

2006년 2월
석사학위논문

인산칼슘계 세라믹스 분말의 합성과
*in vitro*에서의 용해특성

*Synthesis of Calcium Phosphate Powders and Their
In Vitro Dissolution*

조선대학교 대학원

첨단소재공학과

송대성

2006년 2월
석사학위논문

인산칼슘계 세라믹스 분말의 합성과
*in vitro*에서의 용해특성

*Synthesis of Calcium Phosphate Powders and Their
In Vitro Dissolution*

조선대학교 대학원

첨단소재공학과

송대성

인산칼슘계 세라믹스 분말의 합성과
*in vitro*에서의 용해특성

*Synthesis of Calcium Phosphate Powders and Their
In Vitro Dissolution*

2006년 2월

조선대학교 대학원

첨단소재공학과

송대성

인산칼슘계 세라믹스 분말의 합성과
*in vitro*에서의 용해특성

지도교수 이 종 국

이 논문을 공학석사학위신청 논문으로 제출함.

2005년 10월

조선대학교 대학원

첨단소재공학과

송 대 성

송대성의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 부교수 양 권 승 인

위 원 조선대학교 교 수 이 종 국 인

위 원 조선대학교 조교수 신 동 찬 인

2005년 11월

조선대학교 대학원

목 차

List of Tables	III
List of Figures	IV
ABSTRACT	V
제 1 장. 서 론	1
제 2 장. 이론적 배경	5
제 1 절. 생체재료	5
제 2 절. 인산칼슘계 세라믹스	8
1. 수산화아파타이트	8
2. 삼인산칼슘	13
3. 기타 인산칼슘	14
제 3 절. 수산화아파타이트계 임플란트의 용해에 따른 열화거동	16
제 4 절. 인산칼슘계 세라믹스 분말의 제조	18
제 3 장. 습식화학법에 의한 생체용 인산칼슘계 세라믹스 분말 제조 및 <i>in vitro</i>에서의 용해거동	21
제 1 절. 서 론	21
제 2 절. 실험방법	23
제 3 절. 결과 및 고찰	26
제 4 절. 결 론	39
제 4 장. 상용 수산화아파타이트 분말의 열분해와 열분해에 따른 분말의 <i>in vitro</i> 용해거동	40

제 1 절. 서 론	40
제 2 절. 실험방법	42
제 3 절. 결과 및 고찰	43
1. 수용액에서의 용해거동	43
2. 유사생체용액에서의 용해거동	53
가. XRD 회절분석	53
나. FTIR 스펙트럼 분석	56
다. 미세구조 분석	58
제 4 절. 결 론	63
제 5 장. 종합 결론	64

참 고 문 헌

List of publications

감사의 글

List of Tables

Table 1. Classification of Bioceramics by Biochemical Activity.

Table 2. Kinds of Calcium Phosphate Ceramics and Their Solubility.

Table 3. Synthetic Methods of Hydroxyapatite.

Table 4. Samples of Calcium Phosphate Powders.

List of Figures

- Fig. 1.** Solubility of calcium phosphate ceramics.
- Fig. 2.** Crystal structure of hydroxyapatite.
- Fig. 3.** (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of β -TCP powders with immersion in SBF.
- Fig. 4.** TEM morphology of β -TCP powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c) 14 days and (d) 28 days.
- Fig. 5.** (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder with immersion in SBF.
- Fig. 6.** (a) XRD pattern, (b) FTIR spectrum of HA powder calcined at 1200°C for 12 h.
- Fig. 7.** TEM morphology of HA powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c) 14 days and (d) 28 days.
- Fig. 8.** (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of 80HA+20TCP powders with immersion in SBF.
- Fig. 9.** TEM morphology of 80HA+20TCP powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c) 14 days and (d) 28 days.
- Fig. 10.** (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of 60HA+40TCP powders with immersion in SBF.
- Fig. 11.** TEM morphology of 80HA+20TCP powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c) 14 days and (d) 28 days.
- Fig. 12.** (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder calcined at 1000°C with immersion in distilled water.
- Fig. 13.** TEM morphology of HA powder calcined at 1000°C; (a) before immersion, immersed in distilled water for (b) 3 days and (c) 7 days.
- Fig. 14.** (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder calcined at 1200°C

with immersion in distilled water.

Fig. 15. TEM morphology of HA powder calcined at 1200°C; (a) before immersion, immersed in distilled water for (b) 3 days and (c) 7 days.

Fig. 16. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder calcined at 1350°C with immersion in distilled water.

Fig. 17. TEM morphology of HA powder calcined at 1350°C; (a) before immersion, immersed in distilled water for (b) 3 days and (c) 7 days.

Fig. 18. XRD patterns of HA powders calcined at (a) 1000°C, (b) 1200°C and (c) 1350°C with immersion in SBF.

Fig. 19. Change of relative crystalline phase intensity of HA calcined at (a) 1000°C, (b) 1200°C and (c) 1350°C with immersion in SBF.

Fig. 20. FTIR spectra of HA powders calcined at (a) 1000°C, (b) 1200°C and (c) 1350°C with immersion in SBF.

Fig. 21. TEM morphology of HA powders calcined at 1000°C; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 3 days and (c) 7 days.

Fig. 22. TEM morphology of HA powders calcined at 1200°C; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 3 days and (c) 7 days.

Fig. 23. TEM morphology of HA powders calcined at 1350°C; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 3 days, (c) 7 days and (d) high magnified image of (c).

ABSTRACT

Synthesis of Calcium Phosphate Powders and Their In Vitro Dissolution

Song Dae-Sung

Advisor : Prof. Lee Jong-Kook Ph.D.

Dept. of Advanced Materials Engineering,
Graduate School of Chosun University.

Calcium phosphate ceramics (CPC), especially hydroxyapatite (HA) and tricalcium phosphate (TCP), form bonds with living bone because of their biocompatibility and bioactivity. Therefore, those ceramics have been used as hard tissue implant materials.

It is generally known that TCP is more soluble than HA at physiological pH. Therefore, biphasic calcium phosphate (BCP) ceramics as a mixture of HA and TCP can develop an in situ formed porous structure after implantation in the living body resulting from dissolution of the resorbable TCP phase of the interpenetrating TCP/HA network. The biological behavior of these ceramics can be markedly influenced by the TCP phase content and affect the response of the implants. However, experimental results on the biodegradability of TCP are controversial. Many authors have reported fast degradation of TCP, while some researchers observed a minimal or very slow dissolution.

Some impurities, such as CaO, oxyhydroxyapatite (OHAP) α/β -TCP and

tetracalcium phosphate (TTCP), have been formed in hydroxyapatite ceramics during sintering in the range of 1000°C to 1350°C. Decomposition of the ceramics at high temperature or fluctuation of the Ca/P ratio results in the formation of by-products. It has been reported that some impurities has a greater tendency for dissolution and degradation than HA in an aqueous environment, which will decrease chemical stability and enhance degradation of the implanted materials in vivo. Therefore, it is necessary to clarify the effect of the impurities on dissolution of HA in order to use these ceramics as biomaterials.

Thus, the aim of this study was to prepare calcium phosphate powders varying Ca/P molar ratios of 1.50-1.67 and to observe their microstructural changes on the surface related to dissolution on in vitro. In addition, relationship between thermal decomposition and dissolution of HA was investigated with temperature of thermal treatment. We believe that it makes an important role to verify the mechanism for the degradation of HA implant in human.

The HA and β -TCP powders were synthesized by an aqueous precipitation method between mixture of $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and H_3PO_4 , and ammonium hydroxide solution. The Ca/P molar ratio of the prepared HA and β -TCP powders were 1.67 ± 0.01 and 1.51 ± 0.02 by ICP analysis, respectively. The BCP powders were prepared by mixing the HA and β -TCP powders using planetary ball mill.

The synthesized HA, β -TCP and prepared BCP powders immersed in simulated body fluids (SBF) for certain period of time. There was no significant morphological change in HA regardless of the immersion time because stoichiometric HA is relatively stable to dissolution in liquid environment. It seems that β -TCP powder were not dissolved in SBF in spite

of higher solubility of β -TCP than HA. In case of the BCP powders, the surface of particles became rough with increasing the immersion time. It is considered that unstable surface formed resulting in the stress concentration and formation of dislocation on surface of particles by milling. This surface dissolution gradually extended into the core region of the particles resulting in disintegration of the spherical particles into fine crystal.

Commercial hydroxyapatite powders were calcined at the temperature range of 1000–1350°C in air and the calcined powders were immersed both in distilled water and SBF of pH 7.4 at 37°C for 3 or 7 days. As the calcination temperature increases, HA gradually released OH^- ions and partially transformed to OHAP at 1200°C, followed by that the OHAP was decomposed into TTCP and α -TCP above 1350°C. These non-stoichiometric chemical composition accelerated the surface dissolution of HA powders, followed by that the dissolution was extended inwards the particles resulting in the formation of needle-like particles.

제 1 장. 서 론

생체재료는 손상된 인체의 일부 장기 또는 신체 일부분을 대체할 수 있는 재료를 뜻하는데, 이러한 생체재료는 보건의료 분야 중 치료, 재활 및 예방의 수단으로 생체에 적용되기 때문에 인간 수명연장 및 사고, 질병의 증가 등에 따라 그 중요성이 점차 증가하고 있으며, 인간의 건강한 삶을 보장하고 삶의 질을 높이는데 직접적으로 기여할 수 있다.

이러한 생체재료에는 몇 가지 요구되는 사항들이 있는데, 그 중에서도 재료나 장치가 기능을 하는 동안 생리학적으로 부작용이나 독성이 없도록 유지시키는 생체적합성(biocompatibility)과 생체내 골 조직과 잘 부착하면서 모양과 구조를 유지하는 생체활성(bioactivity)이 뛰어나야 한다.¹⁻³⁾ 현재까지 개발된 재료 중 이런 요구사항에 가장 적합한 것이 인산칼슘계 세라믹스 재료인 것으로 알려져 있다.^{2,3)}

인산칼슘(calcium phosphate)계 소재의 경우 이미 오래 전부터 인간의 뼈나 치아 등 경조직 대체용 생체소재로 널리 연구되어 왔는데, 이는 인체 뼈의 69%를 구성하는 칼슘인 화합물이 인산칼슘으로 구성되어 있어 자연 뼈와 가장 가까운 성질을 가지고 있기 때문이다. 뿐만 아니라, 생체재료로서 인산칼슘 소재는 자가골 이식(autograft) 또는 동종골 이식(homograft) 방법이 갖는 공급량의 부족과 감염성 질환의 전염 및 면역 반응 등의 문제점을 극복할 수 있기 때문에 이에 대한 세계적인 수요는 급증하고 있는 추세이다.

이들 재료는 인공 뼈, 치조골 결손부의 치료, 인공치근, 이소골, 치과 및 정형외과용 임플란트 등의 치·의학 분야에 두루 응용되고 있다. 이런 특성이 잘 나타나는 대표적인 재료로 수산화아파타이트(hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 이하 HA로 표기함)와 삼인산칼슘(tricalcium phosphate, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 이하 TCP로 표기함)이 잘 알려져 있다.⁴⁾

일반적으로 칼슘 및 인산으로 구성되는 조성물은 합성조건에 따라 달라지는데, 특히 화합물 내의 Ca/P 비 및 함유된 이온의 종류에 따라 다양한 조성 및 결정상

을 갖는 인산칼슘계 세라믹스가 생성된다. 인산칼슘계 세라믹스의 생체 특성에 가장 큰 영향을 끼치는 인자 중 하나는 각각의 화합물이 갖는 용해도인데, 이러한 용해도는 생체내 흡수 정도와 생체활성과 직결되기 때문에 인산칼슘계 생체소재의 개발이나 응용에 최대한 고려되어야만 한다. 인산칼슘계 세라믹스의 용해도는 조성이나 입자크기, 결정상에 따라 크게 변화하며, 동일한 조성이나 상을 갖더라도 재료의 불균질성이나 불순물 등에 의해 부분적인 용해가 진행되기 때문에, 결과적으로 생체 소재의 생체특성이나 역학 물성에 큰 영향을 끼치게 된다.¹⁾

대체적으로 인산칼슘계 세라믹스 중 Ca/P 비가 0.5-1.0인 일인산칼슘과 이인산칼슘계 세라믹스는 용해도가 크고, Ca/P 비가 1.33-2.0인 TCP 및 HA 세라믹스는 용해도가 작은 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 이중 생체재료로 가장 많이 사용되고 있는 것이 TCP의 저온 안정상인 β -TCP와 HA인데 HA의 경우 상온이고 체내 pH 범위인 7.4에서 용해도가 지극히 낮고, β -TCP의 경우 HA 보다는 상대적으로 높지만 실제 이론값은 작다.

하지만, 이론적 용해도가 매우 낮은 HA를 체내에 매식하게 되면 재료의 표면 열화에 의한 입자 분리(particle loosening)가 발생해 임플란트 자체의 기능을 저하시킬 뿐만 아니라 마모 및 염증 유발에 의하여 주위 뼈나 조직을 손상시키고, 이로 인하여 환자의 경우 고통이 증가하거나 재수술을 행해야 하는 큰 문제가 발생된다.⁶⁴⁾ 이러한 입자 분리를 일으키는 생체내 표면 열화의 원인은 불균질 조성의 형성이 주된 원인인데, 이러한 불균질 조성은 HA 분말 제조 중 비평형적 반응에 의한 것이나 소결 등의 열처리 조건의 차이에 따른 열분해에 의해 나타날 수 있다. 특히 HA 열처리시 HA 보다 용해도가 훨씬 큰 α -TCP, TTCP, CaO등의 조성으로 열분해되어 HA의 생체내 열화를 촉진시킨다.

인조 합성 HA는 벌크나 입자상태로 오래전부터 의학 및 치과 분야에 널리 적용되어왔다.¹⁻³⁾ 이러한 적용들은 HA의 생체활성 특징과 생체적합성에 근거를 두어왔다. 생체활성 재료들이 체내에 매식 되었을 때, 골 조직과 이들 재료의 계면에서 반응을 한다. 즉 재료의 표면에서 모든 반응이 일어난다. 일반적으로 HA는 생리적인 pH에서 TCP보다 낮은 용해를 보이고 재흡수 역시 느린 것으로 보고된 바 있

다.^{5,6)} 그래서 많은 연구자들은 HA와 TCP가 혼재된 BCP를 합성해 많은 연구를 진행하여 왔다.^{5,6)} 이들 BCP(biphasic calcium phosphate)의 재흡수율이나 그들의 표면에 생체학적으로 동등한 아파타이트 층을 잘 형성하는 데는 TCP 양에 따라 달라지는 것으로 보고 되어 왔다.⁷⁾ 따라서 BCP 세라믹스를 실제 매식 시 골원성을 자극할 적당한 TCP 양을 조절하는 것이 중요하다.⁷⁾ 그러나, HA의 낮은 용해도와 재흡수율에도 불구하고 Jarcho,⁸⁾ Tracy 와 Doremus⁹⁾ 등은 in vivo 실험을 통해 치밀하고 화학양론적인 HA 격자에서 골 결정이 부착되는 것을 관찰하였다. 또한 Schepers 등은 개의 하악골에 치밀한 HA 및 다공성 HA를 매식하여 실험한 결과 HA의 골 유도 능력이 있는 것을 확인 하였다.¹⁰⁾

그러므로 대부분 벌크 형태로 쓰이는 HA를 그 이전인 분말 상태에서부터 조성을 제어해 화학양론적인 HA를 합성하고, 실제 임플란트 이전에 체액과 유사한 환경에서 용해실험을 통해 미세구조적으로 명확한 기초 자료를 확보해야만 한다. 또한 이들 재료가 대부분 소결과정을 거친 벌크 형태로 임플란트를 제조하기 때문에 분말에서부터 열적 안정성에 관한 자료 확보와 열분해에 따른 HA 분말의 in vitro 내 용해특성을 미세구조적으로 함께 고찰해야만 한다.

위의 HA의 용해도와 관련해 언급한 바와 같이 TCP는 HA 보다 수용액에서 용해도 잘 일어나고 흡수율도 뛰어난 것으로 알려져 많은 연구자들이 in vitro나 in vivo에서 TCP의 생체분해능력에 초점을 맞추어 연구해왔다.^{5,6)} 그러나 몇몇 연구자들은 TCP의 재흡수가 거의 일어나지 않거나 아주 천천히 진행된다고 보고하고 있어^{11,12)} TCP의 생체분해능력에 대한 연구는 논란이 되어 왔다. 따라서 β -TCP에 대한 용해실험과 이들 β -TCP를 이용해 합성한 BCP 분말에 대한 용해특성을 연구하는 것은 매우 중요하다.

용해물성을 정확히 알기위해 조성이 잘 제어된 HA 및 TCP 계열의 인산칼슘 분말 제조와 이들 소재를 사용한 생체재료에서 생체 내 입계 용해와 분리 현상을 중심으로 각종 미세구조적 인자나 조성관련 인자가 입계용해 및 열화에 미치는 영향을 재료조직학적 측면에서 접근해야만 한다. 이에 본 연구에서는 습식화학법으로 순수한 인산칼슘계 세라믹스 분말을 합성하고, 이들 분말의 용해 및 분리 현상을

소결체 이전인 용해도가 큰 분말에서 용해거동을 고찰하기 위해 유사생체용액에 침적하여 분말의 변화를 미세구조적으로 관찰하였다.

또한 소결등의 열처리로 인해 HA에 포함된 미세 불순물 등이 HA 용해에 미치는 영향을 관찰하기 위해 HA 분말의 열분해 거동 및 이에 따른 HA 분말을 pH 7.4인 수용액과 유사생체용액에서 일정기간 침적하여 HA 분말의 용해 특성을 고찰하고자 하였다.

제 2 장. 이론적 배경

제 1 절. 생체재료

우리 몸의 골격은 206개의 뼈로 구성되어 있다. 최근 고령화 사회의 진전에 따라 골다공증과 같은 질환이나, 자동차 사고 등에 의해 골 결손부를 수복해야 하는 경우가 늘어가고 있다. 종래에는 이러한 경우, 환자 자신의 체내에서 다른 정상부위의 뼈를 채취하여 그 결손부에 이식하는 자가골 이식(autograft)이 많이 행해져왔다. 하지만 이 방법은 치료할 부분 이외의 정상부위를 손상시킨다는 결점이 있다. 또 다른 방법으로 다른 사람의 동종골을 이식하는 방법(homograft)이 있는데, 이 경우에도 면역반응이나 감염 등과 같은 문제를 야기한다. 이러한 자가골 이식 혹은 동종골 이식의 문제점을 극복하기 위한 방법으로 여러 가지 인공재료를 사용하는 타종골 이식(allograft)이 있으며 이 목적으로 사용되는 재료를 생체재료라 한다.¹³⁾

일반적으로 생체재료란 의약품을 제외한 인공, 천연 또는 그들의 복합재료로서 인체 내에서 단기 또는 장기간 동안 인체의 조직이나 기관의 기능을 치료, 보강, 대체 또는 회복시키는데 사용되는 재료를 일컫는다.¹⁴⁾ 현재 생체재료는 시술이 비교적 용이한 치과, 정형외과, 성형외과, 그리고 이비인후과 등의 영역에 주로 사용되고 있다. 최근 세계적으로 생체재료 또는 이에 관련된 시장이 급속히 증가하는 이유는 전쟁과 사고로 인한 재활환자의 증가, 수명연장과 자연사망률 감소로 인한 노령인구의 증가, 새로운 생체재료의 개발과 수술에 관련된 의학의 발달, 의료보험의 대중화, 인간의 높은 삶의 질 추구 등을 들 수 있다.

생체재료로 사용되기 위해서는 인체의 조직과 장기간 직접 접촉하여 사용되기 때문에 사용 시 생화학적으로 인체 내에서 부식(corrosion)에 대한 저항성이 크고 특별한 이상이나 부작용을 일으키지 않는 생체안정성(biostability)과 생체친화성(bioaffinity)을 고려해야 한다. 때문에 생체재료로서 사용하기 위해서는 임플란트

주위에 있는 생체 조직의 적절한 세포분열을 막지 않으면서, 급성 또는 만성 염증 반응을 일으키지 않는 생체적합성(biocompatibility)이라는 조건을 만족시켜야 한다.

생체재료는 인체에 독성이나, 암유발성, 항원성이 아주 적거나 없어야 하며, 뿐만 아니라 주위 생체조직과 반응하여 원하는 목적을 달성할 수 있는 생체 활성이 요구된다. 생화학적으로 주위조직과 강도나 탄성계수가 비슷하여 상당기간 원래 조직의 기능을 대체할 수 있어야 하며, 주위 조직의 치유를 방해하거나 지연시키지 않아야 한다. 경제적으로는 재료의 가공이 쉬어야 하고 가격이 저렴해야 한다.

일반적으로 생체 친화성에는 기계적 친화성과 계면 생체 친화성으로 구분되며, 기계적 친화성으로는 강도, 마모, 탄성, 취성, 내구성, 비열화 등이 있으며, 계면 생체 친화성은 또 다시 능동적 조직 결합형, 즉 생체 활성(bioactive)과 수동적 비이물형, 즉 생체불활성(bioinert)등으로 구분된다. 생체 활성이란 주위조직에 부착하면서 그 표면을 제외한 모양과 유지하는 경우를 의미하며, 생체 안정성이란 인체에 대해 발열반응, 세포 유해성/비독성, 항원성, 발암성 등 유해 작용이 없으면서 생체 내에서 시간이 경과하여도 재료의 모양이나 구조가 유지되며 주위 조직에 부착되지 않는 것을 의미한다. 생체 분해성(biodegradable)이란 주위 조직과 부착되면서 수주, 수개월 동안 모양과 구조가 유지되나 차차 모양과 구조를 상실하면서 조직으로 대체되는 것을 말한다.¹⁴⁾

생체 친화성이 있는 세라믹스는 용도에 따라 여러 형태로 제조되고 있으며, 그들의 응용에 대하여 Table 1에 나타내었다.¹⁵⁾

Table 1. Classification of Bioceramics by Biochemical Activity¹⁵⁾

Type	Tissue Attachment	Example
Bioinert	Mechanical interlock (morphological fixation)	Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , TiO ₂
Bioactive		
dense	Interfacial bonding with tissue	Bioactive glasses Bioactive glasses-ceramics Dense HA
porous	Tissue ingrowth into pores	Porous HA HA coating on porous metals
Bioresorbable	Replacement with tissues	Tricalcium phosphate(TCP) Calcium metaphosphate(CMP) Bioactive glasses

제 2 절. 인산칼슘계 세라믹스

골의 무기물 성분과 유사한 화학적 조성을 가지고 있어 경조직 대체 재료로 많이 사용되고 있는 인산칼슘계 화합물에 대한 연구는 HA와 TCP의 조성변화를 통한 생체 활성도를 높이는 부분과 기계적 특성을 개선하기 위하여 고밀도화 공정개발에 대한 부분이 주로 이루어지고 있다. 인산칼슘계 화합물은 낮은 강도 및 취성 때문에 하중지지대로는 사용하지 못하고 주로 골 결손부위를 복원시켜주는 골수복제에 사용하고 있다. 특히, 인체의 뼈, 상아질, 에나멜 등의 경조직을 구성하는 무기성분이 칼슘과 인으로 이루어져 있는 화합물이라는 사실에 착안하여 여러 종류의 형상을 갖는 인산칼슘계 세라믹스가 개발되고 있다.

