



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월24일  
(11) 등록번호 10-1308952  
(24) 등록일자 2013년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61L 24/02 (2006.01) A61F 2/24 (2006.01)  
A61L 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0135919

(22) 출원일자 2012년11월28일

심사청구일자 2012년11월28일

(56) 선행기술조사문헌

KR101207873 B1

KR1020090083806 A

KR1020070027513 A

BIOMATERIALS (2002) Vol.23, pp.4541-4547

전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자

군산대학교산학협력단

전라북도 군산시 대학로 558 (미룡동,  
군산대학교)

(72) 발명자

장명철

전라북도 군산시 미룡동 베네스타아파트 106-1105

(74) 대리인

특허법인충현

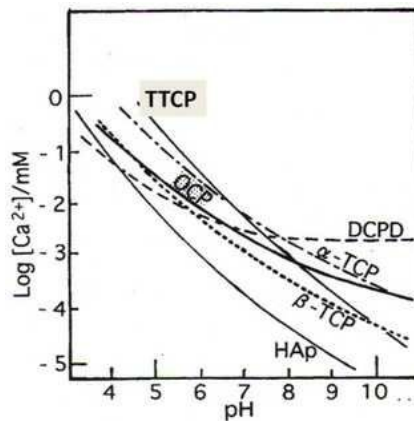
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 나노 크기의  $\beta$ -트리칼슘포스페이트를 포함하는 골시멘트용 조성물 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 골시멘트용 조성물에 관한 것으로서 1 내지 50 nm 입径의  $\beta$ -트리칼슘포스페이트 입자 또는 20 내지 50 nm 너비 및 20 내지 170 nm 길이의 장방형  $\beta$ -트리칼슘포스페이트 입자를 포함하는 것을 일 특징으로 하며, 본 발명에 따르면 강도특성이 현저히 개선된 골 재생특성의 골시멘트를 이용할 수 있고, 이의 제조방법은 간단한 공업적 공정을 포함하여 비용효율적이며 용이한 대량생산화가 가능할 뿐만 아니라, 상기 골시멘트를 포함하는 골 대체제는 우수한 강도특성 및 골 재생특성을 나타낸다.

대표도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	10B10415112
부처명	교육과학기술부
연구사업명	기초연구 유형 -I
연구과제명	삼차원배열다공성 [3DOMm] 구조 산화물 마크로, 메소분말 제조
주관기관	군산대학교
연구기간	2011.09.01 ~ 2012.08.31

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

칼슘 수용액 및 인산을, pH 4.8 내지 5.5에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 반응은 이산화탄소 비함유 분위기에서 수행되는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

상기 이산화탄소 비함유 분위기는 질소 분위기 또는 진공인 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 반응은 20 내지 125 °C의 온도에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 칼슘 수용액은 칼슘이 과포화된 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 칼슘 수용액의 칼슘 농도는 7 내지 10 mM인 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 칼슘 수용액은 산화칼슘의 수용액인 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 반응으로부터 생성된 수득물을 건조시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 건조는 이산화탄소 비함유 분위기 및 20 내지 125 °C의 온도에서 2 내지 48 시간 동안 이루어지는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 10

제8항에 있어서,

상기 건조된 수득물을 열처리하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

### 청구항 11

제10항에 있어서,

상기 열처리는 700 내지 900 °C의 온도에서 0.5 내지 12 시간 동안 이루어지는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따라 제조된 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

상기 골시멘트용 조성물은 1 내지 50 nm 입径의 β-트리칼슘포스페이트 입자; 또는 20 내지 50 nm 너비 및 20 내지 170 nm 길이의 장방형 β-트리칼슘포스페이트 입자;를 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물.

**청구항 14**

제12항에 있어서,

상기 골시멘트용 조성물은 무수 디칼슘 포스페이트(CaHPO<sub>4</sub>, DCPA), 테트라칼슘 디하이드로젠 포스페이트(Ca<sub>4</sub>H<sub>2</sub>P<sub>6</sub>O<sub>20</sub>, TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 또는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, DCPD)을 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물.

**청구항 15**

제12항에 있어서,

상기 골시멘트용 조성물은 폴리스티렌 비드 또는 폴리에틸렌 글리콜 비드의 첨가 및 열분해를 통해 형성된 기공 구조를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물.

**청구항 16**

제12항에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트.

**청구항 17**

제12항에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 골 대체재.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

상기 골 대체재는 스케폴드, 스크루 및 핀을 포함하는 균으로부터 선택된 구조인 것을 특징으로 하는 골 대체재.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 나노 크기의 β-트리칼슘포스페이트를 포함하는 골시멘트용 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 골시멘트로 이용되었을 때의 강도특성을 현저히 개선시켜, 스케폴드 등 골 대체재의 강도를 크게 향상시키고, 인체 이식시술 후의 골 강도 유지에 유리한, 나노 크기의 β-트리칼슘포스페이트를 포함하는 골시멘트용 조성물 및 이를 간단하게 제조할 수 있는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 골시멘트는 골다공증과 같은 근골격계 질환의 치료 중 손상된 조직을 보충할 인공적 충전재가 필요하거나 인공 뼈를 접착할 때 사용된다.

[0003] 골시멘트로는 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA)를 이용한 것이 접착력이 강하기 때문에 많이 사용되고 있으나, 흡수성이 없는 생체 안정성인데다 뼈와의 화학적 결합을 이루지 못하기 때문에 장기적으로는 결합이 약화되고, 폴

리메틸메타크릴레이트의 경화 반응시 발생하는 열이 80 ℃에 달해 주변 조직이 열에 민감한 신경계통의 치료에는 사용에 어려움이 있으므로, 주변조직과의 친화성이 우수하고 경화 반응시의 발열도 심하지 않은 무기계 시멘트가 대안으로 고려되고 있다. 특히, 시멘트가 수화반응을 하기 위해서는 각 반응물로부터 여러 이온성분들의 용해가 우선적으로 이루어지고 용해 이온들이 다시 반응을 하게 되는데, 이러한 측면에서 용해도가 높은 칼슘 포스페이트를 이용한 무기계 골시멘트가 각광받고 있다.

[0004] 한편, 이러한 칼슘 포스페이트 무기계 골시멘트로서 베타-트리칼슘포스페이트( $\beta$ -tricalcium phosphate, 이하  $\beta$ -TCP)를 이용하는 경우,  $\beta$ -TCP의 골유도성으로 인해 골시멘트는 1) 뼈가 자라서 들어갈 수 있는 스캐폴드(scaffold) 구조를 형성하고, 2) 신진대사 중 인체 내의 수용액과 반응하여 Ca 및 P 이온으로 분해되면서 응고 부위의 산성화를 방지한다. 결과적으로  $\beta$ -TCP를 포함하는 골시멘트는 인체 내에서 생체골의 분해손실(osteoporosis) 및 재생(bone regeneration and integration) 반응에 관여하여 이식된 부위의 생체골 재생을 촉진하는 우수한 성능을 보인다.

