

생분해성 다공질 Calcium Metaphosphate Matrix의 제조

이 중 환·김 석 영

영남대학교 재료금속공학부
(1998년 6월 19일 접수, 1998년 9월 27일 채택)

Preparation of Biodegradable Porous Calcium Metaphosphate Matrix

J.H. Lee, S. Kim

School of Metallurgy and Materials Engineering
Yeungnam University
(Received June 19, 1998, Accepted September 27, 1998)

요 약 : 다공질 칼슘 인산계 세라믹스는 생체 친화성이 우수하여 경조직 대체재료로 사용되었을 때 새로운 인체 조직이나 싹틔줄이 쉽게 성장해 들어가는 것으로 알려졌다. 본 연구에서는 여러 결정구조를 갖는 칼슘 메타인산염 중 화학적으로 가장 안정한 β 형의 다공질 칼슘 메타인산염을 칼슘 인산염, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 를 열분해 시켜 제조하였다. 칼슘 인산염의 용융상태에서 냉각 중 생성되는 원통형 기공의 크기는 경조직 대체재료나 매트릭스로 사용되기 적절한 $200\mu\text{m}$ 로 만들기 위하여 용융온도에서 유지시간 또는 결정화 온도를 조절하였다. 본 실험에서 칼슘 인산염의 용융온도에서 유지시간을 길게 함에 따라 원통형 기공의 크기가 작아졌다.

Abstract : It is well known that new tissue or blood vessel is grown into a porous calcium phosphate ceramics used as a bone graft substitute due to their excellent biocompatibility. In this study, the most chemically stable porous β -crystalline form in various forms of calcium metaphosphate, $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ is prepared by the controlled thermolysis of monocalcium phosphate, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$. The diameter of cylindrical pores formed during cooling was controlled by a holding time at the melting point of a monocalcium phosphate and by the change of a crystallization temperature, to obtain the most appropriate size (about $200\mu\text{m}$) of pores for the application of bone substitutes and matrices. It was observed that the increasing holding time at the melting point of monocalcium phosphate results in the decreases of cylindrical pore sizes.

Key words : 칼슘 인산염 (calcium phosphate), 다공체 (porous materials), 경조직 대체재료 (bone substitute), 생체친화성 (biocompatibility), 재결정화 (recrystallization)

서 론

다공질 세라믹스가 세균 여과제로 실용화된 이래 환경 및 건축분야 등에 다양하게 사용되어 왔으며, 최근 들어 기공의 물리적 그리고 화학적 특성을 정밀하게 제어하여 반도체나 생체재료 등의 첨단분야에 이용되고 있다. 생체재료로 사용되는 세라믹스

중 칼슘인산계 세라믹스는 생체에 대한 친화성이 매우 우수하고, 뼈의 화학 성분과 유사하기 때문에 생체재료로서 큰 관심을 끌고 있다. 특히, 다공질 칼슘 인산계 세라믹스와 다른 세라믹스를 이용하여 손상된 인간의 기관이나 일부 경조직을 대체할 수 있기 때문에 선진국에서는 이미 재료에 대한 연구 개발에 큰 노력을 기울이고 있으며, 이 재료를 이용하여 뼈의 조직을 배양하는 연구도 많이 진행되고 있다[1-3].

지금까지는 고분자, 금속 그리고 여러 가지 세라믹스 등이 생체재료로서 많이 이용되어 왔으나, 이들 재료들의 특성에 따라 응용되는 분야를 달리한다. 일반적으로 칼슘 인산계 세라믹스는 인체의 조직에 친화성이 매우 우수하여 이를 이용하려는 연구가

이 논문은 1995년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의해서 연구되었음.

