



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0091034
(43) 공개일자 2016년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/12 (2006.01) A61L 27/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/12 (2013.01)
A61L 27/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0011129
(22) 출원일자 2015년01월23일
심사청구일자 2015년01월23일

(71) 출원인
군산대학교산학협력단
전라북도 군산시 대학로 558 (미룡동,
군산대학교)
(72) 발명자
장명철
전라북도 군산시 용문길 12, 106동 1105호 (미룡
동, 금광베네스타)
김태형
전라북도 전주시 덕진구 진버들5길 10, 208동
1304호 (우아동2가, 진버들대우아파트)
(74) 대리인
특허법인충현

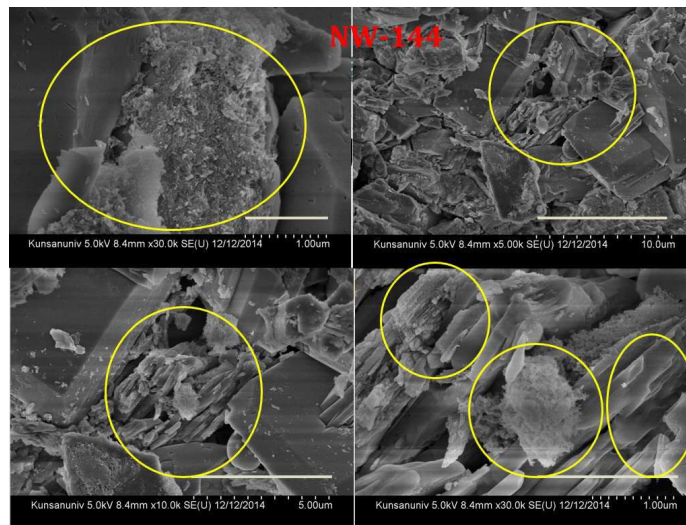
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 습식 나노 TCP 분말 함유 인공골 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 평균 입자의 크기가 1 내지 100 μm 이며 결정형이 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정; 입자의 크기가 1 내지 200 nm이며 결정형이 괴형인 나노 트리칼슘포스페이트 분말; 직경이 0.2-100 μm 인 메조기공; 직경이 0.1-150 nm인 마이크로기공 및 직경이 105-1000 μm 인 매크로 기공을 포함하며, 상기 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공은 서로 3차원적으로 연결되어 열린기공통로를 형성하는 것을 특징으로 하는 인공골 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도7



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 13B13771622

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 일반연구자지원사업 유형 I 후속연구

연구과제명 삼차원배열다공성[3DOMm] 구조산화물 마크로, 메소분말제조

기여율 1/1

주관기관 군산대학교

연구기간 2013.11.01 ~ 2016.10.30

명세서

청구범위

청구항 1

평균 입자의 크기가 1 내지 100 μm 이며 결정형이 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정, 및 평균 입자의 크기가 1 내지 200 nm이며 결정형이 괴형인 나노 트리칼슘포스페이트 분말을 혼합하고 가압하여 성형체를 제조하는 단계; 및

상기 성형체를 소성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 상기 나노 트리칼슘포스페이트 분말 5 내지 15 중량부로 함유되는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 성형체는 입자의 크기가 50 내지 500 μm 인 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말은 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 50 내지 120 중량부로 함유되는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은 길이 대 너비의 비가 1:1 내지 10:1이며, 너비 대 두께의 비가 1:0.1 내지 1:1인 판상의 장방형 결정인 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은 길이가 1 내지 100 μm 이며, 너비가 1 내지 50 μm 이고, 두께가 0.1 내지 50 μm 인 판상의 장방형 결정인 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 나노 트리칼슘포스페이트 결정은

산화칼슘을 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조하는 단계;

상기 수산화칼슘을 수용액상에서 해리시켜 칼슘이온을 제조하는 단계; 및

상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 pH 4.8-5.5의 30 내지 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 인산과 교반시켜 침전시켜 인산칼슘 분말 슬러리를 제조한 뒤, 60 내지 95 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온하여 10 내지 60분 동안 교반하는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은

산화칼슘을 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조하는 단계;

상기 수산화칼슘을 수용액상에서 헤리시커 칼슘이온을 제조하는 단계; 및

상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 pH 4.8-5.5의 60 내지 95 °C에서 인산과 교반시켜 인산칼슘 분말을 제조한 뒤, 2-300 시간 동안 정치하여 판상의 장방형 결정으로 성장시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 9

제3항에 있어서,

상기 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트는 탄산칼슘을 하소하여 산화칼슘을 제조한 뒤, CaHPO₄를 혼합하고 분쇄하여 제조된 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 성형체는 열분해성 수지로 이루어진 비드를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

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

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 비드는 입자 크기가 100 내지 1000 μm인 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 13

제10항에 있어서,

상기 성형체는 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 열분해성 수지로 이루어진 비드 1 내지 50 중량부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

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

청구항 15

평균 입자의 크기가 1 내지 100 μm이며 결정형이 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정; 입자의 크기가 1 내지 200 nm이며 결정형이 괴형인 나노 트리칼슘포스페이트 분말; 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 형성하는 것을 특징

으로 하는 인공골.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 인공골은 매크로 트리칼슘포스페이트 10 중량부에 대하여 나노 트리칼슘포스페이트 분말 5 내지 15 중량부로 함유되며,

비표면적이 60-100 m²/g 이며, 다공도가 50-70 %인 것을 특징으로 하는 인공골.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 인공골은 입자의 크기가 50 내지 500 μm인 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트 분말을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 매크로 트리칼슘포스페이트 10 중량부에 대하여 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트 분말 50 내지 120 중량부로 함유되는 것을 특징으로 하는 인공골.

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 인공골은 매크로 트리칼슘포스페이트 결정의 80% 이상이 일축 정렬되고, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 사이에 나노 트리칼슘포스페이트 입자가 존재하는 구조인 것을 특징으로 하는 인공골.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트(tricalcium phosphate, TCP) 결정과 괴형의 나노 트리칼슘포스페이트(tricalcium phosphate, TCP) 분말을 함유한 인공골 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 습식 공정에 의해 제조된 판상의 장방형 결정 구조를 가지는 매크로 트리칼슘포스페이트에 나노 크기의 트리칼슘포스페이트를 혼합하여 가공함으로써 압축강도 및 인장강도가 현저히 개선되어 다양한 용도로 사용될 수 있는 인공골 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[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 약화되고, 폴리메틸메타크릴레이트의 경화 반응시 발생하는 열이 80 ℃에 달해 주변 조직이 열에 민감한 신경계통의 치료에는 사용에 어려움이 있으므로, 주변조직과의 친화성이 우수하고 경화 반응시의 발열도 심하지 않은 무

기계 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 대체재료 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 마크로 크기의 기공을 포함하는 구형의 다공성 β -인산삼칼슘 구형 과립을 제조하는 방법을 개시하고 있으며, 대한민국 등록특허 제04460685호에는 분말로 이루어진 일인산칼슘 또는 10중량%의 인산3칼슘이 포함된 일인산칼슘과 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 공정을 포함하여 비용효율적이고, 대량생산이 용이하며, 기계적 강도 및 휨성이 향상된 인공골의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명은 상술한 과제를 달성하기 위하여
- [0010] 평균 입자의 크기가 1 내지 100 μm 이며 결정형이 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정, 및 입자의 크기가 1 내지 200 nm이며 결정형이 괴형인 나노 트리칼슘포스페이트 분말을 혼합하고 가압하여 성형체를 제조하는 단계; 및
- [0011] 상기 성형체를 소성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법을 제공한다.
- [0012] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 상기 나노 트리칼슘포스페이트 분말 5 내지 15 중량부로 함유될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 성형체는 입자의 크기가 50 내지 500 μm 인 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말을 더 포함할 수 있다.
- [0014] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말은 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 50 내지 120 중량부로 함유될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은 길이 대 너비의 비가 1:1 내지 10:1이며, 너비 대 두께의 비가 1:0.1 내지 1:1인 판상의 장방형 결정 구조일 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은 길이가 1 내지 100 μm 이며, 너비가 1 내지 50 μm 이고, 두께가 0.1 내지 50 μm 인 판상의 장방형 결정 구조일 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 나노 트리칼슘포스페이트 결정은 산화칼슘을 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조하는 단계; 상기 수산화칼슘을 수용액상에서 해리시켜 칼슘이온을 제조하는 단계; 및 상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 pH 4.8-5.5의 30 내지 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 인산과 교반시켜 침전시켜 인산칼슘 분말 슬러리를 제조한 뒤, 60

내지 95 °C로 가온하여 10 내지 60분 동안 교반하는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.