[0005]  $\beta$ -TCP를 포함하는 골시멘트를 이용하기 위한 방법으로서, 종래기술로서는 달걀껍질 분말을 이용하여  $\beta$ -TCP가 포함된 골시멘트 분말을 제조하는 기술(대한민국 등록특허 제10-0783587호)이 개시된 바 있다. 이 같은 기술로 제조된 골시멘트 분말은 준수한 치밀도와 소결성을 나타내어 골재생성의 골시멘트를 손쉽게 이용할 수 있다는 장점이 있으나, 달걀껍질을 이용해야만 한다는 제조상의 어려움을 수반하는 한편, 이로써 제조된 골시멘트는 단위입자의 크기가 지나치게 커 실제로 적용하였을 경우에 충분한 정도의 치밀도 및 강도를 제공하지 못한다는 한계점을 명백히 드러내고 있다. 이와 같은 한계점은 비단 상기 종래기술만의 것은 아니며,  $\beta$ -TCP의 장점을 취하되 강도특성이 향상된 골시멘트, 그리고 이의 비용효율적 제조방법에 대한 수요는 나날이 높아지고 있는 실정이다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0006] 본 발명이 해결하고자 하는 첫 번째 과제는, 간단한 공업적 공정을 포함하여 비용효율적이고, 용이한 대량생산화가 가능한 골시멘트용 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명이 해결하고자 하는 두 번째 과제는, 골시멘트로 이용되었을 때 강도특성이 현저히 개선되고, 따라서 이를 포함하는 스캐폴드 등 골 대체재의 강도가 크게 향상되며, 인체 이식시술 후의 골 강도 유지를 유리하게 할 뿐만 아니라 골 재생특성을 제공하는 골시멘트용 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 세 번째 과제는, 상기 골시멘트용 조성물을 포함함으로써 우수한 강도특성 및 골 재생특성을 나타내는 골시멘트를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 네 번째 과제는, 상기 골시멘트용 조성물을 포함함으로써 우수한 강도특성 및 골 재생특성을 나타내는 골 대체재를 제공하는 것이다.

#### 과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 상기 첫 번째 과제를 달성하기 위하여,

[0011] 칼슘 수용액 및 인산을, pH 4.8 내지 5.5에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 일 실시예에 따르면,

[0013] 상기 반응은 이산화탄소 비함유 분위기에서 수행될 수 있다.

[0014] 본 발명의 다른 실시예에 따르면,

[0015] 상기 이산화탄소 비함유 분위기는 질소 분위기 또는 진공일 수 있다.

[0016] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,

[0017] 상기 반응은 20 내지 125 ℃의 온도에서 이루어질 수 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,

- [0019] 상기 칼슘 수용액은 칼슘이 과포화된 것일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0021] 상기 칼슘 수용액의 칼슘 농도는 7 내지 10 mM일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0023] 상기 칼슘 수용액은 산화칼슘의 수용액일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0025] 상기 반응으로부터 생성된 수득물을 건조시키는 단계를 더욱 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0027] 상기 건조는 이산화탄소 비함유 분위기 및 20 내지 125 °C의 온도에서 2 내지 48 시간 동안 이루어질 수 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0029] 상기 건조된 수득물을 열처리하는 단계를 더욱 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0031] 상기 열처리는 700 내지 900 °C의 온도에서 0.5 내지 12 시간 동안 이루어질 수 있다.
- [0032] 본 발명은 상기 두 번째 과제를 달성하기 위하여,
- [0033] 상기 제조방법에 따라 제조된 것을 특징으로 하는 골시멘트용 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 일 실시예에 따르면,
- [0035] 상기 골시멘트용 조성물은 1 내지 50 nm 입径의  $\beta$ -트리칼슘포스페이트 입자; 또는 20 내지 50 nm 너비 및 20 내지 170 nm 길이의 장방형  $\beta$ -트리칼슘포스페이트 입자;를 포함할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 다른 실시예에 따르면,
- [0037] 상기 골시멘트용 조성물은 무수 디칼슘 포스페이트( $\text{CaHPO}_4$ , DCPA), 테트라칼슘 디하이드로겐 포스페이트 ( $\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$ , TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 또는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , DCPD)을 포함할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면,
- [0039] 상기 골시멘트용 조성물은 폴리스티렌 비드 또는 폴리에틸렌 글리콜 비드의 첨가 및 열분해를 통해 형성된 기공 구조를 더욱 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명은 상기 세 번째 과제를 달성하기 위하여,
- [0041] 상기 골시멘트용 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 골시멘트를 제공한다.
- [0042] 본 발명은 상기 네 번째 과제를 달성하기 위하여,
- [0043] 상기 골시멘트용 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 골 대체재를 제공한다.
- [0044] 본 발명의 일 실시예에 따르면,
- [0045] 상기 골 대체재는 스캐폴드, 스크루 및 핀을 포함하는 군으로부터 선택된 구조일 수 있다.

**발명의 효과**

- [0046] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따르면 강도특성이 현저히 개선된 골 재생특성의 골시멘트를 이용할 수 있고, 이의 제조방법은 간단한 공업적 공정을 포함하여 비용효율적이며 용이한 대량생산화가 가능할 뿐만 아니라, 상기 골시멘트를 포함하는 골 대체재는 우수한 강도특성 및 골 재생특성을 나타낸다.

**도면의 간단한 설명**

- [0047] 도 1은 칼슘 수용액과 인산을 반응시켰을 때, pH 환경과 칼슘 농도환경에 따라 변화하는 물질들의 상평형 그래

프이다.

도 2는 상기 도 1의 일부 확대 그래프이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법 중, 건조 공정에 대한 예시적 개념도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예 및 비교예에 따른 제조방법을 나타내는 개념도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법 중, CO<sub>2</sub>가 비함유된 공기를 조성하는 방법에 대한 예시적 개념도이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법 중, 그에 사용된 기기들의 이미지이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물이 포함할 수 있는 성분들에 대한 예시적 개념도이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예의 X선 회절 패턴 그래프이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예의 X선 회절 패턴 그래프이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예의 X선 회절 패턴 그래프이다.

도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물의 주사전자현미경 이미지이다.

도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 주사전자현미경 이미지이다.

도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 주사전자현미경 이미지이다.

도 14는 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 주사전자현미경 이미지이다.

도 15은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 주사전자현미경 이미지이다.

도 16은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 주사전자현미경 이미지이다.

도 17은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 전계방출주사전자현미경 이미지이다.

도 18은 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 포함하는 소결체의 전계방출주사전자현미경 이미지이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0048] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0049] 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물은 골 대체재 또는 골시멘트로 이용되었을 경우 골 재생특성과 함께 매우 우수한 강도와 치밀도를 나타낸다. 이러한 특징을 갖는 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물은, 1 내지 50 nm 입경의 β-트리칼슘포스페이트(이하, β-TCP라는 약어로 이를 통칭하기로 한다) 입자 또는 20 내지 50 nm 너비 및 20 내지 170 nm 길이의 장방형 β-TCP 입자를 포함하는 것을 일 특징으로 한다. 상기 나노 크기의 β-TCP는 생체골 인접 부위에 이식되었을 경우 골재생을 촉진하는, 통상적으로 알려진 β-TCP의 특성을 지녔을 뿐만 아니라, 아주 미세한 크기로서 높은 치밀도를 결과하며, 이로써 이를 포함하여 제조된 골 대체재 또는 인조골은 현저히 높은 강도특성을 나타낸다. 대비적으로, 종래기술에 따라 β-TCP의 입경이 지나치게 크게 제조되었을 경우, 이를 포함하여 제조된 다양한 골 대체재 또는 인조골은 그 강도특성이 현저히 저하됨을 본 발명자는 확인한 바 있다. 상기 나노 크기의 β-TCP 입자는 본 발명 특유의 제조방법에 의해 구현되는 것으로, 이에 대한 상세한 설명은 후술하기로 한다.