인산칼슘계 세라믹스의 Ca/P 몰 비, 탄산이온 농도 또는 결정성 등은 제조하는 방법 및 합성조건에 따라 모두 달라지므로, 결과적으로 임플란트로서 체내에 매입하였을 경우 체액과의 반응이 다르기 때문에 골 수복능력에 차이를 보이게 된다.

Fig. 1과 Table 2에 바이오세라믹스로서 사용되고 있는 각종 인산칼슘계 화합물의 종류 및 용해도 특성을 나타냈다. HA의 경우(Fig. 1) 생체내 pH와 동일한 7.4에서 $10^{-4.5}$ mol/l 정도의 매우 낮은 이론적 용해도를 나타냈지만, 약산인 pH 4.2 에서는 10^{-8} mol/l 정도로 급격히 높아지는 것으로 나타났다. β -TCP는 pH 7.4에서 $10^{-3.8}$ mol/l로 HA보다 약 0.8배 높은 이론적 용해도를 나타냈다. 주요 인산칼슘계 화합물의 pH 7.4에서 용해도 순서는 TTCP>> α -TCP>> β -TCP>> HA로 나타났다.

1. 수산화아파타이트

현재까지 거의 완벽하게 생체 친화성 및 생체 활성을 나타내는 재료로는 HA 등 인산칼슘화합물이 잘 알려져 있다.¹⁶⁾ 수산화아파타이트란 기본조성이 $A_{10}(MO_4)_6X_2$ 로 표시되고 통상 육방정계 P6₃/m에 속하는 결정 화합물 군이며, 비교적 고온에서

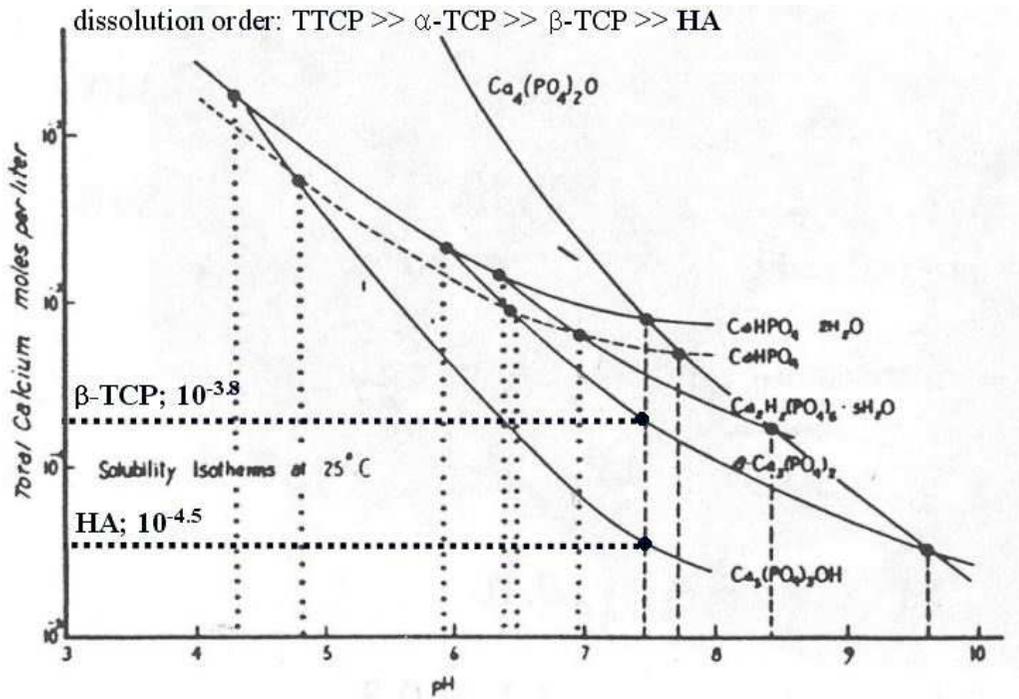


Fig. 1. Solubility of calcium phosphate ceramics.¹⁹⁾

Table 2. Kinds of Calcium Phosphate Ceramics and Their Ca/P ratios¹⁾

Compound	Formula	Ca/P ratio
Dicalcium Phosphate Dihydrate(DCPD)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5
Dicalcium Phosphate Anhydrate(DCPA)	CaHPO_4	1.0
Octacalcium Phosphate(OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}(\text{PO}_4)_6 \cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$	1.33
Hydroxyapatite(HA)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3 \cdot \text{OH}$	1.67
β -Tricalcium Phosphate(β -TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50
α -Tricalcium Phosphate(α -TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50
Tetracalcium Phosphate(TTCP)	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_2)$	2.0

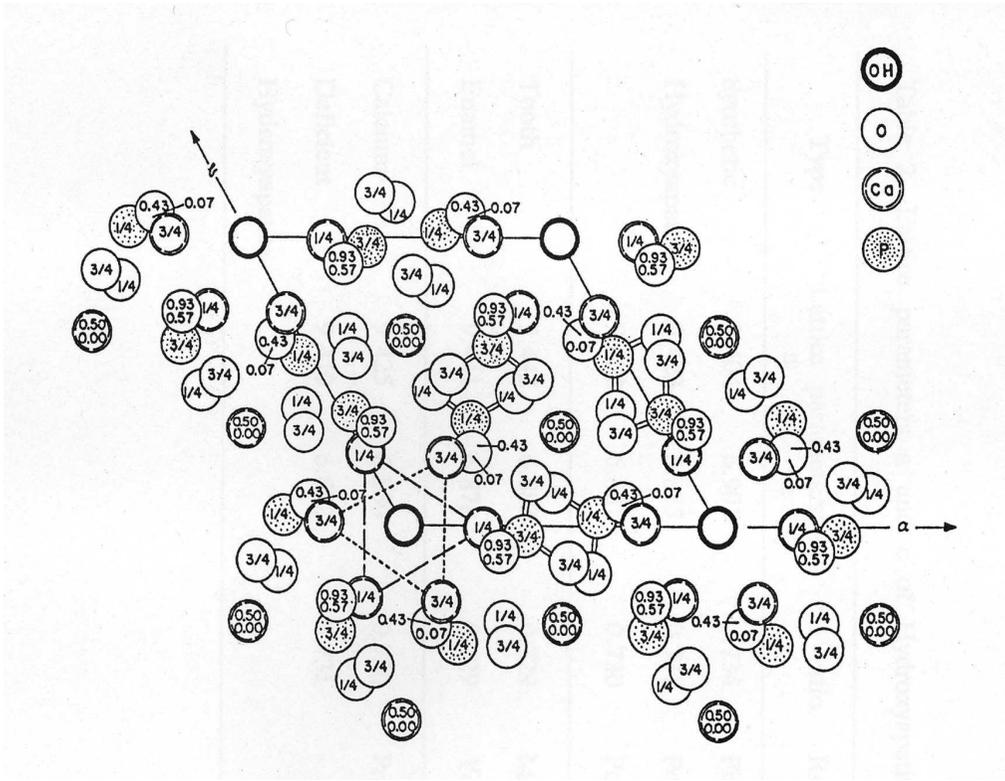


Fig 2. Crystal structure of hydroxyapatite.

도 OH기를 가지고 있는 대표적인 물질이다.¹⁷⁾ 특히 A=Ca, M=P, X=OH, F, Cl, CO₃는 치골의 구성 성분으로서 중요하다. 수산아파타이트는 Fig. 2와 같이 중앙의 Z축의 주위에는 6각형으로 Ca 원자가 배치되어 있다. 이들은 정삼각형으로 평행한 2조의 Ca 원자들로 구성되며, 이들 상하의 Ca 상대 위치는 Z축을 나선상으로 60도 회전하면 겹치는 관계에 있다.

일반적으로 뼈나 치아는 약 65%의 무기물질과 35%의 유기물질로 이루어져 있으며, 인체 내 경조직(hard tissue)이라고 불린다.¹⁸⁾ 그리고 단백질, 다당류 등의 유기물질과 인산칼슘을 주체로 한 무기물질로부터 생성되므로 그 본체는 HA라고 할 수 있다. 물에는 약간 용해되며, 약알칼리성을 띤다. 산에는 용이하게 용해하지만, 알칼리에는 난용성이다. 우수한 이온교환을 가지며, Ca²⁺는 Hg²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Pb²⁺ 등의 금속에 의해 용이하게 치환된다. 또한, F⁻이온도 잘 치환되며, 치환속도는 빠르다.

HA는 생체친화성이 우수하여 인공치, 인공뼈 등의 바이오세라믹스 재료로서 사용하고 있으며, 그 소결체를 임플란트재료로서 응용에 대한 연구가 진행 중이다. 임플란트 재료로의 응용에 있어 HA는 생체조직과 잘 결합하여야 하며, 생체에 독성이 없고 반응에 의한 이물질이 생성되지 않으며, 주위조직과 잘 결합한다. 또한 기계적 강도가 강하고 조직이 치밀하여야 하며 골과 유사한 강도를 가지고 있으나, 생체내에서 기계적 성질이 열화 되어 장시간 사용하기에는 곤란한 단점이 있다.

HA는 약 800°C 부근에서 탈수 현상이 발생하며, 열분석 시 이 온도에서 매우 넓은 흡열반응을 관찰할 수 있다.²⁰⁾ HA는 1000-1500°C의 온도에서 소결하는데 소결 후 안정상은 온도, 수증기압, 초기 분말 내 Ca/P 몰 비 등으로 결정된다. 만일 소결 시 수증기압이 충분히 높은 경우, 약 1350°C의 온도까지 HA는 안정하지만, 수증기가 존재하지 못한 경우에는 다음 반응을 통하여 TTCP (tetracalcium phosphate, Ca₄P₂O₉, 이하 TTCP로 표기함)와 TCP로 분해 되는 것으로 알려져 있다.²¹⁾



HA의 가장 대표적인 임상학적인 응용 예로는 금속 임플란트 표면 위에 HA를 코팅하여 기계적 강도가 높은 금속에 생체 적합성을 부여한 것인데, HA 코팅층은 뼈와의 접합성을 높이고^{22,23)} 체액과 반응에 의한 금속 이온의 용출을 방지할 뿐 만 아니라 금속 표면을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 그러나 금속 임플란트에 HA 코팅층을 사용한 경우 대부분 순수한 HA 결정 이외에 각종 염이나 비정질 인산칼슘(amorphous calcium phosphate, ACP), CaO, TCP, TTCP 등 다른 물질을 다량 함유하게 된다.^{25,26)} 이와 같은 조성이 코팅층에 생성되는 원인은 크게 두 가지인데, 대부분 코팅 공정시 원료로 사용되는 각종 염으로부터 유입되거나 높은 공정온도에 의한 HA의 열분해에 의해 형성되는 것으로 알려져 있다.^{27,28)} 이러한 불순물들은 생체 내에서 혈액과 반응하여 쉽게 용해되기 때문에 코팅층의 화학적 안정성을 감소시키며, 장기적으로는 금속 표면 위 HA 코팅층을 기계적으로 열화 시켜 금속 임플란트로부터 코팅층을 이탈시키는 것으로 조사됐다.^{29,30)} 이와 같이 임플란트로부터 이탈된 HA 입자덩어리는 때때로 체내에서 염증을 일으키거나 정상적인 관절사이에 끼여 마모(third body friction)를 일으키는 부작용을 유발할 수 있다.

HA는 합성 시 Ca/P 비 및 함유된 이온의 종류에 따라 여러 종류의 인산칼슘계 세라믹스가 생성이 된다. 인산칼슘계 세라믹스는 상 및 조성에 따라 용해도가 크게 변화하며, 이중 용해도가 큰 조성은 Ca/P 비가 0.5-1.0인 일인산칼슘과 이인산칼슘계이고 용해도가 작은 Ca/P 비가 1.33~2.0인 인산칼슘계 세라믹스이다. 즉, 용해도가 조성이나 입자크기, 결정상에 따라 크게 변화하며, OCP(octacalcium phosphate, $\text{CaH}(\text{PO}_4)_3 \cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$, 이하 OCP로 표기함) HA는 용해도가 매우 낮고 TCP, TTCP는 물에서 부분적으로 용해가 일어난다.

2. 삼인산칼슘

삼인산칼슘은 물성이나 생체 친화성에 있어서 HA와 유사하기 때문에 생체 재료로서 유용하며, 다공체로서 골결손부의 충전용이나 두개골 보충 등에 응용되고 있

다. 생체조직에 대한 용해도는 큰 편이기 때문에 골치환 속도가 빠르고, 체내에 매식된 소결체의 구멍에 신생골이 서서히 진입하여, 자기 자신의 뼈와 치환하는 것으로 기대된다. 최근에는 금속에 코팅하여 인공치근으로서 응용도 고려되고 있으며, 분말은 치주병으로 생긴 골결손부에 충전하는 것도 실용화되고 있다.³¹⁾

Ca/P 비가 1.50인 TCP에는 크게 β -TCP와 α -TCP로 나뉘어 지는데, TCP를 750°C 이상에서 가열하면 저온상인 β -TCP로 상전이 되고, 1150°C 이상에서 가열하면 고온상인 α -TCP로 상전이 되는 것으로 알려져 있다. α -TCP의 경우 수분과 쉽게 반응하기 때문에 단독으로 implant용 생체 재료에 쓰기에는 어려운 단점이 있다. 골 대체재로는 β -TCP의 다공체가 주로 사용되며, 기공율은 H_2O_2 , naphthalene 등의 휘발성 물질을 이용하여 제어할 수 있다.³²⁾ 체내 삽입시 주위 조직과의 계면이 증가하여 임플란트 기공 내로 골 조직의 재생을 유도하게 되는데, 골 전도를 위한 적합한 기공 크기는 약 150-500 μm 이고, 상호 연결된 기공율이 높을수록 뼈 조직이 기공 내로 자라 들어오기 용이한 것으로 알려져 있다.³³⁾ 이러한 이유로 BCP 제조에 있어서도 주로 α -TCP 보다 β -TCP 분말을 사용하고 있다.

3. 기타 인산칼슘

일반적으로 인산칼슘계 세라믹스 분말은 Ca/P ratio 및 포함되는 이온에 따라 그 종류 및 특성이 크게 달라지게 되는데, 공업용, 의약용, 식품첨가용, 농업용으로 주로 사용되는 종류는 약 10여 종류가 된다. 또한 인산칼슘계 세라믹스 분말은 Ca/P ratio에 따라 수용액에 용해되는 특성이나 이온의 흡착특성이 달라지는 되는데, Ca/P ratio가 0.5 ~ 1.0인 범위의 인산칼슘계 세라믹스는 물에 잘 용해되는 특성이 있다. 이러한 인산칼슘계 세라믹스로는 일 인산칼슘계($Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$)와 이인산칼슘계($CaHPO_4$)가 있으며, 주로 효소 배양제, 의약 pH 조정제, 팽창제, 발효조정제나 사료첨가제 및 비료로 사용된다.

이에 비하여 Ca/P ratio가 1.33~2.0인 인산칼슘계 세라믹스 종류는 물에 부분적으로 용해되는데, 이들의 용해도는 인산칼슘의 종류나 입자크기, 결정상 등에 따라

크게 달라지는 것으로 알려져 있다. 예로써 Ca/P ratio가 1.33인 OCP는 용해도가 매우 낮아 물에 거의 녹지 않은 특성이 있다. OCP는 HA 및 생리화학적 아파타이트(biological apatite)의 전구체로 알려져 있어 HA와 더불어 치조골 결손부의 충전재로 사용되고 있다.³⁴⁾ Ca/P ratio가 2.0인 TTCP는 β - 또는 α -TCP와 더불어 인산칼슘 시멘트를 구성하는 필수적인 요소이며, 수용액 내에서 HA 또는 β -TCP보다 용해도가 높아 인산칼슘 시멘트 원료로서 많이 이용되고 있다.³⁵⁻³⁸⁾ 그 외에 유리의 첨가제, 치약, 각종 필러, 식품 응고 방지제 등으로 사용되고 있다.

제 3 절. 수산화아파타이트계 임플란트의 용해에 따른 열화거동

생체친화성 및 생체활성이 우수한 HA는 각종 경조직용 임플란트 재료로서 초기부터 개발되어 널리 활용되고 있는 대표적인 인산칼슘계 세라믹스이다. 임플란트 재료로의 응용에 있어 HA는 생체에 독성이 없을 뿐 만 아니라 계면에 골 유도를 촉진하며, 반응에 의한 이물질이 생성되지 않고, 주위 생체조직과도 잘 결합한다. 그러나 HA 단독으로는 파괴인성 등의 기계적 성질이 나빠, 하중이 작용하는 부분에는 제한적으로 사용될 뿐 만 아니라 생체 내에서 장기간 유지될 경우 기계적 성질이 열화 되어 장시간 적용하기에는 어려운 단점이 있다.

이러한 HA의 생체 내 기계적 열화현상은 단상 HA 임플란트 이외에도 앞서 기술한 바와 같이 티타늄 등 금속계 임플란트 표면에 코팅한 부위에서도 발생하는데, HA의 기계적 물성의 열화에 의한 입자 이탈(particle loosening)은³⁹⁾ 임플란트 자체의 기능을 저하시킬 뿐 만 아니라 마모, 염증 유발에 의하여 주위 뼈나 조직을 손상시키게 되고, 이로 인하여 환자의 경우 고통이 증가하거나 재수술을 행해야 하는 큰 문제가 발생된다.

HA가 장시간 생체용액에 노출될 경우 파괴인성 등 기계적 성질이 열화되어 입자 이탈(particle loosening)이 생기는 이유는 비화학양론적 아파타이트의 표면용해나⁴⁰⁻⁴²⁾ 골식세포(osteoclast)의 작용에 의한 표면 결함(lacunae) 형성 등이 보고된 바 있으나,⁴³⁻⁴⁵⁾ 아직까지 용해기구나 열화기구에 대한 해석이 명확하지 않다. 현재까지의 연구결과로 미루어 HA의 생체내 기계적 성질의 열화는 불균질 조성의 형성이 주된 원인이며, 이러한 조성이 생체 내에 혈액과 반응하여 부분적으로 용해되기 때문에 인성과 강도가 약화되고, 입자간 결합력이 떨어져 입자이탈이 촉진되는 것으로 알려져 있다.

현재 상용으로 사용되고 있는 HA 분말은 ‘수산화아파타이트’로 명명되어 HA 분말을 시판하고 있으나 정확한 조성이나 순도를 정확히 표기하여 판매하는 회사는 매우 적으며, 이러한 분말들을 수거하여 x-선 회절 분석을 행하여 분석하면 대부

분 HA상을 나타내고 있지만, FTIR 및 ICP 분석을 하면 대부분 미량의 TCP 또는 CaO가 공존하는 것으로 나타난다.

생체소재로 사용되는 HA계 세라믹스의 경우 상(phase) 및 순도(phase purity)에 대한 중요성은 잘 인식되어 있음에도 불구하고, 실제로 미세한 순도 변화나 적은 양의 상 혼재에 따른 HA계 생체재료의 체내 반응 특성에 대한 연구는 부족한 실정이다.

실험적으로 인산칼슘계 세라믹스의 x-선 회절 분석 결과, 순수한 HA만 검출되었다 하더라도 기지 내에는 소량의 TCP, CaO 등 다른 조성이 존재할 수 있다.⁴⁶⁾ 또한 인산칼슘계 결정상의 종류와 직결되는 Ca/P 몰비도 시판되는 HA 분말을 대상으로 ICP 분석하여 보면 1.50-1.75 정도로 나타나고 있는데 이러한 수치는 이론적 수치인 5/3 (= 1.667)에 비하여 매우 넓은 분포를 보이고 있어 실제로 임플란트로 활용되는 HA 소재의 조성 및 상이 순수한 HA로부터 다소 다른 것을 알 수 있다.^{47,48)} 이러한 조성의 차이는 분말제조 공정 중 비평형적 반응에 의해 나타나거나 반응 후 행해지는 열처리 중 열처리 조건의 차이에 따른 열분해에 의해 나타날 수 있다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 특히 고온에서 행해지는 코팅공정의 경우 온도가 높아 HA의 열분해가 일어나기 쉽고, 코팅이 잘 되도록 첨가되는 다량의 염이 존재하여 조성의 불균질성이 매우 크게 된다.

따라서 실제로 사용되는 임플란트용 HA 분말 및 벌크는 순수한 HA로 제조되기 보다는 내부에 일정 부분 불균질한 조성이 존재하게 되고, 이들은 대부분 소결체의 입계 등에 존재하여 입계용해를 용이하게 한다.^{52,53)}

Ca/P 비가 1.67인 순수 HA 치밀체인 경우에도 시편의 표면에서 입계용해(grain boundary dissolution)가 빠르게 진행되는 연구결과도 있었는데, 이는 시편 내에 부분적으로 수용액에 용해도가 높은 비화학양론적인 조성을 가지는 불균질 상이 형성되었기 때문인 것으로 알려져 있다.⁵⁴⁾ HA 상용 분말을 이용하여 제조한 소결체의 경우에서도 시편 표면에서 입계용해 현상이 나타났는데, 이러한 현상은 시간에 따라 시편 내부로 진행되었고, 입자간의 결합력을 저하시켜 입자분리를 촉진 하는 것으로 나타났다.⁴⁸⁾

제 4 절. 인산칼슘계 세라믹스 분말의 제조

인산칼슘계 세라믹스 분말 중 우수한 생체적합성으로 인해 생체재료로 많이 쓰이는 수산화아파타이트의 합성방법에는 분말의 원료를 고온에서 고상반응에 의해 합성하는 건식합성법, 용액반응을 이용하는 습식합성법, 고온 및 고압 하에서 합성하는 수열합성법 등이 있으며,¹⁾ 수산화아파타이트의 합성법과 반응식을 Table 3에 나타내었다.

