

인산칼슘계 생체세라믹스의 활용과 향후 과제

이종국, 서동석*, 김 환*
 조선대학교 신소재공학과, * 서울대학교 재료공학부
 jklee@mail.chosun.ac.kr

1. 서 언

생체재료는 보건의료 분야 중 치료, 재활 및 예방의 수단으로 생체에 적용되기 때문에 인간 수명연장 및 사고, 질병의 증가 등에 따라 그 중요성이 점차 증가하고 있는 추세이다. 생체재료는 손상된 인체의 일부 장기 또는 신체 일부분을 대체할 수 있는 재료인데, 이를 의학 또는 치과 분야에 적용하기 위해서는 생체에 적합해야만 한다. 생체적합성(biocompatibility)이란 재료나 장치가 기능을 하는 동안 생리학적으로 부작용이나 독성이 없도록 유지시키는 기능인데, 현재까지 개발된 재료 중 생체적합성이 가장 좋은 것은 인산칼슘계 재료이다.

인산칼슘(Calcium phosphate)계 소재의 경우 이미 오래 전부터 인간의 뼈나 치아 등 경조직 대체용 생체소재로 널리 연구되어 왔는데,¹⁻⁴⁾ 이는 인체 뼈의 69%를 구성하는 칼슘인 화합물이 인산칼슘으로 구성되어 있어 자연 뼈와 가장 가까운 성질을 가지고 있기 때문이다. 뿐만 아니라, 생체재료로서 인산칼슘 소재는 자가골 이식 (autograft) 또는 동종골 이식(homograft) 방법이 갖는 공급량의 부족과 감염성 질환의 전염 및 면역 반응 등의 문제점을 극복할 수 있기 때문에 이에 대한 세계적인 수요는 급증하고 있는 추세이다.

최근 들어, 인간의 손상된 뼈를 치료하거나 일부 대체하기 위해 금속, 고분자, 천연(산호, 소 뼈) 또는 인조 합성 인산칼슘계 생체재료들이 속속 개발되고 있다. 이들 재료는 인공 뼈, 치조골 결손부의 치료, 인공치근, 이소골, 치과 및 정형외과용 임플란트 등의 치·의학 분야에 두루 응용되고 있다. 본 고에서는 생체재료로 사용되고 있는 인산칼슘계 세라믹스의 종류와 개발 현황에 대해

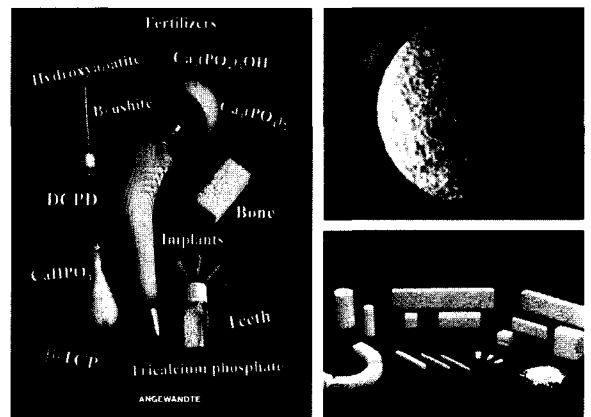


Fig. 1. 상용 인산칼슘계 생체재료의 종류 및 형상.

소개하고, 임플란트로 생체 내에 매식할 때 발생하는 문제점 및 개선 방안에 대해 논하고자 한다.

2. 인산칼슘계 세라믹스의 활용 및 개발현황

1920년 Albee가 인산칼슘 화합물을 사용하여 골 결손부를 치료하는 최초의 임상시험 결과를 보고한 이래,⁵⁾ 인산칼슘계 재료를 치·의학 분야에 응용하고자 하는 연구가 많이 진행되어 왔다. Levitt⁶⁾ 및 Monroe 등⁷⁾은 인공 뼈 또는 인공 치아 임플란트로서 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite, HAp)와 플루오르아파타이트(Fluorapatite, FA)를 제안하였으며, 골 결손부 치료, 강화, 대체재로서 인산칼슘계 재료를 상용화 하고자 하였다.⁸⁻¹⁰⁾

지난 20년 동안 개발되어 임상적으로 사용되고 있는 경조직 대체용 인산칼슘계 상용 제품을 Table 1에 나타내었고,¹¹⁾ Fig. 1은 다양한 형태의 인산칼슘 세라믹스를

Table 1. 인산칼슘계 생체재료의 상용 제품¹¹⁾

| Materials | Commercial |
|--|--------------------------------------|
| Calcium phosphate ceramics, synthetic | Calcitite™, Durapatite™, |
| Calcium hydroxyapatite, Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ | Alveograf™, Osteograf™ |
| β-tricalcium phosphate, Ca ₃ (PO ₄) ₂ | Synthograf™, Augmen™ |
| Biphasic calcium phosphate, mixture of Hydroxyapatite and β-tricalcium phosphate | Triosit™, MBCP™, Osteosynt™ |
| Calcium deficient apatite, unsintered | Osteogen™ |
| Calcium phosphates, from natural origin Freeze-dried or banked bones from cadavers Bovine bone derived | BioOss™, Endobone™, Trubone™, BonAp™ |
| Coral derived, coralline hydroxyapatite | Interpore™, Pro-Osteon™ |
| Calcium phosphate cements | BoneSource™, α-BSM™, Cementek |

Table 2. 인산칼슘계 화합물의 종류, 화학식, Ca/P 비 및 용해도¹²⁾

| Ca/P ratio | Compound | Formula | Solubility at 37°C, -log(K _{sp}) |
|------------|--|---|--|
| 0.5 | monocalcium phosphate monohydrate (MCPM) | Ca(H ₂ PO ₄) · H ₂ O | no data |
| 0.5 | monocalcium phosphate anhydrate (MCPA) | Ca(H ₂ PO ₄) ₂ | no data |
| 1.0 | dicalcium phosphate dihydrate (DCPD, "brushite") | CaHPO ₄ · 2H ₂ O | 6.63 |
| 1.0 | dicalcium phosphate anhydrate (DCPD, "monetite") | CaHPO ₄ | 7.02 |
| 1.33 | octacalcium phosphate (OCP) | Ca ₈ (HPO ₄) ₂ (PO ₄) ₄ · 5H ₂ O | 95.9 |
| 1.5 | α-tricalcium phosphate (α-TCP) | α-Ca ₃ (PO ₄) ₂ | 25.5 |
| 1.5 | β-tricalcium phosphate (β-TCP) | β-Ca ₃ (PO ₄) ₂ | 29.5 |
| 1.2-2.2 | amorphous calcium phosphate (ACP) | Ca _x (PO ₄) _y · nH ₂ O | 25.7-32.7 |
| 1.5-1.67 | calcium-deficient hydroxyapatite (CDHA) | Ca _{10-x} (HPO ₄) _x (PO ₄) _{6-x} (OH) _{2-x} (0 < x < 1) | ≈ 85.1 |
| 1.67 | hydroxyapatite (HA) | Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ | 117.2 |
| 2.0 | tetracalcium phosphate (TTCP) | Ca ₄ (PO ₄) ₂ O | 37-42 |

나타낸 사진이다. 일반적으로 칼슘 및 인산으로 구성되는 조성물은 합성조건에 따라 달라지는데, 특히 화합물 내의 Ca/P 비 및 함유된 이온의 종류에 따라 다양한 조성 및 결정상을 갖는 인산칼슘계 세라믹스가 생성된다(Table 2).¹²⁾ 인산칼슘계 세라믹스의 생체 특성에 가장 큰 영향을 끼치는 인자 중 하나는 각각의 화합물이 갖는 용해도인데, 이러한 용해도는 생체 내 흡수 정도와 생체활성과 직결되기 때문에 인산칼슘계 생체소재의 개발이나 응용에 최대한 고려되어야만 한다.

