 세포가 자라고 조직이 성장할 수 있도록 하는 다양한 크기의 기공 조건과 그것들이 서로 연결될 수 있는 조건 또한 갖추어야 한다.

[0006] 따라서, 합성골 장점을 살리고 단점을 해결하기 위해서 다공성 기질을 가지며, 다양한 골 유도성(osteoinductivity)을 갖는 생물학적 인자를 합성골에 탑재하는 방법이 다양한 각도에서 연구되고 있다. 합성골 중에서 가장 대표적인 수산화아파타이트, 삼 칼슘 인산염(tricalcium phosphate; TCP), 및 이 두 가지를 적절한 비율로 혼합한 이상 인산칼슘(biphasic calcium phosphate; BCP)과 같은 인산칼슘 계열의 화합물은 고온 열처리 과정이 최종 공정단계에 포함이 되어 있어, 상대적으로 고온에 취약한 생물학적 인자를 탑재하는 방법에 한계가 있다. 탑재방법 중에서 가장 널리 쓰이는 것이 침적법인데, 이 방법으로 기존의 다공성 골 이식재에 생물학적 인자를 탑재하게 되는 경우, 탑재물질의 초기 과다방출을 피할 수 없음이 많은 연구결과에서 보고되고 있다. 탑재된 생물학적 인자가 초기 과다방출이 일어나는 경우 골 형성시 일어나는 대사활동 속도와 일치하기 힘들기 때문에, 매우 비효율적인 탑재방법이라 할 수 있다.

[0007] 따라서 생체 적합성, 다공성, 강도 및 골 전도성과 같은 기본적인 골 이식재의 조건을 충족시키고, 그 이상으로 수술 후 2차 감염 방지 목적을 위한 항생효과 및 골 유도성을 갖는 생물학적 인자가 원하는 시기에 원하는 양이 나올 수 있도록 하는 골 이식재가 필요하다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 골 이식재용 다공체의 요구 사항을 충분히 충족시키면서도, 탑재된 생물학적 인자의 방출 속도를 조절할 수 있는 골 이식재용 다공성 구형체 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 우수한 물성을 갖는 다공체를 포함하는 골 이식재 또는 골 충전제를 제공하는 것이다.

## 과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성되고, 상기 기공 크기가 1 내지 20  $\mu\text{m}$ 이며, 평균직경이 400 내지 800  $\mu\text{m}$ 인 수산화아파타이트 구형체를 제공한다.
- [0011] 본 발명은 또한
- [0012] 수산화아파타이트 슬러리를 제조하는 단계;
- [0013] 상기 슬러리를 액체질소에 부가하여 냉각하고, 건조하여 구형체를 형성하는 단계;
- [0014] 상기 구형체를 열처리하는 단계; 및
- [0015] 열처리된 구형체를 소결 및 냉각하여 표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성된 구형체를 제조하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에 있어서,
- [0017] 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율을 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 크기 제어방법을 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제, 기공형태 제어제(pore morphology control additive) 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에 있어서,
- [0019] 수산화아파타이트 및 기공형태 제어제의 혼합 비율을 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 형태 제어방법을 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에 있어서,
- [0021] 슬러리를 함유하는 스포이드의 팁 사이즈를 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법을 제공한다.
- [0022] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에 있어서,
- [0023] 슬러리의 분사속도를 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법을 제공한다.
- [0024] 본 발명은 또한 본 발명의 수산화아파타이트 구형체를 포함하는 골 이식재 또는 골 충전제를 제공한다.

## 발명의 효과

- [0025] 본 발명의 표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성되고, 속이 채워진 형태이거나, 속이 빈 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체는 생체친화성이 우수하고, 기존의 합성에 의한 다공성 골 이식재보다 다양한 기공크기 분포를 가지고 있으며, 내부 기공의 크기뿐만 아니라, 조성의 변화로, 구조 또한 원하는 모양으로 제조할 수 있어서 생물학적 인자를 효율적으로 방출할 수 있을 뿐만 아니라 구형체 내부 빈 공간에 후기 방출인자를 탑재함으로써 탑재된 생물학적 인자의 방출 시점도 조절할 수 있기 때문에 치과 및 정형외과 분야에서 자연골의 전도 및 유도가 용이한 우수한 골 이식재, 골 충전제로의 응용이 기대된다.

