

Hydroxyapatite Bioceramics의 생체 친화성에 관한 연구 (I) 인공체액에서의 Hydroxyapatite Bioceramics 간의 결합

고형열·김양수*·송종택*·최상훈

한양대학교 무기재료공학과

*단국대학교 재료공학과

(1990년 1월 4일 접수)

Study on the Biocompability of Hydroxyapatite Bioceramics (I) Bonding between Hydroxyapatite Bioceramics in Simulated Body Fluid

H.Y. Ko, Y.S. Kim*, J.T. Song* and S.H. Choi

Dept. of Inorg. Mats Eng. Hanyang Univ.

*Dept. of Mats Sci., Dankook Univ.

(Received January 4, 1990)

요 약

Hydroxyapatite를 침전법으로 Ca/P=1.67 및 1.70으로 pH7 및 11에서 합성하여 소결체, 플루오르 치환소결체를 제조하여 그 특성을 조사하고 인공체액 중에서의 hydroxyapatite bioceramics 간의 결합반응을 검토하였다.

플루오르 치환은 hydroxyapatite가 β -tricalcium phosphate로의 분해를 억제하고 소결밀도 및 강도가 증가되었으나, 10% 이상의 플루오르가 치환이 되면 물리적 성질이 저하하였다. 최적의 플루오르 치환량은 7.5%로 이때의 쥘임 강도는 137.5MPa를 나타내었다.

인공체액 중에서 hydroxyapatite ceramics는 접합시 서로 결합하며 이러한 결합은 이들 구성성분들의 화학결합으로 이루어지고 결합부분도 역시 hydroxyapatite이었다.

ABSTRACT

Hydroxyapatite powders were synthesized with Ca/P=1.67, 1.70 and pH=7, 11 by precipitation method and fluorine substituted hydroxyapatite ceramics were prepared using these powders. After characterization of these hydroxyapatite bioceramics, chemical bonding between these specimens in simulated body fluid was investigated.

By substitution of 7.5% of fluorine, hydroxyapatite was prevented to decompose into β -tricalcium phosphate and its sintered density and mechanical strength were increased. The bending strength of these hydroxyapatite ceramics was 137MPa.

The hydroxyapatite ceramics chemically bonded each other in Ringer's solution and the component of bonded layer was also hydroxyapatite.

1. 서 론

생체재료로서의 hydroxyapatite는 생체내의 환경에서 생체물 구성하고 있는 성분과 비슷한 성분을 가지고 있기 때문에 그 활용 가능성이 매우 높게 평가되고 있고 많은 관심을 갖고 연구되고 있으며¹⁻⁴⁾ 기초연구는 물론 임상 의학의 도움을 얻어 응용분야 연구도 확산되고 있다⁵⁻¹⁶⁾.

Implant 재료로는 생체내에서 장기간에 걸쳐 안정성을 유지하고 조직기능을 대행할 필요가 있으므로 (1) 기계적 강도나 화학적 안정성 및 내구성을 갖고 있어야 하며, (2) 독성이 없고 생체 친화성이 있어야 한다. 생물학적 안정성을 확인하기 위한 독성연구¹⁷⁾, 생체환경 내에서의 표면 활성연구¹⁸⁾, 근육 세포 조직에서의 이식재료의 거동연구^{19,20)} 및 치아조직에 대한 연구²¹⁾ 등 많은 생체친화성 연구가 행하여 지고 있으며, 본 연구팀도 지난 연구¹⁾에서 hydroxyapatite의 합성조건 및 물성 등을 연구하였으며, 플루오르치환의 영향 등을 규명하였다.

본 연구에서는 hydroxyapatite 소결체 및 플루오르치환체를 합성하여 그 특성을 검토하고 합성한 hydroxyapatite 소결체의 인공체액 속에서의 거동과 화학적 결합성을 검토하였다.

2. 실험방법

2.1. Hydroxyapatite의 합성

Calcium nitrate와 diammonium hydrogen phosphate를 출발물질로 습식 침전법으로 hydroxyapatite 원료분말을 합성하였다¹⁾. 합성조건은 Table 1과 같다. Calcium nitrate solution에 diammonium hydrogen phosphate solution을 적하시켜 침전물을 생성시켰다. 이때 반응부내에 질소 gas를 환류시켜 침전물에 CO₂의 흡착을 방지하였다. Ca/P 몰비는 1.67과 1.70으로, 온도는 40°C, pH는 7, 11로 조절하였으며 이의 조절은 0.5N 파 원액의 암모니아수로 하였다. 침전후 2시간, 24시간 동안 숙성하고 60°C에서 24시간 건조하였다.

합성한 hydroxyapatite 분말은 직의선 흡수 분광분석과 X-선 회절분석으로 검토하였다.

2.2. 플루오르치환 및 hydroxyapatite 소결체 시편제조

각 조건에서 합성한 원료 분말에 대하여 Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂의 (OH)에 대하여 플루오르를 0, 5, 7.5, 10%를

Table 1. Preparation Condition of Hydroxyapatite Powder.

Ca/P	pH	Aging time (hr)	F substitution content (%)	Sample
1.67	7	2	0	A-0
			5	A-1
			7.5	A-2
		10	A-3	
		24	0	B-0
			5	B-1
	7.5		B-2	
	11	2	0	D-0
			5	D-1
			7.5	D-2
		24	10	D-3
			0	E-0
5			E-1	
1.70	7	2	7.5	E-2
			10	E-3
			0	G-0
		24	5	G-1
			7.5	G-2
			10	G-3
	11	2	0	H-0
			5	H-1
			7.5	H-2
		24	10	H-3
			0	J-0
			5	J-1
11	2	7.5	J-2	
		10	J-3	
		0	K-0	
	24	5	K-1	
		7.5	K-2	
		10	K-3	

치환하였다(Table 1참조). 이때 플루오르의 공급은 NH₄F를 사용하였으며, 24시간 동안 ball mill에서 혼합한 다음 4×1cm의 bar mold를 사용하여 약 200kg/cm²의 압력으로 1차 성형한 후, 지름이 3.2cm인 cold isostatic mold를 사용하여 1370kg/cm²의 압력으로 정수가압성형을 하였다.

