



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월28일
(11) 등록번호 10-2281485
(24) 등록일자 2021년07월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/42 (2006.01) A61F 2/28 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01) A61L 27/46 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/425 (2013.01)
A61F 2/28 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0073040
(22) 출원일자 2019년06월19일
심사청구일자 2019년06월19일
(65) 공개번호 10-2020-0145896
(43) 공개일자 2020년12월31일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100030007 A*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
주식회사 오세인
강원도 원주시 흥업면 한라대길 28, 203호(한라대학교 창업보육센터)
(72) 발명자
박경준
경기도 고양시 일산동구 호수로 340-11 820호 (백석동, 밀레니엄리젠시오피스텔)
박정민
강원도 원주시 서원대로 308, 202동 1503호
(74) 대리인
특허법인 이노

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 이수희

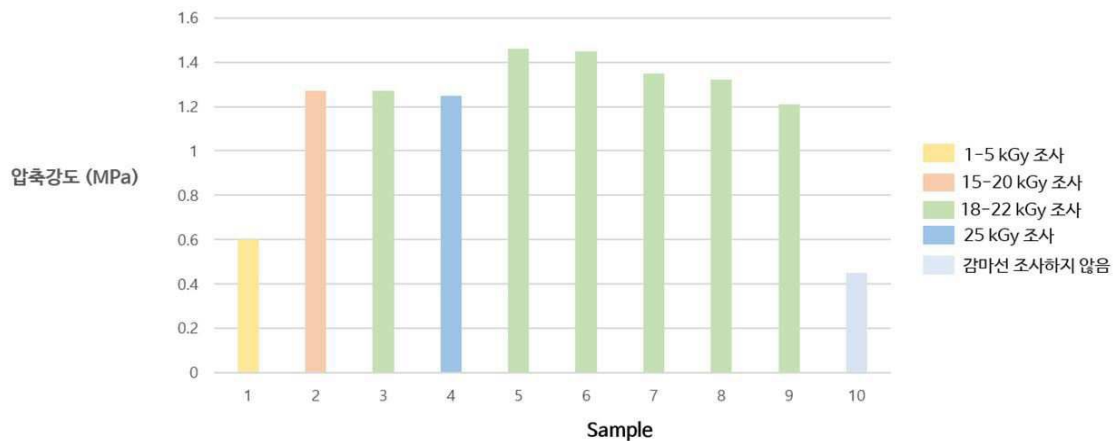
(54) 발명의 명칭 시안화아크릴레이트의 점도 변화에 따른 물성변화를 통한 골대체용 복합재료의 제조방법 및 그것의 조성물

(57) 요약

본 발명은 시안화아크릴레이트의 점도 변화에 따른 물성변화를 통한 골대체용 복합재료의 제조방법에 관한 것으로서,

골전도성을 갖는 과립, 분말형의 무기재료를 제조하는 무기재료 제조단계와; 유기 및 무기재료를 혼합한 페이스 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



트(A)를 제조하는 이식성분 혼합단계; 시안화아크릴레이트계 접착성분에 감마선 조사를 통해 중합속도를 제어하여 제조하는 접착성분 혼합단계; 상기 과립, 분말형의 무기재료와 상기 페이스트(A)를 혼합하여 유기재료와 무기 재료를 포함하는 복합재료를 제조하는 복합재료 제조단계; 및 상기 복합재료에 상기 접착성분을 혼합하는 골대체 물 제조단계를 포함함으로써;

상기 복합재료의 접착강도 및 압축강도가 향상되므로 상기 환자의 통증을 줄일 수 있음은 물론 상기 환자의 회복에 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 상기 복합재료에 포함되는 상기 무기재료 및 상기 유기재료가 갖는 장점을 극대화할 수 있어 상기 의료용 복합재료로서 활용범위가 넓어진다.

(52) CPC특허분류

- A61L 24/046** (2013.01)
- A61L 27/46** (2013.01)
- A61L 27/50** (2013.01)
- A61F 2002/2835** (2013.01)
- A61L 2430/02** (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

- F. Guarino et al., "Compilation of radiation damage test date", CERN(2001), pp.1-121*
- CN104399113 B*
- KR100650453 B1
- US20110283662 A1
- W02009155589 A2
- KR100146409 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

골대체용 복합재료의 조성물로서,

상기 복합재료의 전체조성물 100중량부에 대해, 2-옥틸시아노아크릴레이트 13.9±3 중량부 - 노말부틸시아노아크릴레이트 1.5±1 중량부 - β-트리칼슘포스페이트 10.3±2 중량부 - 칼슘 설레이트 반수화물 5.1±1 중량부 - 바이페이지 칼슘 포스페이트 25.6±3 중량부 - 모노칼슘포스페이트 10.3±2 중량부 - 염화나트륨 7.7±2 중량부 - 비스무스 옥사이드 7.7±2 중량부 - 솔비톨 용액 17.9±3 중량부인 것을 특징으로 하는 골대체용 복합재료의 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 골대체용 복합재료에 접착성분으로 첨가하는 시안화아크릴레이트에 관한 것으로, 특히 상기 시안화아크릴레이트에 감마선을 조사하여 점성을 변화시킨 후, 이를 이식성분과 혼합하여 상기 복합재료의 접착강도 및 압축강도를 향상시킬 수 있도록 한, 시안화아크릴레이트의 점도 변화에 따른 물성변화를 통한 골대체용 복합재료의 제조방법 및 그것의 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일반적으로, 의료용 조직 접착제는 상처 봉합에 매우 편리하고 유용한 방법이다. 상처 부위에 적용이 간편하고 봉합사나 스테이플러와 비교하여 이차적인 상처가 적고, 통증이 적으며, 봉합사 등의 제거가 필요하지 않고, 외관상으로도 눈에 띄지 않아 상처 봉합에 많이 사용된다.

[0003] 상기 현재 상용화된 몇 종류의 접착제가 있는데, 이들을 원재료에 따라 자연물 접착제(natural adhesive), 합성 접착제(synthetic adhesive), 반합성 접착제(semi-synthetic adhesive)로 구분한다.

