



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월29일
(11) 등록번호 10-1487775
(24) 등록일자 2015년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/12 (2006.01) A61L 27/04 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01) A61L 27/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0090241
(22) 출원일자 2013년07월30일
심사청구일자 2013년07월30일
(56) 선행기술조사문헌
KR100783587 B1
KR101268408 B1
KR100794174 B1
KR1020070039609 A

(73) 특허권자
군산대학교산학협력단
전라북도 군산시 대학로 558 (미룡동, 군산대학교)
(72) 발명자
장명철
전북 군산시 용둔길 12, 106동 1105호 (미룡동, 금광베네스타)
김태형
전북 전주시 덕진구 진버들5길 10, 208동 1304호 (우아동2가, 진버들마을대우2차아파트)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 12 항

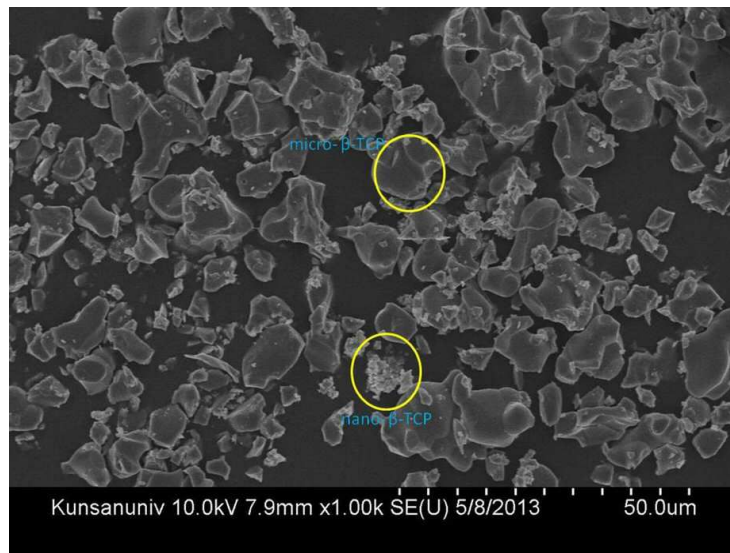
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 나노 베타-트리칼슘포스페이트 함유 인공골 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명에 따른 매크로 β-트리칼슘포스페이트에 장방형의 나노 β-트리칼슘포스페이트를 포함하는 인공골은 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공이 서로 3차원적으로 얽혀 생물체의 뼈조직과 유사한 다공질을 나타내며, 기계적 강도특성이 현저하게 향상되었으며, 간단한 공정을 포함하여 대량생산화가 가능하다. 또한, 이를 포함하는 인공뼈는 체내 이식 또는 골접합 시술에 있어서 우수한 골 재생특성을 나타낼 수 있다.

대표도 - 도3



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 10B10415111

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 교육과학기술부

연구사업명 기초연구사업 일반연구자지원사업 기본연구_유형 I

연구과제명 삼차원배열다공성[3DOMm] 구조 산화물 마크로, 메소분말 제조

기여율 1/1

주관기관 군산대학교 산학협력단

연구기간 2010.09.01 ~ 2013.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

1) 입자 크기가 0.5 내지 100 μm 인 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말과 입자의 크기가 1 내지 200 nm인 나노 β -트리칼슘포스페이트 분말을 혼합하고 가압하여 성형체를 제조하는 단계; 및
 2) 상기 성형체를 소성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 나노 β -트리칼슘포스페이트는 길이 대 너비의 비가 2:1 내지 200:1의 장방비를 가지는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,
 상기 나노 β -트리칼슘포스페이트는 너비가 1 내지 50 nm이며, 길이가 100 내지 200 nm인 장방형 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,
 상기 소성은 700-1180 $^{\circ}\text{C}$ 범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,
 상기 성형체는 열분해성 수지를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,
 상기 열분해성 수지는 폴리이미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리스티렌, 폴리디벤젠, 폴리비닐피리딘, 폴리피롤, 폴리티오펜, 폴리아닐린, 피퓨릴알콜, 폴리아크릴아미드, 페놀-알데히드 수지, 우레아-알데히드 수지로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서,
 상기 열분해성 수지는 입자 크기가 110 내지 1000 μm 인 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서,
 상기 성형체는 상기 매크로 β -트리칼슘포스페이트 1 중량부에 대하여, 상기 나노 β -트리칼슘포스페이트 0.1-2 중량부 및 열분해성 수지 0.1-5 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,
 상기 나노 β -트리칼슘포스페이트는 이산화탄소 비함유 분위기에서, 과포화된 칼슘수용액 및 인산을 pH 4.8-5.5에서 공침반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 나노 β-트리칼슘포스페이트는 우레탄수지, 폴리아크릴레이트 수지, 파라핀왁스, 폴리에틸렌 왁스 및 지방산아미드로 이루어진 군 중에서 선택되는 비수성 코팅 조성물로 코팅된 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 성형체는 무수 디칼슘 포스페이트(CaHPO₄, DCPA), 테트라칼슘 디하이드로겐 포스페이트(Ca₄H₂P₆O₂₀, TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(CaHPO₄·2H₂O, DCPD)로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 12

입자 크기가 0.5 내지 100 μm인 매크로 β-트리칼슘포스페이트; 입자의 크기가 1 내지 200 nm인 나노 β-트리칼슘포스페이트; 직경이 0.2-100 μm인 메조기공; 직경이 0.1-150 nm인 마이크로기공 및 직경이 105-1000 μm인 매크로 기공을 포함하며,

상기 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공은 서로 3차원적으로 연결되어 열린기공통로를 형성하고,

상기 인공골은 압축강도가 100-200 MPa이며, 비틀림강도가 4-10 kg/f이고, 파괴인성강도가 0.9-1.5 MPa/m^{1/2}이며, 비표면적이 60-100 m²/g이고, 다공도가 50-70 %인 것을 특징으로 하는 인공골.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 나노 베타-트리칼슘포스페이트 인공골 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 매크로 β-TCP(β-tricalcium phosphate)와 나노 β-TCP를 혼합하여 소결 가공함으로써 압축강도 및 인장강도를 크게 향상시키면서도 휨 강도가 우수한 다공성 인공골을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적으로 골절 및 외상, 골종양 및 골손상 등으로 인하여 골조직이 손상된 경우, 그 부위에 골을 채워 신생골을 생성시킨다. 골 결손 부위의 회복을 위한 가장 보편적인 방법은 자가골을 이식하거나, 동종골 및 이종골 등을 이식하는 방법이 있다. 그러나 이러한 자가골 이식, 동종골 이식, 이종골 이식 등과 같은 골 이식 방법은 환자의 골결손부위 및 신체에 따라 생체 적합성 유무에 따른 각종 제약이 발생하는 문제점이 있다.

[0003] 상기와 같이 환자의 골결손부위 및 신체특성에 따른 영향을 받지 않으면서도 골결손 부위를 보존하기 위한 방법으로 금속 또는 세라믹스 분말의 압축과 소결로 제조하는 분말야금법을 이용하여 인공골을 제조하여 골 결손 부위에 이식하고 있다. 이때, 골결손 부위에 알맞은 기공구조를 가지면서도 기계적 물성을 함께 가지도록 하는 것이 중요하다.