[0050] 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물은 β-TCP의 단일 성분으로 이루어질 수 있으나, 또한 무수 디칼슘 포스페이트(CaHPO<sub>4</sub>, DCPA), 테트라칼슘 디하이드로젠 포스페이트(Ca<sub>4</sub>H<sub>2</sub>P<sub>6</sub>O<sub>20</sub>, TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 또는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, DCPD)을 더욱 포함할 수도 있다. 상기 나열된 성분들은 골시멘트용 제재로 통상적으로 선택될 수 있는 것으로서, 본 발명을 재현 또는 구현하려는 당업자는 필요에 의해 본 발명에 따른 제조방법 중 일부를 선택적으로 제한함(이러한 선택적 요소에 대한 설명은 후술하기로 한다)으로써, 이들 성분을 포함시키거나 포함시키지 않을 수 있고, 본 발명은 이러한 추가적인 성분의 포함에 의해 제한되지는 않는다. 즉, 본 발명 제조방법의 선택적 적용, 또는 특정 물질의 추가적인 혼입에 의해서도 상기의 추가적인 물질을 포함시키는 것이 가능하나, 본 발명의 범위는 이에 의해서 한정되지 않으며, 전술한 바와 같이 본 발명에 따

라 제조된, 1 내지 50 nm 입경의  $\beta$ -TCP 또는 20 내지 50 nm 너비 및 20 내지 170 nm 길이의 장방형  $\beta$ -TCP 입자를 포함하는 골시멘트용 조성물은 모두 본 발명의 권리범위에 포함된다.

[0051] 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물은 칼슘 수용액 및 인산을 pH 4.8 내지 5.5 환경에서 반응시킴으로써 제조된다. 이 같은 화학적 공정은 본 발명을 실시하기 위한 필수적인 조건이며, 본 발명자는 수많은 시험과 연구를 거쳐 상기 조건을 안출해낸 바 있다. 이러한 공정은 초고온(1300 내지 1400 °C)의 소성을 전제하고, 나노 크기의 입자를 구현해내지도 못하는 종래기술에 비해 현저히 진보된 것이다.

[0052] 도 1 및 도 2(도 1의 일부 확대도)에는 pH 조건에 따라서 변화하는 칼슘의 과포화 농도 및 인산과의 반응 상평형 그래프가 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 다양한 pH 조건에 따라서 상평형을 이루어 생성하는 물질이 함께 변화한다. pH 4.2 이하에서는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , DCPD)가 가장 안정한 상으로서 최다량 형성되고, pH 5.5 이상인 경우에는 하이드록시아파타이트 (HAp)가 가장 안정하여 최다량 형성되며, pH 4.2 내지 4.8 사이의 범위에서는  $\beta$ -TCP, HAp, 옥타칼슘 포스페이트(OCP),  $\alpha$ -트리칼슘포스페이트( $\alpha$ -TCP) 및 테트라칼슘 포스페이트(TTCP)의 혼합상이 형성된다. 또한 본 발명에 따라 pH 환경을 4.8 내지 5.5 로 형성하였을 경우에는 다량의  $\beta$ -TCP가 형성되어 과포화를 이룬 뒤 석출된다. 첨가되는 인산의 양을 면밀히 조절함으로써 이러한 pH 범위를 설정할 수 있지만, 대량화된 공정에서는 메뉴얼화 된 용량으로써 간편하게 이를 구현할 수 있다.

[0053] 칼슘 수용액과 인산의 혼합은 발열 반응을 일으킨다. 추가적인 온도형성 장치를 이용하지 않아도 본 발명을 실시할 수는 있으나, 온건 환경으로써  $\beta$ -TCP를 수득하기 위해 20 내지 125 °C의 온도환경을 유지시키는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 60 내지 95 °C의 온도조건을 유지시키는 것이 용해도, 반응 및 석출의 수율 면에서 유리하다. 즉, 온도환경이 125 °C를 초과하는 경우, 형성되는  $\beta$ -TCP의 용해도가 지나치게 높아져 만족스러운 만큼의 수득이 어렵고, 20 °C 미만의 온도에서는 칼슘 수용액과 인산의 충분한 반응이 이루어지기 어렵다. 이러한 결과와 여러 차례의 추가적인 시험을 거쳐, 본 발명자는 60 내지 95 °C라는 온도로 최적의 수율범위를 산출하였다.

[0054] 아울러 반응에 사용되는 상기 칼슘 수용액은, pH 및 온도환경에 따라서 칼슘이 과포화된 용액일 수 있다. 상기 "과포화"라는 표현은 당업계 통상의 기술적 지식과 같이, 용질이 수용액에 용해될 수 있는 한계량을 초과하는 만큼 적가되었음을 의미한다. 과포화된 칼슘은 인산과 반응하여  $\beta$ -TCP를 포함하는 생성물을 석출할 수 있다. 전술한 pH 또는 온도환경(20 내지 125 °C)에서, 용해되어 과포화된 칼슘의 농도는 7 내지 10 mM일 수 있고, 더욱 바람직한 범위(온도환경 60 내지 95 °C)에서는 7.8 내지 10 mM일 수 있다. 또한 상기 칼슘 수용액은 준비된 산화칼슘( $\text{CaO}$ )의 용해에 의해 제조된 것일 수 있다.

[0055] 또한 상기 반응은, 이산화탄소와의 접촉이 차단된 이산화탄소 비함유 분위기에서 수행되는 것이 바람직하다.  $\text{Ca}^{2+}$  또는 Ca 화합물은 주위 환경 중의  $\text{CO}_2$ 와 쉽게 반응하는 성질을 지녔는데, 이로써 생성된 탄산기는 후에 이루어져야 할  $\beta$ -TCP 결정화의 방해 요인으로 작용하기 때문이다. 따라서 본 발명을 구현 또는 재현하려는 자는, 질소 분위기 또는 진공 환경을 조성함으로써 이러한 부수적인 반응을 차단하는 것이 바람직하다. Ar 등의 불활성 기체 분위기를 조성하는 것도 본 발명을 실시하는 데에는 부족함이 없으나, 비용의 효율과 편의성을 고려하여, 본 발명에서는  $\text{N}_2$  환경을 후술할 실시예의 예시적 환경으로 설정한 바 있다. 같은 맥락에서, 수용액 환경을 전제하는 반응의 특성을 고려하여, 용매로써 이용되는 물 역시 수차례 여과되고 탄산이 제거된 초순수 또는 2차 이상의 증류수를 사용하는 것이 바람직하다.

[0056] 상기의 환경 및 단계에 따르면, 나노 크기의  $\beta$ -TCP를 포함하는, 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물을 수득할 수 있다. 이렇게 수득된 골시멘트용 조성물은 추가적인 건조공정(도 3)을 통해서 분말상으로 이용될 수 있으며, 건조된 조성물을 추가적으로 열처리하여  $\beta$ -TCP만으로 구성되는, 더욱 정제된 형태의 조성물을 이용할 수도 있다. 아울러 상기 건조는 이산화탄소 비함유 분위기 및 20 내지 125 °C의 온도환경에서 2 내지 48 시간 동안 이루어지는 것이 바람직한데, 이러한 권고적인 환경은 어디까지나 예시에 불과하고, 이산화탄소와 접촉시키지 않으면서 반응 용매인 수분을 증발시킬 수 있는 공정이라면 어떤 것이라도 적용이 가능하다. 또한 상기 열처리하는 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물에 포함되는 부수적인 성분들(무수 디칼슘 포스페이트( $\text{CaHPO}_4$ , DCPA), 테트라칼슘 디하이드로겐 포스페이트( $\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$ , TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 또는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , DCPD))을 모두  $\beta$ -TCP로 변환시키는 공정을 포함하며, 소결의 특징으로 인해 입성장이 일어나 조성물에 포함된 성분들의 입경을 일정 범위 상승시킬 수 있다. 상기 열처리는 700 내지 900 °C의 온도환경



에서 0.5 내지 12 시간 동안 이루어지는 것이 바람직하나, 이러한 권고적인 환경은 어디까지나 예시에 불과하고, 부수적으로 포함된 성분들을 모두  $\beta$ -TCP로 변환시킬 수 있는 공정이라면 어떤 것이라도 적용이 가능하다. 전술한 공정상의 특징으로써, 건조 및 열처리까지 거쳐 제조된 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물은, 1 내지 200 nm 입경의 순수한  $\beta$ -TCP로 구성된다고 표현될 수도 있다.