침전법은 Ca^{2+} 이온이 녹아 있는 용액에 PO_4^{3-} 이온이 함유되어 있는 용액을 서서히 적하시키는 방법으로 Ca 원료로는 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 및 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 를 주로 사용하며, P 원료로는 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, P_2O_5 및 H_3PO_4 등이 있다. 침전법은 미세한 입자를 얻을 수 있다는 장점이 있으나, 비화학양론 조성으로 되기 쉬우며, 결정도가 낮고 입자간 응집이 쉽다는 단점이 있다.⁵⁵⁾

침전법의 단점을 보완하고자 시도된 방법으로 수열합성법이 있는데 수열합성법은 고온, 고압 및 광화제를 이용하여 성장시키려는 물질을 과포화 상태의 용액으로 만든 다음, 숙성 처리하여 시료화합물의 결정화 조건을 유도하는 방법으로서 HA의 결정화도를 증진시킴과 동시에 균질한 화학양론조성을 얻을 수 있으며, 입자의 크기 및 모양의 조절이 용이하지만, 장시간의 처리과정을 거쳐야 하고 얻어진 분말의 양이 소량이라는 단점을 가지고 있다.⁵⁶⁾

솔-겔법은 솔의 제조가 간편하고 겔화과정을 거쳐 분말을 합성하는 경우에는 화학적 조성이 균일한 고순도의 분말을 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있으며, Ca 공급원으로는 calcium ethoxide 등의 alkoxide와 calcium nitrate 같은 염을 사용하며, P 공급원으로는 triethyl phosphate 같은 물질을 주로 사용한다. 가수분해법에 의한 HA의 합성은 몇 종류의 인산칼슘계 화합물을 적절한 온도 및 pH에서 가수분해시켜 HA를 제조하는 방법으로 출발원료의 선택에 따라 입자의 형태 및 크기를 조절할 수 있으며, 짧은 시간에 다량을 처리하는 것도 가능하여 경제적인 합성 방법으로 알려져 있다.⁵⁷⁾

HA와 함께 생체재료로 많이 쓰이는 TCP 합성법에는 원료 분말을 고온에서 고

상 반응시키는 건식법과 실온에서 수용액 반응에 의하는 습식법이 있으며, 어느 방법에 있어서나 제 2상으로서 상이나 HA, CaO등이 나오지 않도록 하는 것이 중요하다.⁵⁸⁾

Drishell등은 TCP 원료 분말을 ball mill에서 naphthalene 등의 휘발성 물질과 함께 장시간 분쇄, 혼합한 뒤 상압소결법에 의하여 β -TCP 다공질 소결체를 제조하였다.⁵⁹⁾ 이러한 다공질 소결체는 생체 내에 이식했을 때, 뼈가 소결체의 pore 속으로 성장하며 점차적으로 소결체가 뼈조직으로 대체되기 때문에 손상된 뼈의 filler로서 이용할 수 있다.^{1), 13)}

고밀도의 β -TCP 소결체를 제조하기 위해서는 습식법에 의하여 합성한 미분말을 이용한다. 예를 들면, Ca이온을 포함하는 알칼리성 용액에 H_3PO_4 를 함유한 용액을 서서히 떨어뜨리면 백색 젤라틴상의 침전이 생성된다. 이를 소결체 제조를 위한 출발 원료로 사용할 수 있다.⁶⁰⁾ Jarcho 등은 이 침전에 $(NH_4)_2SO_4$ 를 1-2% 첨가하여 Ca/P 몰 비를 1:5로 한 뒤, 이를 직접 1100°C에서 소결하여 이론 밀도에 가까운 β -TCP 소결체를 만들었다.⁶¹⁾

Table 3. Synthetic Methods of Hydroxyapatite

Method	Chemical Reaction
Wet	Precipitation ¹⁴⁾ $10\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + 6(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ $\text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
	Hydrothermal ¹⁾ crystallization $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
	Hydrolysis ²⁰⁾ $10\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
	Sol-gel ¹⁶⁾ $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + \text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Dry	Hydrothermal ¹⁵⁾ $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
	Solid state ²¹⁾ reaction $3\text{Ca}(\text{PO}_4)_2 + \text{CaCO}_3 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

제 3 장. 습식화학법에 의한 생체용 인산칼슘계 세라믹스 분말 제조 및 *in vitro*에서의 용해거동

제 1 절. 서 론

생체재료는 보건의료 분야 중 치료, 재활 및 예방의 수단으로 생체에 적용되기 때문에 인간 수명연장 및 사고, 질병의 증가 등에 따라 그 중요성이 점차 증가하고 있으며, 인간의 건강한 삶을 보장하고 삶의 질을 높이는데 직접적으로 기여할 수 있는 분야이다. 생체재료는 손상된 인체의 일부 장기 또는 신체 일부분을 대처할 수 있는 재료인데, 이를 의학 또는 치과 분야에 적용하기 위해서는 생체에 적합해야만 한다.¹⁻³⁾

생체소재 중 인산칼슘계 세라믹스 소재는 경조직(hard tissue)용 인공 생체재료 중 가장 활성이 높은 재료로 현재는 인공골, 인공관절, 치조골 충전재 등 의학 및 치의학 분야에서 일부 임상적으로 사용되고 있다. 인산칼슘계 세라믹스 중 대표적인 인조 HA 소재의 경우 현존하는 광물 중 뼈와 가장 유사한 구조를 갖으면서, 용해도가 극히 낮기 때문에 장시간 인체에 삽입되어 손상된 뼈의 기능을 대처할 수 있을 것으로 기대되었으나 실제로 소결된 HA 임플란트를 체내에 삽입할 경우 생체용액에 의해 기계적 성질이 크게 열화되기 때문에 많은 하중이 가해지는 부위에는 단상 HA 임플란트를 사용하기 어려운 문제점이 있다. 이런 문제점이 생기는 이유는 인조 HA 합성시 비평형적 반응에 의해 HA내에 부분적으로 수용액에 용해도가 높은 비화학양론적인 조성을 가지는 불균질 상이 형성되었기 때문이다.

일반적으로 TCP는 HA보다 수용액에서 높은 용해를 보이고 재흡수 역시 뛰어난 것으로 알려져 있다. 이런 TCP의 특성으로 *in vitro*나 *in vivo*에서 TCP의 생체분해능력에 초점을 맞추어 연구해왔고, HA와 TCP가 혼재된 BCP를 제조해 생체 재료로 많은 연구를 진행해 왔다.^{5,6)} BCP 재료에서는 TCP 함량에 따라 생체내 용액과의 반응이 달라지는 것으로 알려져 TCP 양을 잘 조절해 BCP 재료를 만들어야

한다.⁷⁾ 그러나 몇몇 연구자들은 TCP의 재흡수가 거의 일어나지 않거나 아주 천천히 진행된다는 결과를 얻기도 하여 TCP의 생체분해 능력에 대해 논란의 여지가 있어왔다.^{11,12)} 따라서 TCP에 대한 용해실험과 이들 TCP를 이용해 합성한 BCP 분말에 대한 용해특성을 연구하는 것도 매우 중요하다.

따라서 본 연구에서는 벌크 이전인 분말 상태에서부터 조성을 제어하여 화학양론적 HA 분말 및 TCP 분말을 합성하고, 합성된 분말들을 유사생체용액에 일정 기간 침적하여 이들의 용해특성을 미세구조적으로 관찰하고자 하였다. 이와 더불어 합성된 TCP 분말의 함량을 조절해 BCP 분말을 제조하였고, 이들 BCP 분말에 대한 용해실험도 병행하였다.

제 2 절. 실험방법

생체재료로 널리 쓰이는 인산칼슘계 세라믹스 분말을 Ca/P 비가 1.50-1.67이 되도록 습식화학법을 통해 합성하였다. 출발물질로 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 와 H_3PO_4 를 사용하였다. 먼저 TCP 분말의 경우 Ca/P 비가 1.50이 되도록 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 와 H_3PO_4 수용액을 Ca/P 몰비에 적정하여 인산칼슘 혼합 용액을 제조하고, 제조된 용액을 pH 8.0인 100 ml 암모니아수에 적하하여 강력히 교반시켰다. 이때 반응용액의 pH는 1 M의 암모니아수를 사용하여 8.0으로 조절하고, 공기 중에서 CO_2 침투에 의한 탄산염 생성을 억제하기 위해 N_2 가스를 흘려주었다. 반응 종료 후 숙성시간을 24시간 주었다. 반응이 끝난 비정질 침전물을 꺼내어 증류수와 알콜로 수차례 세척하고 80°C에서 48시간 건조하여 합성 분말을 얻었다.

Ca/P 비가 1.67인 HA 분말에서는 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 와 H_3PO_4 수용액을 Ca/P 몰비에 적정하여 인산칼슘 혼합 용액을 제조하고, pH 10.5인 암모니아수에 적하하여 반응시켰다. 이때 반응 용액의 pH는 암모니아수를 사용하여 10.5로 조절하였고, 이후의 공정은 위의 TCP와 동일하게 하여 분말을 합성하였다. 합성된 각각의 분말들을 유발한 뒤, 공기 중 800°C 온도에서 2시간동안 하소하였다. 합성된 HA 및 TCP 분말을 wt % 80:20, 60:40의 비율로 planetary 볼밀을 사용하여 혼합한 다음 건조기에서 24시간 동안 80°C 온도로 건조하여 HA와 TCP상이 혼재된 BCP 분말을 제조하였다. 습식화학법과 planetary 볼밀에 의해 제조된 모든 분말들을 Table 4에 나타내었다.

이렇게 제조된 인산칼슘계 세라믹스 분말의 용해거동을 고찰하기 위해 pH 7.4인 유사생체용액에 담지 하여 용해실험을 행하였다. 유사생체용액의 pH 조절 완충용액으로는 0.05 M Tris(hydroxymethyl) aminomethane을 사용하였다. 유사생체용액 50 ml에 분말 0.5 g을 넣은 용기를 밀봉한 후 항온조에 넣고 37°C로 3일, 7일, 14일 및 28일간 담지 하였다. 침적이 완료된 모든 분말은 아세톤으로 세척한 후 건조기에서 60°C로 48시간 동안 건조하였다. 이렇게 얻어진 분말의 입자모양, 크기, 표면형태를 투과전자현미경(transmission electron microscopy)으로 관찰하였고, 분말

의 결정상을 확인하고자 x-선 회절(x-ray diffraction) 및 적외선 흡수 분광(fourier transform infrared spectrometry) 분석을 행하였다. 아울러 합성된 분말들의 Ca/P 비를 정량적으로 분석하기 위해 ICP(inductively coupled plasma)로 측정하였다.

Table 4. Samples of Calcium Phosphate Powders

Sample	Ca/P molar ratio	Composition
TCP	1.50±0.02	β-TCP
80HA+20TCP	1.63±0.02	HA(80%) + β-TCP(20%)
60HA+40TCP	1.60±0.02	HA(60%) + β-TCP(40%)
HA	1.67±0.01	HA

제 3 절. 결과 및 고찰

Fig. 3은 Ca/P 비가 1.50인 분말을 800°C에서 2시간 하소하여 얻은 분말의 유사생체용액내 침적 시간에 따른 결정상의 변화 및 이온들의 결합 구조를 x-선 회절 분석과 FTIR 분석으로 각각 분석한 결과이다. 먼저 x-선 분석 결과에서(Fig. 3(a)), 800°C 온도로 하소한 분말은 $2\theta=31.750$ 부위의 소량의 HA 피크를 제외하고 모두 β -TCP 특성 피크를 나타내었다. 유사생체용액내 침적 시간에 따른 피크의 소멸이나 새로운 피크의 출현은 없었지만 침적시간이 증가함에 따라 β -TCP 피크들의 강도가 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 피크의 강도가 감소하는 것은 유사생체용액과의 반응에서 입자의 표면이 수화되어 결정성이 떨어졌기 때문인 것으로 판단되었다.

FTIR 결과에서(Fig. 3(a)), 침적 전 β -TCP 분말의 PO_4^{3-} 이온의 파생 흡수 띠는 572, 602, 945, 972 cm^{-1} 과 1032-1090 cm^{-1} 위치에서 나타났고, 입자 표면에 흡착된 물분자에 기인한 흡수 띠가 1630 cm^{-1} 와 3270-3525 cm^{-1} 부근에 걸쳐 형성되었다.⁶²⁾ 667 cm^{-1} 부위의 극소량의 OH^- 흡수 띠를 제외한 다른 파장대에서의 OH^- 흡수 띠는 관찰되지 않았다. PO_4^{3-} 이온의 파생 흡수 띠 945 cm^{-1} 과 972 cm^{-1} 은 β -TCP 특성 파장이고, OH^- 흡수 띠가 거의 관찰되지 않은 것으로 보아 열처리된 분말이 β -TCP 구조를 가지고 있는 것으로 확인되었다.

침적 시간이 증가함에 따라, 667 cm^{-1} 부근의 OH^- 흡수 띠와 1630 cm^{-1} 및 3270-3525 cm^{-1} 범위의 물 분자 흡수 띠의 강도가 침적 전 보다 증가 하였다. 이는 위의 x-선 분석 결과와 마찬가지로 분말의 표면이 유사생체용액과의 반응에서 수화되어 OH^- 및 물분자의 강도가 증가한 것으로 사료되었다.

β -TCP 분말의 침적시간에 따른 미세구조 변화를 투과전자현미경으로 관찰하여 Fig. 4에 나타내었다. 침적 전의 입자 표면은 상당히 매끄러운 반면, 침적 시간이 증가함에 따라 입자의 표면이 점점 거칠어지고, 28일(Fig. 4(d))에서 표면 수화에 기인한 얇은 막이 관찰되었다.

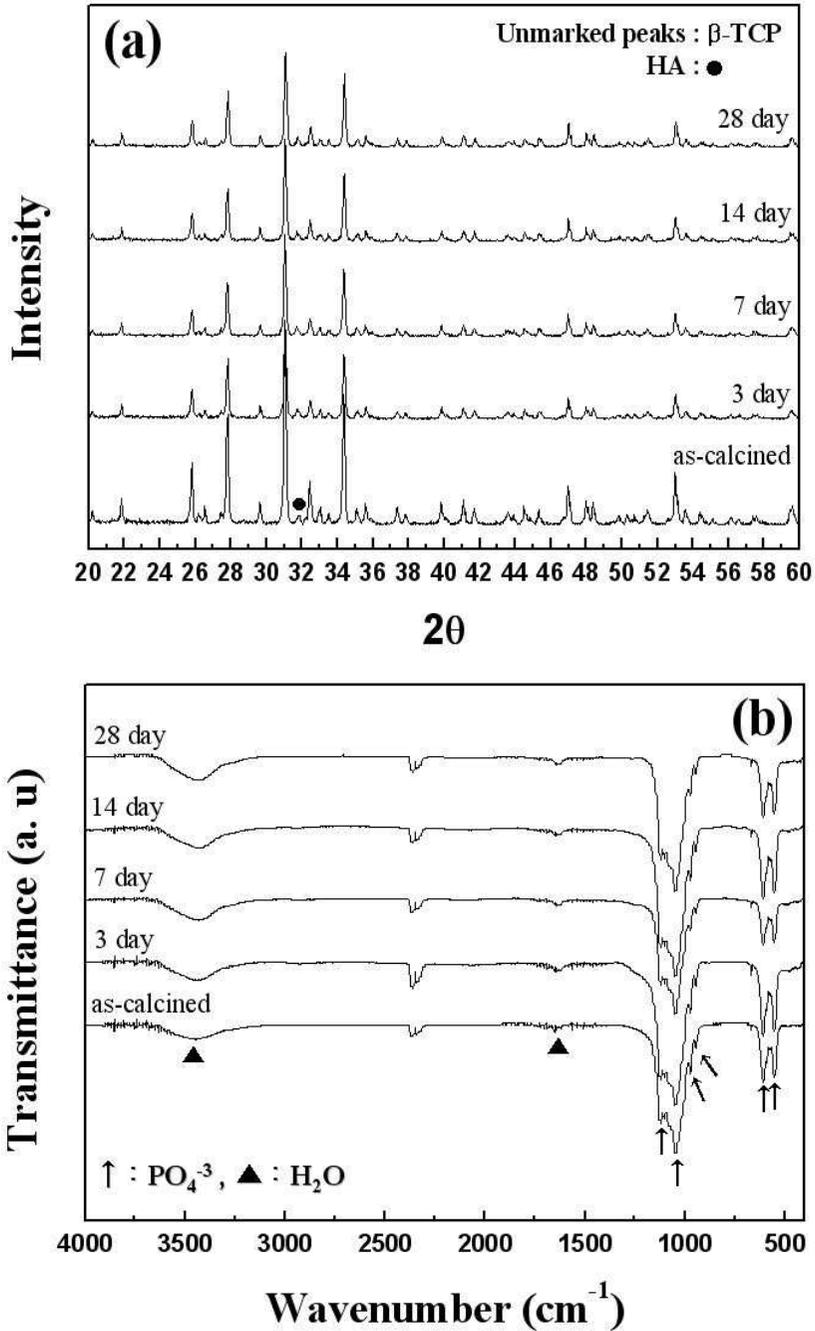


Fig. 3. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of β -TCP powders with immersion in SBF.

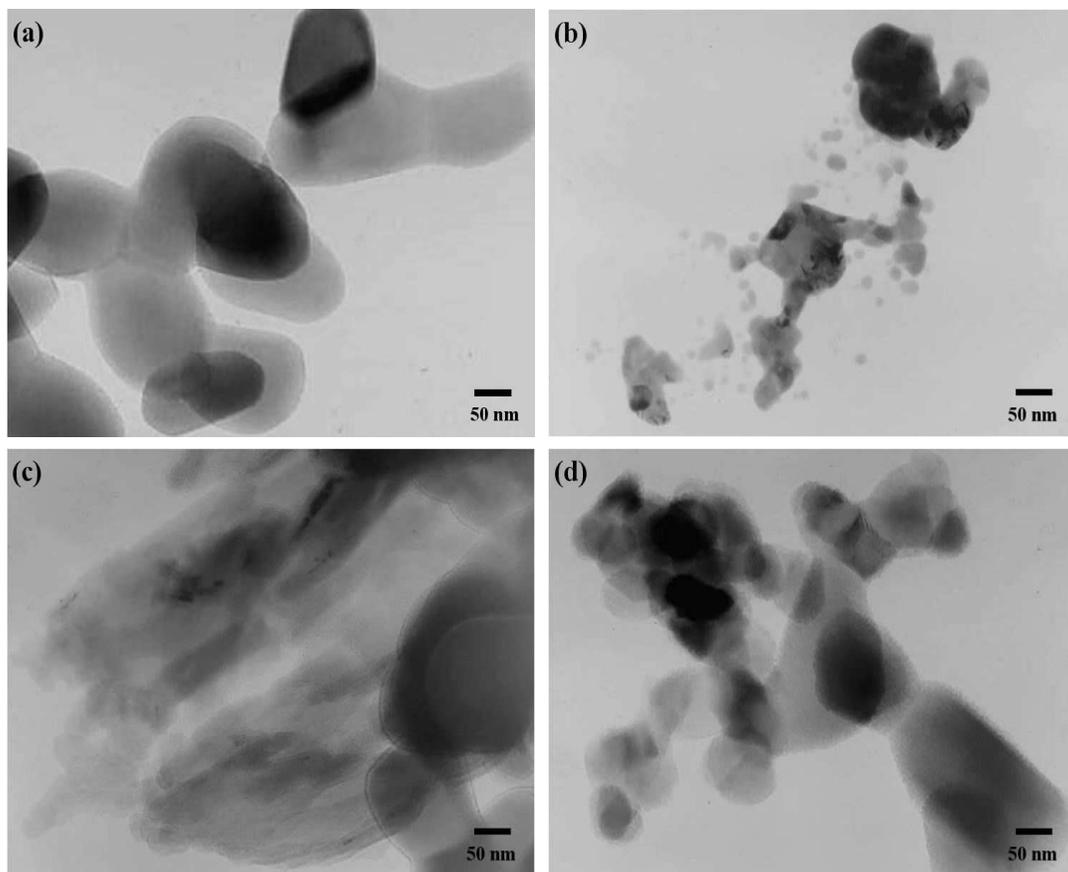


Fig. 4. TEM morphology of β -TCP powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c) 14 days and (d) 28 days.

Fig. 5(a)는 Ca/P 비가 1.67로 조절하여 습식화학법으로 합성한 분말을 800°C에서 2시간 동안 하소하여 얻은 분말의 담지 시간에 따른 결정상의 변화를 x-선 회절 분석으로 분석한 결과이다. 침적 전후의 분말 모두 HA 특성 피크만 나타났고, HA의 낮은 용해도로 인해 침적 시간에 따른 변화는 관찰되지 않았다.

HA 분말에 대해 침적 전후 이온들의 구조를 관찰하기 위해서 FTIR 분석을 하여 Fig. 5(b)에 나타내었다. 침적 전 HA 분말의 주요 FTIR 분광을 살펴보면 OH⁻ 이온의 흡수 띠가 633 cm⁻¹ 및 3572 cm⁻¹에서 나타났고, PO₄⁻³ 이온의 과생 흡수 띠는 472, 572, 602, 963 cm⁻¹과 1030-1100 cm⁻¹ 위치에서 나타났다. 입자 표면에 흡착된 물분자에 기인한 흡수 띠가 1637 cm⁻¹과 3200-3550 cm⁻¹ 부근에서 관찰되었다. 침적 시간에 따른 FTIR 분광에서도 x-선 분석과 마찬가지로 큰 변화는 나타나지 않았다.