- [0018] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은 산화칼슘을 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조하는 단계; 상기 수산화칼슘을 수용액상에서 헤리시켜 칼슘이온을 제조하는 단계; 및 상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 pH 4.8-5.5의 60 내지 95 °C에서 인산과 교반시켜 인산칼슘 분말을 제조한 뒤, 2-300 시간 동안 정지하여 판상의 장방형 결정 구조로 성장시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트는 탄산칼슘을 800 내지 1180 °C에서 하소하여 산화칼슘을 제조한 뒤, 280 내지 320 °C로 서서히 냉각시킨 다음 CaHPO₄를 혼합하여 분쇄하고 400 내지 700 °C에서 30분 내지 3시간 동안 유지시켜 제조될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 성형체는 열분해성 수지로 이루어진 비드를 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 있고,
- [0021] 상기 열분해성 수지로 이루어진 비드는 입자 크기가 100 내지 1000 μm일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 성형체는 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 열분해성 수지로 이루어진 비드 1 내지 50 중량부를 포함하는 것일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 성형체는 무수 디칼슘 포스페이트(CaHPO₄, DCPA), 테트라칼슘 디하이드로젠 포스페이트(Ca₄H₂P₆O₂₀, TCHP), 하이드록시아파타이트(HAp) 및 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(CaHPO₄·2H₂O, DCPD)로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상을 더 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 소성은 700-1180 °C 범위에서 수행될 수 있다.
- [0025] 또한, 본 발명은 평균 입자의 크기가 1 내지 100 μm이며 결정형이 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정; 입자의 크기가 1 내지 200 nm이며 결정형이 괴형인 나노 트리칼슘포스페이트 분말; 직경이 0.2-100 μm인 메조기공; 직경이 0.1-150 nm인 마이크로기공 및 직경이 105-1000 μm인 매크로 기공을 포함하며,
- [0026] 상기 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공은 서로 3차원적으로 연결되어 열린기공통로를 형성하는 것으로 하는 인공골을 제공한다.
- [0027] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 인공골은 매크로 트리칼슘포스페이트 10 중량부에 대하여 나노 트리칼슘포스페이트 분말 5 내지 15 중량부로 함유되며,
- [0028] 비표면적이 60-100 m²/g 이며, 다공도가 50-70 %일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 인공골은 입자의 크기가 50 내지 500 μm인 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트 분말을 더 포함할 수 있는데, 상기 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트는 매크로 트리칼슘포스페이트 10 중량부에 대하여 50 내지 120 중량부로 함유될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 인공골은 매크로 트리칼슘포스페이트 결정의 80% 이상이 일축정렬되고, 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 사이에 나노 트리칼슘포스페이트 입자가 존재하는 구조일 수 있다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명에 따른 매크로 트리칼슘포스페이트에 나노 트리칼슘포스페이트를 포함하는 인공골 또는 매크로 칼슘포스페이트, 나노 트리칼슘포스페이트 및 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트를 포함하는 인공골은 인공골은 메조기공, 마이크로기공 및 매크로기공이 서로 3 차원적으로 얽혀 생물체의 뼈조직과 유사한 다공질을 나타내며, 판상의 장방형 매크로 트리칼슘포스페이트의 80% 이상이 일축으로 정렬되고, 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 사이에 나노 트리칼슘포스페이트 입자가 존재하는 구조를 나타내어, 종래의 건식 매크로 β-트리칼슘포스페이트 및 나노 트리칼슘포스페이트로 제조된 인공골에 비하여 인장강도가 크게 증가시킬 수 있으므로, 시편의 크기가 크거나, 높은 수준의 인장강도를 요구하는 골격의 골 시멘트 및 인공뼈로 적용이 가능하며, 체내 이식 도는 골 접합 시술에 있어서 우수한 골 재생특성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 TCP를 제조하는 반응장치를 도식화하여 나타낸 도이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 사각 및 원형 시편의 이미지이다.
- 도 3은 본 발명에 따라 제조된 매크로 트리칼슘포스페이트의 X선 회절분석(XRD) 결과이다.
- 도 4는 본 발명에 따라 제조된 매크로 트리칼슘포스페이트의 전자주사현미경 이미지이다.
- 도 5는 본 발명에 따른 매크로 트리칼슘포스페이트의 시간에 따른 결정 성장을 확인한 전자주사현미경 이미지이다.
- 도 6 및 도 7은 본 발명의 실시예 1에 따른 인공골의 전자주사현미경 이미지이다.
- 도 8은 본 발명의 실시예 4에 따른 인공골의 전자주사현미경 이미지이다.
- 도 9는 본 발명의 비교예 1에 따른 인공골의 전자주사현미경 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0034] 본 발명은 평균 입자의 크기가 1 내지 100 μm 이며 결정형이 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정, 및 입자의 크기가 1 내지 200 nm이며 결정형이 괴형인 나노 트리칼슘포스페이트 분말을 혼합하고 가압하여 성형체를 제조하는 단계; 및 상기 성형체를 소성하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 인공골의 제조방법을 제공한다.
- [0035] 본 발명에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트(tricalcium phosphate, 이하, 'TCP'라 한다) 결정은 습식 공정에 의해 제조된 것으로, 길이 대 너비의 비가 1:1 내지 10:1이며, 너비 대 두께의 비가 1:0.1 내지 1:1인 판상의 장방형 결정구조일 수 있고, 상기 나노 TCP는 괴형(덩어리 형태)일 수 있다.
- [0036] 본 발명에 있어서 상기 평균은 판상의 장방형 결정인 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 100 개에 대하여 길이가 긴 축을 측정하여 나타낸 평균으로, 매크로 트리칼슘포스페이트 결정의 제조 시 결정 성장시간에 따라 평균 입자의 크기가 달라질 수 있다.
- [0037] 종래 기술에 따라 매크로 크기의 건식 β -TCP로만 인공골이 제조되었을 경우, 충분한 정도의 치밀도를 제공하지 못하며, 그 강도특성이 현저히 저하된다. 한편, 나노 크기의 TCP로만 인공골이 제조되었을 때는 높은 치밀도를 가지므로, 인공골의 강도 역시 증가되지만, 휨성이 크게 저하되어 충격에 의해 쉽게 부서지는 부작용이 발생할 수 있다.
- [0038] 이에, 본 발명의 발명자들은 건식 매크로 β -TCP 및 나노 TCP를 포함하여 인공골을 제조함으로써 인공골의 치밀도를 증가시키면서도, 휨성을 개선하여 두개골 등의 골시멘트에 적용이 가능한 β -TCP 블록을 제조한 바 있다. 그러나, 상기 건식 매크로 β -TCP 및 나노 TCP를 포함하는 인공골은 인공골의 치밀도와 휨성은 개선되었음에도 불구하고, 구강 안면 골시멘트를 비롯하여 큰 크기의 시편을 제작하기에는 여전히 인장강도가 부족하다는 문제가 있었다.
- [0039] 반면, 습식 공정에 의해 제조된 매크로 TCP에 습식 공정에 의해 제조된 나노 TCP를 포함하여 인공골을 제조하면, 매크로 TCP의 단단한 결정구조 표면에 나노 TCP가 들러붙어 고온고상반응(Solid state interaction)이 일어나고, 나노 TCP 사이에서 고상응축반응(Solid state condensation)이 일어나, 매크로 TCP 표면에 나노 TCP가 그래놀 형상으로 붙어있는 TCP 블록이 형성되게 된다. 또한, 성형체를 제조하는 과정에서 판상의 장방형 매크로 TCP의 80% 이상이 일축 정렬되어 마치 벽돌을 쌓는 형상으로 다층으로 정렬되는 특징을 가지며, 상기 매크로 TCP 층 사이에 나노 TCP가 그래놀 형상으로 잘 분산되어 존재하는 TCP 블록을 형성하게 된다. 이와 같은 구조로 인하여 종래의 인공골에 비하여 압축강도 및 인장강도가 크게 향상되고, 휨성이 우수하여 높은 인장강도를 요구하는 부위에 적용이 가능하다.
- [0040] 또한, 상기 구조로 인하여, 시편의 상하면과 측면의 압축강도 및 인장강도에 차이가 발생할 수 있다.
- [0041] 한편, 일반적으로 TCP 블록은 제작되는 시편의 크기가 커질수록 압축강도 및 인장 강도가 저하된다. 따라서, 종래 방법에 따른 TCP 블록은 시편의 크기를 크게 만드는데 제한이 있었으나, 본 발명의 인공골의 제조방법에 따르면, 매크로 TCP 및 나노 TCP를 포함하여 제조됨으로써, 지름이 30 cm를 초과하는 큰 크기의 시편을 제작하더라도 압축강도가 300 내지 350 MPa을 나타낼 수 있다. 상기와 같이, 시편의 크기를 크게 제조할 수 있다면, 커

다란 인공골 구조물의 제작 및 3차원 프린팅 기법을 이용한 세공이 가능하므로 산업화가 용이하다.