[0057] 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물의 입자들의 직경은 매우 작고, 따라서 고밀도 및 고강도의 골 대체용, 또는 골 접합용 물질 제조에 이용되는 것이 가능하다. 더불어 본 발명에 따른 골시멘트용 조성물은  $\beta$ -TCP 특유의 골 재생특성을 보유하고 있어, 예컨대 본 발명의 일 실시예에 따른 골시멘트용 조성물을 또 다른 골시멘트용 조성물과 혼합하고 이를 소성함으로써, 향상된 강도특성과 골 재생특성을 나타내는 골 대체재, 또는 골시멘트를 제조할 수도 있다. 통상적으로 사용되는 바와 같이, 상기 골 대체재는 스케폴드, 스크루 및 핀을 포함하는 군으로부터 선택된 구조일 수 있다. 아울러 추가적인 혼합 또는 소성의 과정, 또는 상기 건조 또는 열처리 공정에서, 목적된 크기의 폴리스티렌 비드 또는 폴리에틸렌 글리콜 비드를 복수개 첨가하고, 열에 의해 분해되는 상기 두 물질의 특징을 이용한 추가적인 다공성 구조를 포함시켜 표면적을 더욱 확대시킬 수도 있다.

[0058] 이하, 바람직한 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 의하여 제한되지 않는다는 것은 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

[0059] 제조예 : 산화칼슘(CaO), 칼슘 수용액 및 인산의 제조

[0060] CaCO<sub>3</sub>를 1050 °C에서 공기 중 2 시간 이상 하소하여 CaO 분말을 얻었다. 이를 300 °C까지 서냉한 후 이산화탄소 비함유 분위기의 3구 플라스크로 옮겨 스테링 바와 스테링 챔버를 이용하여 혼련시켰다. 여기에 2차 증류수를 서서히 첨가하였다. 이에 따라 일어나는 격렬한 발열반응의 시간 경과, 첨가되는 증류수의 양 및 속도에 따라 반응기 내부 온도가 변화하였다. 실시예의 실행 두 시간 전부터 이 생석회 분해반응을 진행하여 충분한 양의 Ca<sup>2+</sup> 자유이온 및 OH<sup>-</sup> 자유이온이 용해된 수용액을 제조하였다.

[0061] 상기 3구 플라스크의 이산화탄소 비함유 분위기는 N<sub>2</sub> 가스의 퍼징(purging) 및 KOH를 통과하여 탈탄산화된 공기의 주입으로 이루어졌다. 즉, CaO를 3구 플라스크에 옮긴 후 바로 고무마개를 닫은 뒤, 마개에 연결된 호스와 Schlenk line 을 이용하여 질소가스로 3 회 이상 퍼징하였고, 이어서 KOH 플라스크를 통과시킨 공기를 공급하였다.

[0062] 또 다른 3구 플라스크용기에 적정량의 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>용액을 투입하고 초순수증류수로 채운 후, 연결된 에어호스를 앞서와 마찬가지로 질소퍼징한 뒤 KOH 플라스크를 통과시킨 공기가 공급되는 호스와 연결하였다. 후에 pH를 제어할 것이므로 인산의 농도는 측정하지 않았다.

[0063] 실시예 1 및 2: 골시멘트용 조성물의 제조

[0064] 도 4에는 본 발명의 일 실시예에 따른 제조공정의 모식도가 도시되어 있고, 도 6에는 이러한 제조공정에 사용된 기재들의 이미지가 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 스테링 챔버에 연결되고, 질소 퍼징 이후 CO<sub>2</sub>-free 공기가 채워진 메인 반응용기를 칼슘 수용액이 담긴 용기 및 인산이 담긴 용기에 연결한 뒤, 이들 용액을 Msterflex 펌프 및 실리콘 튜브를 이용하여 상기 메인 반응용기에서 혼합하였다. 이들 혼합상의 pH를 5.0로 맞추고, 온도를 60 내지 95 °C로 조절하면서 침전반응을 진행한다. 침전반응으로 미세한 나노침전물이 형성되고, 칼슘 수용액 또는 인산이 다 소모되면 메인 반응용기를 60 내지 95 °C에서 건조시켰다. 이 경우 가열되면서 CO<sub>2</sub>-free air 가 메인 반응용기에 지속적으로 공급되기 때문에(도 5), 높은 내부의 부분압으로 호스를 통하여 습기가 용기 밖으로 배출되면서 건조가 이루어진다. 24 시간 동안 완전건조 된 이후에, 메인 반응용기의 뚜껑을 열어 생성된 분말을 걸어냈다. 이 분말을 실시예 1이라 칭하고, 이를 일부 취하여 800 °C에서 1 시간 동안 열처리한 뒤 냉각한 분말을 실시예 2라 칭하기로 한다.

[0065] 실시예 3 및 4 : 골 대체재의 제조

[0066] 실시예 1의 분말을 3 내지 7 질량%로, 200 내지 400 μm 입경의 폴리스티렌 비드를 20 내지 40 질량%로, 나머지

를 지르코니아 볼밀로 채운 뒤 3 시간 동안 건식 혼합하였다. 이 혼합물을 이산화탄소 비함유 분위기 및 700 내지 900 °C 온도환경에서 1 내지 3 시간 동안 열처리하였고, 이로써 폴리스티렌 비드를 분해시키는 동시에 스캐폴드 구조를 형성하였다(실시예 3). 이후 이를 일부 잘라내어 1100 내지 1200 °C 온도환경 및 대기환경의 머플로(muffle 爐)에서 2 내지 4 시간 동안 추가 소결하여 뼈 대체재인 다공성 스캐폴드 블록을 제조하였다(실시예 4).

[0067] 참고로, 상기 폴리스티렌 비드는 같은 크기의 폴리에틸렌 글리콜 비드로 일부 또는 전부가 대체되어도 무방하다.

[0068] 실시예 5 및 6 : 골 대체재의 제조

[0069] 실시예 2의 분말을 3 내지 7 질량%로, 200 내지 400 μm 입径의 폴리스티렌 비드를 20 내지 40 질량%로, 나머지를 지르코니아 볼밀로 채운 뒤 3 시간 동안 건식 혼합하였다. 이 혼합물을 이산화탄소 비함유 분위기 및 700 내지 900 °C 온도환경에서 1 내지 3 시간 동안 열처리하였고, 이로써 폴리스티렌 비드를 분해시키는 동시에 스캐폴드 구조를 형성하였다(실시예 5). 이후 이를 일부 잘라내어 1100 내지 1200 °C 온도환경 및 대기환경의 머플로(muffle 爐)에서 2 내지 4 시간 동안 추가 소결하여 뼈 대체재인 다공성 스캐폴드 블록을 제조하였다(실시예 6).

[0070] 참고로, 상기 폴리스티렌 비드는 같은 크기의 폴리에틸렌 글리콜 비드로 일부 또는 전부가 대체되어도 무방하다.