HA의 열적 안정성과 화학양론에 관한 기존 문헌에 따르면,⁶³⁾ 순수한 HA의 경우 공기 중 및 수증기 분위기에서 10시간 이상 열처리 하여도 열분해를 일으키지 않는 것으로 알려져 있다. HA 분말의 열적 안정성을 평가하기 위해 공기 중 1200°C에서 12시간 동안 열처리하여 분말의 x-선 분석과 FTIR 분석 결과를 Fig. 6에 나타내었다. x-선 회절 분석 결과에서(Fig. 6(a)) 나타낸 바와 같이, 본 실험에서 제조한 HA 분말은 1200°C에서 12시간 동안 열처리하여도 HA 상 이외에 다른 불순물 상은 나타나지 않았다. FTIR에서도 동일한 결과가 나타났는데(Fig. 6(b)), 633 cm⁻¹ 및 3572 cm⁻¹ 부근의 OH⁻ 흡수 띠가 소멸되지 않은 것으로 보아 합성된 HA 분말에서 열분해가 거의 일어나지 않은 것으로 판단되었다. Table 4에 나타난 바와 같이 칼슘 인의 농도에 따른 Ca/P 비를 정량적으로 분석한 결과에서도 합성된 분말이 화학양론적인 HA 분말임을 확인하였다.

Fig. 7은 HA 분말의 침적 시간에 따른 미세구조를 투과전자현미경으로 관찰한 사진이다. 화학양론적 HA의 용해도가 낮아 침적 전후의 분말의 미세구조는 거의 변하지 않았다.

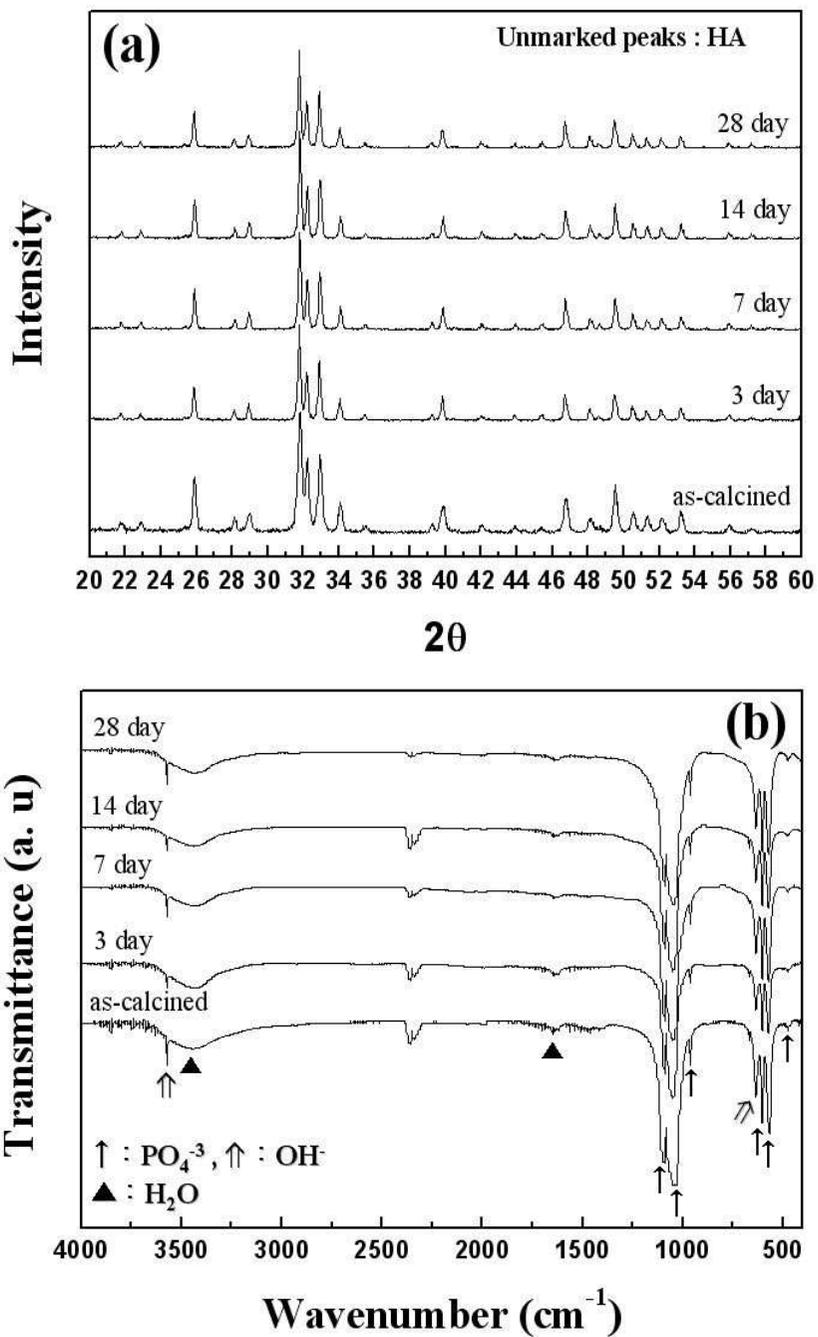


Fig. 5. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powders with immersion in SBF.

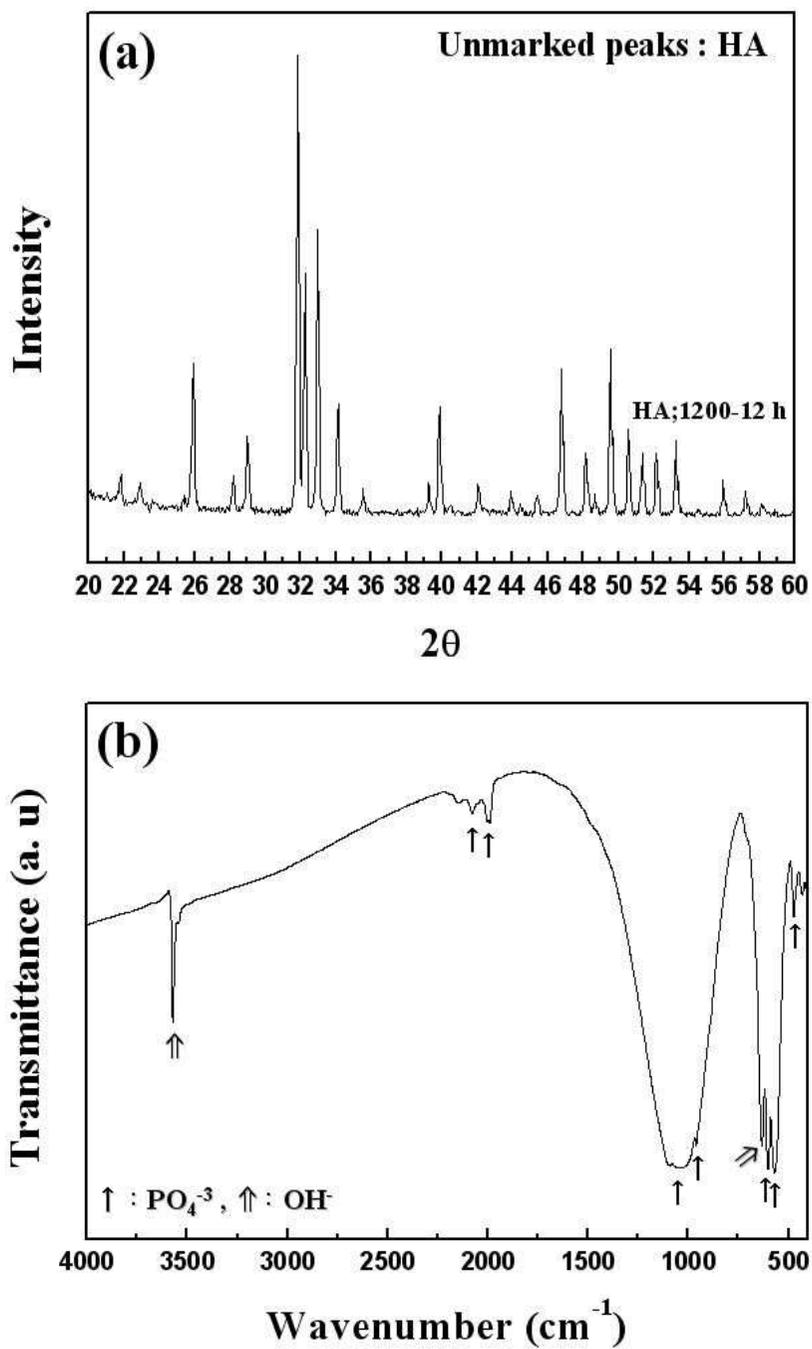


Fig. 6. (a) XRD pattern, (b) FTIR spectrum of HA powders calcined at 1200°C for 12 h.

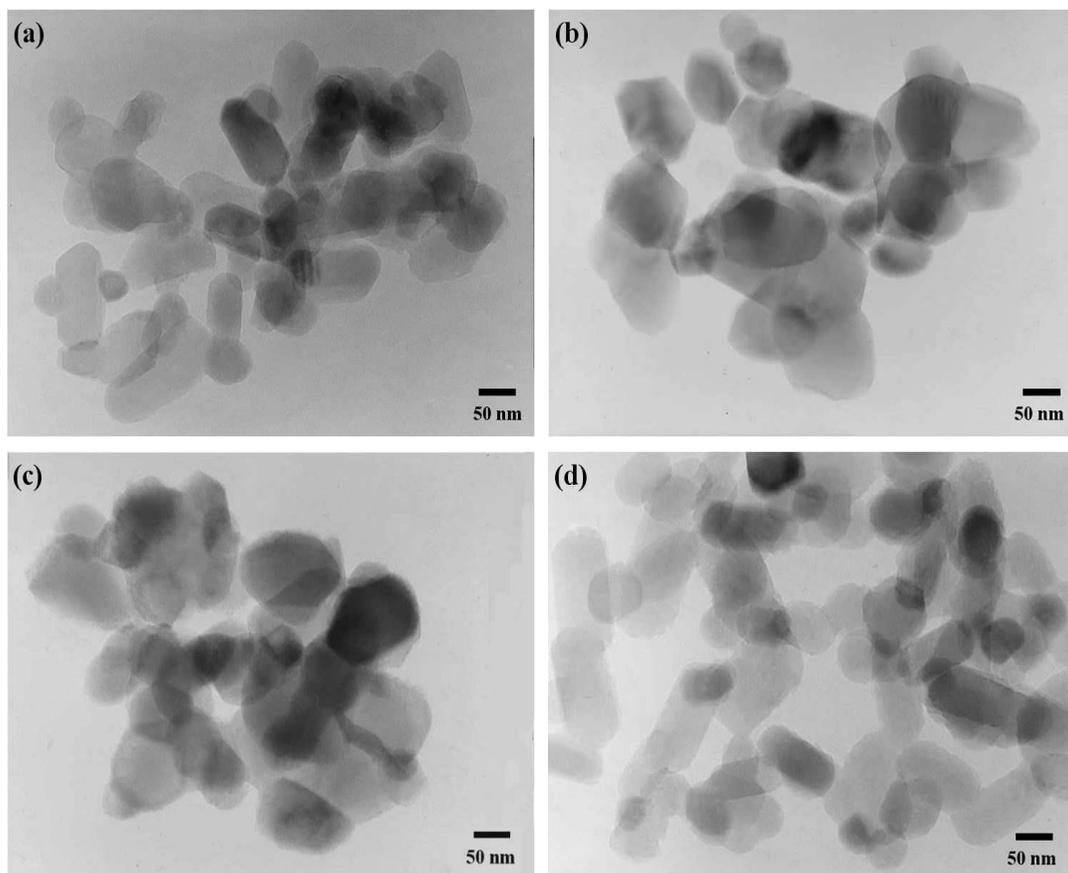


Fig. 7. TEM morphology of HA powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c)14 days and (d) 28 days.

HA와 β -TCP를 80:20 (wt%)으로 정량하여 planetary 볼밀로 혼합한 후 80HA+20TCP 분말을 제조하고, 제조된 분말의 침적 시간에 따른 결정상의 변화를 Fig. 8(a)에 나타내었다. 침적 전 분말은 20%의 β -TCP 함량으로 인해 27.90°, 31.15° 및 34.70° 부근에서 β -TCP 특성 피크를 나타내었고, 나머지 피크는 HA 특성 피크로 관찰되었다. 침적 시간이 증가함에 따라 β -TCP 특성 피크가 HA 특성 피크보다 상대적으로 감소하는 것으로 관찰되었다. 이는 HA 보다 상대적으로 용해도가 높은 β -TCP 분말이 용액과 반응하여 표면이 수화되었기 때문으로 사료되었다.

80HA+20TCP 분말에 대해 침적 전후 이온들의 구조를 관찰하기 위해서 FTIR 분석을 행하여 Fig. 8(b)에 나타내었다. 침적 전 분말은 633 cm^{-1} 및 3572 cm^{-1} 의 OH^- 파생 흡수 띠 강도가 β -TCP 영향으로 감소한 것을 제외하고 대부분 하소된 HA와 유사한 결과를 나타냈다. 14일 이후부터 PO_4^{3-} 파생 흡수 띠 강도가 감소하였는데, 이는 침적 시간이 증가함에 따라 침적된 분말 표면에서 비정질 상 또는 미립의 결정성이 낮은 상이 형성되었기 때문인 것으로 사료되었다.³¹⁾

Fig. 9는 80HA+20TCP 분말의 침적 시간에 따른 미세구조를 투과전자현미경으로 관찰한 사진이다. 침적 전 분말은(Fig. 9(a)) 50 nm 크기의 구형 입자들이었으며 매끄러운 표면을 나타내었다. 3일 침적한 분말의 미세구조는 침적 전과 거의 유사하였지만, 7일 및 14일 침적한 분말의 경우(Fig. 9(b),(c)) 입자 표면이 점점 거칠게 변화하였다. 침적 시간이 28일로 증가함에 따라 입자의 용해가 빠르게 진행되어 입자의 표면은 더욱 거칠어졌고, 큰 입자들 주위에 미세한 입자들이 응집되어 있는 형태를 이루고 있었다(Fig. 9(d)). 이는 HA 분말과 β -TCP 분말의 혼합 시 밀링에 의해 입자 표면에 응력이 집중되고, 전위 등의 결함이 발생하여 입자의 표면에너지가 높아져서 용액과의 반응에서 β -TCP 분말 단독으로 침적 되었을 때보다 더 큰 표면 반응이 발생하였기 때문인 것으로 판단되었다. 또한 이러한 반응으로 인해 FTIR 결과에서 나타난 바와 같이 비정질 상 또는 미립의 결정성이 낮은 상이 표면 주위에 나타난 것으로 사료되었다.³¹⁾

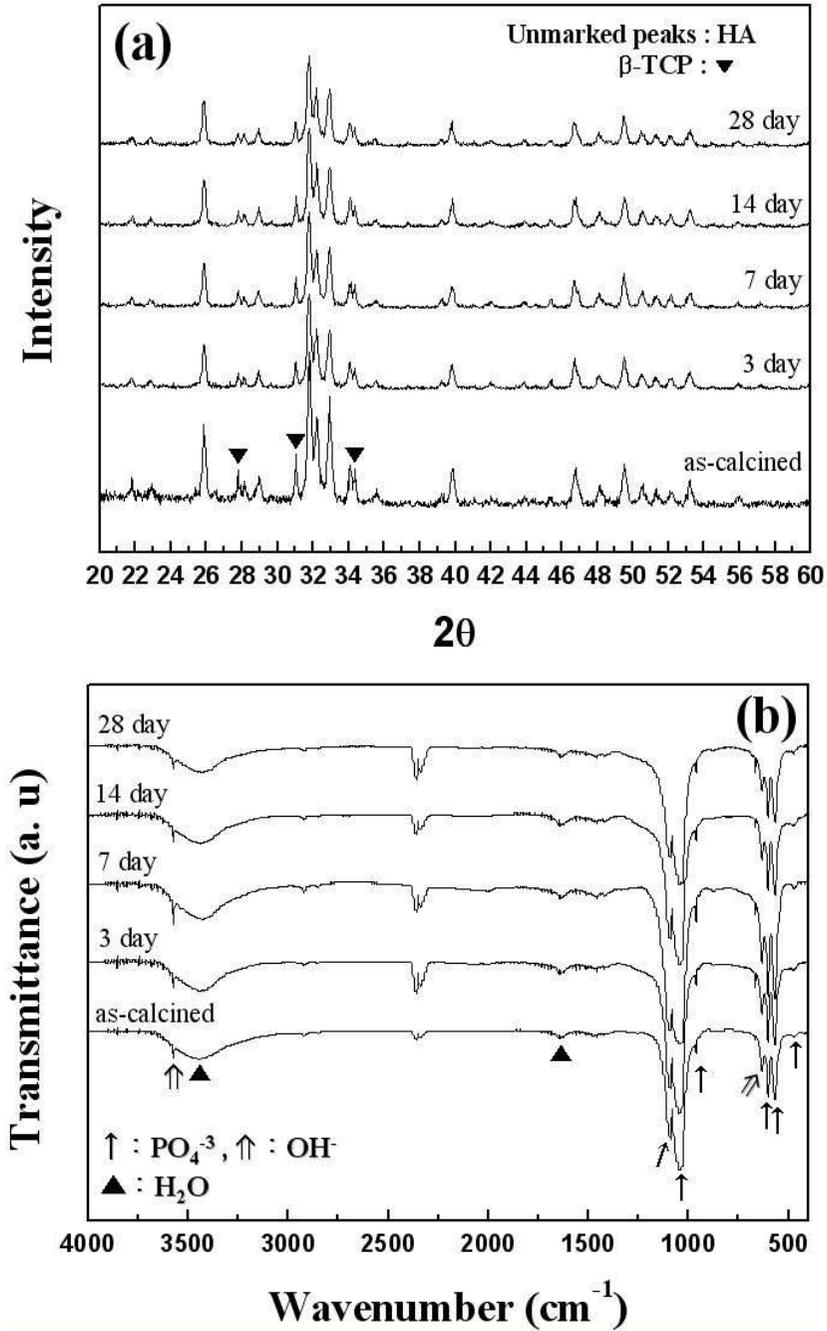


Fig. 8. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of 80HA+20TCP powders with immersion in SBF.

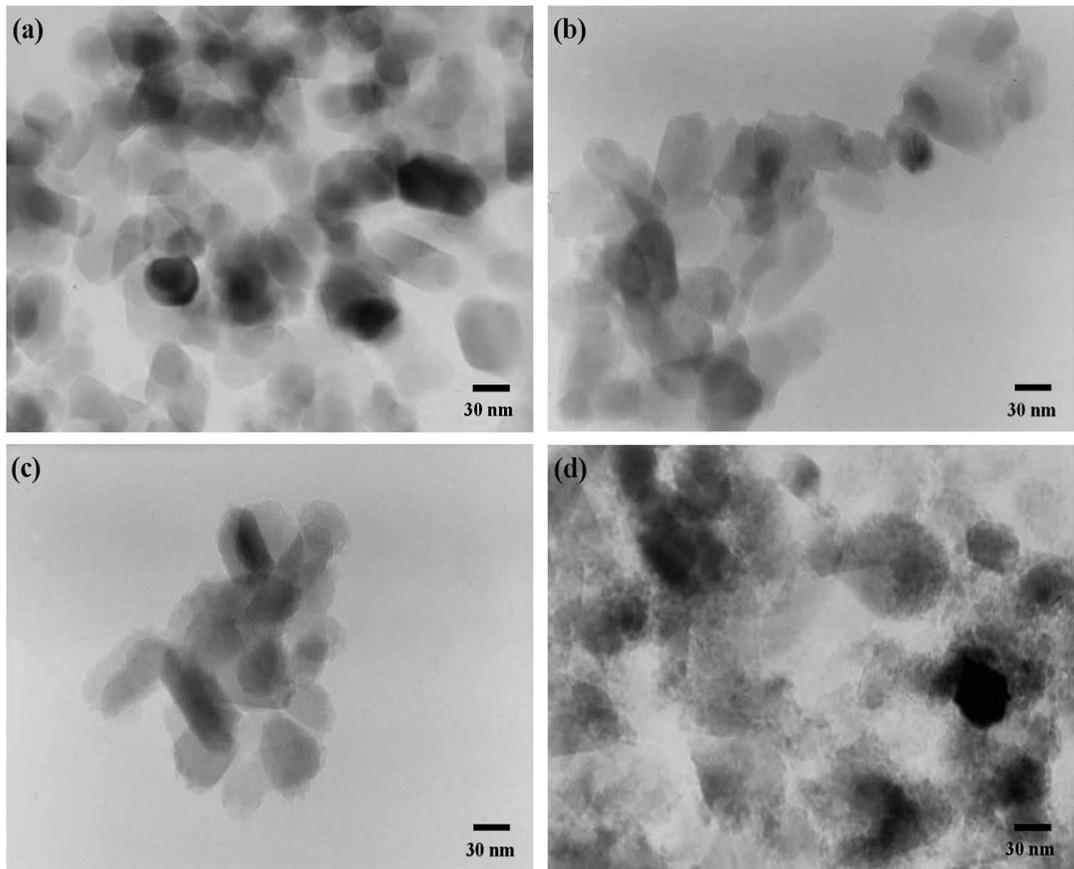


Fig. 9. TEM morphology of 80HA+20TCP powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c)14 days and (d) 28 days.

Fig. 10(a)는 60HA+40TCP 분말의 침적 시간에 따른 결정상의 변화를 나타낸 것이다. β -TCP 양은 80HA+20TCP 분말에서보다 더 증가하였지만, 80HA+20TCP와 마찬가지로 침적 시간에 따라 β -TCP 피크의 강도가 점차 감소하였다. 60HA+40TCP 분말에 대해 침적 전후 이온들의 구조를 관찰하기 위해서 FTIR 분석을 행하여 Fig. 10(b)에 나타내었다. 침적 전 분말은 633 cm^{-1} 및 3572 cm^{-1} 의 OH^- 파생 흡수 띠 강도가 80HA+20TCP의 그것에 비해 더 감소하였고 나머지 흡수 띠는 80HA+20TCP와 동일하게 나타났다. PO_4^{3-} 파생 흡수 띠 강도는 침적 7일 이후부터 점차 감소하였는데, 이는 80HA+20TCP의 FTIR 분석결과와 같은 이유인 것으로 판단되었다.

Fig. 11은 60HA+40TCP 분말의 침적 시간에 따른 미세구조를 투과전자현미경으로 관찰한 사진인데, 침적 전 분말은(Fig. 11(a)) 80HA+20TCP와 마찬가지로 50 nm 크기의 구형 입자들이 매끄러운 표면을 나타내었다. 3일 침적한 분말의 미세구조는 침적 전과 크게 다르지 않았지만, 7일 침적한 분말의 경우(Fig. 11(b)) 80HA+20TCP의 7일 및 14일(Fig. 9(b),(c)) 침적한 분말보다 입자 표면이 거칠어졌다. 이는 HA 내 β -TCP의 양이 증가하면서 입자의 용해가 활발히 진행되었기 때문인 것으로 판단되었다. 14일과 28일 침적한 분말에서는(Fig. 11(c),(d)) 입자의 표면에서 침상과 같은 미립자들이 나타나고, 입자의 거칠기도 점차 증가하였다.