성형된 시편을 전기로에서 1150°C, 1시간 소결한 후 로 냉하였다. 이때 승온 속도는 200°C/hr로 하였다.

2.3. Hydroxyapatite 소결체의 물성시험

2.3.1. 밀도 및 겉보기 기공률 측정

소결체의 소결밀도 및 겉보기 기공률은 KSL 3114에 따라 물속에서 3시간 동안 끓인 후 밀도 및 겉보기 기공률을 측정하였다.

2.3.2. 꺾임강도 측정

소결체 시편의 썬임강도의 측정은 Instron 시험기기를 사용하여 3점 썬임강도를 측정하였다. 이때 cross head speed 를 0.05mm/min 로 하였다.

2.3.3. 적외선 흡수 분광분석 및 X-선 회절분석

시편을 분쇄하여 적외선 흡수 분광분석(Jasco A-100) 과 X-선 회절분석(Rigaku RAG-C)을 하였다.

2.3.4. 주사전자현미경 관찰

소결한 시편에 대하여 기공의 분포, 형태 및 입자의 크기를 관찰하기 위하여 시편의 파단면을 주사전자현미경(JOL 35CF)으로 관찰하였다.

2.4. 인공 체액 중에서 hydroxyapatite 소결체간의 반응

인공 체액 중에서 두개의 hydroxyapatite 소결체 시편을 Fig.1과 같이 평면으로 연마한 면이 서로 밀착되게 접합하여 나이론 줄로 묶고 일정기간 침지하여 hydroxyapatite 간의 chemical bond 형성을 관찰하였다. 실험장치는 Fig.1과 같다. Hydroxyapatite 시편은 Ca/P=1.67, pH11에서 2시간 숙성하여 합성하고 (2-2)와 같은 조건으로 성형 및 소결을 한 것으로, 플루오르를 치환하지 않은 것(D-0)과, 7.5%를 치환한 것(D-2)을 사용하였다. 두 종류의 소결체를 slow speed diamond wheel 을 사용하여 약 2.5×5×4(mm)의 크기로 하여, SiC powder # 2000으로 표면을 연마한 후 alcohol 이 들어 있는 ultrasonic cleaner 에서 3분간 세척하여 준비하였다.

인공체액으로는 Ringer's solution 을 사용하였다.

Ringer's solution²²⁾은 순수한 증류수에 시약급의 NaCl, CaCl₂, KCl, MgCl₂, NaHCO₃, NaH₂PO₄, 프도당을 녹인 후 Tris(hydroxymethyl)-aminomethane 과 maleic acid, 0.2M NaOH 를 사용하여 인공체액의 pH

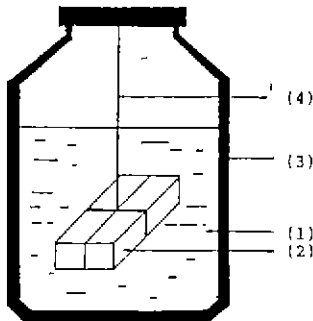


Fig.1. Methods for soaking specimens in a simulated body fluid.

- (1) Ringer's solution (2) Hydroxyapatite
- (3) Polyethelen bottle (4) Nylon string

Table 2. Ions Concentration(mM) of Human Plasma and Ringer's Solution.

	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻
Human plasma	142.0	5.0	1.5	2.5	130.0	13.5	1.0
Ringer's sol.	142.0	5.0	1.5	2.5	148.8	4.2	1.0

를 7.4로 완충하였다. Table 2는 제조한 Ringer's solution 과 생체액의 ion 농도를 비교한 것이다.

시편은 약 150ml의 Ringer's solution 이 들어있는 polyethylene병에 침지하여 항온조 내에서 온도를 37℃로 유지하였다. 2, 4, 6, 8, 10주 후 시편을 꺼내어 Nylon 줄을 풀르고 결합여부를 확인한 후 결합한 시편을 분리하여 접합면의 표면상태를 X-선 회절분석, 주사전자현미경, EDAX 를 통하여 관찰하였다.

3. 실험결과 및 고찰

3.1. Hydroxyapatite 합성분말의 특성

침전법으로 hydroxyapatite 합성에 영향을 미치는 주요 인자는 Ca/P 몰비, 숙성시간, pH 등이다.

Fig.2와 3은 Ca/P=1.67로 pH7과 11에서 합성한 hydroxyapatite 분말에 대한 X-선회절분석도와 적외선흡수 분광 분석도의 예이다. X-선 분석 결과에서 hydroxyapatite 가 생성되었으며, 그외 다른 calcium phosphate 화합물은 생성되지 않았음을 볼 수 있다. 적외선 흡수 분광분석 결과, 631cm⁻¹, 3573cm⁻¹에서 OH⁻에 의한 흡수, 565cm⁻¹, 601cm⁻¹, 1030cm⁻¹등에서 PO₄³⁻의 흡수를 보이고 있다. pH11에서의 (D-0) 1620cm⁻¹부근에

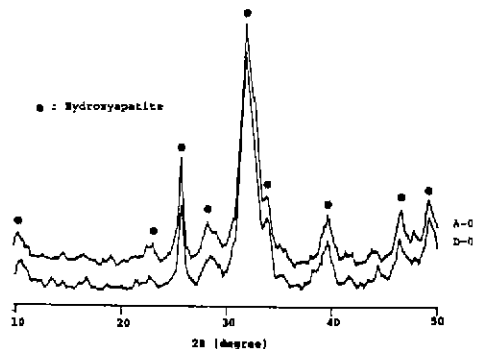


Fig.2. XRD patterns of hydroxyapatite powder prepared at 40°C (Ca/p=1.67).