## 도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 본 발명에 따른 속이 빈 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체(a), 및 속이 채워진 형태(b)와 속이 빈 형태(c)의 구형체 단면의 주사전자현미경 사진도이다.
- 도 2는 동결감압 건조 후(a) 또는 소결 후(b), 그룹 N3의 본 발명의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체의 X-선 분광분석(EDS)을 이용하여 얻은 정성분석 결과이다.
- 도 3은 소결 후, 슬러리의 조성에 따른(수산화아파타이트 분말, 그룹 H2, N1, N2) 본 발명의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체의 X-선 회절분석법(XRD)을 이용하여 얻은 결정 피크이다.
- 도 4는 수산화아파타이트 슬러리에서 수산화아파타이트와 증류수의 비율에 따른 본 발명의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체의 표면과 단면을 보여주는 주사전자현미경 사진이다.
- 도 5는 수산화아파타이트 슬러리에서 수산화아파타이트와 염화나트륨의 비율에 따른 본 발명의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체의 표면과 단면을 보여주는 주사전자현미경 사진이다.
- 도 6은 수산화아파타이트 슬러리의 조성에 따른 본 발명의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체의 기공부피의 변화를 보여주는 그래프이다.
- 도 7 은 본 발명의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체 기공 구조에 따른 약물 방출 거동 그래프이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.
- [0028] 본 발명은 표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성되고, 상기 기공 크기가 1 내지 20  $\mu\text{m}$ 이며, 평균직경이 400 내지 800  $\mu\text{m}$ 인 수산화아파타이트 구형체에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명의 수산화아파타이트 구형체는 생체친화성 재료인 수산화아파타이트를 출발물질로 하여 기존의 다공성 세라믹 골 이식재의 제조방법으로 널리 쓰이는 고분자 스펀지법을 사용하지 않고, 액체질소법을 통해 제조된 것으로, 표면에 수십 마이크로미터 스케일의 연결된 기공을 형성할 수 있고, 평균직경이 400 내지 800  $\mu\text{m}$ 인 구형체로 제조되어 이식부위에 식립하였을 때, 구형의 시편들이 만나 형성하는 수십-수백 마이크로미터 스케일의 연결된 기공을 형성할 수 있는 것을 특징으로 한다.
- [0030] 따라서, 본 발명의 기공이 형성된 수산화아파타이트 구형체는 기계적 물성, 기공 부피, 기공 크기, 기공 형태 등 기공의 구조를 조절하기 위해 조성을 다양하게 할 수 있는 특징이 있다. 구체적으로, 상기 기공의 크기는 1 내지 20  $\mu\text{m}$ 일 수 있다. 상기 기공은 표면에서 내부로 기공이 방향성을 가진 상태로 형성될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 수산화아파타이트 구형체는 속이 채워진 형태를 나타내거나, 알지네이트 구슬을 주형으로 하여 제조하여 속이 빈 형태를 나타낼 수 있다. 상기 속이 채워진 형태의 구형체는 출발물질의 조성 변화, 즉, 수산화아파타이트와 증류수, 또는 기공형태 제어제의 조성을 변화시켜 기공의 부피, 크기, 형태 등을 조절하여 기공의 구조를 변화시킴으로써 탑재된 생물학적 인자의 방출속도를 조절할 수 있다. 또한, 속이 비어있는 형태의 구형체는 알지네이트 구슬을 사용하여 내부에 공간을 만들기 때문에 생물학적 인자의 방출속도뿐만 아니라 방출시점을 조절할 수 있다.
- [0032] 상기 생물학적 인자, 특히 골 유도성을 갖는 생물학적 인자는 침적법을 통해 기공이 형성된 수산화아파타이트 구형체에 탑재시킬 수 있으며, 예를 들어, 항생제, 항염증제, 항암제, 펩티드, 또는 단백질 등을 사용할 수 있으나, 이에 특별히 제한하는 것은 아니다.
- [0033] 본 발명은 또한
- [0034] 수산화아파타이트 슬러리를 제조하는 단계;
- [0035] 상기 슬러리를 액체질소에 부가하여 냉각하고, 건조하여 구형체를 형성하는 단계;
- [0036] 상기 구형체를 열처리하는 단계; 및



