

표면 생체활성 복합재료의 개발과 응용

조성백, 김상배
한국지질자원연구원 자원활용소재연구부
sbcho@kigam.re.kr

1. 서 론

통계청이 내놓은 “한국의 인구현황” 보고서에 의하면 2002년 7월 현재 65 이상의 노령 인구는 3백37만 1천명으로 총인구(4천7백27만명)의 7.1%를 차지한 것으로 나타났다. 유엔은 전체 인구 중 65세 이상의 노령자의 비율이 7%를 넘게 되면 고령화 사회, 14%를 넘으면 고령사회, 20% 이상은 초고령 사회로 분류하고 있다. 통계청은 평균수명의 증가 및 출산율의 감소 등으로 인하여 우리나라의 인구 노령화가 빨라져 2022년에는 노령인구가 전체의 14.3%를 기록하며 고령사회에, 2032년에는 20%를 넘어 초고령 사회에 진입할 것으로 전망했다. 고령화 사회의 진전에 따른 골다공증 등과 같은 뼈 조직에 관한 각종 질병이나, 자동차의 증가 등에 따른 사고로 인해 뼈 조직의 손상을 입는 경우가 증가하고 있다. 우리 몸은 자기수복능력을 가지고 있으므로 그 손상이 비교적 적은 경우는 휴식을 취하거나 영양보급 등으로 그 기능을 회복할 수 있다. 손상된 부위가 좀 더 큰 경우에도 의약품이나 방사선, 열 등의 도움을 받으면 기능을 다시 회복할 수 있는 경우도 많다. 하지만, 손상된 정도가 어느 한계를 넘어서면 자기 스스로 회복할 수 없게 되고, 그대로 방치하게 되면 다른 기능까지도 잃어버리게 된다. 따라서 이러한 경우에는 손상된 부위를 절개하여 다른 물질로 바꿔 넣지 않으면 안 된다. 다른 물질로서 제일 먼저 생각할 수 있는 것이 환자 본인의 다른 부위에 있는 같은 종류의 조직을 이식하는 자가골 이식(autograft)이지만, 모든 부분은 필요에 따라 필요한 만큼만 만들어져 있으므로 이것을 이용할 수 있는 경우는 그리 많지 않다. 다음으로 생각할 수 있는 것이 다른 사람으로부터 같은 종류의 조

직을 제공받아 이식하는 동종골 이식(homograft)인데 제공자를 찾기가 그리 쉽지 않다. 더욱이 제공받은 조직이나 기관이 다른 사람의 체내에서 거절반응을 극복하고 장기에 걸쳐 기능을 다하는 확률은 그리 높지 않다. 이러한 자가골 이식 혹은 동종골 이식의 문제점을 극복하기 위해 제3의 후보물질로서 여러 가지 인공재료를 사용하는 타종골 이식(allograft)이 대두되었으며 이를 위해 사용하는 재료를 인공재료(artificial material)라 칭하고 있다.

손상된 생체 뼈의 기능을 수복하기 위해 사용되는 인공재료는 일반적으로 생체불활성(Bioinert) 재료, 생체활성 재료(Bioactive) 재료 및 생체흡수성(Bioresorbable) 재료 등으로 크게 나눌 수 있다. 생체불활성 재료는 골결손 부위에서 화학적으로 안정하며 이물질 반응에 의한 섬유성 피막의 형성이 아주 얇다. 이에 비해 생체활성 재료는 이물질 반응을 일으키지 않고 생체 뼈와 화학적으로 직접 결합하는 특이한 생리학적 활성을 나타낸다. 생체흡수성 재료는 장기간 매입 후에 골결손 부위에서 분해·흡수되는 특성을 나타낸다. 본 고에서는 손상된 뼈 조직의 기능을 수복하기 위해 사용되는 여러 가지 인공재료 중에서 표면의 생체활성을 이용한 유기무기 복합재료의 응용 및 현황에 대해 알아보려고 하였다.

2. 생체활성 복합재료의 개발 배경

생체의 기능을 수복 또는 지원하기 위해 사용하는 것을 목적으로 신체의 표면이나 내부의 조직, 혹은 체액과 접촉하여 사용되고 있는 인공재료 즉, 생체재료(Biomaterials)로서 각종 금속재료를 시작으로 유기고분자 및 여러 가지 성분의 세라믹스 재료 등이 사용되고

있다. 소결 알루미나(Al_2O_3)나 지르코니아(ZrO_2)와 같은 세라믹스, 인공관절을 고정시키기 위해 골 시멘트로 사용되는 PMMA 등과 같은 유기고분자, 골절부위를 고정하기 위해 사용되는 티탄금속 등을 생체 내에 매입하면 두터운 섬유성 피막이 그 주변을 둘러싸서 주위의 뼈로부터 격리시키려 하므로, 인공재료를 장기간 뼈에 확실하게 고정하는 점에서는 바람직하지 못하다. 그러나 이와 반대로 일부 무기물질 중에는 체내에 매입하였을 시 섬유성의 피막을 만들지 않고 주위의 뼈와 직접 강하게 결합하는 특성을 나타내 생체활성 물질이라 불리고 있다.

