

# 생체세라믹스의 이용과 최근 연구동향

김해원, 김현이  
 서울대학교 재료공학부  
 kimhe@snu.ac.kr

## 1. 서론

오늘날 고령화와 사고의 증가 및 삶의 질이 향상됨에 따라 생체재료에 대한 관심과 수요는 매우 커지고 있다. 오래전부터 인체의 손상된 부위를 자가이식(autograft)이나 동물을 통한 이종이식(allograft)으로 일부 대체 하였지만, 그 수요와 쓰임에는 많은 한계가 있었다. 생체 재료 (biomaterials)는 사고나 질병에 의해 손상된 인체의 조직이나 장기를 대체하거나 그 기능을 회복하기 위해 사용되는 재료를 말한다.<sup>1)</sup> 생체재료로서 세라믹스(생체 세라믹스; bioceramics)는 1970년대부터 일부 임플란트 (implant)용으로 쓰이기 시작했으며 현재는 치과(dentistry) 및 정형외과(orthopaedics) 분야에서 그 쓰임과 규모는 실로 막대하다. 최근에 생명공학(biotechnology)의 발달과 더불어 생체재료나 조직공학(tissue engineering) 분야가 새롭게 대두되면서, 생체세라믹스를 개발하고자 하는 노력은 선진국을 중심으로 이루어지며, 국내에서도 관심이 집중되고 있다.

본 논고에서는 오늘날 경조직(hard tissue)용으로 응용되고 개발되는 생체세라믹스에 대해서 알아보고, 이러한 생체세라믹스의 복합화 및 융합화를 통해 생체적합성(biocompatibility) 향상을 추구하는 최근의 연구 결과들을 설명한다.

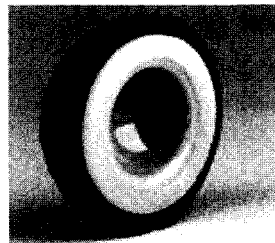
## 2. 생체세라믹스의 종류와 쓰임

생체세라믹스는 생체 내에서 서서히 흡수되면서 조직과 대체되는 생체활성(bioactive) 세라믹스와 흡수되지 않는 조직에 해를 주지 않는 생체비활성(bioinert) 세라믹스가 있다.<sup>2)</sup> 생체활성 세라믹스에는 인산칼슘계

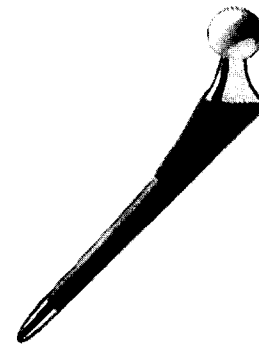
(calcium phosphates) 세라믹스와 생체활성유리(bioactive glass)가 대표적이며, 생체비활성 세라믹스에는 역학적



(a)



(b)



(c)

Fig. 1. 상용 생체세라믹스 (a) HA 뼈충진제, granule(좌)과 block 형태(우), (b) 알루미늄-지르코니아 hip joint 용 head-cup, (c) HA 코팅 티타늄 치과용 임플란트

물성이 우수한 알루미나(alumina;  $Al_2O_3$ )와 지르코니아(zirconia;  $ZrO_2$ )가 있다. 심장판막 코팅으로 쓰이는 카본(carbon)이 있지만, 본 장에서는 경조직용 생체세라믹스에 대해서만 알아본다. Fig. 1은 오늘날 뼈충진재나 치과 및 정형외과용 임플란트로서 상업적으로 널리 이용되는 생체세라믹스들을 보여주고 있다.

### 인산칼슘계 생체재료 (Calcium Phosphates)

인체의 경조직인 치아와 뼈를 구성하는 성분 중 칼슘(Ca)과 인(P)은 무기질의 대부분을 차지하기 때문에 (80-90% 이상), 인산칼슘계 세라믹스는 가장 중요한 경조직용 임플란트 (hard tissue implant) 재료로 인식되고 있다.<sup>3)</sup> 자연계에 존재하는 인산칼슘계 화합물 중 대표적인 것이 수산화아파타이트(hydroxyapatite: HA)이다. 아파타이트라 함은 ( $A_{10}B_6C_2$ )의 특정한 구조를 이루며, A 자리에는 Ca, Mg, Na, K, Sr, Ba 등이, B 자리에는  $PO_4$ ,  $CO_3$ ,  $HPO_4$  등이, C 자리에는 OH, F, Cl 등이 올 수 있다. 수산화아파타이트는 A 자리에 Ca, B 자리에  $PO_4$ , 그리고 C 자리에 OH 이온이 있는 것을 말하며, 정확히 말해 칼슘-수산화아파타이트이다. 결정의 구조는 육방정계(hexagonal)이며, 공간군(space group)은  $P6_3/m$  이다. 인체의 뼈의 인산칼슘 중 90% 이상이 아파타이트 구조를 이루기 때문에, 수산화아파타이트는 인위적으로 합성하여 생체세라믹스로서 가장 널리 이용된다. 순수한 수산화아파타이트는 화학양론(stoichiometry)적으로 칼슘과 인산의 비가 1.667이다. 그러나 인체의 아파타이트는 각 이온의 자리가 다른 이온으로 치환(substitution)되거나 공공(vacancy)으로 비어있는 경우가 많다. 또한, 칼슘의 일부가 비어 있거나 인산 자리를 탄산(carbonate;  $CO_3$ ) 이온이 치환하고 있다. 그리고 조직 부위나 생체 내 환경에 따라 칼슘 이온 대신 마그네슘(Mg) 또는 나트륨(Na) 이온이, 그리고 수산화이온 대신 불화(F)나 염화(Cl) 이온의 일부 치환이 일어난다. 따라서 인체 내에서 뼈를 형성 시 칼슘과 인산은 대부분 이 같은 비화학양론(nonstoichiometry) 조성의 수산화아파타이트로 존재하며, 일부의 삼인산칼슘(tricalcium phosphate; TCP) 또는 비정질(amorphous) 인산칼슘을 구성하기도 한다. 이런 이유로, 인체의 경조직은 Ca/P 비가 1.667 보다는 약간 작은 값을

보인다(에나멜 ~1.62, 뼈 ~1.65).<sup>2)</sup>

수산화아파타이트 분말은 칼슘과 인산의 공침(coprecipitation)이나 고상반응(solid-state reaction)에 의해 쉽게 형성된다. 이러한 분말은 뼈충진재(bone filler)로 이용하거나, 고온에서 열처리하여 작은 결손 부위에 이용한다. 이에 비해 삼인산칼슘이나 사인산칼슘(tetracalcium phosphate; TTCP) 등의 화합물도 이용하는데, 이는 초기 분말을 적절한 합성 조건 (Ca/P 비, 온도, pH 등)에서 만들어, 골시멘트(bone cement) 초기 원료로도 사용된다.