- [0037] 열처리된 구형체를 소결 및 냉각하여 표면에서 내부로의 방향성을 가진 기공이 형성된 구형체를 제조하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 제조방법에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 수산화아파타이트 구형체의 제조방법은 속이 채워진 형태이거나, 속이 빈 형태로 표면에 기공이 형성된 다공성 수산화아파타이트 구형체를 제조하는 것을 특징으로 한다.
- [0039] 제 1단계는 수산화아파타이트를 주 재료로 하여 출발물질로 이루어진 슬러리를 제조하는 단계이다.
- [0040] 한 가지 실시예에 있어서, 표면에 기공이 형성되고 속이 채워진 형태의 구형체를 제조하기 위한 상기 수산화아파타이트 슬러리는 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0041] 보다 구체적으로, 슬러리를 제조하는 단계는
- [0042] 수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 2 내지 4 중량부의 결합제 및 4 내지 6 중량부의 분산제를 증류수에 용해시키는 단계; 및
- [0043] 상기 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율이 1 내지 5 mL/g이 되도록 수산화아파타이트 분말을 상기 혼합용액과 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0044] 상기 결합제는 폴리비닐 알코올, 텍스트린, 전분, 메틸셀룰로오스, 벤토나이드, 또는 카르복실 메틸셀룰로스 등을 단독 또는 2종 이상 사용할 수 있으나, 이에 특별히 제한하는 것은 아니다.
- [0045] 상기 분산제는 암모늄 폴리아크릴레이트를 사용할 수 있으나, 이에 특별히 제한하는 것은 아니다.
- [0046] 또한, 상기 수산화아파타이트 슬러리는 수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 1 내지 40 중량부의 기공형태 제어제(pore morphology control additive)을 더 포함할 수 있다.
- [0047] 상기 기공형태 제어제는 염화나트륨을 사용할 수 있으나, 이에 특별히 제한하는 것은 아니다.
- [0048] 한 가지 실시예에 있어서, 표면에 기공이 형성되고 속이 빈 형태의 구형체를 제조하기 위한 상기 수산화아파타이트 슬러리는 증류수, 알긴산, 분산제 및 수산화아파타이트를 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0049] 보다 구체적으로, 수산화아파타이트 슬러리를 제조하는 단계는
- [0050] 수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 2 내지 4 중량부의 알긴산 및 0.5 내지 2 중량부의 분산제를 증류수에 용해시키는 단계; 및
- [0051] 상기 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율이 4 내지 10 mL/g이 되도록 수산화아파타이트 분말을 상기 혼합용액과 혼합하는 단계를 포함하는 것이 좋다.
- [0052] 상기 분산제의 종류는 전술한 바와 같다.
- [0053] 다음으로, 속이 빈 형태의 수산화아파타이트 구형체를 제조하기 위해 주형으로 사용하기 위한 알지네이트 구슬을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0054] 상기 알지네이트는 염화칼슘 수용액 및 알긴산 수용액을 1:2 내지 4의 중량비로 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0055] 상기 수산화아파타이트 슬러리를 이용하여 제조된 알지네이트 구슬을 코팅한다.
- [0056] 제2단계는 상기 단계에서 제조한 수산화아파타이트 슬러리를 액체질소에 방울 형태로 떨어뜨려 급랭시킨 후, 급랭시킨 구형체를 건조시켜 수분을 승화시키는 단계이다.
- [0057] 한 가지 실시예에 있어서, 상기 슬러리를 아이스버킷에 담긴 액체질소에 스포이드를 이용하여 방울 형태로 떨어뜨려 구형체로 급랭시킨다. 이때 구형체 크기는 스포이드의 팁 사이즈와 스포이드에서 분사되는 슬러리 속도로 조절하여 제어할 수 있다.
- [0058] 다음으로, 상기 급랭시켜 얻은 구형체를 변형을 일으키지 않고, 연결된 기공을 형성하기 위해, -60 내지 -40 °C, 7 내지 15 mTorr, 및 20 내지 30 시간의 조건에서 진행할 수 있다. 상기 건조는 바람직하게는 동결감압건조

로, 수분을 제거하면서 연결된 기공을 형성하는 과정이다.