[0071] 시험예 1 : 골시멘트용 조성물의 성분

[0072] 도 8 및 도 9에는 실시예 1, 그리고 실시예 1과 같은 환경 및 다양한 조성(칼슘 수용액 및 인산)으로써 제조된 비교예들의 X선 회절(X-ray diffraction, XRD) 패턴이 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 실시예 1은 TCP, TCHP, DCPA 또는 DCPD 등의 인산칼슘화합물 복합체로 구성되어 있음을 확인할 수 있다. 특히, 도면에 표시된 빨간색 화살표는 β-TCP의 피크를 의미한다. 고속교반으로 자유이온 Ca<sup>2+</sup> 및 PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> 사이의 균질반응이 진행되었고, 이로써 나노 크기의 TCP 결정(α, β 또는 σ 상)이 생성되었으며, 미처 이온생성이 끝나지 않은 Ca(OH)<sub>2</sub> 와 CaHPO<sub>4</sub> 사이의 추가적인 반응으로 불균질 반응이 일어나 TCHP, DCPA 또는 DCPD가 섞여있음을 확인할 수 있다. 개략적인 실시예 1의 성분이 도 7의 개념도로 도시되었다.

[0073] 도 10에는 실시예 2의 X선 회절(X-ray diffraction, XRD) 패턴이 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 실시예 2는 거의 순수한 β-TCP 결정으로 이루어져 있음을 확인할 수 있다. 이를 실시예 1의 결과와 비교하면, 열처리 공정을 거침으로써 실시예 1에 포함되었던 불순물들이 모두 β-TCP로 변환된 것이다. 또한 이후의 측정 결과에서, 실시예 1의 입자는 1 내지 50 nm의 입경 분포를 형성한 반면, 실시예 2의 입자들은 1 내지 200 nm의 입경 분포를 형성하여 입성장이 일어났음을 확인하였다. 이는 실시예 1보다는 크지만, 여전히 종래대비 작은 입자로서, 치밀도 및 강도 특성이 우수하다.

[0074] 시험예 2 : 물성 테스트

[0075] 도 11에는 실시예 1을 주사전자현미경으로 촬영한 이미지가 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 실시예 1은 1 내지 50 nm 입径의 입자를 포함하며, 20 내지 50 nm 너비 및 20 내지 170 nm 길이의 장방형 β-트리칼슘포스페이트 입자를 또한 포함하고 있다.

[0076] 도 12에는 실시예 2를 주사전자현미경으로 촬영한 이미지가 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 실시예 2에서는 실시예 1의 입자들이 입성장을 이루었고, 이러한 형상은 나노 크기의 입자들이 열처리 및 입성장을 거쳐 미세하게 연결됨으로써 더욱 향상된 강도를 제공할 수 있음을 시사한다.

[0077] 도 13에는 실시예 1의 분말(습식 나노 TCP 분말)을 통상적인 TCP 분말(고상 TCP)과 혼합하고, 800 °C에서 1 시간 동안 열처리한 뒤 냉각한 분말의 주사전자현미경 이미지가 도시되어 있다. 이렇게 제조된 분말의 경우 상기 열처리 공정 중에서 상대적으로 큰 TCP 입자(고상 TCP)의 입성장이 일어남과 동시에, 상기 큰 TCP 입자들의 사이에 실시예 1의 나노 입자가 들어차며, 이들 역시 입성장을 이루면서 미세한 연결구조를 이루어 더욱 개선된

강도를 제공하는 골시멘트용 조성물을 이용할 수 있다.

[0078] 도 14a 및 도 15(도 14a의 확대도)에는 실시예 3을 주사전자현미경으로 촬영한 이미지가 도시되어 있다. 도시된 바와 같이 실시예 1의 분말은 매우 미세하며, 1 내지 50 nm 입경의  $\beta$ -TCP 입자를 포함하는 한편, 그보다 더 작은 1 내지 20 nm 크기의  $\beta$ -TCP 입자 또한 포함한다. 이러한 특징은 실시예 1을 골시멘트 또는 골 대체재로 이용할 경우 향상된 치밀도 및 강도특성을 제공할 수 있음을 시사한다.

[0079] 도 14b 및 도 16(도 14b의 확대도)은 실시예 5의 주사전자현미경 이미지이다. 열처리로 인해 정제 및 입성장된 분말을 포함함으로써, 이러한 경우 표면에서 관찰되는 입자들의 직경은 1 내지 200 nm 범위를 형성한다.

[0080] 도 17은 상기 실시예 3의 전계방출주사전자현미경 이미지이다. 도시된 바와 같이, 실시예 3은 열처리 공정으로써 폴리스티렌 비드 또는 폴리에틸렌 글리콜 비드가 분해되어 형성된 200 내지 400  $\mu$ m 크기의 공구들을 포함한다. 또한 이로써 입자들은 표면 입성장을 이루었다.

[0081] 도 18은 상기 실시예 6의 전계방출주사전자현미경 이미지이다. 도시된 바와 같이, 실시예 4는 열처리 공정으로써 폴리스티렌 비드 또는 폴리에틸렌 글리콜 비드가 분해되어 형성된 200 내지 400  $\mu$ m 크기의 공구들을 포함하며, 열처리 및 추가적인 소결 공정을 거침으로써 입자들의 표면 입성장이 일어났다.

[0082] 시험예 3 : 압축강도 테스트

[0083] Chow의 방법에 따라 실시예 6의 압축강도를 시험하였다(L. C. Chow, S. Takagi, and E. Perry, Diametral Tensile Strength and Compressive Strength of a Calcium Phosphate Cement: Effect of Applied Pressure, J. Biomed. Material Research, 53(3) 511-517, 2000). 압축강도 시험용 실시예 6의 시료는 실린더 튕을 사용하여 6 mm x 12mm x 12mm 크기로 가공하여 압축강도 시험을 위한 ASTM C39 규격에 맞추었다. 실린더 시료의 끝 부분은 400 내지 600번 샌드페이퍼로 마감하였다. 압축 스피드(overhead speed)는 0.5 mm/min였다. MTS Synergie 100 machine (MTS System Corp., Eden Prairie, MN)를 사용하였고, 압축판과 시료 사이에 시편의 미끄럼 방지를 위한 젖은 타올을 한 장 깔았다. Testworks 4 software (MTS Corp.)로 데이터가 기록되었다.

[0084] 동일한 방법으로 6개 시편을 제작하여 각각의 압축강도 값을 얻었고, 그 결과는 다음 표 1과 같다.

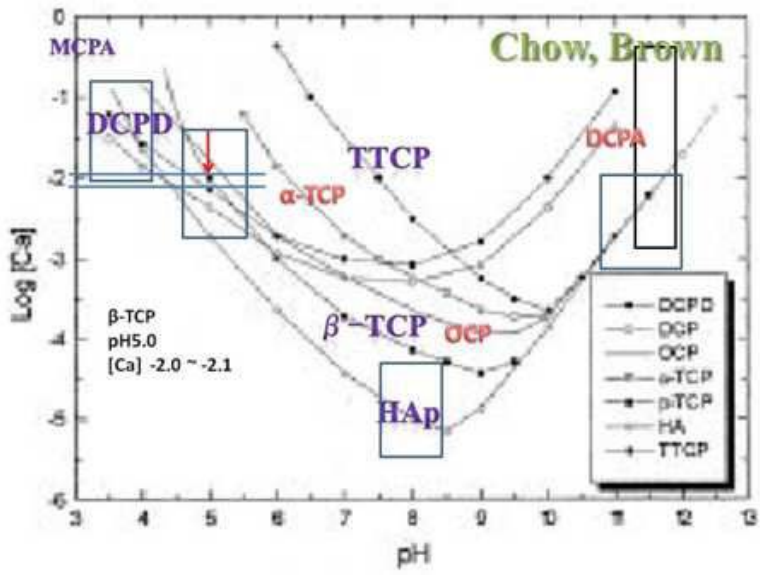
표 1

[0085]