[0004] 먼저, 상기 자연물 접착제의 대표적인 예는 피브린 글루, 콜라겐 접착제 등이 있는데, 몇 가지 용도에 매우 효과적이거나, 자가조직 물질로 이루어져 있어서 가격이 비싸고 공급량이 한정돼 있다.

[0005] 피브린 글루는 비교적 약한 인장강도와 접착 강도를 보이며, 시술 전에 사전 준비과정의 필요하다는 단점이 있다. 피브린 글루는 트롬빈(thrombin)과 피브리노겐(fibrinogen)으로 이루어져 있는데, 인간 혈액에서 추출하기 때문에 정확한 스크리닝이 이루어지지 않으면 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV), 간

염(hepatitis) 등의 바이러스에 감염될 위험이 있다.

- [0006] 이와 같이 일반적으로 자연물 접착제는 가격이 비싸고, 종종 낮은 기계적 강도와 조직 접착력을 보이며, 대부분 단백질 추출물로 이루어져 있기 때문에 잠재적으로 면역 반응을 일으킬 위험이 있다.
- [0007] 한편, 반합성 및 합성 접착제도 최근 몇 십 년 간 활발히 상품으로 개발되어 왔으며, 젤라틴-레졸시놀-포름알데하이드(gelatinresorcinol-formaldehyde, GRF), 우레탄 프리폴리머(urethane prepolymer)등을 포함한다. 이 접착제들은 일반적으로 생체흡수가 잘 되지 않으며, 세포독성이 비교적 높으며(다시 말해, 생체 적합성이 낮으며), 수분이 많은 표면에 접착력이 낮다.
- [0008] 젤라틴-레졸시놀-포름알데하이드 접착제의 경우, 포름알데하이드, 방향성 다이아민(aromatic diamine) 등이 분해물질로 방출되어 만성염증이나 암을 유발할 가능성이 있다.
- [0009] 비방향족 우레탄 프리폴리머는 비교적 높은 접착력을 가지나 가교 시간이 대체로 길어 짧은 시간 안에 접착력을 가지는 용도로는 사용하기 어렵다. 시안화아크릴레이트는 합성 접착제 중 가장 많이 제품으로 개발되었다.
- [0010] 시안화아크릴레이트(Cyanoacrylate)는 순간접착제로 많이 사용되는 액상의 물질이며 물이나 아미드기 등과 같은 약염기성 물질에 의해 급격한 이온반응을 거쳐 중합이 이루어지며 습기가 존재하는 상황에서도 경화되는 분해형 고분자로서, 의료용 접착제로 그 응용성이 확대되고 있는바, 시안화아크릴레이트를 기질로하는 연조직 접착제는 Histoacryl(n-butyl-2-cyanoacrylate), Dermabond(octyl-cyanoacrylate), Traumaseal, GluStitch 등과 같이 종류가 다양하고, 미국 FDA에서 승인을 받아 그 사용 용도가 점점 증가하고 있는 추세로써 현재 생 분해 속도가 느린 butyl-, octyl cyanoacrylate 등이 의료용으로 사용되고 있다.
- [0011] 시안화아크릴레이트 장점은 실온 조건에서 중합되며, 이에 열이나 촉매, 압력을 가하지 않아도 중합이 이루어지며, 수분이 있는 조건에서도 중합이 가능하다는 점이나, 종래에는 시안화아크릴레이트가 일반 무기재료와 접촉 시 순식간에 중합이 진행되어 경화반응을 제어할 수 없다는 문제점이 있으므로 약염기인 무기재료의 표면 특성으로 인해 중합 반응이 급속하게 일어나는 것이다.
- [0012] 시안화아크릴레이트의 점도는 매우 낮기 때문에 뼈와 같이 치밀하지 않은 조직과의 접착시 생기는 문제를 해소하기 위하여 고분자를 첨가하지만 이는 접착력 등 물성을 감소시키고, 순수 시안화아크릴레이트의 경우 높은 반응열로 인해 세포를 괴사시키는 우려도 배제할 수 없는 문제점을 갖고 있었다.
- [0013] 한편, 뼈는 노화 및 다른 생리적인 이유로 손상되거나 여러 가지 사고로 손상될 수 있으며, 손상된 뼈의 이식에는 환자 자신의 조직을 이식하는 방법(자가골 이식), 타인(동종골)이나 동물(이종골)의 뼈를 이식하는 방법 등이 있다.
- [0014] 골 대체재는 생체 조직과의 적합성이 높아야 하고, 사용 양이 제한 받지 않아야 하며, 형태의 부여가 용이해야 하고, 부여한 형태가 장기간 변화되지 않아야 하고 생체 조직에 의해 대체되거나 조직이 자라 들어오는데 장애가 없어야 되는 등의 요구 조건을 충분히 만족시킬 만한 재료가 아직은 없는 실정이다.
- [0015] 합성골(alloplastic bone, synthetic bone)의 연구가 진행됨에 따라 금속, 유기물, 세라믹 등 모든 재료 분야를 총망라하며 연구가 진행되고 있는바, Brown 등은 무기 재료 중 흡수성인 다공성 하이드록시-아파타이트(hydroxy-apatite, 이하 HA)를 연구하였으며, Wolfe는 베타-트리칼슘 포스페이트(β -tricalciumphosphate, 이하 β -TCP)가 자연골의 무기성분과 구조가 유사하기 때문에 서서히 분해되어 신생골로 대체된다고 발표하였고, Chow 등은 β -TCP의 골전도성에 대해 보고한 바 있으며 그 외에도 Posset 등은 테트라칼슘 포스페이트(tetracalcium phosphate)를, Frankenburg 등은 칼슘 포스페이트 시멘트(calcium phosphate cement) 등에 대한 연구를 보고한 바 있다.
- [0016] 그러나 현재까지 제시된 기술은 아직까지도 여러 부분에서 한계에 부딪치고 있으며, 현재 사용되는 합성 골은 칼슘 설페이트(calcium sulfate)계 및 칼슘 포스페이트(calcium phosphate)계가 대부분으로 칼슘 포스페이트는 천연 뼈 조성과의 유사성 및 뛰어난 뼈 전도성(osteoconductivity) 때문에, 골 대체재로서 상당한 관심을 관심을 받고 있다.
- [0017] 무기재료의 단독이 아닌 여러 가지의 무기재료를 혼합한 골 시멘트의 형태로 만드는 연구도 있는 바, 이는 분말 형태가 아닌 점도를 갖는 재료로 초기 유동성을 막고, 어느 정도의 형태를 유지한다는 면에서 좋은 아이디어로 판단되지만, 이들 재료 대부분이 분말로 공급되거나, 형태를 부여하는 경우 강도가 약하고 그 형태가 오랫동안 유지되기 어려운 문제점 등으로 만족한 결과를 기대하기 어렵다.