생체활성 물질로 최초로 개발된 재료는 1970년대 초 미국의 Hench 등에 의해 보고된 $Na_2O-CaO-SiO_2-P_2O_5$ 계 유리로서¹⁾ 그 대표적인 조성은 Na_2O 24.5, CaO 24.5, SiO_2 45, P_2O_5 6mass%이며 Bioglass®로서 잘 알려져 있다. Bioglass®는 연조직과도 결합할 정도로 높은 생체활성을 보이기 때문에 중이의 이소골, 악안면지치 매입재, 및 치주병으로 손상된 뼈조직을 수복에 사용되는 사용법(Perioglass®) 등으로 실용화되어 있다. 그러나 이 Bioglass®는 보통 유리 정도의 기계적 강도를 보이기 때문에 하중이 거리는 부위에는 사용할 수 없다. 1973년 Bromer 등은 Bioglass®타입의 유리에 알칼리 함유량을 줄이고 가열처리를 행하여 유리 속에 아파타이트를 석출시킨 결정화 유리 Ceravital®을 개발하였다.²⁾ Ceravital®의 생체활성은 Bioglass®보다는 다소 낮지만 기계적 강도가 증가되어 그 곡강도는 최대 150MPa을 보이고 있다. 그렇지만 사람의 피질골의 곡강도인 160MPa 정도에는 아직 미치지 못하였다. 1982년 Kokubo 등은 유리를 결정화시킴으로써 유리 속에 산소-불소아파타이트($Ca_{10}(PO_4)_6(O,F)_2$)와 β -wollastonite($CaO \cdot SiO_2$)를 석출시킨 결정화 유리 A-W를 개발하였다.³⁾ 이 결정화 유리 A-W는 MgO 4.6, CaO 44.7, SiO_2 34, P_2O_5 16.2 CaF_2 0.5 mass% 조성의 유리를 미분쇄하여 얻어진 분말을 가압성형하여 성형체를 만든 다음 열처리하여 만든 것으로서 38 mass%의 산소-불소아파타이트, 34 mass%의 β -wollastonite를 $MgO-CaO-SiO_2$ 계 유리 matrix 속에 분산시킨 것이다. 그 기계적 강도(215 MPa의 곡강도)와 생체 뼈와의 결합 속도가 뛰어난 점을 살려 인공 추체,



Fig. 1. Glass-ceramic A-W which femur bone of sheep and broken 6 month after implantation. (사진제공 Prof. Kokubo).

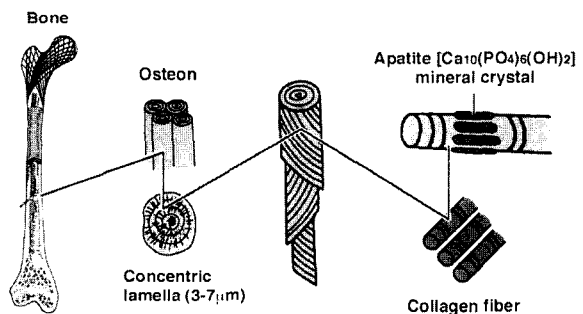


Fig. 2. Macro- and micro-structure of human cortical bone.

추간판, 장골, 충전제 등으로 이미 실용화되어 있다. 그러나 이러한 무기물질도 그 재료가 본질적으로 가지고 있는 물성 때문에 사용상에 한계가 있다. 예를 들면 뛰어난 골결합 능력을 보인 결정화 유리 A-W도 생체 뼈에 비하여 깨어지기 쉽고 영률(Young's modulus)이 너무 높아 Fig. 1에 보이는 것처럼 골 결손부에 매입되어 사용될 경우 생체 뼈의 파괴를 유발하기 때문에 하중이 크게 걸리는 대퇴부에는 실용화되고 있지 못하다.

이러한 종래의 유리, 결정화 유리 등과 같은 무기질 재료가 가지는 문제점을 해결하고 생체 뼈와 유사한 기계

적 특성을 지니며 생체 뼈와도 잘 결합할 수 있는 재료를 개발하기 위하여 그 모델을 Fig. 2에 나타낸 생체 뼈의 구조로부터 찾고자 하는 노력이 시도되게 되었다. 즉 생체 뼈는 크게 치밀골과 해면골로 나뉘어져 있으며 치밀골은 압축강도 100~230 MPa, 곡강도 50~150 MPa, 영을 7~30 GPa, 파괴인성(K_{IC}) 2~12 MPam^{1/2}를 나타내는데 비해 해면골은 압축강도 2~12 MPa, 곡강도 10~22 MPa, 영을 0.5~0.05 GPa를 나타낸다. 또한 뼈의 기본 단위를 살펴보면 Fig. 2에 보이는 것처럼 유기물인 콜라겐과 무기물인 아파타이트가 복합적으로 이루어진 복합체로 이루어져 있음을 알 수 있다. 이러한 사실에 근거하여 충격 등의 기계적 특성은 각종 유기물을 이용하여 분담하게 하고, 생체 뼈와 화학적으로 결합하는 생체활성은 현재까지 개발되어 그 생체활성이 잘 알려진 유리, 결정화 유리 및 인산칼슘 화합물 등을 이용하여 분담하게 하려는 시도가 행해지게 되었다. 유기물로서는 생체 내에서 분해·흡수되는 생분해성 고분자인 Poly Lactic Acid(PLA), PLGA, PVA, 키토산 등을 이용하여 유기무기복합체를 제조하여 체내에서 유기무기 복합체가 궁극적으로 분해·흡수되게 하려는 시도들이 행해지게 되었다. 이에 비하여 PEEK나 HDPE 등과 같은 생분해성을 가지지 않는 유기고분자를 사용하여 복합체를 제조하고, 생체활성 유리, 결정화 유리 및 인산칼슘 화합물 충전제들로 하여금 유기무기 복합체 표면에만 생체활성을 나타내게 하는 표면 생체활성 유기무기 복합체 제조에 대한 연구들이 행해지게 되었다. 이하에서는 주로 후자인 표면생체활성 유기무기 복합재료의 개발 현황과 응용에 대해 주로 설명하고자 하였다.

3. 의사체액을 이용한 in vitro test의 의미

지금까지 뼈와 결합하는 것으로 알려진 재료들은, 생체 내에서 현저한 표면 분해를 나타내는 결정성 천연 방해석과 결정성의 β -3CaO · P₂O₅를 제외하고, 결정성 수산화아파타이트 소결체를 포함한 모든 재료가 생체 내에서 그 표면에 아파타이트 층을 형성하여, 이것을 통해 뼈와 결합하는 것으로 알려져 있다. 이 아파타이트 층의 구조를 micro X-ray diffraction, SEM-EDS, TEM 및 FT-IR

등으로 분석한 결과에 의하면 형성된 아파타이트는 탄산(CO₃²⁻) 이온을 함유하며, Ca/P ratio가 수산화아파타이트(Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)의 Ca/P ratio(1.67)보다 작고, 미립자로 형성되어 있는 점에서 생체 뼈의 아파타이트와 비슷한 것으로 알려져 있다. 더욱이 이 아파타이트의 표면에서는 섬유성 피막을 형성하는 섬유아 세포보다 뼈를 생성하는 골아 세포가 증식 분화하기 쉬워, 주위로부터 자라 들어온 뼈는 표면 아파타이트와 직접 접할 수 있게 된다. 이것이 생기면 뼈의 아파타이트와 표면 아파타이트 사이에 화학결합이 생겨 인공 재료와 뼈가 결합하게 되므로 인공재료가 생체 뼈와 결합하기 위한 조건은 생체 내에서 그 표면에 생체 뼈와 비슷한 아파타이트 층을 형성하는 것이라고 말할 수 있다.^{4,5)}