[0004] 종래에는 인공골 물질로, 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA)를 이용한 것이 접착력이 강하기 때문에 많이 사용되고 있으나, 흡수성이 없는 생체 안정성인데다 뼈와의 화학적 결합을 이루지 못하기 때문에 장기적으로는 결합이 약

화되고, 폴리메틸메타크릴레이트의 경화 반응시 발생하는 열이 80 °C에 달해 주변 조직이 열에 민감한 신경계통의 치료에는 사용에 어려움이 있으므로, 주변조직과의 친화성이 우수하고 경화 반응시의 발열도 심하지 않은 무기계 재료가 대안으로 고려되고 있다. 특히, 시멘트가 수화반응을 하기 위해서는 각 반응물로부터 여러 이온성 분들의 용해가 우선적으로 이루어지고 용해 이온들이 다시 반응을 하게 되는데, 이러한 측면에서 용해도가 높은 인산칼슘을 이용한 무기계 재료가 각광받고 있다

[0005] 인산칼슘계 물질은 치과 및 의학분야에서 대표적인 골 대체재로 중 하나로 널리 사용되고 있다. 그 중에서 인산칼슘계 골조성물은 높은 생체적합성, 우수한 생체활성, 자가 경화특성, 낮은 발열온도 및 우수한 성형성 등 여러가지 장점들로 인하여 각광받고 있으며, 인체에 사용하는 인공골로는 수산화아파타이트(Hydroxyapatite, HA), 트리칼슘포스페이트(tricalcium phosphate, TCP), 테트라칼슘포스페이트(Tetracalcium phosphate, TTCP), 디칼슘포스페이트 무수물(Dicalcium Phosphate Anhydrous, DCPA) 등이 있다.

[0006] 한편, 수산화아파타이트는 실제 뼈를 구성하는 무기성분과 결정학적, 화학적으로 유사하고 뼈와 직접 결합하는 특성이 있으나, 생체 내 낮은 용해성으로 인하여 계면에서 결합한 뼈가 더 이상 안으로 자라 들어가지 못해 완전히 뼈로 치환되지 못하고 끝까지 남아있는 단점이 있으나, 트리칼슘포스페이트(TCP)는 뼈와 직접 결합한다는 특성은 수산화아파타이트와 비슷하지만 생체 내에서 점점 용해되어 결국 없어지는 특성을 지녀 인공골 재료로 각광받고 있다.

[0007] 대한민국 등록특허 제0807108호에는 생체 이식시 골형성을 촉진시키는 골이식재 또는 골세포지지체로 이용될 수 있도록 인산삼칼슘 전구체, 기공 전구체, 젤라틴 용액 및 분산매를 이용하여 마이크로 크기의 기공을 포함하는 구형의 다공성 β-인산삼칼슘 구형 과립을 제조하는 방법을 개시하고 있으며, 대한민국 등록특허 제04460685호에는 분말로 이루어진 일인산삼칼슘 또는 10중량%의 인산3칼슘이 포함된 일인산삼칼슘과 마그네슘이 포함된 화합물을 조성하고, 가압성형하여 성형물을 만들고 상기 성형물을 소결처리하여 인공골 충전재를 제조하는 방법을 개시하고 있으나, 상기와 같은 방법들은 단위입자의 크기가 지나치게 커 실제로 적용하였을 경우에 충분한 정도의 치밀도 및 강도를 제공하지 못한다는 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 첫 번째 과제는 간단한 공업적 공정을 포함하여 대량생산이 용이하고, 기계적 강도가 향상되었으며, 휨성이 우수한 인공골의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 두 번째 과제는, 상기 제조방법으로 제조된 인공골을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 상술한 과제를 달성하기 위하여,

[0011] 1) 입자 크기가 0.5 내지 100 μm인 매크로 β-트리칼슘포스페이트 분말과 입자의 크기가 1 내지 200 nm인 나노 β-트리칼슘포스페이트 분말을 혼합하고 가압하여 성형체를 제조하는 단계; 및

[0012] 2) 상기 성형체를 소성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법을 제공한다.

[0013] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 나노 β-트리칼슘포스페이트는 길이 대 너비의 비가 2:1 내지 200:1의 장방비를 가질 수 있는데, 예를 들어, 너비가 1 내지 50 nm이며, 길이가 100 내지 200 nm인 장방형 구조일 수 있다.

[0014] 본 발명의 다른 일 실시예에 의하면, 상기 소성은 700-1180 °C 범위에서 수행될 수 있으며,

[0015] 상기 성형체는 열분해성 수지를 더 포함할 수 있는데, 상기 열분해성 수지는 폴리이미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리스티렌, 폴리디벤젠, 폴리비닐피리딘, 폴리피롤, 폴리티오펜, 폴리아닐린, 퍼퓨릴알콜, 폴리아크릴아미드, 페놀-알데히드 수지, 우레아-알데히드 수지로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있으며, 입자 크기가 110 내지 1000 μm일 수 있다.

[0016] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 성형체는 상기 매크로 β-트리칼슘포스페이트 1 중량부에 대하여, 상기 나노 β-트리칼슘포스페이트 0.1-2 중량부를 포함할 수 있는데, 인공골에 매크로기공을 형성시키기 위하여 열분해성 수지 0.1-5 중량부를 더 포함할 수 있다.

- [0017] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 나노 β -트리칼슘포스페이트는 이산화탄소 비함유 분위기에서, 과포화된 칼슘수용액 및 인산을 pH 4.8-5.5에서 공침반응시켜 제조될 수 있는데,
- [0018] 상기 제조된 나노 β -트리칼슘포스페이트를 이산화탄소 비함유 분위기 및 20 내지 125 °C의 온도에서 2 내지 48 시간 동안 건조시켜 사용하는 것이 바람직하다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 나노 β -트리칼슘포스페이트는 우레탄수지, 폴리아크릴레이트 수지, 파라핀왁스, 폴리에틸렌 왁스 및 지방산아미드로 이루어진 군 중에서 선택되는 비수성 코팅 조성물로 코팅시킨 것 일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의하면, 상기 성형체는 무수 디칼슘 포스페이트(CaHPO_4 , DCPA), 테트라칼슘 디하이드로젠 포스페이트($\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$, TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DCPD)를 더포함할 수 있다.
- [0021] 상기 제조방법에 따라 제조된 인공골은 입자 크기가 0.5 내지 100 μm 인 매크로 β -트리칼슘포스페이트; 입자의 크기가 1 내지 200 nm인 나노 β -트리칼슘포스페이트; 직경이 0.2-100 μm 인 메조기공; 직경이 0.1-150 nm인 마이크로기공 및 직경이 105-1000 μm 인 매크로 기공을 포함할 수 있으며,
- [0022] 상기 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공은 서로 3차원적으로 연결되어 열린기공통로를 형성할 수 있다.
- [0023] 상기 제조방법에 따라 제조되는 인공골은 압축강도가 100-200 MPa이며, 비틀림강도가 4-10 kg/f이고, 파괴인성 강도가 0.9-1.5 MPa/m^{1/2} 일 수 있으며,
- [0024] 상기 인공골은 비표면적이 60-100 m²/g 이며, 다공도가 50-70 %일 수 있다.

발명의 효과

- [0025] 본 발명에 따른 매크로 β -트리칼슘포스페이트에 나노 β -트리칼슘포스페이트를 포함하는 인공골은 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공이 서로 3 차원적으로 얽혀 생물의 뼈조직과 유사한 다공질을 나타내며, 기계적 강도특성이 현저하게 향상되었으며, 간단한 공정을 포함하여 대량생산화가 가능하다. 또한, 이를 포함하는 인공 뼈는 체내 이식 또는 골접합 시술에 있어서 우수한 골 재생특성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 칼슘 수용액과 인산을 반응시켰을 때, pH 환경과 칼슘 농도환경에 따라 변화하는 물질들의 상평형 그래프이다.
- 도 2는 본 발명의 제조예 따라 제조된 장방형의 구조를 가지는 나노 β -TCP를 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 3은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 4는 본 발명의 실시예 2에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 5는 본 발명의 실시예 3에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 6은 본 발명의 비교예 1에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 7은 본 발명의 비교예 2에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 8은 본 발명의 비교예 3에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로 분석한 이미지이다.
- 도 9는 본 발명의 비교예 4에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)으로

분석한 이미지이다.