[0018] 상기 골 재생용 생체 세라믹 재료는 골 유도성이 아닌 골 전도성 재료이기 때문에 골 조직이 재료 내부로 성장되어 들어올 수 있는 적당한 크기의 연결된 기공을 갖는 다공체로 사용되는 구성이 바람직하며, 신생골의 성장 속도와 유사한 생분해 속도를 가져야하는 물성이 요구되고 있는 성질이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0019] (특허문헌 0001) KR 10-1201984(B1)(등록일 : 2012.11.09.자)
- (특허문헌 0002) KR 10-2016-0065891(A)(공개일 : 2016.06.09.자)
- (특허문헌 0003) KR 10-2018-0124358(A)(공개일 : 2018.11.21.)
- (특허문헌 0004) KR 10-2015-0004820(A)(공개일 : 2015.01.13.)
- (특허문헌 0005) KR 10-1626941(B1)(등록일 : 2016.05.27.)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0020] 이에, 본 발명은 상기한 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 상기 시안화아크릴레이트에 감마선을 조사하여 중합 속도의 제어를 통해 점성을 변화시킨 후, 이를 이식성분과 혼합하여 상기 복합재료의 접착강도 및 압축강도를 향상시킬 수 있는, 시안화아크릴레이트의 점도 변화에 따른 물성변화를 통한 골대체용 복합재료의 제조방법 및 그것의 조성물을 제공하는 데에 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0021] 상기한 목적을 해결하기 위한 본 발명의 제조방법은; 골전도성을 갖는 과립, 분말형의 무기재료를 제조하는 무기재료 제조단계와; 유기 및 무기재료를 혼합한 페이스트(A)를 제조하는 이식성분 혼합단계; 시안화아크릴레이트계 접착성분에 감마선 조사를 통해 중합속도를 제어하여 제조하는 접착성분 혼합단계; 상기 과립, 분말형의 무기재료와 상기 페이스트(A)를 혼합하여 유기재료와 무기재료를 포함하는 복합재료를 제조하는 복합재료 제조 단계; 및 상기 복합재료에 상기 접착성분을 혼합하는 골대체물 제조단계를 포함한다.

[0022] 상기한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 조성물은, 복합재료의 전체조성물 100중량부에 대해, 2-옥틸시아노아크릴레이트(2-OCA) 13.9±3 중량부 - 노말부틸시아노아크릴레이트(n-BCA) 1.5±1 중량부 - β-트리칼슘포스페이트(β-Tricalcium Phosphate) 10.3±2 중량부 - 칼슘 설레이트 반수화물(Calcium Sulfate Hemihydrate) 5.1±1중량부 - 바이페이즈 칼슘 포스페이트(Biphasic Calcium Phosphate) 25.6±3중량부 - 모노칼슘포스페이트(Monocalcium phosphate) 10.3±2중량부 - 염화나트륨(Sodium chloride) 7.7±2 중량부 - 비스무스 옥사이드(Bismuth Oxide) 7.7±2 중량부 - 솔비톨(Sorbitol F Solution) 17.9±3 중량부인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0023] 이상과 같이, 본 발명은 적어도 다음의 효과를 포함한다.

- [0024] 첫째, 상기 시안화아크릴레이트계 물질에 감마선을 조사하여 점도를 조절한 후 이를 이식성분에 혼합하여 상기 골대체용 복합재료를 제조함으로써, 상기 복합재료의 접착강도 및 압축강도가 향상되고, 이로 인해 상기 환자의 통증을 줄일 수 있음은 물론 상기 환자의 회복에 도움을 줄 수 있다.
- [0025] 둘째, 상기 시안화아크릴레이트계 물질의 물성변화에 의해 형상유지 및 접착성 향상은 물론 신생 뼈에 대한 골 유도성 및 골전도성을 증가시킴으로써, 상기 복합재료에 포함되는 상기 무기재료 및 상기 유기재료가 갖는 장점을 극대화할 수 있어 상기 의료용 복합재료로서 활용범위가 넓어진다.
- [0026] 즉, 상기 시안화아크릴레이트계 접착성분이 갖는 장점에 의해, 상기 뼈결합 충진을 위한 골대체재 매식시술 시 또는 상기 매식시술 전 재료성형에 따른 용이성이 향상되어 상기 복합재료의 보급화가 가능해진다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 본 발명에 따른 복합재료의 초기압축강도의 변화량을 나타낸 그래프,
- 도 2a 내지 2b는 본 발명에 복합재료의 점주도의 변화량을 나타낸 사진,
- 도 3a 내지 3g는 본 발명에 따른 복합재료의 온도변화에 따른 변형여부를 나타낸 NMR이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 먼저, 본 발명의 기술사상이 구체적으로 구현되는 실시양태를 하기의 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명하기로 하나 이들 실시예는 단지 본 발명의 현실 적용 가능성을 설명하기 위한 예시에 불과한 것이므로, 본 발명의 권리범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않음은 당연하다 할 것이다.
- [0029] 이하, 본 발명에 따른 실시 예를 설명한다.
- [0030] 도 1 내지 3에서와 같이, 본 발명은 골전도성을 갖는 과립, 분말형의 무기재료를 제조하는 무기재료 제조단계와; 유기 및 무기재료를 혼합한 페이스트(A)를 제조하는 이식성분 혼합단계; 시안화아크릴레이트계 접착성분에 감마선 조사를 통해 중합속도를 제어하여 제조하는 접착성분 혼합단계; 상기 과립, 분말형의 무기재료와 상기 페이스트(A)를 혼합하여 유기재료와 무기재료를 포함하는 복합재료를 제조하는 복합재료 제조단계; 및 상기 복합재료에 상기 접착성분을 혼합하는 골대체물 제조단계를 포함한다.
- [0031] 먼저, 본 발명에 따른 의료용 복합재료의 필수구성요소로서 혼합되는 원료명 및 제조회사는 표 1과 같이 요약할 수 있다.