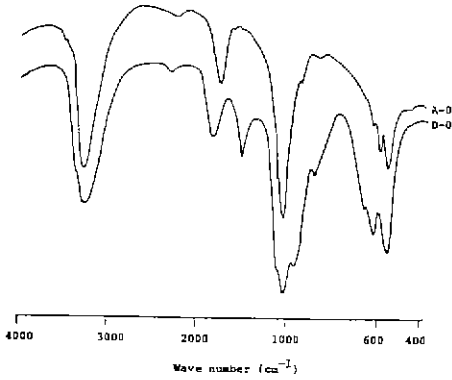


Fig. 3. Infra-red spectra of hydroxyapatite prepared at 40°C (Ca/P=1.67).

서의 흡수는 합성시 CO₂흡착을 막기 위하여 환류시킨 질소에 의한 것으로 보이는데, pH11에서는 CO₂침투에 의한 흡수가 크고 되기도 하였다¹²⁾.

3.2. Hydroxyapatite 소결체의 물성

3.2.1. 상대밀도 및 겔보기 기공율

소결체의 상대밀도, 겔보기 기공율의 측정 결과를 Table 3에 나타내었다. 상대밀도는 Ca/p 몰비가 1.70보다는 1.67일 때가 더욱 높은 것으로 나타났으며, pH가 11일 때 일반적으로 큰 값을 갖고 있는 것을 볼 수 있다. 플루오르의 소량 치환은 상대밀도가 90% 이상으로 증가하였고, 대부분의 경우에서 7.5% 불소를 치환할 때에 가장 큰 상대밀도를 나타내고 있으며, D-2, E-2가 각기 95.79%, 96.14%로 가장 높은 값을 나타내었다. 그러나 그 이상의 첨가시는 소결성이 저하되는 현상을 보인다⁹⁾

기공율도 상대밀도와 같은 경향으로 플루오르 치환으로 기공율의 감소를 보이다가 10% 치환된 경우 기공율이 증가하고 있음을 볼 수가 있다. 따라서 7.5%의 플루오르 치환에서 가장 치밀한 소결체를 얻을 수 있었다.

3.2.2. 꺾임강도

꺾임강도로서 기계적인 특성을 나타내었다.

Hydroxyapatite의 경우 생체 이식재료로 사용하기 위해서는 꺾임강도의 값이 천연뼈나 치아의 2-3배 정도가 되어야 한다^{5,23)}.

각 조건에서 합성한 hydroxyapatite 시편의 꺾임강도 측정결과는 Table 3에 나타나 있다. Ca/P 몰비가 1.67인 경우, D계에서 플루오르를 5-7.5% 치환하였을 때 좋은 강도를 나타내고 있으며, Ca/P 몰비가 1.70인 경우에는 H, J, K계에서 플루오르를 5-7.5% 치환하였을 때 비

Table 3. Relative Density, Apparent Porosity and Bending of Sintered Body.

Sample	Relative density (%)	Apparent porosity (%)	Bending strength(MPa)
A-0	93.45	8.73	100.4
A-1	94.13	6.51	104.6
A-2	96.20	1.73	109.1
A-3	90.67	11.40	112.4
B-0	85.50	14.21	74.1
B-1	88.31	13.53	85.7
B-2	88.44	13.15	89.4
B-3	81.95	15.83	83.9
D-0	86.90	13.69	81.6
D-1	91.39	5.61	128.1
D-2	95.79	2.28	137.5
D-3	90.56	8.51	102.1
E-0	91.16	7.73	103.4
E-1	90.30	9.48	82.3
E-2	91.51	6.94	115.6
E-3	96.14	8.79	96.3
G-0	76.28	21.14	84.9
G-1	81.14	23.07	86.6
G-2	81.81	21.49	66.8
G-3	83.02	20.77	61.6
H-0	91.86	6.53	55.8
H-1	89.16	11.84	99.5
H-2	90.91	9.47	118.4
H-3	90.62	10.13	116.8
J-0	79.99	22.58	77.4
J-1	90.52	8.24	113.1
J-2	90.18	9.28	110.8
J-3	87.11	17.61	67.5
K-0	88.76	9.55	81.9
K-1	91.75	6.07	114.5
K-2	91.82	5.99	113.7
K-3	90.87	11.25	108.9

교적 좋은 강도를 나타내고 있다

그러나 플루오르의 치환량이 10% 이상일 경우에는 강도가 감소하였다. 이것은 앞에서 언급된 소결성에 기인한 것이다. 가장 큰 강도를 나타낸 것은 Ca/P=1.67로 pH11에서 2시간 숙성한 hydroxyapatite에 7.5%의 플루오르를 치환한 것으로 137.5MPa로서 인공치아로 사용할 수 있을 정도의 강도를 나타냈다.