도 10은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 인공골을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM)을 사용하여 고배율로 분석한 이미지이다.

도 11은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 인공골 시편의 이미지이다.

도 12은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 인공골 시편의 비틀림 강도를 측정한 그래프이다.

도 13는 본 발명의 시험예에 따라 소성온도에 따른 파괴인성강도를 측정한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0028] 본 발명은 1) 입자 크기가 0.5 내지 100 μm 인 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말과 입자의 크기가 1 내지 200 nm인 나노 β -트리칼슘포스페이트 분말을 혼합하고 가압하여 성형체를 제조하는 단계; 및 2) 상기 성형체를 소성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법을 제공한다.
- [0029] 본 발명에 의하면, 상기 매크로 β -트리칼슘포스페이트(이하, β -TCP라는 약어로 이를 통칭하기로 한다)는 구형 또는 부정형 일 수 있으며,
- [0030] 길이 대 너비의 비가 2:1 내지 200:1의 장방비를 가질 수 있는데, 예를 들어, 너비가 1 내지 50 nm이며, 길이가 100 내지 200 nm인 장방형 구조일 수 있다.
- [0031] 종래기술에 따라 매크로 크기의 β -TCP로만 인공골이 제조되었을 경우, 충분한 정도의 치밀도를 제공하지 못하며, 그 강도특성이 현저히 저하된다. 한편, 나노 크기의 β -TCP는 높은 치밀도를 가지며, 인공골의 강도 역시 현저하게 증가되지만 휨성이 저하되어 인공골이 충격에 의해 부서지는 부작용이 발생할 수 있다.
- [0032] 반면, 매크로 β -TCP 및 나노 β -TCP를 포함하여 인공골을 제조하면 나노 β -TCP가 매크로 β -TCP 표면에 들러붙어 고온고상반응(Solid state interaction)이 일어난다. 나노분말사이에서 고상응축반응(Solid state condensation)이 일어나고 매크로 β -TCP 표면과 상기 β -TCP 표면에 부착된 나노 β -TCP 간의 표면응축반응이 일어나 그래놀 형상이 나노 β -TCP에 의해 영향을 받아 강도 및 인성이 향상되고, 휨성이 우수한 β -TCP 블록이 형성될 수 있다.
- [0033] 특히, 본 발명에서와 같이, 길이 대 너비의 비가 2:1 내지 200:1의 장방비를 가지는 나노 β -TCP는 구형의 나노 β -TCP는 보다 매크로 β -TCP와 고온고상반응에 의해 더욱 강도가 향상되면서도 휨는 성질이 우수한 인공골을 제조할 수 있어 바람직하다.
- [0034] 본 발명에 따르면, 상기 소성은 700-1180 $^{\circ}\text{C}$ 범위에서 수행될 수 있는데, 소성 온도가 상기 범위를 초과하면, β -TCP에 비하여 기계적 강도 및 화학적 안정성이 떨어지는 고온형인 α -TCP로 상전이 될 수 있으므로 바람직하지 않다.
- [0035] 상기 범위를 초과하는 온도에서 소성하면, 이를테면 1500 $^{\circ}\text{C}$ 로 소성하면 β -TCP가 알파화될 수 있으며, 상기 인공골의 그래인 성장이 이루어져 기공이 축소될 수 있어 원하는 크기보다 작은 기공이 만들어질 수 있다. 상기 기공의 크기가 축소되면, 경도 및 강도가 향상될 수 있으나, 휨성이 떨어져 충격에 의해 파손되기 쉬워 바람직하지 않다. 또한, 기공이 축소되는 것을 감안하여 상기 성형체를 제조한다 하더라도, 기공이 축소되는 정도를 조절하기 어려우므로 상기 권고 범위에서 조절하는 것이 바람직하다.
- [0036] 본 발명에 따르면, 본 발명의 인공골이 좀더 생체골과 유사한 구조를 가져 효율적으로 골재생이 이루어질 수 있도록, 상기 성형체는 열분해성 수지를 더 포함시켜 제조할 수 있다. 상기 열분해성 수지는 상기 소결온도 범위 미만에서 열에 의해 분해될 수 있는데, 상기 분해에 의하여 매크로 기공이 생성될 수 있다.
- [0037] 상기 열분해성 수지는 폴리이미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리스티렌, 폴리디벤젠, 폴리비닐피리딘, 폴리피롤, 폴리티오펜, 폴리아닐린, 퍼퓨릴알콜, 폴리아크릴아미드, 페놀-알데히드 수지 및 우레아-알데히드 수지로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있는데, 입자 크기가 110 내지 1000 μm 의 범위일 수 있다. 입자크기가 상기 범위를 초과하면, 소결에 의해 생성되는 매크로기공의 크기가 너무 커 원하는 강도 및 휨성을 가지는 인공골을 제조하기 힘들므로 바람직하지 않다.
- [0038] 본 발명에 의하면, 상기 성형체는 상기 매크로 β -TCP 1 중량부에 대하여, 상기 나노 β -TCP 0.1-2 중량부를 포

함하여 제조할 수 있는데, 상기 매크로 β -TCP 및 나노 β -TCP로 제조된 성형체를 소결시키면 메조기공 및 나노 기공으로 이루어진 인공골을 제조할 수 있다.