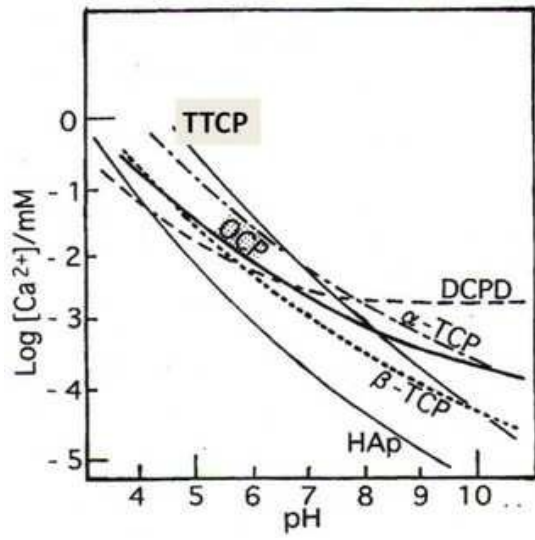
	시편 1	시편 2	시편 3	시편 4	시편 5	시편 6	평균
압축강도 (MPa)	1.96	3.42	3.15	2.79	3.59	3.59	3.08

도면

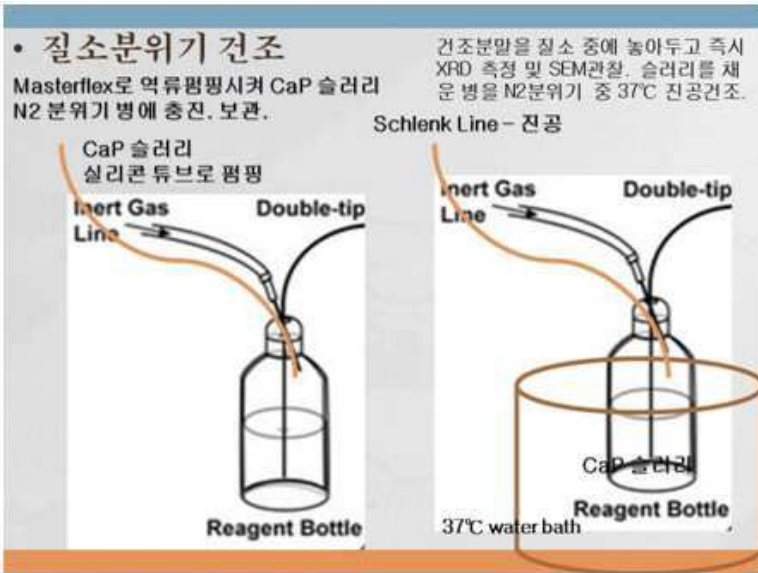
도면1



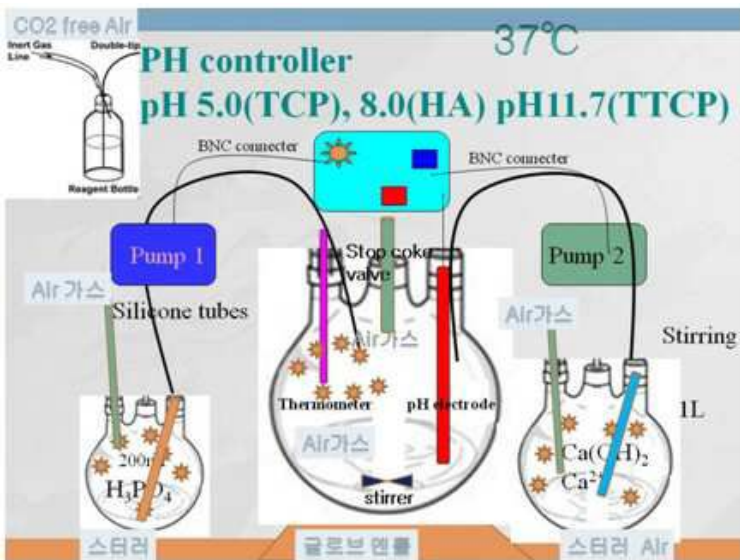
도면2



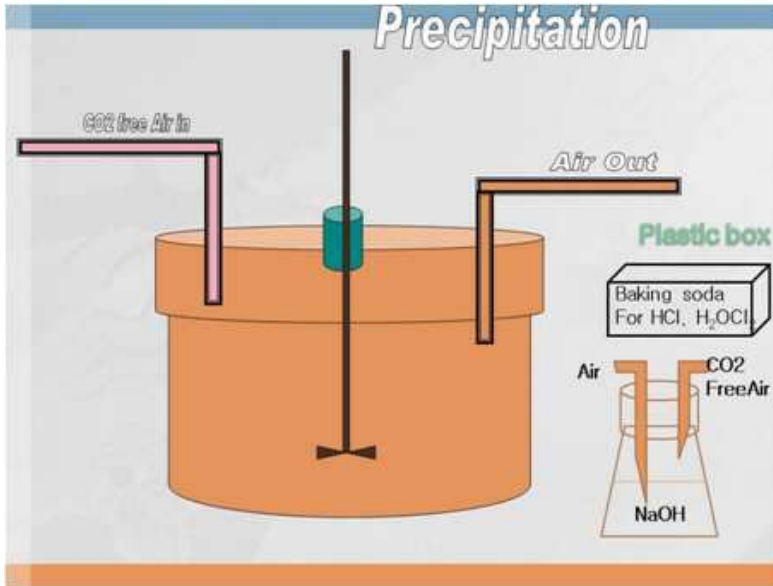
도면3



도면4