3.2.3. X-선 회절분석 및 적외선 흡수 분광분석

Fig.4는 물리적 특성이 우수한 hydroxyapatite 소결체인, Ca/P 몰비가 1.67인 경우 7.5%의 플루오르를 치환한 소결체의 X-선 회절분석 결과를 나타낸 것으로 hydroxyapatite 의에 플루오르를 치환하지 않을 때에 비하여 적은 양의 β-tricalcium phosphate가 존재하고 있으며, 또 β-tricalcium phosphate 로의 분해는 pH7일 때

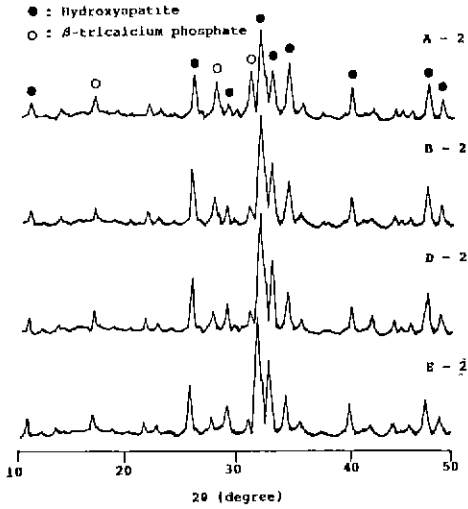


Fig.4. XRD patterns of sintered hydroxyapatite of fluorine substituted (7.5%) for (OH). (Ca/P= 1.67)

보다는 pH11에서 적게 일어났다.

Fig.5는 Ca/P mole 비가 1.70인 경우 5%의 플루오르를 치환한 소결체의 X-선 회절도로서, 역시 β-tricalcium phosphate 로의 분해가 적게 일어나고 있으며 pH 7일 때보다는 pH11에서 적게 일어났다. 이것은 플루

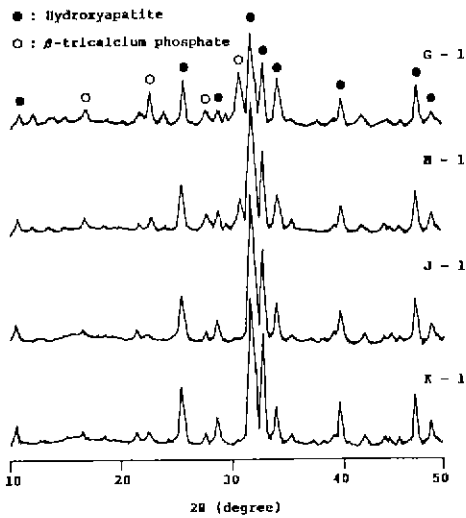


Fig.5. XRD patterns of sintered hydroxyapatite of fluorine substituted (5%) for (OH). (Ca/P= 1.70)

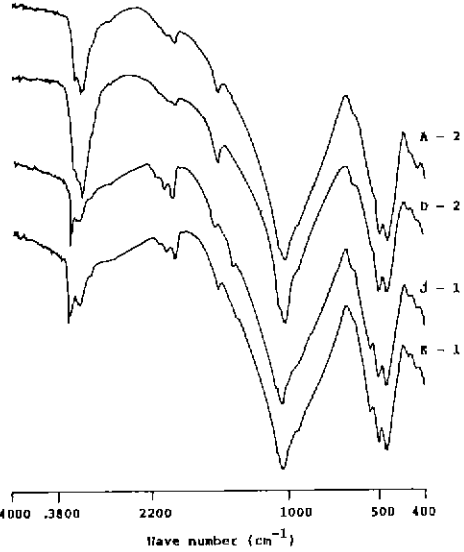


Fig.6. Infra-red spectra of sintered hydroxyapatite fluorine substituted (5%~7.5%) for (OH).

오르 치환과 pH가 안정한 hydroxyapatite 를 얻는데 중요한 인자로 작용한다는 것을 의미하며, 이상의 결과로부터 소량의 플루오르 치환이 소결시 hydroxyapatite 가 β-tricalcium phosphate 로의 분해를 억제하고 있음을 알 수 있다¹¹⁾. Fig.6은 적외선 흡수 분광분석도를 나타낸 것으로 플루오르 치환체의 경우, OH⁻의 흡수가 플루오르를 치환하지 않았을 경우의 3573cm⁻¹에서 3540cm⁻¹로 이동하고 있음을 볼 수 있다. 이는 플루오르의 치환량이 증가할 수록 더욱 확실하게 나타나고 있다¹⁶⁾.

3.2.4. 주사전자 현미경 관찰

Hydroxyapatite 에 불소를 치환하였을 때 기공의 분포 및 입자 크기를 관찰하기 위하여 시편의 파단면에 대하여 주사전자 현미경 관찰을 하였다

Fig.7은 Ca/P 몰비가 1.67인 경우 플루오르를 치환하지 않았을 때와 7.5% 치환하였을 경우의 주사전자 현미경사진이다 플루오르를 치환하였을 때 입자의 크기는 변하지 않았으나 치밀화로 인해 기공의 크기가 감소되었음을 볼 수 있으며, pH7일 때보다 pH11일 때가 또 속성시간이 길 때가 더욱 치밀한 구조를 지니고 있는 것으로 나타났다.

