



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0010190
(43) 공개일자 2020년01월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C03B 19/08 (2006.01) C03B 19/10 (2006.01)
C03C 1/00 (2006.01) C03C 10/00 (2006.01)
C03C 11/00 (2006.01) C03C 3/21 (2006.01)
C03C 4/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C03B 19/08 (2013.01)
C03B 19/1045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7029971
- (22) 출원일자(국제) 2018년03월16일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년10월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/051766
- (87) 국제공개번호 WO 2018/167724
국제공개일자 2018년09월20일
- (30) 우선권주장
201721009050 2017년03월16일 인도(IN)

- (71) 출원인
라카르 닐레이 자얀트
인도, 411045 마하라쉬트라, 푸네, 바네르, 바네르-파산 링크 로드, 펠리시타, 이-202
차우다리 아몰 바수데오
인도, 411045 마하라쉬트라, 푸네, 바네르, 바네르-파산 링크 로드, 펠리시타, 이-202
- (72) 발명자
라카르 닐레이 자얀트
인도, 411045 마하라쉬트라, 푸네, 바네르, 바네르-파산 링크 로드, 펠리시타, 이-202
차우다리 아몰 바수데오
인도, 411045 마하라쉬트라, 푸네, 바네르, 바네르-파산 링크 로드, 펠리시타, 이-202
- (74) 대리인
손민

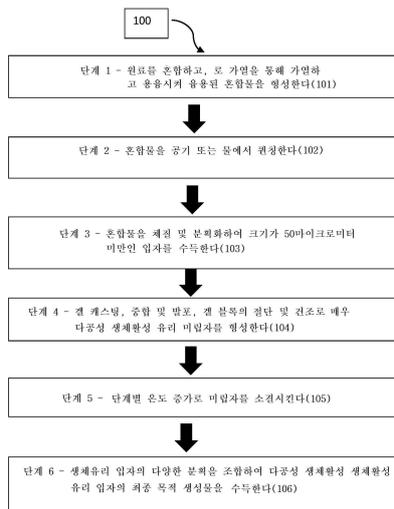
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 겔 캐스팅에 의한 다공성 유리 및 유리-세라믹 미립자 구조물의 제조

(57) 요약

본 발명은 조직 이식 대체 물질로서 사용되는 다공성, 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛 및 이를 수득하는 방법을 개시하고, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 인산염, 칼슘, 나트륨 및 인체 또는 동물 신체에 이질적이지 않은 다른 원소 같은 천연 제제로 구성된다. 상기 제조 방법은 퀀칭(quenching), 소결, 발포, 및 유리 모셀 또는 펠렛에 조직 이식 교체 동안 조직 복구 및 증강을 촉진시킬 수 있는 독특한 생체활성 및 향상된 다공성을 부여하는 졸-겔 캐스팅(sol-gel casting)과 같은 다양한 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C03B 19/108 (2013.01)

C03C 1/006 (2013.01)

C03C 10/00 (2013.01)

C03C 11/007 (2013.01)

C03C 3/21 (2013.01)

C03C 4/0014 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조 방법으로서, 상기 방법이

- a. 인 화합물, 칼슘 화합물 및 나트륨 화합물 및, 티탄, 붕소, 칼륨, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨 및 코발트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 원소의 산화물인 적어도 하나의 다른 화합물을 포함하는 혼합물(admixture)을 제조하는 제1 단계(101)로서, 상기 혼합물이 가열에 의해 용융되는, 제1 단계(101),
- b. 상기 용융된 혼합물을 공기 또는 물에서 퀀칭(quenching)한 후 상기 혼합물을 냉각시켜 냉각된 혼합물을 수득하는 제2 단계(102),
- c. 냉각된 혼합물을 분쇄하고 체질(sieving)하여 5 μ m 내지 50 μ m 범위의 크기를 갖는 입자를 포함하는 분말을 수득하는 제3 단계(103),
- d. 제3 단계의 상기 분말을 겔화시키는 제4 단계(104)로서, 상기 겔화가 상기 분말에 용매, 단량체, 가교결합제, 분산제 및 계면활성제를 첨가하고, 기계적으로 교반하여 발포성 액체를 수득하는 단계를 포함하고, 중합 개시제 및 촉매를 연속 기계적 교반에 의해 상기 발포성 액체에 첨가하여 상기 혼합물의 겔을 수득하고, 상기 제4 단계(104)가 상기 겔을 금형(mould)에서 캐스팅(casting)하고, 캐스팅된 겔의 블록(block)을 절단하고, 상기 블록을 건조시키는 단계를 포함하는, 제4 단계(104),
- e. 제1 온도 임계치(threshold)에 도달하고, 제2 온도 임계치에 추가로 도달하도록 온도를 균일하게 증가시켜 단계 4의 상기 건조된 겔 블록을 소결하고, 온도를 상기 제1 및 제2 온도 임계치에서 소정의 시간 동안 유지시킨 후 혼합물을 실온으로 냉각시키는 단계를 추가로 포함하는 제5 단계(105), 및
- f. 단계 5의 상기 혼합물을 분쇄한 후 체질하여 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 입자 크기를 갖는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 수득하는 제6 단계(106)를 포함하는, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인 화합물이 바람직하게는 화학식 P_2O_5 의 인의 산화물이고, 40% 내지 60% 범위의 몰 백분율(molar percentage)로 첨가되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 나트륨 화합물이 바람직하게는 화학식 Na_2O 의 나트륨의 산화물이거나 화학식 NaH_2PO_4 의 나트륨의 인산염이거나 화학식 Na_2CO_3 의 나트륨의 탄산염이고, 1% 내지 10%의 몰 백분율로 첨가되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 칼슘 화합물이 바람직하게는 화학식 CaO 의 칼슘의 산화물이거나 화학식 $CaCO_3$ 의 칼슘의 탄산염이고, 30% 내지 50%의 몰 백분율로 첨가되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 다른 화합물이 바람직하게는 화학식 TiO_2 의 티탄의 산화물이고, 1% 내지 10%의 몰 백분율로 첨가되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 단계 1에서 혼합물의 가열 단계가 1100 $^{\circ}C$ 내지 1500 $^{\circ}C$ 의 범위에서 60분 내지 300분 범위의 시간 동안인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 방법의 단계 2에서 상기 용융된 혼합물의 상기 권칭 단계가 바람직하게는 실온에 가까운 온도에서 강판(steel plate)에 부어 수행되거나, 대안적으로 물을 함유하는 금속-용기에 부어 수행되며, 상기 단계 2에서 냉각 단계가 최대 30분의 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 단계 4의 용매가 바람직하게는 15mL 내지 20mL 범위의 양으로 사용되는 물을 포함하고, 상기 단량체가 바람직하게는 화학식 C_4H_7NO 를 갖고 4g 내지 8g 범위의 양으로 첨가된 메타크릴아미드를 포함하고, 상기 가교결합제가 바람직하게는 2g 내지 4g 범위의 양으로 첨가된 비스아크릴아미드의 메틸렌 유도체를 포함하고, 상기 분산제가 바람직하게는 50 μ L 내지 500 μ L 범위의 양으로 첨가된 암모늄의 폴리아크릴레이트 화합물을 포함하고, 상기 계면활성제가 바람직하게는 50 μ L 내지 200 μ L 범위의 양으로 첨가된 트리톤(Triton) X100을 포함하고, 상기 단계 4에서 기계적 교반이 바람직하게는 2000rpm에서 수행되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 중합 개시제가 바람직하게는 0.5g 내지 2.0g 범위의 양으로 첨가된 과황산염의 암모늄 염을 포함하고, 상기 촉매가 바람직하게는 3mL 내지 6mL 범위의 양으로 첨가된 테트라메틸렌 디아민을 포함하고, 상기 방법의 단계 4에서 블록의 상기 건조 단계가 적어도 10시간 범위이지만 24시간을 초과하지 시간 동안 100 $^{\circ}$ C 내지 150 $^{\circ}$ C 범위의 온도에서 가열하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 온도를 증가시키는 균일한 속도가 적어도 1 $^{\circ}$ C/분이지만 5 $^{\circ}$ C/분을 초과하지 않고, 상기 제 1 온도 임계치가 350 $^{\circ}$ C 내지 450 $^{\circ}$ C 범위의 온도이고, 상기 제2 온도 임계치가 550 $^{\circ}$ C 내지 700 $^{\circ}$ C 범위의 온도이고, 상기 유지 시간이 적어도 1시간을 포함하지만 3시간을 초과하지 않는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제2 온도 임계치가 바람직하게는 625 $^{\circ}$ C인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 단계 5의 소결 공정이 모든 유기 물질을 하소시키고, 제1항의 상기 방법의 말기에 수득된 상기 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질이 임의의 잔류 유기 내용물(content)을 함유하지 않음을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물로서, 상기 조성물이 인 화합물, 칼슘 화합물 및 나트륨 화합물의 혼합물(mixture) 및, 티탄, 붕소, 갈륨, 마그네슘, 스트로튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨 및 코발트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 원소의 산화물인 적어도 하나의 다른 화합물을 포함하는 혼합물(admixture)을 포함하고, 상기 물질이 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 평균 입자 크기를 갖고 10 μ m 내지 300 μ m 범위의 기공 크기를 갖는 입자를 포함함을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물이 다공성 발생제의 첨가 없이 다공성인, 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 인 화합물이 바람직하게는 화학식 P_2O_5 의 인의 산화물이고, 40% 내지 60% 범위의 물 백분율로 첨가되고, 상기 나트륨 화합물이 바람직하게는 화학식 Na_2O 의 나트륨의 산화물이거나 화학식 NaH_2PO_4 의 나트륨의 인산염이거나 화학식 Na_2CO_3 의 나트륨의 탄산염이고, 1% 내지 10%의 물 백분율로 첨가되고, 상기 칼슘 화합물이 바람직하게는 화학식 CaO 의 칼슘의 산화물이거나 화학식 $CaCO_3$ 의 칼슘의 탄산염이고, 30% 내지 50%의 물

백분율로 첨가되고, 상기 적어도 하나의 다른 화합물이 바람직하게는 화학식 TiO_2 의 티탄의 산화물이고, 1% 내지 10%의 물 백분율로 첨가되는, 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 조성물이 X-선 회절 기술을 사용하여 평가될 때 무정형인, 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 조성물이 주사 전자 현미경 검사에 의해 이미징될 때 고도로 상호연결된 다공성 구조를 포함하는, 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 조성물이 임의의 미량의 유기 물질도 함유하지 않는, 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질이 재흡수성인, 조성물.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질이 0.3g/mL 내지 0.6g/mL 범위의 벌크 밀도(bulk density)를 갖는 입자를 포함하는, 조성물.

청구항 21

제13항에 있어서, 상기 조성물이 세포 부착 및 증식을 촉진시키고, 주위 환경의 pH를 불리하게 변경하지 않고, 조직의 세포 증식에 유해하지 않으며, 살아있는 조직에 대하여 세포독성이 아닌, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원 및 우선권에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 16일에 출원된 미국 가특허 출원 제201721009050호의 우선권을 주장한다.