- [0039] 한편, 상기 성형체에 열분해성 수지 0.1-5 중량부를 더 포함하여 소결하면, 매크로-메조-나노 기공으로 이루어진 계층적 다공성을 가지는 인공골을 제조할 수 있다. 상기 매크로-메조-나노 기공으로 이루어진 계층적 다공성을 가지는 인공골은 생체골과 유사하므로 체내에 시술하였을 때 우수한 골 재생성을 나타내며, 기공의 크기를 조절함으로써 강도 및 휨성을 조절할 수 있어 바람직하다.
- [0040] 매크로 β -TCP 1 중량부에 대하여, 상기 장방형의 나노 β -TCP의 함량이 상기 범위 미만이면, 나노 β -TCP의 함량이 너무 적어 나노 β -TCP의 기능을 제대로 수행하기 어려워 강도가 향상된 인공골의 제조를 기대하기 어려우며, 상기 나노 β -TCP의 함량이 상기 범위를 초과하면 나노 β -TCP의 함량이 너무 많아 강도는 향상되었으나, 지나치게 많은 양의 나노 β -TCP로 인하여 휨성이 저하되므로 인공골이 충격에 의해 부서지는 부작용이 발생할 수 있어 바람직하지 않다.
- [0041] 또한, 열분해성 수지의 함량이 상기 범위 미만이면, 열분해성 수지를 넣지 않고 제조방법에 의해 제조되는 인공골과 특성의 차이가 크지 않고, 상기 열분해성 수지의 함량이 상기 범위를 초과하여 첨가되면, 지나치게 많은 매크로 기공이 형성되어 충분한 정도의 치밀도를 제공하지 못하여 그 강도 특성이 현저하게 저하된 인공골이 제조될 수 있어 바람직하지 않다.
- [0042] 본 발명의 매크로 β -TCP는 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0043] 반면, 본 발명의 장방형 구조를 가지는 나노 β -TCP는 이산화탄소 비함유 분위기에서, 과포화된 칼슘수용액 및 인산을 pH 4.8-5.5에서 공침반응시켜 제조될 수 있다.
- [0044] 상평형을 이루어 생성되는 물질의 최적 범위는 pH 조건에 따라 달라질 수 있는데, 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 β -TCP, HAp, 옥타칼슘 포스페이트(OCP), α -트리칼슘포스페이트(α -TCP) 및 테트라칼슘 포스페이트(TTCP)의 혼합상이 형성된다. 또한 본 발명에 따라 pH 환경을 4.8 내지 5.5 로 형성하였을 경우에는 다량의 β -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.
- [0045] 공정에서는 메뉴얼화 된 용량으로써 간편하게 이를 구현할 수 있다.
- [0046] 칼슘 수용액과 인산의 혼합은 발열 반응을 일으킨다. 추가적인 온도형성 장치를 이용하지 않아도 본 발명을 실시할 수는 있으나, 온건 환경으로써 β -TCP를 수득하기 위해 20 내지 125 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도조건을 유지시키는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 60 내지 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도조건을 유지시키는 것이 용해도, 반응 및 석출의 수율 면에서 유리하다. 상기 온도의 범위가 125 $^{\circ}\text{C}$ 를 초과하는 경우에는 온도가 높아 형성되는 β -TCP의 용해도가 지나치게 높아져 만족할 만큼의 수득이 어렵고, 상기 온도의 범위가 20 $^{\circ}\text{C}$ 미만인 경우에는 칼슘 수용액이 인산의 반응이 이루어지기 어렵다. 이러한 결과와 여러 차례의 추가적인 시험을 거쳐, 본 발명자는 60 내지 95 $^{\circ}\text{C}$ 라는 온도로 최적의 수율범위를 산출하였다.
- [0047] 한편, 본 발명에 사용되는 상기 칼슘 수용액은 칼슘이 과포화된 것 일 수 있는데, 전술한 pH 및 온도환경에서 용해되어 과포화된 칼슘의 농도는 7-10 mM일 수 있고, 상기 칼슘 수용액은 산화칼슘을 물에 용해시켜 제조된 것 일 수 있다.
- [0048] 상기 반응은 이산화탄소가 없는 환경에서 수행되는 것이 바람직하다. Ca^{2+} 또는 Ca 화합물은 주위 환경 중의 CO_2 와 쉽게 반응하는 성질을 가지고 있어, 이산화탄소와 반응에 의해 생성된 탄산칼슘은 β -TCP 결정화에 방해요인으로 작용될 수 있다. 따라서, 이산화탄소가 제거된 질소, 아르곤 또는 진공환경에서 반응을 수행하는 것이 바람직하며, 반응에 사용되는 물은 탄산이 제거된 초순수 또는 2차 이상의 증류수를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0049] 공침 반응에 의해 생성된 나노 β -TCP는 이산화탄소 비함유 분위기 및 20 내지 125 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 2 내지 48 시간 동안 건조시키는 단계를 더 포함하여 제조될 수 있으며, 상기 온도범위는 예시에 불과하며, 이산화탄소와 접촉시키지 않는 분위기라면 제한은 없다.
- [0050] 또한, 상기 나노 β -TCP는 우레탄수지, 폴리아크릴레이트 수지, 파라핀왁스, 폴리에틸렌 왁스 및 지방산아미드로 이루어진 군 중에서 선택되는 비수성 코팅 조성물로 코팅시켜 본 발명의 인공골 제조에 사용될 수 있다.

- [0051] 상기 나노 β -TCP는 서로 응집하는 특성을 나타내기도 하는데, 상기 나노 β -TCP를 상기 비수성 코팅물로 코팅시켜 표면을 비수성으로 개질시키면 분산성이 향상되어, 매크로 β -TCP와 혼합했을 때에도 나노 β -TCP끼리 뭉치는 현상이 없이 매크로 β -TCP 사이로 비교적 고르게 분산시킬 수 있어, 균일한 강도 및 휨성을 가지는 인공골을 제조할 수 있다. 한편, 상기 비수성 코팅물은 소성반응으로 소결되는 것이 바람직하다.
- [0052] 또한, 상기 성형체는 β -TCP의 단일 성분으로 이루어질 수 있으나, 무수 디칼슘 포스페이트(CaHPO_4 , DCPA), 테트라칼슘 디하이드로젠 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 더 포함하여 제조될 수도 있다. 상기 나열된 성분들은 인공골 제재로 통상적으로 선택될 수 있는 것으로서, 본 발명을 재현 또는 구현하려는 당업자는 필요에 의해 본 발명에 따른 제조방법 중 일부를 선택적으로 제한함으로써, 이들 성분을 포함시키거나 포함시키지 않을 수 있고, 본 발명은 이러한 추가적인 성분의 포함에 의해 제한되지는 않는다.
- [0053] 상기 제조방법에 의해 제조되는 인공골은 입자 크기가 0.5 내지 100 μm 인 매크로 β -TCP; 입자의 크기가 1 내지 200 nm인 나노 β -TCP; 직경이 0.2-100 μm 인 메조기공; 및 직경이 0.1-150 nm인 마이크로기공으로 구성될 수 있다.
- [0054] 또한, 폴리이미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리스티렌, 폴리디벤젠, 폴리비닐피리딘, 폴리피롤, 폴리티오펜, 폴리아닐린, 퍼퓨릴알콜, 폴리아크릴아미드, 페놀-알데히드 수지, 우레아-알데히드 수지로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상의 열분해성 수지를 포함하여 성형체를 제조하고 가소하면, 상기 좁다 생체골과 유사한 구조를 가지며, 효율적으로 골재생이 이루어질 수 있도록 매크로기공을 더 포함된 인공골을 제공할 수 있다. 상기 매크로기공은 직경이 105-1000 μm 일 수 있다.
- [0055] 상기 매크로기공, 메조기공, 마이크로 기공은 서로 3차원적으로 연결되어 열린기공통로를 형성하며, 생물체의 뼈 조직과 유사한 다공질을 나타낸다.
- [0056] 또한, 우레탄수지, 폴리아크릴레이트 수지, 파라핀왁스, 폴리에틸렌 왁스 및 지방산아미드로 이루어진 군 중에서 선택되는 비수성 코팅 조성물로 코팅시킨 장방형의 나노 β -TCP를 사용하여 제조함으로써, 강도 및 휨성이 향상된 인공골을 제공할 수 있다.
- [0057] 상기 인공골은 압축강도가 100-200 MPa이며, 비틀림강도가 4-10 kg/f이고, 파괴인성강도가 0.9-1.5 MPa/m^{1/2}를 나타내어 종래의 방법에 따라 제조된 인공골에 비하여 현저히 향상된 인공골이 생성되었음을 확인할 수 있다.
- [0058] 상기 인공골은 비표면적이 60-100 m²/g 이며, 다공도가 40-60 %일 수 있는데, 종래의 방법에 비하여 다공성이 향상되었으면서도 강도가 우수한 인공골이 제조되어, 생체골과 유사한 강도와 형태를 지닌 인공골이 제조되었음을 증명한다.
- [0059] 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.
- [0060] **제조예 1. 매크로 크기의 β -TCP 제조**
- [0061] CaCO_3 를 1050 °C에서 공기 중에서 3 시간 하소하여 CaO 분말을 얻었다. 상기 CaO 를 300 °C로 서냉시키고, CaHPO_4 과 유발 또는 불밀을 이용하여 혼합 한 다음 700 °C로 3시간 열처리시켜 β -TCP를 제조하였다.
- [0062] **제조예 2. 나노 β -TCP 제조**
- [0063] CaCO_3 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

Ca²⁺ 자유이온 및 OH⁻ 자유이온이 용해된 수용액을 제조하였다.

- [0064] 상기 3구 플라스크의 이산화탄소 비함유 분위기는 N₂ 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.
- [0065] 또 다른 3구 플라스크용기에 적정량의 H₃PO₄용액을 투입하고 초순수증류수로 채운 후, 연결된 에어호스를 앞서와 마찬가지로 질소퍼징한 뒤 KOH 플라스크를 통과시킨 공기가 공급되는 호스와 연결하였다.
- [0066] 스테어링 챔버에 연결되고, 질소 퍼징 이후 CO₂-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 건조시켜 장방형 구조를 가지는 나노 β-TCP를 제조하였다.
- [0067] 이를 주사전자현미경으로 촬영하였으며, 도 2에 도시하였다. 상기 도 2에서 확인할 수 있듯이 20-25 nm X 150-200 nm의 장방형 구조를 가지는 나노입자들이 잘 형성되었다.