이와 같이 표면용해 및 침상 입자가 나타나는 것은 BCP로 제조된 분말에 수용액에서 HA 보다 상대적으로 민감한 β -TCP 입자들이 밀링에 의해 표면에 응력 집중 및 전위 등에 의해 표면에너지가 높은 불안정한 상태를 띠고 이러한 부분을 따라 표면 용해가 진행되어 결과적으로 용해가 더 심화된 부분에서는 입자의 표면에서 결합력이 약화되어 입자간 분리 및 입자 이탈이 일어나기 때문인 것으로 사료되었다.

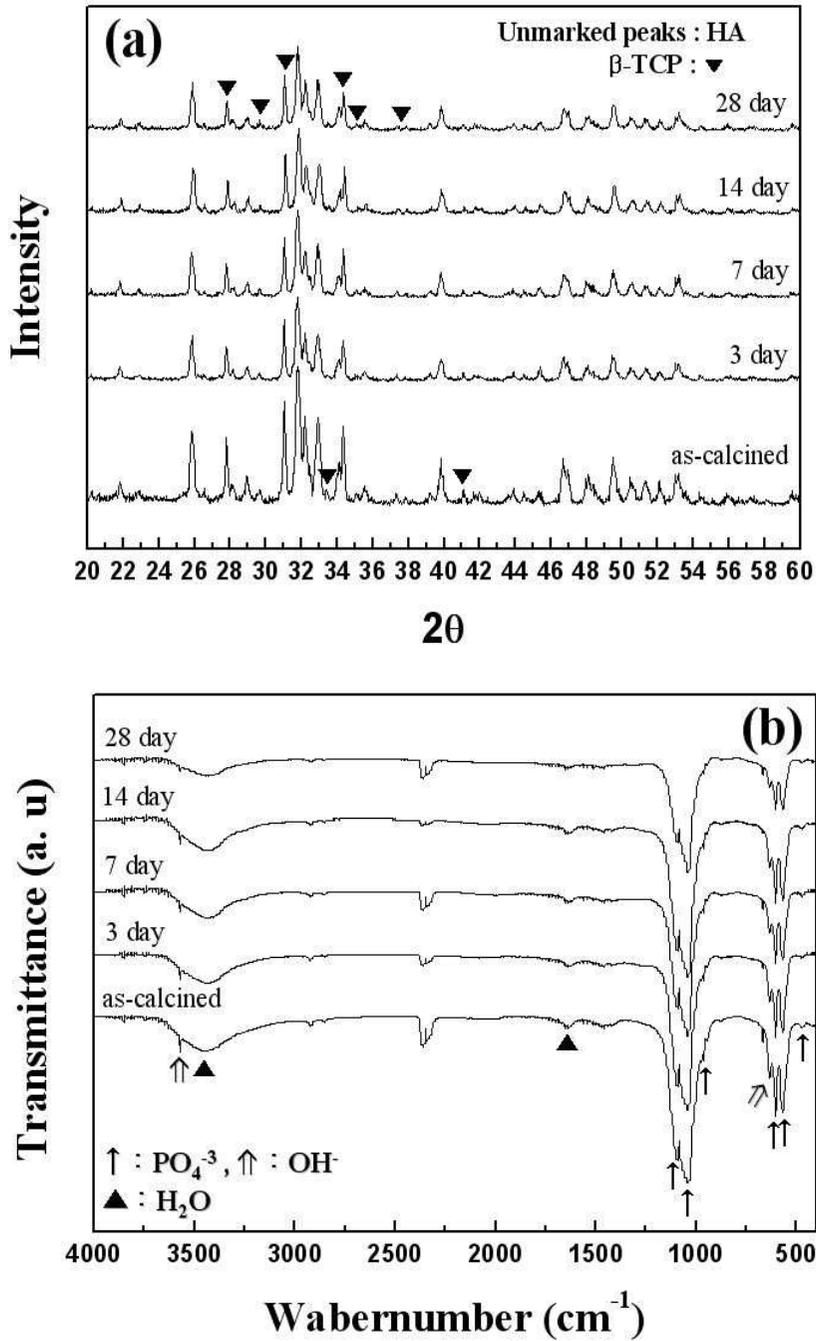


Fig. 10. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of 60HA+40TCP powders with immersion in SBF.

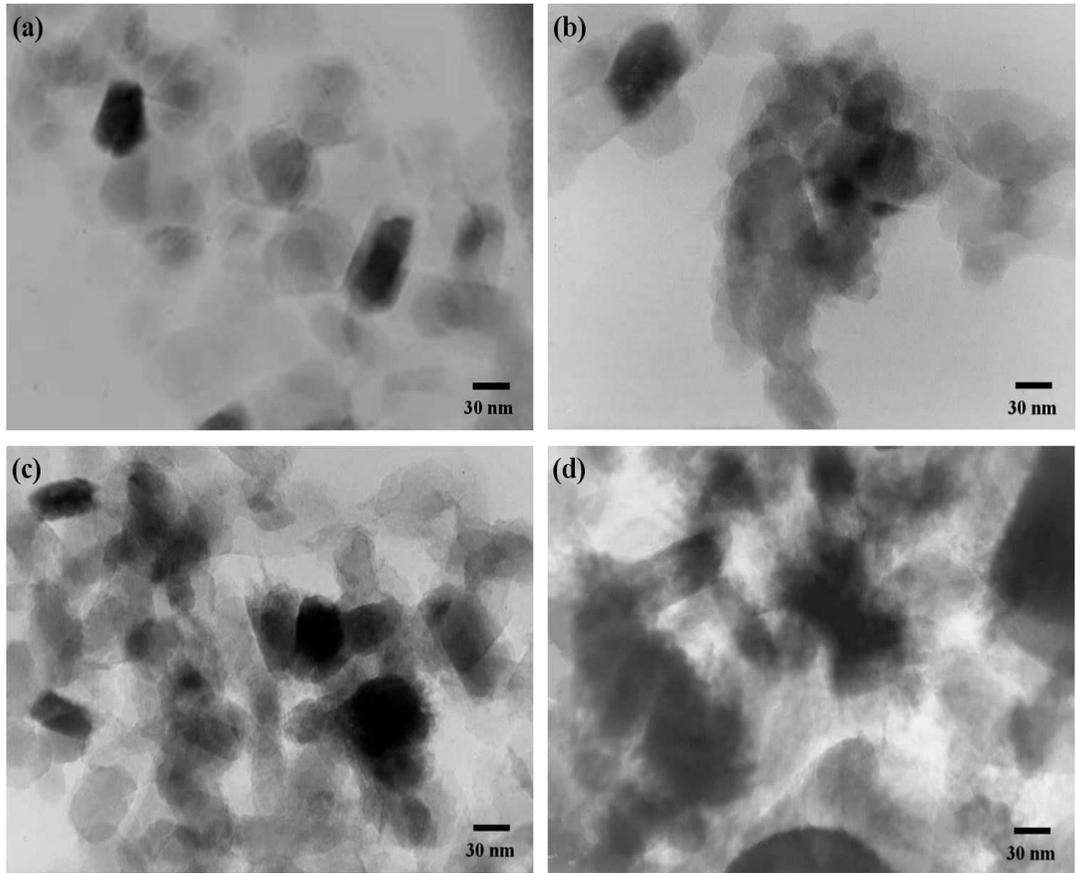


Fig. 11. TEM morphology of 80HA+20TCP powder; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 7 days, (c) 14 days and (d) 28 days.

제 4 절. 결 론

본 실험에서는 습식화학법을 이용하여 화학양론적인 HA 분말과 순수한 β -TCP 분말을 합성하고, 합성된 HA와 β -TCP 상이 혼재된 BCP를 제조하였다. 이렇게 얻어진 분말들을 유사생체용액에 일정기간 침적한 결과 다음과 같았다.

분말 합성 시 Ca/P 비를 정밀히 제어하여 Ca/P 비가 1.51 ± 0.02 인 β -TCP 분말과 1.67 ± 0.01 의 몰 비를 갖는 화학양론적인 HA 분말을 제조하였다. 제조한 HA 분말은 고온에서 열분해 되지 않는 우수한 열적 안정성을 나타내었다.

합성된 HA 분말의 HA의 매우 낮은 용해도로 인하여 유사생체용액내에서 거의 용해가 일어나지 않았고, β -TCP 분말은 침적 시간이 증가함에 따라 입자의 표면 수화로 인해 옅은 막을 형성하였다.

BCP 분말에서는 분말 제조 시 밀링에 의하여 표면에서 응력이 집중되거나 전위 등의 결함이 입자의 표면에서 발생하여 불안정한 표면이 형성되기 때문에 침적 시간이 지남에 따라 용해로 인하여 표면 거칠기가 증가하고 비정질 상 또는 미립의 결정성이 낮은 상이 표면 주위에 형성되었다.

제 4 장. 상용 수산화아파타이트 분말의 열분해와 열분 해에 따른 분말의 *in vitro* 용해거동

제 1 절. 서 론

골절환자의 증가와 교통사고 등 산업재해의 증가에 의해 뼈 이식 환자수가 증가 추세를 보이고 있으며, 이에 따라 생체재료의 연구가 활발히 진행되고 있다. 생체 재료는 손상된 인체의 일부 장기 또는 신체 일부분을 대체할 수 있는 재료인데, 이를 의학 또는 치과 분야에 적용하기 위해서는 생체에 적합해야만 한다.^{1,2)}

생체적합성이란 재료나 장치가 기능을 하는 동안 생리학적으로 독성이 없도록 유지시키는 기능인데, 현재까지 개발된 재료 중 생체적합성이 가장 좋은 인공 뼈 대체용 재료는 인체 내 뼈 구성성분 중 약 70%를 차지하는 수산화아파타이트 재료로 알려져 있다.³⁾

인조합성 HA계 소재의 경우 이미 오래 전부터 인간의 뼈나 치아 등 경조직 대체용 생체소재로 널리 연구되어 왔는데,^{1,2)} 이는 인체 뼈의 69%를 구성하는 칼슘인 화합물이 HA로 구성되어 있어 자연 뼈와 가장 가까운 성질을 가지고 있기 때문이었다. 뿐만 아니라 HA 소재는 생체활성이 높고 화학적으로 안정하여 뼈와의 접합성이 크고 골 형성 유도능력이 크다는 장점을 가지고 있어서, 현재는 인공골, 인공관절, 치조골 충전재 등 의학 및 치의학 분야에서 일부 임상적으로 사용되고 있다. 그러나 생체 역학적 친화성을 고려했을 때 우리 몸에서 원하는 파괴인성, 탄성계수 등 기계적 특성 값과 차이를 보여 생체에 장기간 삽입할 경우 기계적 성질이 저하되는 단점이 있어 하중을 받는 부위에는 그 사용이 제한되고 있다.

인조 HA 세라믹스나 HA 코팅층을 소결하는 동안 HA는 열분해를 일으키는데, 이러한 열분해는 생체내 재료에 물리적, 화학적, 기계적 특성에 나쁜 영향을 준다. 그렇기 때문에 생체 응용분야에서 열분해 거동을 이해하는 것은 매우 중요한 일이다.⁶³⁾ 많은 연구자들이 HA 세라믹스나 HA 코팅층에 대한 열분해 거동을 연구 하였지만 HA의 순도, 결정성, 화학양론성, 제조 조건 등 여러 가지 실험 방법의 차이

때문에 탈수 반응, 열분해 반응, 화학구조 등에서 연구자 마다 다른 실험결과를 주었다. 그러나 일반적인 HA의 열분해에 관한 이론은 HA가 OHAP(Oxyhydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}\text{O}_x$)로 일부 전이되고 이것이 다시 OAP(Oxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$)로 전이되어 최종적으로 인산칼슘계 재료로 분해되는 것으로 알려져 있다.⁶³⁾

위에서 언급한 바와 같이 HA는 하소나 소결과 같은 열처리 공정을 거친 후 체내에 매식재료로 사용되기 때문에 HA의 열분해가 일어날 가능성이 많다. HA가 열분해를 일으키게 되면 HA는 인산칼슘계 상들을 포함하거나 그것들로 분해된다. 이런 2상들은 체내에서 HA보다 큰 용해특성을 나타내므로 HA가 체내에서 요구하는 생체내 기계적 안정성을 충분히 갖지 못한 상태가 된다. 따라서 HA계 임플란트가 생체용액에 장시간 노출될 경우 파괴인성 등 기계적 성질이 열화되어 입자 간에 (particle loosening)분리가 발생 될 수 있다. 이렇게 생긴 입자 파편들이 몸속을 떠돌고 다녀 염증 또는 다른 질병을 발생시킬 가능성도 있다.

따라서 본 연구에서는 열처리 온도에 따른 상용 HA 분말의 열분해를 고찰하고 열분해 된 HA 분말을 pH 7.4인 증류수와 유사생체용액(simulated body fluid, SBF)에 일정기간 침적하여 분말의 용해거동을 미세구조적으로 관찰하였다.

제 2 절. 실험방법

출발원료로 Ca/P 몰비가 1.69인 HA 상용분말(Shinyo, Japan)을 사용하여 일반적인 소결온도 범위인 1000-1350°C에서 2시간 동안 하소하였다. 하소된 분말의 용해 거동을 관찰하기 위해 pH 7.4인 증류수와 유사생체용액에 사용하여 용해실험을 행하였다. 용해실험에 쓰인 용액들의 pH 조절 완충용액으로는 0.05 M Tris(hydroxymethyl) aminomethane을 사용하였다.

수용액 50 ml에 분말 0.5 g을 넣은 용기를 밀봉한 후 항온조에 넣고 37°C로 3일에서 7일간 담지(immersion) 하였다. 침적이 완료된 모든 분말은 아세톤으로 세척한 후 건조기에서 60°C로 48시간 동안 건조하였다.

이렇게 얻어진 분말의 입자모양, 크기, 표면형태를 투과전자현미경(transmission electron microscopy)으로 관찰하였고, 분말의 결정상을 확인하고자 x-선 회절(x-ray diffraction) 및 적외선 흡수 분광(fourier transform infrared spectrometry) 분석을 행하였다. 아울러 x-선 회절 분석을 통하여 HA 주요 결정면들의 강도 값을 합쳐 그 값으로 (002), (211), (112) 및 (300) 결정면을 각각 나누어 HA 주요 면들의 적분강도 값을 상대적으로 나타내었다.

제 3 절. 결과 및 고찰

1. 수용액에서의 용해거동

1000°C 온도에서 열처리 하여 얻은 분말을 pH 7.4인 증류수에 침적시켜 침적 전후 결정상의 변화를 x-선 회절 분석을 통하여 Fig. 12(a)에 나타내었다. 침적 전 분말에서는 HA 특성 피크만이 나타났고, 침적 시간이 경과 하여도 피크의 변화는 나타나지 않았다.

1000°C에서 열처리한 분말에 대해 침적 전후의 이온들의 결합 구조를 관찰하기 위해서 FTIR 분석을 행하여 Fig. 12(b)에 나타내었다. 순수한 HA 분말의 주요 FTIR 스펙트럼을 관찰하면 OH⁻ 이온의 흡수 띠가 633, 3570 cm⁻¹에서 나타나고, PO₄³⁻ 이온의 파생 흡수 띠는 473, 572, 602, 963 cm⁻¹과 1030-1090 cm⁻¹위치에서 각각 나타나는데, 1000°C에서 열처리한 분말은 일반적인 HA 분말에서 나타나는 이온들의 흡수 띠와 상응하여 나타나는 것으로 관찰되었다. 3일 침적한 분말의 FTIR 스펙트럼 역시 OH⁻ 이온과 PO₄³⁻ 이온의 위치가 침적 전과 큰 차이를 나타내지 않았지만, 7일 침적에서는 스펙트럼의 감응도가 크게 감소하였다. 이는 입자의 표면 수화로 인한 입자의 결정성 약화 때문으로 사료되었다.

1000°C에서 열처리한 분말의 침적시간에 따른 미세구조 변화를 투과전자현미경으로 관찰하여 Fig. 13에 나타내었다. 1000°C에서 열처리한 HA 분말의 입자크기는 평균 200-300 nm 정도였고, 구형과 육각판상형태의 입자들로 이루어져 있으며 비교적 매끄러운 표면을 나타내었다(Fig. 13(a)). 3일 침적한 분말의 경우 입자의 크기와 형태는 침적 전과 비슷했으나 침적시간이 7일로 증가하면서 입자의 크기가 평균 150 nm 정도로 작아 졌고 판상 보다는 구형의 입자들이 증가하는 경향을 나타내었다. 이는 표면에너지가 상대적으로 높은 육각판상모양 입자들의 edge 부분이 우선적으로 용해되어 에너지적으로 안정한 구형의 작은 입자들로 입자모양이 변화하는 것으로 사료되었다.

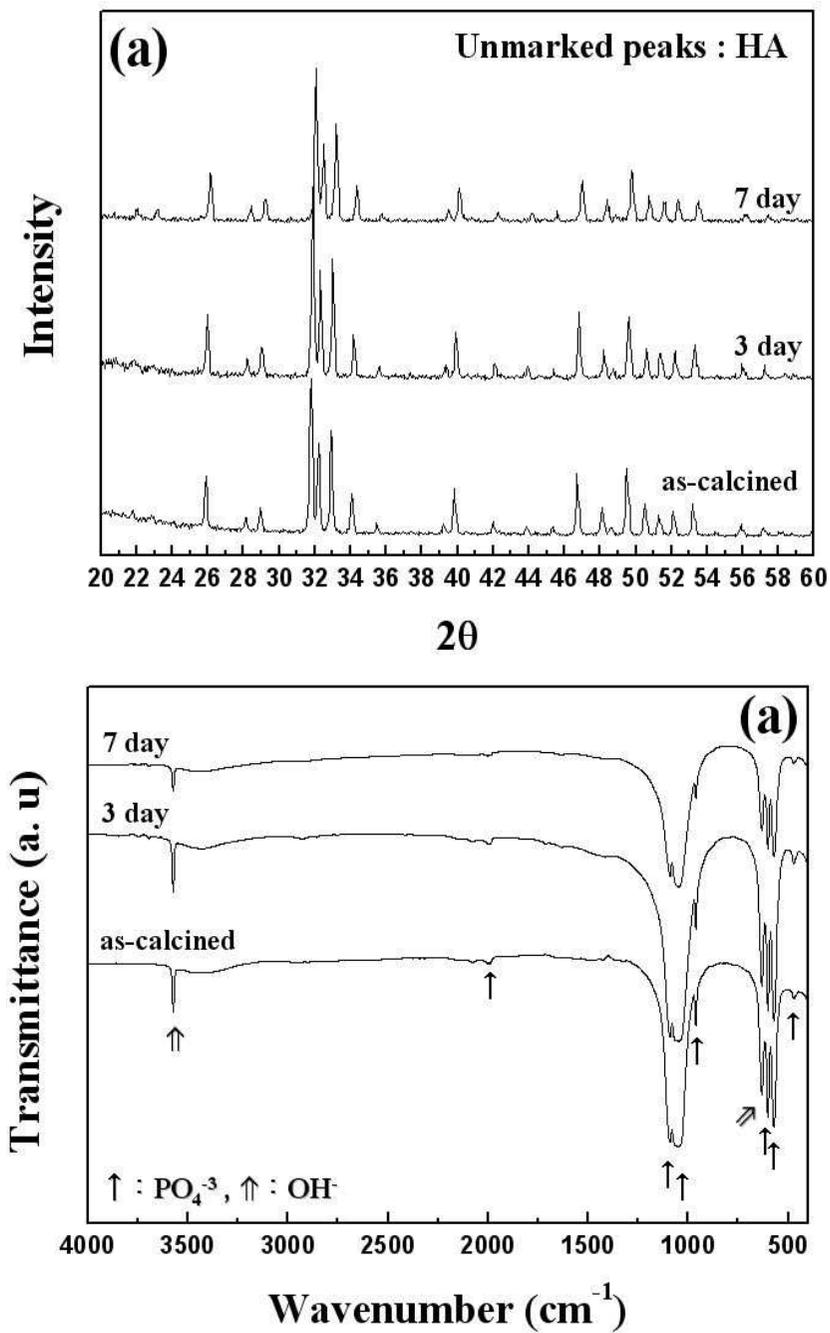


Fig. 12. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder calcined at 1000°C with immersion in distilled water.

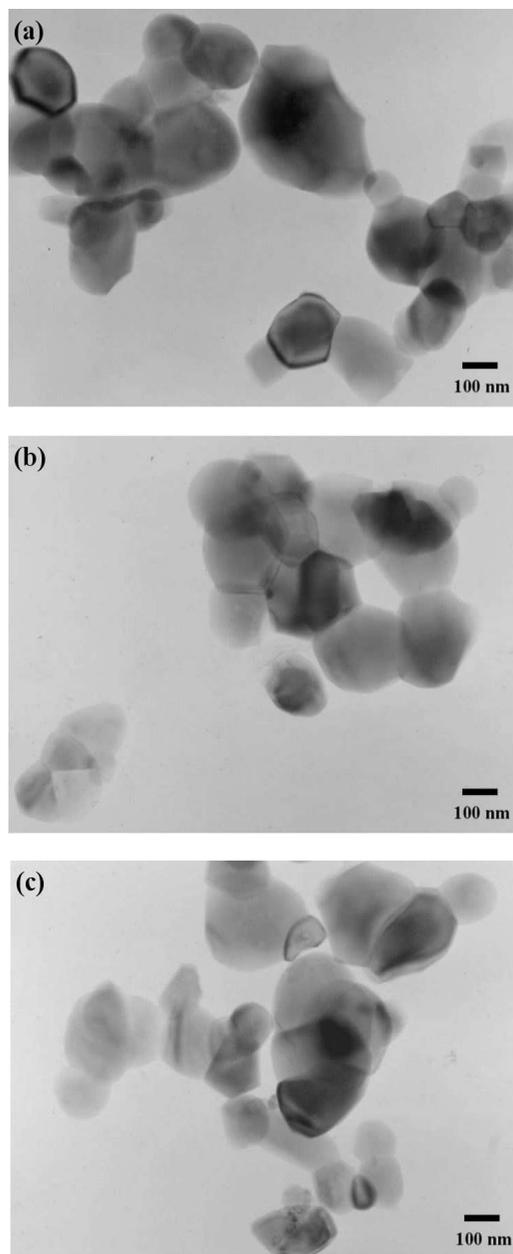


Fig. 13. TEM morphology of HA powder calcined at 1000°C; (a) before immersion, immersed in distilled water for (b) 3 days and (c) 7 days.