[0003] 본 발명은 의약, 생명 공학 및 생체 공학, 특히 조직 증강 및 재생을 위한 물질의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 특히 다공성, 생체활성 유리 입자를 포함하는 멸균성, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질 및 이의 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 골은 혈액 다음으로 인간에서 두 번째로 많이 이식된 조직 또는 생물학적 물질이다. 인간 골 이식 물질의 공급원은 주로 환자 자신의 골격(자가) 또는 골 뱅크(bone bank)에서 유지되는 인간 기원(동종)의 공여된 골의 제한된 공급이다. 골 이식 물질은 또한 소 및 돼지 골 조직(이종이식체)과 같은 비-인간 공급원으로부터 생성된다. 동종이식체 또는 이종이식체는 라미닌, 피브로넥틴, 엘라스틴 및 콜라겐으로 이루어진 포유동물 세포의 매트릭스(ECM)인 생물학적 스캐폴드이다. 동종이식체는 동일한 종의 유전적으로 비동일한 개체 사이에서 이식되는 조직이다. 이종이식체는 하나의 종으로부터 다른 종으로 이동되는 조직이다. 동종이식체와 이종이식체 사이의 중요한 차이는 조직 공급원, 기원의 종, 및 처리 방법이다. 자가이식체, 동종이식체 및 이종이식체는 많은 단점을 가지고 있다. 자가이식체의 경우, 그것은 환자의 골을 채취하기 위한 추가적인 수술을 수행하는 것이 필요하며, 이는 전체 치료 비용을 증가시킨다. 또한, 채취 부위(종종 장골능)로부터 골의 손실은 채취 부위에서 장기간 이환을 및 통증과 관련된다. 또한, 골관절염과 같은 퇴행성 상태가 존재하는 환자의 경우 충분한 양의 건강한 골을 채취할 수 없을 수 있다. 동종이식체는 공여체 골 조직의 부적절한 처리에서 발생하는 질환 전달에 대한 위험과 더불어 대규모 이용가능성의 주요한 제한을 갖는다. 이종이식체의 경우, 조직 공급원은 일반적으로 더 짧은 수명을 가지며 따라서 이식된 조직이 다른 인간 조직보다 더 빨리 노화되는 돼지와 같은 동물이다. 또한, 이식이 면역 반응 기전을 억제함으로써 수행되기 때문에 소 스폰지형 뇌병증 또는 돼지 내인성 레트로바이러스와 같은 질환(인수공통전염병(xoonosis))의 전달 가능성이 있다. 이상적인 합성 골 이식 물

질은 재흡수성일 수 있고, 즉 정상적인 골 재생 및 리모델링을 통해 점진적으로 파괴되고 연속적으로 새로운 천연 골로 대체된다. 상기 물질은 골 세포에 의해 채워지도록 다공성 및 골전도성이어야 한다. 합성 골 이식 물질의 물리적 특성은 골 리모델링 및 골 성장의 내인성 제어 기전에 의해 요구되는 국소 응력의 적절한 전달에 관여하는 동안 기계적 지지를 제공하기 위해 천연 골과 적합해야 한다.

- [0005] 치과 및 의료 실시에서, 다수의 상이한 세라믹 및 유리 물질이 골 이식 및 다른 보철 적용에 사용된다. 이들은 주로 칼슘 및 인을 함유하고, 상기 원소는 골 및 치아의 무기화 조직에 존재할 뿐만 아니라 규소와 같은 불활성 물질을 사용하기 쉽다. 그러나, 이러한 보철은 다양한 단점을 가지고 있다.
- [0006] 당해 기술 분야의 현재 상태에서, 황산칼슘 또는 파리($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 분말의 석고는 골 결합을 위한 전통적으로 대중적인 충전제이고, 이는 물과 혼합하여 사용되고, 골 결합에 배치된 후 경화된다. 그러나, 정상적으로 치유하기 위해 골을 자극하는 데 있어서의 이의 역할 및 이의 생체내 재흡수율은 매우 예측할 수 없다.
- [0007] 당해 기술 분야의 현재 상태에서, 또 다른 지금까지 대중적인 대체물은 물과 혼합된 페이스트와 같이 적용되는 인산칼슘 미네랄 분말, 본질적으로 아파타이트, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ 를 남기기 위해 유기 성분이 제거된 소 골이었다. 그러나, 그것은 상기 입자가 이식 부위로부터 이동하고 세척될 수 있다는 단점을 갖고 있다. 또한, 이러한 골의 부적절한 처리로부터 발생하는 질환 전달의 위험이 배제될 수 없다.
- [0008] 당해 기술 분야의 현재 상태에서, 합성 골 대체 물질은 전형적으로 하이드록시아파타이트 또는 하이드록시아파타이드 및 인산삼칼슘($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)의 조합으로부터 제조된다. 그러나, 상기 물질은 낮은 용점을 갖고, 따라서 이의 효율 및 강도에 영향을 미치는 고온에서 소결시킴으로써 처리될 수 없다. 또한, 신체의 다른 부분에서 골 조직이 상이한 재생 및 리모델링 특성을 갖기 때문에 생체내 재흡수율은 모든 이식 부위에 적합하지 않을 수 있다.
- [0009] 당해 기술 분야의 현재 상태에서, 유리 및 유리 세라믹으로부터 배타적으로 제조된 상업적으로 사용된 골 이식 대체물은 가장 큰 성분으로서 실리카와 함께 유리를 사용한다. 그러나, 실리카는 인체의 일부가 아니고, 따라서 신체 내에서 실리카 축적의 장기간 효과는 공지되어 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 조직 이식 기술에 사용하기 위한 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 적합한 합성 공급원이 필요하다. 따라서, 고유하게 다공성이고, 주변 및/또는 결손된 조직의 부착, 성장, 재생 및 치유를 돕는 역할을 하는 물질이 중요하고, 오래된 절실한 요구를 해결할 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0011] 요약
- [0012] 이 요약은 특히 주위 및/또는 결손된 조직의 부착, 성장, 재생 및 치유를 보장하기 위한 공극, 갭 및 공동의 충전에 사용되는 대체물로서의 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 발달 및 이의 방법에 관한 국면을 소개하기 위해 제공된다. 그러나, 이 요약은 혁신의 필수적인 특징을 개시하는 것을 의도하지 않고, 혁신의 범위를 결정하거나 한정하거나 제한하는 것으로 의도되지도 않는다.
- [0013] 본 발명의 한 양태에 따라서, 조직 이식 대체 물질로서 사용되는 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질 및 이의 방법의 특징이 개시되고, 상기 모셀 또는 펠렛의 조성물은 배타적으로 높은 다공성을 갖는 유리 및 유리 세라믹 입자를 함유할 수 있고, 상기 물질은 바람직하게는 골 이식체 이식 기술에 사용된다.
- [0014] 본 발명의 한 양태에 따라서, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물의 특징이 개시되고, 상기 조성물은 상기 물질이 $200\mu\text{m}$ 내지 $2500\mu\text{m}$ 범위의 평균 입자 크기를 갖고 $10\mu\text{m}$ 내지 $300\mu\text{m}$ 범위의 기공 크기를 갖는 입자를 포함하도록, 인 화합물, 칼슘 화합물 및 나트륨 화합물의 혼합물(mixture) 및, 티탄, 붕소, 칼륨, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨 및 코발트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 원소의 산화물인 적어도 하나의 다른 화합물을 포함하는 혼합물(admixture)을 포함한다.
- [0015] 본 발명의 한 양태에 따라서, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조 방법의 특징이 개시되고, 상기 방법

은 인 화합물, 칼슘 화합물 및 나트륨 화합물 및 티탄, 붕소, 칼륨, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨 및 코발트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 원소의 산화물인 적어도 하나의 다른 화합물을 포함하는 혼합물을 제조하는 제1 단계를 포함할 수 있고, 상기 혼합물은 가열에 의해 용융될 수 있다. 상기 방법은 상기 용융된 혼합물을 공기 또는 물에서 소정의 시간 동안 퀀칭(quenching)한 후 상기 혼합물을 냉각시켜 냉각된 혼합물을 수득하는 제2 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 냉각된 혼합물을 분쇄하고 체질(sieving)하여 5 μ m 내지 50 μ m 범위의 크기를 갖는 입자를 포함하는 분말을 수득하는 제3 단계(103)를 포함할 수 있다. 상기 방법은 제3 단계(103)의 상기 분말을 겔화하는 제4 단계(104)를 추가로 포함할 수 있고, 상기 겔화는 상기 분말에 용매, 단량체, 가교결합제, 분산제 및 계면활성제를 첨가하고, 기계적으로 교반하여 발포성 액체를 수득하는 단계를 포함할 수 있고, 중합 개시제 및 촉매는 연속적인 기계적 교반에 의해 상기 발포성 액체에 첨가하여 소정의 시간 동안 상기 혼합물의 겔을 수득할 수 있고, 상기 제4 단계(104)는 상기 겔을 금형(mould)에서 캐스팅(casting)하고, 캐스팅된 겔의 블록(block)을 절단하고, 상기 블록을 건조시키는 단계를 추가로 포함한다. 상기 방법은 제1 소정의 온도 임계치(threshold)에 도달하고, 제2 소정의 온도 임계치에 추가로 도달하도록 온도를 균일하게 증가시켜 단계 4의 상기 건조된 겔 블록을 소결하는 제5 단계(105)를 포함할 수 있고, 온도를 상기 제1 및 제2 온도 임계치에서 소정의 시간 동안 유지한 후 혼합물을 실온으로 냉각시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 단계 5의 상기 혼합물을 분쇄한 후 체질하여 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 입자 크기를 갖는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 수득하는 제6 및 최종 단계(106)를 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 한 양태에 따라서, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 특징이 개시되고, 여기서 상기 인 화합물은 바람직하게는 화학식 P₂O₅의 인의 산화물이고, 40% 내지 60% 범위의 몰 백분율(molar percentage)로 첨가되고, 상기 나트륨 화합물은 바람직하게는 화학식 Na₂O의 나트륨의 산화물이거나 화학식 NaH₂PO₄의 나트륨의 인산염이거나 화학식 Na₂CO₃의 나트륨의 탄산염이고, 1% 내지 10%의 몰 백분율로 첨가되고, 상기 칼슘 화합물은 바람직하게는 화학식 CaO의 칼슘의 산화물이거나 화학식 CaCO₃의 칼슘의 탄산염이고, 30% 내지 50%의 몰 백분율로 첨가되고, 상기 적어도 하나의 다른 화합물은 바람직하게는 화학식 TiO₂의 티탄의 산화물이고, 1% 내지 10%의 몰 백분율로 첨가된다.

[0017] 본 발명의 한 양태에 따라서, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 특징이 개시되고, 여기서 상기 물질은 주위 환경의 pH를 살아있는 조직의 손상으로 변경시키지 않고, 상기 물질은 세포 증식에 유해하지 않고, 상기 물질은 약 0.487g/mL의 벌크 밀도(bulk density)를 갖는 입자를 포함한다.

[0018] 본 발명의 한 양태에 따라서, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 특징이 개시되고, 여기서 상기 물질은 MG-63 세포로 배양하고 공초점 레이저 스캐닝 현미경에 의해 이미징될 때 입자의 내부 표면에서 세포 부착 및 증식을 촉진시키고, 상기 물질은 살아있는 조직에 대하여 세포독성이 아니다.