골대체제로 사용하기 위해 실제로 제조한 인공재료를 사람에게 사용하기 전에 반드시 동물실험의 단계를 거쳐야 한다. 한가지의 인공재료가 실용화되기까지 많은 시행착오를 거치게 되는데 모든 종류의 시료를 동물실험을 행한다는 것은 경제적인 면뿐만 아니라 시간적, 공간적인 면에서도 불가능하다. 따라서 세라믹스를 중심으로 하는 인공골 대체제 개발에 있어서는 인공재료를 생체 환경하에서 체액과 반응한다는 가정 하에 용액 반응실험을 통해 평가한다. 용액반응을 위한 유사생체용액은 Hench 연구실에서 1970년대 초반부터 사용하기 시작하여 초기의 생체활성연구에 기본을 마련한 TBS(Tris Buffered Solution)용액과 Kokubo 등에 의해 1980년대 중반부터 사용하기 시작한 SBF(Simulated Body Fluid) 용액의 두 종류가 가장 보편적으로 사용되어 왔다. 이 중

Table 1. Ion concentrations of Human Body Fluid and Simulated Body Fluid(SBF)

	Concentration(mM)	
	Human Blood Plasma	Simulated Body Fluid
Na ⁺	142.0	142.0
K ⁺	5.0	5.0
Mg ²⁺	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5
Cl ⁻	147.8	147.8
HCO ₃ ⁻	27.0	4.2
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5

Table 2. Reagents for preparing the Simulated Body Fluid

Order	Chemical	Content(mM)	Amount(g)
1	NaCl	142.0	7.996
2	NaHCO ₃	5.0	0.350
3	KCl	1.5	0.224
4	K ₂ HPO ₄ · 3H ₂ O	2.5	0.228
5	MgCl ₂ · 6H ₂ O	147.8	0.305
6	1mol/dm ³ HCl	4.2	40ml
7	CaCl ₂	1.0	0.279
8	Na ₂ SO ₄	1.0	0.071
9	H ₂ NC(CH ₂ OH) ₃	1.0	6.057

TBS용액은 Tris-buffer 및 HCl 용액으로 pH만을 사람의 체액과 유사하게 맞춘 용액인데 반하여 Kokubo 등에 의해 제안된 SBF용액은 Table 1에서 보는 바와 같이 사람의 혈장(Human Blood Fluid)내의 무기 이온의 농도와 거의 같은 이온 농도를 가지고 있음을 알 수 있다. 따라서 TBS 용액을 사용하면 시료 자체가 아파타이트를 형성할 수 있는 Ca 이온 및 P 이온을 함유하지 않으면 시료 표면에 아파타이트 층이 형성되지 않아 생체 내에서의 시료표면의 아파타이트 형성이 재현되지 않는다. 이에 반해 Kokubo 등에 의해 사용되기 시작한 SBF용액은 생체 내에 이식(implant)한 생체활성 유리나 결정화 유리와 같은 생체 재료의 생체 내에서의 아파타이트 형성을 이 용액을 사용하여 거의 정확하게 재현할 수 있다는 것이 이미 많은 연구결과에 의해 증명되어 있다. 따라서 최근에는 주로 Kokubo 등에 의해 사용되기 시작한 SBF 용액을 이용한 평가가 이루어지고 있다.

이 의사체액을 제조하기 위하여는 NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄ · 3H₂O, MgCl₂ · 6H₂O, 1mol/dm³ HCl, CaCl₂, Na₂SO₄, H₂NC(CH₂OH)₃ 등의 시약을 사용하여 Table 2의 순서대로 제조하도록 한다.⁶⁾ 이 의사체액은 이미 아파타이트에 대해 과포화 상태에 있지만 36.5°C에서 약 4주 동안은 균일 핵 생성이 일어나지 않는 준안정 상태의 용액이다. 그러나 단백질과 같은 불순물이 존재하면 쉽게 상하게 되므로 보존과 취급에 특히 주의하여야 하며, 이를 위하여 이 용액 제조에 사용되는 모든 용기는 1N-HNO₃ 용액으로 세척한 후, 중성세제로 닦고 나서 증류수로 잘 닦은 후, 105°C oven에 넣어 건조 한 후에 사용하도록 하고 있다.

4. 표면 생체활성 유기 무기 복합체의 종류 및 특성

1) HMPE계 유기 무기 복합재료

유기물질과 생체활성 세라믹스의 복합화에 의해 생체 뼈와 유사한 변형거동을 보이는 재료가 개발된다면 골 대체재로서 뛰어난 특성을 보일 것으로 생각된다. 기계적 특성이 생체 뼈와 유사한 골결합성 재료라면 골조직과 재료의 계면에 있어서의 전단응력에 대한 안정성이 향상될 것이다. Bonefield 등은 생체활성을 나타내는 성분으로서 수산화아파타이트 세라믹스 분말을 택하여 이것을 고밀도폴리에틸렌(High Density Poly Ethylene:HDPE)을 마이크로미터 영역에서 복합화 함으로써 생체활성을 나타냄과 동시에 영율도 생체 뼈와 유사한 재료를 얻는 연구를 수행하였다.^{7,8)} HDPE에 수산화아파타이트 분말을 복합화 하는 경우, 얻어진 복합체의 영율과 파단특성은 수산화아파타이트의 체적비율에 의존함을 보고하였다. 수산화아파타이트를 함유하지 않고 순수한 폴리에틸렌만으로 성형체를 만들면 영율은 1.3 GPa이다. 여기에 수산화아파타이트를 복합화하면 수산화 아파타이트의 함유량(volume fraction)이 많아짐에 따라 얻어진 복합체의 영율은 상승하고 50 vol%인 경우 치밀골의 영율과 비슷하게 됨을 알 수 있었다. 수산화아파타이트의 volume fraction이 50 vol%인 복합체는 중량비로 환산하면 75 mass%가 된다. 다시 말하면 수산화아파타이트가 복합체의 주성분이 되는 복합체가 되게 되는 것이다. 수산화아파타이트의 체적비가 40 vol%까지는 복합체는 유연성을 나타내지만 45 vol%를 넘으면 복합체는 취성을 나타낸다. 생물학적 친화성에 대하여는 순수한 HDPE 및 수산화아파타이트의 체적비가 20 vol% 이하인 복합체를 골결손부에 매입하면 섬유성 피막에 의해 캡셀화 되어 버린다. 그러나 수산화아파타이트의 체적비가 20 vol%를 넘게 되면 복합체 표면에 골조직이 둘러싸게 된다. 이 복합체에서는 순수한 수산화아파타이트에 상당하는 생체활성을 나타내지는 않으나 섬유성 피막으로 캡셀화 되는 경우에 비해 복합체가 생체 뼈와 접촉하면 재료와 뼈와의 계면의 전단강도가 약 10배 정도 크게 된다. 이러한 사실로부터 수산화아파타이트/HDPE계에서는 수