3.3.2. Chemical bond의 형성

Hydroxyapatite 는 생체적으로 우수한 활성을 지니는 물질로 알려져 있다. 본 실험에서는 결합성을 관찰하기 위

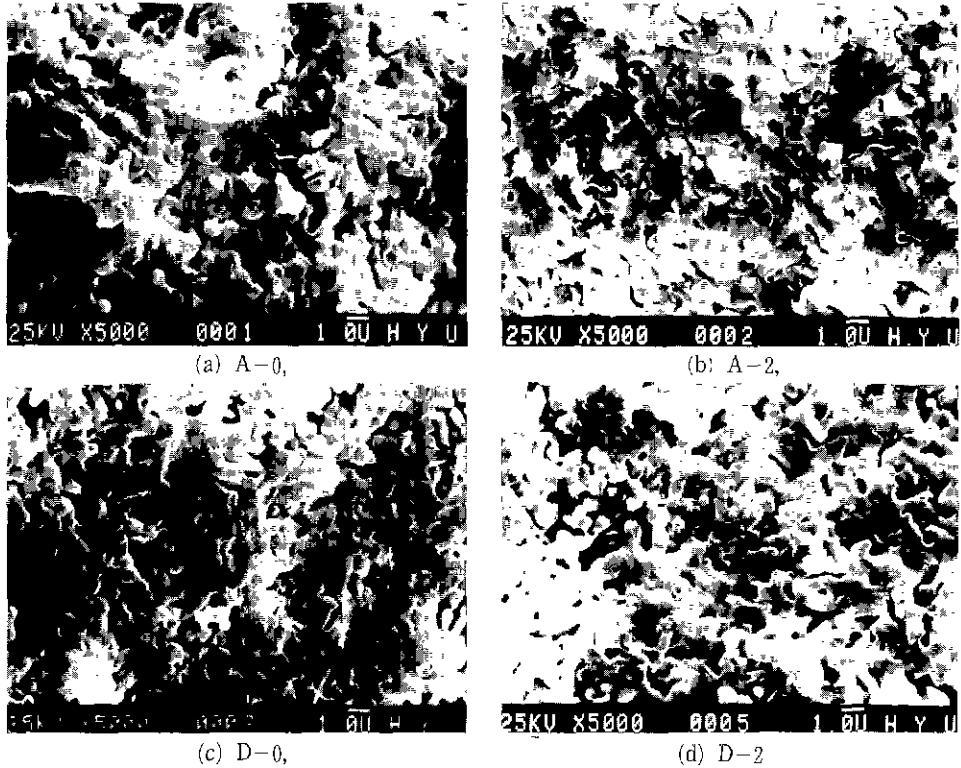


Fig. 7. SEM photographs of sintered hydroxyapatite (Ca/P=1.67).

하여 인공체액에서 Hydroxyapatite의 mutual bond의 형성²³⁾을 관찰함으로써 hydroxyapatite의 생체적인 특성을 조사하였다.

Fig. 8(a)는 침지 10주후 결합된 시편의 상면과 접합면을 나타낸 사진이며, (b)는 결합상태의 모식도이다 침지 10주 후 서로 묶어 놓았던 시편들은 결합을 하고 있으며 집합면을 조사한 결과 접합포면에는 5-6 μ m의 ridge가 형성되어 있으며, 이러한 것으로 인해 2개의 시편이 결합되었음을 알 수 있다.

Fig. 9는 침지 4주 후 시편의 접합면의 결합층에 대한 주사전자현미경 사진이며, Fig 10은 Fig. 9의 세 부분에 대해 부분 확대한 주사전자현미경 사진으로, 결합면의 상태를 더욱 확실하게 관찰할 수 있다. 표면의 접합은 시편의 1mm 정도 안쪽에서 부터 이루어진 것으로 나타나며, 이것은 두 개의 시편의 단부가 완전히 접촉하지 않았기 때문이다. 결합면은 그림에서 처럼 porous한 면과 치밀한 두 가지의 면을 볼 수 있는데, porous한 면은 일 길은 결정들로 이루어져 있으며 이러한 일모양의 결정들이 치밀

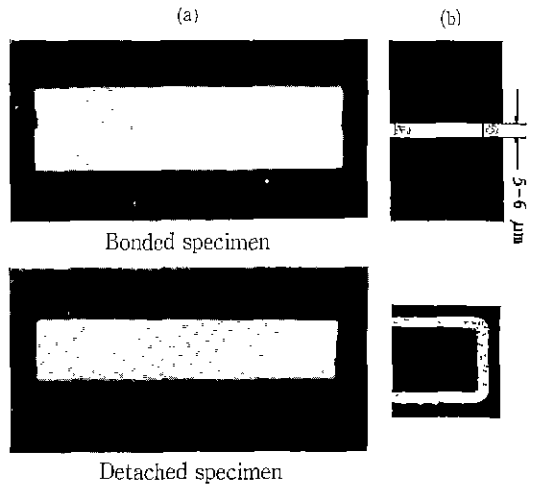


Fig 8. Photographs of bonded specimens and of an interface of hydroxyapatite mutually bonded by 10weeks soaking (a), the schematic representation of the structure of the interface and the cross-section of the bonded specimen (b).

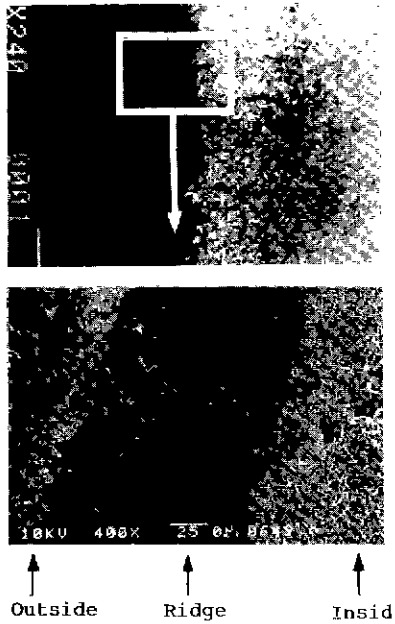


Fig.9. SEM photographs of an interface of hydroxyapatite mutually bonded by 4 weeks soaking.

화합에 따라 치밀한 ridge 가 형성하게 되었다고 생각된다.