[0068] **실시예 1.**

- [0069] 상기 제조예에서 제조된 매크로 β-TCP 3.5g에 나노 β-TCP 2g을 첨가하고, 폴리스티렌 비드 2 g을 첨가하고 불밀로 혼합하였다. 상기 혼합물을 일축가압 성형하여 β-TCP 블록을 만들었다. 상기 β-TCP 블록을 석영관 전기로에서 800 °C로 3시간 동안 1차 소성하였다. 상기 1차 소결로 폴리스티렌 비드가 소결되어 매크로기공이 만들어졌으며, 매크로 β-TCP 및 나노 β-TCP가 얽혀 메조기공 및 마이크로 기공이 생성되었다. 이후, 이를 일부 잘라내어 1050 °C의 머플로(muffle)에서 12 시간 동안 추가 소결하여 강도가 향상된 인공골을 제조하였다.

[0070] **실시예 2.**

- [0071] 폴리스티렌 비드를 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.

[0072] **실시예 3.**

- [0073] 코팅시키지 않은 나노 β-TCP 대신에 비수성으로 코팅시킨 나노 β-TCP(장방형)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 인공골을 제조하였다.

[0074] **비교예 1.**

- [0075] 장방형의 나노 β-TCP 대신에 종래에 알려진 구형의 나노 β-TCP를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 인공골을 제조하였다.

[0076] **비교예 2.**

- [0077] 매크로 β-TCP 5.5g에 폴리스티렌 비드 2 g을 첨가하고 불밀로 혼합하고, 일축가압 성형하여 β-TCP 블록을 만들고, 이를 실시예 1의 방법으로 소성하여 인공골을 제조하였다.

[0078] **비교예 3.**

- [0079] 나노 β-TCP 5.5g에 폴리스티렌 비드 2 g을 첨가하고 불밀로 혼합하고, 일축가압 성형하여 β-TCP 블록을 만들고, 이를 실시예 1의 방법으로 소성하여 인공골을 제조하였다.

[0080]

비교예 4.

[0081]

상기 제조예에서 제조된 매크로 β -TCP 3.5g에 나노 β -TCP 2g을 첨가하고, 폴리스티렌 비드 2 g을 첨가하고 볼 밀로 혼합하고 가압하여 β -TCP 블록을 만들고 1600 °C로 3시간 동안 1차 소성한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법으로 2차 소성하여 인공골을 제조하였다.

[0082]

시험예 1. 인공골의 주사전자현미경이미지 분석

[0083]

본 발명에 따른 실시예 1 내지 3의 인공골을 주사전자현미경으로 분석하였으며, 도 3 내지 5에 도시하였다. 도 3에서 확인할 수 있듯이, 매크로기공과 메조기공 및 마이크로기공이 3차원적으로 연결된 다공이 형성되었으며, 매크로 크기의 β -TCP 주변으로 나노 β -TCP가 잘 성장된 것을 확인할 수 있다.

[0084]

도 4은 매크로기공을 형성시키지 않은 인공골이며, 도 5는 나노 β -TCP를 비수성 물질로 코팅시킴으로서 나노 β -TCP가 잘 분산되어 매크로기공-메조기공-나노기공이 형성된 3차원 구조가 잘 형성된 것을 확인할 수 있다.

[0085]

한편, 비교예 1 내지 3 에 따른 인공골의 주사전자현미경이미지를 도 6 내지 도 8에 도시하였다. 도 6에서 확인할 수 있듯이, 구형의 나노입자들로 구성된 인공골이 제조되었다. 도 7은 매크로 크기의 β -TCP로 이루어진 인공골이 형성되어 기공이 단순한 형태를 이루고 있으며, 도 8은 나노 β -TCP로 이루어져 치밀한 기공으로 가득한 인공골이 제조되었다.

[0086]

한편, 비교예 4는 1600 °C에서 1차 소성하므로써, β -TCP가 아닌 α -TCP가 형성되었으며, 이를 도 9에 나타내었다. 비교예 4에 따른 인공골은 전체적으로 그래놀라 성장하여 기공들이 축소된 인공골이 형성되었다.

[0087]

반면, 도 10은 실시예 1의 인공골을 확대 촬영한 이미지이다. 장방형 구조의 나노 크기를 가지는 β -TCP가 매크로 크기의 β -TCP 주변에 분산된 것을 확인할 수 있다.

[0088]

시험예 2. 압축강도 테스트

[0089]

Chow의 방법에 따라 실시예 1의 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 1 시료는 다이아몬드 줄톱으로 잘라 10mm x 5mm x 70mm 크기의 시편으로 가공하여 압축강도 시험을 위한 ASTM C39 규격에 맞추었다. 실린더 시료의 끝부분은 400 내지 600번 샌드페이퍼로 마감하였다. 도 11은 상기 시편의 이미지이다. 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.

[0090]

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

표 1

[0091]

구분	시편 1	시편 2	시편 3	시편 4	시편 5	시편 6	평균
압축강도 (MPa)	147.5	153.2	141.3	143.4	150.7	149.5	147.6

[0092]

상기 방법과 동일한 방법으로, 실시예 2-3 및 비교예 1-4의 압축강도를 측정하였으며, 각각 6회 실시하여 얻은 평균값을 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

구분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예4
압축강도 (MPa)	147.6	156.3	167.8	82.4	47.1	43.5	52.1

시험예 3. 비틀림강도 테스트

만능시험기(대산 ENG, 한국)를 사용하여 실시예 1의 비틀림 강도를 측정하였으며, 하기 도 12에 나타내었다. 표 3에서 확인할 수 있듯이 실시예 1의 비틀림 강도는 최대 4.7 kg/f를 나타내었다.

상기 방법과 동일한 방법으로, 실시예 2-3 및 비교예 1-4의 비틀림강도를 측정하였으며, 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

구분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예4
비틀림강도 (kg/f)	4.7	4.8	4.6	3.1	2.8	2.9	2.5

시험예 4. 인성파괴강도 테스트

시험예 4.1.

소성온도에 따른 파괴인성 강도를 측정하기 위하여, 본 발명에 따른 인공골의 나노 -TCP의 함유량을 각각 5 중량%, 10 중량%, 20 중량%로 조절하고 각각 800 °C, 900 °C, 1000 °C, 1100 °C 및 1200에서 소성하여 인공골 시편을 제조하였으며, 파괴인성강도를 측정하였으며 이를 도 13에 나타내었다.

나노 β-TCP의 함유량과 소성온도가 증가할수록 파괴인성강도도 향상되는 것을 확인할 수 있다.

시험예 4.2

만능시험기(대산 ENG, 한국)를 사용하여 실시예 1의 인성파괴 강도를 측정하였다. 하기 표 4에서 확인할 수 있듯이 실시예 1의 인성파괴 강도는 최대 1.2 (MPa/M^{1/2})를 나타내었다.

상기 방법과 동일한 방법으로, 실시예 2-3 및 비교예 1-4의 인성파괴 강도를 측정하였으며, 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

구분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예4
인성파괴강도(M Pa/M ^{1/2})	1.2	1.1	1.3	0.8	0.7	0.7	0.6

상기와 같은 테스트를 통해, 비틀림강도, 인성파괴강도의 증가는 매조 크기의 β-TCP와 육각 장방결정 구조를 가지는 나노 β-TCP 분말간의 소성반응에 의한 것이다.

시험예 5. 다공도 테스트

기공도측정기(Mercury Porosimeter, Micromeritics) 및 비표면적 측정기 (BET, MACSORB)를 사용하여 실시예 1의 다공도 및 비표면적을 측정하였다. 표 5에서 확인할 수 있듯이 실시예 1의 다공도는 최대 50-70 %를 나타내

었으며, 비표면적은 60-100 m²/g 를 나타내었다.