인산칼슘계 세라믹스는 뼈의 주성분으로 이루어졌기 때문에 이온에 의한 세포독성(cytotoxicity)이 없고 조직과의 반응 및 뼈 형성이 뛰어나다. 인산칼슘계 세라믹스는 생체 내에서 시간에 따라 서서히 조직과 대체되기 때문에 세라믹스의 용해도(solubility)의 조절은 매우 중요하다. 수산화아파타이트의 경우 격자의 치환에 따른 조성 과 결정성 정도에 따라 용해도가 다르며, 인산칼슘계 세라믹스의 경우 용해도는 일반적으로 다음과 같이 알려져 있다( $TTCP > \alpha-TCP > \beta-TCP > HA$ ). 고온에서 합성한 수산화아파타이트는 일반적으로 결정성이 높으며 화학양론조성(Ca/P ~1.67)에 가깝지만, 이는 생체의 수산화아파타이트에 비해 용해도가 낮다. 따라서 삼인산칼슘과의 복합화나 이온의 치환을 통해 용해도를 높이고자 하는 노력이 많다.

수산화아파타이트를 포함한 인산칼슘계 세라믹스는 뛰어난 생체적합성을 지니지만, 소결체의 역학적 물성이 인체의 경조직에 비해 낮다(강도~ 50-100 MPa, 파괴인성~0.8-1 MPam<sup>1/2</sup>). 특히 용액 내에서의 균열에 대한 저항성은 매우 낮다. 이러한 역학적 물성의 취약성으로 인해 아직까지 주로 분말(powder)이나 과립(granule) 형태의 충진재로 사용되거나 힘을 받지 않는 작은 결손 부위에 국한되어 사용된다. 따라서 인산칼슘계 세라믹스의 복합화를 통해 역학적 물성을 증진시키고자 많은 노력을 펴하고 있다.

### 생체활성 유리와 유리세라믹스 (Bioactive Glass and Glass Ceramics)

유리 중 실리카(silica;  $SiO_2$ )계와 인산(phosphate;  $P_2O_5$ )계 유리는 대표적인 생체세라믹스로 쓰인다.

실리카계 유리는 Hench 그룹에 의해 1970년 이후 오랫동안 연구가 활발히 진행되어 왔으며, 일정한(상당히 넓은) 유리 조성 범위에서 생체활성(bioactivity)을 지니고 있음이 밝혀졌다.<sup>1)</sup> 생체 내에서 뼈의 성분과 매우 유사한 수산화아파타이트(탄산 이온이 치환된 수산화아파타이트; hydroxycarbonate apatite (HCA))의 형성이 실리카계 유리의 생체활성의 주된 원인으로 알려져 있다. HCA의 형성 메커니즘은 비교적 잘 알려져 있는데, 재료 내 이온 용출 및 주위 이온의 석출 과정에 따른 것이다. 이처럼 새로 형성된 HCA로 인해 실리카계 유리는 세포 특성이 우수하고 조직과 직접적이며 치밀한 결합을 이루게 된다. 생체활성 실리카 유리의 대표적 조성은  $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O}$  그리고  $\text{P}_2\text{O}_5$ 이며,  $\text{CaF}_2$ 가 첨가될 수도 있다. 그러나 실리카계 생체 유리는 역학적 물성이 매우 낮아 수산화아파타이트의 특성과 비슷하다.

이에 기초하여, 유리의 특정 조성을 열처리 공정을 조절하여 일부 결정화를 일으킨 것이 유리세라믹스(glass ceramics)인데, 대표적인 것이 A-W glass ceramic이다. 이는 유리 상 내부에 아파타이트와 Wollastonite ( $\text{CaSiO}_3$ )를 결정화시켜 만들었으며, 유리보다 강도와 인성이 2배 정도 높다(강도 ~100-200 MPa, 파괴인성 ~1.5-2.0 MPam<sup>1/2</sup>). 이 또한 생체 내에서 생체 유리와 마찬가지로 HCA 층을 형성하며, 조직과 치밀한 결합을 이룬다.

인산계 유리는 실리카계 유리에 비해 그 주 성분이 인체의 화학적 조성과 더욱 흡사하며 유리 공정이 비교적 저온에서 이루어진다는 장점이 있다. 그러나 실리카계 유리에 비해 많은 연구가 되지 않았다. 다만 90년대부터 Knowles 그룹 등에서 연구가 활발히 이루어지고 있다.<sup>4)</sup> 대표적인 유리 조성으로는  $\text{P}_2\text{O}_5\text{-CaO-Na}_2\text{O (K}_2\text{O)}$ 이 있으며, 수산화아파타이트나 삼인산칼슘에 비해 용해속도가 높으며, 이 또한 유리의 조성에 의해 쉽고 조절될 수 있다. 최근에는 인산계 유리섬유(glass fiber)의 개발이 이루어지고 있으며, 경조직 뿐 아니라 신경세포나 근섬유 조직에까지 그 응용 범위를 넓혀 가고 있다.

### 알루미나(Alumina)와 지르코니아(Zirconia)

대표적인 비활성 생체세라믹스로 분류되는 알루미나와 지르코니아는 생체 내에서 장시간 노출 시에도 화학

적 변화가 거의 없다. 변화가 있더라도 생체의 자가 조절 기능에 의해 조직에 해를 주지 않기 때문에 조직친화성이 우수하다. 이러한 비활성 생체세라믹스는 조직과의 결합이 화학적 반응에 의한 치밀한 결합이라기보다는 주로 새로운 조직이 표면에 자라오면서 이루어지는 물리적인 결합을 이루며, 결합력도 인산칼슘계나 생체활성유리에 비해 낮다. 그러나 표면의 부식으로 인해 조직 형성에 부정적으로 작용하는 금속 계통에 비해서는 조직 친화성이 훨씬 우수하다. 이는 역학적 물성이 뛰어나다는 장점과 함께 오늘날 정형외과나 치과에서 알루미나와 지르코니아를 힘을 지지하는 부위의 임플란트로서 이용하게 되었다.