1200°C에서 열처리한 분말의 침적시간에 따른 결정상의 변화를 Fig. 14(a)에 나타내었다. 1000°C와 마찬가지로 침적 전에는 HA 특성 피크만이 나타났고, 침적 후에 특별한 변화는 나타나지 않았지만 FTIR 분석에서는(Fig. 14(b)) 변화가 관찰되었다. 침적 전 분말에서 OH⁻ 이온과 PO₄⁻³ 이온들의 흡수 띠 범위는 Fig. 12(b)와 비슷한 범위에서 나타났지만 630 cm⁻¹과 3570 cm⁻¹에 나타나는 OH⁻ 이온의 흡수 띠 강도가 감소함을 알 수 있었는데, 이는 다음과 같은 식에 의해 HA 분말이 1200°C에서 열분해 되었기 때문이다.



이러한 열분해가 1200°C에서 발생한 이유는 온도가 1200°C로 상승함에 따라 HA 격자 내 OH⁻ 이온들이 탈수됨으로써 HA 일부가 OHAP (Oxyhydroxyapatite, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)_{2-2x}O_x□_x)로 전이되었기 때문인 것으로 판단되었다.⁶³⁾ 침적 시간이 증가함에 따라 모든 분광들의 강도 감소가 나타나는데, 이는 수용액내 용해도가 HA보다 큰 OHAP가 수용액과 반응하여 표면 수화를 더 진전 시켜 입자의 결정성을 약화 시키고, 비정질 상 또는 미립의 결정성이 좋지 않은 상이 표면 주위에 나타났기 때문으로 사료되었다.³¹⁾

Fig. 15(a)는 1200°C에서 열처리한 HA 분말의 투과전자현미경 사진으로, 입자크기는 평균 300-500 nm 정도였고 입자들이 각형의 판상형태를 형성하고 있었다. 3일 침적한 분말(Fig. 15(b))의 경우, 일부 판상입자의 표면이 다소 거칠어지면서 입자 표면 주위에 미세한 침상의 입자들이 형성되어 있는 것을 볼 수 있었다. FTIR 분광을 통하여 확인한 바와 같이, HA가 고온 열처리에 의해 일부 HA가 OHAP로 분해되고, 이들이 수용액에 민감하게 반응하여 HA 표면을 중심으로 용해가 진행된 것으로 판단되었다. 침적 시간이 7일로 증가하면서 입자의 지속적인 용해로 인해 입자 크기가 감소하였으며, 판상의 가장자리 부분에서 약 10-20 nm의 미세한 침상 입자들이 관찰되었다. 또한, 큰 판상입자의 표면에서 시작된 용해는 침적 시간이 증가함에 따라 입자의 중심부로 진행되었으며, 이에 따라 큰 입자가 완전히 분해되어 수 십 nm의 침상 입자들이 응집되어 있는 것을 관찰할 수 있었다.

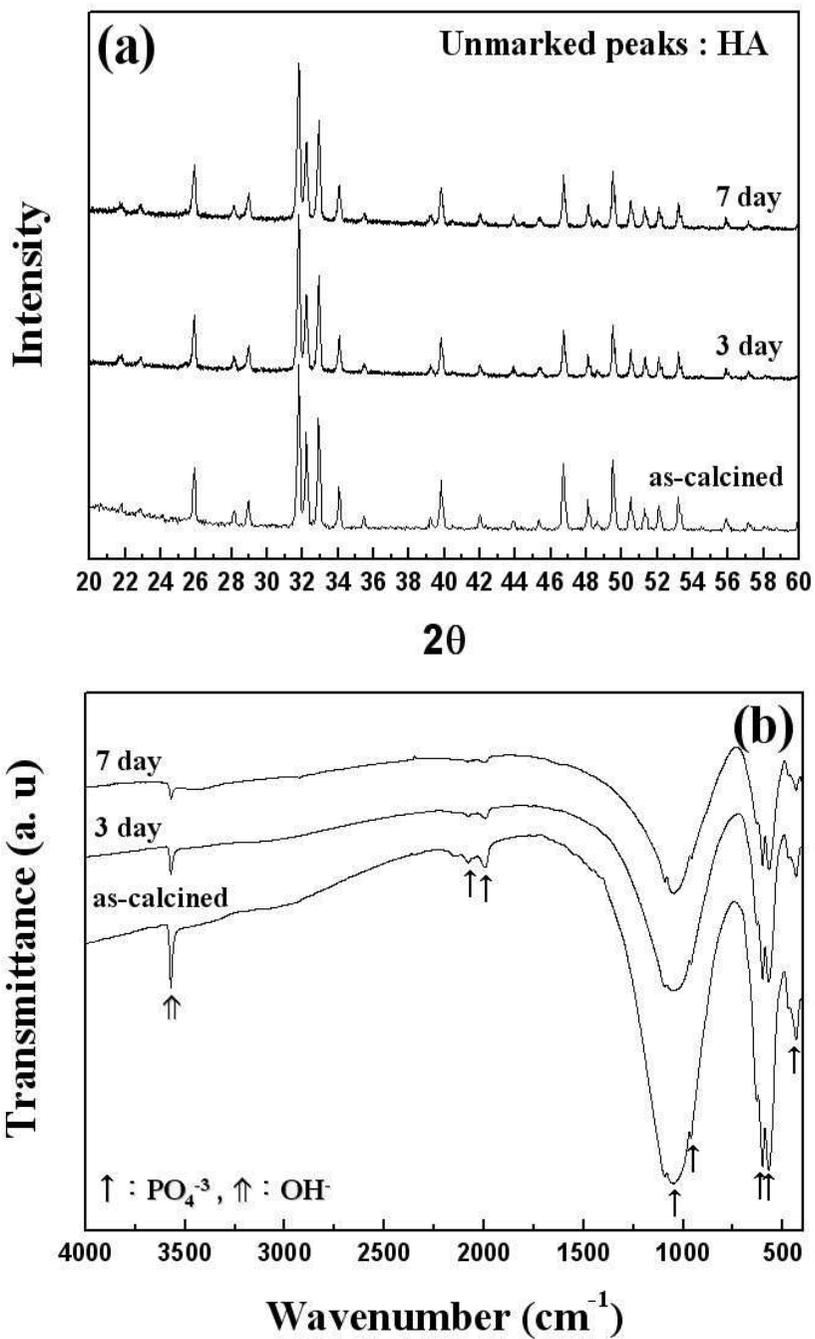


Fig. 14. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder calcined at 1200°C with immersion in distilled water.

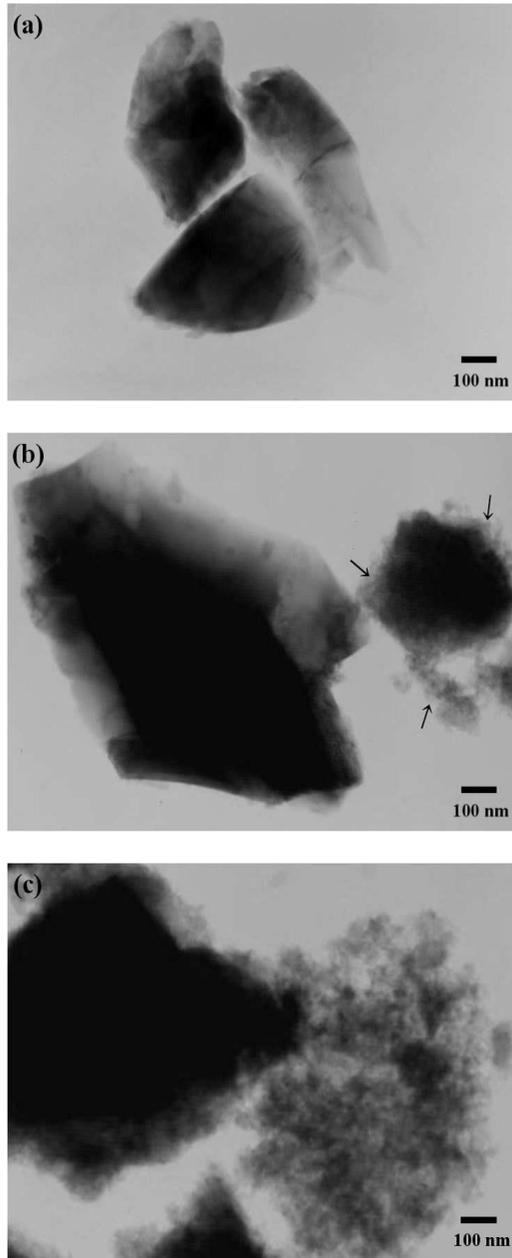


Fig. 15. TEM morphology of HA powder calcined at 1200°C; (a) before immersion, immersed in distilled water for (b) 3 days and (c) 7 days.

1350°C에서 열처리한 분말의 침적 전 x-선 회절 분석에서는(Fig. 16) 소량의 α -TCP와 TTCP가 관찰되었다. 수용액에서 3일 침적시킨 분말의 경우, α -TCP와 TTCP의 특성 피크 강도가 침적 전에 비하여 소량 감소하였고, 7일 침적시킨 분말에서는 TTCP의 특성 피크가 거의 나타나지 않았지만 α -TCP의 피크는 소량 남아 있음을 확인할 수 있었다. 1350°C에서 열처리를 행한 침적 전 분말에서는 온도가 상승함에 따라 일부 HA가 다음과 같은 식으로 열분해를 일으켜 α -TCP와 TTCP가 형성된 것으로 판단되었다.⁶³⁾

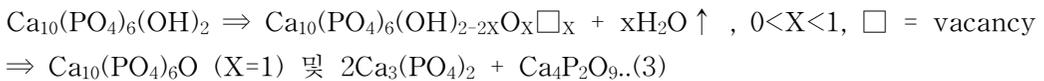


Fig. 1에서 보는 바와 같이 TTCP의 용해도가 α -TCP보다 좀 더 크기 때문에 침적 초기에는 TTCP가 먼저 용해되어 침적 시간이 증가함에 따라 TTCP는 소멸되고, α -TCP는 소량 남아 있었다.

Fig. 16(b)는 1350°C에서 열처리한 분말의 침적 시간에 따른 FTIR 스펙트라이다. 1000°C에서 열처리한 침적 전 분말과 마찬가지로 OH^- 이온과 PO_4^{-3} 이온들의 흡수 띠 범위는 비슷한 범위에서 나타났지만 OH^- 이온의 진동에 의한 흡수 띠 (633 cm^{-1})는 나타나지 않았고 OH^- 이온의 stretching에 의한 흡수 띠 (3570 cm^{-1})는 소량 남아 있었다. 이는 열처리 온도가 1350°C로 상승하면서 HA 격자 내의 OH^- 기가 탈수 반응을 일으켜 대부분 소멸되기 때문인 것으로 사료되었다.

3일 또는 7일 침적한 분말의 경우, OH^- 이온과 PO_4^{-3} 이온들의 흡수 띠 범위는 침적 전과 동일했으나 $950\text{--}1150 \text{ cm}^{-1}$ 범위에 나타나는 PO_4^{-3} 이온의 흡수 밴드가 침적 전과 비교하여 완만해진 것을 볼 수 있었다. 이것은 HA의 열분해에 의해서 형성된 소량의 α -TCP와 TTCP가 수용액에 내에서 용해됨에 따라 PO_4^{-3} 이온의 양이 상대적으로 감소하기 때문인 것으로 판단되었다.

Fig. 17(a)는 1350°C에서 열처리한 HA 분말의 투과전자현미경 사진이다. HA 분말은 높은 열처리 온도로 인해 약 400 nm의 입자 크기로 각형을 나타내었다. 반면 3일과 7일 침적한 분말들은 침적전과 구분되는 입자 형태를 가지고 있었는데, 3

일 침적한 분말은(Fig. 17(b)) 입자 중심에서는 매끄러운 표면을 나타내었고, 외부에서는 다수의 침상 형태로 보이는 입자들이 뺏어 나온 것을 확인할 수 있었다. 7 일 침적한 분말은(Fig. 17(c)) 기존의 판상형태의 모양은 유지하였지만 입자 전체에 수 십 nm 정도의 침상들이 응집되어 있음을 관찰할 수 있었다. 이처럼 3일과 7 일 침적한 분말들의 미세구조가 확연히 다르게 관찰된 것은 1350°C의 고온에서 HA가 (3) 식과 같이 열분해를 일으키면서 α -TCP와 TTCP 같은 2상들을 포함하게 되고, 이러한 용해도가 높은 2상들이 수용액내에서 우선적으로 용해를 일으켜 결국에는 큰 판상의 입자가 전체적으로 용해 및 분리되어 미세한 침상의 입자들을 이루는 것으로 판단되었다. 특히 이러한 침상 입자의 형성에는 다음 식(4)와 같이 α -TCP의 가수분해로 인해 칼슘결핍형아파타이트 및 아파타이트-TCP로 변환됐기 때문으로 사료되었다.⁶⁴⁾



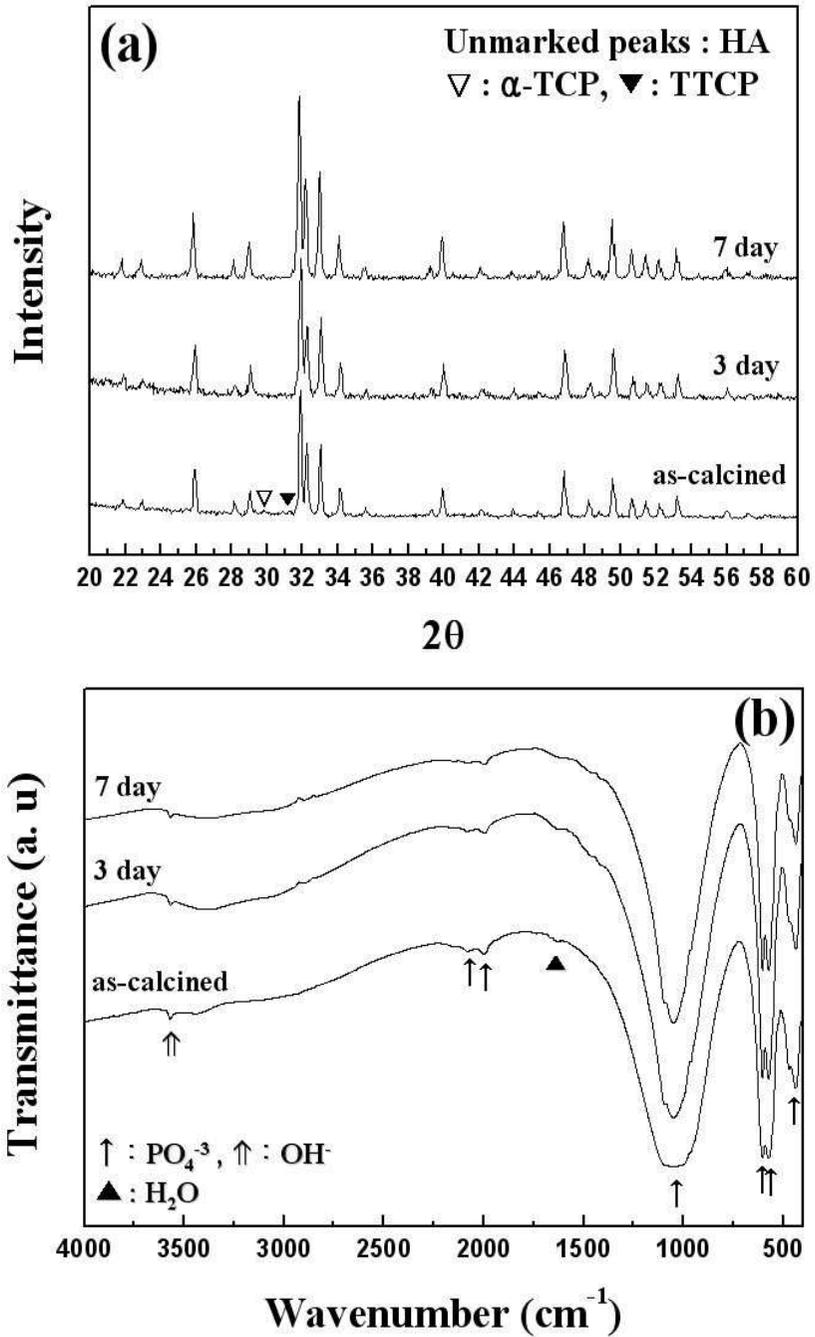


Fig. 16. (a) XRD patterns, (b) FTIR spectra of HA powder calcined at 1350°C with immersion in distilled water.

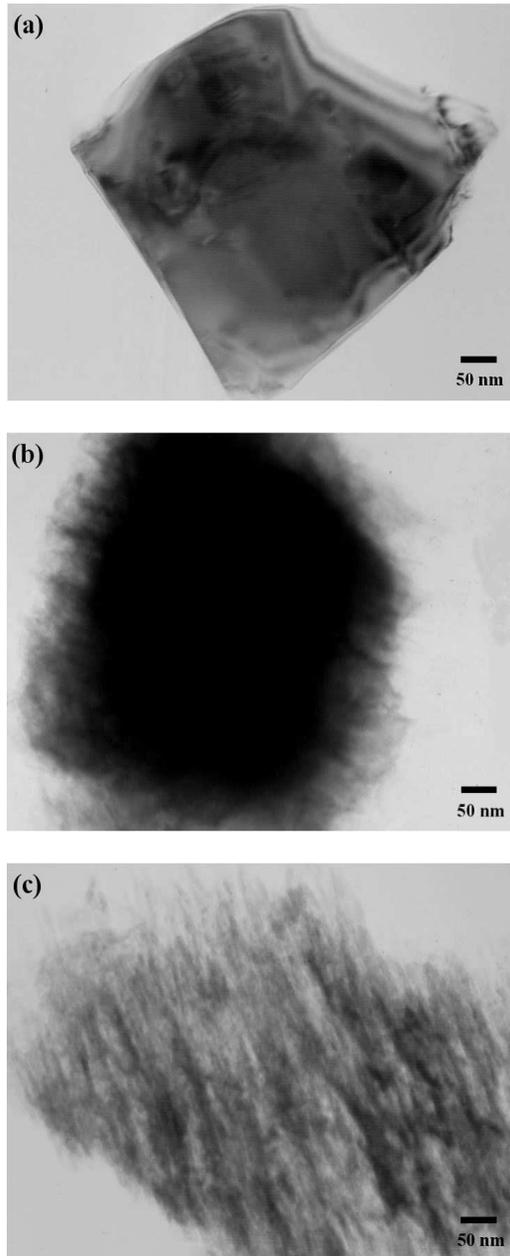


Fig. 17. TEM morphology of HA powder calcined at 1350°C; (a) before immersion, immersed in distilled water for (b) 3 days and (c) 7 days.

2. 유사생체용액에서의 용해거동

가. XRD 회절분석

각각의 온도에서 열처리 하여 얻은 분말을 SBF내에 침적시키기 전과 3일 및 7일 침적 실험을 행한 후 얻은 분말에 대한 x-선 회절 분석을 Fig. 18에 나타내었다. 1000-1200°C에서 열처리한 분말의 경우(Fig. 18(a),(b)) 침적 전과 침적 후 모든 분말에서 전형적인 HA 특성 피크만이 나타났다. 하지만 1350°C에서 열처리한 분말의 침적 전 x-선 회절 패턴에서는(Fig. 18(c)) 소량의 α -TCP와 TTCP가 관찰되었다. 이것은 위의 식 (2)에 나타난 것과 마찬가지로 1350°C에서 열처리를 행한 침적 전 분말에서는 온도가 상승함에 열분해를 일으켜 소량의 α -TCP와 TTCP가 형성된 것으로 판단되었다. 반면 SBF내에 3일 또는 7일 침적시킨 분말의 경우(Fig. 18(b),(c)) α -TCP와 TTCP의 특성 피크가 관찰되지 않았는데, 이는 수용액에서의 α -TCP와 TTCP의 높은 용해도에 의해 SBF와 활발히 반응하여 용해되었기 때문인 것으로 판단되었다.

각각의 온도에서 열처리한 HA 분말들을 SBF에 침적하였을 때 HA 격자 내 주요 결정면들에 대한 SBF와의 반응성을 알아보기 위해서, x-선 회절 분석으로부터 주요 결정면들인 (002), (211), (112) 및 (300)의 피크 강도를 합친 값으로 각각의 주요면 강도 값을 나눈 상대비 변화를 Fig. 19에 나타내었다. 1000°C에서 하소한 분말의 경우(Fig. 19(a)), 침적시간이 증가함에 따라 HA 주 피크인 (211)면은 증가하였고, 나머지 면들은 감소하는 경향이 나타났다. 이러한 이유는 (211)면을 제외한 나머지 결정면들이 (211)면보다 SBF내에서 민감하게 반응해 (211)면의 강도가 상대적으로 증가했기 때문으로 사료되었다. 반면 1200°-1350°C에서의 (Fig. 19(b),(c)) 침적 시간에 따른 각 결정면에 대한 상대강도는 거의 변화가 나타나지 않았다. 이는 1200-1350°C에서 열처리한 분말들에 수용액에서 용해도가 HA보다 큰 OHAP, α -TCP 및 TTCP 같은 2상들이 소량 포함되어 있기 때문에 이러한 2상들이 HA보다 먼저 용해되면서 상대적으로 안정한 HA의 강도가 변화되지 않은 것으로 판단되었다.