대체적으로 인산칼슘계 세라믹스 중 Ca/P 비가 0.5-1.0인 일인산칼슘과 이인산칼슘계 세라믹스는 용해도가 크고, Ca/P 비가 1.33-2.0인 삼인산칼슘(TCP) 및 하이드록시아파타이트 세라믹스는 용해도가 작다(Table 2 참

조). 이외에도 인산칼슘계 세라믹스의 용해도는 조성이나 입자크기, 결정상에 따라 크게 변화하며, 동일한 조성이나 상을 갖더라도 재료의 불균질성이나 불순물 등에 의해 부분적인 용해가 진행되기 때문에, 결과적으로 생체소재의 생체특성이나 역학물성에 큰 영향을 끼치게 된다. 현재 생체용 임플란트 소재로 주로 사용되는 인산칼슘계 화합물 중에서 Table 2에서 보듯이 OCP(Octacalcium phosphate) 및 HA는 용해도가 매우 낮고 TCP(Tricalcium phosphate), TTCP(Tetracalcium phosphate)는 물에서 부분적으로 용해가 일어난다.

아래에 현재 경조직 관련 임플란트용 소재로 주로 사용되는 인산칼슘계 화합물의 활용 및 개발현황에 대하여 알아보았다.

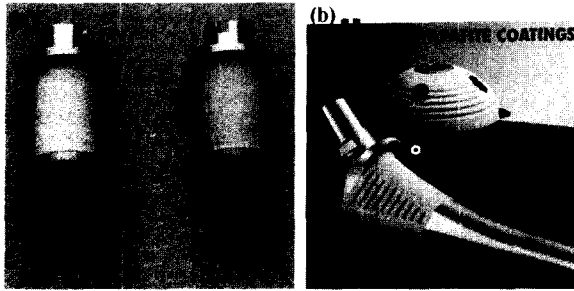


Fig. 2. (a) 하이드록시아파타이트 및 플루오르아파타이트 코팅 티타늄 임플란트, (b) 인공고관절용 티타늄 임플란트

2.1 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite, HAp)

HAp는 생체친화성 및 생체활성이 우수하여 각종 경조직용 임플란트 재료로서 초기부터 개발되어 널리 활용되고 있는 대표적인 인산칼슘계 세라믹스이다. 임플란트 재료로의 응용에 있어 HAp는 생체에 독성이 없을 뿐만 아니라 계면에 골 유도를 촉진하며, 반응에 의한 이물질이 생성되지 않고, 주위 생체조직과도 잘 결합한다. 그러나 HAp 단독으로는 파괴인성 등의 기계적 성질이 나빠,¹³⁾ 하중이 작용하는 부분에는 제한적으로 사용될 뿐만 아니라 생체 내에서 장기간 유지될 경우 기계적 성질이 열화 되어 장시간 적용하기에는 어려운 단점이 있다. 따라서 HAp는 기계적 강도를 요구하는 인공치아 및 인공뼈 보다는 과립(powder, granules)이나 코팅 형태로 하중을 받지 않는 부위의 임플란트로서 사용되고 있다.¹³⁾

최근에는 HAp 세라믹스의 기계적 강도나 인성을 강화시켜 신뢰성을 향상시킨 임플란트가 개발되고 있는데, HAp에 보강재인 나노크기 입자, 판상, 휘스커, 장섬유, ZrO₂, Al₂O₃, 금속, 생체활성 유리, 고분자 등을 복합화시켜 역학물성을 증진시키고 있다. 이러한 복합화에 의해 HAp의 파괴인성은 보강재의 종류에 따라 1.4-3.9 MPa · m^{1/2} 까지 증진될 수 있다.¹⁴⁾

ZrO₂, Al₂O₃, SiC 등 세라믹스 분산재를 이용한 HAp 복합체는 내식성 및 내마모성이 좋으면서 비교적 생체 적합성이 우수하지만, 기계적 강도는 경조직 대체용 임플란트로서 만족할 만한 수준은 아니다. HAp와 생체활성 유리 복합체의 경우, 생체적합성 및 생체활성의 감소 없이 HAp 세라믹스의 기계적 강도를 다소 증진시킬 수 있

으나(K_{1c}=1.0-2.6 MPa · m^{1/2}), HAp의 분해로 인해 TCP가 형성되어 체내에서 재료의 열화를 초래할 수 있다.

HAp의 가장 대표적인 임상학적인 응용 예로는 금속 임플란트 표면 위에 HAp를 코팅하여 기계적 강도가 높은 금속에 생체 적합성을 부여한 것이다(Fig. 2). HAp 코팅층은 뼈와의 접합성을 높이고,^{15,16)} 체액과 반응에 의한 금속 이온의 용출을 방지할 뿐 만 아니라 금속 표면을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ HAp 코팅 방법으로는 플라즈마 용사법이 가장 잘 알려져 있지만, 이외에도 졸-겔법, CVD법, 스퍼터링법, 이온 빔 증착법 등 여러 가지 방법들이 보고된 바 있다.

금속 표면 위에 형성된 HAp 코팅층은 사용 방법에 따라 다소 다르지만 대부분 순수한 하이드록시아파타이트 결정 이외에 각종 염이나 비정질 인산칼슘(ACP, amorphous calcium phosphate), CaO, TCP, TTCP 등 다른 물질을 다량 함유하게 된다.^{18,19)} 이와 같이 많은 조성이 코팅층에 생성되는 원인은 크게 두 가지인데, 대부분 코팅 공정시 원료로 사용되는 각종 염으로부터 유입되거나 높은 공정온도에 의한 열분해에 의해 형성된다.^{20,21)} 이러한 불순물들은 생체 내에서 혈액과 반응하여 쉽게 용해되기 때문에 코팅층의 화학적 안정성을 감소시키며, 장기적으로는 금속 표면 위 HAp 코팅층을 기계적으로 열화시켜 금속 임플란트로부터 코팅층을 이탈시키게 된다.^{22,23)} 이와 같이 임플란트로부터 이탈된 HAp 입자덩어리(debris)는 때때로 체내에서 염증을 일으키거나 정상적인 관절사이에 끼여 마모(third body friction)를 일으키는 부작용을 유발할 수 있다.

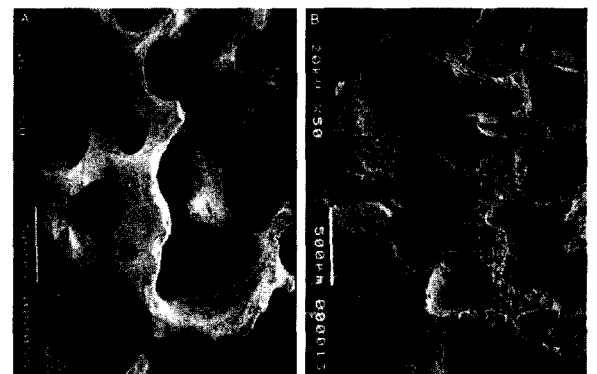


Fig. 3. (a) 하이드록시아파타이트 다공체(Endobon™), (b) Biphasic 인산칼슘 다공체(MBCP™).¹¹⁾

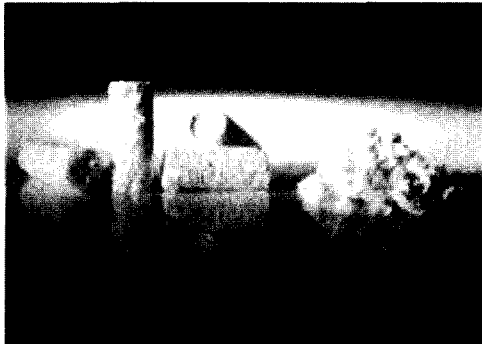


Fig. 4. 상용 β -TCP 다공체(Vitoss™).³⁸⁾

최근에는 HAp 코팅시 불순물의 형성을 막기 위해 체온과 동일한 온도에서 코팅층을 제조하는 생체 모방법(biomimetic process)이 제안되었다.²⁴⁾ 이 방법은 금속 또는 세라믹 기판을 유사생체용액(Simulated Body Fluid, SBF)에 침적시켜 아파타이트 코팅층을 제조하는 방법인데, 코팅층이 균일하면서 치밀하고, 하루에 수 마이크론 두께의 층이 형성되는 것으로 보고되었다.²⁵⁾