표 1

[0032]	사용원료명	제조회사
①	2-옥틸시아노아크릴레이트(2-OCA)	Glustitch INC. (CAS No. : 133978-15-1),
②	노말부틸시아노아크릴레이트(n-BCA)	Glustitch INC. (CAS No. : 6606-65-1)
③	베타-트리칼슘포스페이트(β -Tricalcium Phosphate)	HIMED (CAS NO. : 7758-87-4)
④	모노칼슘포스페이트(Monocalcium phosphite)	HIMED (CAS NO. : 7758-23-8)
⑤	염화나트륨(Sodium chloride)	Acros Organics (CAS NO. : 7647-14-5)
⑥	솔비톨(Sorbitol F Solution)	Sigma Aldrich (CAS NO. : 50-70-4)
⑦	칼슘 설페이트 반수화물(Calcium Sulfate Hemihydrate)	Acros Organics (CAS NO. : 10034-76-1)
⑧	비스무스 옥사이드(Bismuth Oxide)	Sigma Aldrich(CAS No. : 1304-76-3)

- [0033] 표 1에서 상기 시안화아크릴레이트계 물질인 상기 2-OCA 또는 상기 n-BCA의 성분을 "접착성분"이라고 칭하고, 상기 2-OCA 및 상기 n-BCA를 제외한 나머지의 성분을 "이식성분"이라고 칭하기로 한다.
- [0034] 특히, 상기 접착성분과 상기 이식성분을 대략 1 : 7의 중량비로 혼합한 물질을 "복합재료"라고 칭하기로 한다.
- [0035] 이하, 상기 복합재료의 제조방법을 각 단계별로 설명한다.
- [0036] (1) 무기재료 제조단계
- [0037] 본 발명에 따른 무기재료 제조단계는 이후에 설명하게 되는 β -트리칼슘포스페이트(β -Tricalcium Phosphate)를 포함한 각종 무기재료를 적정한 크기로 분쇄하여 과립, 분말형으로 제조하는 단계를 의미한다.
- [0038] (2) 접착성분 혼합단계
- [0039] 본 발명에 따른 상기 접착성분을 구성함에 있어서, 상기 시안화아크릴레이트계 물질인 상기 2-OCA 및 상기 n-BCA를 적절한 혼합비를 혼합하여 혼합물을 제조한 후 상기 혼합물에 감마선을 조사하였다.
- [0040] 표 2에서와 같이, 상기 복합재료에 일정량 첨가되는 상기 접착성분으로 인해 어떠한 변화가 일어나는지를 확인하기 위해, 상기 2-OCA 및 상기 n-BCA의 혼합물에 상기 감마선을 조사하였다.
- [0041] 상기 2-OCA 및 상기 n-BCA의 혼합비는 100 : 0 내지 50 : 50로 조정하였으며, 상기 감마선의 조사강도는 1 -

40kGy로 조정하였다,

[0042] 표 2와 같은 함량비를 갖는 상기 접착성분의 접착성능을 확인하기 위해 점주도 실험을 수행하였으며, 그 결과는 표 3과 같다.

표 2

[0043]

샘플	시안화아크릴레이트		비율	감마선 조사량
	2-OCA(g)	n-BCA(g)	2-OCA : n-BCA	
1	100	0	100 : 0	1 - 5 kGy
2	100	0	100 : 0	15 - 20 kGy
3	100	0	100 : 0	18 - 22 kGy
4	100	0	100 : 0	25 - 40 kGy
5	90	10	90 : 10	18 - 22 kGy
6	80	20	80 : 20	18 - 22 kGy
7	70	30	70 : 30	18 - 22 kGy
8	60	40	60 : 40	18 - 22 kGy
9	50	50	50 : 50	18 - 22 kGy

[0044]

상기 접착성분의 점주도 실험을 다음과 같이 진행하였다.

[0045]

① 슬라이드 글라스에 감마선 조사를 통해 제조된 시안화아크릴레이트계 접착성분을 한 방울 떨어뜨린다.(측정 환경 : 25℃, 40% 상대습도 환경)

[0046]

② 슬라이드 글라스에 떨어진 접착성분의 지름을 측정한다.(지름의 측정은 버니어캘리퍼스(FUSO, 300mm)를 이용하여 측정한다)

[0047]

③ 상기 시안화아크릴레이트계 접착성분의 흐름성이 좋을수록 지름의 결과가 크게 나타나는 특징이 있으며, 상기 접착성분의 흐름성은 도 2a 및 도 2b의 지름의 측정 모습을 통해 명확하게 확인할 수 있다.

[0048]

상기 샘플 1에서와 같이, 상기 2-OCA와 상기 n-BCA를 100 : 0의 중량비로 혼합한 후, 상기 감마선을 1 - 5 kGy 강도로 조사하는 경우 상기 지름이 1.0cm를 유지하였다. 상기 샘플 2 내지 샘플 5에서와 같이 상기 2-OCA와 상기 n-BCA를 100 : 0의 중량비로 혼합한 후, 상기 감마선을 15 - 25 kGy 강도로 조사하는 경우 상기 지름이 0.8 cm 내지 0.9cm를 유지하였다.