[0019] 본 발명의 한 양태에 따라서, 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 특징이 개시되고, 여기서 생성되는 모셀 또는 펠렛의 조성물은 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(락트산), 폴리글리콜산, 콜라겐, 텍스트란, 키토산 및 알기네이트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는 다수의 중합체 조성물을 사용하여 수술 부위에 쉽게 적용될 수 있는 유동성 물질을 형성함으로써 제조될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 상세한 설명은 첨부되는 도면을 참조하여 제시된다. 도면에서, 참조 번호의 가장 왼쪽 자리(들)는 참조 번호가 처음으로 나타내는 도면을 식별한다. 동일한 숫자가 유사한 특징 및 성분을 지칭하기 위해 도면 전반에 걸쳐 사용된다.

도 1(100)은 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 제조하기 위한 공정의 개요를 도시한다.

도 2는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 무정형 특성을 확인하기 위한 예시적인 샘플의 X-선 회절(XRD) 분석을 도시한다.

도 3은 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질에 대한 시험관내 세포 증식 분석을 도시한다.

도 4는 세포 증식 분석의 공초점 레이저 스캐닝 현미경 검사를 도시한다.

도 5는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 기공 구조를 예시하기 위해 생성물의 주사 전자 현미경(SEM) 이미지를 도시한다.

도 6은 소결 전후의 유리의 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광법 분석을 도시한다.

도 7은 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 시험관내 분해, pH 변화 및 이온 방출을 도시한다.

도면은 단지 예시 목적으로 본 개시의 구현예들을 묘사한다. 당업자는 다음 설명으로부터 본원에 예시된 단계의 대안적인 구현예가 본원에 기재된 개시의 원리로부터 벗어나지 않고 사용될 수 있음을 쉽게 인식할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 구현예의 상기 상세한 설명은 첨부된 도면과 관련하여 판독될 때 더 잘 이해될 것이다. 본 개시를 예시할 목적으로, 본 문서에는 본 개시의 예시적인 구성이 제시되어 있지만, 본 개시는 문서 및 도면에 개시된 특정 설계에 제한되지 않는다.
- [0022] 상세한 설명은 첨부되는 도면을 참조하여 제공된다. 도면에서, 참조 번호의 가장 왼쪽 자리(들)는 참조 번호가 처음으로 나타내는 도면을 식별한다. 동일한 숫자가 유사한 특징 및 성분을 지칭하기 위해 도면 전반에 걸쳐 사용된다.
- [0023] 모든 특징을 설명하는 본 개시의 일부 구현예가 이제 상세하게 논의될 것이다. 단어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "함유하는(containing)" 및 "포함하는(including)" 및 이의 다른 형태는 의미가 동등하고, 이들 단어 중 어느 하나에 후속하는 항목 또는 항목들이 이러한 항목 또는 항목들의 완전한 목록이거나 열거된 항목 또는 항목들로만 제한되는 것을 의미하지 않는 것으로 종결되도록 개방적인 것으로 의도된다. 또한, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것을 유의해야 한다.
- [0024] 본원에 기재되고 이후 특허청구된 예시적인 구현예는 본원에 구체적으로 개시되거나 개시되지 않은 임의의 인용된 특징, 요소 또는 단계의 부재하에 적합하게 실시될 수 있다. 예를 들어, "하나의 구현예", "구현예", "예시적인 구현예" 등에 대한 본 서술 설명에서 참조는 기재된 구현예가 특별한 특징, 구조 또는 특성을 포함할 수 있지만, 모든 구현예가 특별한 특징, 구조 또는 특성을 반드시 포함할 필요는 없다. 개시된 구현예는 단지 다양한 형태 또는 조합의 예시이다. 또한, 이러한 문구는 반드시 일부 구현예를 언급하는 것은 아니다. 또한, 특별한 특징, 구조 또는 특성이 구현예와 관련하여 기재되는 경우, 명시적으로 기재되었는지의 여부에 관계없이 다른 구현예와 관련하여 이러한 특징, 구조 또는 특성에 영향을 주는 것은 당업자의 지식내에 있음을 진술한다. 본원에서 어떤 용어도 임의의 청구되지 않은 요소를 필수적이거나 중요하다고 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 제공되는 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어(예: "예를 들어")의 사용은 단지 예시적인 구현예를 더 잘 조명하기 위한 것이고, 다르게 청구되지 않는 한 이에 첨부된 청구범위의 범주에 대한 제한을 제공하지 않는다.
- [0025] 본원에서 값들의 범위의 인용은 단지 본원에서 다르게 지시되지 않는 한 그 범위 내에 속하는 각각의 개별적인 값을 개별적으로 언급하는 속기 방법으로서 기능하도록 의도되고, 각각의 개별적인 값은 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에서 통합된다. 특정 범위의 값이 제공되는 경우, 그 범위의 상한치 및 하한치와 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값 사이에서 문맥이 명백하게 다르게 지시하지 않는 한, 하한치 단위의 1/10까지의 각각의 개재 값이 포함되는 것으로 이해된다. 더 작은 하위 범위도 모두 포함된다. 언급된 범위에서 임의의 특별히 배제된 제한에 따라 이러한 더 작은 범위의 상한치 및 하한치도 또한 포함된다. 예를 들어, "약 0.1% 내지 약 5%" 또는 "약 0.1% 내지 5%"의 범위는 약 0.1% 내지 약 5% 뿐만 아니라 개별적인 값(예: 1%, 2%, 3% 및 4%) 및 지시된 범위 내의 하위 범위(예: 0.1% 내지 0.5%, 1.1% 내지 2.2%, 3.3% 내지 4.4%)를 포함하는 것으로 해석될 수 있다.
- [0026] 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 신규한 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질 및 이의 방법을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 목적을 위해, 다음 용어들이 아래에 기재된다:
- [0028] **모셀/펠렛**
- [0029] 모셀 또는 펠렛은 표면이 거칠거나 평평하다. 공성 또는 비-다공성 구조의 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 규칙적이거나 불규칙한 형상 및 유효 크기의 작은 물체이다. 그것은 거시적 입자의 유형이고, 이는 또한 용적 또는 질량과 같은 여러 물리적 또는 화학적 특성을 나타낼 수 있는 작은 국소 물체이다. 다공성 모셀 또는 펠렛의 경우에, 다공성 구조는 서로 연결되어 있고, 상기 기공들은 10 μ m 내지 300 μ m 범위의 기공 크기를 갖는 물체의 별

크 내에서 서로 연결된다.

[0030] 다공성

[0031] 다공성(공극률(void fraction)로서 공지되기도 함)은 물질 내 공극(즉, "빈") 공간의 척도이고, 전체 용적에 대한 공극 용적의 비율 0 내지 1, 또는 0% 내지 100%의 백분율이다.

[0032] 기공 크기

[0033] 기공 크기는 물질에 존재하는 기공의 기공 직경의 평균이다. 본원은 범위(10 μ m 내지 300 μ m)를 갖는 모셀 또는 펠렛의 개시를 함유한다. 이 크기 범위는 인체에서 골 재생을 담당하는 세포가 모셀의 기공 크기와 유사한 10 μ m 내지 300 μ m 범위의 크기를 갖기 때문에 중요하다. 따라서, 세포는 증식 및 분화를 위해 모셀의 내부 표면적에 접근할 수 있고, 더 빠른 골 재생에 기여할 수 있다.

[0034] 생체물질

[0035] 생체물질은 의학적 목적 - 치료(신체의 조직 기능을 치료, 증강, 회복 또는 대체) 또는 진단 목적을 위해 생물학적 시스템과 상호작용하도록 조작된 임의의 물질이다.

[0036] 생체활성 유리

[0037] 생체활성 유리는 보다 빠른 치유를 위해 주변 세포 및 조직의 자극을 담당하는 방출된 이온으로 인해 생체활성을 갖는 반응성 유리-세라믹 생체물질의 그룹이다.

[0038] 생체활성

[0039] 물질의 생체활성은 물질의 품질로, 이에 의해 물질은, 이식에 의해 유발되는 표면의 시간 의존적 동역학적 변형-주로 물질과 주위 체액 사이의 이온 교환 반응-을 통해 인체 내에서 이식시 주변 조직과 상호작용한다.

[0040] 생체적합/생체적합성

[0041] 생체적합성은 특정 상황에서 적절한 숙주 반응을 수행하는 물질의 능력이고, 이에 의해 상기 물질은 그 요법의 수령인 또는 수혜자에게 임의의 바람직하지 않은 국소 또는 전신 효과를 유도하지 않지만 그 특정 상황에서 가장 적절한 유익한 세포 또는 조직 반응을 생성하고 그 요법의 임상적으로 관련된 성능을 최적화하면서 의학적 요법과 관련하여 목적하는 기능을 수행한다.

[0042] X-선 회절(XRD)

[0043] XRD는 결정성 원자가 입사 X-선의 빔이 많은 특정 방향으로 회절되게 하는 결정의 원자 및 분자 구조를 결정하는데 사용되는 기술이다. 이러한 회절 빔의 각도 및 강도를 측정함으로써, 전자 밀도의 3차원 화상이 결정 내에서 생성될 수 있다. 이 전자 밀도로부터, 결정 내의 원자의 평균 위치 뿐만 아니라 화학적 결합, 장애 및 다양한 다른 정보가 결정될 수 있다. 원자의 특정 배향의 부재하에, 물질은 사실상 무정형으로 간주된다. θ 는 X-선이 결정 또는 물질에 부딪히는 입사각이다. XRD는 톰슨 산란 방정식(Thomson Scattering equation)의 원리에 따라 작동하는데, XRD와 관련된 입사각이 항상 2θ 로 언급되기 때문이다. x-선 반응은 1° 의 각 단계에서 10° 내지 60° 의 2θ 값 범위에 대해 측정된다.

[0044] 세포 배양 실험에서 음성 대조군

[0045] 음성 대조군은 본 발명에서 세포에 의해 제시된 비-세포독성 거동인 실험 결과에 대해 목적하는 효과를 갖는 것으로 공지된 물질이다. 고밀도 폴리에틸렌 필름이 음성 대조군으로서 사용되었다.

[0046] 세포 배양 실험에서 양성 대조군

[0047] 양성 대조군은 본 발명에서 세포에 의해 제시된 매우 세포독성 거동인 실험 결과에 대해 매우 불리한 영향을 미치는 것으로 공지된 물질이다. 유기주석 안정화된 폴리우레탄 필름이 양성 대조군으로서 사용되었다.

[0048] PG

[0049] PerioGlas®은 노바본(Novabone)에 의해 제조되고 분포된 실리케이트계 합성 골 이식 물질이다.

[0050] 체질

[0051] 체를 사용함으로써 50 μ m 미만의 입자 크기의 분말 형태 또는 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 크기의 모셀의 최종 형태의 물질이 수득될 수 있다. 체는 전형적으로 메쉬 또는 그물 또는 금속과 같은 직조 스크린을 사용하여 특정

크기 또는 크기 범위를 수득하기 위한 장치이다.