- [0059] 한 가지 실시예에 있어서, 상기 슬러리로 코팅된 알지네이트 구슬을 아이스버킷에 담긴 액체질소에 스포이드를 이용하여 방울 형태로 떨어뜨려 구형체로 급랭시킨다. 이때 구형체 크기는 스포이드의 팁 사이즈와 스포이드에서 분사되는 슬러리 속도로 조절하여 제어할 수 있다.
- [0060] 제3단계는 상기 단계에서 건조시킨 구형체에 열처리를 통해 결합제, 분산제, 기공형태 제어제 등의 고분자 성분과 알지네이트 구슬을 연소시키고, 상기 단계의 건조과정에서 수분이 빠져나간 자리에 의해 형성된 수십 마이크로미터 스케일의 연결된 기공 구조를 그대로 유지시키는 단계이다.
- [0061] 상기 구형체의 열처리 단계는
- [0062] 100 내지 600℃에서 분당 0.4 내지 1.2℃의 속도로 승온하는 단계; 및
- [0063] 600 내지 1230℃에서 분당 4 내지 6℃의 속도로 승온하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0064] 보다 구체적으로, 수산화아파타이트 구형체를 구의 형태를 유지하기 위하여 290 내지 310℃까지는 분당 0.4 내지 0.5℃의 속도로 천천히 승온하고, 590 내지 600℃까지는 분당 0.8 내지 1.2℃의 속도로 천천히 승온시켜 결합제, 분산제, 기공형태 제어제 등의 고분자 성분과 알지네이트 구슬을 완전히 연소한다. 이때, 승온속도가 제시된 속도 이상이 되면 고분자 물질의 연소가 충분히 이루어지지 못할 뿐만 아니라, 구의 형태를 유지하지 못하고 무너지는 현상을 초래하게 된다.
- [0065] 제4단계는 열처리된 수산화아파타이트 구형체 내 수산화아파타이트를 소결 및 냉각하여 치밀화하는 단계이다.
- [0066] 상기 열처리된 구형체의 소결 및 냉각은 1200 내지 1250℃에서 2 내지 4시간 동안 유지한 후 상온까지 서냉하여 실시할 수 있다.
- [0067] 상기 단계를 거쳐 표면에 기공이 형성되고 속이 채워지거나, 속이 빈 형태의 구형체가 제조될 수 있다.
- [0068] 또한, 상기 구형체는 침적법을 통해 생물학적 인자를 더 포함할 수 있다.
- [0069] 상기 생물학적 인자는 골 유도성을 갖는 물질이라면 특별히 제한하지는 않으며, 예를 들어, 항생제, 항염증제, 항암제, 펩티드, 또는 단백질 등을 사용할 수 있다.
- [0070] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에 있어서,
- [0071] 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율을 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 크기 제어방법에 관한 것이다.
- [0072] 본 발명의 다공성 수산화아파타이트 구형체는 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에서 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율을 조절함으로써 구형체의 기공 부피 또는 크기를 제어할 수 있다.
- [0073] 바람직한 증류수와 수산화아파타이트의 혼합 비율은 1 내지 5 mL/g인 것이 좋다. 상기 수산화아파타이트 대비 증류수 함량이 증가할수록 기공의 부피와 크기는 증가하는 경향을 나타낸다.
- [0074] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제, 기공형태 제어제(pore morphology control additive) 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에 있어서,
- [0075] 수산화아파타이트 및 기공형태 제어제의 혼합 비율을 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 기공 부피 또는 형태 제어방법에 관한 것이다.
- [0076] 본 발명의 다공성 수산화아파타이트 구형체는 증류수, 결합제, 분산제, 기공형태 제어제(pore morphology

control additive) 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 제조하는 단계에서 수산화아파타이트 및 기공형태 제어제의 혼합 비율을 조절함으로써 구형체의 기공 부피 또는 형태를 제어할 수 있다.

- [0077] 바람직하게는 수산화아파타이트 및 기공형태 제어제의 혼합 비율은 수산화아파타이트 100 중량부에 대하여 1 내지 40 중량부의 기공형태 제어제를 혼합하는 것이 좋다. 상기 수산화아파타이트 대비 기공형태 제어제의 함량이 증가할수록 기공의 부피는 감소하는 경향을 나타내며, 기공형태 제어제의 함량이 달라질수록 기공의 구조가 방사형태의 규칙적인 구조에서 방향성이 없는 불규칙적인 형태로 변한다.
- [0078] 상술한 바와 같이 수산화아파타이트 슬러리 내 조성 변화를 통해 기공의 부피를 조절하여 기공구조를 변화시키는 경우, 탑재된 생물학적 인자의 방출속도가 달라질 수 있다.
- [0079] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에 있어서,
- [0080] 슬러리를 함유하는 스포이드의 팁 사이즈를 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법에 관한 것이다.
- [0081] 본 발명의 다공성 수산화아파타이트 구형체는 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에서 슬러리를 함유하는 스포이드의 팁 사이즈를 조절하여 구형체의 크기를 제어할 수 있다.
- [0082] 바람직한 상기 스포이드의 팁 사이즈는 직경이 5 내지 30  $\mu\text{m}$ 일 수 있다.
- [0083] 본 발명은 또한 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에 있어서,
- [0084] 슬러리의 분사속도를 제어하는 단계를 포함하는 수산화아파타이트 구형체의 크기 제어방법에 관한 것이다.
- [0085] 본 발명의 다공성 수산화아파타이트 구형체는 증류수, 결합제, 분산제 및 수산화아파타이트를 포함하는 슬러리를 액체질소에 부가하여 구형체를 제조하는 단계에서 슬러리의 분사속도를 조절하여 구형체의 크기를 제어할 수 있다.
- [0086] 바람직한 분사속도는 8 내지 15 droplets/min일 수 있다. 분사속도가 제시한 속도보다 빠를 경우에는 분사된 슬러리의 밀도가 낮기 때문에 액체질소 표면에 떠 있는 시간이 길어 서로 뭉치는 현상이 발생하게 된다.
- [0087] 본 발명은 본 발명의 수산화아파타이트 구형체를 포함하는 골 이식재 또는 골 충전제에 관한 것이다.
- [0088] 본 발명의 수산화아파타이트 구형체는 수산화아파타이트를 사용하여 기공이 형성되고, 속이 채워진 형태의 구형체로, 생체친화성이 우수하고, 기존의 합성에 의한 다공성 골 이식재보다 다양한 기공크기 분포를 가지고 있으며, 내부 기공의 크기뿐만 아니라, 조성의 변화로, 구조 또한 원하는 모양으로 제조할 수 있어서 생물학적 인자를 효율적으로 방출할 수 있기 때문에 치과 및 정형외과 분야에서 자연골의 전도 및 유도가 용이한 우수한 골 이식재, 골 충전제에 응용할 수 있다.
- [0089] 이하, 본 발명에 따르는 실시예 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하나, 본 발명의 범위가 하기 제시된 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0090] <실시예 1> 속이 채워진 형태의 수산화아파타이트 구형체의 제조
- [0091] 표 1과 같이 증류수에 결합제(1)로 폴리비닐 알코올을 2 중량부를 첨가하고, 결합제(2)로 카르복실 메틸셀룰로스를 1 중량부를 첨가하였다. 슬러리의 안정화를 위하여 분산제인 암모늄 폴리아크릴레이트를 5 중량부를 첨가하고, 기공형태 제어제로 염화나트륨을 각각 0, 3, 15, 30 중량부(수산화아파타이트에 대한 무게비)를 첨가하였