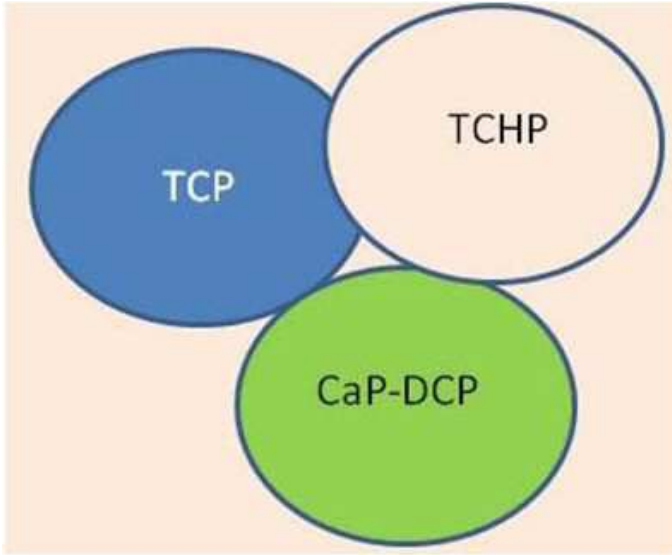
도면5



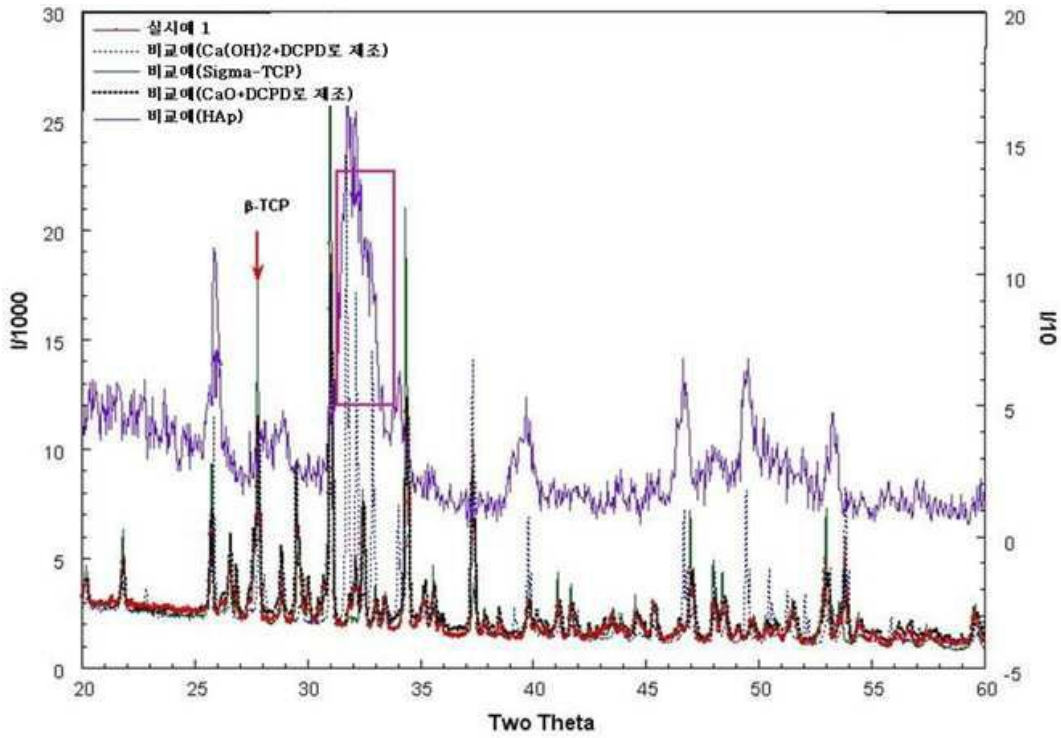
도면6



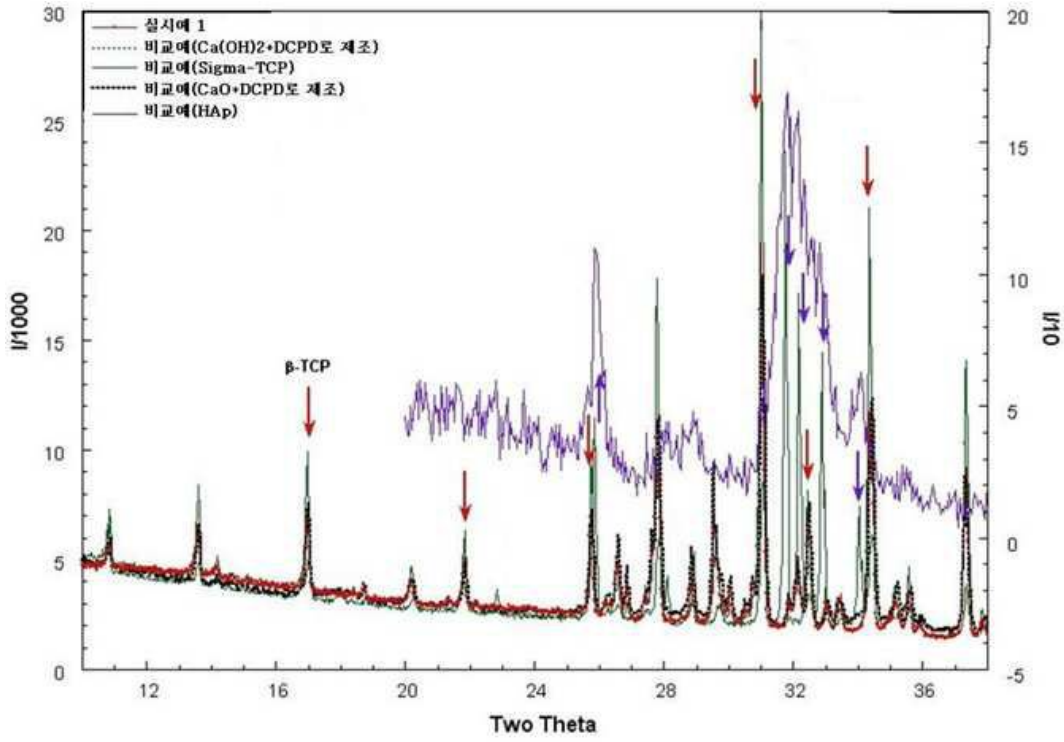
도면7



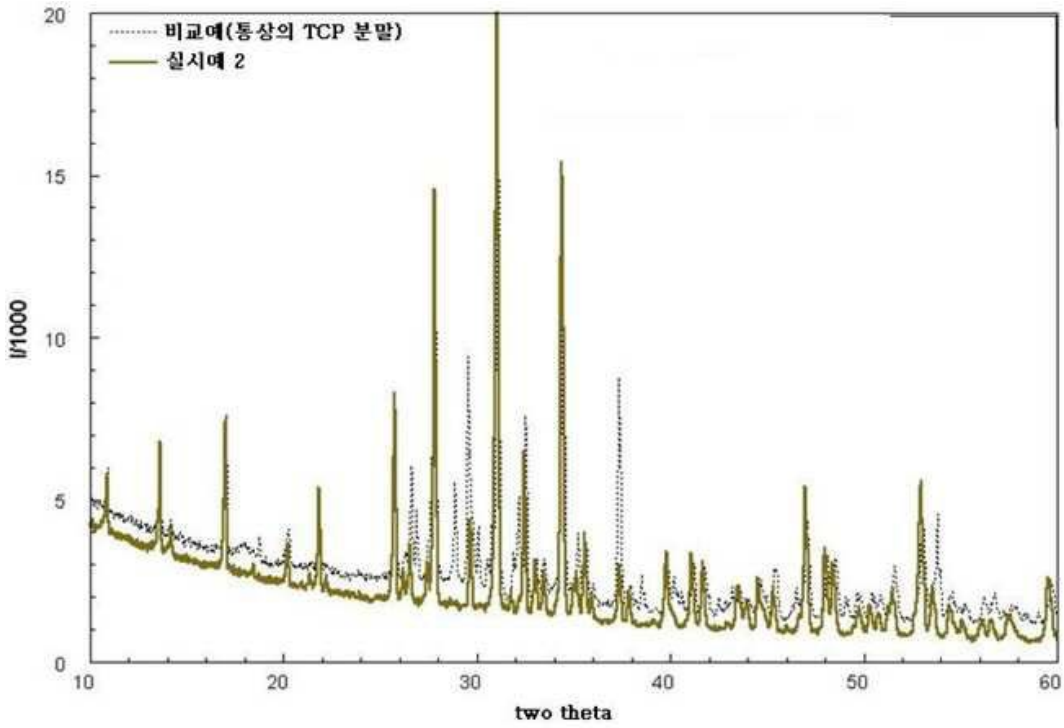
도면8



도면9

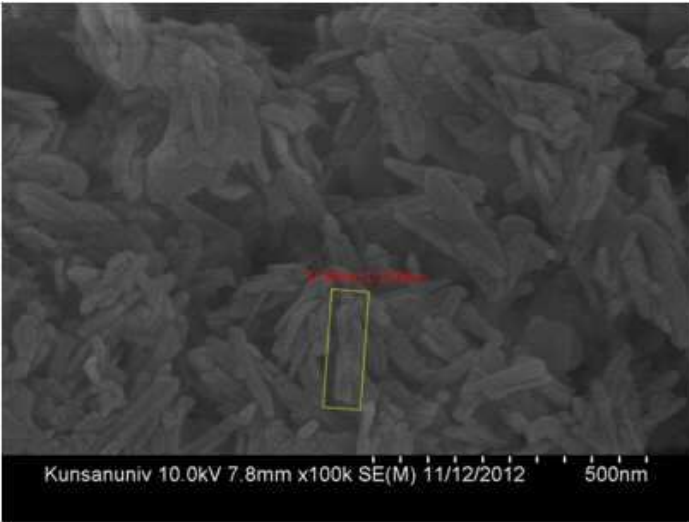


도면10

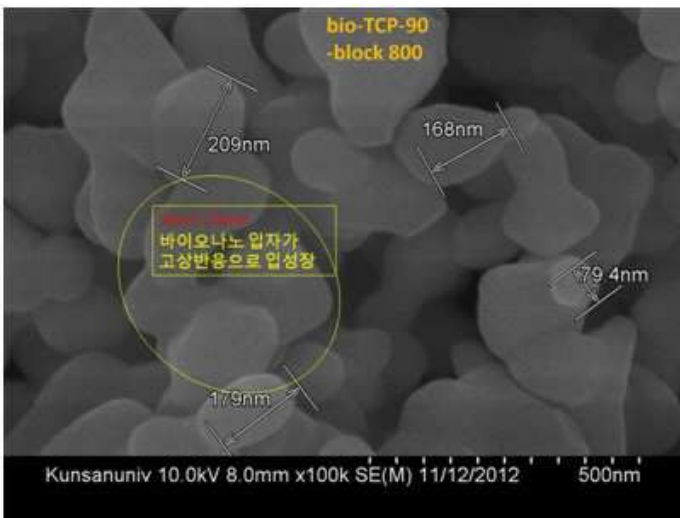