- [0042] 본 발명에 의하면, 상기 매크로 TCP 결정 10 중량부에 대하여 상기 나노 TCP 분말 5 내지 15 중량부로 함유될 수 있는데, 바람직하게는 매크로 TCP 결정 10 중량부에 대하여 상기 나노 TCP 분말 8 내지 12 중량부로 함유될 수 있다. 상기 범위인 것이 인장강도 및 압축강도가 우수하면서도 휨성이 우수한 인공골 시편을 제조하기에 바람직하다.
- [0043] 본 발명에 의하면, 상기 성형체는 크기가 50 내지 500 μm 인 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말을 더 포함할 수 있다.
- [0044] 상기 건식 매크로 β -TCP 분말은 결정형이 불규칙한 것이 특징으로, 매크로 TCP 결정 10 중량부에 대하여 50 내지 120 중량부로 함유될 수 있다. 상기 건식 매크로 β -TCP 분말이 상기 범위를 초과하여 함유되는 경우에는 압축강도 및 인장강도가 저하될 수 있으며, 상기 범위 미만으로 함유되는 경우에는 압축강도 및 인장강도가 증가가 미미하거나 없으므로 바람직하지 않다.
- [0045] 상기 성형체에 건식 매크로 β -TCP 분말이 함유되면, 매크로(판상)-나노(괴형)-건식 매크로(불규칙 결정) TCP가 혼합되어 있는 3차원 복합체를 형성하게 되어 압축강도 및 인장강도를 5 내지 50% 향상시킬 수 있으며, 휨성이 증가되어 바람직하다.
- [0046] 본 발명에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 결정은 길이 대 너비의 비가 1:1 내지 10:1이며, 너비 대 두께의 비가 1:0.1 내지 1:1인 판상의 장방형 결정일 수 있는데, 바람직하게는 길이 대 너비의 비가 1.5:1 내지 7:1이며, 너비대 두께의 비가 1:0.4 내지 1:1일 수 있다.
- [0047] 상기 장방비가 1.5 미만이면, 매크로 트리칼슘포스페이트 결정이 일축 정렬되기 어려워 인장강도가 저하될 수 있으며, 상기 장방비가 7을 초과하는 경우에는 습식공정에 의해 제조되는 비율이 적어 경제적이지 않다.
- [0048] 본 발명에 있어서, 상기 장방비는 길이 대 너비의 비를 의미한다.
- [0049] 본 발명에 의하면, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 길이가 1 내지 100 μm 이며, 너비가 1 내지 50 μm 이고, 두께가 0.1 내지 50 μm 인 판상의 장방형 결정일 수 있다. 상기 매크로 트리칼슘포스페이트의 길이가 1 μm 미만인 경우에는 판상의 장방형 결정이 형성되기 어려우며, 100 μm 를 초과하는 경우에는 결정성장에 걸리는 시간이 오래 소요되는 반면, 인장강도의 증가율은 미미하므로 경제성이 없다.
- [0050] 한편, 상기 나노 TCP 결정은 산화칼슘을 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조하는 단계; 상기 수산화칼슘을 수용액 상에서 해리시켜 칼슘이온을 제조하는 단계; 및 상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 pH 4.8-5.5의 30 내지 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 인산과 교반시켜 침전시켜 인산칼슘 분말 슬러리를 제조한 뒤, 60 내지 95 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온하여 10 내지 60분 동안 교반하는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0051] 구체적으로, 상기 산화칼슘은 탄산칼슘을 800 내지 1180 $^{\circ}\text{C}$ 의 고온에서 1 내지 3시간 동안 하소하여 산화칼슘을 얻은 뒤, 이를 250 내지 350 $^{\circ}\text{C}$ 로 서냉시킨 상태에서 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조할 수 있다. 상기 수산화칼슘을 증류수에서 5 내지 7시간 동안 혼련(stirrer mixing)시키면 해리되어 칼슘이온이 제조될 수 있다. 상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 이산화탄소 비함유 분위기의 pH 4.8-5.5의 30 내지 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 인산과 교반하여 공침반응시켜 인산칼슘 분말 슬러리를 제조한다.
- [0052] 상기 반응을 이산화탄소 비함유 분위기에서 수행하는 것은, 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 있기 때문이다. 따라서, 이산화탄소가 제거된 질소, 아르곤 또는 진공환경에서 반응을 수행하는 것이 바람직하며, 반응에 사용되는 물은 탄산이 제거된 초순수 또는 2차 이상의 증류수를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0053] 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(OCF), α -트리칼슘포스페이트(α -TCP) 및 테트라칼슘 포스페이트(TTCP)의 혼합상이 형성된다. 또한 본 발명에 따라 pH 환경을 4.8 내지 5.5로 형성하였을 경우에는 다량의 β -TCP가 형성되어 과포화를 이룬 뒤 석출된다. 첨가되는 인산의 양을 면밀히 조절함으로써 이러한 pH 범위를 설정할 수 있지만, 대량화된 공정에서는 메뉴얼화된 용량으로써 간편하게 이를 구현할 수 있다.

- [0054] 상기 60 내지 95 °C로 가온하여 10 내지 60분 동안 교반시키면, 용해도, 반응 및 석출의 수율이 우수하므로 바람직하다.
- [0055] 상기 반응에 의해 생성된 나노 TCP는 이산화탄소 비함유 분위기 및 20 내지 125 °C의 온도에서 2 내지 48 시간 동안 건조시키는 단계를 더 포함하여 제조될 수 있으며, 상기 온도범위는 예시에 불과하며, 이산화탄소와 접촉시키지 않는 분위기라면 제한은 없다.
- [0056] 또한, 상기 나노 TCP는 우레탄수지, 폴리아크릴레이트 수지, 파라핀왁스, 폴리에틸렌 왁스 및 지방산아미드로 이루어진 군 중에서 선택되는 비수성 코팅 조성물로 코팅시켜 본 발명의 인공골 제조에 사용될 수 있다.
- [0057] 상기 나노 TCP는 서로 응집하는 특성을 나타내기도 하는데, 상기 나노 TCP를 상기 비수성 코팅물로 코팅시켜 표면을 비수성으로 개질시키면 분산성이 향상되어, 매크로 TCP와 혼합했을 때에도 나노 TCP끼리 뭉치는 현상이 없이 매크로 TCP 사이로 비교적 고르게 분산시킬 수 있어, 균일한 강도 및 휨성을 가지는 인공골을 제조할 수 있다. 한편, 상기 비수성 코팅물은 소성반응으로 소결되는 것이 바람직하다.
- [0058] 한편, 상기 매크로 TCP 결정은 산화칼슘을 수화반응시켜 수산화칼슘을 제조하는 단계; 상기 수산화칼슘을 수용액상에서 해리시켜 칼슘이온을 제조하는 단계; 및 상기 칼슘이온이 용해된 수용액을 pH 4.8-5.5의 60 내지 95 °C에서 인산과 교반시켜 인산칼슘 분말을 제조한 뒤, 2-300 시간 동안 정치하여 판상의 장방형 결정 구조로 성장시키는 단계;를 포함하여 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0059] 상기 온도 범위 미만에서는 목적하고자 하는 판상의 장방형 결정 구조가 형성되기 어려우며 인장강도가 낮은 결정이 제조되고, 상기 온도 범위를 초과하는 경우에는 TCP의 용해도가 높아 매크로 크기로 성장시키기 어렵다.
- [0060] 한편, 상기 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트는 탄산칼슘을 1000 내지 1800 °C에서 하소하여 산화칼슘을 제조한 뒤, 280 내지 320 °C로 서서히 냉각시킨 다음 CaHPO_4 를 혼합하여 분쇄하고 280 내지 320 °C에서 30분 내지 3시간 동안 유지시켜 제조될 수 있다.
- [0061] 본 발명에 따르면, 상기 인공골의 소성은 700-1180 °C 범위에서 수행될 수 있는데, 소성 온도가 상기 범위를 초과하면, 트리칼슘포스페이트가 β -TCP에 비하여 기계적 강도 및 화학적 안정성이 떨어지는 고온형인 α -TCP로 상전이 될 수 있으므로 바람직하지 않다.
- [0062] 상기 범위를 초과하는 온도에서 소성하면, 이를테면 1500 °C로 소성하면 알파화된 트리칼슘포스페이트가 제조될 수 있으며, 상기 인공골의 그레인 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 소결하는 것이 바람직하다.
- [0063] 본 발명에 따르면, 본 발명의 인공골이 좀더 생체골과 유사한 구조를 가져 효율적으로 골재생이 이루어질 수 있도록, 상기 성형체는 열분해성 수지로 이루어진 비드를 더 포함시켜 제조할 수 있다. 상기 열분해성 수지로 이루어진 비드는 상기 소결온도 범위 미만에서 열에 의해 분해되는 것이 바람직하고, 상기 분해에 의하여 매크로 기공이 생성될 수 있다.
- [0064] 상기 비드의 모양은 매크로 기공을 형성시키기 위한 것이면 특별히 제한은 없다.
- [0065] 상기 열분해성 수지는 폴리이미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리스티렌, 폴리디벤젠, 폴리비닐피리딘, 폴리피롤, 폴리티오펜, 폴리아닐린, 피퓨릴알콜, 폴리아크릴아미드, 페놀-알데히드 수지 및 우레아-알데히드 수지로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있는데, 상기 비드는 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.
- [0066] 또한, 상기 성형체에 매크로 트리칼슘포스페이트 결정 10 중량부에 대하여 상기 비드 1 내지 50 중량부를 더 포함하여 소결될 수 있는데,
- [0067] 비드의 함량이 상기 범위 미만이면, 비드를 넣지 않고 제조방법에 의해 제조되는 인공골과 특성의 차이가 크지 않고, 상기 비드의 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. 반면, 상기 범위인 것이 비표면적이 60-100 m^2/g 이며, 다공도가 50-70 %이면서, 매크로-메조-나노 기공으로 이루어진 계층적 다공성을 가지는 인공골이 형성되어, 생체골과 유사한 특성을 나타내므로, 체내에 시술하였을 때