- [0052] 이러한 모셀 또는 펠렛의 제조 방법 및 이에 기인하는 독특한 특징은 겔 캐스팅에 이어 발포, 건조 및 소결의 물질 과학 기술에 기초하고 있다. 다공성, 생체활성 및 생체적합성 모셀 또는 펠렛의 특별한 용도는 조직 증강 및 재생 기술에서 충전제 또는 이식 물질로서일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 다공성, 생체활성 및 생체적합성 모셀 또는 펠렛은 골 증강 및 재생에서 골 이식 물질로서 사용될 수 있다.
- [0053] 이제, 도 1을 참조하면, 본 발명은 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 소정의 화학량론적 양의 인 화합물, 칼슘 화합물 및 나트륨 화합물 및 티탄, 붕소, 칼륨, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨 및 코발트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 원소의 산화물인 적어도 하나의 다른 화합물을 포함하는 혼합물을 제조하는 제1 단계(101)를 포함할 수 있고, 상기 혼합물은 가열에 의해 용융된다. 상기 방법은 상기 용융된 혼합물을 공기 또는 물에서 소정의 시간 동안 쿨링한 후, 상기 혼합물을 냉각시켜 냉각된 혼합물을 수득할 수 있는 제2 단계(102)를 포함할 수 있다. 상기 방법은 냉각된 혼합물을 분쇄하고 체질하여 5 μ m 내지 50 μ m 범위의 크기를 갖는 입자를 포함하는 분말을 수득하는 제3 단계(103)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 상기 제3 단계(103) 분말을 겔화하는 제4 단계(104)를 추가로 포함할 수 있고, 상기 겔화는 상기 분말에 용매, 소정의 화학량론적 양의 단량체, 가교결합제, 분산제 및 계면활성제를 첨가하고 기계적으로 교반하여 소정의 시간 동안 발포성 액체를 수득할 수 있고, 중합 개시제 및 촉매를 계속 기계적 교반하면서 상기 발포성 액체에 첨가하여 상기 혼합물의 겔을 수득할 수 있고, 상기 제4 단계(104)는 상기 겔을 금형에서 캐스팅하고, 캐스팅된 겔의 블록을 절단하고, 상기 블록을 건조시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 제1 소정의 온도 임계치에 도달하고, 추가로 제2 소정의 온도 임계치에 도달하도록 온도를 균일하게 증가시킴으로써 상기 제4 단계의 건조된 겔 블록을 소결하는 제5 단계(105)를 추가로 포함할 수 있고, 온도를 소정의 시간 동안 상기 제1 및 제2 온도 임계치에서 유지시킨 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 상기 제5 단계의 혼합물을 분쇄한 후 체질하여 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 입자 크기를 갖는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 수득하는 제6 단계(106)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0054] 도 1을 참조하면, 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 제1 단계(101)에서의 상기 방법은 1차 성분으로서 인, 칼슘 및 나트륨의 산화물을, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 염기성 금속, 메탈로이드 및 주기율표의 비금속 원소 족에 속하는 복수의 원소로부터 선택된 추가의 2차 성분을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 원료 물질을 사용하여 유리 단편의 형성을 포함할 수 있다. 유리 단편의 1차 성분은 전체 생체활성 유리 및 유리 세라믹 조성물의 최대 90mol% 내지 99mol%를 구성할 수 있다. 나머지 1mol% 내지 10mol%는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 염기성 금속, 메탈로이드 및 주기율표의 비금속 원소 족에 속하는 임의의 복수의 원소에 속할 수 있다. 주요 및 2차 원소 모두는 규소와 같은 불활성 외부 원소와 달리 인체의 천연 성분이고, 따라서 신체 상의 효과는 더 잘 예측될 수 있다.
- [0055] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 제1 단계(101)에서 유리 단편을 제조하는데 필요한 상기 원료는 주로 인, 나트륨, 칼슘, 티탄, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨, 코발트 또는 이들의 임의의 조합의 산화물, 인산염 또는 탄산염을 포함할 수 있다. 본 발명의 임의의 구현예에서, 필요한 전구체의 화학량론적 양을 칭량한 다음, 완전히 혼합한다.
- [0056] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 제1 단계(101)에서 유리 단편을 제조하는데 필요한 원료의 상기 1차 및 2차 성분은 40mol% 내지 60mol%의 인 산화물, 30mol% 내지 50mol%의 칼슘 산화물 또는 탄산염, 1mol% 내지 10mol%의 나트륨 산화물 또는 인산염 또는 탄산염, 및 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 염기성 금속, 메탈로이드, 및 티탄, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨, 코발트 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 주기율표의 비금속 원소 족에 속하는 임의의 복수의 원소의 산화물 1mol% 내지 10mol%를 함유할 수 있다.
- [0057] 예시적인 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 제1 단계(101)에서 유리 단편을 제조하는데 필요한 원료의 상기 1차 및 2차 성분은 화학식 P₂O₅의 인의 산화물 40mol% 내지 60mol%, 화학식 CaO의 칼슘 산화물 또는 화학식 CaCO₃의 칼슘의 탄산염 30mol% 내지 50mol% 또는 화학식 Na₂O의 나트륨의 산화물 또는 화학식 NaH₂PO₄의 나트륨의 인산염

또는 화학식 Na_2CO_3 의 나트륨의 탄산염 1mol% 내지 10mol% 및 화학식 TiO_2 의 티탄의 산화물 1mol% 내지 10mol%를 함유한다.

- [0058] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 제1 단계(101)에서 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 상기 1차 성분 및 2차 성분을 화학량론적 비율로 혼합하고, 상기 제조된 전구체를 도가니에 붓고, 도가니를 예열된 로(furnace)에 위치시킨 다음, 내용물을 전구체 혼합물의 용융 온도로 가열하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0059] 예시적 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 제1 단계(101)에서 유리 단편의 1차 및 2차 성분의 혼합 단계는 Pt/10% Rh 유형 도가니에서 혼합하고, 700℃ 이상의 온도로 예열된 로에 위치시킨 후, 전구체 혼합물을 60분 이상일 수 있지만 최대 5시간까지 증가될 수 있는 시간 동안 1110℃ 내지 1500℃ 범위의 온도로 가열하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0060] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 제2 단계(102)에서 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 유리 용융물을 바람직하게는 실온에 근접한 온도에서 강판(steel plate)에 부어 공기중에서 퀀칭한 다음, 불 밑에서 분쇄하고 체 진탕기에서 체질하여 목적하는 크기의 유리 입자를 수득하는 단계를 포함할 수 있고, 그렇게 수득된 유리 조각을 체질, 분획화 및 분리하기 위한 후속 공정을 추가로 포함할 수 있다.
- [0061] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 제2 단계(102)에서 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 유리 용융물을 물을 함유하는 금속-용기에 부어 물에서 유리 용융물을 퀀칭하고, 상기 유리 용융물을 적어도 30분 동안 냉각시킨 다음, 불 밑에서 분쇄하고 체 진탕기에서 체질하여 목적하는 크기의 유리 입자를 수득하는 단계를 포함할 수 있고, 그렇게 수득된 유리 조각을 체질, 분획화 및 분리하기 위한 후속 공정을 추가로 포함할 수 있다.
- [0062] 예시적인 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 제2 단계(102)에서 그렇게 수득된 유리 단편 또는 조각 또는 유리 프릿은 분쇄되고 체 진탕기에서 체질하여 공정의 다음 단계에 사용될 수 있는 최대 크기 50 μm 크기의 크기를 갖는 유리 입자를 수득할 수 있다.
- [0063] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 제4 단계(104)에서 제2 단계(102)에서 형성되고 제3 단계(103)에서 최대 크기 50 μm 로 체질된 유리 단편 또는 입자의 겔 캐스팅을 포함할 수 있다. 유리 단편의 상기 겔 캐스팅은 초기에 유리 단편을 용매, 산업적으로 유도된 화학식 $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$ 의 단량체, 가교결합제, 분산제, 및 개시 중합 공급물로서 작용하는 계면활성제와 혼합함을 포함할 수 있다. 후속 공정으로서, 상기 방법은 화학식 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 의 중합 개시제 및 선행된 화학식 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 의 촉매의 첨가에 이은 연속 교반을 통한 중합체의 중합 개시를 포함할 수 있다.
- [0064] 예시적인 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 제3 단계(103)에서 용매로서 물, 6g의 메타크릴아미드 단량체, 가교결합제 분자로서 3g의 비스아크릴아미드의 메틸렌 유도체, 분산제 분자로서 50 μL 의 Dispex 및 계면활성제로서 100 μL 의 Triton X100을 포함할 수 있다. 동일 단계에서의 후속 공정에서, 본 발명은 겔화가 발생할 때까지 1000rpm 내지 3000rpm에서 오버헤드 기계적 교반기의 사용을 통해 연속적으로 교반하면서 메타크릴아미드의 신속한 중합을 돕고 보조하기 위한 중합 개시제로서 과황산염의 암모늄 염의 용도 및 촉매로서 테트라메틸렌 디아민의 용도에 관한 것일 수 있다. 겔화시, 고체 겔은 나이프일 수 있는 절단 도구를 사용하여 더 작은 조각 또는 단편으로 절단될 수 있다. 상기 단편은 100℃ 내지 150℃ 범위의 온도에서 24시간을 초과하지 않지만 적어도 10시간 동안 추가로 건조시켜 다음 단계를 위해 그들을 제조할 수 있다.
- [0065] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 특정

온도에서 제5 단계(105)에서 소결 공정을 포함할 수 있다. 초기에 소결은 350℃ 내지 450℃ 범위의 초기 온도에서 수행된 다음, 550℃ 내지 700℃ 범위의 온도에서 후속 가열 단계가 수행된다.

[0066] 예시적인 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 제5 단계(105)에서 상기 공정 동안 온도를 적어도 1℃/분의 균일한 속도로, 그러나 5℃/분을 초과하지 않고 증가될 수 있고, 상기 두 온도 유지는 최소 1시간 동안, 그러나 3시간을 초과하지 않고 수행됨을 특징으로 하는 소결 공정을 포함할 수 있다. 후속 공정에서, 본 발명은 상기 방식으로 소결된 유리 단편이 오븐 또는 로 내부를 실은 이하가 아닌 온도로 냉각되도록 하는 단계를 포함할 수 있다.

[0067] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 형성 방법은 제6 및 최종 단계에서 제5 단계(105)의 소결된 혼합물을 분쇄하고 체질하여 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 입자 크기를 갖는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 포함하는 최종 생성물을 제조함을 포함할 수 있다.

[0068] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 인 화합물, 칼슘 화합물 및 나트륨 화합물의 혼합물 및, 티탄, 붕소, 칼륨, 마그네슘, 스트론튬, 철, 구리, 알루미늄, 아연, 은, 갈륨 및 코발트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 원소의 산화물인 적어도 하나의 다른 화합물을 포함하는 혼합물을 포함할 수 있고, 상기 물질이 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 평균 입자 크기를 갖고 10 μ m 내지 300 μ m 범위의 기공 크기를 갖는 입자를 포함함을 특징으로 한다.

[0069] 예시적인 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 인 화합물은 바람직하게는 화학식 P₂O₅의 인의 산화물일 수 있고, 40% 내지 60% 범위의 물 백분율로 첨가될 수 있고, 상기 나트륨 화합물은 바람직하게는 화학식 Na₂O의 나트륨의 산화물이거나 화학식 NaH₂PO₄의 나트륨의 인산염이거나 화학식 Na₂CO₃의 나트륨의 탄산염일 수 있고, 1% 내지 10%의 물 백분율로 첨가될 수 있고, 상기 칼슘 화합물은 바람직하게는 화학식 CaO의 칼슘의 산화물이거나 화학식 CaCO₃의 칼슘의 탄산염일 수 있고, 30% 내지 50%의 물 백분율로 첨가되고, 상기 적어도 하나의 다른 화합물은 바람직하게는 화학식 TiO₂의 티탄의 산화물이고, 1% 내지 10%의 물 백분율로 첨가된다.