통신저자 : 김석영, (712-749) 경북 경산시 대동 214-1
영남대학교 재료금속공학부,
Tel. (053)810-2566, Fax. (053)811-4133,
E-mail : sykim@yucc.yeungnam.ac.kr

많이 진행되고 있으나, 이들 재료의 고유의 특성, 즉, 낮은 기계적인 특성(취성, 피로강도) 때문에 뼈의 대체 재료로 이용 시 하중을 받지 않는 부위나 코팅재료로서 사용되어 왔다. 그러나 Ca와 P의 비나 제조 방법을 달리하면 생분해되는 재료를 제조할 수 있다. 특히 생분해성 인산 칼슘 세라믹스로 다공질 블록(block)을 제조하면 뼈의 손상된 부분을 채우는 충전재(filler)로서 이용이 가능하다[4]. 최근 들어 이 재료를 이용하여 새로운 뼈의 조직이 기공 내부로 성장하여 들어갈 수 있도록 기공의 크기 및 연결성이 제어된 개기공 다공체 개발에 관한 연구가 관심을 끌고 있다. 그 중 기공의 크기가 약 200 μ m로 제어된 다공체를 이용할 경우 인체의 조직의 내부 성장이 용이하기 때문에, 기공의 크기를 조절하기 위하여 TiO₂나 Al₂O₃를 첨가하는 연구도 진행되고 있다[5-7].

본 연구에서는 Monocalcium Phosphate, Ca(H₂PO₄)₂를 열분해시켜 calcium metaphosphate(CMP), [Ca(PO₃)₂]_n를 얻었다. 이 CMP 세라믹스는 무기질 고분자로 4개의 동질이상(α , β , γ , δ)이 있고, 모두[-O-P-O-]를 골격으로 하는 쇄상 구조를 갖는다. 그 중에서 평균 쇄상의 길이가 가장 길며(n=10⁴), 생화학적으로 가장 안정한 β 형 CMP를 합성했다. 이 CMP 세라믹은 열처리 방법에 따라 비정질 또는 결정질을 얻을 수 있으며, 제조 방법에 따라 또는 CMP상에 따라 생분해 속도를 달리한다[8,9]. 이 얻어진 β -[Ca(PO₃)₂]_n을 사용하여, 생체내에 이식되었을 때 기공내로 생체 조직이나 신피질이 성장해 들어갈 수 있도록 기공의 크기를 약 200 μ m로 제조하였다. 즉 고온에서 용융된 Ca(H₂PO₄)₂가 냉각 중 어떤 온도범위에서 원통형의 기공이 형성되는가를 조사하기 위하여 상온에서 1100 $^{\circ}$ C까지 100 $^{\circ}$ C 간격으로 열처리한 후 로냉시켰다. 또 형성되는 기공의 직경을 제어하기 위해 Ca(H₂PO₄)₂의 용융온도에서 유지시간과 재결정화 온도를 변화시키면서 다공체를 제조하였다.

실험방법 및 측정

1. 다공질 CMP 세라믹스 제조

본 연구에서는 생분해성 다공질 β 상 Ca(PO₃)₂ (CMP)를 제조하기 위하여 85% monocalcium phosphate, Ca(H₂PO₄)₂ (Aldrich)를 출발물질로 하였다. 출발원료인 Ca(H₂PO₄)₂ 분말의 온도에 따른 입자의 형상과 온도에 따른 상의 변화를 관찰하기 위하여, 상온에서 1100 $^{\circ}$ C까지 100 $^{\circ}$ C 간격으로 열처리한 후 로냉시켰다. 이때 승온속도는 3 $^{\circ}$ C/min로 하였고 유지시간은 각각의 온도에서 3시간으로 하였다.

또, Ca(H₂PO₄)₂가 용융온도에서 유지시간과 재결정화 온도에 따라 형성되는 β -Ca(PO₃)₂ (β -CMP)의 원통형 기공크기를 관찰하기 위하여, 출발원료인 Ca(H₂PO₄)₂ 분말을 백금도가니에 넣고, 전기로에서 1050 $^{\circ}$ C로 용융시켰다. 이때 승온속도는 3 $^{\circ}$ C/min이었으며, 용융상태를 비교적 오랫동안 유지하여 용융물의