우수한 골 재생성을 나타낼 수 있다.

[0068] 또한, 상기 성형체는 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 제제로 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.

[0069] 상기 제조방법에 의해 제조되는 인공골은 평균 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 마이크로기공을 포함할 수 있다.

[0070] 또한, 인공골의 휨성, 압축강도 및 인장강도를 향상시키기 위하여, 입자의 크기가 50 내지 500 μm 인 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트 분말을 더 포함할 수도 있다. 이때, 상기 건식 매크로 β -트리칼슘포스페이트는 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 10 중량부에 대하여 50 내지 120 중량부로 함유될 수 있다.

[0071] 또한, 폴리이미드, 폴리아크릴로니트릴, 폴리스티렌, 폴리디벤젠, 폴리비닐피리딘, 폴리피롤, 폴리티오펜, 폴리아닐린, 퍼퓨릴알콜, 폴리아크릴아미드, 페놀-알데히드 수지, 우레아-알데히드 수지로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상의 열분해성 수지로 이루어진 비드를 포함하여 성형체를 제조하고 가소하면, 상기 좀더 생체골과 유사한 구조를 가지며, 효율적으로 골재생이 이루어질 수 있도록 매크로기공을 더 포함된 인공골을 제공할 수 있다. 상기 매크로 기공은 직경이 105-1000 μm 일 수 있다.

[0072] 상기 매크로기공, 메조기공, 마이크로 기공은 서로 3차원적으로 연결되어 열린기공통로를 형성하며, 생물체의 뼈 조직과 유사한 다공질을 나타낸다. 또한, 판상의 장방형 매크로 트리칼슘포스페이트 결정의 80% 이상이 일축 정렬되고, 상기 매크로 트리칼슘포스페이트 사이에 나노 트리칼슘포스페이트 입자가 잘 분산되어 존재함으로써 마치 벽돌과 벽돌 사이를 접착제로 접착시킨 특징을 나타내어 인장강도 및 압축강도를 크게 향상시킬 수 있다. 상기 구조로 인공골의 상하면과 측면의 인장강도 및 압축강도가 상이할 수 있다.

[0073] 상기 인공골은 압축강도가 300-350 MPa이며, 비틀림강도가 10-15 kg/f이고, 파괴인성강도가 2-4 $\text{MPa}/\text{m}^{1/2}$ 를 나타내어 종래의 방법에 따라 제조된 인공골에 비하여 현저히 향상된 인공골이 생성되었음을 확인할 수 있다.

[0074] 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.

[0075] **제조예 1. 매크로 크기의 건식 β -TCP 제조**

[0076] CaCO_3 를 900 $^\circ\text{C}$ 에서 공기 중에서 2 시간 동안 하소하여 CaO 분말을 얻었다. 상기 CaO를 서냉시켜 CaHPO_4 를 혼합하고, 600 $^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 유지시켜 제조하였다.

[0077] **제조예 2. 나노 TCP 제조**

[0078] CaCO_3 를 1100 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 하소하여 CaO 분말을 얻었다. 이를 300 $^\circ\text{C}$ 까지 서냉한 후, 수화반응으로 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 를 제조하였다. 상기 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 를 이산화탄소 비함유 분위기의 증류수 하에서 6시간 동안 혼련시켜 Ca^{2+} 자유이온이 용해된 수용액을 제조하였다. TCP 조성에 상당하는 적정량의 PO_4^{3-} 이온이 용해된 인산 수용액을 제조하였다. pH미터와 마스터 플렉스 펌프를 이용하여 Ca^{2+} 자유이온이 용해된 수용액과 인산 수용액을 각각 반응기에 공급하여 pH 5.0 및 37 $^\circ\text{C}$ 에서 교반시킴으로써 침전물을 형성시켰다. 반응기의 pH는 그대로 두고, 반응 온도를 90 $^\circ\text{C}$ 로 승온시킨 뒤 1시간 동안 교반하고, 건조하여 입자의 크기가 1-200 nm 범위이고, 입자의 형태가 괴형

인 나노 TCP를 제조하였다.

[0079] **제조예 3. 매크로 TCP 제조 1.**

[0080] CaCO₃를 1100 °C에서 2 시간 동안 하소하여 CaO 분말을 얻었다. 이를 300 °C까지 서냉한 후, 수화반응으로 Ca(OH)₂를 제조하였다. 상기 Ca(OH)₂를 이산화탄소 비함유 분위기의 증류수 하에서 6시간 동안 혼련시켜 Ca²⁺ 자유이온이 용해된 수용액을 제조하였다. TCP 조성에 상당하는 적정량의 PO₄³⁻ 이온이 용해된 인산 수용액을 제조하였다. pH미터와 마스터 플렉스 펌프를 이용하여 Ca²⁺ 자유이온이 용해된 수용액과 인산 수용액을 각각 pH 5.0 및 90 °C의 반응기에 공급하고 교반없이 정치 성장시켜 입자의 크기가 1 내지 100 μm 범위이고, 판상의 장방형 결정 구조를 가지는 매크로 TCP를 제조하였다.

[0081] **제조예 4. 매크로 TCP 제조 2.**

[0082] 결정생성 반응 시 반응온도를 90 °C 대신에 80 °C에서 반응한 것을 제외하고, 제조예 3의 방법으로 매크로 TCP를 제조하였다.

[0083] **제조예 5. 매크로 TCP 제조 3.**

[0084] 결정생성 반응 시 반응온도를 90 °C 대신에 70 °C에서 반응한 것을 제외하고, 제조예 3의 방법으로 매크로 TCP를 제조하였다.

[0085] **제조예 6. 매크로 TCP 제조 4.**

[0086] 결정생성 반응 시 반응온도를 90 °C 대신에 55 °C에서 반응한 것을 제외하고, 제조예 3의 방법으로 매크로 TCP를 제조하였다.

[0087] **제조예 7. 매크로 TCP 제조 5.**

[0088] 결정생성 반응 시 반응온도를 90 °C 대신에 37 °C에서 반응한 것을 제외하고, 제조예 3의 방법으로 매크로 TCP를 제조하였다. 37 °C에서는 판상의 장방형 결정 구조가 형성되지 않았다.

[0089] **실시예 1.**

[0090] 상기 제조예 3에서 제조된 매크로 TCP 3.5 g에 상기 제조예 2에서 제조된 나노 TCP 3.5 g을 첨가하고, 폴리스티렌 비드 2 g을 첨가하고 볼밀로 혼합하였다. 상기 혼합물을 일축가압 성형하여 TCP 블록을 만들었다. 상기 TCP 블록을 석영관 전기로에서 800 °C로 3시간 동안 1차 소성하였다. 상기 1차 소결로 폴리스티렌 비드가 소결되어 매크로기공이 만들어졌으며, 매크로 TCP 및 나노 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.

[0091] **실시예 2.**

[0092] 상기 제조예 3에서 제조된 매크로 TCP 3.5 g에 상기 제조예 2에서 제조된 나노 TCP 1.8 g을 첨가한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.