이외에도 HAp의 기계적 성질이나 생체물성을 개선하기 위하여 polymer와 HAp를 혼성 복합화시키는 방법이 보고되고 있는데, 전자의 경우 생체안정형이며 강도가 큰 PEEK(polyetheretherketone), PE(polyethylene)을, 후자의 경우 생체분해성 천연고분자나 인조고분자가 주로 사용되고 있다. 대표적인 응용 예로 Bonefield 등의 연구를 들 수 있는데, 이들은 polyethylene에 40% 이하의 HAp를 혼합하여 cortical bone보다 높은 파괴인성과 함께 뼈와 유사한 탄성계수를 갖는 HAp/polymer 복합체를 제조하였다.²⁶⁾ 골 형성을 촉진시키기 위한 혼성복합 생체소재로는 자연 뼈와 화학적 조성 측면에서 유사한 구조를 갖는 HAp/collagen 복합체를 들 수 있는데, 이 복합체는 기계적 강도가 다소 낮은 반면에 골 전도성(osteoconduction)이 우수하여 골 결손부의 충전재로 사용되고 있다.^{27,28)} 이외에도 HAp/poly(L-lactide),^{29,30)} HAp/chitosan,³¹⁾ HAp/polylactic acid 복합체³²⁾ 등에 관한 연구도 행해지고 있다.

2.2 이인산칼슘(Dicalcium phosphate dihydrate, DCPD)

인산칼슘 시멘트(Calcium Phosphate Cement, CPC)

는 생체적합성 및 흡수성이 우수하여 인공관절 등의 임플란트 고정이나 골 결손부의 충전용으로 활용되고 있다.³³⁾ CPC는 apatite 시멘트와 DCPD 시멘트 등 두 가지 종류가 있으며, 이 중 apatite 시멘트의 제조 및 활용에 대한 연구가 주로 많이 이루어졌다. 이는 apatite가 뼈 성분과 유사하고, DCPD 시멘트에 비해 기계적 강도가 더 우수할 뿐 만 아니라 약 pH 7에서 경화가 일어나 염증 등을 유발할 염려가 없기 때문이었다.³⁴⁾ 최근 들어 DCPD 시멘트를 활용하는 연구가 진행되고 있는데, 체내에서 준안정상인 DCPD가 apatite 시멘트보다 흡수가 더 빨리 일어나 치료기간을 단축할 수 있기 때문이다.³⁵⁾ DCPD 시멘트의 흡수는 DCPD가 apatite로 상변화 하기 전에 이루어지므로, DCPD 시멘트에 apatite 결정 성장 억제제(수용액에 덜 녹는 마그네슘 등)를 첨가하여 흡수성을 향상시킨 결과도 보고된 바 있다.³⁴⁾

2.3 삼인산칼슘(Tricalcium phosphate, TCP)

Ca/P 비가 1.5인 TCP는 크게 β -TCP와 α -TCP로 나뉘어 지는데, 약 1150°C에서 β 상으로부터 α 상으로의 동소변태가 일어난다. 골 대체재로는 β -TCP의 다공체가 주로 사용되며, 기공율은 H₂O₂, naphthalene 등의 휘발성 물질을 이용하여 제어할 수 있다.³⁶⁾ 체내 삼입시 주위 조직과의 계면이 증가하여 임플란트 기공 내로 골 조직의 재생을 유도하게 되는데, 골 전도를 위한 적합한 기공 크기는 약 150-500 μ m이고(Fig. 3),¹¹⁾ 상호 연결된 기공율이 높을수록 뼈 조직이 기공 내로 자라 들어오기 용이한 것으로 알려져 있다.³⁷⁾ 상용 제품으로는 순수 β -TCP인 Vitoss™ (Orthovita, Inc, Philadelphia, PA)가 있는데(Fig. 4), 골반 등의 골 결손부 충전재용으로 미국 FDA 승인을 얻은 바 있다.³⁸⁾

2.4 사인산칼슘(Tetracalcium phosphate, TTCP)

TTCP는 β - 또는 α -TCP와 더불어 인산칼슘 시멘트를 구성하는 필수적인 요소이며, 수용액 내에서 HAp 또는 β -TCP보다 용해도가 높아 인산칼슘 시멘트 원료로서 많이 이용되고 있다.³⁹⁻⁴²⁾ α -TCP 및 DCPD와 혼합한 α -TCP/TTCP/DCPD 복합체는 골 결손부에서 새로운 뼈 형성을 촉진시키는 골 대체물로서 그 활용이 가능하다.⁴³⁾

또한, Otsuka 등은 약물전달체(drug-delivery system)로서 β -TCP/TTCP로 구성된 인산칼슘 시멘트를 제안한 바 있다.⁴⁴⁾

2.5 육인산칼슘(Octacalcium phosphate, OCP)

HAp 및 생리화적인 아파타이트(biological apatite)의 전구체로 알려진 OCP는 HAp와 더불어 치조골 결손부의 충전재로 사용되고 있다.⁴⁵⁾ HAp에 비해서 OCP 임플란트는 골 전도성 및 흡수성이 우수하며, 쥐뼈의 골막하(subperiosteal)에 삽입할 경우 골 형성(osteogenesis)을 유도하는 것으로 보고된 바 있다.⁴⁶⁾ 최근에는 OCP가 HAp보다 수용액에 대해 용해도가 높은 점에 착안, 금속 임플란트 표면에 OCP를 코팅하여 골 성장 속도를 향상시키려는 시도도 이루어지고 있다.⁴⁷⁾

2.6 비정질 인산칼슘(Amorphous Calcium Phosphate, ACP)

비정질 인산칼슘은 수용액 내에서 Ca 및 PO_4 이온을 지속적으로 내놓으면서 HAp로 빠르게 전환한다. 이러한 특성을 이용한 치과재료용 ACP/polymer 복합체가 개발되었지만, 기계적 강도가 낮고 치아에 대해 접착력이 다소 떨어지는 단점이 있다.^{48,49)} 따라서, ACP 재료는 치아표면의 균열(fissure)을 봉합하는 BisGMA계 resin의 filler 형태로 주로 사용되고 있다.⁵⁰⁾ Ca 및 PO_4 이온의 용