Fig.11은 접합면에 대한 EDAX 분석과 X-선 분석 회절도이다. EDAX 분석은 접합면 전체와 Fig.9의 각 부분에 대하여 행하였는데 생성된 결합층은 calcium 과 phosphate ion 의 화합물로 이루어진 chemical bond 로 결합되고, Ca^{2+} 와 PO_4^{3-} 농도분석 및 결합면에 대한 X-선 회절분석 및 EDAX 분석 결과 inside 부분은 $Ca/P < 1.67$ 로 비화학 양론적 hydroxyapatite²⁴⁻²⁶이다.

Fig 12는 침지 10주 후 시편의 단면에 대한 주사전자현미경 사진으로 모식도의 표시한 부분에 해당한다. 결합이 생성된 부분(중양)과 생성되지 않아 두 개의 시편사이에 틈이 존재하는 부분(▼)이 나타나며, 결합층에 대한 확대 사진 및 EDAX 분석에서 calcium 과 phosphate ion 들로 결합층이 생성되었음이 나타났다.

Fig.13은 hydroxyapatite 와 플루오르치환체를 일정기간 Ringer's solution 내에 침지하였을 때의 주사전자현미경 사진을 나타낸 것이다. 침지시간이 길수록 접합면에서 결합된 면이 넓어지는 것을 볼 수 있으며 침지 6주후에는 약 50 μ m, 10주 후는 약 200 μ m 정도의 ridge 가 형성되었

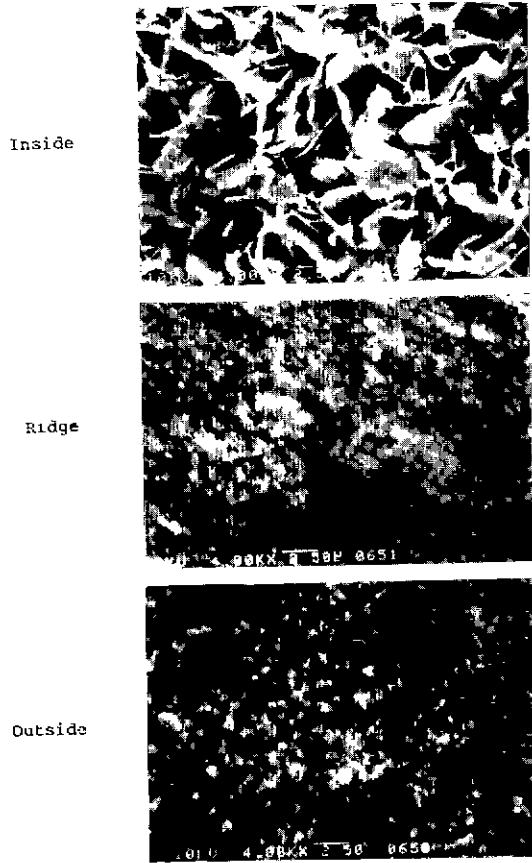


Fig 10. SEM photographs of an interface of hydroxyapatite mutually bonded by 4 weeks soaking.

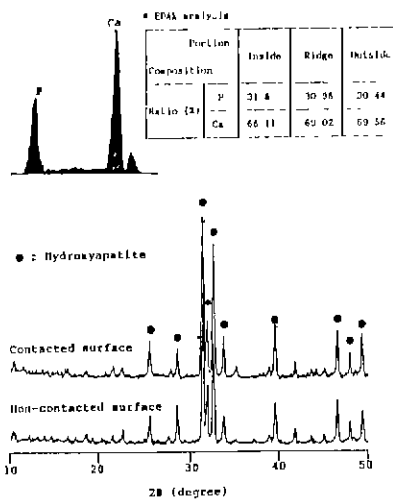


Fig.11. EDAX and XRD patterns of the hydroxyapatite mutually bonded by 4 weeks soaking.

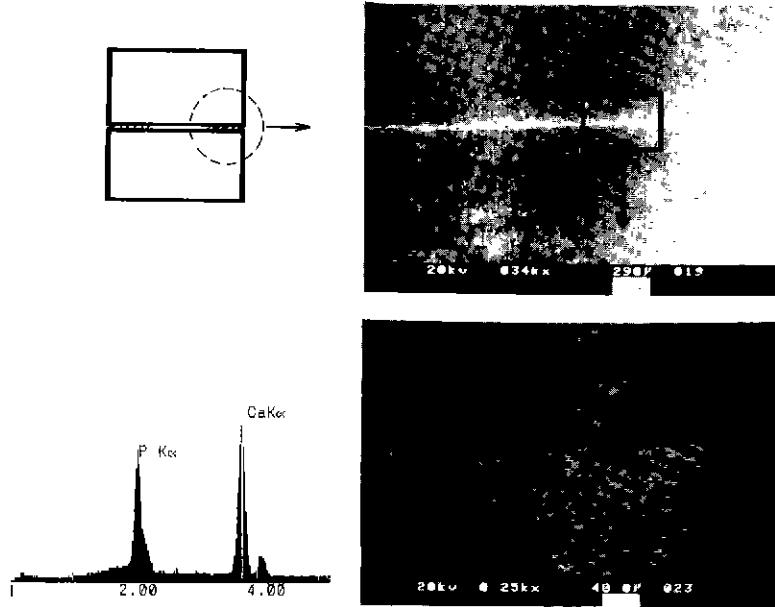


Fig.12. SEM photographs and EDAX of the cross-section of the bonded specimens by 10 weeks soaking (fluorine substituted hydroxyapatite)