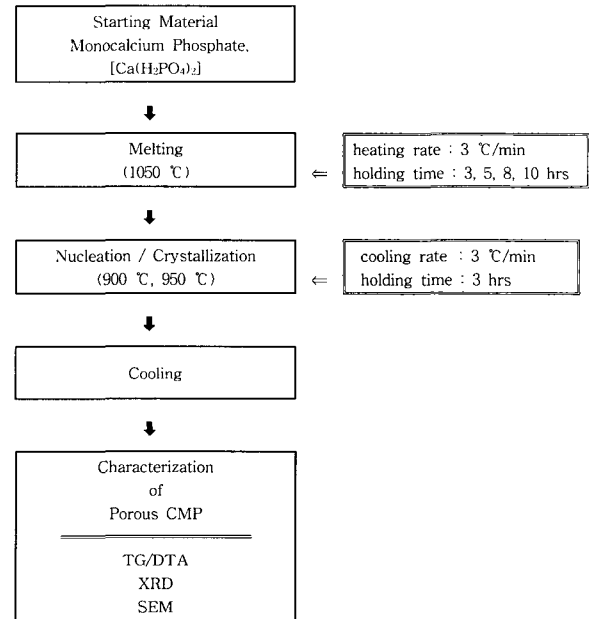


그림 1. 생분해성 다공질 CMP Matrix의 제조 공정도
Fig. 1. Schematic diagram of experimental procedure for biodegradable porous CMP matrix

균질성을 높였다. 이때 용융온도에서 유지시간은 3시간, 5시간, 8시간, 10시간으로 하였다. 이 용융물을 950 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 재결정화 시킨 후, 3 $^{\circ}$ C/min의 냉각속도로 로냉시켜 다공질 β -CMP 세라믹스를 얻었다.

그리고, 재결정화 온도의 영향을 조사하기 위하여 8시간 유지한 용융물을 900 $^{\circ}$ C에서 3시간 재결정화 시켰다. 본 실험에서 행한 생분해성 다공질 CMP 세라믹스의 제조 공정도를 그림 1에 나타내었다.

2. 다공질 칼슘-인산계 세라믹스 특성 측정

Ca(H₂PO₄)₂의 열분석

Ca(H₂PO₄)₂의 열분해 과정을 관찰하기 위하여 시차열분석기(ME800KT2, Rigaku, Japan)를 이용하였다. 이때 사용된 조건은 공기 중에서 10 $^{\circ}$ C/min의 승온속도로 1200 $^{\circ}$ C까지 측정하였다.

X-선 회절분석

열처리 온도에 따른 상의 변화를 관찰하기 위하여, Ca(H₂PO₄)₂ 분말을 상온에서 1100 $^{\circ}$ C까지 100 $^{\circ}$ C 간격으로 가열한 후 로냉시켰다. 제조된 시편은 막자사발로 미분쇄한 후, X-선 회절분석기(D/Max-2500, Rigaku, Japan)를 사용하였다. 이 X-선 회절분석 결과로부터 CMP의 용융온도에서 유지시간(3시간, 10시간)의 변화에 따른 상의 변화를 조사하였다.

다공질 CMP 세라믹스의 미세구조

열처리 온도에 따른 생분해성 CMP 세라믹스의 미세구조를 관찰하기 위하여, Ca(H₂PO₄)₂ 분말을 상온에서 1100 $^{\circ}$ C까지

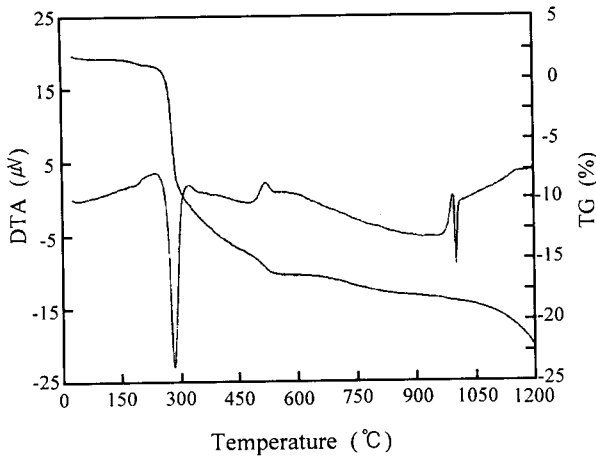


그림 2. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 원료 분말의 TG/DTA 곡선
Fig. 2. TG/DTA curve of $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ starting powder

100°C 단위로 가열하였다. 냉각시 기공의 형성유무를 조사하기 위하여 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope, S-4100, Hitachi, Japan)을 이용하였다.