[0070] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 이하 표 1의 다음과 같은 특성을 포함할 수 있다:

표 1

[0071] 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 물리적 특성

Sr. 번호	변수	값
1.	표면적	0.83m ² /g
2.	평균 기공 크기	10 μ m 내지 300 μ m
3.	입자 크기 범위	200 μ m 내지 2500 μ m

[0072] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 X-선 회절 기술을 사용하여 평가될 때 완전히 무정형일 수 있다. X-RD하에, 무정형 물질의 경우, X-선은 많은 방향으로 산란되어 결정성 물질에 대한 고강도의 더 협소한 피크 대신에 넓은 범위(2 θ)로 분포되는 큰 범프를 유도한다.

[0073] 예시적인 구현예에서, 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질에 대한 X-선 회절 값은 1°의 단계 크기에 대해 10° 내지 60° 범위의 2 θ 값에서 취득된다.

[0074] 하나의 구현예에서, 본 발명은 200 μ m 내지 2500 μ m 범위의 크기를 갖고 10 μ m 내지 300 μ m 범위의 기공 크기를 갖는 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 물질은 매우 상호 연결된 다공성 구조를 포함할 수 있고, 임의의 유기 물질을 포함하지 않을

수 있고, 푸리에 변환 적외선(FTIR)을 사용하여 시험될 때 2900cm⁻¹의 영역에서 C-H 결합을 나타내지 않을 수 있고, 상기 물질은 약 0.487g/mL의 벌크 밀도를 가질 수 있다.

[0075] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 물질은 살아있는 조직에 대하여 세포독성이지 않을 수 있고, 주변 환경의 pH를 살아있는 조직의 손상으로 변경하지 않고, 즉 pH를 불리하게 변경하지 않고, MG-63 세포로 배양되고 공초점 레이저 스캐징 현미경 검사에 의해 이미징될 때 입자의 내부 표면 상에서 세포 부착 및 증식을 촉진시킬 수 있다. 주위 조건하에 상기 조성물을 갖는 MG-63 세포주를 포함하는 골-유사 세포의 상기 물질 배양의 배양을 포함하는 시험관내 실험은 상기 세포의 세포 증식을 방해하지 않을 수 있고, 배양 1일 및 7일째에 광학 밀도 570nm에서 측정될 때 실험 기간 전반에 걸쳐 세포의 균일한 컨플루언시(confluency)를 나타낼 수 있다.

[0076] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 물질은 재흡수성일 수 있고, 실험이 소정의 조건하에 수행될 때 12mg 내지 17mg의 양으로 입자의 중량 손실을 초래할 수 있다. 실험 설정은 상기 조성물을 50°C에서 물에 위치시키는 단계를 포함할 수 있고, 50°C에서 24시간 동안 고온 공기 오븐에서 건조시키고, 상기 샘플의 중량을 측정하고 50°C에서 상기 물로 교체하는 단계를 포함할 수 있고, 상기 중량 손실 측정은 14일 동안 취해질 수 있다.

[0077] 실시예 1: 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 결정성 평가

[0078] 모셀을 제조하기 전에, 상이한 유리 조성물을 제조하였다. 생물의학적 적용을 위해, 유리는 사실상 무정형인 경우 생체활성인 것으로 간주된다. 따라서, 상이한 조성의 유리를 X-선 회절(XRD) 분석에 적용했다. 상이한 조성의 인산염 유리는 진술한 바와 같이 용융-퀵칭 절차에 의해 제조했다. 원래 유리의 무정형 또는 결정성 특성을 결정하기 위해, XRD 분석을 수행하였다. XRD 데이터를 1°의 단계 크기에 대해 10 내지 60° 범위의 2θ 값에서 수집하였다. 예시적인 샘플을 제조하고, 이들의 결정성 변수(아래 표 1 참조)에 대해 평가하였다. 이를 위해, 모든 전구체의 필요량을 칭량한 다음, 완전히 혼합하였다. 이어서, 전구체 혼합물을 고온 로 중의 도가니에서 용융시켰다. 일단 용융 공정이 완료되면, 유리 용융물을 실온에서 강판 위에 부어 빠르게 퀵칭시켰다. 이렇게 제조된 유리는 1시간 동안 유성 불 밑에서 추가로 분쇄하여 이를 분말 형태로 전환시켰다.

[0079] 도 2를 참조하면, 상기 도면은 명백한 결정성을 갖지 않는 X-선 회절 실험 결과를 나타내고, 유리 모셀이 원래 유리처럼 무정형임이 정성적으로 관찰되었다.

[0080] 조성물 P40을 제외한 유리 조성물은 모두 무정형이고 생체활성일 수 있음이 관찰되었다.

표 2

유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛의 상이한 조성물의 결정성 - 무정형 특성의 분석

Sr. 번호	유리 코드	조성				XRD 측정	관찰 / 추론
		P ₂ O ₅	CaO	Na ₂ O	TiO ₂		
1	Ti1	50	40	9	1	가능	무정형
2	Ti3	50	40	7	3	불능	무정형
3	Ti5	50	40	5	5	가능	무정형
4	Ti7	50	40	3	7	불능	무정형
5	Ti8	50	40	2	8	가능	무정형
6	P60	60	30	5	5	가능	무정형
7	P45	45	45	5	5	가능	무정형
8	P40	40	50	5	5	가능	결정성

[0081]

- [0082] 실시예 2: 본 발명의 모셀의 존재하에 골 유사 세포의 시험관내 증식의 분석
- [0083] 골 이식 물질로서의 물질의 잠재력을 결정하는 제1 단계는 제안된 골 이식 물질의 존재하에 골 유사 세포의 증식을 평가하는 것이다. 따라서, 시험관내 MG-63 세포(골 유사 세포)의 증식 연구는 제조된 유리 조성물로부터 제조된 모셀의 존재하에 수행되었다(XRD 분석 섹션을 확인한다).
- [0084] 유리 제조 - 상이한 조성의 유리 샘플을 XRD 분석 섹션에서 설명된 바와 같이 제조하였다. 유리 조성물의 상세함은 표 3에서 다음과 같다:

표 3

유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 상이한 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질의 조성

유리	조성			
	P ₂ O ₅	CaO	Na ₂ O	TiO ₂
Ti1	50	40	9	1
Ti3	50	40	7	3
Ti5	50	40	5	5
Ti7	50	40	3	7
Ti8	50	40	2	8
P60	60	30	5	5
P45	45	45	5	5

- [0085]
- [0086] 유리 모셀 제조 - 유리(XRD 분석 섹션 확인) 분말(20g); 물(18mL); 메타크릴아미드(단량체, 6g); N,N' 메틸렌 비스아크릴아미드(가교결합제, 3g); 분산제(2방울) 및 계면활성제(0.1mL)를 오버헤드 기계적 교반기를 사용하여 격렬하게 혼합하였다. 과황산암모늄(중합 개시제, 1g) 및 테트라메틸렌 디아민(촉매, 4mL)이 첨가되고 겔화 전에 완전히 교반된 발포성 액체를 형성시켰다. 이어서, 발포체를 보다 작은 블록으로 절단한 다음, 125°C에서 24시간 동안 건조시킨 다음, 2°C/분으로 350°C로 상승시키고, 1시간 동안 유지시키고, 다시 2°C/분으로 700°C로 상승시키고, 로 냉각 전에 1시간 동안 유지시킨다. 이렇게 형성된 발포체를 추가로 분쇄하고 체질하여 400 내지 800µm 메쉬 범위 크기의 모셀을 달성하였다.
- [0087] 세포 배양 - 모셀 샘플을 가열 멸균시켰다(180°C, 고온 공기 오븐에서 3시간). 폴리스티렌 24 웰 비-처리 세포 배양 플레이트를 대조군으로서 사용했다. 낮은 부착 24 웰 조직 배양 현탁 플레이트의 각 웰은 200mg의 시험 샘플을 수용하였다(3회). 각 웰(시험 및 대조군)은 1mL 배지를 통해 5 x 10⁴ MG-63 세포를 수용했다. 플레이트를 5% CO₂ 및 >90% 습도로 37°C에서 배양하였다. MTT 검정을 1일 및 7일째에 수행하였다.
- [0088] 도 3을 참조하면, 도시된 것은 시험관내 세포 증식 분석의 결과이다. 관찰될 수 있는 바와 같이, 세포는 P60 모셀의 존재하에 생존하지 않았다. 1일째에, 570nm에서 측정된 OD에 의해 표현된 바와 같이 상이한 조성의 유리로부터 제조된 모셀의 존재하에 세포 수의 상당한 차이는 관찰되지 않았다. 7일째에, 상이한 조성의 유리로부터 제조된 모셀의 존재하에 세포 수의 상당한 차이는 관찰되지 않았고, 무방해(골 유사) MG-63 증식이 Ti1, Ti3, Ti5, Ti7, Ti8, P45에 대해 관찰되었다. Ti1, Ti3이 균일한 색상을 갖지 않고, Ti7, Ti8 및 P45가 유리 용융을 위한 고온을 필요로 한다는 것이 추가로 관찰되었다. 결과적으로, Ti5가 저온 및 균일한 색상의 관점에서 생성물을 제조하기 용이하게 하기 위한 최상의 가능한 조성물이었음이 관찰되었다.
- [0089] 실시예 3: 본 발명의 모셀 상에서 증식되는 MG-63 세포의 공초점 현미경 검사의 분석
- [0090] 공초점 레이저 스캐닝 현미경 검사(CLSM), 또는 다시 말해서 공초점 현미경 검사는 생체물질 및 세포 또는 조직 사이의 3D 상호작용의 정성적 또는 시각적 이해를 달성하기 위해 가장 흔히 수행되는 이미징 연구 중 하나이다.

종래의 CLSM 연구에서, 세포를 하나 이상의 실험 시점(들)을 포함하는 특정 기간 동안 생체물질 상에서 배양하고; 각 시점에서, 세포를 우선적으로 특정 세포 소기관(즉, 핵 또는 세포 골격)을 착색시키는 염료로 처리한 다음, 공초점 현미경 하에서 관찰된다. 샘플 내의 상이한 깊이에서 다수의 2차원 이미지가 포획될 때, 3차원 구조물(광학 분할로서 공지된 공정)이 재구성될 수 있고, 이는 세포 생존성, 부착, 신호전달 및 증식과 같은 양태에 관한 정보를 제공한다. 중요하게는, 상호 연결된 3D 다공성 구조를 갖는 본 발명의 모셀의 경우에, CLSM은 모셀 자체 내의 세포의 침투 깊이에 관한 정보를 제공한다.

