

## 마이크로파에 의한 생분해성 $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 제조시 $\beta$ -TCP 첨가량에 따른 영향

진형호 · 민상호 · 박홍채 · 윤석영<sup>†</sup>  
부산대학교 재료공학부

### The Influence of $\beta$ -TCP Content on the Preparation of Biodegradable $\beta$ -TCP/PLGA Composites Using Microwave Energy

Hyeong-Ho Jin, Sang-Ho Min, Hong-Chae Park and Seog-Young Yoon<sup>†</sup>

School of Materials Science and Engineering, Pusan National University, Busan, 609-735, Korea

(2005년 11월 3일 접수, 2005년 11월 30일 최종수정본 접수)

**Abstract** Biodegradable  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP)/poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) composites were synthesized by in-situ polymerization with microwave energy. The influence of the  $\beta$ -TCP content in  $\beta$ -TCP/PLGA composites on the molecular weight, crystallinity, microstructure and mechanical properties was investigated. As the molecular weight of composites decreased, the  $\beta$ -TCP content increased up to 10 wt.%, while the excess addition of the  $\beta$ -TCP content above 10 wt.% the molecular weight increased with increasing of the  $\beta$ -TCP content. This behavior would be due to the superheating effect or nonthermal effect induced by microwave energy. It was found that the bending strength and Young's modulus of the  $\beta$ -TCP/PLGA composites was proportional to the molecular weight of PLGA. The bending strength of the  $\beta$ -TCP/PLGA composites ranged from 18 to 38 MPa, while Young's modulus was in the range from 2 to 6 GPa.

**Key words**  $\beta$ -TCP/PLGA, composites, microwave, biodegradation, in-situ polymerization.

## 1. 서 론

분말의 발달에 의해 각종 전환 및 재해 등에 의한 신체의 손상이 증가함에 따라 다양한 재료들이 의학적으로 응용되고 있다. 골절합재로는 Ti 합금, stainless steel 등이 사용되어 왔으나 골흡수(bone resorption), stress shielding 등의 문제점으로 인해 최근, 골절합재로 poly(lactide) (PLA), poly(glycolide) (PGA), poly(propylene fumarate) (PPF), poly(ethylene oxide) (PEO) 및 이들의 공중합체 등의 생분해성 고분자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>2)</sup> 생분해성 고분자는 기존의 금속재료에 비해 그 특성이 우수하고 골절합재 제거를 위한 이차수술이 필요 없는 장점이 있으나, 흡수성 골절합재로 사용함에 있어서 중요한 두 가지의 문제점이 있는데, 이는 약한 기계적 특성과 생체적합성이다.<sup>3)</sup> 대부분의 흡수성 고분자는 우수한 분해성에도 불구하고 약한 기계적 특성 때문에 체내에 고하중이 발생하는 부분에는 사용되지 못하고 있는 실정이며, 미국 식품의약안전청(FDA)의 허가를 받은 PLA, PLGA 조차도 영중유발에 관해 보고되고 있

다.<sup>4,5)</sup> 이러한 문제점의 해결방법으로, 생분해성 고분자에 생체친화성이 매우 크며 골점축성 세라믹인 hydroxyapatite (HAp) 및 TCP 등을 복합화 하는 방법이 제시되고 있는데, 생체친화성이나 뼈의 접합에도 긍정적인 영향을 미칠 것으로 기대된다.<sup>6,7)</sup>

재료의 합성에 있어서 마이크로파는 재료식 가열과는 달리 선택적 가열, 내부 부피 가열이 가능하고 반응시간을 단축시킬 수 있다.<sup>8)</sup> 마이크로파를 이용한 세라믹의 합성 및 고분자의 합성에 관한 연구는 많이 보고되고 있으나,<sup>9-11)</sup>  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체와 같은 세라믹/고분자 복합체의 합성에 관한 연구는 매우 드문 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 비교적 낮은 온도와 짧은 반응시간으로 합성이 가능한 마이크로파를 이용하여 in-situ polymerization으로 생분해성  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체를 제조하였고, 복합체 제조시  $\beta$ -TCP의 첨가량에 따른  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 분자량, 결정성, 미세구조, 기계적 특성을 분석하였다.