다. 이렇게 제조된 용액에 수산화아파타이트와 증류수의 비율을 각각 1.5, 2, 3, 4 (mL/g)로 하여 수산화아파타이트를 첨가하였다.

[0092] 상기에서 준비한 슬러리를 아이스버킷에 담긴 액체질소에 스포이드를 이용하여 방울형태로 떨어뜨려 구형태로 급랭시켰다.

[0093] 급랭 후 얻은 수산화아파타이트 구형체를 -50 ℃, 10 mTorr 기압 조건으로 동결감압건조 과정을 24시간 동안 실시하였다.

[0094] 건조된 수산화아파타이트 구형체를 300℃까지 분당 0.5℃의 속도로 천천히 승온하고, 600℃까지는 분당 1℃의 속도로 천천히 승온시켜서 결합제, 분산제 및 기공형태 제어제를 완전히 연소시켰다.

[0095] 이후 1230℃까지 분당 5℃의 속도로 승온한 다음, 3시간 동안 유지하였다. 이후 상온까지 서냉시켜 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체를 얻었다.

[0096] <실시예 2> 속이 빈 형태의 수산화아파타이트 구형체의 제조

[0097] 표 2와 같이, 증류수에 알긴산을 3 중량부 첨가하고, 분산제로 암모늄 폴리아크릴레이트를 5 중량부(수산화아파타이트에 대한 무게비)를 첨가하였다. 이렇게 제조된 용액에 수산화아파타이트와 증류수의 비율을 6 (mL/g)으로 하여 수산화아파타이트를 첨가하였다.

[0098] 알지네이트 구슬을 준비하기 위해, 증류수에 염화칼슘 1 중량부 첨가하여 염화칼슘 수용액을 제조하고, 별도로 증류수에 알긴산 3 중량부를 첨가하여 알긴산 수용액을 제조하였다. 알긴산 수용액을 염화칼슘 수용액에 방울 형태로 떨어뜨려 알지네이트 구슬을 준비하였다. 준비된 알지네이트 구슬은 상기 준비된 슬러리로 코팅하였다.

[0099] 상기에서 준비한 슬러리로 코팅된 알지네이트 구슬을 아이스버킷에 담긴 액체질소에 스포이드를 이용하여 방울 형태로 떨어뜨려 구형태로 급랭시켰다. 이후 과정은 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

[0100] 상기 과정을 거쳐 속이 빈 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체를 얻었다(도 1a).

[0101] 도 1b 및 1c에 상기 실시예 1의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체와 실시예 2의 속인 빈 형태의 구형체의 단면을 나타내었다.

표 1

그룹	폴리비닐알코올	카르복실 메틸셀룰로오스	암모늄 폴리아크릴레이트	염화나트륨	증류수/수산화아파타이트 (mL/g)
H1	2	1	5	0	1.5
H2					2
H3					3
H4					4
N1				3	2
N2				15	
N3				30	

[0102]

표 2

구분		알긴산	암모늄 폴리아크릴 레이트	염화칼슘	증류수/수 산화아파타 이트 (mL/g)
슬러리		3	1	-	6
알지네이트 구슬	알긴산 용액	3	-	-	-
	염화칼슘 용액	-	-	1	-

[0103]

[0104]

소결 후, 상대적으로 기화온도가 높은 염화나트륨의 연소 여부를 확인하기 위하여, 동결감압건조 후(도 2a) 및 소결 후(도 2b) 실시예 1의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체에 대해 X-선 분광분석을 통하여 Na, Cl 이온 존재 여부를 측정하였다.