표 3

[0049]

샘플	비율	감마선 조사량	지름
	2-OCA : n-BCA		
1	100 : 0	1 - 5 kGy	1.0 cm
2	100 : 0	15 - 20 kGy	0.9 cm
3	100 : 0	18 - 22 kGy	0.9 cm
4	100 : 0	25 kGy	0.8 cm
5	90 : 10	18 - 22 kGy	0.6 cm
6	80 : 20	18 - 22 kGy	0.8 cm
7	70 : 30	18 - 22 kGy	0.8 cm
8	60 : 40	18 - 22 kGy	0.9 cm
9	50 : 50	18 - 22 kGy	0.9 cm

[0050]

상기 샘플 6 내지 샘플 10에서와 같이, 상기 2-OCA와 상기 n-BCA의 비율을 조정하면서 상기 감마선을 18 - 22 kGy의 강도로 조사하는 경우, 상기 지름이 0.8cm 내지 0.9cm를 유지하였다.

[0051]

즉, 상기 시안화아크릴레이트계 접착성분인 상기 2-OCA 또는 상기 n-BCA 중 어느 하나 또는 이들을 혼합한 후 상기 감마선을 조사하는 경우, 상기 접착성분의 지름이 0.8 내지 1.0 cm로서 흐름성이 매우 양호하였다.

[0052]

특히, 상기 2-OCA와 상기 n-BCA의 혼합비와는 무관하게 상기 감마선을 조사하는 경우 상기 접착성분의 흐름성이 양호하였으며, 상기 감마선이 상기 접착성분의 흐름성을 향상시키는 핵심원인임을 알 수 있었다.

[0053] (3) 이식성분 혼합단계

[0054] 먼저, 본 발명에 따른 상기 이식성분을 구성함에 있어서, 상기 시안화아크릴레이트계 접착성분과의 반응성이 우수한 것으로 알려진 표 4에서와 같은 유기재료 및 무기재료를 이용하여 상기 이식성분을 제조하였다.

[0055] 표 4에서와 같이 상기 이식성분의 상기 무기재료는 상기 β-트리칼슘포스페이트와 칼슘 설페이트 반수화물과 바이페이즈 칼슘 포스페이트와 모노칼슘포스페이트와 염화나트륨과 비스무스 옥사이드이고, 상기 이식성분의 유기재료는 솔비톨용액이다.

표 4

		복합재료	중량부
접착 성분	유기재료	2-옥틸시아노아크릴레이트(2-OCA)	13.9±3 중량부
		노말부틸시아노아크릴레이트 (n-BCA)	1.5±1 중량부
이식 성분	무기재료	β-트리칼슘포스페이트(β-Tricalcium Phosphate)	10.3±2 중량부
		칼슘 설페이트 반수화물(Calcium Sulfate Hemihydrate)	5.1±1 중량부
		바이페이즈 칼슘 포스페이트(Biphasic Calcium Phosphate)	25.6±3 중량부
		모노칼슘포스페이트(Monocalcium phosphate)	10.3±2 중량부
		염화나트륨(Sodium chloride)	7.7±2 중량부
		비스무스 옥사이드(Bismuth Oxide)	7.7±2 중량부
	유기재료	솔비톨(Sorbitol F Solution)	17.9±3 중량부

[0057] 상기 이식성분의 경우, 골전도성을 갖는 과립, 분말형의 무기재료를 제조하는 단계와; 골전도성, 다공성, 방사선 불투과성도 등을 높이기 위한 유기 및 무기재료를 혼합한 페이스트(A)를 제조하는 이식성분 혼합단계를 통해 제조된다.

[0058] 본 발명에서는 상기 이식성분을 구성함에 있어서, 상기 천연 뼈 조성과의 유사성 및 뼈 전도성이 우수한 상기 칼슘 포스페이트 및 상기 칼슘 설페이트를 주성분으로 사용하였으며, 상기 주성분을 전체 100중량부에 대해 50 중량부 내외로 첨가하는 경우 뼈 전도성이 우수한 것으로 확인되었다.

[0059] 특히, 상기 이식성분인 상기 β-트리칼슘포스페이트, 상기 칼슘 설페이트 반수화물, 상기 바이페이즈 칼슘 포스페이트, 상기 모노칼슘포스페이트 중 적어도 어느 하나와 상기 접착성분을 규정비율로 혼합하는 경우, 상기 이식성분과 상기 접착성분과의 반응성이 매우 우수함을 알 수 있었다.

[0060] 표 4의 상기 염화나트륨과 상기 비스무스 옥사이드 및 상기 솔비톨은 상기 이식성분의 보조성분으로 첨가한 것으로서, 상기 이식성분의 조건에 따라 다양한 함량으로 첨가할 수 있으므로 이에 대한 설명은 생략한다.

[0061] (4) 복합재료 제조단계

[0062] 본 발명에 따른 상기 복합재료를 구성함에 있어서, 상기 접착성분 및 상기 이식성분은 다음과 같은 함량비로 혼합하였다.

[0063] 본 발명에 따른 복합재료는 상기 복합재료 조성물 100중량부에 대해, 2-옥틸시아노아크릴레이트 13.9±3 중량부, 노말부틸시아노아크릴레이트(n-BCA) 1.5±1 중량부, β-트리칼슘포스페이트 10.3±2 중량부, 칼슘 설페이트 반수화물 5.1±1 중량부, 바이페이즈 칼슘 포스페이트 25.6±3 중량부, 모노칼슘포스페이트 10.3±2 중량부, 염화나트륨 7.7±2 중량부, 비스무스 옥사이드 7.7±2 중량부, 솔비톨 17.9±3 중량부를 혼합하여 제조하였다.