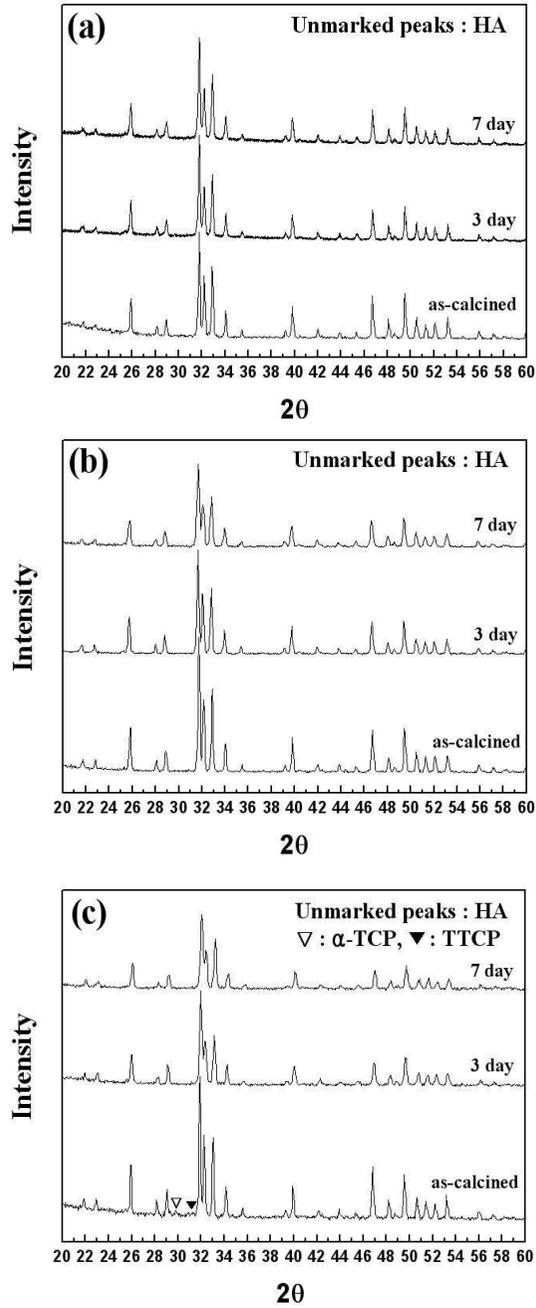


Fig. 18. XRD patterns of HA powders calcined at (a) 1000°C, (b) 1200°C and (c) 1350°C with immersion in SBF.

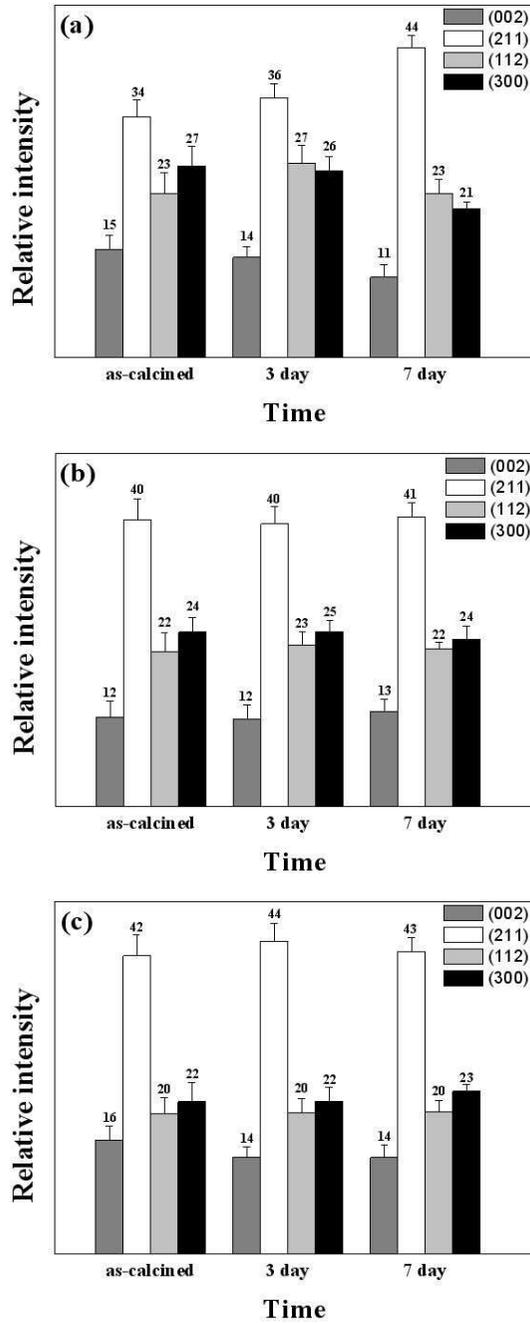


Fig. 19. Change of relative crystalline phase intensity of HA calcined at (a) 1000°C, (b) 1200°C and (c) 1350°C with immersion in SBF.

나. FTIR 스펙트럼 분석

Fig. 20은 각각의 온도에서 열처리한 분말에 대한 침적 전후의 이온들이 가지는 결합 구조를 고찰하기 위해서 FTIR 분석을 행하여 나타낸 것이다. 1000°C와 1200°C의 침적 전 후의 FTIR 분광은(Fig. 20(a),(b)) 위의 Fig. 12(b) 와 Fig. 14(b)에 나타난 결과와 거의 흡사하게 나타났다.

1350°C에서 열처리한 분말의 침적 전 FTIR 스펙트럼(Fig. 20(c)) 역시 1000°C에서 열처리한 침적 전 분말과 마찬가지로 OH^- 이온과 PO_4^{-3} 이온들의 흡수 띠 범위는 비슷한 범위에서 나타났지만 OH^- 이온의 진동에 의한 흡수 띠(633 cm^{-1})는 나타나지 않았고, OH^- 이온의 stretching에 의한 흡수 띠(3570 cm^{-1})만 소량 남아 있었다.

이는 열처리 온도가 1350°C로 상승하면서 HA 격자 내의 OH^- 기가 탈수 반응을 일으켜 대부분 소멸되기 때문인 것으로 판단된다. 또한 $950\text{--}1150 \text{ cm}^{-1}$ 범위에 나타나는 넓은 PO_4^{-3} 이온의 흡수 밴드에 기인하여 α -TCP와 TTCP의 존재가 확인되었다.⁶³⁾ SBF속에서 3일 및 7일 침적한 분말의 경우, OH^- 이온과 PO_4^{-3} 이온들의 흡수 띠 범위는 침적 전과 동일했으나 $963, 1030 \text{ cm}^{-1}$ 과 1090 cm^{-1} 파장대의 PO_4^{-3} 이온들의 흡수 띠가 다시 관찰되었다. 이는 침적 시간이 증가함에 따라, α -TCP와 TTCP가 높은 용해도로 인하여 활발히 SBF속으로 용해되어 HA에서 관찰되는 PO_4^{-3} 이온들의 흡수 띠가 나타난 것으로 사료되었다. 그리고 $1425 \text{ cm}^{-1}, 1470 \text{ cm}^{-1}$ 에 CO_3^{-2} 이온의 흡수 밴드도 소량 나타났는데, 이것은 HA가 열분해에 의해 불안정한 화학적 구조를 가짐으로써, SBF내의 CO_3^{-2} 이온이 HA 격자 내 OH^- 위치 또는 PO_4^{-3} 위치와 치환이 이루어져 carbonate를 소량 포함한 HA가 생성됐기 때문으로 사료되었다.¹⁸⁾

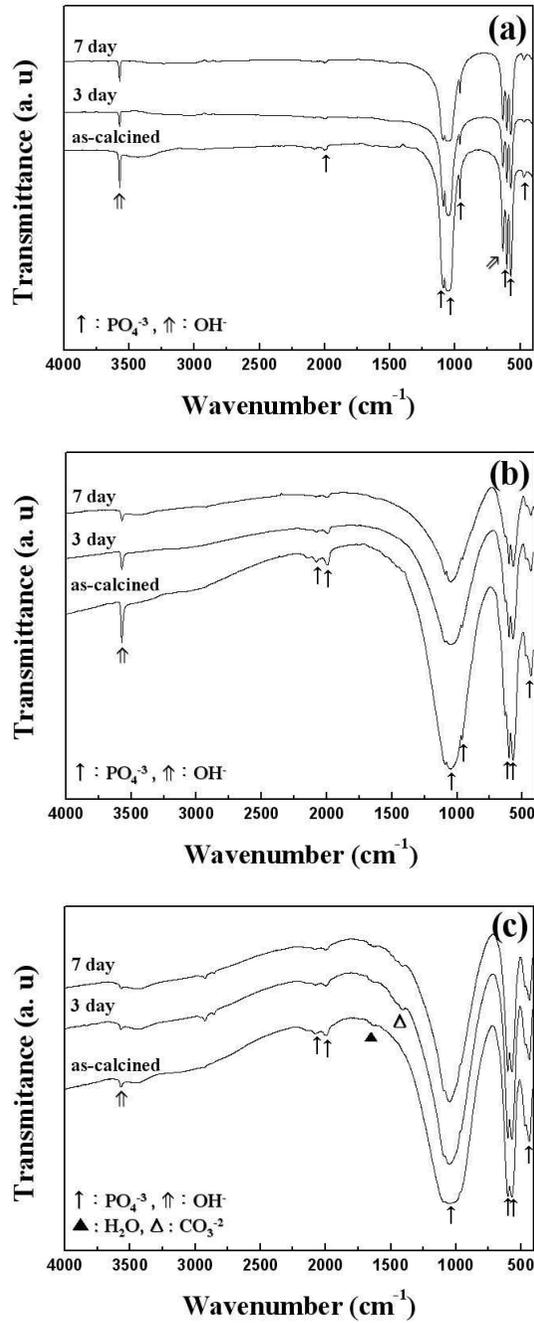


Fig. 20. FTIR spectra of HA powders calcined at (a) 1000°C, (b) 1200°C and (c) 1350°C with immersion in SBF.

다. 미세구조 분석

1000°C에서 열처리한 분말의 침적시간에 따른 미세구조 변화를 투과전자현미경으로 관찰하여 Fig. 21에 나타내었다. 1000°C에서 열처리한 HA 분말의 입자크기는 평균 200-300 nm 정도였고, 구형과 육각판상형태의 입자들로 이루어져 있으며 매끄러운 표면을 나타내었다(Fig. 21(a)). 3일 침적한 분말의 경우 입자의 크기와 형태는 침적 전과 비슷했으나 일부 입자 표면이 다른 입자들과 비교해 좀 더 거칠어진 것이 관찰되었다(Fig. 21(b)). 침적 시간이 7일로 증가하면서 구형의 입자들이 증가하고 거친 표면을 가지는 입자들이 증가하는 경향이 나타났는데(Fig. 21(c)) 이는 용액과의 반응으로 표면 수화에 의한 것으로 판단되었다.

Fig. 22(a)은 1200°C에서 열처리한 HA 분말의 SBF속에 침적하기 전의 투과전자현미경 사진이다. 입자크기는 평균 300-500 nm 정도였고 입자들은 각형의 판상형태를 형성하고 있었다. 3일 침적한 분말(Fig. 22(b))의 경우, 일부 판상입자의 표면이 다소 거칠어졌고, 침적 시간이 7일로 증가하면서 일부 입자의 지속적인 용해로 인해 입자 표면의 거칠기가 증가하였다. 이는 위의 FTIR 분석에서 나타난 것처럼 1200°C 열처리로 인하여 HA가 OHAP로 열분해를 일으키고, 비화학양론 조성의 OHAP가 용액과 반응하여 입자표면에서 먼저 용해가 활발히 일어나기 때문인 것으로 사료되었다.

1350°C에서 열처리한 HA 분말을 SBF속에 침적시키기 전의 투과전자현미경 사진을 Fig. 23(a)에 나타내었다. HA 분말은 높은 열처리 온도로 인하여 약 0.5-0.7 μm 의 크기를 갖는 얇은 판상의 입자들이 응집한 각형의 형태를 나타내었다. 반면 SBF속에 3일과 7일 침적한 분말들은 침적전과 확연히 구분되는 입자 형태를 나타내고 있었는데, 3일 침적한 분말은(Fig. 23(b)) 입자 일부가 잔존하면서 입자 표면에서 외부로 불규칙하게 뻗어 나오는 수십 nm의 섬유상과(fiber) 같은 상들이 나타났다. 7일 침적한 분말(Fig. 23(c)) 역시 3일 침적한 분말처럼 수십 nm의 섬유상과 같은 상들이 나타났지만 3일 침적한 것 보다 더 입자의 중심에서 분해가 크게 나타났고 섬유상과 같은 상들도 증가한 모습을 관찰할 수 있었다. 또한 SBF에 7일 침적한 분말에서 생성된 섬유상과 같은 상들을 고배율로 관찰한 결과 섬유상으로

확인되었다(Fig. 23(d)). 이러한 새로운 섬유상들은 위의 FTIR 결과에서 나타난 것과 같이 용액속의 CO_3^{2-} 이온들이 열분해로 인해 불안정한 구조를 가지는 HA 격자 내 이온과 치환하여 HA 표면에서 carbonate 층을 형성하였기 때문에 나타난 것으로 판단되었다.

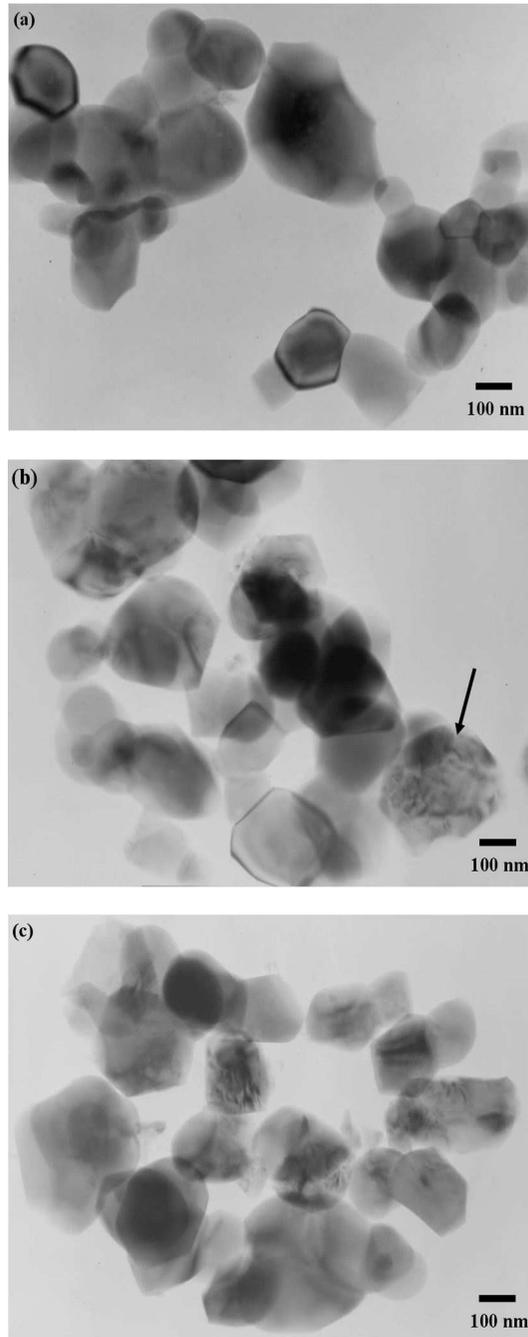


Fig. 21. TEM morphology of HA powders calcined at 1000°C; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 3 days and (c) 7 days.

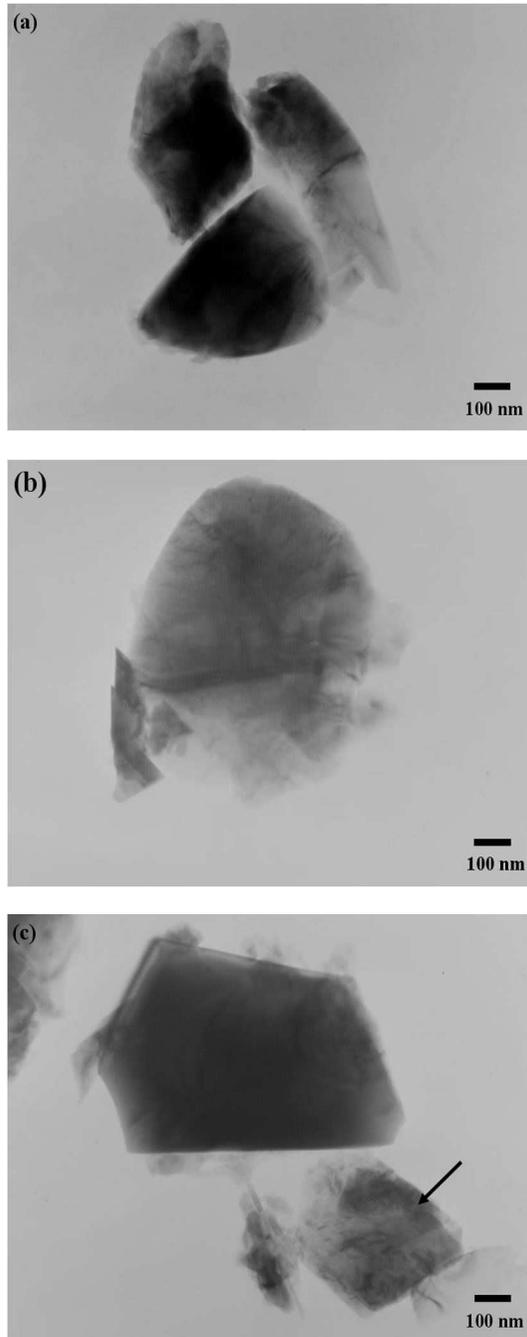


Fig. 22. TEM morphology of HA powders calcined at 1200°C; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 3 days and (c) 7 days.

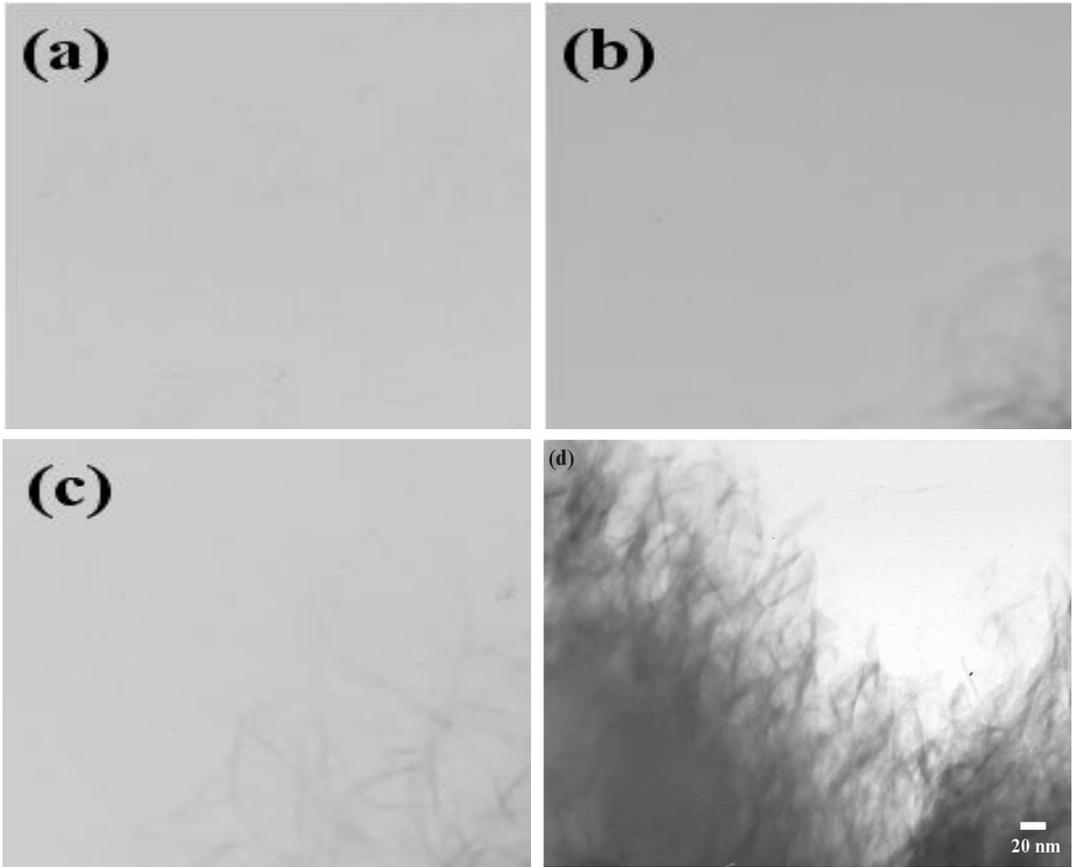


Fig. 23. TEM morphology of HA powders calcined at 1350°C; (a) before immersion, immersed in SBF for (b) 3 days, (c) 7 days and (d) high magnified image of (c).

제 4 절. 결 론

1000-1350°C의 온도에서 열처리하여 얻은 상용 HA 분말들을 pH 7.4인 증류수와 SBF속에 3일 및 7일 침적시킨 결과, 1000°C에서는 HA 상태로 있다가 1200°C에서부터 OH⁻의 탈수로 인해 HA가 HA + OHAP로 상전이 하고, 1350°C 이상에서 HA가 HA + [OHAP/OAP] + [α -TCP/TTCP]로 HA가 열분해를 일으켜 α -TCP와 TTCP를 포함하고 있었다.

HA의 열분해 거동은 특정 온도에서 화학양론 조성의 HA 분말일지라도 열처리 온도가 상승함에 따라 HA 격자내의 OH⁻ 이온의 점차적인 손실로 인해 비화학양론 조성을 나타나게 되고 이러한 비화학양론 조성의 HA는 OH⁻ 이온의 흡수 진동 피크가 완전히 손실되는 온도에서 α -TCP와 TTCP로 열분해 되었다.

HA의 열분해에 의해 생긴 α -TCP와 TTCP의 큰 용해 특성으로 인해 수용액과 SBF 침적에서 각각 다른 표면 변화를 나타내었는데, 수용액의 경우 침적 시간이 증가함에 따라 입자 가장자리에서부터 중심부로 용해가 점점 진행되고 이렇게 분해된 입자들은 수십 nm 크기의 침상 형태를 띠며 일정한 방향성을 가지며 증가하는 것으로 관찰되었다.

SBF에서는 침적시간에 따라 입자의 분해가 일어나는 것은 수용액과 유사했으나 SBF내 CO₃²⁻ 이온의 영향으로 인해 수십 nm의 침상 입자들이 불규칙한 방향으로 서로 엉키며 증가 하는 것으로 관찰되었다. FTIR 분석결과, 이렇게 분해된 입자들이 HA 입자 표면에 carbonate 층을 형성한 것으로 사료되었다.