산화아파타이트의 체적비가 0.2~0.4의 범위에서 골조직에 대해 높은 친화성을 보이며, 유연하고 탄성율이 생체 뼈와 유사한 재료가 얻어질 수 있다는 것을 알 수 있다. 이 복합체는 골조직에 직접 고정할 수 있으며 더욱이 기계적인 적합성도 높기 때문에 재료와 생체조직과의 계면에 있어서의 접합이 안정하게 된다. 더욱이 수술실에서 복합체의 형상을 가공할 수 있다는 이점도 있다. 이 복합체는 HAPEX®로 명명되어 1995년부터 인공 이소골로서 실용화되고 있다.

수산화아파타이트 이외에도 수산화아파타이트보다 훨씬 뛰어난 생체활성을 나타내는 Bioglass®나 결정화유리 A-W 분말을 이용한 HDPE와의 복합화도 행해지고 있다.^{9,10)} 이러한 생체활성 세라믹스 분말을 마이크로미터 영역에서 복합화 하여 기계적 특성도 생체 뼈에 더 가까운 복합체를 만들 수 있게 되었다. 그러나 생체활성 분말끼리의 계면에서의 박리라든가 제조기술의 문제, 조성이나 미세구조의 선택성이 적다는 문제점을 가지고 있다. 즉 골조직의 치환에 최적의 특성을 가지는 HAPEX®를 제조하기 위해서는 복합체 내부에 수산화아파타이트를 균일하게 분산시키는 정밀한 프로세스가 필요하다. 또한 복합체의 역학적 특성은 수산화 아파타이트 분말의 비표면적, 평균입도, 입도분포 등에 영향을 받으므로 이들 인자들을 제어해야 하는 과제를 남겨두고 있다.

2) 폴리에테르케톤계 유기무기 복합재료

고밀도 폴리에틸렌과 같은 열가소성 수지를 이용하여 유기무기복합체를 제조하는 경우에는 주로 유기물인 열가소성 수지에 생체활성 무기물인 충전재(filler)를 넣어 mixing 한 후, 일정한 온도로 가열된 molud 속을 일정한 압력으로 압출시키는 방법 등이 사용되어 왔다. 이러한 경우 무기물 충전재의 함량은 열가소성 수지의 rheology 에 영향을 주지 않는 범위에서 밖에 사용할 수 없다. 또한 대다수의 경우 유기고분자의 기계적 특성은 유기물의 분자량에 크게 의존하며 이 분자량은 열처리 온도 등에 매우 민감하다. 저자 등은 유기물로서는 현존하는 유기고분자 중에서 기계적 특성이 매우 뛰어나고 FDA 승인을 얻어 이미 카테터 등으로 사용되고 있는 폴리에테르 케톤 계의 원료들을 유기물로 사용하여 사고 또는 질

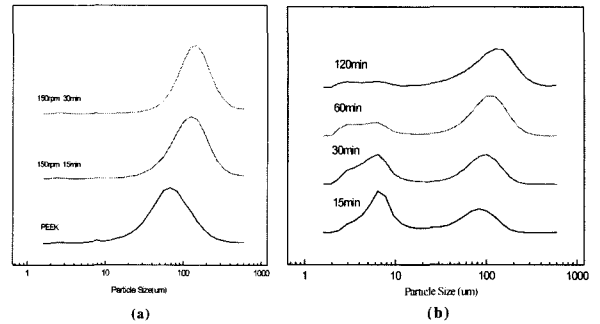


Fig. 3. Changes in particle size distribution of the (a) PEEK and (b) organic/inorganic composite powder with milling time.

병에 의하여 결손된 자가골 대체를 위하여 기계적 특성도 뛰어남과 동시에 생체 뼈와 화학적으로 결합할 수 있는 유기무기 복합체를 제조하는 연구를 수행하고 있다. 물론, 폴리에테르 케톤도 그 자체가 생체활성, 즉 뼈와 직접 결합하는 성질을 가지고 있지 않다. 따라서 복합재료가 생체활성을 나타내기 위하여는 생체활성 세라믹스 분말과 복합화 하지 않으면 안 된다. Bioglass®, 결정화유리 A-W 및 수산화 아파타이트를 포함한 인산칼슘계의 생체활성 분말들은 고온에서 용융이나 소결 등을 통하여 만들어지므로 재료를 제조할 수 있는 영역에 한계가 있고 이에 따라 생체활성을 나타내는 조성이 한정되어 있음을 알 수 있다. 이에 저자 등은 졸겔법으로 합성한 CaO-SiO₂계 재료가 조성의 선택이 비교적 자유롭고 이에 따른 생체활성 발현 시기의 조절이 쉽다는 점, CaO-SiO₂계 분말입자의 균일성 및 미세조직을 쉽게 조절할 수 있다는 점을 들어 생체 뼈와 결합할 수 있는 유기무기 복합체 제조 시 생체활성을 부여하기 위한 재료로서 CaO-SiO₂계 재료를 이용하여 제조하였다.^{11,12)}