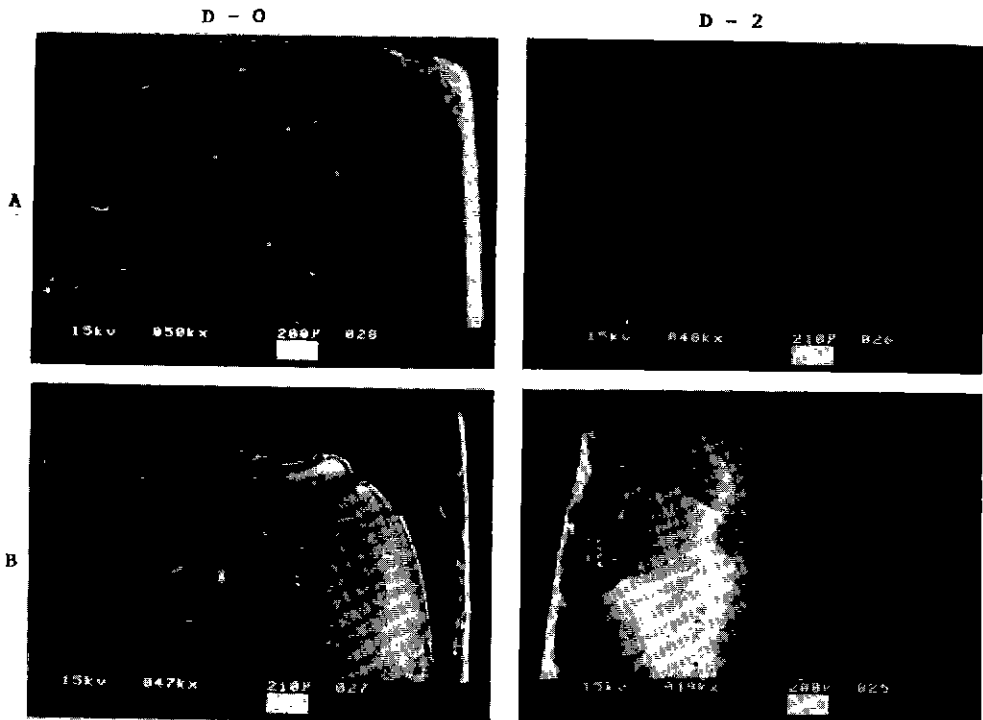


Fig.13. SEM photographs of an interface of the hydroxyapatite soaked at 37°C. (A : 6 weeks soaking, B : 10 weeks soaking)

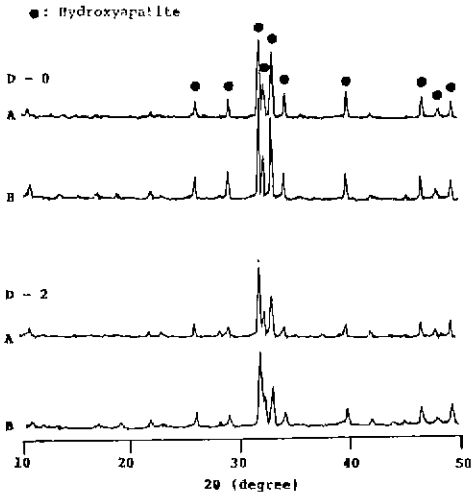


Fig.14. XRD patterns of an interface of fluorine substituted body and hydroxyapatite soaked at in Ringer's solution at 37°C. (A : 6 weeks soaking, B . 10 weeks soaking)

음을 볼 수 있다. 플루오르를 치환한 경우에도 시간이 길수록 반응면의 넓이가 넓어지는 것을 볼 수 있으며, 침지 2주 후에는 불소를 치환하지 않은 hydroxyapatite 보다 더 넓은 면에서 반응이 일어났음을 볼 수 있으나, 시간이 경과함에 따라 그 차이가 없어짐을 볼 수 있다.

Fig.14는 Fig.13에 대한 X-선 회절분석결과를 나타내었다. 플루오르를 치환하지 않은 것(D-0) 및 플루오르 치환체(D-2)를 인공체액 중에서 6, 10주 침지시킨 시편의 결합면에 대한 것으로 모두 hydroxyapatite 가 나타났다.

이상의 결과로 부터 인공체액에서 hydroxyapatite bioceramics 접합면에서는 새로운 hydroxyapatite 가 형성되면서 hydroxyapatite 간의 화학적 결합으로 접합하는 것을 알 수 있다.

4. 결 론

Hydroxyapatite 를 침전법으로 Ca/P 몰비를 1.67 및 1.70으로 pH를 7 및 11에서 2시간 및 24시간 숙성, 합성하여 플루오르를 0, 5, 7.5 및 10% 치환 소결하여 hydroxyapatite bioceramics 를 제조하고 그 특성을 조사한 다음 인공체액에서의 hydroxyapatite 소결체간의 결합 반응을 검토하였다.

1) Hydroxyapatite 에 소량의 플루오르 치환은 β -tricalcium phosphate 로의 분해를 억제하고 소결 밀도 및 강도가 증가 되었으나, 10% 치환되면 물리적 성질이 저하되었다. 최적의 플루오르 치환은 7.5%로 이때의 강도는 137.5MPa 를 나타냈으며 인공치아용으로 사용하기에는 충분한 강도를 지니고 있었다.

2) 인공 체액 중에서 hydroxyapatite 소결체간의 결합은 Ringer's solution 을 통한 이물 구성 성분간의 화학결합으로 이루어지며, 결합부분 역시 hydroxyapatite 로 되어 있다. 플루오르 치환체의 경우 치환하지 않은 것보다 초기에는 빠르게 결합을 하였으나 시간이 경과함에 따라 같아졌다.