알루미나는 지르코니아보다 임플란트용으로 먼저 관심을 얻었다. 높은 내마모성과 강도로 인해 힘을 지지하는 고관절(hip joint)이나 치아의 임플란트로 이용되며, 단결정인 사파이어가 있지만 대부분 고순도 고밀도의 다결정 알루미나이다. 알루미나는 평균 입경이 4 μm 이하이거나 순도가 99.7% 이상일 경우 높은 강도 값(595 MPa)을 가지므로, ISO에서는 4.5 μm 이하의 평균 입경과 99.5% 이상의 순도 및 450 MPa 이상의 강도 값을 가진 알루미나를 임플란트용 허용치로 규정하고 있다. 고관절 헤드-컵으로 알루미나-알루미나를 이용했을 시 기존의 알루미나-UHMPE 보다 내마모성이 우수하다고 알려져 있다.<sup>5)</sup>

알루미나는 뛰어난 내마모성과 경도를 가지지만, 강도와 인성의 취약성으로 임플란트의 크기가 제한된다. 이에 비해 지르코니아는 우수한 강도(>800 MPa)와 파괴인성(7-10 MPam<sup>1/2</sup>)을 지니며, 이로 인해 높은 하중을 지지하는 부위에로의 응용에 뒤늦게 관심을 얻었다. 지르코니아의 뛰어난 파괴인성과 강도는 상전이를 통한 인성 증진 메커니즘(transformation toughening)으로 잘 알려져 있다. 또한 탄성계수(200 GPa)가 알루미나(400 GPa)에 비해 매우 낮다는 장점을 가진다. 하지만 저온에서 서서히 열화 되는 지르코니아의 일반적인 특성으로 생체 내 임플란트로의 이용에 대한 우려도 일부 있다. 그러나 생체 내에서의 지르코니아의 상전이 및 열화에 대한 연구는 아직 초기 단계이며, 동물 및 임상 실험에서의 문제점은 아직까지 보고 되지 않았다.

알루미나의 높은 내마모성과 지르코니아의 탁월한 강도와 인성 및 낮은 탄성계수는 기존의 금속 임플란트 시장을 조금씩 대체하고 있다. 이는 부식되는 금속에 비해 세라믹스 자체가 지닌 우수한 조직 친화성에 기인한다고 볼 수 있다. 최근에는 이 두 세라믹스를 복합화하여 각 단상에 배해 우수한 역학적 물성을 지닌 복합체를 만들고자 하는 노력이 새롭게 진행되고 있다.

### 3. 생체세라믹스의 최근 개발과 연구

지난 15여 년 동안 생체세라믹스에 대한 연구는 선진국을 중심으로 활발히 진행되었으며, 티타늄계 금속과 더불어 세라믹스는 대표적인 경조직용 임플란트로서 자리를 잡게 되었다. 기존에는 인산칼슘계 세라믹스, 생체활성 유리, 그리고 알루미나와 지르코니아가 각기 단일 상으로 많이 이용되었으며, 따라서 재료의 제한된 특성으로 인해 경조직의 일부에만 국한되어 사용될 수밖에 없었다. 특히 인산칼슘계 세라믹스나 생체활성유리는 뛰어난 세포특성에도 불구하고 취약한 역학적 물성 때문에 힘을 받는 부위나, 큰 결함 부위에는 사용되지 못하였다. 반면 생체 비활성 세라믹스인 알루미나와 지르코니아는 역학적 물성이 뛰어나지만 세포적합성이나 조직재생 측면에서 생체활성 물질보다 못한 것이 사실이다. 따라서 최근에는 두 재료간의 복합화에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 또한 세포적합성이 뛰어난 인산칼슘계 세라믹스를 오늘날 일반적으로 이용되는 티타늄 메탈 임플란트에의 코팅 기술은 활발히 진행되고 있다. 그리고 인체의 경조직이 무기질과 유기질의 긴밀한 구조로 이루어진 만큼 생체모방기술에 대한 관심 또한 높다. 이는 세라믹-폴리머 융합체의 연구개발에 박차를 가하고 있으며, 약물이나 생체활성 분자들을 생체세라믹스와의 적용을 통해 뼈 형성을 촉진시키고자 하고 있다. 본 장에서는 이러한 생체세라믹스의 최근 개발과 연구현황에 대해 알아보며, 개발된 생체세라믹스의 세포특성평가에 대해서도 간략히 소개한다.

#### 벌크 소결체

인산칼슘계 세라믹스와 생체활성유리는 조직친화성이

우수하지만 역학적 물성이 매우 낮아 벌크로 이용 시 결합 부위 및 크기에 많은 제약이 따른다. 수산화아파타이트나 유리의 강도와 인성은 50-100 MPa와 0.7-1 MPm<sup>1/2</sup> 정도이며, 유리 세라믹스는 이보다 조금 우수하다. 수산화아파타이트는 초기 분말의 특성이나 소결 조건을 조절하여 강도를 높일 수 있다. 또한 생체활성 세라믹간의 복합화를 통한 강도 증진 효과도 보고 되고 있다. 수산화아파타이트에 소량의 유리가 첨가될 경우 소결 거동이 촉진되며, 강도와 인성이 1.5배 정도 증진된다고 보고하고 있다. 그러나 이러한 방법들에 의한 강도 증진은 한계가 있다. 따라서 수산화아파타이트와 알루미나나 지르코니아와의 복합화는 지난 수년 동안 많이 진행되어 왔다. 그러나 이 복합체는 고온의 소결 공정 중 아파타이트 상이 분해 반응을 일으켜, 치밀한 소결체를 얻기 어려우며, 역학적 물성 증진을 크게 기대할 수 없었다. 이를 극복하고자 본 연구실에서는 지르코니아 분말에 코팅을 하여 분해 반응을 억제 시키거나,<sup>6)</sup> 수산화아파타이트를 불화이온으로 치환함으로써 열적 안정상인 불-수산화아파타이트를 통해 알루미나나 지르코니아와 안정하고 치밀한 복합체를 제조한 바 있다.<sup>7)</sup>

역학적 물성 증진과 더불어 수산화아파타이트의 화학적 성질을 조절하는 기술이 시도되고 있다. 아파타이트 격자에 탄산 이온, 불화 이온, 마그네슘 이온, 스트론튬 이온 등을 일부 치환하여 세포 활성 및 뼈 형성을 촉진시키고자 하는 연구가 체계적으로 진행되고 있다. 또한 순수한 수산화아파타이트보다 삼인산칼슘과의 복합화가 세포 반응 및 뼈 형성을 촉진시킨다는 연구는 많이 진행되었으며,<sup>8)</sup> 현재 그 원인에 대한 정확한 규명이 필요한 단계이다.