CaO-SiO₂계의 겔은 Tetraethoxysilane을 수용액 중에서 가수분해(hydrolysis)시킨 후 중축합(polycondensation)시키는 졸-겔(Sol-Gel)법을 사용하여 합성하고 600°C에서 열처리를 행하여 사용하였다. 이 CaO-SiO₂계 재료의 생체활성에 관한 연구는 의사체액을 이용한 아파타이트 형성능력을 조사함으로써 보고되었다.¹³⁾ CaO-SiO₂계 생체활성 분말을 넣지 않고 순수한 PEEK 만을 high energy ball mill로 분쇄 하여 얻어진 분말의 입도분석 결과를 나타낸 Fig. 3(a)의 결과를 보면 분쇄시간

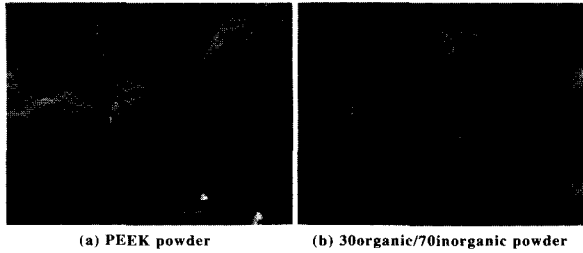


Fig. 4. SEM photographs of the ball-milled composite powder for 30 min.

증가에 따른 입도의 축소는 보이지 않고 오히려 분말의 입도가 점점 커지는 것을 볼 수 있다. 분쇄에 따른 PEEK 분말의 형태변화를 관찰하기 위하여 분쇄 전 및 2시간 동안 분쇄한 후의 PEEK 분말을 주사전자현미경으로 관찰한 사진을 살펴보면 분쇄하기 전에는 구형이었던 PEEK 분말이 분쇄 후에는 완전한 판상으로 변함은 물론 분쇄시 미디어와의 마찰 등에 의해 발생한 정전기 등에 의한 응집현상을 보임을 알 수 있었다. 이에 비해 CaO-SiO₂ 분말과 PEEK 분말을 함께 넣고 high energy ball mill로 분쇄한 후 얻어진 복합분말의 입도분석 결과인 Fig. 3(b)를 살펴보면 분쇄하기 전에는 10 μm 부근에 분포하는 분말들과 100 μm 부근에 각각 분포하던 두 종류의 분말이 분쇄시간이 증가함에 따라 10 μm 부근에 분포하는 분말들은 적어지고 100 μm 부근에 분포하는 분말들은 입자크기가 점점 커지고 있음을 알 수 있다. 이 복합분말을 2시간 동안 분쇄한 시료를 주사전자현미경으로 관찰한 사진인 Fig. 4에서는 PEEK 표면에 미립의 입자들이 코팅되어 있음을 알 수 있어 분쇄시간이 증가함에 따라 CaO-SiO₂ 분말들이 미립화되어 PEEK 분말 표면에 코팅됨을 알 수 있었다.

유기물인 PEEK의 일정 비율을 생체활성 분말인 CaO-SiO₂ 분말로 대체하여 상기의 방법으로 얻은 유기 무기 복합분말을 이용하여 mould로 성형하여 300°C에서 열처리한 여러 가지 조성의 유기 무기 복합체를 의사체액을 사용하여 아파타이트 형성 능력을 조사하여 보면, 순수한 PEEK만으로 성형한 성형체는 pH 7.25, 36.5°C의 의사체액에 침적 후 2주일이 지나도 아파타이트가 생성이 되지 않음을 알 수 있었다. 이에 비하여 20CaO80SiO₂ 분말이 50 mass% 이상 함유된 유기 무기 복합체는 아파

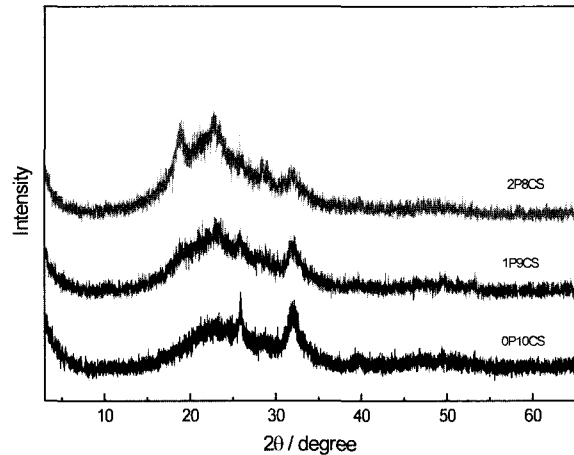


Fig. 5. XRD patterns of the surfaces of various kinds of PEEK based composites after soaking in SBF for 1 week.

타이트를 형성하며 20CaO80SiO₂ 분말의 함유량이 많아질수록 아파타이트의 형성속도도 빨라짐을 알 수 있었다. 이 PEEK계 유기 무기 복합체 재료는 제조방법 등을 고려하면 아직도 기계적인 강도 및 아파타이트 형성 능력 등을 향상시킬 수 있을 것으로 사료된다.

3) 폴리메타메틸아크릴레이트(PMMA)계 유기 무기 복합 재료

현재까지 많은 고령자들이 류마티스성 관절염 등으로 인한 관절관련 질환으로 인해 보행에 많은 불편을 겪고 있다. 보행 기능을 회복하여 삶의 질을 향상시키기 위해 인공관절이 고령사회에 있어서 다하게 되는 역할은 앞으로 계속 증가하게 될 것이다. 그 대표적인 예가 류마티스 관절염이나 대퇴골 골두 골절을 인공관절로 치료하는 것이다. 인공관절은 1960년 Charnley에 의해 고안된 방식이 주류를 이루고 있다. Charnley식 인공관절의 고정에는 폴리메타메틸아크릴레이트 분말에 메타메틸아크릴레이트 모노머를 혼합하여 중합경화시키는 PMMA계 골시멘트가 사용되고 있다. PMMA 골 시멘트는 수술실에서 혼합 후, 수분 동안은 입자의 형상으로 성형할 수 있으며 약 10분 후에는 경화하는 자기경화형(self setting type) 재료로서 사용하기 간편하고 임상에서도 많은 사용예가 있어 널리 사용되고 있다. 인공관절을 고정하기 위해서 사용되고 있는 시판의 PMMA 골 시멘트로서 CMW® type 1(DePuy사 제품), Surgical Simplex® P