## 2. 실험 방법

본 연구에서 사용된  $\beta$ -TCP는 Calcium nitrate (Ca

<sup>†</sup>E-Mail : syy3@pusan.ac.kr

( $\text{NO}_3$ )<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, Shinyo Pure Chemicals Co., Ltd., 98.5%)와 Ammonium phosphate, Dibasic ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, Junsei Chemical Co., Ltd., 99.0%)을 출발물질로 하여 합성하였다. 0.3M Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O와 0.2M (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>를 각각 이차이온 증류수에 녹인 후 두 용액을 혼합하여 침전물을 생성시키고 암모니아수(NH<sub>4</sub>OH, Junsei Chemical Co., Ltd., 28%)를 첨가하여 pH 10이 되도록 하여 상온에서 5시간 동안 에이징 하였다. 용액으로부터 침전물을 분리하고 100°C에서 24시간 동안 건조한 후 800°C에서 2시간 동안 하소하였다.

L-lactide (PURAC, Holland)와 Glycolide (PURAC, Holland)는 ethyl acetate로 재결정시켜 사용하였다. L-lactide와 Glycolide를 75:25의 비율로 혼합하고 140°C로 가열하여 완전히 녹인 후  $\beta$ -TCP 첨가량에 따른 영향을 알아보기 위하여  $\beta$ -TCP를 5, 10, 20, 30 wt.%로 변화시켜 첨가하여 분산시키고 개시제로 Stannous octoate (Sigma-Aldrich, Inc., USA, 95%)를 사용하여 Microwave (2.45 GHz, 3 kW, Hankuk Microwave Co., Korea)에서 100 W 출력으로 2시간 동안 중합하였다. 복합체 제조의 전체적인 공정도를 Fig. 1에 나타내었다.

TCP precursor의 온도에 따른 중량변화 및 상전이점을 분석하기 위해 열중량분석기(TG/DTA, DTG-60H, Shimadzu, Japan)를 사용하였고, 합성된 분말의 결정상을 관찰하기 위해 X-선 회절분석장치(XRD, D/max-IIA, Rigaku, Japan)을 통해 분석하였다. 합성된 분말의 형상은 주사전자현미경(SEM, HITACHI S-4200, Japan)으로 관찰하였고, 입도분포는 입자크기분포 측정장치(PSA, SediGraph 5100, Micromeritics, USA)를 이용하여 분석하였다. 제조된 복합체의 결정상 및 형상은 XRD와 SEM으로 분석하였고, 분자량은 gel morphology chromatography (GPC, Styragel HT, Waters, USA)를 사용하여 tetrahydrofuran (THF)에 녹여 상온에서 유속 1.0 ml/min으로 분석하였다. 제조된 복합체의 3점 굽힘강도는 만능시험기(UTM, DW-TSM-20, Korea)로 측정하였고, Young's modulus는 10 g 하중 하에서 Knoop 경도기

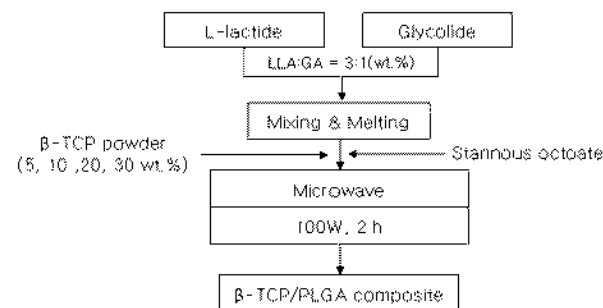


Fig. 1. Diagram for the preparation of  $\beta$ -TCP/PLGA composites.