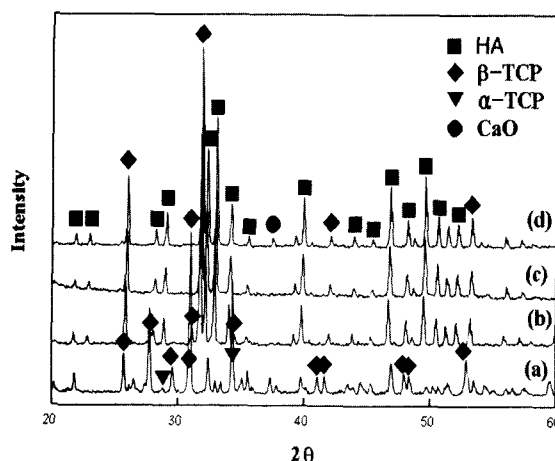


Fig. 5. 시판되고 있는 하이드록시아파타이트 상용 분말의 X-선 회절 분석도.(a) Fluka, (b) Wako, (c) Shinyo, (d) Alfa Aesar.⁶⁰⁾

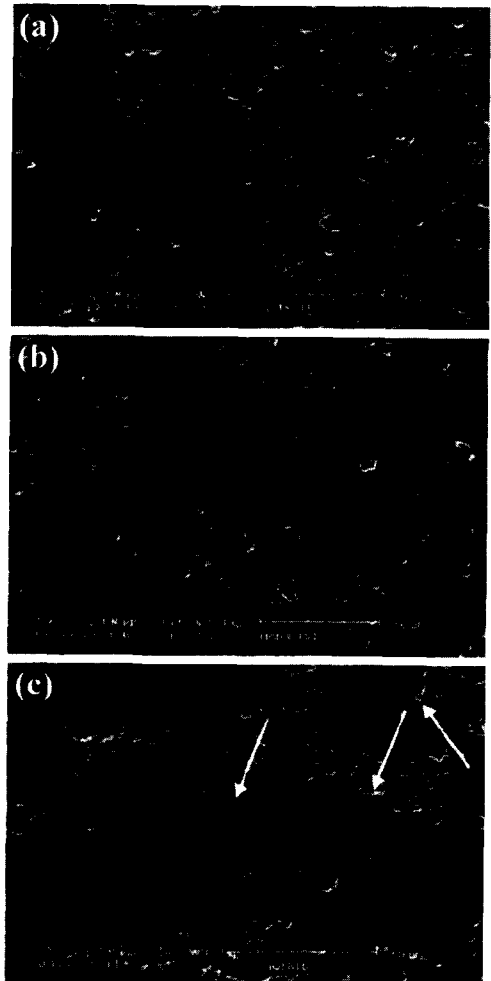


Fig. 6. Ca/P 비에 따른 하이드록시아파타이트 세라믹스의 표면 용해 (a) Ca/P 1.62, (b) Ca/P 1.67, (c) Ca/P 1.72.⁶²⁾

출 특성을 유지하면서 ACP/polymer 복합체의 기계적 강도를 향상시키고자 ACP filler 내에 ZrO_2 또는 SiO_2 를 구조적으로 결합시키거나 polymer의 조성을 변화시키는 방법이 보고된 바 있다.^{51,52)}

3. 하이드록시아파타이트계 임플란트의 문제

세라믹계 생체소재가 개발된 1920년대 이후, 수많은 세라믹계 소재가 bulk, 또는 분말상의 형태로 의용, 또는 치과용 소재로 사용되고 있다. 그 중에서도 인산칼슘계 생체소재는 생체적합성 및 생체활성 측면에서 가장 우수한 것으로 증명되어 경조직용 임플란트 소재로 널리 쓰여왔다. 특히 인조 HAp 소재의 경우 현존하는

광물 중 뼈와 가장 유사한 구조를 갖고면서, 용해도가 극히 낮기 때문에 장기간 인체에 삽입되어 손상된 뼈의 기능을 대체할 수 있을 것으로 기대되었으나 실제로 소결된 HAp 임플란트를 체내에 삽입할 경우 생체용액에 의해 기계적 성질이 크게 열화되기 때문에 많은 하중이 가해지는 부위에는 단상 HAp 임플란트를 사용하기가 어려운 것으로 밝혀지고 있다.

이러한 HAp의 생체 내 기계적 열화현상은 단상 HAp 임플란트 이외에도 앞서 기술한 바와 같이 티타늄 등 금속계 임플란트 표면에 코팅한 부위에서도 발생하는데, HAp의 기계적 물성의 열화에 의한 입자 이탈(*particle loosening*)은⁵³⁾ 임플란트 자체의 기능을 저하시킬 뿐만 아니라 마모, 염증 유발에 의하여 주위 뼈나 조직을 손상시키게 되고, 이로 인하여 환자의 경우 고통이 증가하거나 재수술을 행해야 하는 큰 문제가 발생된다.

HAp가 장시간 생체용액에 노출될 경우 파괴인성 등 기계적 성질이 열화되어 입자 간에 분리(*particle loosening*)가 생기는 이유는 비화학양론적 아파타이트의 표면 용해나⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 골식세포(*osteoclast*)의 흡수작용에 의한 표면 결합(*lacunae*) 형성 등이 보고된 바 있으나,⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 아직까지 용해기구나 열화구에 대한 해석이 명확하지 않다. 현재까지의 연구결과로 미루어 HAp의 생체내 기계적 성질의 열화는 불균질 조성의 형성이 주된 원인이며, 이러한 조성이 생체 내에 혈액과 반응하여 부분적으로 용해되기 때문에 인성과 강도가 약화되고 입자간 결합력이 떨어져 입자이탈이 촉진되는 것으로 보이는데, 그 결과를 일부 소개하고자 한다.

3.1 불균질 조성

현재 많은 화학회사에서 ‘하이드록시아파타이트’로 명명되어 HAp 분말을 시판하고 있으나 정확한 조성이나 순도를 정확히 표기하여 판매하는 회사는 매우 드물다. 이러한 분말들을 수거하여 조성 및 상을 분석하여 보면 대부분 HAp상을 나타내고 있지만(XRD 분석 기준, 대부분 미량의 TCP 또는 CaO가 공존하는 것으로 분석되었다(Fig. 5).⁶⁰⁾

일반적으로 HAp의 결정상 및 순도는 X-선 회절 분석에 의해서 주로 분석되었으나 이 부분에 대한 중요성이

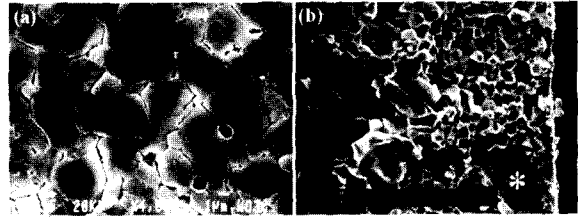


Fig. 7. 하이드록시아파타이트 소결체의 입계용해; (a) 표면에서의 입계용해 현상,⁶⁰⁾ (b) 점차 내부로 입계용해가 진행되는 것을 보여주는 파단면(표면, 입계파괴, 내부, 입내파괴).⁵³⁾

증대됨에 따라 최근에는 보다 정확한 분석을 위하여 XRD와 함께 ICP 분석이 주로 사용된다. 생체소재로 사용되는 HAp계 세라믹스의 경우 상(phase) 및 순도(phase purity)에 대한 중요성은 잘 인식되어 있음에도 불구하고, 실제로 미세한 순도 변화나 적은 양의 상 혼재에 따른 HAp계 생체재료의 체내 반응 특성에 대한 이해는 부족한 실정이다.

실험적으로 인산칼슘계 세라믹스의 X-선 회절 분석 결과, 순수한 HAp만 검출되었다 하더라도 기지 내에는 소량의(XRD undetectable) TCP, CaO 등 다른 조성물이 존재할 수 있다.^{61,62)} (실제로 XRD 상으로 순수한 HAp 분말 또는 소결체를 수용액에 용해시켜 보면 이론적인 용해도보다 많은 양의 Ca 이온이 검출되거나 표면에서의 용해에 의한 미세구조 변화를 Fig. 6에서처럼 관찰할 수 있다).