[0109]

상기 방법과 동일한 방법으로, 실시예 2-3 및 비교예 1-4의 다공도 및 비표면적을 측정하였으며, 하기 표 5에 나타내었다.

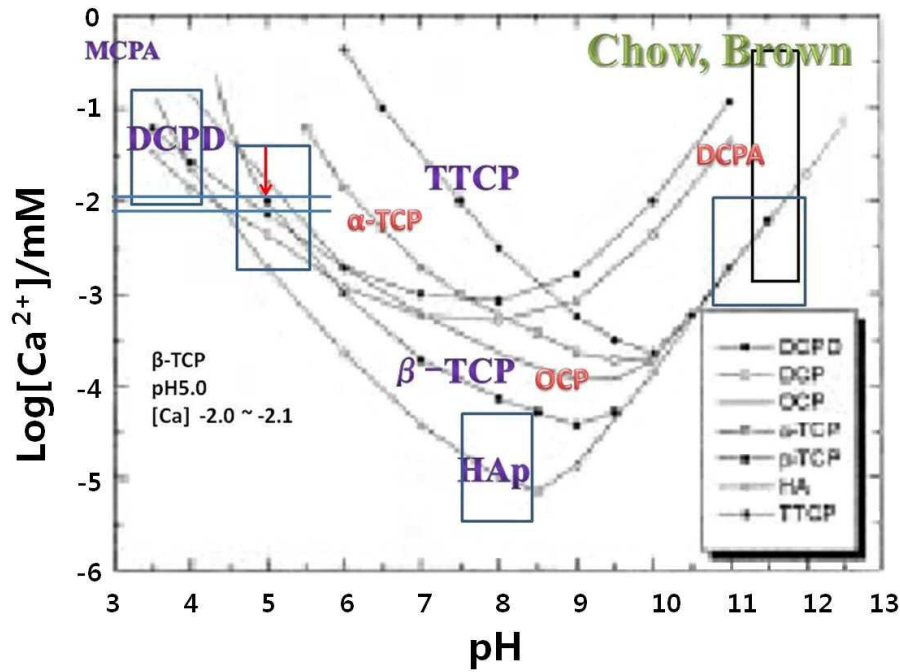
표 5

[0110]

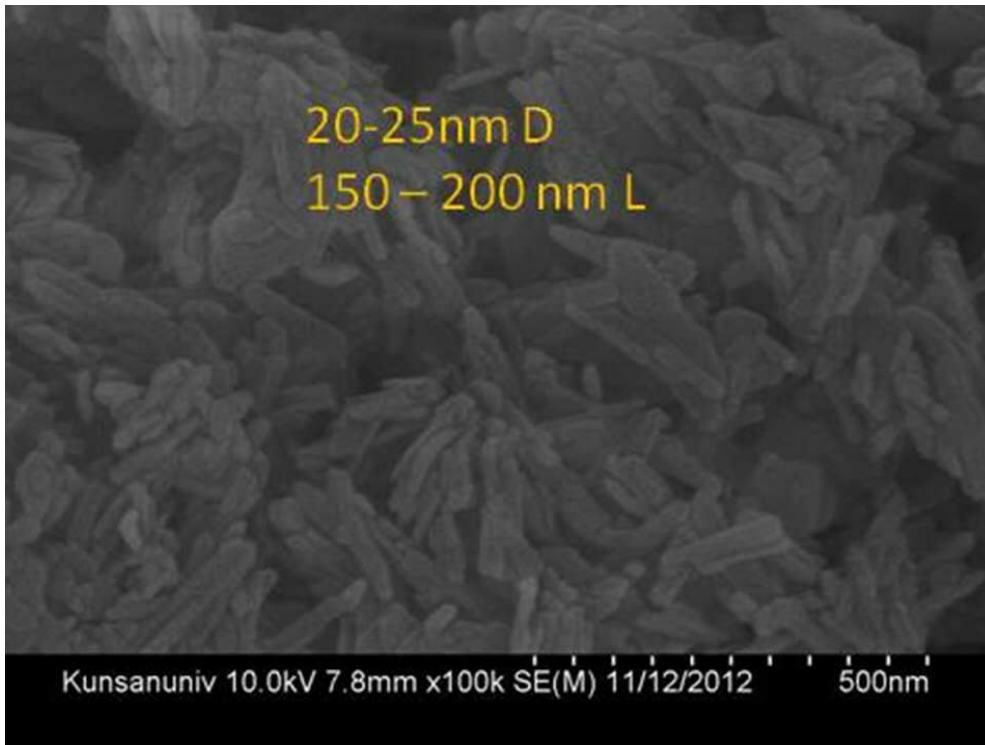
구분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
다공도 (%)	62	58	63	55	48	46	49
비표면적 (m ² /g)	93	87	91	55	59	57	56