제 5 장. 종합 결론

습식화학법을 사용하여 화학양론적인 HA 분말과 순수한 β -TCP 분말을 합성하고 BCP 분말을 얻어 유사생체용액에 침적 시켜 인산칼슘계 세라믹스 분말의 용해에 대해 고찰하고, 이와 더불어 상용 수산화아파타이트 분말에 대해 일반적인 소결온도인 상용 분말의 열분해 거동과 열분해에 따른 분말의 용해 특성을 *in vitro*에서 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 습식화학법을 통해 Ca/P 비 1.67 ± 0.01 의 화학양론적인 HA 분말을 제조할 수 있었으며, pH를 조절하여 Ca/P 비 1.51 ± 0.02 를 가지는 β -TCP 분말을 얻을 수 있었다. 이들의 용해실험에서 HA의 용해 및 미세구조 변화는 거의 일어나지 않았고, β -TCP 입자는 표면이 점점 거칠어지고 수화에 의해 결정성이 감소하는 것으로 관찰되었다.
2. β -TCP가 20% 또는 40% 함유된 BCP 분말의 경우, HA와 β -TCP 혼합 시 밀링에 의한 표면 응력 집중 및 전위 등의 결함에 의해 표면 에너지가 높아져 β -TCP 단독으로 침적 했을 때 보다 더 큰 용해를 나타내었다.
3. 상용 HA 분말을 일반적인 소결 온도인 $1000\text{--}1350^\circ\text{C}$ 온도에서 열처리한 결과 1200°C 에서부터 OH^- 탈수로 인해 HA 일부가 OHAP로 전이되고, 1350°C 에서 OH^- 이온의 소멸로 α -TCP, TTCP로 열분해 되었다. 이러한 열분해로 인해 생성된 OHAP, α -TCP 및 TTCP와 같은 2상들은 수용액 및 유사생체용액에서 용해로 인한 HA 분말의 분해를 촉진시켰다.
4. 열분해된 분말의 *in vitro*내 침적에 따른 미세구조변화를 투관전자현미경으로 관찰한 결과 수용액과 SBF에서 서로 다른 표면 형태를 나타내는 것으로 관찰되었다. 먼저 수용액의 경우, 침적 시간이 증가함에 따라 입자 가장자리에서부터 중심부로 용해가 점점 진행되고 이렇게 분해된 입자들은 수십 nm 크기의 침상 형태를 띠면서 일정한 방향을 가지고 증가하였다. SBF의 경우, 침적시간에 따라 입자의 분해가 일어나는 것은 수용액과 유사했으나 수십 nm

의 침상 입자들이 불규칙한 방향으로 서로 엉키면서 증가하는 것으로 관찰되었다.

본 연구에서는 인산칼슘계 분말의 제조과정 중에 용해도나 생화학적 특성과 직접적으로 연관된 Ca/P 비, 조성, 화학양론 및 입자크기 등을 습식화학법을 통해 정밀히 제어하여 분말을 합성하였고, 인산칼슘계 소재의 생체 내에서의 반응특성에 관한 연구를 진행함에 앞서 인산칼슘계 소재의 벌크 이전인 분말 상태에서 용해 실험을 통해 미세구조적으로 용해 거동을 관찰하였다. 또한 상용 HA 분말의 열적 안정성 및 in vitro에서 용해 실험을 함께 병행하였는데, 본 실험을 통해서 얻어진 연구 결과들은 향후 인산칼슘계 세라믹스를 생체재료에 적용하는 데 있어서 기초적인 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대되었다.

참 고 문 헌

1. L. L. Hench, "Bioceramics" *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**:1705-1709, 1998.
2. M. Jarcho, "Calcium Phosphate Ceramic as Hard Tissue Prosthetics" *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **157**:259-263, 1981.
3. L. L. Hench and J. Wilson, "Surface Active Biomaterials" *Science*, **226**:630-641, 1984.
4. L. Hong, H. C. Xu and K. De Groot, "Tensile Strength of the Interface between Hydroxyapatite and Bone" *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**:7-11, 1992.
5. P. Ducheyne and Q. Qiu, "Bioactive Ceramics: The Effect of Surface Reactivity on Bone Formation and Cell Function" *Biomaterials*, **20**:2287-2303, 1999.
6. J. Weng, Q. Liu, J. G. C. Wolke, X. Zhang and K. Groot, "Formation and Characteristics of the Apatite Layer on Plasma-Sprayed Hydroxyapatite Coatings in Simulated Body Fluids" *Biomaterials*, **18**:1027-1035, 1997
7. S. Langstaff, M. Sayer, T. J. Smith, S. M. Pugh, S. A. Hesp and W. T. Thomson, "Resorbable Bioceramics Based on Stabilized Calcium Phosphates. Part I: Rational Design, Sample Preparation and Material Characterization" *Biomaterials*, **20**:1727-1741, 1999.
8. M. Jarcho, J. F. Kay, K. I. Gumer, R. N. Doremus and H. P. Drobeck, "Tissue, Cellular and Subcellular Events at a Bone-Ceramic Hydroxylapatite Interface" *J. Bioeng.*, **1**:79-92, 1977.
9. B. M. Tracy and R. H. Doremus, "Direct Electron Microscopy Studies of the Bone-Hydroxyapatite Interface" *J. Biomed. Mater. Res.*, **18**:719-726, 1984.
10. E. Schepers, M. Declercq, P. Ducheyne and R. Kempeneers, "Bioactive Glass Particulate Materials as a Filler for Bone Lesions" *J. Oral. Rehab.*,

- 18:439-452, 1991.
- 11 S. R. Radin and P. Ducheyne, "The Effect of Calcium Phosphate Ceramic Composition and Structure on in vitro Behavior" *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**:35-45, 1993.
 - 12 W. Suchanek and M. Yoshimura, "Processing and Properties of Hydroxyapatite Based Biomaterials for Use as Hard Tissue Replacement Implants" *J. Mater. Res.*, **13**:94-114, 1998.
 - 13 D. F. Williams, "Definitions in Biomaterials" *Elsevier*, 1987.
 - 14 L. L. Hench, "A Forecast for the Future" *Biomaterials* **19**:1419-1423, 1998.
 - 15 L. L. Hench and J. Wilson, "An Introduction to Bioceramics" *world scientific*, 1993.
 - 16 E. Milella, F. Cosentino, A. Licciulli and C. Massaro, "Preparation and Characterization of Titania/Hydroxyapatite Composite Coatings Obtained by Sol-gel Process" *Biomaterials*, **22**:1425, 2001
 - 17 C. Y. Kim and S. J. Park, "Hardening and Hydroxyapatite Formation of Bioactive Cement Prepared from Calcium Phosphosilicate Glass" *J. Kor. Ceram. Soc.*, **1**(3):131-136, 1995.
 - 18 M. I. Kay, R. A. Young and A. S. Posner, "Crystal Structure of Hydroxyapatite" *Nature*, **204**:1050-1052, 1964.
 - 19 S. F. Hulbert, J. C. Bokros, L. L. Hench, J. Wilson, G. Heimke and M. Jarcho, "Ceramics in Clinical Applications: Past, Present, and Future" ; p. 189-213 in *High Tech Ceramics*. Edited by P. Vincenzini, Elsevier, Amsterdam, 1987.
 - 20 H. Monma, S. Ueno and T. Kanazawa, "Preparation of Hydroxyapatite Prepared by the Hydrolysis of Tricalcium Phosphate" *J. Chem. Tech Biotechnol.*, **31**:15-24, 1981.

21. H. Monma S. Ueno and T. Kanazawa, "Properties of Hydroxyapatite Prepared by the Hydrolysis of Tricalcium Phosphate" *J. Chem. Tech Biotechnol.*, **31**:15-24, 1981.
22. G. L. Darimont, R. Cloots, E. Heinen, L. Seidel and R. Legrand, "In vivo Behaviour of Hydroxyapatite Coatings on Titanium Implants: a Quantitative Study in the Rabbit" *Biomaterials*, **23**(12):2569-2575, 2002.
23. M. Yoshinari, Y. Oda, T. Inoue, K. Matsuzaka and M. Shimono, "Bone Response to Calcium Phosphate-coated and Bisphosphonate-immobilized Titanium Implants" *Biomaterials*, **23**(14):2879-2885, 2002.
24. D. E. MacDonald, F. Betts, M. Stranick, S. Doty and A. L. Boskey, "Physicochemical Study of Plasma-sprayed Hydroxyapatite-coated Implants in Humans" *J. Biomed. Mater. Res.*, **54**(4):480-490, 2001.
25. C. M. Cotell, "Pulsed Laser Deposition and Processing of Biocompatible Hydroxylapatite Thin Films" *Appl. Surface Sci.*, **69**:140-148, 1993.
26. R. K. Singh, F. Qian, V. Nagabushnam, R. Damodran and B. M. Moudgil, "Excimer Laser Deposition of Hydroxyapatite Thin Films" *Biomaterials*, **15** :522-528, 1994.
27. K. A. Gross and C. C. Berndt "Thermal Processing of Hydroxyapatite for Coating Production" *J. Biomed. Mater. Res.*, **39**(4):580-587, 1998.
28. M. Ogiso, Y. Yamashita and T. Matsumoto, "Differences in Microstructural Characteristics of Dense HA and HA Coating" *J. Biomed. Mater. Res.*, **41**(2):296-303, 1998.
29. L. Cleries, J. M. Fernandez-Pradas and J. L. Morenza, "Behavior in Simulated Body Fluid of Calcium Phosphate Coatings Obtained by Laser Ablation" *Biomaterials*, **21**:1861-1865, 2000.
30. C. Y. Yang, R. M. Lin, B. C. Wang, T. M. Lee, E. Chang, Y. S. Hang and P. Q. Chen, "In vitro and In vivo Mechanical Evaluations of

- Plasma-sprayed Hydroxyapatite Coatings on Titanium Implants: The Effect of Coating Characteristics” *J. Biomed. Mater. Res.*, **37**(3):335-345, 1997.
31. H. Monma, M. Goto and T. Kohmira, “Effect of Additive on Hydration and Hardening of Tricalcium Phosphate” *Gypsum & Lime*, **188**:11-16, 1984.
 32. R. E. Hubbard, “Bone Regeneration within a Coralline Hydroxyapatite Ceramics Implanted in Non-bone Forming Site: Physicochemical Characterization” *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**:257-268, 1988.
 33. D. H. Kim, L. Jenis, S. C. Berta and A. R. Vaccaro, “Bone Graft Alternatives in Spinal Fusion Surgery” *Orthop.*, **14**(3):127-137, 2003.
 34. S. Kamakura, Y. Sasano, M. Nakamura, O. Suzuki, H. Ohki, M. Kagayama and K. Motegi, “Initiation of Alveolar Ridge Augmentation in the Rat Mandible by Subperiosteal Implantation of Octacalcium Phosphate” *Archives of Oral Biology*, **41**(11):1029-1038, 1996.
 35. C. Hamanishi, K. Kitamoto, S. Tanaka, M. Otsuka and Y. Doi, “A Self-setting TCP-DCPD Apatite Cement for Release of Vancomycin” *J. Biomed. Mater. Res.*, **33**:139-143, 1996.
 36. F. C. M. Driessens, M. G. Boltong, O. Bermudez and J. A. Planell, “Formulation and Setting Times of Some Calcium Orthophosphate Cements: a Pilot Study” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4**:503-508, 1993.
 37. I. Khairoun, E. Fernandez, M. G. Boltong, O. Bermudez, J. A. Planell and F. C. M. Driessens, “Compliance of an Apatitic Calcium Phosphate Cement with the Short-term Clinical Requirements in Bone Surgery, Orthopaedics and Dentistry” *Clin. Mater.*, **17**:99-104, 1994.
 38. M. P. Ginebra, M. G. Boltong, F. C. M. Driessens and J. A. Planell, “Effect of Calcium Carbonate on Clinical Compliance of Apatitic Calcium Phosphate Bone Cement” *J. Biomed. Mater. Res.*, **38**:356-360, 1997.
 39. R. Z. Legeros, “Biodegradation and Bioresorption of Calcium Phosphate

- Ceramics” *Clin. Mater.*, **14**:65–88, 1993.
40. A. Royer, J. C. Viguie, M. Heughebaert and J. C. Heughbaert, “Stoichiometry of Hydroxyapatite: Influence on the Flexural Strength” *J. Mater. Sci.: Mat. Med.*, **4**(1):76–82, 1993.
 41. G. Daculsi, R. Z. Legeros and D. Mitre, “Crystal Dissolution of Biological and Ceramic Apatites” *Calcif. Tissue Int.*, **45**:95–103, 1989.
 42. S. Yamada, D. Heymann, J. M. Bouler and G. Daculsi, “Osteoclastic Resorption of Biphasic Calcium Phosphate Ceramic in vitro” *J. Biomed. Mater. Res.*, **37**:346–352, 1997.
 43. J. Lu, M. Descamps, J. Dejou, G. Koubi, P. Hardouin, J. Lemaitre and J. P. Roust, “The Biodegradation Mechanism of Calcium Phosphate Biomaterials in Bone” *J. Biomed. Mater. Res.*, **63**(4)408–412, 2002.
 44. F. B. Bagambisa, U. Joos and W. Schilli, “Mechanism and Structure of the Bond between Bone and Hydroxyapatite Ceramics” *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**:1047–1055, 1993.
 45. D. S. Seo, H. Kim, J. Lannutti and J. K. Lee, “Dissolution on the Surface of Calcium Phosphate Ceramics in Water” *J. Ceram. Soc. Jpn.*, in press.
 46. S. Raynaud, E. Champion, J. P. Lafon and D. Bernache-Assollant, “Calcium Phosphate Apatites with Variable Ca/P Atomic Ratio III. Mechanical Properties and Degradation in Solution of Hot Pressed Ceramics” *Biomaterials*, **23**(4):1081–1089, 2002.
 47. H. Wang, J. K. Lee, Amr Moursi and J. Lannutti, “Ca/P Ratio Effects on the Degradation of Hydroxyapatite *in vitro*” *J. Biomed. Mater. Res.*, **67**(A):599–608, 2003.
 48. S. Raynaud, E. Champion, D. Bernache-Assollant and D. Tetard, “Dynamic Fatigue and Degradation in Solution of Hydroxyapatite Ceramics” *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **9**:221–227, 1998.

49. K. A. Hing, I. R. Gibson, L. Di-Silvio, S. M. Best and W. Bonfield, "Effect of Variation in Ca:P ratio on Cellular Response of Primary Human Osteoblast-like Cells to Hydroxyapatite-based Ceramics" *Bioceramics*, **11**:1293-296, 1998.
50. J. Cihlar, A. Buchal and M. Trunec, "Kinetics of Thermal Decomposition of Hydroxyapatite Bioceramics" *J. Mater. Sci.*, **34**:6121-6131, 1999.
51. M. M. Monteiro, N. C. C. da Rocha, A. M. Rossi and G. A. Soares, "Dissolution Properties of Calcium Phosphate Granules with Different Compositions in Simulated Body Fluid" *J. Biomed. Mater. Res.*, **65**(A):299-305, 2003.
52. H. K. Koerten and J. van der Meulen, "Degradation of Calcium Phosphate Ceramics" *J. Biomed. Mater. Res.*, **44**:78-86, 1999.
53. G. de With, H. J. A. van Dijk, K. Hattu and K. Prijs, "Preparation, Microstructure and Mechanical Properties of Dense Polycrystalline Hydroxyapatite" *J. Mater. Sci.*, **16**:1592-1598, 1981.
54. R. Z. Legeros, "Biodegradation and Bioresorption of Calcium Phosphate Ceramics" *Clin. Mater.*, **14**:65-88, 1993.
55. W. Suchanek and M. Yoshimura, "Processing and Properties of Hydroxyapatite-based Biomaterials for Use as Hard Tissue Replacement Implants" *J. Mater. Res.*, **13**(1):94-117, 1998.
56. G. L. Darimont, R. Cloots, E. Heinen, L. Seidel and R. Legrand, "In vivo Behaviour of Hydroxyapatite Coatings on Titanium Implants: a Quantitative Study in the Rabbit" *Biomaterials*, **23**(12):2569-2575, 2002.
57. M. Yoshinari, Y. Oda, T. Inoue, K. Matsuzaka and M. Shimono, "Bone Response to Calcium Phosphate-coated and Bisphosphonate-immobilized Titanium Implants" *Biomaterials*, **23**(14):2879-2885, 2002.
58. D. E. MacDonald, F. Betts, M. Stranick, S. Doty and A. L. Boskey, "

- Physicochemical Study of Plasma-sprayed Hydroxyapatite-coated Implants in Humans” *J. Biomed. Mater. Res.*, **54**(4):480-490, 2001.
59. T. Matsuno, K. Watanabe, K. Ono and M. Koishi, “Sintering of Zirconia Coated Hydroxyapatite Particles” *J. Ceram. Soc. Jap.*, **104**:942-945, 1996.
60. H. Monma and T. Kamiya, “Preparation of Hydroxyapatite by the Hydrolysis of Brushite” *J. Mater. Sci.*, **22**:4247-4250, 1987.
61. M. Jarcho, C. H. Bollen, M. B. Thomas, J. Bobick, J. F. Kay and R. H. Doremus, “Hydroxyapatite Synthesis and Characterization in Dense Polycrystalline Form” *J. Mater. Sci.*, **11**:2027-2035, 1976.
62. S. Koutsopoulos “Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Crystals: A Review Study on the Analytical Methods” *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**:600-612, 2002.
63. C. Liao, F. Lin, K. Chen and J. Sun, “Thermal Decomposition and Reconstitution of Hydroxyapatite in Air Atmosphere” *Biomaterials*, **20**: 1807-1815, 1999.
64. L. Yubao, Z. Xindong and K. De. Groot, “Hydrolysis and Phase Transition of Alpha-tricalcium Phosphate” *Biomaterials*, **18**:737-742, 1997.

List of Publications

1. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Influence of Thermal Treatment on the Dissolution of Hydroxyapatite Powders in Simulated Body Fluid" *J. Kor. Crystal Growth*, **15**(2):79-85, 2005.
2. J. K. Lee, N. K. Choi, D. S. Song, G. S. Yang and D. S. Seo, "Synthesis of Ag Nanopowder for Low Temperature Heat Treatment Prepared by Liquid Phase Reduction Method" *J. Kor. Society Heat Treatment*, **18**(4):242-246, 2005.
3. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Thermal Decomposition of Hydroxyapatite Powders and Their Dissolution Behavior" *The Spring Meeting of the Korean Ceramic Society 2004*, P.77, Korea University, 16-17, Apr, 2004.
4. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Dissolution of Hydroxyapatite Powders with Composition and Phase" *The Spring Meeting of the Korean Institute of Metals and Materials 2004*, P.112, Chosun University, 22-23, Apr, 2004.
5. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Dissolution of Hydroxyapatite Powders with Thermal Treatment at High Temperature" *2004 International Nano Ceramics/Crystals Forum and International Symposium on Intermaterials, NCF8 & IMA8*, P.43, Hanyang University. Seoul, 21-23. June, 2004.
6. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Influence of Thermal Decomposition on the Dissolution Behavior of Hydroxyapatite Powder" *The Processing of the 4th Asian Bioceramics Symposium in Conjunction with 2nd International Symposium on Nano & Biomaterials. ABC2004 & ISBN 2004*, P.312-317, Kongju National University, Kongju, Korea, 6-8, Sep, 2004.

7. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Dissolution of Hydroxyapatite Powder with Ca/P Ratio" *The Fall Meeting of the Korean Ceramic Society 2004*, P.131, Kunsan University, 15-16. Oct, 2004.
8. D. S. Seo, H. Kim, D. S. Seo and J. K. Lee, "Influence of Ca/P Ratio on Mechanical Properties of Sintered Hydroxyapatite Immersed in Distilled Water" *The 3rd International Symposium on the Science of Engineering Ceramics EnCera 04*, P.111, Senri-Hankyu Hotel, Osaka, Japan, Oct. 31-Nov. 3, 2004.
9. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Dissolution Behaviors of Hydroxyapatite Powders with Thermal Decomposition" *The 2nd International Korea-Japan seminar on ceramic 2004, 21th IKJSC 2004*, P.673-677, Gwangju City Hall, Gwangju, Korea, 4-6, Nov, 2004.
10. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Thermal Decomposition of Hydroxyapatite Powders and Their Dissolution Behaviors" *The Proceedings of the 3rd International Conference on Advanced Materials Processing and International Ceramic Conference & Exhibition Austceram 2004, ICAMP-3 and AUSTCERAM 2004*, P.289-290, Melbourne Australia, 29th Nov-1st Dec. 2004.
11. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Effect of Chemical Composition on Dissolution of Calcium Phosphate Powders in Water" *The 6th International Symposium on Eco-Materials Processing and Design 2005, ISPED 2005*, P.88, Dong Bang Hotel, Jin Ju, GyungNam, Korea, 16-18 Jan, 2005.
12. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Dissolution of Commercial Hydroxyapatite Powders in Simulated Body Fluid" *The Spring Meeting of the Korean Ceramic Society 2005*, P.88, University of Seoul, 22-23, Apr, 2005.
13. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, "Dissolution of Calcium Phosphate

- Powders in Simulated Body Fluid” *China NANO 2005 China International Conference on Nanoscience and Technology*, P.173, Beijing, China, 9–11 June, 2005.
14. D. S. Song, D. S. Seo, S. Y. Park and J. K. Lee, “Effect of Composition on Dissolution of Calcium Phosphate Powders” *European Congress on Advanced Materials and Processes EUROMAT 2005*, P.78, Czech Technical University, Prague, Czech Republic, 5–8 Sep, 2005.
 15. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, “Influence of Variations in Ca/P Molar Ratio on Dissolution of Calcium Phosphate Powders in vitro” *The Fall Meeting of the Korean Ceramic Society 2005*, P.101, Hanbat University, 21–22, Oct, 2005.
 16. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, “Dissolution of Calcium Phosphate Powders in Water Varying Ca/P Ration” *2005 International Conference on Nanoscience and Nanotechnology*, P.156, Gwangju Institute of Science and Technology, Gwangju, Korea, 10–12 Nov, 2005.
 17. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, “Dissolution of Hydroxyapatite Powder in Simulated Body Fluid.” *Solid State phenomena*, submitted.
 18. D. S. Song, D. S. Seo and J. K. Lee, “Dissolution of Calcium Phosphate Powders in Water Varying Ca/P Ratio.” *J. Nanosci. & Nanotech.*, submitted.