(MMT-7, Matsuzawa, Japan)로 경도를 측정하여 계산하였다.<sup>12)</sup>

### 3. 결과 및 고찰

Fig. 2는 TCP precursor의 TG/DTA 분석결과로, 100°C와 300°C에서의 발열피크, 그리고 790°C와 1200°C에서의 흡열피크가 나타났으며, 상온에서 800°C까지 중량감소가 일어났다. 이때, 790°C까지의 중량감소는 수분 및 휘발성 성분의 휘발에 의해 나타난 것으로 판단되며, 790°C에서의 흡열피크는 칼슘결손 수산화아파타이트에서  $\beta$ -TCP와 H<sub>2</sub>O로 분해에 의한 것으로 보인다. 한편, 중량감소 없이 1200°C에서의 흡열피크는  $\beta$ -TCP에서  $\alpha$ -TCP로 상전이에 의한 것으로 판단된다.<sup>13,14)</sup>

TCP의 열분석 결과를 토대로, 칼슘결손 수산화아파타이트로부터  $\beta$ -TCP를 얻기 위하여 하소온도를 800°C 이상으로 설정하였다. Fig. 3은 800°C 온도에서 2시간 동안 하소한 TCP precursor의 XRD 분석 및 SEM 관찰결

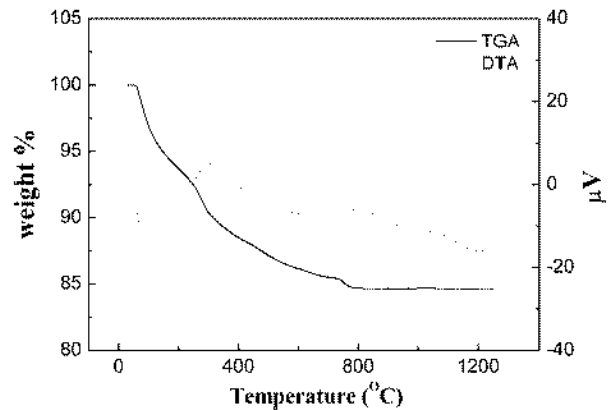


Fig. 2. TG/DTA curves of TCP precursor.

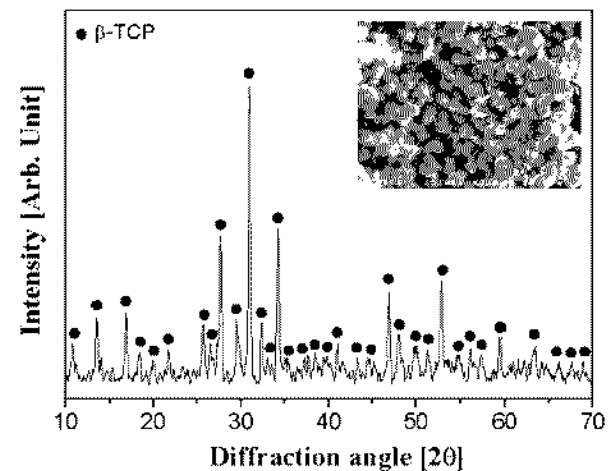


Fig. 3. XRD pattern and SEM morphology of TCP precursor calcined at 800°C for 2 h.

과이다. XRD pattern으로부터, 합성된 분말은  $\beta$ -TCP 결정상을 가지고 있음을 알 수 있었다. 이는 calcium nitride와 ammonium phosphate로부터 반응식 (1)과 (2)를 거쳐 TCP가 형성되어진 것으로 판단된다. 이때 합성된 TCP의 분말은 다소 불규칙한 형상을 나타냈으며, 평균입경은 4.1  $\mu\text{m}$ 이었다.

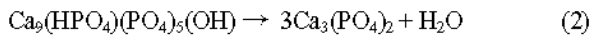
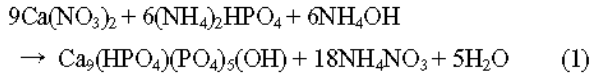