현재까지 생체활성-활성 및 생체활성-비활성 세라믹스간의 복합화에 대한 시스템적 연구는 많이 이루어졌지만, 세포 및 조직 적합성 실험이나 생체 내 역학적 물성들의 평가는 아직 체계적이지 못한 실정이다.

#### 다공성 지지체 (Porous Scaffold)

생체 재료를 다공체로서 사용하고자 함은 다공체의 기공들을 통해 원활한 혈액 순환과 세포의 공급이 이루어져 치밀한 소결체에 비해 초기 세포 반응 및 이후 조직

의 생성을 월등히 촉진시키기 때문이다. 다공체의 제조는 인체의 뼈의 구조를 이해함으로써 가능하다. 인체의 뼈는 인산칼슘계 무기질 (대부분 수산화아파타이트)이 부피비로 50% 무게비로 70% 정도며 나머지 부분은 유기물 (대부분이 콜라겐 섬유; collagen fibers)로 이루어져 있다. 또한 그 위치에 따라 치밀하게 이루어진 것(cortical bone)와 자체적으로 많은 기공을 지닌 뼈(cancellous bone)가 있다. 치밀한 뼈의 경우는 osteon 또는 Harvesian system 이라는 혈액 순환에 기여하는 유기질 부분이 한 방향으로 원기둥을 이루며 이를 수산화아파타이트가 둘러싸고 있는 형태이다. Osteon의 크기는 190-230  $\mu\text{m}$  정도 되며 이들 또한 서로 연결되어 있어 혈액을 원활히 공급한다. 다공성 뼈는 osteon이 차지하지 않고 기공으로 비어 있는데, 치밀한 뼈와는 달리 기공의 크기는 500-600  $\mu\text{m}$  정도로 훨씬 크고 기공 분포도 방향성이 드물고 비정형 (보통 둥근형)이다. 이를 수산화아파타이트가 3차원적으로 프레임을 형성하고 있다. 따라서 다공체 생체세라믹스를 구상 시 기공은 막힘이 없이 3차원으로 연결되어 있어야 하며, 기공의 크기는 혈액의 순환을 위해 150-200  $\mu\text{m}$  이상이 좋다고 알려져 있다.<sup>9)</sup>

세라믹 다공체는 기존에는 산호(coralline)나 소뼈(bovine)를 화학적 열적으로 처리하여 만들어 왔지만,<sup>10)</sup> 오늘날 폭발적 수요나 생물학적 의학적 문제점 때문에, 인위적으로 합성하고자 많은 시도가 있으며, 다공체 합성을 위한 제조 기술 또한 다양화되고 있다. 조성은 수산화아파타이트와 삼인산칼슘이 대표적이며, 스폰지 복제(sponge replication)법, 폴리머 비드(polymer bead)법, 젤 캐스팅(gel casting)법, 그리고 공출(coextrusion)법 등으로 만들고 있다.<sup>11-13)</sup>

스폰지 복제법은 일정한 다공성 구조의 폴리우레탄에 세라믹 슬러리를 함침시켜 소결 후 스폰지를 태워버린 후 그 모양을 복제하는 방법으로 가장 널리 이용된다. 복제 회수를 조절하여 다양한 기공량을 지니며 (60-90%) 기공 크기가 200 또는 500  $\mu\text{m}$  정도의 개기공 다공체를 얻을 수 있다.<sup>11)</sup> 폴리머 비드 법은 300-500  $\mu\text{m}$  크기의 폴리머 입자들을 3차원으로 연결한 후 세라믹 슬러리를 함침시키고 폴리머를 태운 후 소결하는 방법인데, 스폰지 복제법에 비해 높은 강도 값을 얻을 수 있다. 젤 캐스팅

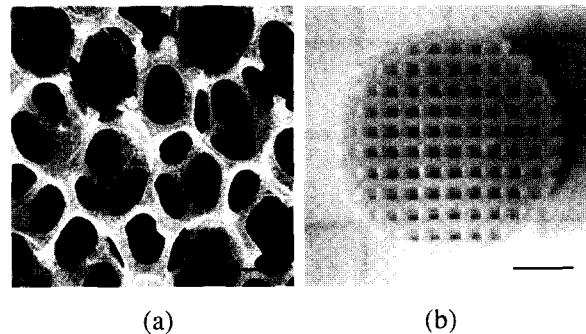


Fig. 2. 생체세라믹스 다공체 사진: (a) 스폰지법으로 제조된 HA 코팅-지르코니아 (기공률 90%) bar = 500  $\mu\text{m}$ , (b) 공출법으로 제조된 HA (기공률 50%). Bar = 5 mm.

법은 초기 원료로 수산화아파타이트 솔을 제조하여 캐스팅 후 젤화 및 기포발생을 통해 다공체를 얻는 방법이다.<sup>12)</sup> 이들은 공정이 비교적 간단하나, 기공률이 낮을 경우 일부 기공의 막힘이 일어난다. 공출법은 Halloran 그룹 등에 의해 많이 연구되었다.<sup>13)</sup> Thermoplastic 성질을 지닌 세라믹 블록을 이용해 프레임 부분과 카본 블록의 기공 부분을 만들고 반복된 압출을 통해 기공 크기를 제어하여, 카본블록을 태워 버림으로써 다공체를 얻는다. 이 방법은 기존의 방법을 통해 얻은 것보다 기공 모양이나 크기의 제어가 용이하며, 낮은 기공률의 다공체를 개기공으로 만들 수 있다.