표 5

샘플	비율	감마선 조사량	초기압축강도 (MPa)
	2-OCA : n-BCA		
1	100 : 0	1 - 5 kGy	0.6
2	100 : 0	15 - 20 kGy	1.27
3	100 : 0	18 - 22 kGy	1.27
4	100 : 0	25 - 40 kGy	1.25
5	90 : 10	18 - 22 kGy	1.46
6	80 : 20	18 - 22 kGy	1.45
7	70 : 30	18 - 22 kGy	1.35
8	60 : 40	18 - 22 kGy	1.32

9	50 : 50	18 - 22 kGy	1.21
10	100 : 00	감마선 조사하지 않음	0.5

- [0065] 표 3에서와 같은 감마선 조사를 통해 제조된 접착성분(2-OCA + n-BCA)과 표 4에서와 같은 함량비를 갖는 이식성분(무기재료 + 유기재료)을 규정의 함량비로 혼합하여 상기 복합재료를 제조하였다.
- [0066] 상기 접착성분과 상기 이식성분은 상기 전체 복합재료 100 중량부에 대해 대략 1 : 7의 비율로 혼합함이 바람직하다.
- [0067] 상기 복합재료가 의료용으로 적합한지의 여부를 확인하기 위해, 상기 복합재료의 초기압축강도 및 중합반응을 각각 실험하여 상기 복합재료의 물성을 확인하였으며, 그 결과는 다음과 같이 요약할 수 있다.
- [0068] 1) 복합재료의 압축강도 실험
- [0069] ① 테프론 재질의 틀에 복합재료를 넣어 직경 0.5cm, 높이 1cm의 크기의 실험재료를 제작한다.
- [0070] ② 테프론 재질의 틀에 채워넣은 복합재료를 95%의 상대습도, 37.5℃의 온도를 유지해주는 항온항습기(제이오택(주), TH-PE-065)에서 약 15분 경화 후, 테프론재질의 틀에서 분리한다.
- [0071] ③ 테프론 재질의 틀에서 분리한 복합재료는 37.5 ℃의 온도를 유지해주는 항온항습기에서 약 1시간 경화시간을 갖는다.
- [0072] ④ 복합재료의 경화시간 종료 후, 표면의 수분 제거하고 만능시험기((주)태원, TW-D102)를 이용하여 초기압축강도를 측정하였다.
- [0073] ⑤ 초기압축강도 측정은 표 5에서와 같은 접착성분을 갖는 샘플 1 내지 샘플 10을 사용하여 측정하였으며 그 결과는 표 5에 나타내었다. 이때, 상기 접착성분에 대한 감마선의 조사량에 따른 초기압축강도의 변화량은 도 1에서와 같은 그래프를 통해서도 확인할 수 있다.
- [0074] 상기 접착성분(2-OCA + n-BCA)과 상기 이식성분(무기재료 + 유기재료)을 혼합한 후 초기압축강도가 측정된 결과, 상기 접착성분에 상기 감마선을 25 - 40 kGy의 강도로 조사하는 경우, 상기 초기압축강도가 대략 1.21 MPa 이상이어서 만족할만한 수준의 강도를 얻을 수 있었다.
- [0075] 특히 상기 감마선의 조사강도로서 18 - 22 kGy를 벗어나더라도 초기압축강도가 비슷한 경향을 보이므로 상기 감마선은 18 - 22 kGy가 바람직하다.
- [0076] 따라서, 상기 접착성분을 제조함에 있어서, 상기 2-OCA 또는 상기 n-BCA 중 적어도 어느 하나에 상기 감마선을 조사하여 액상화한 후 상기 이식성분과 혼합하는 경우, 상기 복합재료의 초기압축강도가 향상되며, 이로 인해 본 발명의 복합재료는 의료용을 적합함을 확인할 수 있었다.

표 6

[0077]

샘플	온도	시간	NMR상의 중합비율	추가적인 중합진행 여부
a	냉동보관 (-5 ~ -2℃)	12 h	5 : 1	진행되지 않음
b	냉장보관 (0 ~ 5℃)	12 h	5 : 1	진행되지 않음
c	60 ℃	12 h	5 : 1	진행되지 않음
d	60 ℃	18 h	5 : 1	진행되지 않음
e	60 ℃	24 h	5 : 1	진행되지 않음
f	60 ℃	48 h	5 : 1	진행되지 않음
g	60 ℃	72 h	5 : 1	진행되지 않음

[0078]

2) 복합재료의 중합반응실험

[0079]

상기 접착성분(2-OCA + n-BCA)와 상기 이식성분(무기재료 + 유기재료)을 혼합하여 상기 복합재료를 제조한 후, 상기 접착성분의 온도변화에 따른(냉장, 냉동, 60℃) 추가 중합반응 여부를 확인하였다.

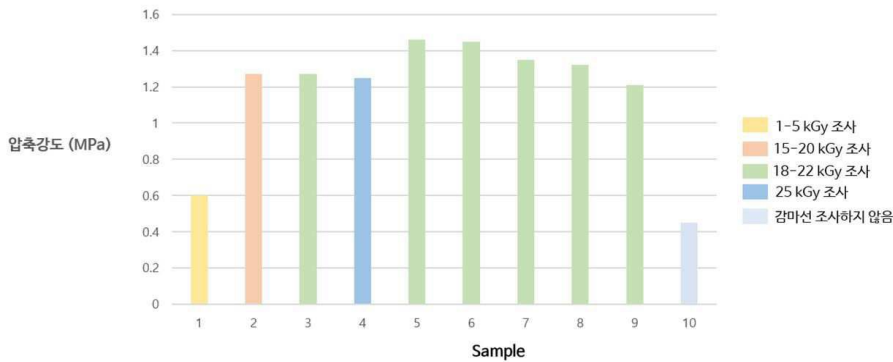
[0080]

상기 복합재료의 중합반응여부는 다음의 공정을 통해 진행하였다.