결과 및 고찰

1. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 의 열분석

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말 11.6mg을 1200°C까지 열분석한 결과 전체 무게 감량은 약 21% (2.5mg) 이었다. 이 무게감량은 계산된 값과 약간의 차이가 있었으나, 이것은 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말에 수분이 흡착된 결과로 보인다. 그리고, DTA 곡선에서 2곳 (284°C, 986°C)에서 흡열반응과 1곳 (510°C)에서 발열반응이 일어남을 볼 수 있었다. 첫 번째 흡열반응은 284°C에서 일어났고, 7.5% (0.87mg) 무게감량이 발생하였다. 이것은 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 에서 두개의 물분자가 휘발함에 따라 $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ 가 형성되기 때문이다 [10]. 그리고 두 번째 986°C에서의 흡열반응은 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말이 용융됨을 나타낸다. 510°C에서 발열반응이 발생하였는데, 이것은 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말이 284°C에서 일차 흡열반응이 일어난 후 510°C에서 결정화가 일어난 것으로 추측된다[10]. 즉, 그림 2의 DTA 곡선으로부터 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말은 열분석 중 284°C에서 물분자의 휘발에 따른 흡열반응이 있었으며, 986°C에서 CMP상의 용융따른 흡열반응이 있음을 알 수 있었다.

X-선 회절분석

그림 3에 출발원료 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 의 열처리 온도에 따른 시편의 X-선 회절분석 결과를 나타내었다. 이 그림 3은 출발원료를 각 100°C씩 증가시킨 온도로 가열하고, 냉각시킨 후의 X-선 회절분석 결과이다. 즉 이 결과는 각각의 열처리 온도에서의 결과가 아니라 냉각후의 X-선 회절분석 결과이다. 그러나 이 결과를 출발원료의 시차열 분석 결과와 비교하여 각각의 온도에서 발생한 상들을 추측할 수 있었다.

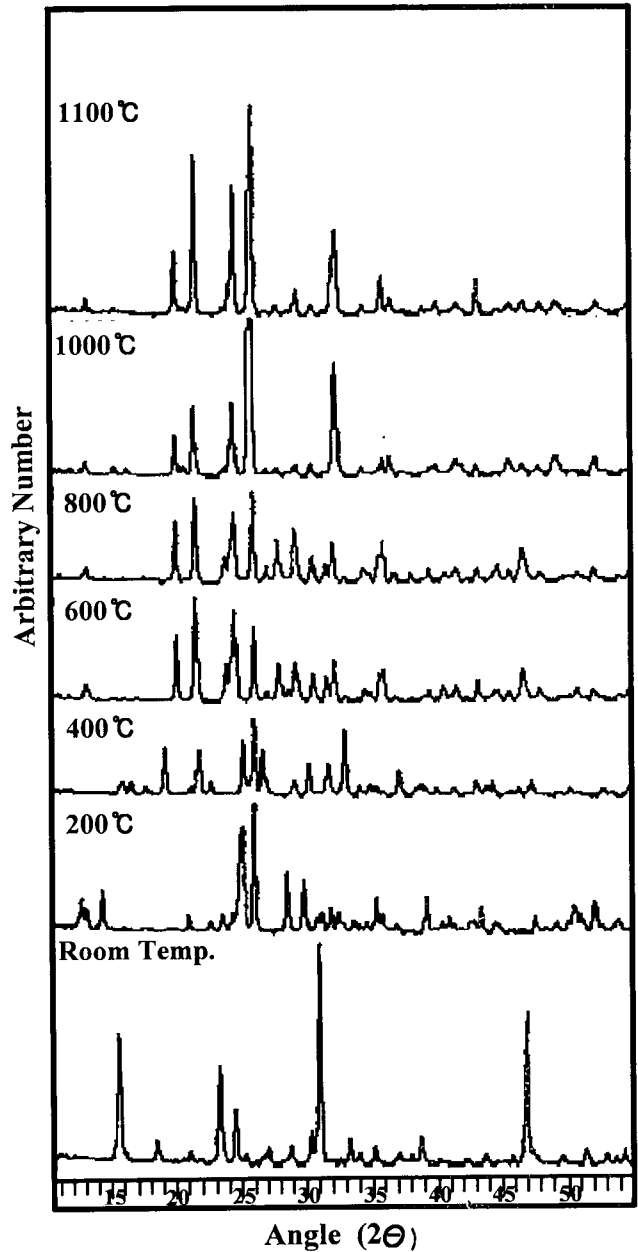


그림 3. 여러 온도에서 열처리된 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 원료 분말의 X-선 회절도
Fig. 3. XRD patterns of $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ powder at various heat-treatment temperatures