수산화아파타이트와 삼인산칼슘으로 만든 세라믹 다공체는 기공률이 70% 이하의 경우라면 손으로 다룰 수 있을 정도의 강도를 가지며, 이 경우에도 강도 값이 벌크에 비해 매우 낮기 때문에 힘을 지지하는 부위에는 쓰일 수가 없다. 본 연구실에서는 지르코니아 다공체 위에 수산화아파타이트를 코팅을 하는 방법을 이용하여 순수한 아파타이트 다공체에 비해 약 7배 높은 압축강도와, 높은 기공률 (90%)을 지닌 다공체를 제조한 바 있다.<sup>14,15)</sup> 이 재료는 뛰어난 세포 반응을 보였으며 동물실험에서의 조직 유도반응도 모두 우수함을 보임으로서 힘을 받는 결손 부위에 사용될 가능성을 제시하였다. Fig. 2에는 이러한 방법들에 의해 본 연구실에서 제조된 세라믹 다공체의 사진을 나타내었다.

### 코팅 재료

생체세라믹스 특히 인산칼슘계 세라믹스를 코팅하고

자 하는 기술은 지난 수년간 많은 진보를 이루었다. 인산 칼슘계 세라믹스는 뛰어난 세포 및 조직 적합성에도 불구하고 취약한 역학적 물성으로 인해 오랫동안 그 쓰임에 제한을 받았다. 하지만 힘을 받는 부위에서는 코팅 층으로서 오늘날 가장 많이 이용되고 있다. 오랫동안 정형외과나 치과의 임플란트로서 사용된 티타늄계 금속 (Ti, Ti-alloy) 임플란트는 표면을 수산화아파타이트로 코팅 처리함으로써 많은 진보를 이루었다. 코팅 기술 중 가장 대표적인 것으로는 플라즈마 스프레이 (Plasma-spraying) 법이 있다.<sup>16)</sup> 이는 고온의 플라즈마로 세라믹을 녹여서 금속 기판에 붙이는 기술로서, 가장 오랫동안 연구가 이루어졌으며, 상용화되고 있지만, 개선되어야 할 여지는 많다. 특히 두꺼운 코팅 층 (50-200  $\mu\text{m}$ )과 기공으로 인해 코팅 강도와 접착력이 낮으며, 결정성 및 결정상들의 조절이 쉽지 않다. 근래에는 열처리를 통해 결정성을 증진시키기도 하며, 티타니아나 지르코니아 같은 상을 첨가하여 코팅 층 강도를 증진시키기도 한다.

최근에 금속 표면에 두께가 얇은 박막을 입히는 기술들이 개발되고 있다. 대표적으로 이온빔 (ion beam), 전자빔 (electron beam), 마그네트론 (magnetron), 화학기상 (chemical vapor) 등을 이용한 진공 증착법, 솔-젤 (sol-gel) 법, 생체모방 (biomimetic) 법, 그리고 마이크로아크산화 (micro arc oxidation) 법 등이 있다.<sup>17-20)</sup> 이러한 많은 기술들은 주로 기존의 전자기나 광학 재료 분야의 코팅 기술을 응용한 것으로, 각 코팅 방법은 공정 측면이나 코팅 특성에 따라 장단점을 지니고 있다. 진공 증착 방법은 이온이나 전자 등을 방사하여, 직·간접적으로 타겟 물질의 조성을 원자나 이온 형태로 금속 기판에 붙이는 기술로서, 이후 열처리 공정을 통해 코팅 특성 (결정성, 접착력, 용해특성)을 개선할 수 있다.<sup>17)</sup> 이러한 진공 증착법은 증착 조건을 통해 코팅 층의 두께 제어가 용이하며, 코팅 층이 매우 치밀하지만, 장비의 가격이 비싸다는 단점이 있다. 솔-젤 법은 칼슘과 인산의 초기원료를 사용해 솔을 만들고 젤화 (gelation) 과정을 거친 후 spinning 또는 dipping 후 열처리를 통해 수산화아파타이트를 결정화시키는 기술이다.<sup>18)</sup> 치밀하고 얇은 코팅 층을 얻으며, 코팅법이 용이하고, 비용이 절감되지만, 솔과 젤의 특성을 조절하기가 힘들다는 문제점이 있다. 생체모방법은 생체

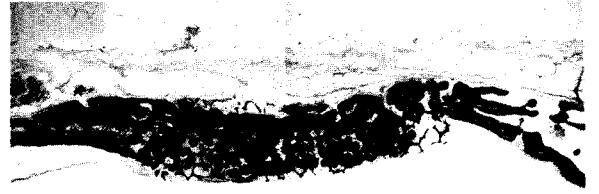


Fig. 3. 스폰지법으로 제조된 HA코팅-지르코니아 다공체의 토끼 두개골 이식 12주 후 조직사진. 기공들이 새로 형성된 뼈로 잘 채워짐을 보여주고 있다.

모방용액 (Simulated Body Fluid; SBF) 내에서 표면처리된 티타늄 위에 이온 침착을 통한 수산화아파타이트 막을 형성시키는 기술인데, 열처리 공정 없이 저온에서 이루어진다는 장점이 있지만, 코팅 층의 접착력이 매우 낮다.<sup>19)</sup> 이와 더불어 티타늄 표면에 티타니아 (titania;  $\text{TiO}_2$ )를 형성하기 위한 최근의 대표적 방법으로 쓰이는 것이 마이크로아크산화법인데, 이는 초기 용액 내에서 높은 전장 하에서 국부적인 마이크로아크로 인해 다공성의 티타니아 산화막을 형성시킬 수 있으며, 특히 표면 거칠기나 물리적 특성을 제어할 수 있다.<sup>20)</sup>

아직까지 티타늄계 금속은 임플란트 시장에서 상당한 자리를 차지하고 있다. 기존의 샌드 블라스팅 (sand blasting)과 에치드 에칭 (acid etching)을 통한 티타늄의 물리적 특성 변화 (표면 거칠기나 형상)를 넘어서 화학적 특성 조절을 위한 수산화아파타이트 박막 코팅은 티타늄 표면 제어 기술의 중요한 분야이다. 이 때 티타늄과 코팅 층의 접착력 또는 코팅 층의 강도는 매우 중요하다. 또한 코팅 층의 화학적 특성은 초기 세포 반응 및 나아가 임플란트의 조직 적합성을 좌우 할 수 있으므로 티타늄의 표면 제어 기술은 매우 중요하다. Fig. 4는 본 연구실에서 티타늄 임플란트 표면을 티타니아 및 수산화아파타이트 박막으로 처리한 사진을 나타내었다.