[0091] 초기에, Ti5 유리는 실시예 1의 상기 XRD 분석 섹션에서 설명된 바와 같이 제조하였고, 추가의 유리 모셀은 실시예 2의 시험관내 증식 연구에서 설명된 바와 같이 제조하였다. 세포 배양 실험을 설정하였고, 사용된 세포 배양 프로토콜은 실시예 2에 설명된 증식 연구를 위해 사용된 것과 유사했다. 각 시점(2일, 6일 및 10일)에, 대조군(현재의 경우, 조직 배양 플라스틱 또는 TCP) 및 시험 샘플의 각 웰을 인산염 완충 식염수(PBS)로 세정했다. 각 웰에, 2 μ l/ml 아크레딘 오렌지(AC) 및 1 μ l/ml 요오드화프로피듐(PI)으로 구성된 100 μ l의 착색 혼합물을 각 웰에 첨가했다(AC는 살아있는 세포를 착색하는 반면, PI는 죽은 세포를 착색한다). 플레이트를 알루미늄 호일로 포장한 후 최대 30분 동안 실온에서 배양하였다. 이어서, 이미징은 AC(그린)의 경우 488nm 및 PI(레드)의 경우 561nm의 여기 파장에서 Leica SP8 스펙트럼 공초점 레이저 스캐닝 현미경을 사용하여 수행하였다.

[0092] 도 4를 참조하면, 2일 및 10일의 시점에 대조군 및 본 발명 샘플의 모셀에 대해 획득된 CLSM 이미지가 도시된다. "과립" 이미지는 2일부터 10일까지 본 발명의 모셀에 부착된 생존 가능한 세포의 수의 증가를 나타낸다. "과립 3D" 이미지는 2일 및 10일째 모두, 세포는 2일째와 비교하여 10일째에 더 큰 침투 깊이로 상호 연결된 기공을 통해 과립 구조로의 침투한다는 것을 도시하고; 이는 본 발명의 모셀의 기공 크기가 다공성 구조로의 세포의 침투에 적합하다는 것을 나타낸다. "과립 깊이"는 10일 기간에 걸쳐 다공성 구조로 세포의 침투를 보다 명백하게 확인하고, 최대 침투 깊이는 2일째 약 30 μ m으로부터 10일째 약 130 μ m로 증가한다. 2일째의 세포는 사실상 더 원형이고; 10일째 세포는 사실상 더 신장된다.

[0093] 도 4를 참조하면, 골 유사 MG-63 세포는 상호연결된 다공성 구조에 기인하는 벌크뿐만 아니라 본 발명의 모셀의 표면 상에서 생존 가능했다.

[0094] 실시예 4: 본 발명의 모셀의 주사 전자 현미경법

[0095] 생체물질의 표면은 그것이 골형성 세포가 골 재생 과정을 개시하도록 유인되는지를 결정하기 때문에 중요하다. 표면은 거칠고 다공성일 필요가 있는데, 이는 이러한 표면이 매끄러운 표면과 비교하여 더 양호하게 골형성 세포를 유인하고 증식시키는 것으로 공지되어 있기 때문이다. 이는 주사 전자 현미경 검사(SEM) 분석을 사용하여 평가하였다. 간단히, 전술한 바와 같이 제조된 유리 모셀은 SEM을 사용하여 관찰하였다. 이미지는 표면의 지형을 이해하기 위해 상이한 배율로 촬영하였다.

[0096] 도 5a를 참조하면, 모셀의 표면은 100 내지 300 μ m 범위의 크기를 갖고 10 내지 50 μ m 범위의 더 작은 홀을 또한 갖는 개방 홀에 의해 특성화되었음이 관찰되었고, 즉 표면이 사실상 매우 다공성이고 세포 증식에 적합하다는 것이 확립되었다.

[0097] 또한, 치과에서의 골 이식 적용을 위해 모셀 크기는 200 내지 800 μ m 범위여야 한다는 것이 종래 기술 분야에 공지되어 있다. 상기한 크기 범위 입자의 비-합성(이종이식)뿐만 아니라 시판되는 합성 골 이식 물질이 존재한다. 본 발명의 주요 이점 중 하나는 모셀의 다공성이다. 따라서, 200 내지 800 μ m 범위의 평균 입자 크기를 갖는 모셀이 여전히 다공성인지의 여부를 발견하는 것이 필요한 것으로 간주되었다. 따라서, 이러한 크기 범위의 모셀은 구체적으로 SEM에 의해 관찰되었다.

[0098] 이제, 도 5b를 참조하면, 200 내지 400 μ m 및 400 내지 800 μ m 범위의 입자 크기를 갖는 모셀의 2개의 분획을 단리시켰다. 이미지로부터, 표면이 사실상 매우 다공성이고 세포 증식에 적합하고, 200 내지 800 μ m 범위의 크기를 감소시키기 위한 모셀의 처리로 인해 모셀의 다공성 특성이 파괴되지 않음이 명백하다.

[0099] 실시예 5: 소결의 하소 효율을 결정하기 위한 소결 전후 본 발명의 모셀의 FTIR

[0100] 유리 모셀 소결 절차 동안, 모셀의 제조 동안 사용된 중합체 및 다른 유기 성분의 유기 물질을 제거할 필요가 있다. 임의의 유기 물질의 부재를 확인하기 위해, 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광법을 사용하였다. 소결 전후 유리 샘플의 FTIR 스펙트럼을 결정하였다. 소결 결정화후 유리 샘플에 대한 데이터를 결정하기 위해, 모셀을 분말 형태로 분쇄하였다. 예시적인 샘플을 제조하고 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛 내의 유기 물질의 백분율을 평가하였다.

- [0101] 이제, 도 6을 참조하면, 도면은 0% 유기 물질, 즉 소결 후 유리에서 C-H 결합(2900cm⁻¹의 영역)에 상응하는 피크가 없기 때문에 소결된 유리에서 완전히 유기 상의 제거를 확인하는 분석에 의한 실험 결과를 나타낸다. 이 관찰은 소결된 유리 샘플에서 유기 물질이 존재하지 않음을 나타낸다.
- [0102] 실시예 6: 본 발명의 모셀의 시험관내 분해
- [0103] 모셀을 제조하기 위해 사용된 유리는 생분해성이다. 생리학적 환경에서, 이러한 분해는 골 치유 과정을 가속시키는 이온의 방출을 유발한다. 이러한 이온의 방출은 또한 환경의 pH에 영향을 미친다. pH 조건의 급격한 변화는 골 치유 과정에 유해할 수 있고, 골 재생 과정을 방해할 수 있다. 중량 손실은 모셀의 분해를 연구하기 위해 규칙적인 간격으로 14일 동안 모니터링했다. pH 변화는 중성 상태에서부터 pH에서의 임의의 1차 이동을 평가하기 위해 14일 동안의 동일한 시간에 걸쳐 모니터링했다. 최종적으로, 상이한 이온의 방출량을 측정하여 유리 성분의 이온 방출 프로파일을 이해하였다.
- [0104] 간단하게, 유리 모셀은 전술한 바와 같이 제조하였다. 모셀은 50°C에서 10mL milli-Q 물을 포함하는 플라스틱 용기(3회)에 유지시켰다. 각 측정 및 시점에 별도의 용기가 사용되었다. 중량 손실 연구를 위해, 각 시점에서, 모셀 샘플을 용기로부터 제거하고, 50°C에서 24시간 동안 고온 공기 오븐에서 건조시켰다. 24시간 후, 샘플 중량을 측정하였다. 각 시점에서 용기 중의 물은 모셀 제거 후 원소 분석을 위해 저장하여 이온의 방출을 결정하였다. pH 변화 연구를 위해, 물을 포함하는 3개의 용기를 대조군으로서 연구 기간 동안 평가하였다. 시험 샘플(모셀 제거 후)뿐만 아니라 대조군 둘 다의 pH를 각 시점에서 측정하였다. 방출된 이온의 양은 광학 방출 분광법(OES)에 의해 결정하였다.
- [0105] 이제, 도 7a를 참조하면, 평균 중량 손실은 14일 기간 동안 15mg이었다(약 8%). 이러한 중량 손실은 이식된 골 이식 물질의 경우와 같이 생리학적 환경에서 가속화될 수 있다. 생리학적 환경에서 이러한 향상된 중량 손실은 타액, 혈액 등과 같은 생리학적 유체의 존재 및 존재하는 미생물에 기인한다.
- [0106] 이제, 도 7b를 참조하면, 모셀이 배양된 용액의 pH는 1일 후 세포의 증식 및 분화에 유해한 환경이 아닌 4.5에서 거의 일정하게 유지되었다. 그것(pH)은 골 이식 물질의 적용을 위한 치유 또는 골 재생 과정을 방해하지 않는다.
- [0107] 이제, 도 7c를 참조하면, 1일 후 방출된 이온의 양은 14일 후의 양과 유사하게 유지되었다. 이는 동일한 물이 모셀과 접촉 유지되는 실험의 정적 특성에 기인할 수 있다. 칼슘(Ca) 및 인산염(P) 이온의 방출은 이러한 이온의 방출이 골 형성을 추가로 지지하는 아파타이트 유사 구조를 형성한다는 것이 문헌으로부터 공지되어 있기 때문에 우수한 경향으로서 관찰되었다.
- [0108] 실험에 기초하여, 중량 손실이 소결된 모셀의 분해를 나타내고, pH 변화가 이식된 부위의 치유 동안 전구체 세포에 임의의 악영향을 미치지 않을 수 있고, 또한 실험 개시시 P 및 Ca 이온의 방출은 치유 과정 동안 전구체 세포의 동원, 증식 및 분화에 바람직한 영향을 미칠 수 있다고 결론지어졌다.
- [0109] 실시예 7: 본 발명의 모셀의 벌크 밀도
- [0110] 골 이식 물질, 특히 다공성 골 이식 물질의 벌크 밀도가 중요하다. 높은 벌크 밀도는 낮은 다공성 또는 다공성 부재를 반영하는 반면, 저밀도는 높은 기공 용적 및 접근 가능한 표면적을 시사한다. 처리되지 않은 유리를 갖는 모셀의 벌크 밀도 비교는 전자 물질의 다공성 특성에 관한 표시를 제공한다.
- [0111] 간단하게, 유리 모셀은 전술한 바와 같이 제조하였다. 샘플의 벌크 밀도를 측정하고, 비교를 위해 시판되는 합성 골 이식 물질의 벌크 밀도도 또한 측정한다. 본 발명의 모셀은 원래 유리 및 시판되는 합성 골 이식 물질과 비교하여 낮은 벌크 밀도를 갖는다는 것을 알 수 있었다. 결과는 이하 표 4에 열거되어 있다:

표 4

[0112] 본 발명의 모셀, 유리 및 시판되는 합성 골 이식 물질 사이의 벌크 밀도 비교

샘플	벌크 밀도[g/mL]
PG*	1.442
유리	1.379
본 발명의 모셀	0.487
*시판되는 합성 골 이식 물질	

[0113] 실시예 8: 본 발명의 모셀의 시험관내 세포독성 (직접 접촉) 시험

[0114] 세포독성은 세포에 독성인 물질의 품질이다. 이는 물질의 생체적합성을 결정하기 위한 제1 단계이다. 이 시험은 세포가 본 발명의 제안된 물질의 존재하에 생존하고 증식하는지의 여부를 결정한다. 간단히, L929 포유동물 섬유아세포 세포를 96 웰 플레이트에서 성장시켰다. 하위 컨플루언시(80%)를 확인한 후, 이전에 멸균된 샘플 (열 멸균됨) 및 대조군을 3중 웰 각각의 중앙에 있는 세포층에 조심스럽게 위치시켰다. 24시간(5% CO₂ 및 > 90% 습도로 37°C에서 배양) 후, 플레이트를 일반적인 형태, 액포화, 분리, 세포 용해 및 막 완전성의 변화를 평가하기 위해 위상차 현미경으로 검사하였다. 현미경 검사 후, 음성 및 양성 대조군을 판으로부터 조심스럽게 제거하였다. 미립자 특성 때문에 시험 물질은 제거할 수 없었다. 20 μ l의 MTS 활성화 시약 용액을 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 와동시켜 염료를 혼합하고, 37°C에서 3시간 동안 암흑에서 배양했다. 흡광도는 490nm에서 측정하였고, 수득된 결과는 이하 표 5에 나타내었다:

표 5

<표 5a>

MTT 검정에 의한 세포독성 효과의 정량적 측정

MTT 검정에 의한 세포독성 효과의 정량적 측정	
물질	생존성[%]
PG*	100
본 발명의 모셀	100
음성 대조군	100
양성 대조군	32.3
*시판되는 합성 골 이식체	

<표 5b>

세포독성에 대한 반응성 등급

반응성 등급	
물질	반응성 등급
PG*	0
본 발명의 모셀	0
음성 대조군	0
양성 대조군	4
*시판되는 합성 골 이식체	
반응성 영역의 설명	
0= 반응성 없음	시험편 주위 또는 이하에 검출 가능한 영역 없음
1= 약간 반응성	시험편 하에 일부 잘못된형성되거나 변성된 세포
2= 완만한 반응성	시험편하의 면적으로 제한된 영역
3= 중간 반응성	시험편 크기를 최대 1cm로 연장하는 영역
4= 심한 반응성	시험편을 넘어 1cm 이상 연장되는 영역

[0115]

[0116] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 미립자는 인간 및 동물에 대한 임상적 적용을 위한 임의의 물리적 형태로 사용될 수 있고, 다공성 생체활성 유리 미립자를 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(락트산), 폴리글리콜산, 콜라겐, 텍스트란, 키토산 및 알기네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 중합체 물질과 혼합하여 수술 부위에 쉽게 적용될 수 있는 유동성 물질을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

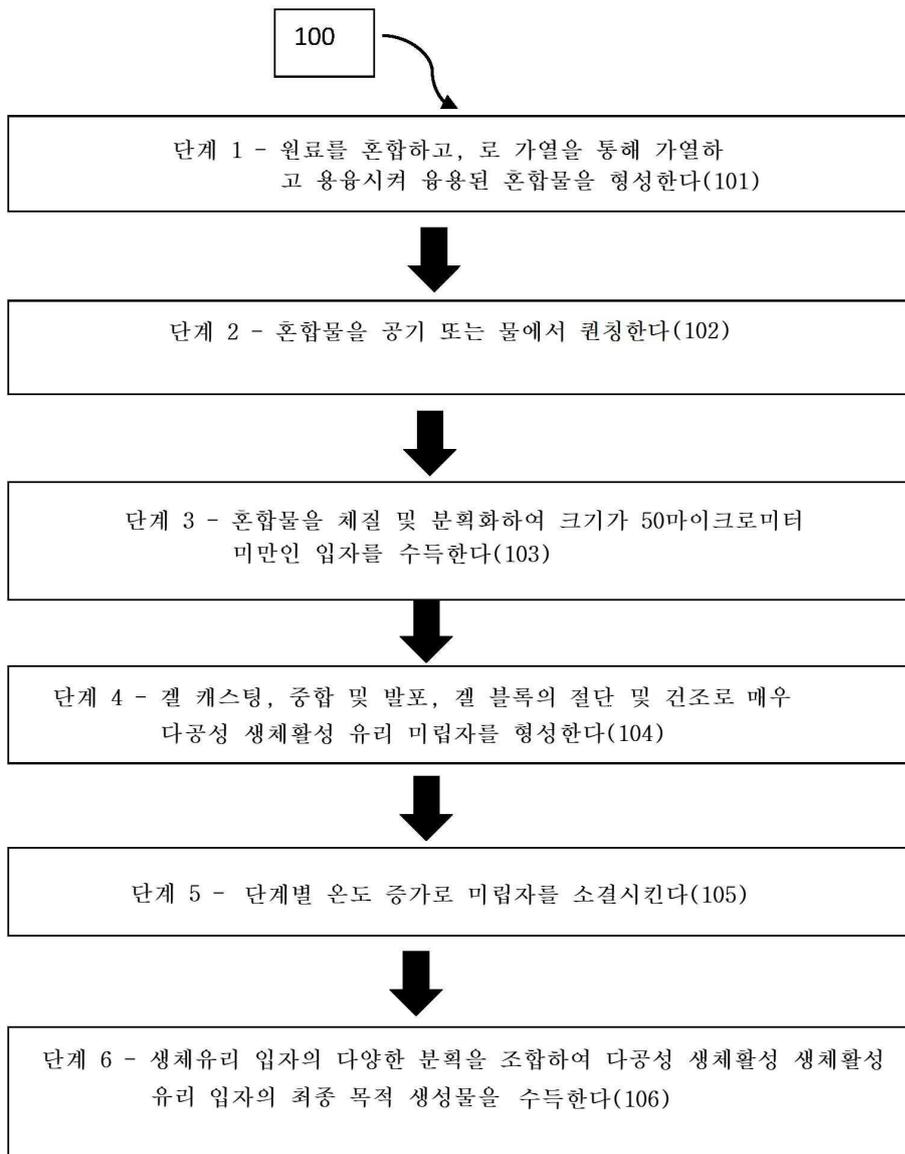
[0117] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 유리 모셀 또는

펠렛 자체가 아니라 복합체 형태에서만 다공성을 부여하는 폴라젠, PLLA 등과 같은 임의의 인공 다공성 형성제를 함유하지 않는다.

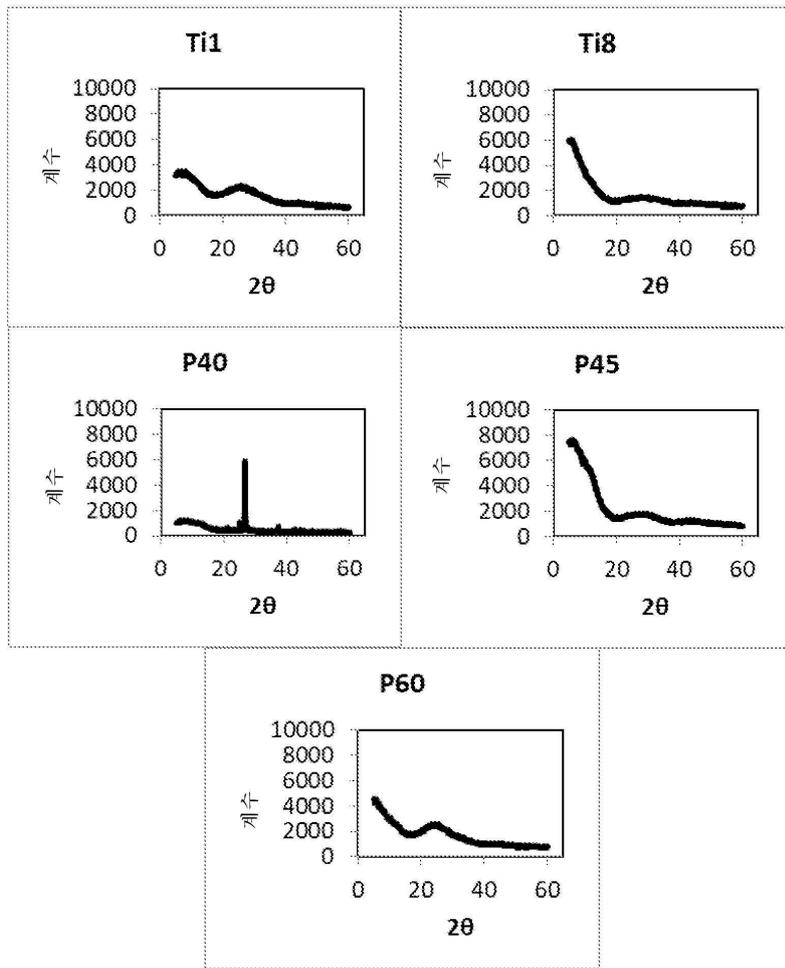
- [0118] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 천연 조직의 재생을 위한 3차원(3D) 구조를 제공할 뿐만 아니라 점차적으로 분해되고, 결국 천연 골 조직에 의해 완전히 대체되는 스캐폴드를 포함할 수 있다. 골 이식을 위한 추정된 골 재생 시간은 1개월 내지 6개월 범위내일 수 있다.
- [0119] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 벌크 물질의 더 빠르거나 더 느린 분해뿐만 아니라 더 빠르거나 더 느린 방출을 허용할 수 있고, 즉 혼합물의 특정 1차 또는 2차 성분의 제어 방출을 촉진시킬 수 있다.
- [0120] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 소결된 생성물의 경우 결정화의 회피를 허용할 수 있고, 따라서 유리 모셀 또는 펠렛이 결정화된 유리보다 더 생체활성인 무정형으로 잔류하기 때문에 본 발명의 균일한 적용을 도울 수 있다.
- [0121] 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 구리, 갈륨, 은 또는 이들의 임의의 조합의 이온을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는 모셀 또는 펠렛의 조성물의 일부를 형성하는 항균 이온의 방출을 통해 항균 특성을 제공할 수 있다.
- [0122] 또 하나의 구현예에서, 본 발명은 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛을 포함하는 다공성, 생체활성 및 생체적합성 물질을 위한 조성물에 관한 것으로서, 상기 생체활성 유리 및 유리 세라믹 모셀 또는 펠렛은 모셀 또는 펠렛의 조성물의 일부를 형성하는 혈관신생을 유도하고 코발트를 포함할 수 있는 이온의 방출을 통해 혈관신생 특성을 제공할 수 있다.
- [0123] 상기 설명은 예시적인 것으로 해석되어야 하고, 임의의 제한적인 의미로 해석되어서는 안된다. 당업자는 특정 변형이 본 개시의 범위 내에 있을 수 있음을 이해할 것이다.