또한 인산칼슘계 결정상의 종류와 직결되는 Ca/P 원자비도 시판되는 하이드록시아파타이트 분말을 대상으로 분석하여 보면(ICP 분석) 1.50-1.75 정도로 나타나고 있는데(Table 3), 이러한 수치는 이론적 수치인 5/3 (=

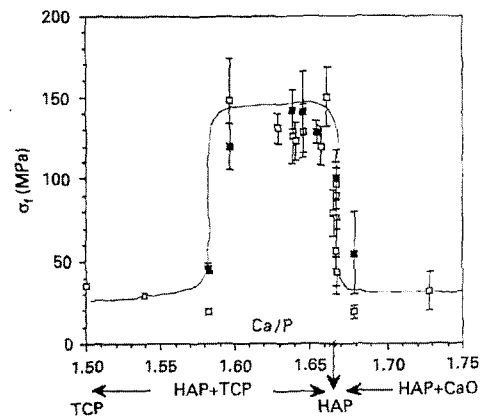


Fig. 8. Ca/P 비에 따른 인산칼슘 세라믹스의 파괴강도 변화.⁵⁵⁾

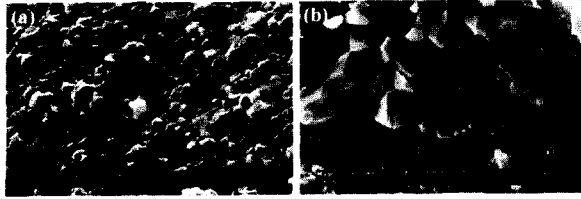


Fig. 9. HAp/β-TCP 임플란트를 동물실험하여 얻어진 소결체의 미세구조적 분해(microstructural disassembly) 현상.⁵³⁾

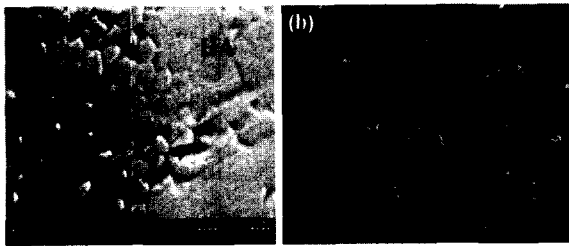


Fig. 10. (a) HAp 임플란트 (b) HAp 코팅 Ti계 임플란트의 용해로 인해 발생한 HAp 입자(debris).^{74,75)}

1.667)에 비하여 매우 넓은 분포를 보이고 있어 실제로 임플란트로 활용되는 HAp 소재의 조성 및 상이 순수한 HAp로부터 다소 다른 것을 알 수 있다.^{60,63)} 이러한 조성의 차이는 분말제조 공정 중 비평형적 반응에 의해 나타나거나 반응 후 행해지는 열처리 중 열처리 조건의 차이에 따른 열분해에 의해 나타날 수 있다.⁶⁴⁾ (특히 고온에서 행해지는 코팅공정의 경우 온도가 높아 HAp의 열분해가 일어나기 쉽고, 코팅이 잘 되도록 첨가되는 다량의 염이 존재하여 조성의 불균질성이 매우 크게 된다).

따라서 실제로 사용되는 임플란트용 HAp 분말 및 벌크는 순수한 HAp로 제조되기 보다는 내부에 일정 부분 불균질한 조성이 존재하게 되고 (X-선 회절분석으로는 검출되지 않은 소량의 TCP, CaO 등), 이들은 대부분 소결체의 입계 등에 존재하여 입계용해를 용이하게 한다.^{65,66)}

일반적으로 수증기 분위기에서 HAp 소결체를 aging시키거나 수용액 또는 체내에서 HAp를 aging시키면 강도가 크게 떨어지고 입계의 부분적인 용해가 일어나는 미세구조를 관찰하게 된다.⁶⁷⁾ Ca/P 비가 1.67인 순수 HAp 치밀체인 경우에도 시편의 표면에서 입계용해(grain boundary dissolution)가 빠르게 진행되었는데, 이는 시편 내에 부분적으로 수용액에 용해도가 높은 비화학양론적인 조성을 가지는 불균질 상이 형성되기 때문이었다.⁵³⁾

Table 3. 상용 하이드록시아파타이트 분말의 결정상 및 Ca/P 비

| 회사명 | 결정상 | | Ca/P 비 |
|------------|-------------|------------|--------|
| Sigma | as-received | HAp | 1.724 |
| | calcined | HAp | |
| Aldrich | as-received | HAp | 1.743 |
| | calcined | HAp, CaO | |
| Wako | as-received | HAp | 1.619 |
| | calcined | HAp, β-TCP | |
| Shinyo | as-received | HAp | 1.692 |
| | calcined | HAp | |
| Junsei | as-received | HAp | 1.686 |
| | calcined | HAp | |
| Alfa Aesar | as-received | HAp | 1.679 |
| | calcined | HA, CaO | |
| Fluka | as-received | HAp | 1.436 |
| | calcined | β-TCP, HA | |
| 삼조실업 | as-received | HAp | 1.661 |
| | calcined | HAp | |

*calcined at 1200°C, 2 hrs

HAp 상용 분말을 이용하여 제조한 소결체의 경우에서도 시편 표면에서 입계용해 현상이 관찰되는데, 이러한 현상은 시간에 따라 시편 내부로 진행되었고, 입자간의 결합력을 저하시켜 입자분리를 촉진하게 된다(Fig. 7).⁶⁰⁾

이러한 입계용해는 입계를 따라 시편 내부로 계속 진행되어 시편 표면에서는 입계파괴를, 용해가 일어나지 않은 시편 내부에서는 입내파괴를 나타내는데, 일부 TCP 상이나 소량의 CaO(1.6 vol%)가 존재하여도 HAp의 열화를 일으켜 생리화학적 환경에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.⁶²⁾

이와 같이, 소량의 TCP 또는 CaO가 수산화아파타이트 내에 존재하여 생체용액에 노출될 경우 열화에 의한 재료의 기계적 성질이 크게 영향을 받을 수 있기 때문에 정확한 화학양론적 조성을 갖는(truly phase pure and stoichiometric) HAp 원료 분말 및 소결체를 제조하는 것이 매우 중요하게 된다.

3. 2 생체 내 기계적 물성의 열화

수용액 및 체내에서 불균질한 조성으로 인해 발생하는 HAp 소재의 용해 및 열화 현상은 장기적인 측면에서 임플란트의 기계적 강도에 영향을 미친다.^{53,55,68-70)} Ca/P 비가 1.67인 HAp의 입계에는 X-선 회절 분석으로는 검출되지 않은 매우 얇은 TCP(Ca/P =1.5) 층이 형성되어 있는데, 이러한 비화학양론 조성을 갖는 입계는 수용액 내에서 stress corrosion에 매우 민감하게 반응하여 HAp

의 파괴인성을 크게 저하시킨다.⁶⁸⁾ HAp의 Ca/P 비가 화학양론 조성에서 약간만 벗어나더라도 기계적 특성은 크게 달라지는데(Fig. 8), 소량의 TCP 또는 CaO가 HAp 소결체 내에 존재하면 파괴강도는 크게 감소하게 된다.⁵⁵⁾