[0093] **실시예 3.**

- [0094] 상기 제조예 3에서 제조된 매크로 TCP 3.5 g에 상기 제조예 2에서 제조된 나노 TCP 5.2 g을 첨가한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.
- [0095] **실시예 4.**
- [0096] 상기 제조예 1에서 제조된 건식 매크로 β -TCP 35.0 g, 상기 제조예 3에서 제조된 매크로 TCP 3.5 g에 상기 제조예 2에서 제조된 나노 TCP 3.5 g을 첨가하고, 폴리스티렌 비드 2 g을 첨가하고 볼밀로 혼합하였다. 상기 혼합물을 일축가압 성형하여 TCP 블록을 만든 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.
- [0097] **비교예 1.**
- [0098] 건식 매크로 β -TCP 35.0 g 및 나노 TCP 3.5 g을 첨가하여 TCP 블록을 만든 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.
- [0099] **비교예 2.**
- [0100] 상기 제조예 3에서 제조된 매크로 TCP 3.5 g에 상기 제조예 2에서 제조된 나노 TCP 1 g을 첨가하여 TCP 블록을 만든 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.
- [0101] **비교예 3.**
- [0102] 상기 제조예 3에서 제조된 매크로 TCP 3.5 g에 상기 제조예 2에서 제조된 나노 TCP 6 g을 첨가하여 TCP 블록을 만든 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 인공골을 제조하였다.
- [0103] **시험예 1. XRD 분석**
- [0104] 제조예 1 및 제조예 2에 따른 TCP를 X선 회절(X-ray Diffraction; XRD)로 분석하였으며, 이를 하기 도 3에 나타내었다.
- [0105] 참고예 1(blue line)은 제조예 2에 따라 90 °C에서 습식방법으로 합성한 나노 TCP 분말을 80 °C에서 하소하여 제조한 분말의 XRD 결과로, 도 3을 참고로 하면, 제조예 2에 따라 습식방법으로 합성한 뒤, 800 °C로 하소한 참고예 1는 건식 방법으로 900 °C로 하소하여 제조한 β -TCP인 제조예 1(black line)과 결정도가 유사하였다. 이는 습식방법으로 합성한 TCP 분말 또는 결정이 높은 반응성을 가지고 있어 낮은 온도로 처리하여도 좋은 결정상의 β -TCP가 얻어짐을 의미한다.
- [0106] 한편, 참고예 2(green line)는 37 °C에서 습식 합성한 아파타이트 분말의 XRD 결과로, 나노분말의 집합체가 무정형에 가까운 결정상태를 보인다. 즉, 아파타이트성 TCP라 함은 이같은 나노 HAp와 TCP 상의 혼합상태를 의미한다. 도 3을 참고로 하면, 제조예 2(red line)는 DCPA 상과 아파타이트성 TCP(TCP/HAp) 상이 함께 발달해 있는 것을 확인할 수 있다. 이는 습식으로 합성한 나노 TCP 분말이 XRD를 측정하는 과정에서 공기 중의 이산화탄소를 흡수하여 상변화가 일어나기 때문에 발생하는 현상으로, 공기 중에 노출되는 시간이 길어짐에 따라 측정되는 XRD 상의 종류 및 강도가 점차 달라지는 것을 확인하였다. 또한, 화살표로 표시한 피크가 XRD 측정시간 및 측정 횟수에 따라서 시료의 건조로 점차 강도가 강해졌다.
- [0107] 구체적으로, 습식방법으로 합성된 TCP 분말 또는 결정은 TEM 측정을 위해 그리드에 놓고 진공도를 높이면, 측정 중 결정상 패턴(ED 전자선회절패턴)이 변화하고 결정모양도 변화하여 나중에는 없어지는 것을 확인하였다. 즉, 습식방법에 의해 제조된 매크로 및 나노 TCP 결정은 상온 상압 상태에서만 정의되고, 공기 중의 이산화탄소의 농도, 습도, 온도 등에 따라 크게 변화하였다. 또한 건식방법에 의해 제조된 TCP 라 하더라도 물에 닿는 순간 반응하여 결정상이 변화하기 시작하였다.
- [0108] 최종적으로 인공골로 사용되는 TCP 분말은 물과 섞었을 때의 시간에 따른 강도증가와 이에 걸리는 경화시간이 매우 중요한 시술변수이고, 일반 경화로 딱딱한 뼈성분으로 안정된 후, 점차 시간의 흐름에 따라 혈액 중 골 신진대사가 일어나 성분이 서서히 녹아나오면서 인체골로 전환되는 것이 목표이다. 이는 치아나 뼈가 식사 등의

영양공급과 운동에 의한 효과로 좋은 뼈로 형상과 근력이 유지되는 것을 생체모방해 나가는 것이다.

[0109] 본 발명에 따른 매크로 TCP 결정은 결정의 크기가 커짐과 동시에 강도를 크게 증진시켰으며, 매크로 TCP 결정의 80% 이상이 일축 정렬되고, 매크로 TCP 사이에 나노 TCP가 잘 분산되어 부착됨으로써, 강도가 우수하고 작업성이 좋은 인공뼈를 만들 수 있었다.

[0110] **시험예 2. 주사전자 현미경이미지 분석**

[0111] 본 발명의 제조예 3에 따른 매크로 TCP를 전자주사현미경으로 촬영하였으며, 이를 하기 도 4 및 도 5에 나타내었다. 매크로 TCP는 정치 시간의 증가에 따라 결정의 크기가 커지면서 판상의 장방형 결정으로 성장하는 것을 확인하였다.

[0112] 다음으로, 본 발명의 실시예에 따른 인공골을 전자주사현미경으로 촬영하였으며, 이를 하기 도 6 내지 도 8에 나타내었다.

[0113] 도 6은 실시예 1에 따른 인공골의 전자주사현미경 이미지로, 성형 및 소결한 뒤, 매크로 TCP에 나노 TCP가 잘 분산되어 소결되면서 치밀한 조직을 형성하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 도 7을 참고로 하면, 판상의 매크로 TCP가 벽돌을 쌓듯 서로 붙어있고, 그 사이를 나노 TCP가 접촉제처럼 붙어 있는 형상을 확인할 수 있다. 한편, 도 8은 실시예 4에 따른 인공골의 전자 주사현미경으로 판 모양의 장방형 매크로 TCP 사이에 나노 TCP가 치밀하게 엉겨있는 모습을 볼 수 있다. 이러한 특징들은 인공골의 강도가 크게 향상시키는 요인이 되는 것을 강도 실험을 통해 확인하였다.

[0114] 한편, 도 9는 비교예 1에 따른 인공골의 이미지로, 실시예 1 또는 4에 따른 인공골에 비하여 나노 TCP의 분산이 잘 이루어지지 못하고 건식 매크로 β -TCP 표면에 국부적으로 존재하는 것을 확인할 수 있다.

[0115] **시험예 3. 압축강도 테스트**

[0116] Chow의 방법에 따라 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 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. 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.

[0117] 시험예 3.1 제조온도에 따른 압축강도

[0118] TCP 제조 온도에 따른 인공골의 소결강도를 측정하였으며, 이를 하기 도 10에 나타내었다. 도 10을 참고로 하면, TCP 제조시 온도가 높을수록 소결강도가 향상되었으며, 55 °C에서는 50 미만의 강도를 나타내었다. 따라서, 70 °C 이상, 바람직하게는 90 °C에서 TCP를 성장시키는 것이 우수한 것을 확인하였다.

[0119] 시험예 3.2. 나노 TCP 및 매크로 TCP 함량에 따른 압축강도

[0120] 매크로 TCP 및 나노 TCP의 함량에 따른 압축강도를 측정하였으며, 이를 하기 표 1에 나타내었다. 매크로 TCP의 함량은 4 g을 이용하였다. 하기 표 1을 참고로 하면, 압축강도는 매크로 TCP에 대하여 나노 TCP의 함유량에 대하여 큰 영향을 받지 않는 것을 확인하였다. 한편, 비교예 1의 압축강도는 106 MPa로 측정되었다.

표 1

[0121]

습식나노TCP(g)	1	2	4	6	8
압축강도(MPa)	158	160	162	163	165

[0122] 시험예 3.3. 건식 매크로 β-TCP 함량 및 매크로 TCP 함량 및 성형압에 따른 압축강도

[0123] 나노 TCP에 따른 건식 매크로 β-TCP 함량 및 성형압에 따른 압축강도를 측정하였으며, 이를 하기 도 11에 나타내었다. 건식 매크로 β-TCP는 20 g을 고정으로 사용하였으며, 나노 TCP 함량을 변화하여 실시하였다. 도 11의 가로축은 시편 중에 함유된 나노 TCP의 함량이다.

[0124] 도 11을 참고로 하면, 성형압이 높을수록 압축강도가 우수하였다. 한편, 건식 매크로 β-TCP에 대하여 시편 중의 나노 TCP의 함량은 10 대 1의 비율이 가장 좋았으며, 그 이상으로 나노 TCP의 함량을 늘린다 하더라도 압축강도는 크게 향상되지 않았다.