[0105]

도 2에 나타난 바와 같이, 소결 전의 건조된 구형 상태에서는 Na와 Cl 성분이 검출이 되는 반면, 소결 후, 이들 이온들은 검출이 되지 않았다.

[0106]

또한, 상기 실시예 1의 다공성 수산화아파타이트 구형체에 대해 X-선 회절 분석법을 통해 슬러리 조성에 따른 수산화아파타이트 상의 변화를 확인하였다.

[0107]

도 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에서 쓰인 수산화아파타이트의 물질 및 함유량은 수산화아파타이트 결정상에 영향을 주지 않았다.

[0108]

<실시예 3> 다공성 수산화아파타이트 구형체의 기공 구조 변화 조사

[0109]

상기 실시예 1의 속이 채워진 형태의 다공성 수산화아파타이트 구형체의 경우 증류수와 수산화아파타이트의 비율(mL/g)에 따른 기공구조를 관찰하기 위하여 표면과 단면의 형상을 주사전자현미경을 이용하여 관찰하였다.

[0110]

도 4에 나타난 바와 같이, 증류수의 함량이 높아질수록 기공의 크기가 커진다는 것을 확인했다.

[0111]

또한 도 5에 나타난 바와 같이, 수산화아파타이트에 대한 염화나트륨의 함량에 따라서 기공 구조는 방사형태의 규칙적인 구조에서 방향성이 없는 불규칙한 형태로 변함을 확인하였다.

[0112]

다공성 수산화아파타이트 구형체의 경우 증류수와 수산화아파타이트의 비율(mL/g) 및 수산화아파타이트에 대한 염화나트륨의 함량에 따른 기공 부피는 도 6에 나타내었다.

[0113]

도 6은 밀도가 다른 물과 에탄올을 진공상태에서 기공 내부로 침투시킨 뒤, 침투 전 후의 무게를 비교하여 얻은 결과이다.

[0114]

도 6에 나타난 바와 같이, 기공 부피 또한 증류수의 양이 증가할수록 기공부피는 증가하며, 염화나트륨의 양이 증가할수록 기공 부피는 감소하였다.

[0115]

<실시예 4> 다공성 수산화아파타이트 구형체의 생물학적 인자의 방출속도 조사

[0116]

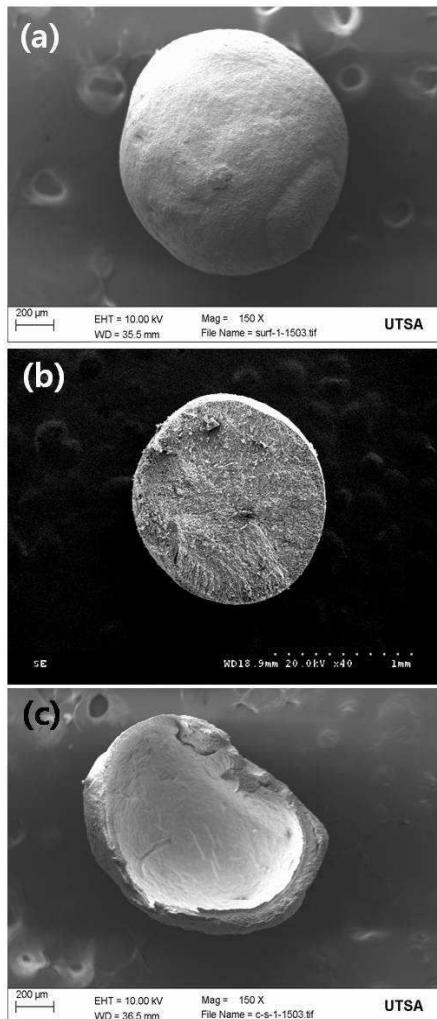
생물학적 인자의 방출속도를 측정하기 위하여 침적법으로 덱사메타손(dexamethasone)이라는 약물을 상기 실시예 1의 다공성 수산화아파타이트 구형체에 침적시킨 후, UV-vis 스펙트로포토미터로 측정하였다.

[0117]

도 7에 나타난 바와 같이, 기공구조에 따라서 탑재된 생물학적 인자의 방출속도가 다르게 나타났다. 즉, 기공의 부피를 클수록 약물 방출속도가 빨랐다(기공 부피 순서: N1 > N2 > H2).