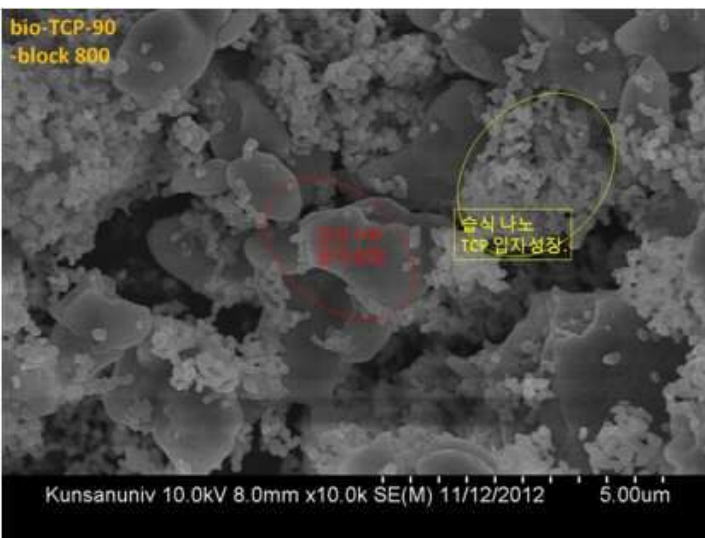
도면11



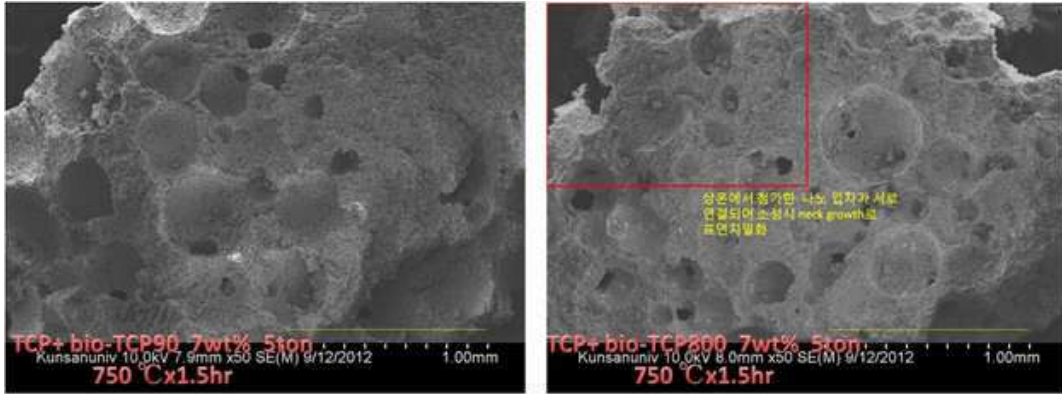
도면12



도면13



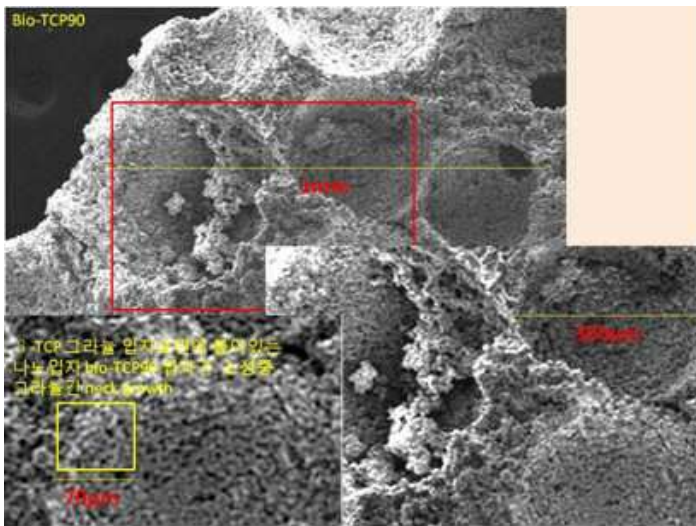
도면14



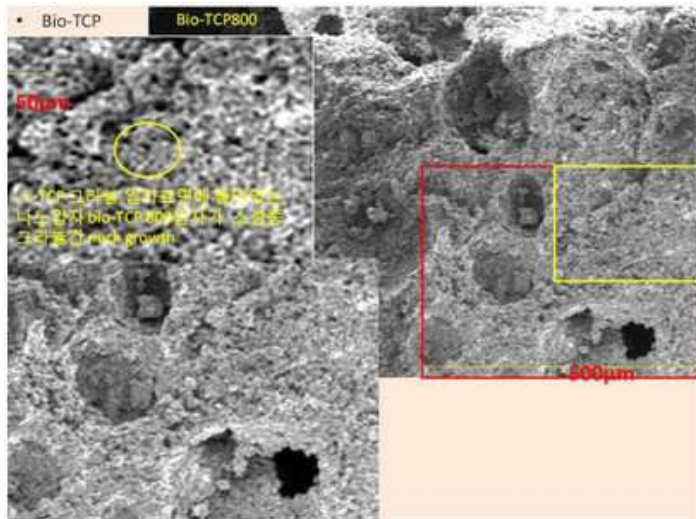
(a)

(b)

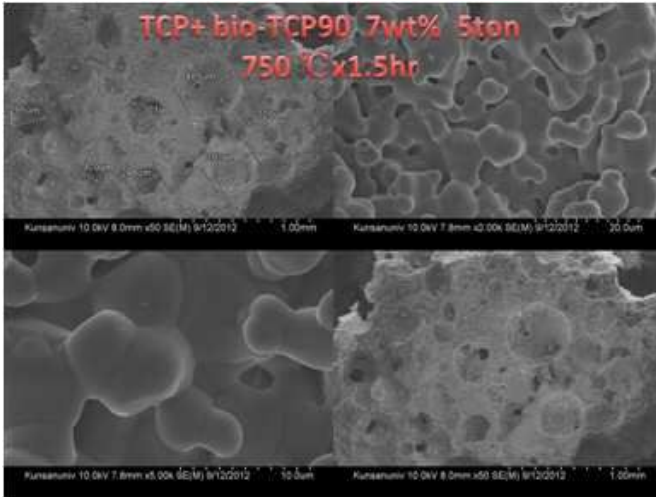
도면15



도면16



도면17



도면18