상온의 X-선 회절분석 결과로부터 출발원료 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 는 상온에서 공기중의 수분과 수화반응을 일으켰기 때문에 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (JCPDS # 9-347)로 관찰되었다. 200°C로 열처리한 시료에서 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 는 표면에 흡착된 물분자가 제거된 무수 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 로 바뀌었다. 284°C 이상에서 무수 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 의 결정수가 분해, 휘발되면서 510°C에서 $\beta\text{-Ca}(\text{PO}_3)_2$ (JCPDS # 11-39) 결정을 이루었다. 그러나 X-선 회절분석 결과 300°C와 400°C에서 열처리한 시편에서 무수 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$

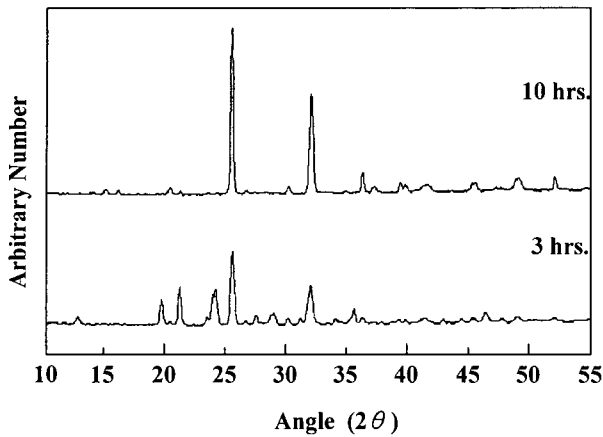


그림 4. 용융온도 1050°C에서 유지시간의 변화에 따른 CMP상의 X-선 회절도
 Fig. 4. XRD patterns of CMP prepared with various holding times at 1050°C

와 β -Ca(PO₃)₂ (CMP)의 두상이 혼합된 것은 284°C에서 출발 원료 Ca(H₂PO₄)₂가 비등하면서 일부가 CMP로 재결정화에 의한 것으로 추측된다. 500°C 이상의 열처리에서도 β -CMP에 잔존해 있던 수분이 986°C의 용융점까지 계속적으로 서서히 증발하였고(그림 2의 TG 결과), β -CMP의 결정화도가 증가되었다. 위의 두 실험 결과, 즉 시차열분석 및 X-선 회절 분석으로부

터 Ca(H₂PO₄)₂의 열처리에 따른 상의 변화는 다음과 같이 추정할 수 있다.

상온에서 1차용융점 (284°C) 사이에서는 Ca(H₂PO₄)₂·H₂O는 흡착 물분자의 증발로 인하여 무수 Ca(H₂PO₄)₂로 되었다. 284°C에서 무수 Ca(H₂PO₄)₂의 결정수의 분해, 증발로 인하여 비교적 큰 무게의 감소가 있었으며 동시에 비정질상태로 되었다 [11]. 이 무수 인산칼슘염은 결정화 온도 (510°C)까지, 결정수의 분해로 인한 계속적인 무게의 변화가 관측되었다. 이 용융상태에서 냉각되어 재결정화된 시편은 무수 인산칼슘염과 β -CMP의 혼합물로 이루어졌다. X-선 회절 분석 결과로부터 300°C의 결과에서는 무수 인산칼슘염의 X-선 peak들이 강했으나 400°C의 결과에서는 β -CMP의 peak이 주를 이루었다. 열처리를 500°C에서 900°C까지 함에 따라 β -CMP내에 잔류 결정수의 계속적인 증발이 일어나고, β -CMP상의 결정화도는 향상되었다. 1000°C와 1100°C로 가열된 시료를 급냉시키면 비정질 CMP가 생성되고, 서냉시키면 결정질 β -CMP상으로 재결정화가 일어났다. Fig. 4에는 1050°C에서 유지시간을 다르게 했을 때 다른 상이 형성됨을 알 수 있었다. 즉, 3시간을 유지했을 때는 β -CMP상이 주를 이루었으나, 유지시간을 10시간으로 함에 따라 δ -CMP (JCPDS # 9-363) 상으로 바뀔을 알 수 있었다. 용융온도에서 유지시간에 따른 CMP 상의 변화에 대한 연구가 더 필요하다.