일례로 Raynaud 등도 HAp 치밀체의 파괴인성이 기지 내에 존재하는 소량의 β -TCP로 인해 감소하는 것을 관찰하였는데,⁷⁰⁾ 이는 수용액에 대해 용해도가 높은 β -TCP가 생체 내에서 선택적으로 부식(dissolution/corrosion)되기 때문이었다. 따라서 이러한 β -TCP가 HAp에 존재하게 되면 생체 내 우선적인 용해로 인하여 임플란트의 기계적 특성의 열화(degradation) 및 미세구조적 분해(microstructural disassembly)를 유발하고(Fig. 9) 임플란트는 그 기능을 상실하게 된다.⁵³⁾ 이러한 입계용해(grain boundary dissolution)는 임플란트를 구성하는 HAp의 입자크기, 소결밀도, Ca/P 비, 상분포, 불순물의 종류와 함량 등에 따라 크게 달라지게 된다.⁷¹⁻⁷³⁾

이외에도 Fig. 10에 나타낸 바와 같이, HAp 임플란트⁷⁴⁾ 또는 HAp 코팅 Ti계 임플란트⁷⁵⁾를 생체 내에 삽입하여 HAp 층에서 입계용해가 일어나면 임플란트 표면에서 HAp 입자 또는 그 덩어리가 분리되어 몸 속으로의 이탈이 일어나는데(particle loosening), 이러한 입자들은 몸 속의 혈관을 통해 다른 기관으로 이동하여 염증을 유발하거나 관절 부분에 끼여 마모를 유발하여 통증의 원인이 되기도 한다(third body friction).

4. 향후 과제

고기능성의 인산칼슘계 임플란트를 제조하기 위해서는 강도 및 인성 증진에 관련한 연구 이외에도, 체내에 적용하는 경우 체액이나 단백질과 반응하여 열화(degradation)되거나 염증, 세포의 괴사 등이 종종 관찰되기 때문에 생체소재를 제조한 후 반드시 생체반응성에 대한 연구가 수반되어야만 한다. 생체 반응성이 우수하여 생체와의 부착성이 크거나 뼈 형성 기능이 우수한 소재의 경우 재료의 미세구조에 따라 생체 반응성이 달라지거나 체내에서의 역학적 물성이 달라지기 때문에 생체학적 측면(biological aspects) 뿐만 아니라 미세구조를 비롯한

재료 역학물성 측면에서 생체소재의 설계에 관한 연구가 이루어져야 할 것이다.

이를 위해서는 첫째, 인산칼슘계 분말의 정밀한 조성 제어 및 정확한 분석 방법을 확보해야 한다. 둘째, HAp 소재의 경우 생체 내 입계 용해 및 분리 현상을 중심으로 각종 미세구조적 인자나 조성관련 인자가 입계용해 및 열화에 미치는 영향을 재료조직학적 측면에서 접근하여 열화기구 및 역학특성을 명확히 규명하고, 생체 적합성의 감소 없이 입계를 강화하는 방법에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다. 마지막으로, 생체활성 및 생체불활성의 복합재료를 제조하는 것으로서 생화학적 반응에 의한 생체적합성을 높이고 장기간 인체 내에서 원래의 기능을 유지할 수 있도록 기계적 성질을 향상시킨 하이브리드 복합체 제조 및 활용에 대한 연구가 수반되어야 할 것이다.

참고문헌

1. M. Jarcho, "Calcium Phosphate Ceramics as Hard Tissue Prosthetics," *Clin. Orthop.*, **157** 259-78 (1981).
2. J. W. Ha and H. J. Jung, "Preparation of Polycrystalline Hydroxyapatite Ceramics for the Application of Tooth Implants," *J. Kor. Ceram. Soc.*, **20** [1] 55-62 (1983).
3. S. F. Hulbert, J. C. Bokros, L. L. Hench, J. Wilson, G. Heimke, and M. Jarcho, "Ceramics in Clinical Applications: Past, Present, and Future"; pp. 189-213 in *High Tech Ceramics*. Ed. by P. Vincenzini, Elsevier, Amsterdam, 1987.
4. L. L. Hench, "Bioceramics," *J. Am. Ceram. Soc.*, **81** [7] 1705-28 (1998).
5. F. H. Albee, "Studies in Bone Growth: Triple CaP as a Stimulus to Osteogenesis," *Ann. Surg.*, **71** 32-6 (1920).
6. G. E. Levitt, P. H. Crayton, and E. A. Monroe, "Forming Methods for Apatite Prosthesis," *J. Biomed. Mater. Res.*, **17** 419-29 (1969).
7. Z. A. Monroe, W. Votawa, and D. B. Base, "New CaP Ceramic Material for Bone and Tooth Implants," *J. Dent. Res.*, **50** 860-62 (1971).
8. H. Aoki, K. Kato, and M. Ogisio, "Studies on the Application of Apatite to Dental Materials," *J. Dent. Eng.*, **18** 86-9 (1977).
9. M. Jarcho, "Hydroxyapatite Synthesis and Characterization in Dense Polycrystalline Forms," *J. Mater. Sci.*, **11** 2027-35 (1976).
10. D. S. Metzger, T. D. Driskell, and J. R. Paulsrud, "Tricalcium Phosphate Ceramic: A Resorbable Bone Implant: Review and Current Status," *J. Am. Dent. Assoc.*, **105** 1035-48 (1982).