### 폴리머/생체활성분자 융합화

인체의 뼈는 콜라겐 섬유의 유기질에 수산화아파타이트 나노 결정의 무기질이 긴밀하게 배열된 독특한 구조적 특성을 지니며, 이에 따라 역학적 물성 또한 생체세라믹스와는 차이가 많이 난다. 따라서 세라믹과 폴리머의 융합화 및 생체모방 기술은 궁극적인 목표가 될 수 있다. 특히 세라믹스는 탄성계수가 매우 높기 때문에 폴리머

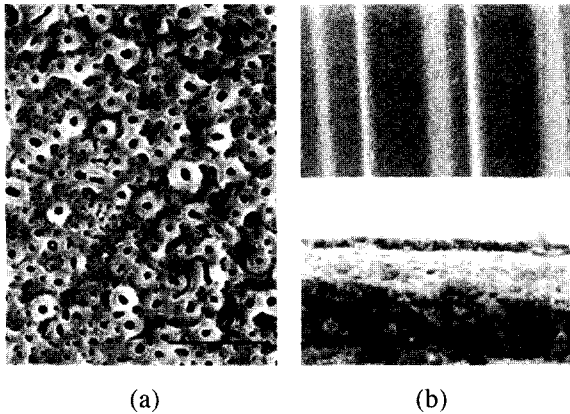


Fig. 4. 티타늄 위의 생체세라믹스 박막 코팅 사진: (a) 마이크로산화법, Bar = 20  $\mu\text{m}$ , (b) 솔-젤법, Bar = 200  $\mu\text{m}$  (위), 10  $\mu\text{m}$  (아래).

와의 융합을 통해 뼈와 유사한 탄성계수를 만들 수 있다. 일차적으로 수산화아파타이트와 삼인산칼슘 등의 세라믹 분말과 폴리에틸렌이나 폴리에스테르계 등 합성 폴리머와의 복합화는 Bonfield 등에 의해 오래 전부터 관심을 가졌다.<sup>21)</sup> 세라믹 분말을 폴리머 용액과 혼합하여 폴리머의 성질을 고려한 비교적 낮은 온도에서 복합체를 합성하며, 세라믹과 폴리머의 양 및 폴리머의 종류에 따라 역학적 화학적 특성이 조절되며, 적절한 융합에 의해 뼈와 유사한 탄성계수를 얻을 수 있다. 그러나 수산화아파타이트 분말 크기 및 섞임 문제 등이 앞으로 풀어야 할 과제이다.

나아가서 생체 내에서의 뼈의 형성 과정과 비슷한 조건을 통해 뼈의 구조와 유사한 생체 복합체를 만들고자 하는 생체모방기술은 오래전부터 많은 관심을 가졌다. 자연 유기물인 콜라겐 섬유에 수산화아파타이트 결정을 침착시켜서 만든 나노복합체는 그 중 하나이다.<sup>22)</sup> 이렇게 만들어진 수산화아파타이트-콜라겐 복합체는 아파타이트 결정구조가 수 나노미터 크기이며, 국부적으로 뼈의 형성을 모방한 구조이지만, 벌크의 미세구조나 역학적 물성은 뼈의 특성에 많이 미치지 못한다. 콜라겐 섬유의 배열이나 아파타이트 결정 형성 조건 제어 등 풀어야 할 과제는 아직까지 많이 남아 있다. 현재까지 뼈의 형성 과정에 대한 정확한 모델이나 해답이 없는 상태이지만, 뼈의 생체모방기술은 그러한 메카니즘의 규명을 통해 앞으로 추구해야 할 궁극적 과제 중 하나라 하겠다.

특히 생체재료가 지닌 장점들은 재료 내에 특정한 약물(drug)이나 생체활성분자(bioactive molecules)를 함유하여 적절한 양을 체내에서 방출(release)시킬 수 있다면 극대화될 수 있다.<sup>23)</sup> 기존의 시스템적(systematic) 약물 전달체계(Drug Delivery System; DDS)에 비해 임플란트를 통한 국부적(local)인 약물전달체계 기술은 극히 최근의 일이며, 생체폴리머 분야에서 많이 활용되고 있다. 이는 약물의 형태가 결국 유기물의 거대 분자이기 때문에 폴리머와 한 맥락에서 쉽게 융합될 수 있으며, 또한 폴리머의 합성이나 가공이 저온에서 이루어지므로 약물을 함유시키기에 세라믹보다 훨씬 용이하기 때문이다. 하지만 인체의 뼈를 형성하고 손상된 부위를 치유하는 데 중추적인 역할을 하는 단백질인 Bone Morphogenetic Protein(BMP)이나 뼈 성장 인자(growth factor) 등이 밝혀지고, 기능성 펩타이드(peptide)가 개발됨으로서, 이들을 생체세라믹스와 결부시키기 위한 연구와 개발은 최근 활발히 진행되고 있다. 또한 이러한 약물들은 세라믹에 폴리머를 융합함으로써 보다 많은 응용 가능성을 기대해 볼 수 있다.

#### 세포특성평가 기술 (In vitro cell assay)

개발된 생체 재료가 궁극적으로 이용되기까지는 세포 반응을 통한 in vitro, 동물 체내의 in vivo, 그리고 인체 내의 임상실험을 거쳐 그 재료의 세포 및 조직 적합성을 인정받아야 한다. In vitro 세포특성평가는 동물실험을 하기 전 실험실에서 수행할 수 있는 가장 기본적인 일차적인 생체특성평가 방법이다. 오늘날 in vitro 특성 평가는 동물에 대한 규제가 심한 선진국에서는 그 중대성이 매우 크다. In vitro 특성을 통해 재료의 in vivo 특성을 직접적으로 평가 해석하기에는 아직 이르며, in vitro 평가가 필수적이지는 않지만, 오늘날 생체재료가 급속도로 발전함에 따라 그 중요성은 계속 증대되고 있으며, 일부에서는 많은 발전을 이루었다. 여기에서는 개발된 생체세라믹스의 in vitro 특성 평가를 위해 현재 이루어지고 있는 몇 가지 방법들에 대해 간략히 소개하고자 한다.