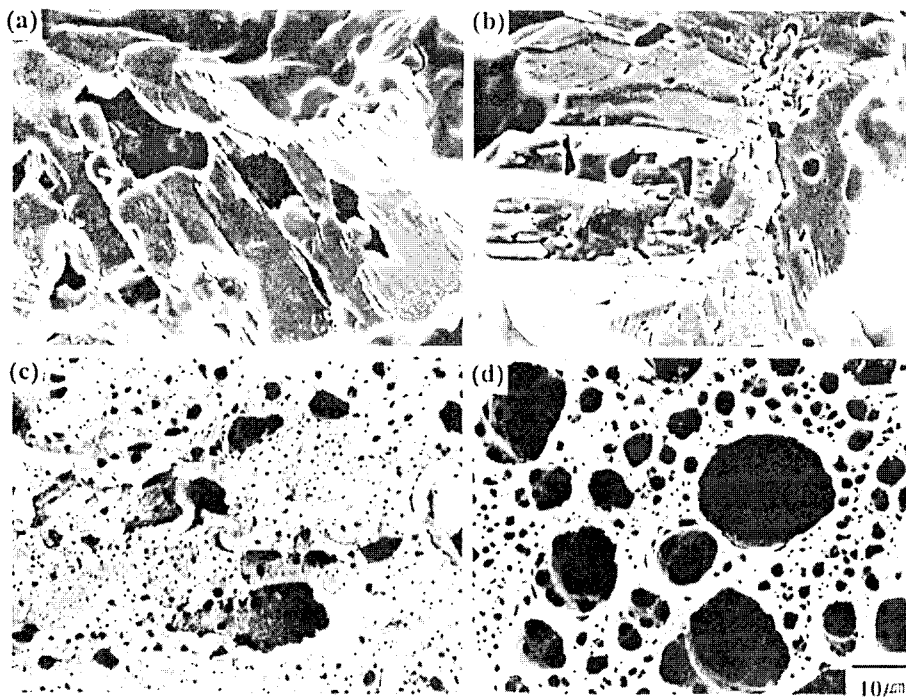


그림 5. 여러 온도에서 열처리된 Ca(H₂PO₄)₂의 파단면의 주사전자현미경 사진
 Fig. 5. SEM photographs of fractured surface of Ca(H₂PO₄)₂ heat-treated at
 (a) 800°C (b) 900°C
 (c) 1000°C (d) 1100°C

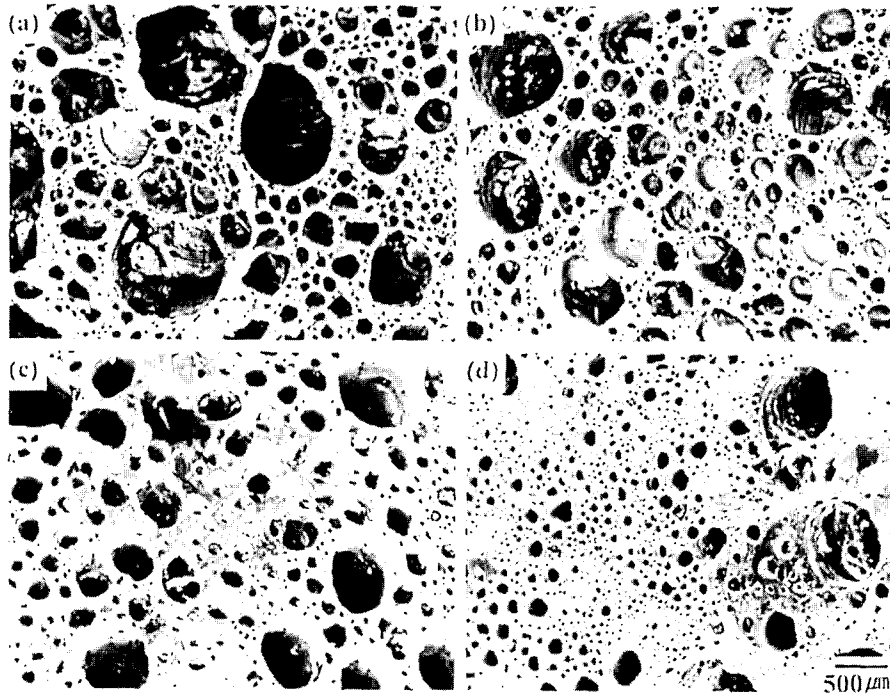


그림 6. 용융온도 (1050°C)에서 여러 유지시간에 따라 제조된 다공질 CMP의 전자현미경 사진
 Fig. 6. SEM photographs of porous CMP prepared with various holding times at 1050°C