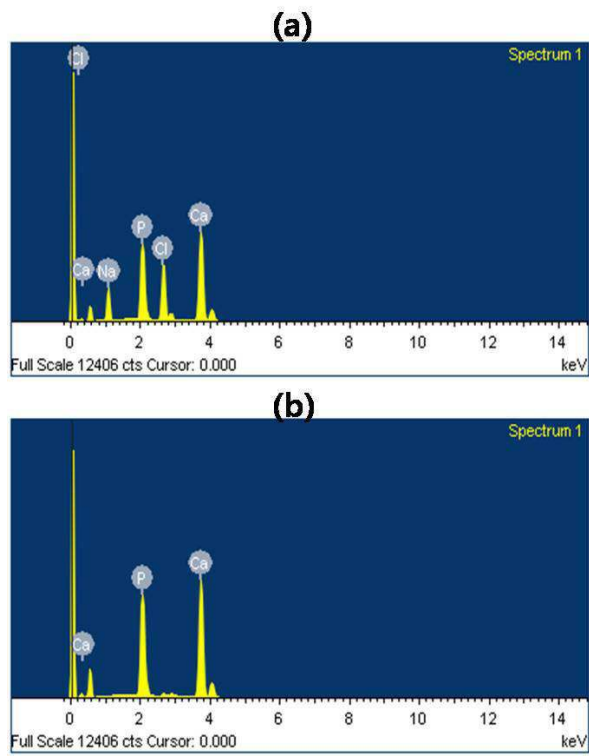
도면

도면1

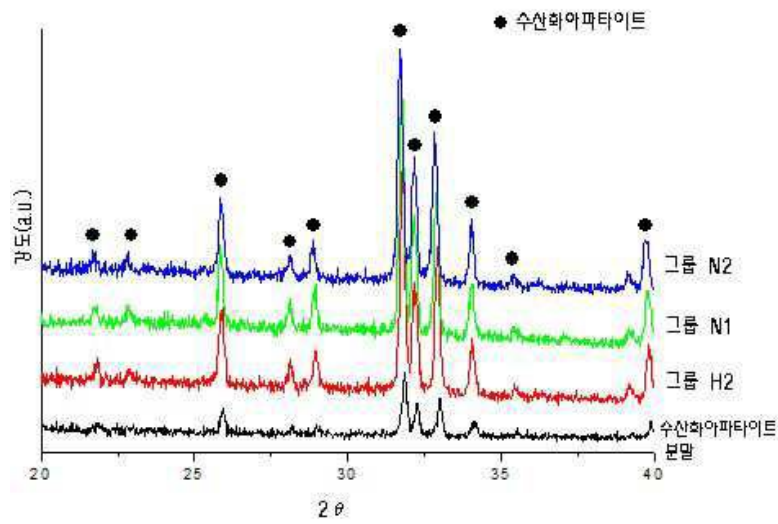




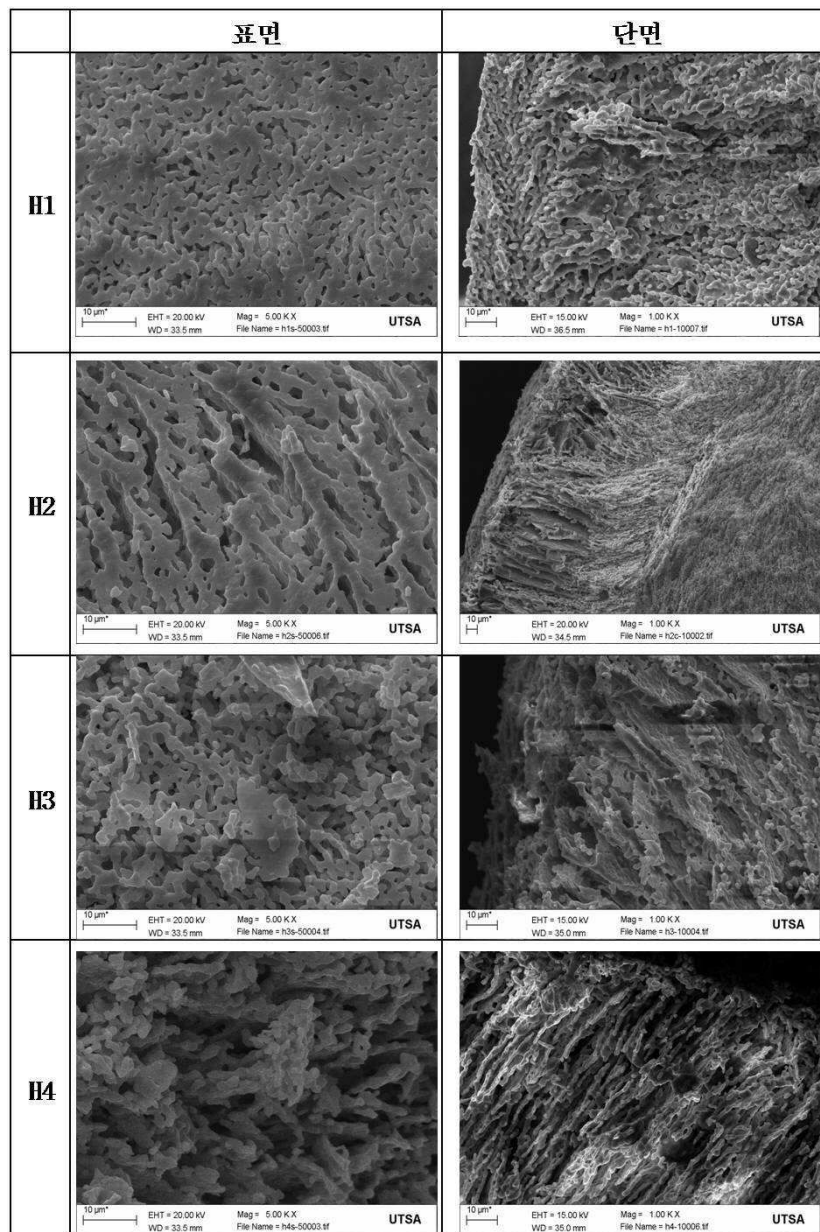