도면

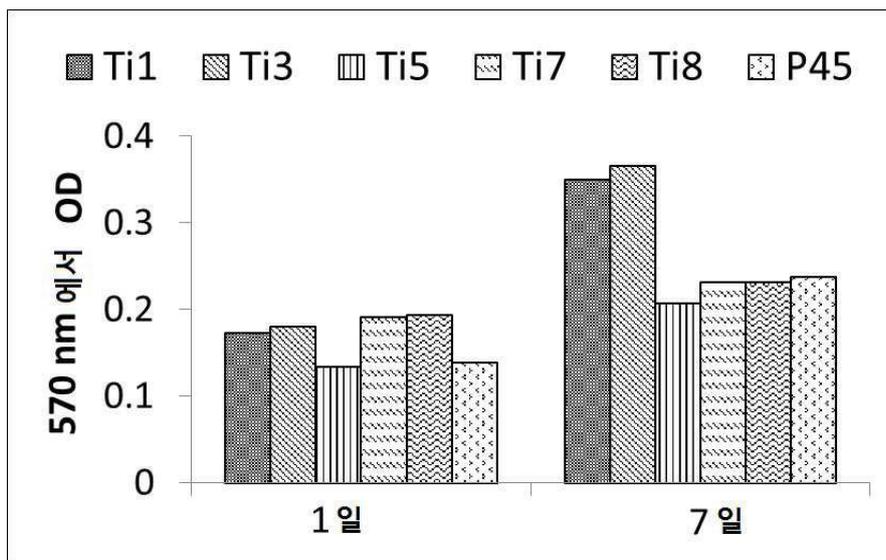
도면1



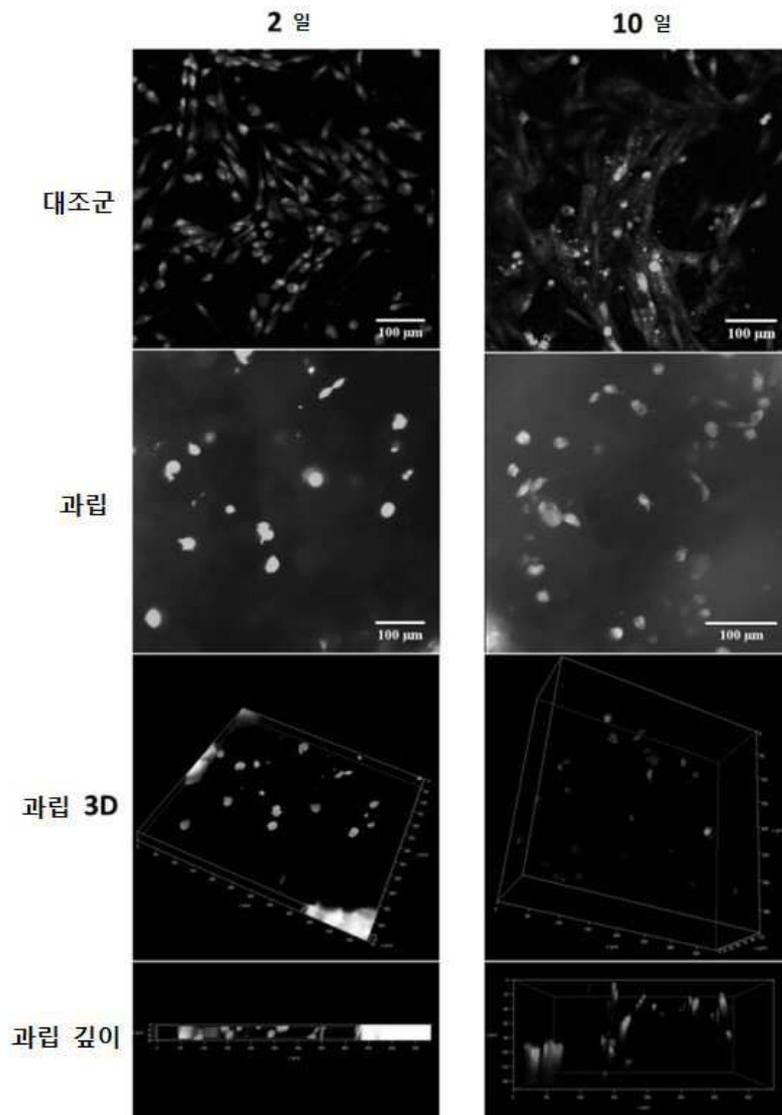
도면2



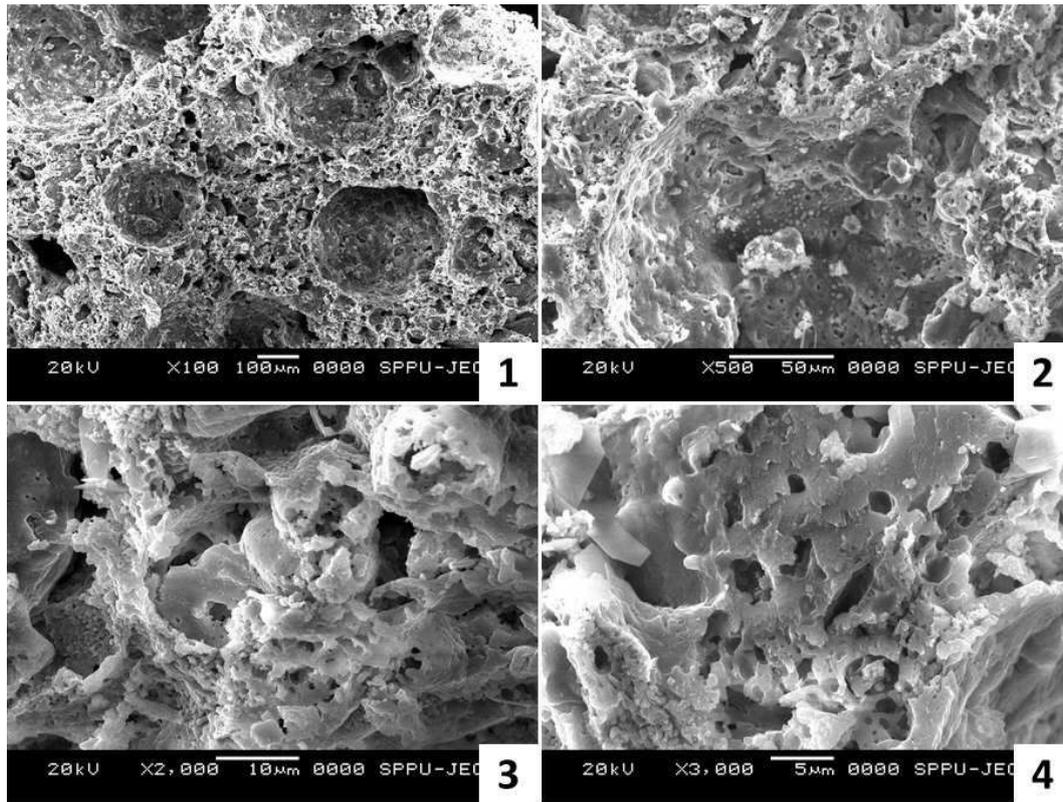
도면3



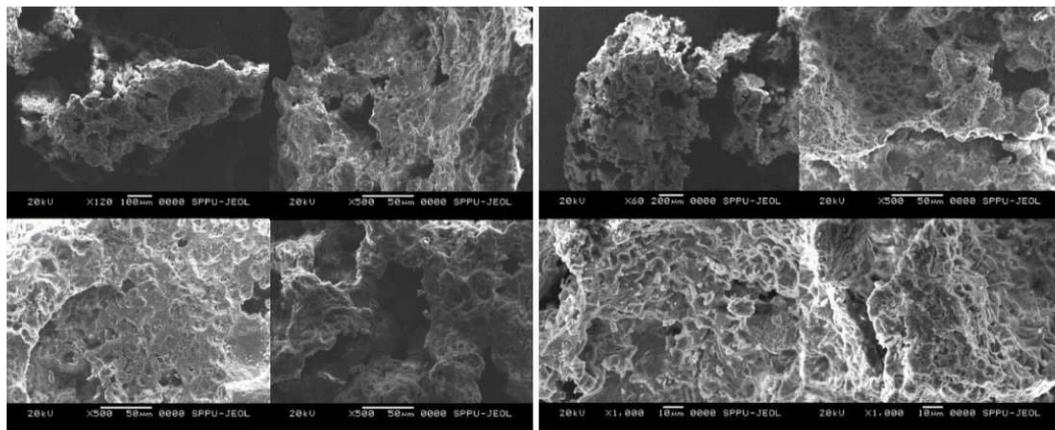
도면4



도면5a



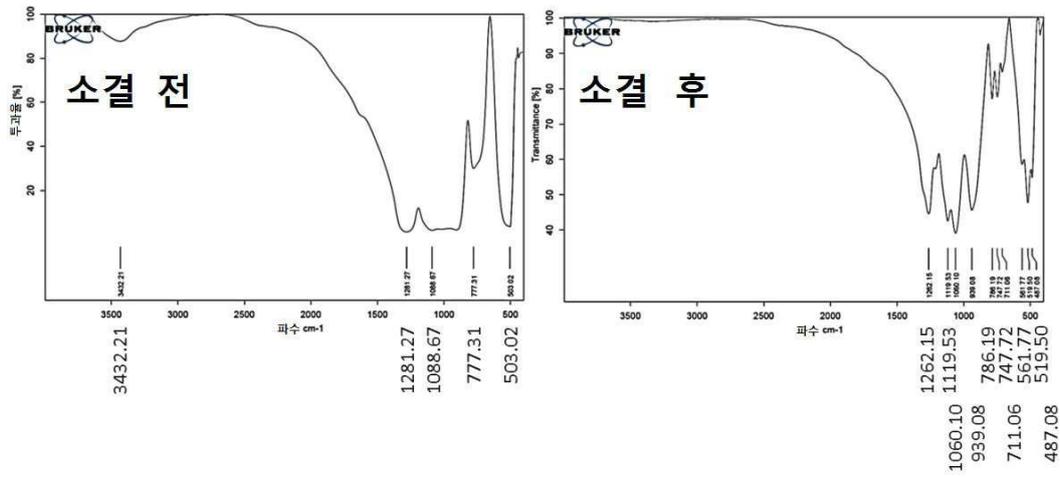
도면5b



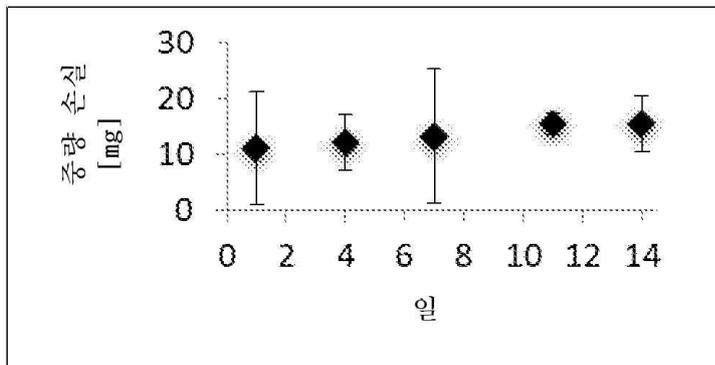
200 – 400 μm

400 – 800 μm

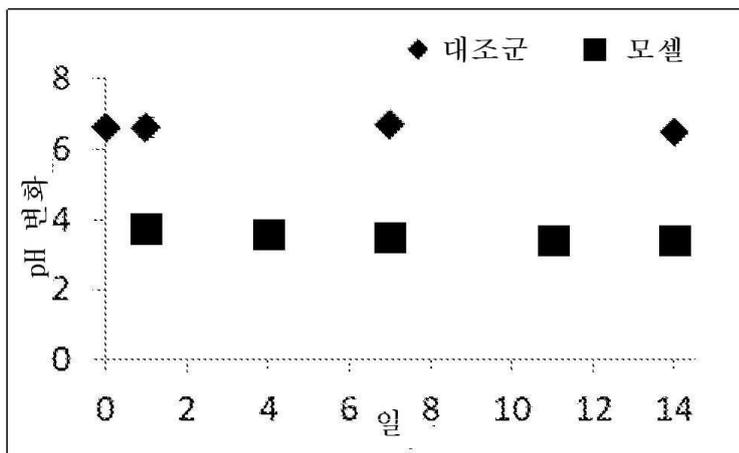
도면6



도면7a



도면7b



도면7c