- (a) 3 hrs (b) 5 hrs
 (c) 8 hrs (d) 10 hrs

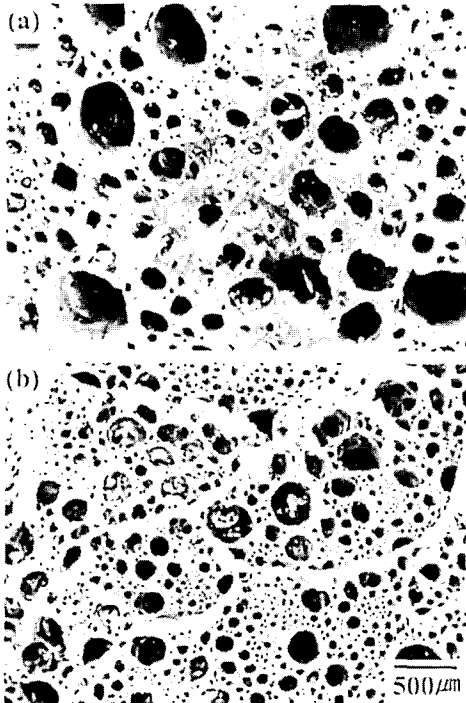


그림 7. 용융온도 (1050°C)로부터 냉각 중 두 결정화 온도에서 제조된 다공질 CMP의 기공 크기의 비교

Fig. 7. Comparison of pore size in porous CMP prepared at two crystallization temperatures from melt

- (a) 950°C (b) 900°C

2. 기공의 형태 및 크기

그림 5에서 나타난 SEM 결과로부터 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 를 열처리했을 때 900°C이하에서는 원통형의 기공이 형성되지 않고, 1000°C이상에서 원통형의 기공이 형성되는 것을 알 수 있었다. 즉, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말이 986°C 이상에서 완전히 용융이 된 후 $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ 로 재결정화가 이루어지면서 원통형의 기공을 형성함을 알 수 있다. 그림 6은 1050°C에서 $\text{Ca}_2(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 분말을 백금 도가니에서 용융시킨 후 용융온도 (1050°C)에서 각각 3시간, 5시간, 8시간, 그리고 10시간 유지시킨 후, 유지 시간에 따른 기공의 크기 및 모양을 나타낸 사진이다. 형성된 기공은 결정핵을 중심으로 해서 어느 한 방향으로 기공이 생성됨을 알 수 있으며, 큰 기공의 내부 표면에 작은 기공이 서로 교차되어 형성되어 있음을 볼 수 있다. 기공의 직경은 큰 기공에서부터 아주 작은 기공까지 다양한 크기로 형성되어 있다. 제일 작은 기공의 직경은 약 15μm 정도이며, 제일 큰 기공의 직경은 유지시간이 3시간일 때 950μm, 5시간, 8시간일 때 700μm, 그리고 10시간일 때 500μm로 유지시간이 증가할수록 큰 기공의 직경이 점점 감소함을 볼 수 있다. 이는 유지시간을 오래 할수록 결정화시 휘발물질의 증발량의 감소로 인한 것으로 생각된다. 또, 용융물에 존재할수 있는 미용융물, 부유물, 또는 기포를 용융온도에서 유지시간을 길게 함으로서 제거하여 용융물이 균질화 되었으며 β- $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ 의 균질핵생성 및 결정성장이 일어나 기공의 직경이

작아지고 기공의 숫자는 증가한 것으로 생각된다. 즉, 유지시간을 증가시킬수록 휘발물질의 감소 (비균질 핵의 감소)로 인하여 기공의 직경이 감소하나 그 숫자는 증가하였다. 그러나 10시간동안 유지하였을 때 기공의 형성이 백금 도가니 내에서 시편의 밑 부분에 한정되고, 위로 갈수록 기공의 직경이 감소하고 수가 줄어들었다. 이는 유지시간이 길어짐에 따라 발생하는 기체의 양이 줄어들어 기체의 분압이 감소하기 때문으로 추측된다.