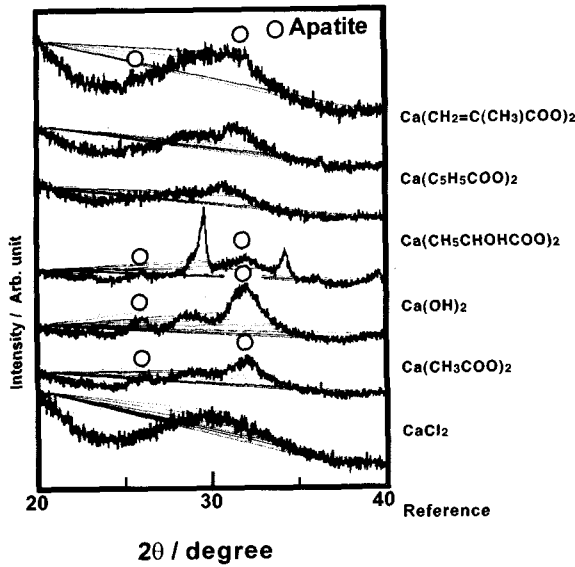


Fig. 6. Thin-film X-ray diffraction patterns of the surfaces of the cements modified with MPS and various kinds of calcium salts after soaking in SBF for 7 days.

(Howmedica사 제품), Zimmer®(Zimmer사 제품) 등이 있다.

그러나, 이 PMMA 시멘트는 경화 시 100°C에 가까운 중축합 열이 주위의 조직을 상하게 하고, 중축합에 의한 큰 수축(shrinkage)과 시멘트 주위에 형성되는 비교적 두터운 섬유성 피막에 의해 인공재료를 뼈에 고정을 불안정하게 하는 loosening의 원인이 된다고 보고되고 있다. 한편, 인공재료가 체내 환경하에서 그 표면에 새로운 생체 뼈와 유사한 아파타이트 층을 형성하게 된다면 생체 조직과 친화성을 나타내 생체 뼈와 직접 결합할 수 있다는 것도 보고되고 있다. 이 사실은 만약 PMMA 골 시멘트가 생체활성 세라믹스와의 복합화에 의해 생체환경하에서 아파타이트 층을 형성하게 된다면 인공관절을 고정하여 장기적인 안정성을 가져오게 됨은 물론, 손상된 뼈 조직 부위에 주입할 수 있는 주입형(injectable) 생체활성 골 대체제로 사용가능하다는 것을 제시하는 것이다.

Ohtsuki 등은 유기물질을 Ca²⁺ 이온을 용출하면서 SiOH기를 생성할 수 있도록 무기물과 복합화하면 얻어지는 유기무기 복합체는 체내에서 아파타이트를 형성하여 생체 뼈와 결합하는 생체활성을 나타낼 것이라 가정하고 표면생체활성 유기무기 복합체를 설계하였다.¹⁴⁾ 즉, SiOH기를 제공하는 알콕시실란을 유기고분자 속에 도

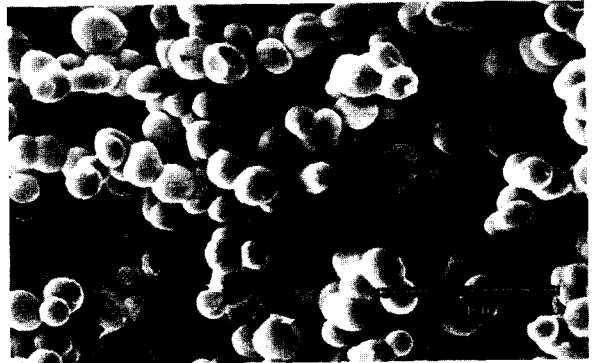


Fig. 7. SEM photograph of sol-gel derived 20CaO80SiO₂ powder.

입할 수 있는 출발원료로서 methacryloxypropyltrimethoxysilane(MPS)과 2-hydroxyethylmethacrylate(HEMA)을 주성분으로 하는 유기고분자를 제조하였다. 얻어진 고분자 용액에 CaCl₂염을 첨가한 후 건조시킨 유기무기 복합체를 제조하여 이 복합체가 아파타이트 층을 형성할 수 있다는 것을 보였다. 그 다음으로 PMMA계 골시멘트의 handling 이나 기계적 특성을 저하시키지 않고 생체활성을 부여하기 위해 알콕시실란을 MMA 용액에 균일하게 혼합하도록 하고 Ca²⁺ 이온을 수용성 칼슘염 분말로 대체하여 적은 양으로 다량의 Ca²⁺ 이온을 방출할 수 있게 하기도 하였다. 또한 칼슘염 분말의 종류를 달리하여 CaCl₂ 대신에 Ca(CH₃COO)₂, Ca(OH)₂, Ca(CH₃CHOHCOO)₂, Ca(C₆H₅COO)₂, Ca(CH₂=C(CH₃)COO)₂ 등의 여러 가지 칼슘염을 사용하면 PMMA 골 시멘트의 경화시간도 사용한 칼슘염의 종류에 따라 다양하게 됨은 물론 각각의 경우의 아파타이트 형성 능력도 Fig. 6에 나타난 것처럼 변화함을 보고하였다. 즉 CaCl₂를 대신하여 Ca(CH₃COO)₂ 또는 Ca(OH)₂를 사용하여도 제조된 복합체는 모두 7일 이내에 아파타이트를 형성할 수 있다는 것을 보여주고 있다. 또한 CaCl₂ 및 Ca(CH₃COO)₂를 사용한 경우는 Ca(OH)₂를 사용한 경우보다 빨라서 3일 이내에 복합체 표면에 아파타이트를 형성한다는 것을 보여주고 있다. 이러한 결과를 토대로 PMMA 골 시멘트에도 알콕시실란이나 칼슘염을 사용하여 복합체를 제조하면 이 복합체도 생체환경하에서 생체 뼈와 결합할 수 있다는 것이 보고되었다.