Fig. 4는 복합체를 합성하기전 PLGA와  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 XRD 분석 및 미세구조 관찰결과이다. Fig. 4(a)는 마이크로파를 사용하여 2시간 반응에서 in-situ polymerization 공정으로 PLGA 중합체가 합성된 것을 알 수 있다. 이는 재래식 열원을 이용 시 6시간 이상의 합성시간에 비하여 비교적 짧은 반응시간에서 중합체 합성 가능성을 보이고 있다. 합성된 PLGA의 주상은 비정질이었으며, 저각( $2\theta$  미만)에서 약한 결정상이 나타났다. 이는 앞선 연구자의 결과와 일치한다.<sup>15,16</sup> Fig. 4(b)는 PLGA에  $\beta$ -TCP를 무게중량 30 wt.%를 첨가하여 합성한 복합체의 결정성 및 미세구조를 나타내고 있다. 그림에서 볼 수 있듯이, PLGA와  $\beta$ -TCP의 결정성이 공존하고 있으며, 비정질상의 PLGA matrix에  $\beta$ -TCP 분말이 비교적 잘 분산되어 있음을 알 수 있다.

$\beta$ -TCP 첨가량에 따른  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 분자량의 변화를 Fig. 5에 나타내었다.  $\beta$ -TCP의 첨가량이 10 wt.%까지는 복합체의 분자량이 감소함을 볼 수 있는데, 이는  $\beta$ -TCP 분말 입자가 PLGA의 중합을 방해하였기 때문으로 여겨진다.<sup>17</sup> 그러나,  $\beta$ -TCP의 첨가량이 더욱 증

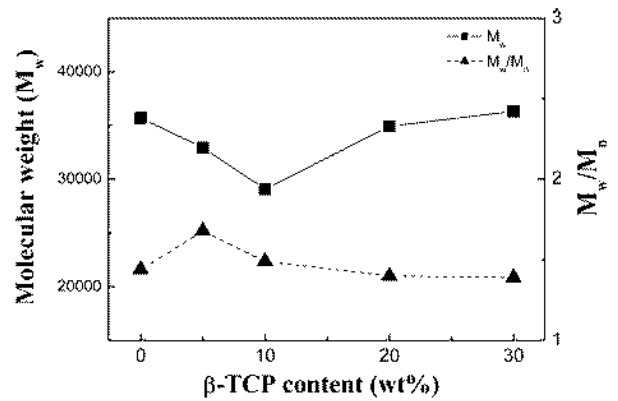


Fig. 5. Molecular weight of PLGA and  $\beta$ -TCP/PLGA composites.

가함에 따라  $\beta$ -TCP의 첨가량이 10 wt.%까지의 경향과는 달리 합성된  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 분자량이 증가함을 볼 수 있는데, 이는 마이크로파에 의한 superheating effect 또는 nonthermal effect로 추정된다.<sup>18,21</sup> 합성된 복합체의 다분산성 지수( $M_w/M_n$ )는 1.39~1.68로 나타났으며, 이 값은 일반적인 다분산 고분자의 범위(1.5-2.0) 보다 다소 좁은 범위를 보인다. 이는  $\beta$ -TCP의 첨가량에 크게 관계없이 합성된  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체가 비교적 균일하게 중합되었음을 의미한다.

$\beta$ -TCP의 첨가량에 따른  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 굽힘강도와 Young's modulus를 Fig. 6과 Fig. 7에 나타내었다. 고분자물질의 강도가 분자량에 의존하는 일반적인 경향과 같이  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 굽힘강도와 Young's modulus가 PLGA의 분자량에 의존하고 있음을 알 수 있다. 그러나  $\beta$ -TCP의 첨가량이 10 wt.% 이상에서의 경우 PLGA의 분자량에 비해 굽힘강도가 낮게 나타나는데, 이는 고분자 물질에 충전제를 첨가하면 고분자 사슬 사이