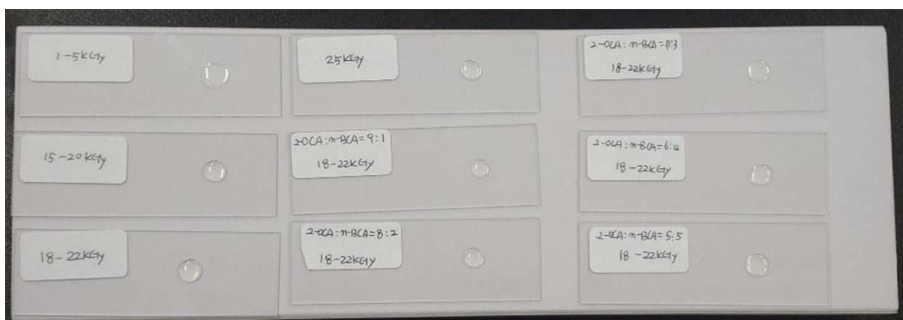
- [0081] ① 샘플 1을 각각의 조건에 맞는 온도 및 시간동안 재료를 처리한다.
- [0082] ② 온도 및 시간에 따른 재료 처리 완료 후, D-클로로포름(CDCl₃) 용액을 이용하여 1H-NMR 측정을 위한 샘플을 제작한다.
- [0083] ③ 1H-NMR상에서 d 7.0부근의 proton을 1.00으로 기준을 설정한 후, 각각의 proton에 대해 적분하여 비율을 확인한다.
- [0084] 상기 접착성분의 중합반응 여부를 확인하기 위해, 표 5에서와 같은 혼합비를 갖는 샘플 1을 이용하여 OVEN 및 NMR을 통해 상기 접착성분의 중합반응 진행여부를 확인하였으며, 그 결과는 표 6 및 도 3과 같다.
- [0085] 표 6에서와 같이, 상기 샘플 1을 냉동 및 냉장 보관하는 경우는 물론 60℃ 이상의 온도로 장시간(72시간) 유지하더라도, 상기 복합재료의 중합반응이 진행되지 않아 보관성이 매우 우수할 것으로 예측된다.
- [0086] 따라서, 본 발명에 따른 복합재료를 제조함에 있어서, 상기 접착성분(2-OCA + n-BCA)에 감마선을 조사하여 액상화한 후 이를 상기 이식성분(무기재료 + 유기재료)에 혼합하는 경우, 상기 복합재료의 접착강도 및 압축강도를 원하는 만큼 얻을 수 있어 상기 의료용으로 적합함을 확인할 수 있었다.
- [0087] (5) 골대체물 제조단계
- [0088] 본 발명에 따른 골대체물 제조단계는 상기 복합재료에 상기 접착성분을 혼합하는 단계를 의미하며, 상기 접착성분과 상기 이식성분을 대략 1 : 7의 중량비로 혼합함이 바람직하지만, 이에 한정하지는 않는다.
- [0089] 이상과 같이, 본 발명은 상술한 실시 예에 한정되지 아니하며, 청구 범위에서 청구되는 본 발명의 기술적 사상에 벗어남 없이 해당 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 자명한 변형 실시가 가능하며, 이러한 변형 실시는 본 발명의 범위에 속한다.