한편 저자 등은 PMMA 골 시멘트에 생체활성을 부여

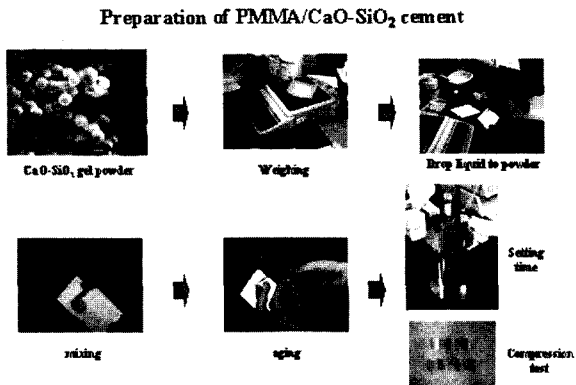


Fig. 8. Preparation of PMMA based organic/inorganic composite.

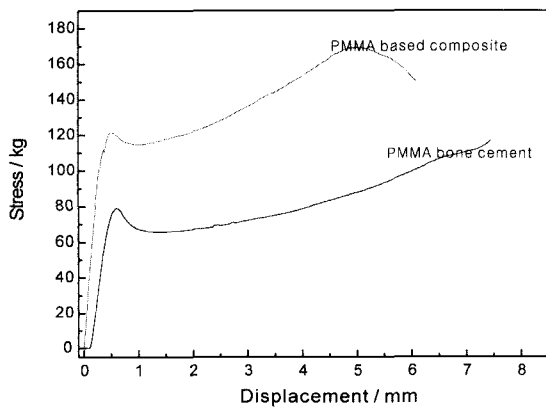


Fig. 9. Stress-strain curves of PMMA bone cement and PMMA-based composite.

하는 방법으로써 수용성 칼슘염 대신에 비교적 칼슘이온의 용출속도 및 용출량을 자유로이 조절할 수 있는 Fig. 7에 나타난 것과 같은 졸겔법으로 제조한 CaO-SiO₂ 겔을 사용하여 새로운 유기 무기 복합체를 제조하였다.^{15,16)} Fig. 7에서 알 수 있듯이 졸겔법으로 합성한 20CaO80SiO₂ 겔은 약 2 μm 정도의 구형입자들로 이루어져 있어 분말과 액체를 mixing 할 때 유동성을 저하시키지 않음이 확인되었다. 이 복합체는 Fig. 8에 나타난 것처럼 먼저 20CaO80SiO₂ 겔을 칭량하고 PMMA 분말과 자체 유발을 이용하여 30분간 섞는다. 이때 PMMA 분말의 30 wt%를 20CaO80SiO₂ 겔 분말로 대체하여 넣고, 이 분말 혼합체에 MMA 용액을 첨가하여 시멘트를 만든 다음, mould에 넣어 cylinder type으로 성형하고 경화될 때까지의 시간을 측정하여 setting time으로 하였다. PMMA 분말 대신에 약 30 mass%의 20CaO80SiO₂ 분

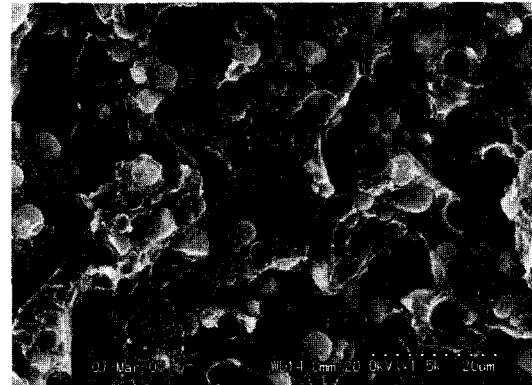


Fig. 10. SEM photograph of fractured surface of PMMA based composite.

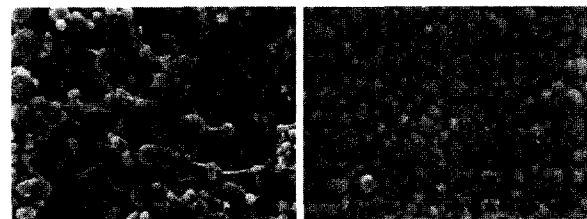


Fig. 11. SEM photographs of the surfaces of the PMMA based composite before and after soaking in SBF.

말을 대체하여 복합체를 제조하면 경화속도는 약 8분 정도로 시판의 PMMA 골 시멘트와 거의 유사하였으나 압축강도를 측정한 결과 Fig. 9에 나타난 것처럼 PMMA 분말 대신에 약 30mass%의 20CaO80SiO₂ 분말을 대체한 복합체의 압축강도가 순수한 PMMA 골시멘트의 압축강도에 비해 약 10% 정도 증가된 것을 볼 수 있었다. 또한 파단면의 SEM 사진을 나타내는 Fig. 10으로부터 20CaO80SiO₂ 겔 분말이 유기 무기 복합체 속에 잘 분산되어 있는 것을 볼 수 있다.

의사체액을 이용하여 아파타이트 형성능력을 알아본 결과, 순수한 PMMA만으로 제조한 시료는 2주일 침적 후에도 변화가 없음을 알 수 있다. 그러나 PMMA의 30%를 생체활성인 20CaO80SiO₂ 겔 분말로 대체하여 제조한 복합체를 의사체액에 침적한 표면의 SEM 사진인 Fig. 11에서는 침적전의 시료표면과 비교하여 의사체액에 2주간 침적 후에는 인편상의 결정들이 형성되어 있음을 알 수 있었다. 생체활성인 20CaO80SiO₂ 겔 분말의 함유량을 10 mass% 및 20 mass%로 하여 제조한 유기 무기 복합체 시료의 표면을 박막 X선 회절분석한 결과를

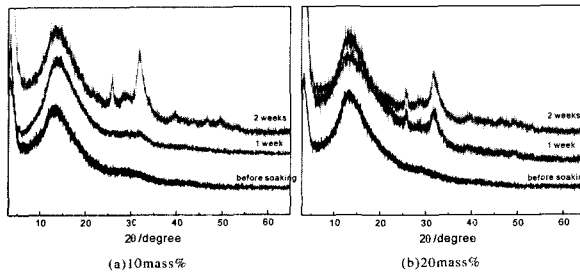


Fig. 12. FT-IR spectra and XRD patterns of the surfaces of the PMMA based composite before and after soaking in SBF.