도면

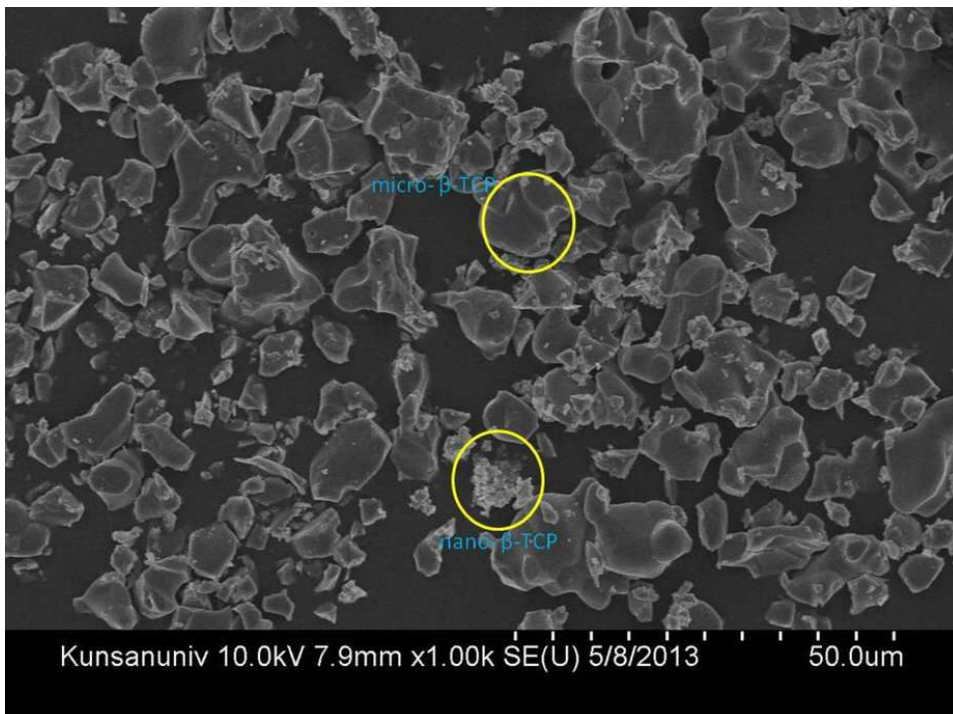
도면1



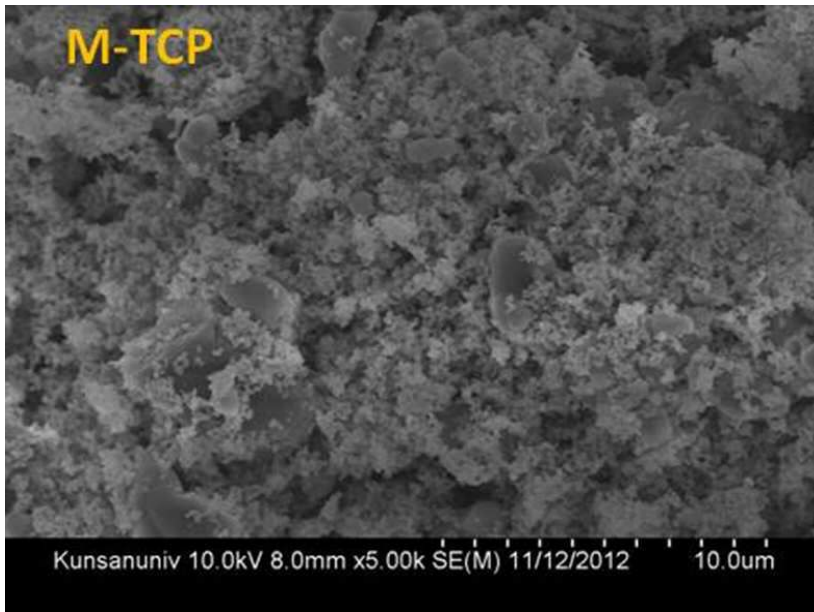
도면2



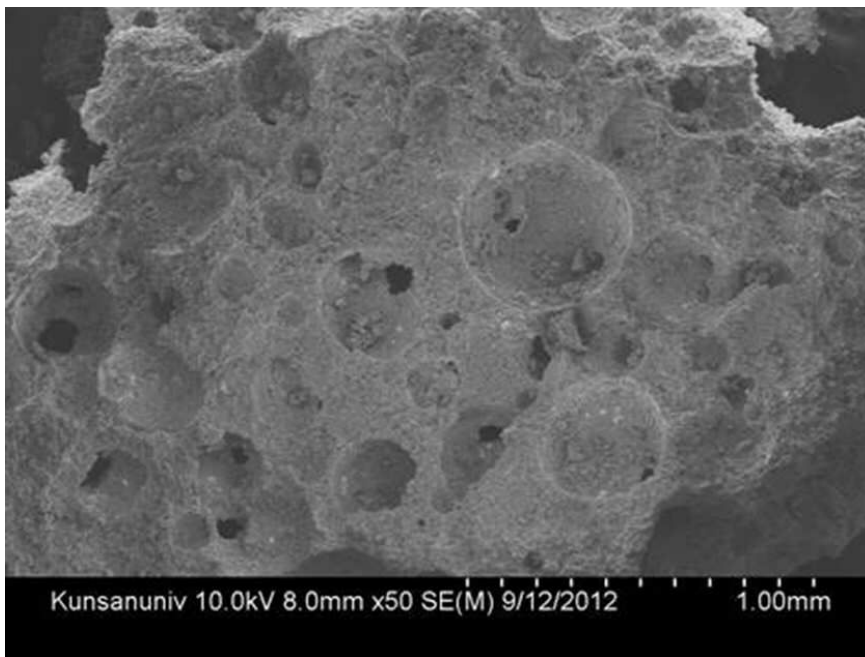
도면3



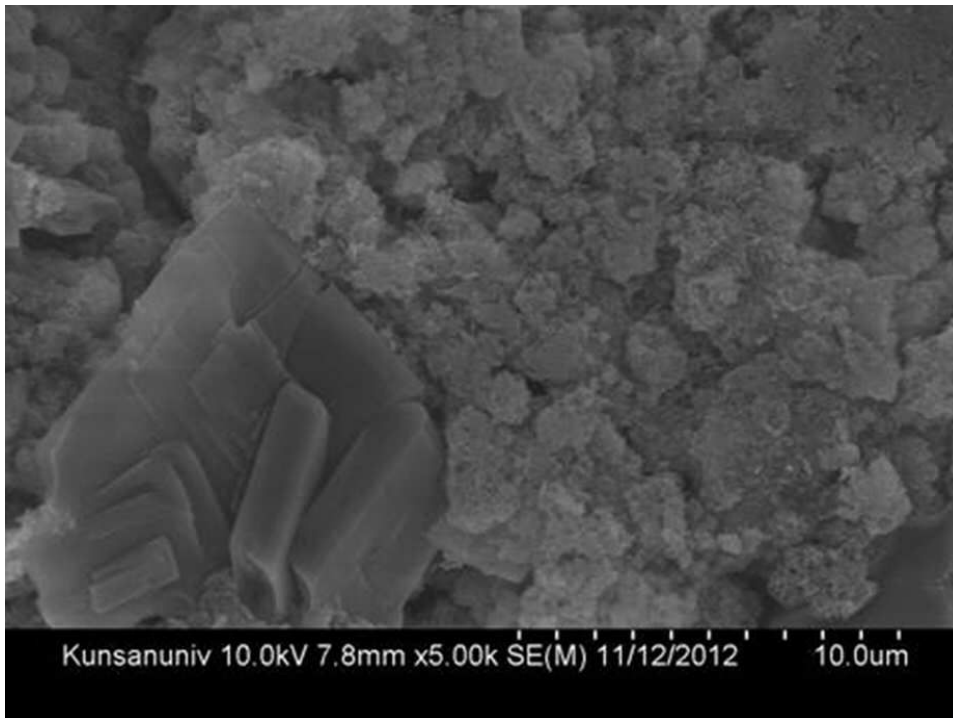
도면4



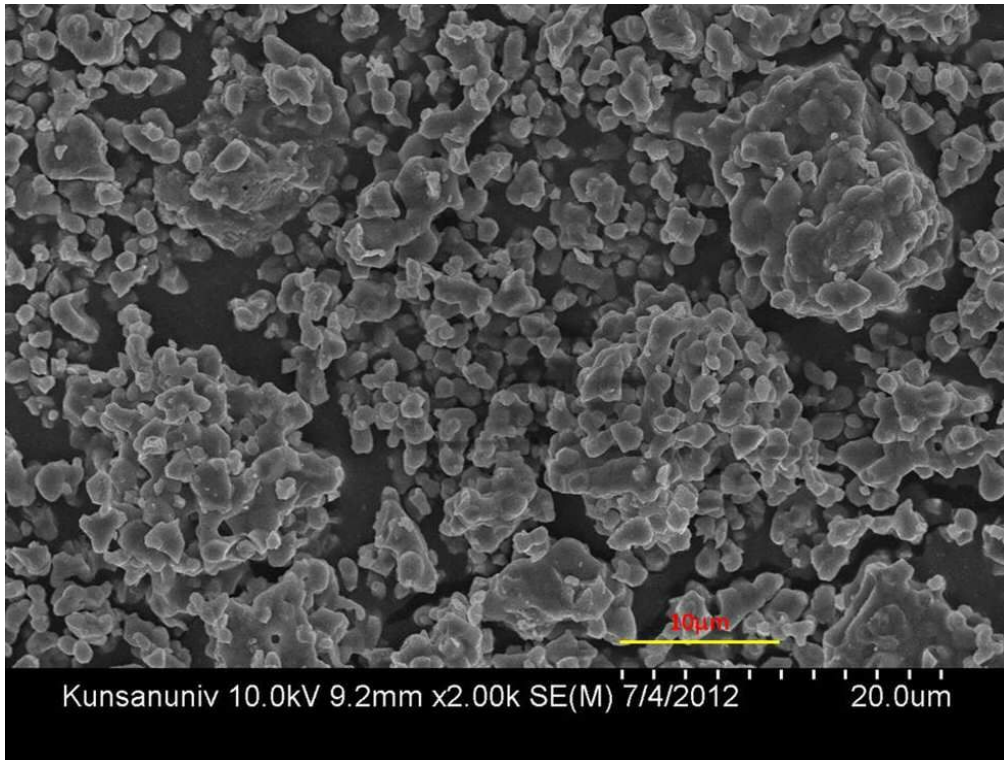