[0125] **시험예 4. 인장강도 테스트**

[0126] 시험예 4.1. 상하면 및 측면에 따른 인장강도

[0127] 원형시편을 각각 가로 및 세로로 잘라 상하면과 측면의 인장강도를 측정하였으며, 이를 하기 도 12에 나타내었다. 본 발명에 따른 인공골은 상하면의 인장강도가 측면의 인장강도보다 20 내지 40% 높은 것을 확인하였다.

[0128] 시험예 4.2. 인장강도 테스트

[0129] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1에 따른 인공골의 인장강도를 측정하였으며, 이를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

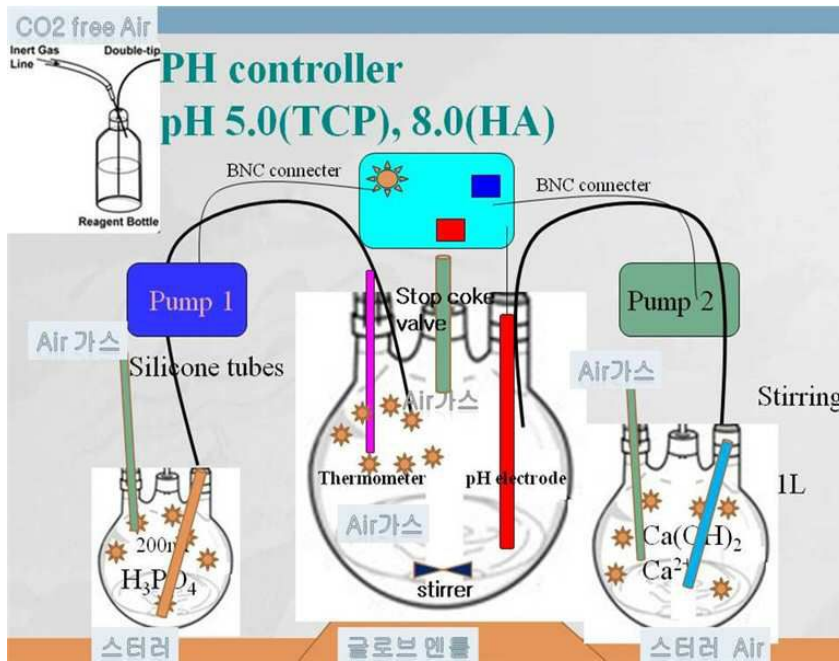
[0130]

구분	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	비교예1	비교예 2	비교예3
인장강도(MPa)	12.4	8.5	12.6	12.1	5.1	6.7	12.7

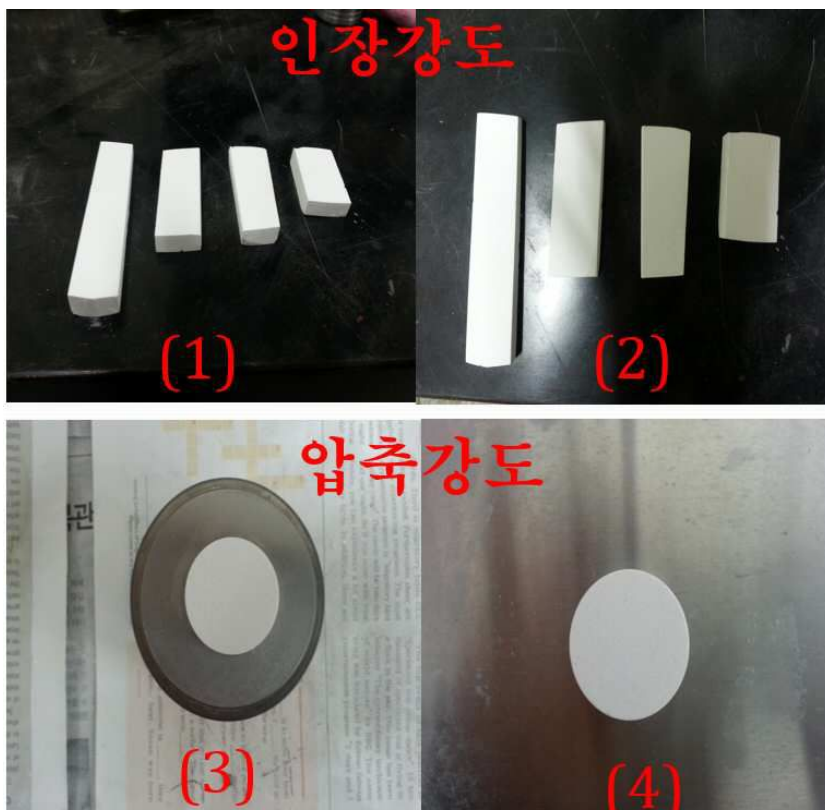
[0131] 표 2에 나타난 바와 같이, 매크로 TCP와 혼합되는 나노 TCP의 함량이 증가될수록 인장강도는 향상되는 결과를 확인하였다. 그러나 나노 TCP의 함량이 매크로 TCP 1 중량부에 대하여 0.5 중량부 미만인 경우인 비교예 2는 나노 TCP의 함량이 너무 적어 종래의 인공골에 비하여 인장강도가 크게 향상되지 않는 것을 확인하였다. 또한 나노 TCP의 함량이 매크로 TCP 1 중량부에 대하여 1.5 중량부를 초과하는 비교예 3의 경우에는 나노 TCP의 증가에도 불구하고 인장강도의 향상률이 적었으며, 오히려 휨성은 감소되는 것을 확인하였다. 따라서 매크로 TCP 1 중량부에 대하여 나노 TCP가 0.5 내지 1.5의 비율로 함유되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 매크로 TCP 대 나노 TCP의 함량이 1:0.9 내지 1.2의 비율로 함유되는 것이 바람직한 것으로 판단되었다.