11. R. Z. LeGeros, "Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates," *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **395** 81-98 (2002).
12. S. V. Dorozhkin and M. Eppler, "Biological and Medical Significance of Calcium Phosphates," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41** 3130-46 (2002).
13. L. L. Hench, "Bioceramics, A Clinical Success," *Am. Ceram. Soc. Bull.*, **77** 67-74 (1998).
14. W. Suchanek and M. Yoshimura, "Processing and Properties of Hydroxyapatite-Based Biomaterials for Use as Hard Tissue Replacement Implants," *J. Mater. Res.*, **13** [1] 94-117 (1998).
15. G. L. Darimont, R. Cloots, E. Heinen, L. Seidel, and R. Legrand, "In vivo Behaviour of Hydroxyapatite Coatings on Titanium Implants: a Quantitative Study in the Rabbit," *Biomaterials*, **23** [12] 2569-75 (2002).
16. M. Yoshinari, Y. Oda, T. Inoue, K. Matsuzaka, and M. Shimono, "Bone Response to Calcium Phosphate-coated and Bisphosphonate-Immobilized Titanium Implants," *Biomaterials*, **23** [14] 2879-85 (2002).
17. D. E. MacDonald, F. Betts, M. Stranick, S. Doty, and A. L. Boskey, "Physicochemical Study of Plasma-sprayed Hydroxyapatite-Coated Implants in Humans," *J. Biomed. Mater. Res.*, **54** [4] 480-90 (2001).
18. C. M. Cotell, "Pulsed Laser Deposition and Processing of Biocompatible Hydroxylapatite Thin Films," *Appl. Surface Sci.*, **69** 140-48 (1993).
19. R. K. Singh, F. Qian, V. Nagabushnam, R. Damodran, and B. M. Moudgil, "Excimer Laser Deposition of Hydroxyapatite Thin Films," *Biomaterials*, **15** 522-28 (1994).
20. K. A. Gross and C. C. Berndt "Thermal Processing of Hydroxyapatite for Coating Production," *J. Biomed. Mater. Res.*, **39** [4] 580-87 (1998).
21. M. Ogiso, Y. Yamashita, and T. Matsumoto, "Differences in Microstructural Characteristics of Dense HA and HA Coating," *J. Biomed. Mater. Res.*, **41** [2] 296-303 (1998).
22. L. Cleries, J. M. Fernandez-Pradas, and J. L. Morenza, "Behavior in Simulated Body Fluid of Calcium Phosphate Coatings Obtained by Laser Ablation," *Biomaterials*, **21** 1861-65 (2000).
23. C. Y. Yang, R. M. Lin, B. C. Wang, T. M. Lee, E. Chang, Y. S. Hang, and P. Q. Chen, "In vitro and In vivo Mechanical Evaluations of Plasma-Sprayed Hydroxyapatite Coatings on Titanium Implants: The Effect of Coating Characteristics," *J. Biomed. Mater. Res.*, **37** [3] 335-45 (1997).
24. T. Kokubo, H. Kushitani, Y. Abe, and T. Yamamuro, "Apatite Coating on Various Substrates in Simulated Body Fluids," *Bioceramics*, **2** 235-42 (1989).
25. F. Barrere, P. Layrolle, K. van Blitterswijk, and de Groot, "Fast Formation of Biomimetic Ca-P Coating on Ti_6Al_4V ," *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, **599** 135-40 (2000).
26. W. Bonfield, M. D. Grynblas, A. E. Tully, J. Bowman, and J. Abram, "Hydroxyapatite Reinforced Polyethylene- A Mechanically Compatible Implant Material for Bone Replacement," *Biomaterials*, **2** 185-86 (1981).
27. C. Du, F. Z. Cui, Q. L. Feng, X. D. Zhu, and K. de Groot, "Tissue Response to Nano-Hydroxyapatite/Collagen Composite Implants in Marrow Cavity," *J. Biomed. Mater. Res.*, **42** [4] 540-48 (1998).
28. I. Asahina, M. Watanabe, N. Sakurai, M. Mori, and S. Enomoto, "Repair of Bone Defect in Primate Mandible Using a Bone Morphogenetic Protein (BMP)- Hydroxyapatite-Collagen Composite," *J. Med. Dent. Sci.*, **44** 63-70 (1997).
29. Y. Shikinami and M. Okuno, "Bioresorbable Devices Made of Forged Composites of Hydroxyapatite (HA) Particles and Poly-lactide (PLLA). Part II: Practical Properties of Miniscrews and Miniplates," *Biomaterials*, **22** [23] 3197-211 (2001).
30. N. Ignjatovi, S. Tomi, M. Daki, M. Miljkovi, M. Plavi, and D. Uskokovi, "Synthesis and Properties of Hydroxyapatite/Poly-lactide Composite Biomaterials," *Biomaterials*, **20** [9] 809-16 (1999).
31. H. Qiaoling, L. Baoqiang, W. Mang, and S. Jiacong, "Preparation and Characterization of Biodegradable Chitosan/Hydroxyapatite Nanocomposite Rods via in situ Hybridization: A Potential Material as Internal Fixation of Bone Fracture," *Biomaterials*, **25** [5] 779-85 (2004).
32. T. Kasuga, Y. Ota, M. Nogami, and Y. Abe, "Preparation and Mechanical Properties of Polylactic Acid Composites Containing Hydroxyapatite Fibers," *Biomaterials*, **22** [1] 19-23 (2001).
33. M. Bohner, "Calcium Orthophosphates in Medicine: from Ceramics to Calcium Phosphate Cements," *Injury*, **31** SD37-SD47 (2000).
34. M. Bohner, F. Theiss, D. Apelt, W. Hirsiger, R. Houriet, G. Rizzoli E. Gnos, C. Frei, J. A. Auer, and B. von Rechenberg, "Compositional Changes of a Dicalcium Phosphate Dihydrate Cement after Implantation in Sheep," *Biomaterials*, **24** [20] 3463-74 (2003).
35. E. Munting, A. A. Mirtchi, and J. Lemaitre, "Bone Repair of Defects Filled with a Phosphocalcic Hydraulic Cement: An In vivo Study," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4** 337-44 (1993).
36. R. E. Hubbard, "Bone Regeneration within a Coralline Hydroxyapatite Ceramics Implanted in Non-bone Forming Site: Physicochemical Characterization." *J. Biomed. Mater. Res.*, **22** 257-68 (1988).
37. D. H. Kim, L. Jennis, S. C. Berta, and A. R. Vaccaro, "Bone Graft Alternatives in Spinal Fusion Surgery," *Orthop.*, **14** [3] 127-37 (2003).
38. D. K. Resnick, "Vitoss Bone Substitute," *Neurosurgery*, **50** [5] 1162-64 (2002).