생체세라믹스는 경조직용 임플란트로서 가장 많이 쓰이므로 뼈의 형성에 관여하는 세포로서 골모세포(osteoblast) 또는 유사골모세포(osteoblast-like cell)를

사용한다. 골모세포는 인체의 경조직에서 추출한 미분화 단계의 뼈형성 세포이기 때문에, 비교적 *in vivo* 상태의 세포 증식 및 분화 과정과 많이 유사하지만, 정제가 필요하며, 추출 부위나 세포 상태에 따라 실험 오차가 매우 심하다. 따라서 특성이 비교적 잘 알려진 상업적으로 시판되는 유사골모세포를 많이 사용한다. 대표적인 것이 human osteosarcoma 로 MG63와 HOS TE85, 그리고 쥐의 osteoblast인 MC3T3가 있다. 이러한 유사골모세포는 미분화된 골모세포와는 차이가 있지만, 그 세포가 지닌 많은 특성들을 지니고 있으며, 세포의 증식이나 중요한 세포 분화 지표를 발현하며, *in vitro* 상에서 재현성이 우수하다.

이러한 세포들의 재료 표면에서의 부착(attachment)과 증식(proliferation), 그리고 이 후 분화(differentiation) 단계에 대한 지표로서 다양한 방법들이 이용되고 있다. 골모세포는 부착이 필수적인 세포이므로 초기 세포의 부착은 이후 세포 증식과 분화에 많은 영향을 준다. 부착 세포 수는 세포 배양액 (culture medium) 내에서 수 시간 내 재료 표면에 부착한 세포 수를 직·간접적으로 정량화 한다. 세포의 증식 단계에서는 부착한 세포가 성장하고 분열하여 세포 수가 증가하는데, 활성 세포 수를 hemocytometer로 직접 세기도 하고, 세포의 미토콘드리아 내의 DNA 활성도를 간접적으로 측정하기도 하며 (MTT 법), 그리고  $[^3\text{H}]$ 의 DNA에의 incorporation의 통해 세포 내에서 새로 합성된 DNA의 양을 측정하기도 한다. 모두 세포 주기에 따른 세포의 증식률을 반영하는 지표로서 사용된다. 특히 Flow cytometry 법을 통해 세포 주기의 각 단계를 깊이 있게 분석하고 해석하는데 이용하기도 한다. 세포의 분화 단계에 대한 이해는 보다 복잡하고 이를 위해 훨씬 다양한 지표가 사용된다. 세포는 증식 후 일반적으로 분화 단계를 거치는데 이는 생체 조직을 형성하는 암시로서 그 조직의 형성에 필요한 특정한 단백질을 발현한다. 이는 DNA  $\rightarrow$  RNA  $\rightarrow$  단백질 합성(synthesis) 및 분비(secretion)라는 세포 내외의 총체적 흐름 속에서 이해되어야 한다. 최종적으로 발현된 단백질이나 그의 발현을 의미하는 특이 효소들을 정량화 하거나, RNA 단계를 이용해 유전자 발현을 통한 해석을 할 수도 있다. 골모세포는 분화 단계에서 alkaline

phosphatase (ALP), osteopontin (OP), osteocalcin (OC), collagen type I 등 뼈의 형성과 직접적으로 관계된 단백질들을 발현한다. 이러한 단백질은 항원-항체 반응이나 생화학적 효소 반응을 통해 정성적 정량적으로 알 수 있다. 역전사중합효소연쇄반응(RT-PCR) 기술을 이용해 분화 단계의 세포의 RNA를 추출하여 발현될 단백질을 간접적으로 이해할 수 있는 기술은 소량의 유전자라도 기하급수적으로 증폭시켜 그 발현을 볼 수 있다는 점에서 큰 이점이 있다. 또한 DNA 칩을 이용한 gene array 방법은 유전자를 이용한 생체재료의 특성을 평가하는 최신 기술로서 활용될 수 있으며, 시간과 노력을 많이 덜어 주리라 기대된다.

오늘날 이러한 세포특성평가 기술들은 생명공학의 발달로 인한 세포생물학(cell biology)이나 생화학(biochemistry) 분야의 성장과 직접적으로 관련이 있으며, 올바른 평가를 위해 재료 뿐 아니라 이들에 대한 지식 또한 필요로 하고 있다. *In vitro* 세포실험은 동물실험이나 임상실험에 앞서 재료와 세포의 관계에 관한 많은 지표를 주지만, 생체적합성을 직접적으로 연관시키기에는 아직까지 어려움이 많이 남아 있다. 고려할 것 중 하나는 개발된 생체세라믹스의 경우 대부분은 실제 응용 시나 사용 임플란트이거나 다공체로서 형상이 복잡할 수 있다. 그러나 아직까지 *in vitro* 세포 특성 평가는 2차원적인 평면에서만 시행되고 있기에 실제 *in vivo* 상의 3차원 상황과는 많은 차이가 있을 것이다. 따라서 최근 *in vitro* 세포 특성 평가 기술도 그러한 3차원 상황과 유사한 모델에서 진행하고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 이러한 3차원 *in vitro* 기술은 개발된 생체재료와 세포를 체외 (ex vivo)에서 융합하여 이식하는 조직공학의 발달과 더불어 새롭게 인식되고 있다.

#### 4. 결론과 전망

생체재료로서 세라믹스가 궁극적으로 추구해야 하는 것이 최적의 생체적합성이라면, 이는 분명 세포나 조직과의 친화성 뿐 아니라 생체 내에서 필요한 역학적 기능도 적절히 수행해야 한다. 오늘날까지 연구된 생체활성 세라믹스인 인산칼슘계와 생체유리, 그리고 비활성인 알루미늄



나와 지르코니아는 기존의 금속이 차지한 경조직 임플란트 시장을 조금씩 대체하고 있다. 특히 인산칼슘계 세라믹스와 생체유리의 뛰어난 세포 및 조직 적합성과 알루미나와 지르코니아의 우수한 역학적 물성을 조화롭게 이용한다면 경조직 분야에서 보다 넓은 응용을 가능하게 할 것이다. 또한 인체 뼈의 구조가 유기질과 무기질의 특이적 조화와 결합으로 이루어져 뛰어난 생체적 역학적 특성을 구비한 것을 본다면 생체세라믹스는 분명 유기물과의 융합을 통해 많은 한계가 극복될 수 있다. 이처럼 개발된 재료의 생체적합성에 대한 평가와 이해는 생체세라믹스 분야 또는 재료 분야에 국한될 수 없으며, 생물학이나 의학 분야에 대한 이해와 긴밀한 협조를 통해 추구되어야 할 것이다.