Fig. 12에 나타내었다. Fig. 12의 결과로부터 20CaO80SiO₂겔 분말의 함유량이 적어지면 아파타이트의 형성 속도도 늦어지게 됨을 알 수 있었으며, 약 10mass% 정도의 20CaO80SiO₂겔 분말 첨가만으로도 PMMA bone cement에 생체활성을 부가할 수 있고 약 30 mass% 정도의 첨가로는 기계적 특성도 함께 향상시킬 수 있다는 것을 알 수 있었다. 따라서 이 결과들로부터 새로이 개발한 PMMA계 유기 무기 복합체는 생체환경하에서 그 표면에 아파타이트를 형성하여 생체 뼈와 결합할 수 있는 표면활성 생체활성 유기 무기 복합재료로 사용될 수 있음을 알 수 있었다. PMMA계 유기 무기 복합체의 생체환경하에서의 장기적인 안정성 및 세포독성 등에 대한 평가가 현재 수행되고 있다.

5. 맺는말

골결손 부위를 수복하기 위해 1970년대부터 시작된 유리, 결정화 유리 및 인산칼슘 화합물 등의 생체활성 세라믹스 개발 연구는 지난 30년 동안 많은 시행착오를 거쳐 오면서 이제는 임상에 응용되어 질병으로부터 고통받던 많은 사람들의 삶의 질 향상에 기여하게 되었다. 이러한 결과는 각종 인공골용 세라믹스 재료의 제조 및 평가는 물론이고 생체조직과의 반응 메커니즘을 규명하고 관련되는 factor 하나하나를 규명한 결과이다. 그러나 아직도 손상된 생체조직을 대체할 만족할 만한 특성을 가진 유기 무기 복합재료의 개발은 숙제로 남아 있다. 현재까지의 연구결과들을 토대로 생각한다면 생체활성 세라믹스가 생체 환경하에서 그 표면에 아파타이트 층을 형

성하고 그 층을 이용하여 생체 뼈와 결합한다는 사실이 새로운 생체활성 유기 무기 복합재료 설계의 출발점이 되리라 생각한다. 이 출발점을 토대로 세라믹스의 생체활성 특성을 충분히 살려 유기물과 복합화를 시도한다면 폭넓은 선택성을 가지고 인공골 대체재료를 설계할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 한 가지 명심해야 할 사항은 아직도 우리가 생체 조직에서 요구하는 특성을 충분히 이해하지 못하고 있다는 점이다. 예를 들면 치과영역이나 정형외과 영역에서 요구되는 인공재료는 그 특성이 상반될 수도 있음에도 불구하고 같은 맥락에서 다루려고 하는 경향이 있다. 손상된 생체 뼈의 수복과 기능 회복을 위해 정확한 개발목표를 가지고 생체활성 세라믹스의 특징의 하나인 골결합성에 대한 기본 메커니즘의 규명 결과를 기초로, 현재까지 세라믹스 제조를 위해 개발해 온 프로세스 기술을 접목시켜 새로운 기능을 가지는 유기 무기 복합재료개발을 기대해 본다.

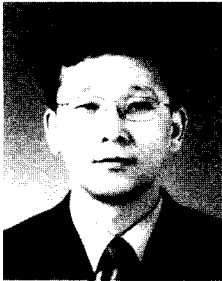
감사의 글

본 연구의 일부는 한국과학재단의 목적기초연구 R01-2002-00256와 국제공동연구 F01-2002-000-20029의 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen, and T. K. Greenlee, *J. Biomed. Res. Sym.*, **2** 117-41 (1971).
2. H. Bromer, E. Pfeil, and H. H. Kas, *German Patent No.* 2,326,100 (1973).
3. T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamoto, and S. Higashi, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **60** 260-68 (1982).
4. L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **74** 1487-510 (1991).
5. T. Kokubo, *Biomaterials*, **12** 75-87 (1991).
6. S. B. Cho, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, C. Ohtsuki, T. Nakamura, T. Kitsugi, and T. Yamamuro, *J. Am. Ceram. Soc.*, **78** [7] 1769-74 (1995).
7. W. Bonefield, "An introduction to Bioceramics", ed. by L. L. Hench, World Scientific, Singapore, (1993).
8. W. Bonefield, *Bioceramics*, **11**, ed. by R.Z. LeGros, J.P. Legros, 37-40 (1998).
9. W. Bonefield, *Bioceramics*, **9**, ed. by T. Kokubo, T. Nakamura and F. Miyaji, 11-3 (1996).

10. W. Bonefield, *Bioceramics*, **9**, ed. by T. Kokubo, T. Nakamura and F. Miyaji, 387-90 (1996).
11. S.B. Kim, S.B. Cho, K.J. Cho, Y.J. Kim, H.S. Jeon, T.H. Lee, and Y. Hwang, *Bioceramics*, **14**, ed. by L. Sedel and C. Rey, 407-10 (2001).
12. Y.J. Kim, S.B. Cho, S.B. Kim, K.J. Cho, T.N. Kim, Proc. 2nd Asia *Bioceramics Symposium*, 181-84 (2002).
13. S.B. Cho, S.B. Kim, K.J. Cho, Y.J. Kim, T.H. Lee, Y. Hwang, Proc. *19th International Korea-Japan Seminar on Ceram.*, 221-24 (2002).
14. C. Ohtsuki, T. Miyazaki, and M Tanihara, *Mater. Sci. & Eng. C*, **22**, 27-34 (2002).
15. S.B. Cho, S.B. Kim, K.J. Cho, C. Ohtsuki, T. Miyazaki, *Key Engineering Materials*, **254-56**, 285-88 (2003).
16. S.B. Cho, S.B. Kim, K.J. Cho, C. Ohtsuki, M. Kamitakahara, *Proceeding of 3rd Asian BioCeramics Symposium*, 342-45 (2003).



조성백

- 1995년 日本 京都大 工学博士
- 1995년 日本 無機材質研究所
-1997년
- 1997년 한국지질자원연구원 자원활용
~현재 소재연구부



김상배

- 2000년 전북대 자원공학과 공학박사
- 현재 한국지질자원연구원 자원활용
소재연구부