도면

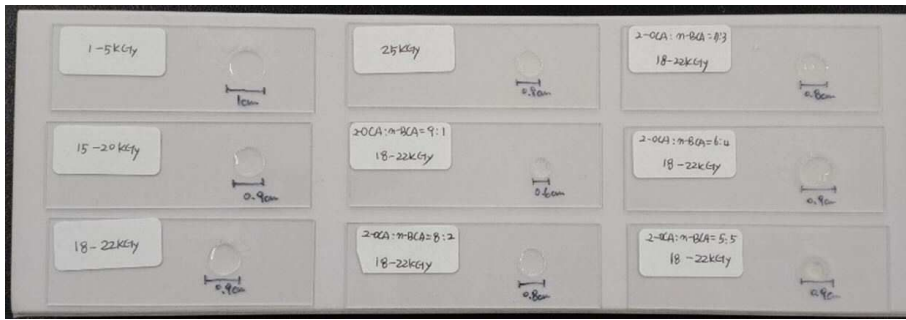
도면1



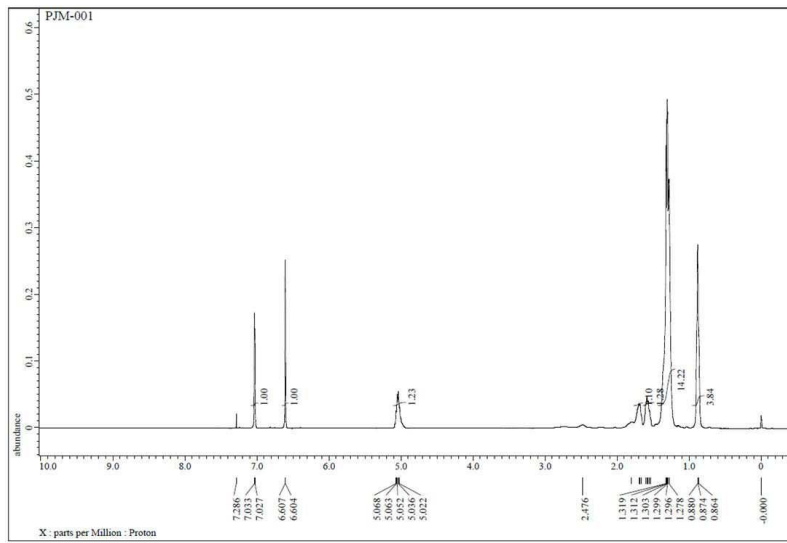
도면2a



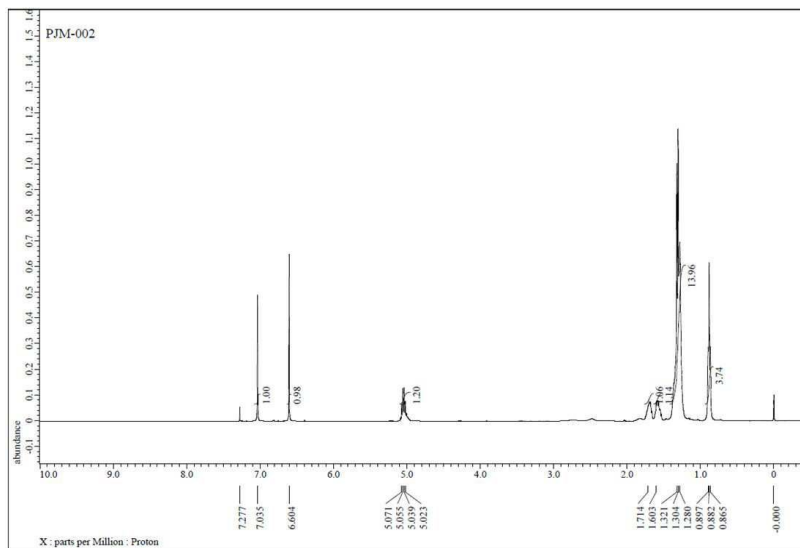
도면2b



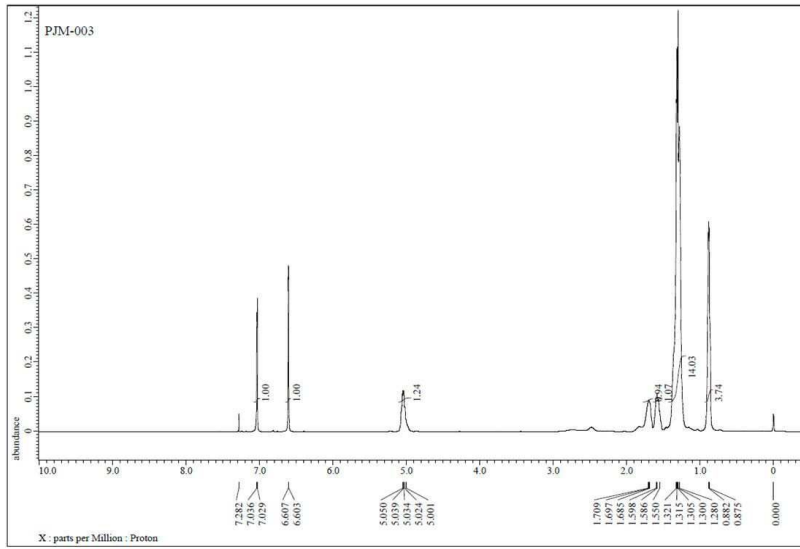
도면3a



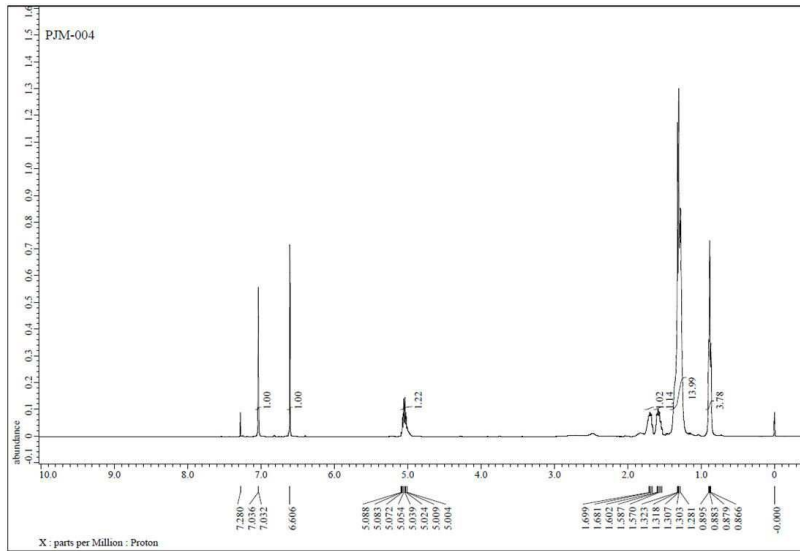
도면3b



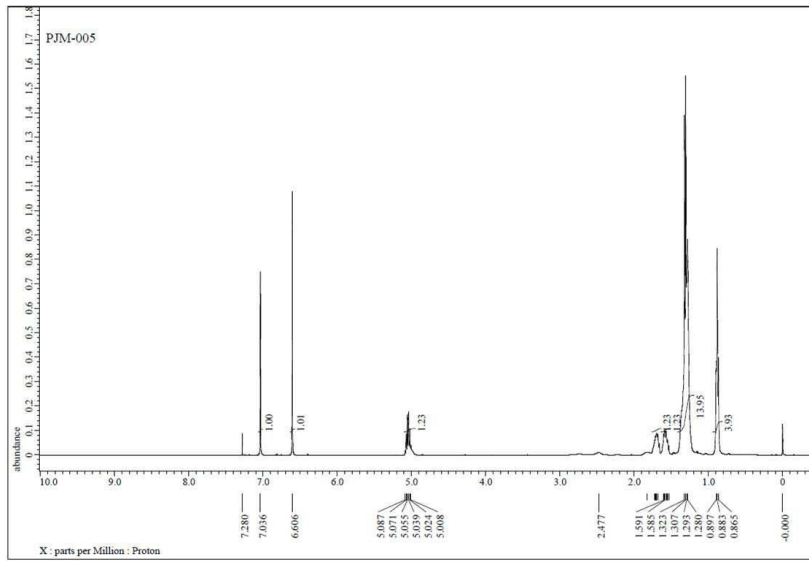
도면3c



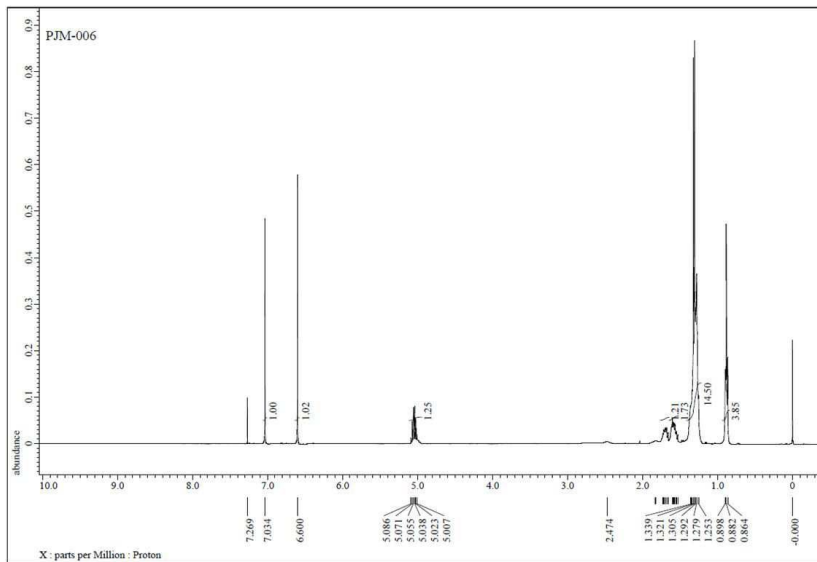
도면3d



도면3e



도면3f



도면3g