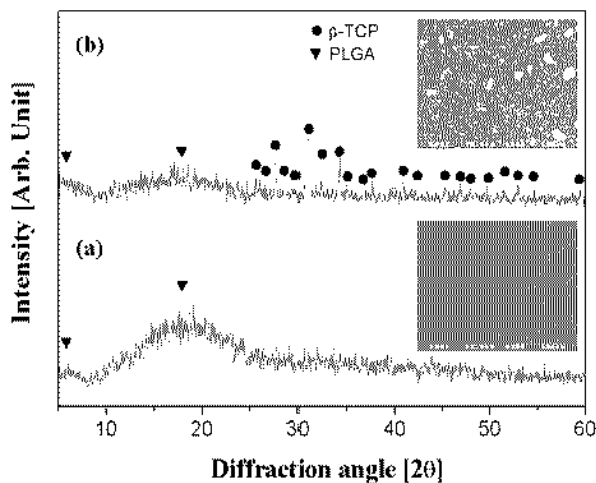


Fig. 4. XRD patterns and SEM morphologies of (a)PLGA and (b) 30 wt.%  $\beta$ -TCP/PLGA composite.

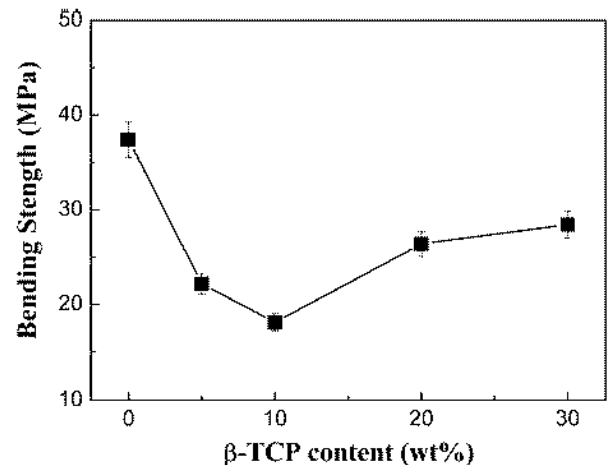


Fig. 6. Bending strength of PLGA and  $\beta$ -TCP/PLGA composites.

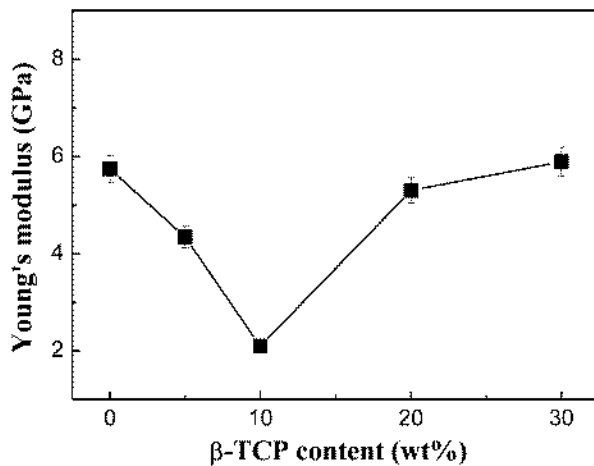


Fig. 7. Young's modulus of PLGA and  $\beta$ -TCP/PLGA composites.

에 침투하여 고분자 고유의 유연성이 감소하여 부서지기 쉬운 경향을 나타내기 때문으로 추정된다.<sup>22)</sup> 한편,  $\beta$ -TCP의 첨가량이 5 wt.%에서의 굽힘강도가 상대적으로  $\beta$ -TCP의 첨가량이 적음에도 불구하고 분자량에 비해 낮게 나타나는 이유는 다분산성 지수가 높으면 상대적으로 저분자량이 많아 강도를 저하시킨다는 일반적인 경향을 따른 것으로 판단된다.<sup>17)</sup> 본 연구에서 합성된  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 굽힘강도는 18~38 MPa의 범위로 일반 치밀골(50~150 MPa)에 비해 상대적으로 낮게 나타났으며, Young's modulus 또한 2~6 GPa의 범위로 일반 치밀골(7~30 GPa)에 비해 상대적으로 낮게 나타났다. 결과적으로 고분자/무기 복합체의 기계적 특성은 복합체중 지지 물질인 고분자물질의 분자량에 매우 크게 의존함을 알 수 있었으며, 반응조건 변화를 통해 분자량을 제어함으로써 기계적 특성을 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다.