도면

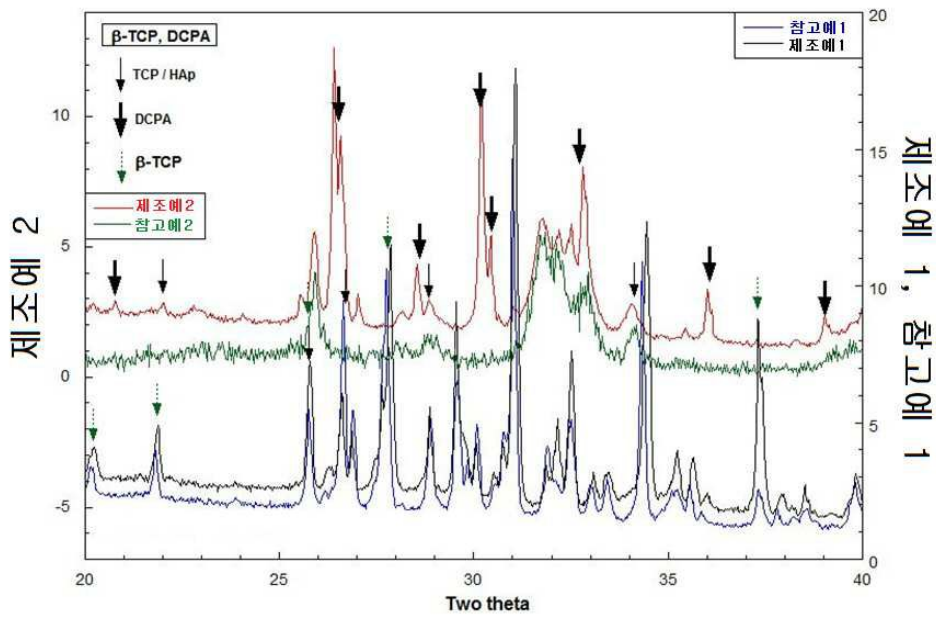
도면1



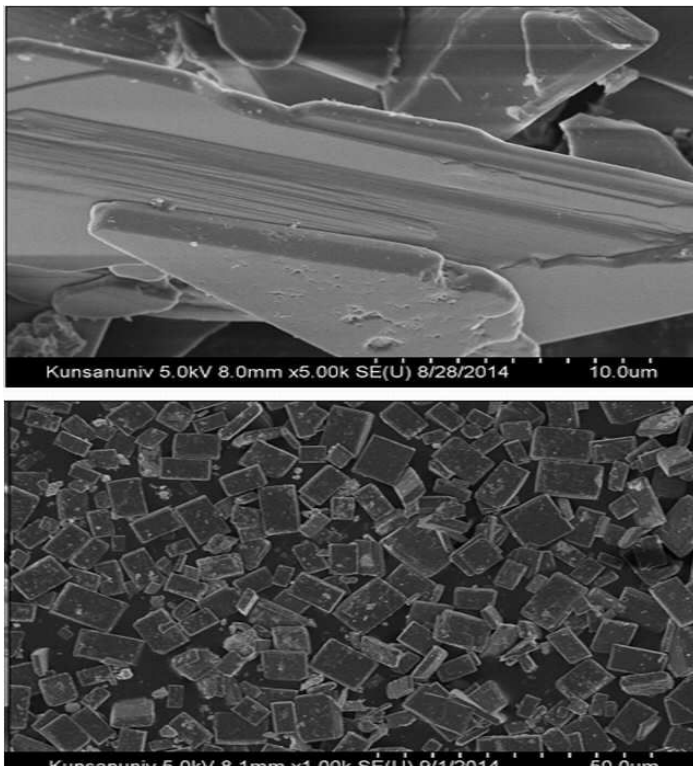
도면2



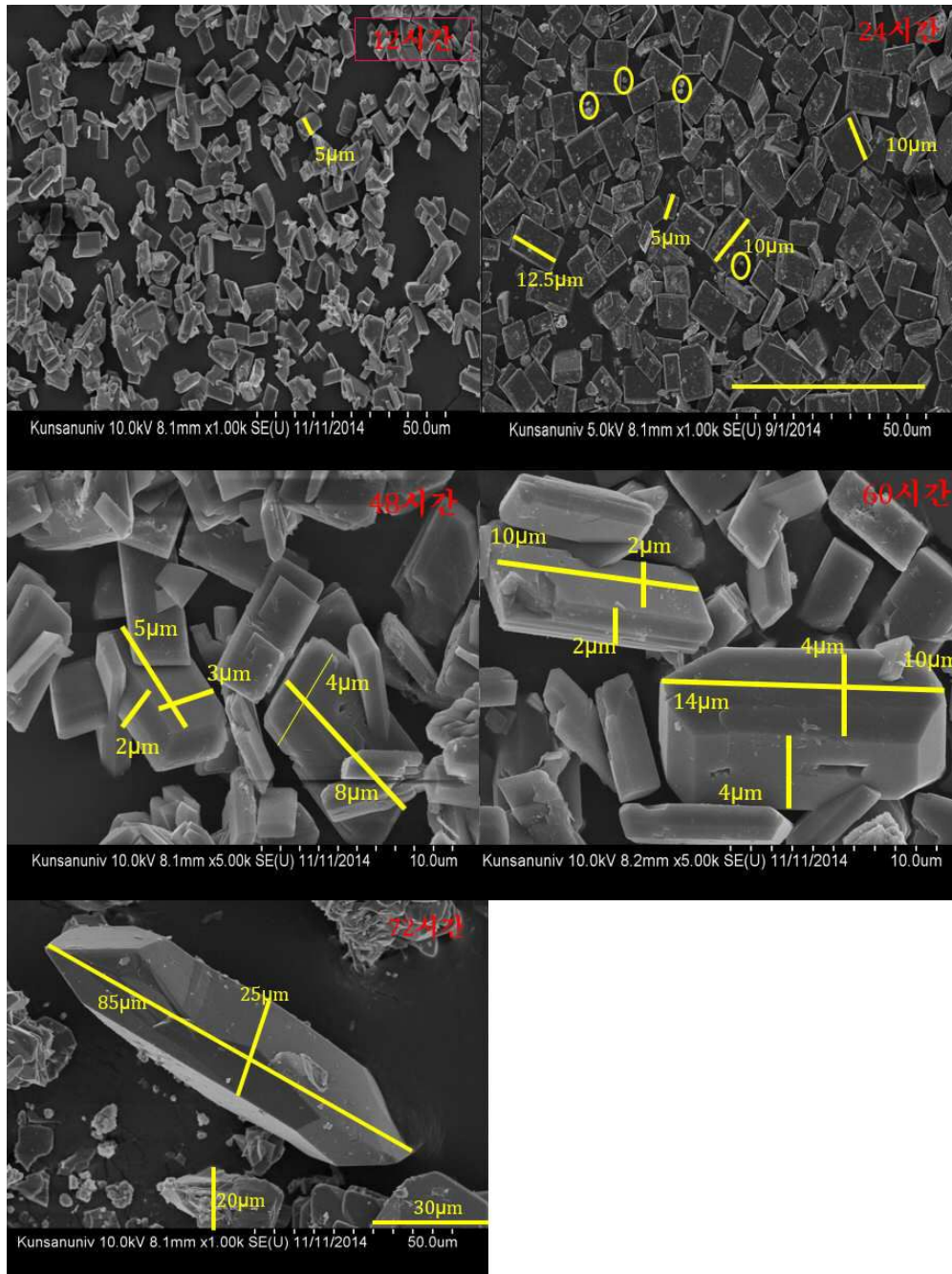
도면3



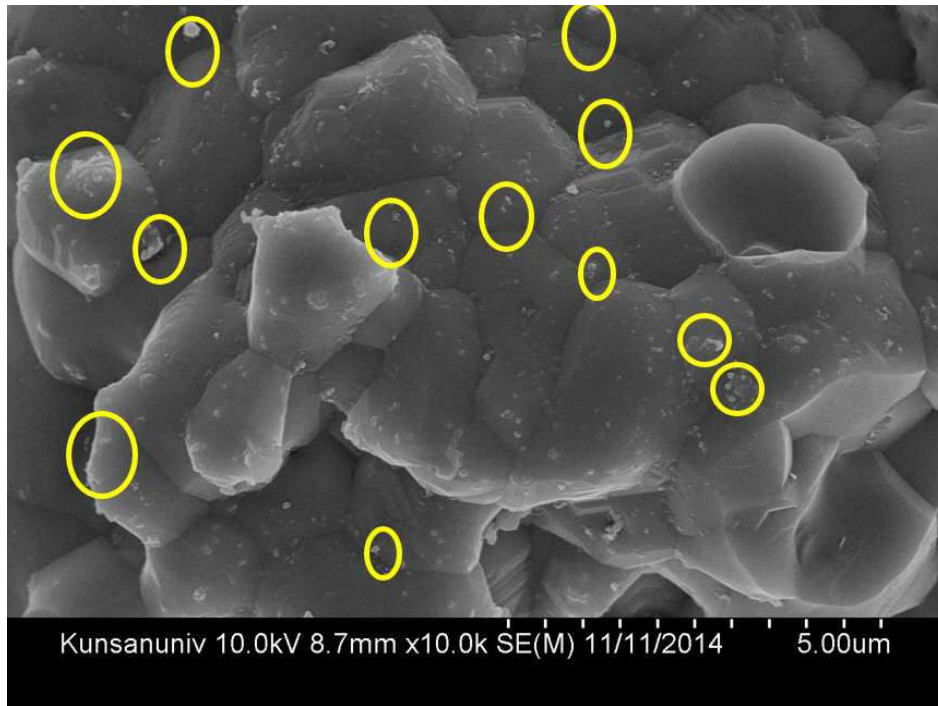
도면4



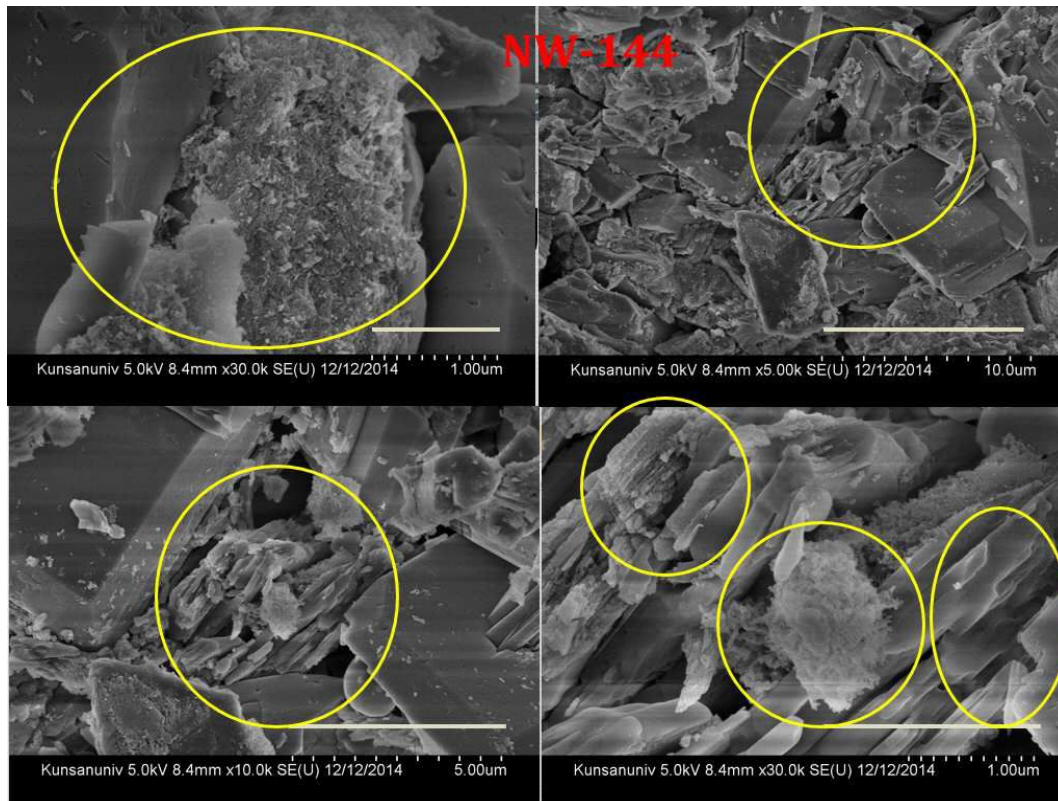