도면5



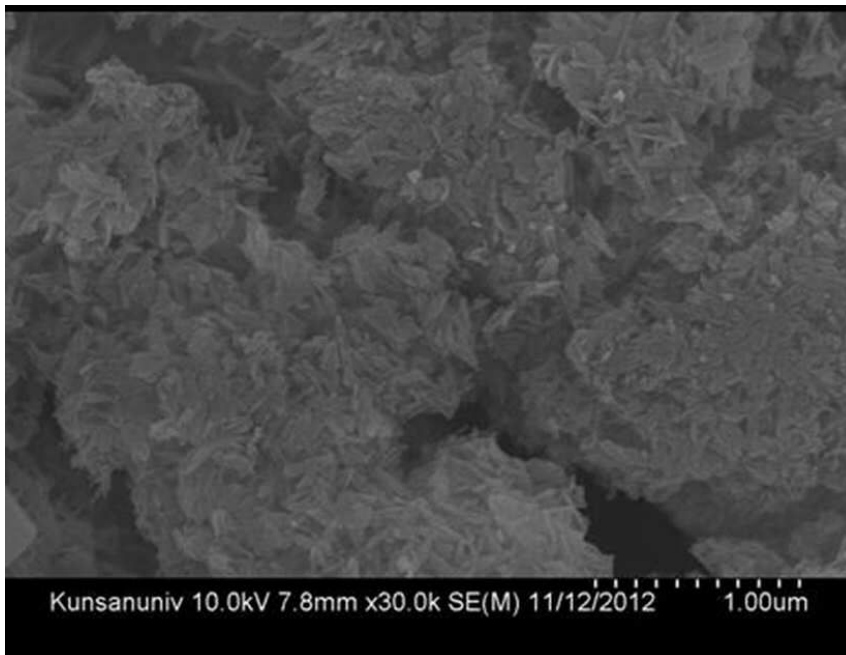
도면6



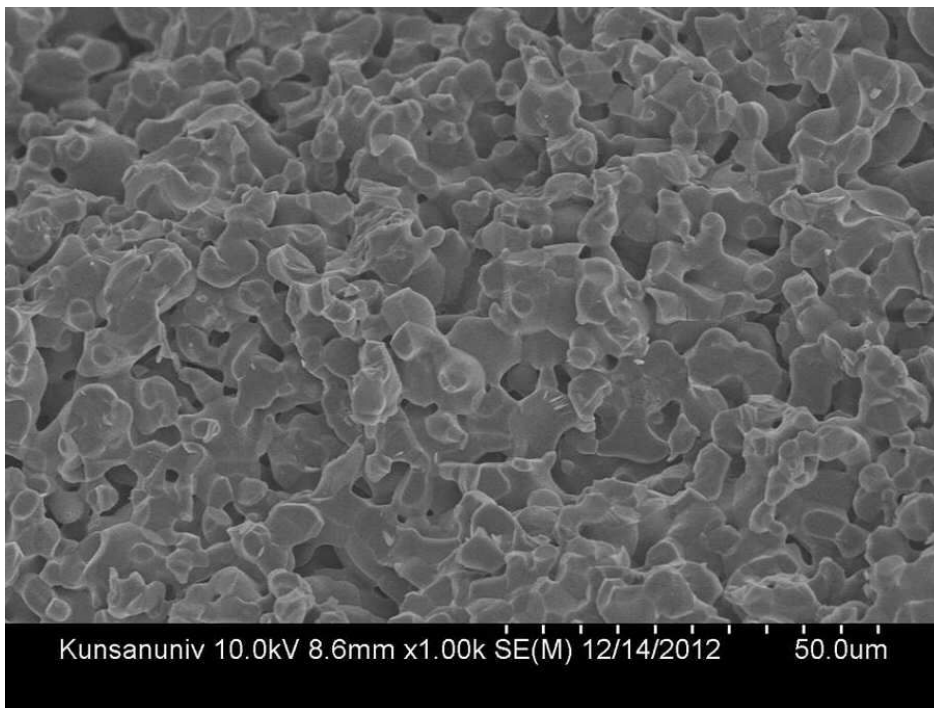
도면7



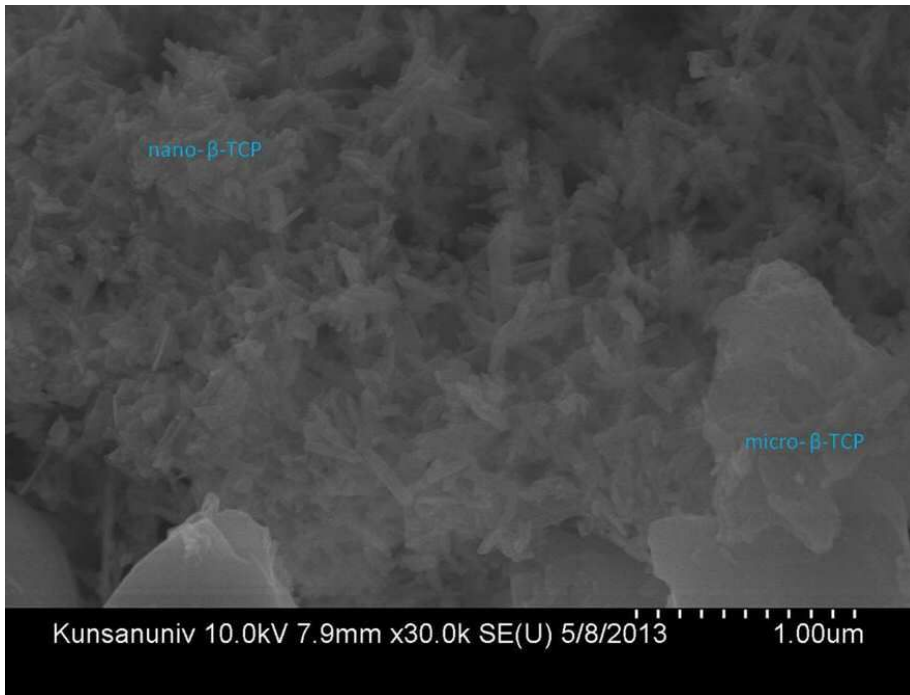
도면8



도면9



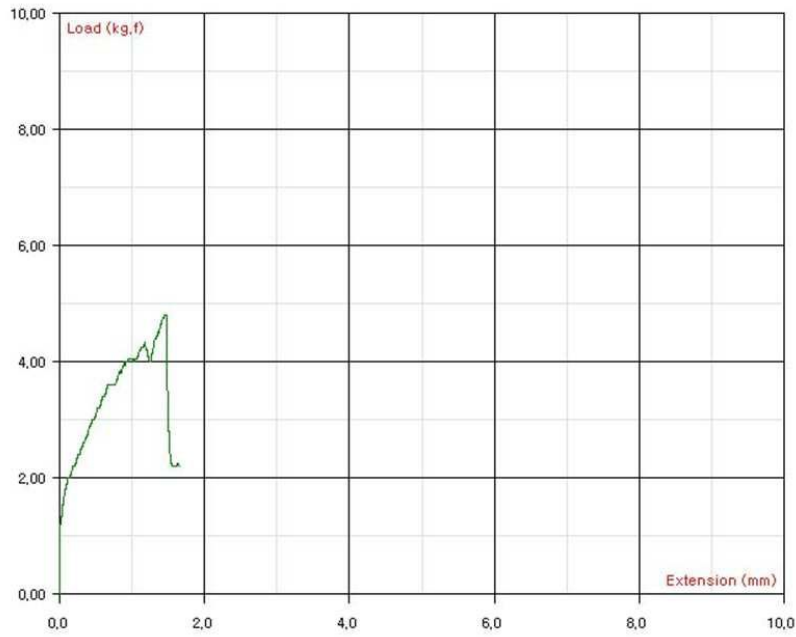
도면10



도면11



도면12



도면13