[감사의 글]

본 연구는 88년도 문교부 신소재 분야 연구지원 (Ministry of Education Research Fund for Advanced Materials)에 의하여 이루어진 것의 일부로서, 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. 이석곤, 고흥열, 이구종, 최상훈, "Hydroxyapatite Bioceramics 의 합성 및 물성에 관한 연구," 요업학회지, 26 (2), 171 (1989).
2. A.N. Cranin, E. Ronen, R. Shpuntoff, G. Tobin, J.B. Dibling, "Hydroxyapatite Particulate Versus Cones as Post-extraction Implants in Humans," *J. Biomed. Mater. Res.*, 22, 1165 (1988).
3. S. Niwa, "Hydroxyapatite in Orthopaedic Surgery." *Gypsum and Lime*, No. 211, 27 (1987).
4. M. Akao, "Hydroxyapatite and Related Calcium Phosphate as Bioceramics," *Ceramics Japan*, 20 (12), 1096 (1985).
5. 홍순호, 이효용, "Pt-Co 자석이 매몰된 Hydroxyapatite Ceramics 이식체에 의한 성골 치조골 조직반응에 관한 연구," 대한 치과 의사협회지, 26 (9), 847 (1988).
6. H. Takai, "Recent Developments of Bioceramics Artificial Bone for Orthopedic Implants,"

- Proceeding 3rd Korean Japan Seminar on New Ceramics, Seoul (1986)
7. Y. Hasegawa, "Comparative Study on Compaction and Sintering Properties of Hydroxyapatite Powders," *Gypsum and Lime*, No 208, 3 (1987).
 8. T. Umegaki, I. Hanahara, T. Kanazawa, "Preparation and Sintering of Halogen Bearing Apatites," *Gypsum and Lime*, No.201, 13 (1986).
 9. H. Monma, M. Goto, T. Kohmura, "Effect of Additives on Hydration and Hardening of Tricalcium Phosphate," *Gypsum and Lime*, No. 188, 11 (1984).
 10. M. Akao, N. Miura, H. Aoki, "Fracture Toughness of Sintered Hydroxyapatite and β -Tricalcium Phosphate," *J. Cer. Soc. Japan*, 92 (11), 672 (1984)
 11. M.B Thomas, R.H. Doremus, M. Jarcho, R. L. Salisbury, "Dense Hydroxyapatite: Fatigue and Fracture Strength after Various Treatments from Diametral Tests," *J. Mat. Sci.*, 15, 891 (1980)
 12. 신용규, 정형진, 김병호, "습식법으로 제조한 수산화 아파타이트 침전 입자와 분말의 특성에 미치는 pH의 영향," *요업학회지*, 26 (2), 157 (1989).
 13. N. Tamari, I Kondo, M. Mouriland, M. Kinoshita, "Effect of Calcium Fluoride Addition on Densification and Mechanical Properties of Hydroxyapatite-Zirconia Composite Ceramics," *J. Jpn. Ceram. Soc.*, 96 (12), 1200 (1988).
 14. J.M Wu, T.S. Yeh. "Sintering of Hydroxyapatite-Zirconia Composite Materials," *J. Mat. Sci.*, 23, 3771 (1988).
 15. N Tamari, M Mouri, I. Kondo, "Mechanical Properties and Exchanging Phases of Composite Ceramics Obtained by Sintering of a Mixture of Hydroxyapatite and Zirconia," *J. Cer. Soc. Japan*, 95 (8) 806 (1987).
 16. 김창은, 편영범, 김매연, 박훈, "침전법으로 제조한 Hydroxyapatite Ceramics의 기계적 성질" *요업학회지*, 26 (2), 147 (1989).
 17. M Akao, H. Aoki, K. Kato, A. Sato, "Dense Polycrystalline β -Tricalcium Phosphate for Prosthetic Applications," *J. Mater. Sci.*, 17, 343 (1982).
 18. P. Ducheyne, K. de Groot, "In Vivo Surface Activity of Hydroxyapatite Aiveolar Bone Substitute," *J. Biomed. Mater. Res.*, 15, 441 (1981).
 19. B.R. McAuslan, G. Johnson, "Cell Responses to Biomaterials," *J. Biomed. Mater. Res.*, 21, 921 (1987)
 20. H.W. Denissen, K.de Groot, P Ch. Makkes, A. Van den Hooff, P.J. Klopper, "Tissue Response to Dense Apatite Implants in Rat," *J. Biomed. Mater. Res.*, 14, 713 (1980).
 21. S. Yanagizawa, M. Ono, et al. "Alreoloaugmentation with the Synthesized Hydroxyapatite," *Shikahyoron Japan*, No. 502, 99 (1984).
 22. T. Kokubo, T. Hayashy, S. Sakka, T. Kitsugi, T. Yamamuro, "Bonding between Bioactive Glasses, Glasses-ceramics or Ceramics in a Simulated Body Fluid," *J. Cer. Soc., Japan*, 95 (8), 785, (1987).
 23. H. Aoki, K. Kato, "Application of Apatite to Biomaterials," *Ceramics Japan*, 10 (7), 469 (1975).
 24. 김수룡, 박순자, "Effect of Additives on the Hydrolysis of Dicalcium Phosphate Dihydrate," *Gypsum and Lime*, No. 221, 203 (1989)
 25. T. Kanajawa, T Umegaki, H. Monma, K. Yamashita, "Materials Chemistry of Apatites," *Gypsum and Lime*, No. 210, 3 (1987).
 26. H. Monma, J. Tanaka, S. Ueno, "Thermal Behavior of H₂O in Non-stoichiometric Hydroxy and Fluor-Apatite," *Gypsum and Lime*, No. 165, 60 (1980).