도면5



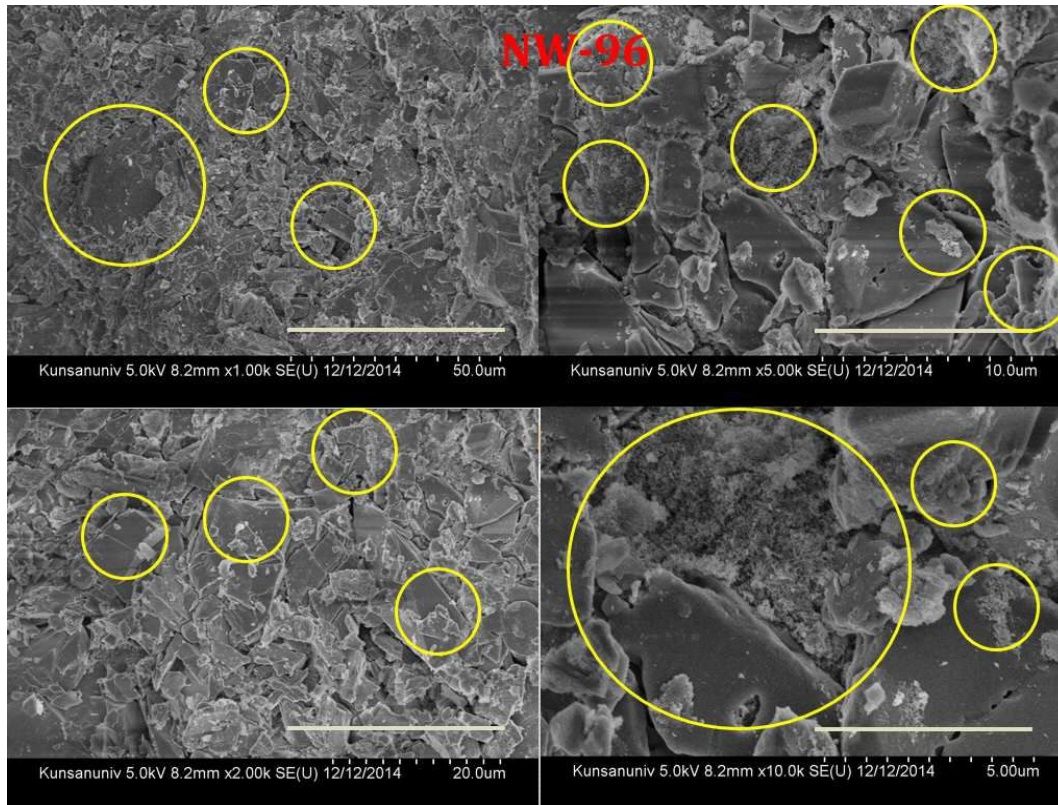
도면6



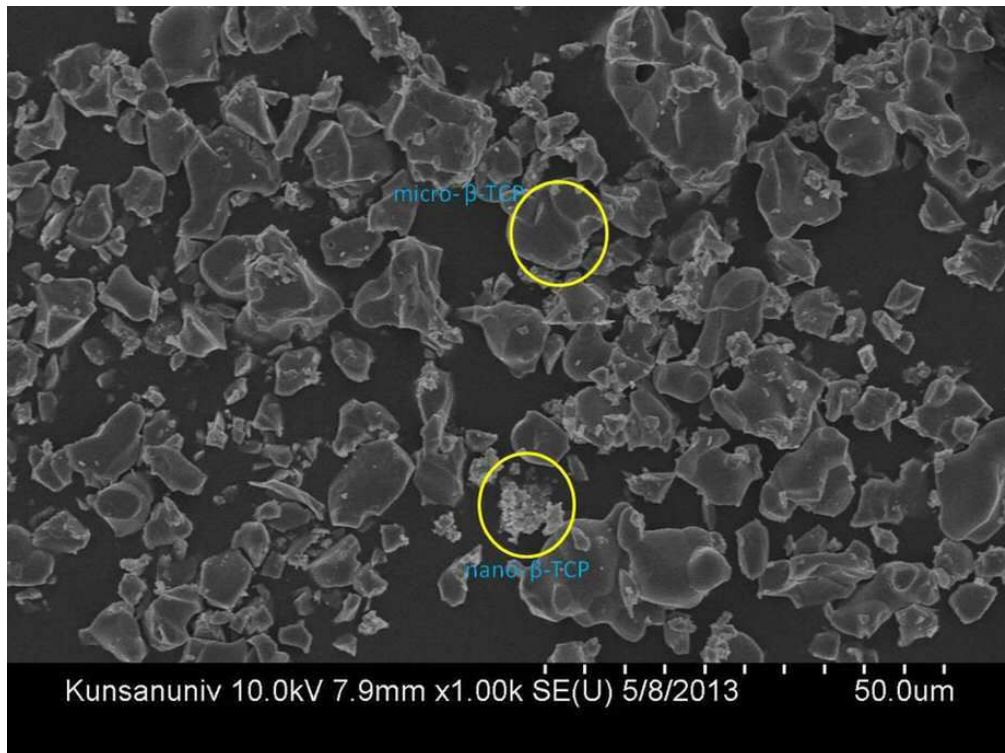
도면7



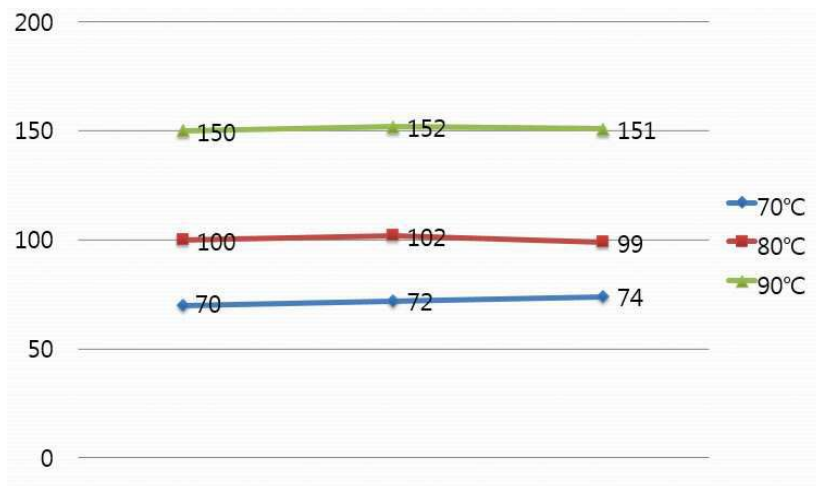
도면8



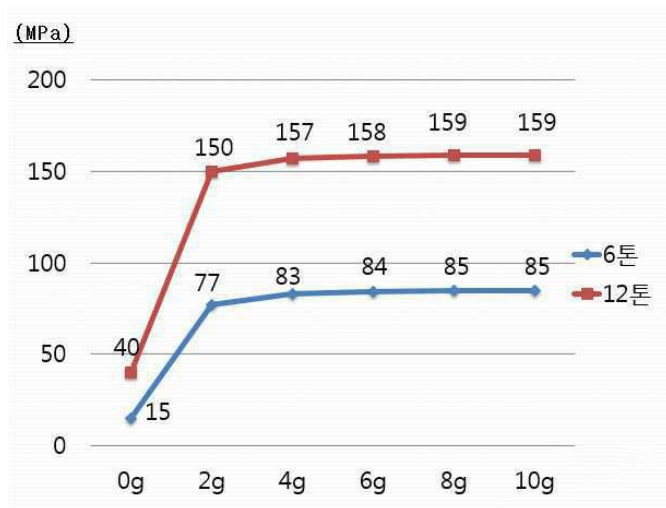
도면9



도면10



도면11



도면12