도면2



도면3

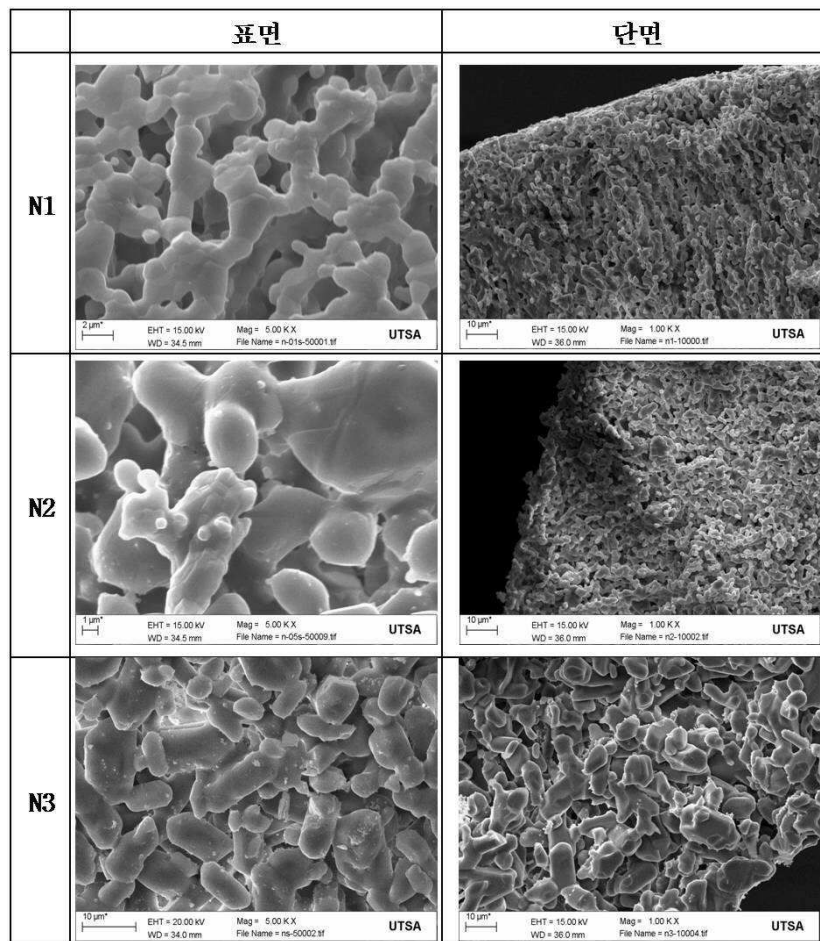


도면4

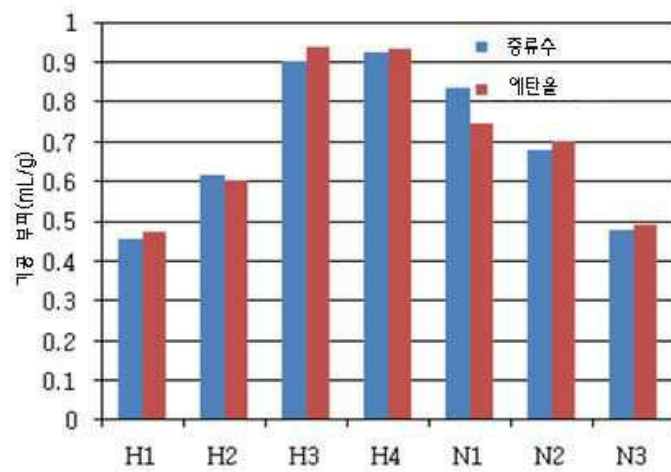




도면5



도면6



도면7