#### 4. 결 론

$\beta$ -TCP 분말은  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 와  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 를 출발 물질로 하여 공침법으로 합성하였으며, 생분해성  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체를 마이크로파를 이용하여 in-situ polymerization으로 합성할 수 있었다.  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 분자량은  $\beta$ -TCP의 첨가량에 따라 변화하였고,  $\beta$ -TCP의 첨가량이 10 wt.%까지는 감소하다가 10 wt.% 이상에서는 증가하는 경향을 보였다. 이는 마이크로파에 의한 superheating effect 또는 nonthermal effect로 추정된다. 합성된  $\beta$ -TCP/PLGA 복합체의 굽힘강도는 18~38 MPa, Young's modulus는 2~6 GPa이었으며, 결과적으로 고분자/무기 복합체의 기계적 특성은 복합체중 지지 물질인 고

분자물질의 분자량에 매우 크게 의존함을 알 수 있었다.

#### 감사의 글

본 연구는 한국학술진흥재단이 지원하는 2004년도 선도연구자 지원사업에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다. (KRF-2004-041-D00338)

#### 참 고 문 헌

1. W. H. Akeson, S. L. Woo, L. Rutherford, R. D. Coutts, M. Gonslaves and D. Amiel, *Acta. Orthop. Scand.*, **47**, 241 (1976).
2. T. Kissel, Y. Li and F. Unger, *ad. Drug. Deliv. Reviews*, **54**, 99 (2002).
3. L. E. Claes, *Clin. Mater.*, **10**, 41 (1992).
4. Z. Wang, S. Wang, Y. Marois, R. Guidoin and Z. Zhang, *Biomaterials*, **26**, 7387 (2005).
5. K. T. Nguyen, N. Shaikh, K. P. Shukla, S. H. Su, R. C. Ederhart and L. Tang, *Biomaterials*, **25**, 5333 (2004).
6. A. A. Ignatitus, P. Augat and L. E. Claes, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **12**, 185 (2001).
7. K. Kesenci, L. Fambri, C. Migliaresi and E. Piskin, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **11**, 617 (2000).
8. I. J. Chabinsky, *Application of Microwave energy past present and future*, Materials Research Society, Bittsburgh, 107 (1998).
9. Z. Cheng, X. Zhu, N. Zhou, J. Zhu and Z. Zhang, *Rad. Phy. Chem.*, **72**, 695 (2005).
10. Z. Yang, Y. Jiang, Y. Wang, L. Ma and F. Li, *Mater. Lett.*, **58**, 3586 (2004).
11. J. Liu, K. Li, H. Wang, M. Zhu and H. Yan, *Chem. Phy. Lett.*, **396**, 429 (2004).
12. D. B. Marshall, T. Noma and A. G. Evans, *J. Am. Ceram. Soc.*, **65**, 175 (1982).
13. N. Koc, M. Timucin and F. Korkusuz, *Ceram. Int.*, **30**, 205 (2004).
14. S. H. Kwon, Y. K. Jun, S. H. Hong and H. E. Kim, *J. Eur. Ceram. Soc.*, **23**, 1039 (2003).
15. K. Dillen, J. Vandervoort, G. V. der Mooter, L. Verheyden and A. Ludwig, *Inter. J. Pharm.*, **275**, 171 (2004).
16. S. A. Seo, H. S. Choi, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, *Inter. J. Pharm.*, **239**, 93 (2002).
17. R. J. Yong and P. A. Lovell, *Introduction to Polymers*, Chapman-Hall, 69 (1995).
18. J. U. Im, S. S. Hong, G. D. Lee and S. S. Park, *Korean. Chem. Eng. Res.*, **42**, 485 (2004).
19. L. Perreux and A. Loupy, *Tetrahedron*, **57**, 9199 (2001).
20. R. Saillard, M. Poux and J. Berlan, *Tetrahedron*, **51**, 4033 (1995).
21. J. Jacob, L. H. L. Chia and F. Y. C. Boey, *J. Mater. Sci.*, **30**, 5321 (1995).
22. J. H. Lee, Y. H. Lee, D. S. Lee, Y. K. Lee and J. D. Nam, *Polymer(Korea)*, **29**, 375 (2005).