**참고문헌**

1. The Williams Dictionary of Biomaterials, D. F. Williams, Liverpool University Press (1999).
2. L. L. Hench, "Bioceramics", *J. Am. Ceram. Soc.*, **81** [7] 1705-33 (1998).
3. R. Z. LeGeros, "Materials for Bone Repair, Augmentation and Implant Coatings," in Proceedings of the International Seminar of Orthopedic Research, 1990.
4. J. C. Knowles, "Phosphate Based Glasses for Biomedical Applications," *J. Mater. Chem.*, **13** [10] 2395-401 (2003).
5. S. F. Hulbert, The Use of Alumina and Zirconia in Surgical Implants, edited by L. L. Hench and J. Wilson, pp. 25-40, in An Introduction to Bioceramics, World Scientific, 1993.
6. Y.-M. Kong, S. Kim, H.-E. Kim, and I.-S. Lee, "Reinforcement of Hydroxyapatite Bioceramics by Addition of ZrO<sub>2</sub> Coated with Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>," *J. Am. Ceram. Soc.*, **82** [11] 2963-68 (1999).
7. H.-W. Kim, Y.-J. Noh, Y.-H. Koh, H.-E. Kim, and H.-M. Kim, "Effect of CaF<sub>2</sub> on Densification and Properties of Hydroxyapatite-Zirconia Composites for Biomedical Applications," *Biomaterials*, **23** 4113-21 (2002).
8. E. B. Nery, R. Z. LeGeros, K. L. Lynch, and K. Lee, "Tissue Response to Biphasic Calcium Phosphate Ceramic with Different Ratios of HA/ $\beta$ -TCP in Periodontal Osseous Defects," *Periodontol.*, **63** 729-35 (1992).

9. J. J. Klawitter, and S. F. Hulbert, "Application of Porous Ceramics for The Attachment of Load Bearing Orthopedic Applications," *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2** 161 (1971).
10. D. M. Roy, and S. K. Linnehan, "Hydroxyapatite Formed from Coral Skeletal Carbonated by Hydrothermal Exchange," *Nature*, **247** 220-22 (1974).
11. S.-H. Kwon, Y.-K. Jeon, S.-H. Hong, I.-S. Lee, H.-E. Kim, and Y. Y. Yeon, "Calcium Phosphate Bioceramics with Various Porosities and Dissolution Rates," *J. Am. Ceram. Soc.*, **85** [12] 3129-31 (2002).
12. P. Sepulveda, F. S. Ortega, M. D. M. Innocentini, and V. C. Pandolfelli, "Properties of Highly Porous Hydroxyapatite Obtained by the Gelcasting of Foams," *J. Am. Ceram. Soc.*, **83** [12] 3021-24 (2000).
13. Y. H. Koh, H.-W. Kim, H.-E. Kim, and J. W. Halloran, "Fabrication of Macrochannelled-Hydroxyapatite Bioceramic by Coextrusion Process," *J. Am. Ceram. Soc.*, **85** [10] 2578-80 (2002).
14. H.-W. Kim, S.-Y. Lee, C.-J. Bae, Y.-J. Noh, H.-E. Kim, H.-M. Kim, and J. S. Ko, "Porous ZrO<sub>2</sub> Scaffold Coated with Hydroxyapatite with Fluorapatite Intermediate Layer," *Biomaterials*, **24** 3277-84 (2003).
15. H.-W. Kim, H.-E. Kim, V. Salih, and J. C. Knowles, "Dissolution Control and Cellular Responses of Calcium Phosphates Coatings on Zirconia Scaffolds," *J. Biomed. Mater. Res.*, **68A** [3] 522-30 (2004).
16. K. de Groot, R. G. T. Geesink, C. P. A. T. Klein, and P. Serekian, "Plasma Sprayed Coatings of Hydroxyapatite," *J. Biomed. Mater. Res.*, **21** 1375-87 (1987).
17. I.-S. Lee, D.-H. Kim, H.-E. Kim, Y.-C. Jung, and C.-H. Han, "Biological Performance of Calcium Phosphate films Formed on CP Ti by Electron-Beam Evaporation," *Biomaterials*, **23** 609-15 (2002).
18. T. Kokubo, F. Miyaji, H. M. Kim, and T. Nakamura, "Spontaneous Formation of Bonelike Apatite Layer on Chemically Treated Titanium Metals," *J. Am. Ceram. Soc.*, **79** 1127-29 (1996).
19. H.-W. Kim, H.-E. Kim, and J. C. Knowles, "Functional Coating of Fluor-Hydroxyapatite Sol-Gel Films on Ti Substrate for Hard Tissue Implants," *Biomaterials* (in press).
20. L.-H. Li, Y.-M. Kong, H.-W. Kim, Y.-J. Noh, Y.-W. Kim, H.-E. Kim, and S.-J. Heo, "Improved Biological Performance of Ti Implants due to Surface Modification by Micro-Arc Oxidation," *Biomaterials*, **25** [14] 2867-75 (2004).
21. W. Bonfield, "Hydroxyapatite Reinforced Polyethylene As an Analogous Material for Bone Replacement,"

*Ann. NY Acad. Sci.*, **523** 173-77 (1988).

22. S. Nann, and G. A. Ozin, "Synthesis of Inorganic Materials with Complex Form," *Nature*, **365** 499-505 (1996).

23. G. A. Rodan, and T. J. Martin, "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," *Science*, **289** 1508-14 (2000).



**김 해 원**

- 1997년 서울대학교 무기재료공학과 학사
- 1999년 서울대학교 재료공학부 석사
- 2002년 서울대학교 재료공학부 박사
- 2000년 미국 표준과학연구소(NIST) 초빙 연구원
- 2003년 영국 런던대학 Eastman Dental ~현재 Institute 연구원



**김 현 이**

- 1981년 서울대학교 무기재료공학과 학사
- 1987년 Ohio State Univ. Ceramic Engineering 박사
- 1987년 Oak Ridge National Lab. 선임연구원
- 1991년 서울대학교 재료공학부 교수, ~현재 부교수, 조교수