39. C. Hamanishi, K. Kitamoto, S. Tanaka, M. Otsuka, and Y. Doi, "A Self-Setting TCP-DCPD Apatite Cement for Release of Vancomycin," *J. Biomed. Mater. Res.*, **33** 139-43 (1996).
40. F. C. M. Driessens, M. G. Boltong, O. Bermudez, and J. A. Planell, "Formulation and Setting Times of Some Calcium Orthophosphate Cements: a Pilot Study," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4** 503-08 (1993).
41. I. Khairoun, E. Fernandez, M. G. Boltong, O. Bermudez, J. A. Planell, and F. C. M. Driessens, "Compliance of an Apatitic Calcium Phosphate Cement with the Short-Term Clinical Requirements in Bone Surgery, Orthopaedics and Dentistry," *Clin. Mater.*, **17** 99-104 (1994).
42. M. P. Ginebra, M. G. Boltong, F. C. M. Driessens, and J. A. Planell, "Effect of Calcium Carbonate on Clinical Compliance of Apatitic Calcium Phosphate Bone Cement," *J. Biomed. Mater. Res.*, **38** 356-60 (1997).
43. K. Kurashina, H. Kurita, A. Kotani, H. Takeuchi, and M. Hirano, "In vivo Study of a Calcium Phosphate Cement Consisting of α -Tricalcium Phosphate /Dicalcium Phosphate Dibasic/Tetracalcium Phosphate Monoxide," *Biomaterials*, **18** 147-51 (1997).
44. M. Otsuka, Y. Matsuda, Y. Suwa, J. L. Fox, and W. I. Higuchi, "A Novel Skeletal Drug-Delivery System Using Self-Setting Calcium Phosphate Cement. 3. Physicochemical Properties and Drug-release Rate of Bovine Insulin and Bovine Albumin," *J. Pharm. Sci.*, **83** 255-58 (1994).
45. S. Kamakura, Y. Sasano, M. Nakamura, O. Suzuki, H. Ohki, M. Kagayama, and K. Motegi, "Initiation of Alveolar Ridge Augmentation in the Rat Mandible by Subperiosteal Implantation of Octacalcium Phosphate," *Archives of Oral Biology*, **41** [11] 1029-38 (1996).
46. Y. Sasano, S. Kamakura, M. Nakamura, O. Suzuki, I. Mizoguchi, H. Akita, and M. Kagayama, "Subperiosteal Implantation of Octacalcium Phosphate (OCP) Stimulates both Chondrogenesis and Osteogenesis in the Tibia, but only Osteogenesis in the Parietal Bone of a Rat," *Anat. Rec.*, **242** 40-46 (1995).
47. G. Socol, P. Torricelli, B. Bracci, M. Iliescu, F. Miroiu, A. Bigi, J. Werckmann, and I. N. Mihailescu, "Biocompatible Nanocrystalline Octacalcium Phosphate Thin Films Obtained by Pulsed Laser Deposition," *Biomaterials*, **25** [13] 2539-45 (2004).
48. J. M. Antonucci, D. Skrtic, and E. D. Eanes, "Bioactive Dental Materials Based on Amorphous Calcium Phosphate," *Polym. Prepr.*, **35** [2] 460-61 (1994).
49. J. M. Antonucci, D. Skrtic, and E. D. Eanes, "Remineralizing Dental Composites Based on Amorphous Calcium Phosphate," *Polym. Prepr.*, **36** [1] 779-80 (1995).
50. M. S. Park, E. D. Eanes, J. M. Antonucci, and D. Skrtic, "Mechanical Properties of Bioactive Amorphous Calcium Phosphate/Methacrylate Composites," *Dental Mater.*, **14** [2] 137-41 (1998).
51. D. Skrtic, J. M. Antonucci, and E. D. Eanes, "Improved Properties of Amorphous Calcium Phosphate Fillers in Remineralizing Resin Composites," *Dental Mater.*, **12** [5-6] 295-301 (1996).
52. D. Skrtic, J. M. Antonucci, E. D. Eanes, F. C. Eichmiller, and G. E. Schumacher, "Physicochemical Evaluation of Bioactive Polymeric Composites Based on Hybrid Amorphous Calcium Phosphates," *J. Biomed. Mater. Res.*, **53** 381-91 (2000).
53. H. Wang, J. K. Lee, A. Moursi, and J. Lannutti, "Microstructural Disassembly of Calcium Phosphates," *J. Biomed. Mater. Res.*, **68A** 61-70 (2004).
54. R. Z. Legeros, "Biodegradation and Bioresorption of Calcium Phosphate Ceramics," *Clin. Mater.*, **14** 65-88 (1993).
55. A. Royer, J. C. Viguie, M. Heughebaert, and J. C. Heughebaert, "Stoichiometry of Hydroxyapatite: Influence on the Flexural Strength," *J. Mater. Sci. Mat. Med.*, **4** [1] 76-82 (1993).
56. G. Daculsi, R. Z. Legeros, and D. Mitre, "Crystal Dissolution of Biological and Ceramic Apatites," *Calcif. Tissue Int.*, **45** 95-103 (1989).
57. S. Yamada, D. Heymann, J. M. Bouler, and G. Daculsi, "Osteoclastic Resorption of Biphasic Calcium Phosphate Ceramic in vitro," *J. Biomed. Mater. Res.*, **37** 346-52 (1997).
58. J. Lu, M. Descamps, J. Dejou, G. Koubi, P. Hardouin, J. Lemaître, and J. P. Roust, "The Biodegradation Mechanism of Calcium Phosphate Biomaterials in Bone," *J. Biomed. Mater. Res.*, **63** [4] 408-12 (2002).
59. F. B. Bagambisa, U. Joos, and W. Schilli, "Mechanism and Structure of the Bond between Bone and Hydroxyapatite Ceramics," *J. Biomed. Mater. Res.*, **27** 1047-55 (1993).
60. D. S. Seo, H. Kim, J. Lannutti, and J. K. Lee, "Dissolution on the Surface of Calcium Phosphate Ceramics in Water," *J. Ceram. Soc. Jpn.*, in press.
61. D. S. Seo, H. Kim, and J. K. Lee, "Surface Dissolution of Hydroxyapatite Biomaterials with Ca/P Ratio," *J. Kor. Ceram. Soc.*, **41** [1] 45-50 (2004).
62. H. Wang, J. K. Lee, A. Moursi, and J. Lannutti, "Ca/P Ratio Effects on the Degradation of Hydroxyapatite in vitro," *J. Biomed. Mater. Res.*, **67A** 599-608 (2003).
63. K. A. Hing, I. R. Gibson, L. Di-Silvio, S. M. Best, and W. Bonfield, "Effect of Variation in Ca:P Ratio on Cellular Response of Primary Human Osteoblast-like Cells to Hydroxyapatite-based Ceramics," *Bioceramics*, **11** 1293-96 (1998).
64. J. Cihlar, A. Buchal, and M. Trunec, "Kinetics of Thermal Decomposition of Hydroxyapatite Bioceramics," *J. Mater. Sci.*, **34** 6121-31 (1999).
65. M. M. Monteiro, N. C. C. da Rocha, A. M. Rossi,

- and G. A. Soares, "Dissolution Properties of Calcium Phosphate Granules with Different Compositions in Simulated Body Fluid," *J. Biomed. Mater. Res.*, **65A**, 299-305 (2003).
66. H. K. Koerten and J. van der Meulen, "Degradation of Calcium Phosphate Ceramics," *J. Biomed. Mater. Res.*, **44** 78-86 (1999).
67. G. de With, H. J. A. van Dijk, K. Hattu, and K. Prijs, "Preparation, Microstructure and Mechanical Properties of Dense Polycrystalline Hydroxyapatite," *J. Mater. Sci.*, **16** 1592-98 (1981).
68. T. Nonami and F. Wakai, "Evaluation of Crack Propagation in Hydroxyapatite by Double-Torsion Method in Air, Water and Toluene," *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **103** [6] 648-52 (1995).
69. S. Raynaud, E. Champion, D. Bernache-Assollant, and D. Tetard, "Dynamic Fatigue and Degradation in Solution of Hydroxyapatite Ceramics," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **9** 221-27 (1998).
70. S. Raynaud, E. Champion, J. P. Lafon, and D. Bernache-Assollant, "Calcium Phosphate Apatites with Variable Ca/P Atomic Ratio III. Mechanical Properties and Degradation in Solution of Hot Pressed Ceramics," *Biomaterials*, **23** [4] 1081-89 (2002).
71. I. Manjumura, M. Sivakumar, R. V. Sureshkumar, and T. P. Sastry, "Bioactivity and Osseointegration Study of Calcium Phosphate Ceramic of Different Chemical Composition," *J. Biomed. Mater. Res.*, **63** [2] 200-08 (2002).
72. P. Ducheyne, S. Radin, and L. King, "The Effect of Calcium Phosphate Ceramic Composition and Structure on In vitro Behavior. I. Dissolution," *J. Biomed. Mater. Res.*, **27** 25-34 (1993).
73. L. Jianxi, "The Biodegradation Mechanism of Calcium Phosphate Biomaterials in Bone," *J. Biomed. Mater. Res.*, **63** 408-12 (2002).
74. H. Benhayoune, E. Jallot, P. Laquerriere, G. Balossier, P. Bonhomme, and P. Frayssinet, "Integration of Dense HA Rods into Cortical Bone", *Biomaterials*, **21** [3] 235-42 (2000).
75. R. D. Bloebaum, L. Zou, K. N. Bachus, K. G. Shea, A. A. Hofmann, and H. K. Dunn, "Analysis of Particles in Acetabular Components from Patients with Osteolysis," *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **338** [1] 109-18 (1997).



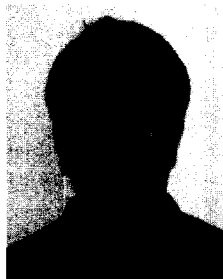
이종국

- 1979년 서울대학교 요업공학과 공학사
- 1983년 서울대학교 무기재료공학과 공학석사
- 1990년 서울대학교 무기재료공학과 공학박사
- 1994년 일본무기재료연구소 객원
- 1995년 연구원
- 2001년 The Ohio State University
- 2002년 객원연구원
- 1991년 조선대학교 신소재공학과 교수
- 현재



서동석

- 1999년 조선대학교 재료공학과 공학사
- 2001년 조선대학교 재료공학과 공학석사
- 1999년 조선대학교 재료공학과 조교
- 2001년
- 2001년 서울대학교 재료공학부
- 현재 박사과정



김 환

- 1968년 한양대학교 무기재료공학과 공학사
- 1972년 Tokyo Institute of Technology 무기재료공학과 공학석사
- 1976년 Tokyo Institute of Technology 무기재료공학과 공학박사
- 1982년 Munchen University 방문교수
- 1983년
- 1976년 서울대학교 재료공학부 교수
- 현재