결정화 온도를 950℃에서 900℃로 낮추었을 때 기공의 직경이 550 μm 에서 350 μm 로 감소함을 그림 7에서 볼 수 있었다. 이는 900℃로 냉각함으로써 용융물의 점도가 커져 유동도가 감소에 따른 물질이동이 용이하지 않았기 때문으로 추측된다.

결 론

시차열 분석기, X-선 회절분석기, 그리고 전자주사현미경의 결과들을 비교함으로써 아래와 같은 결과를 얻었다. 열처리 온도에 따른 결정상 형성의 변화를 관찰한 결과, β -CMP [$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$]는 510℃의 결정화 온도에서 생성되었고, 열처리 온도를 용융점까지 높였을 때 화학적으로 안정한 β 상이 형성됨을 알 수 있었다. 또한 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 를 1050℃에서 용융시킨 후 950℃에서 결정화시키면 생분해성 다공질 β -CMP를 제조할 수 있었다. 이때 생성되는 원통형 기공의 직경과 숫자는 1050℃에서 유지시간 변화에 따라 변하였다. 즉 골조직이나 싹뿔이 쉽게 성장해 들어갈 수 있는 기공의 크기, 약 200 μm 인 다공체 재료를 제조할 수 있었으며 유지시간을 길게 할수록 그 직경의 크기가 감소하였다.

참 고 문 헌

1. Kadiyala, S., Jaiswal, N., and Bruder, S. P., "Culture-Expanded, Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Can Regenerate a Critical-Sized Segmental Bone Defect", *Tissue Engineering* Vol 3, No. 2, pp. 173-185, 1997.
2. Li, S., Zheng, Z., Liu, Q., de Wijn, J. R., and de Groot, K., "Collagen/Apatite Coating on 3-Dimensional Carbon/Carbon Composite", *J. Biomed. Mater. Res.* Vol 40, pp. 520-529, 1998.
3. Antonucci, J. M., Fowler, B. O. and Venz, S., "Filler Systems Based on Calcium Metaphosphates", *Dental Materials* Vol 7, pp. 124-129, 1991.
4. Griffith, E. J., "Acicular, Crystalline Calcium Metaphosphate", U.S. Patent 4,360,625, 1982.
5. Baldet, B., Pernot, F., Zarzycki, J., Bonnel, F. and Rabischong, P., "Study of Bone Ingrowth in Porous Calcium Alumino-Phosphate Glass Ceramics", in *Biomaterials*, Ed. G. D. Winter, D. F. Gibbons and H. Plenk, Jr., John Wiley and Sons Ltd., pp. 73-85, 1982.
6. Hosono, H., Zang, Z. and Abe, Y., "Porous Glass-Ceramic in the $\text{CaO-TiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ System", *J. Am. Ceram. Soc.* Vol. 72, No 9, pp. 1587-1590, 1989.
7. Hosono, H., and Abe, Y., "Properties and Applications of Functional Porous Glass - Ceramics of A Titanium Phosphate Crystal Skeleton", in *Ceramic Transactions* 31, Porous Materials, Ed. K. Ishizaki et al., Am. Ceram. Soc., pp. 181-189, 1993.
8. Kim, S., "Bioresorbable Calcium Metaphosphate Ceramics: I. Preparation and Preliminary in vitro Study", *J. Kor. Biomat. Soc. : Biomaterials Research* Vol. 2, No. 2, pp. 48-52, 1998.
9. McIntosh, A. O. and Jablonski, W. L., "X-Ray Powder Patterns of the Calcium Phosphates", *Analytical Chemistry*, Vol. 28, No. 9, pp. 1424-1427, 1956.
10. Hill, W. L., Hendricks, S. B., Fox, E. J. and Cady, J. G., "Acid Pyro- and Metaphosphates Produced by Thermal Decomposition of Monocalcium Phosphate", *Industrial and Engineering Chemistry*, Vol. 39, No. 12, pp. 1667-1672, 1947.
11. Kim, S., "High Temperature X-ray Study of $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ", to be published.