

생체활성 세라믹/고분자 나노복합체의 개발과 응용

이상훈

1. 서론

현재 손상된 뼈의 대체재로 가장 널리 사용되고 있는 임플란트체는 대부분 티타늄 합금을 기저로 한 금속합금체인데, 이는 생체활성이 없이 뼈와 단순한 기계적 결합을 이루고 있기 때문에 임플란트 (im-plant) 후 반복적인 마찰에 의해 금속재와 뼈 사이의 접촉계면에서 금속조각 (wear debris)들이 발생하게 되며, 이를 제거하기 위해 작용되는 체내 반응에 의해 **그림 1**에서와 같이 오히려 임플란트재 주위의 뼈가 용해되어 버리는 골 흡수 (osteolysis) 현상이 발생, 결과적으로 삽입된 임플란트체가 느슨해지게 되고 따라서 재수술이 요구되고 있다.¹ 실제로 전 세계적으로 한 해에 약 50만 명의 환자가 인공고관절 교체 수술을 받는 것으로 추정되고 있으며 이중 약 18%가 이와 같은 부작용으로 인하여

5년 내에 재수술을 받는 것으로 보고되고 있다.

고분자 재료는 골 재생용 임플란트체로 사용할 경우 금속재와 마찬가지로 역시 생체활성이 없으므로 임플란트 후 골과의 계면에서 반복적인 마찰작용에 의해 발생하는 고분자 조각들에 의해 역시 골 흡수 현상이 유발되고 또한 고분자 중에 존재하는 미반응 단량체에 의해 알레르기 및 암 등이 발생하기도 한다. 실제로 현재 미국 FDA에서 공식적인 사용허가를 받은 polylactic acid (PLA)나 polyglycolic acid (PGA)의 경우도 체내에 삽입하였을 경우 골 조직 재생에 필요한 골세포의 흡착보다는 염증세포의 흡착이 오히려 지배적이어서 골 조직 재생에 적합하지 않은 것으로 알려져 있다.²

생체활성 (bioactive) 재료로 알려진 수산화아파타이트 (hydroxyapatite)나 생체활성 유리 (bioac-

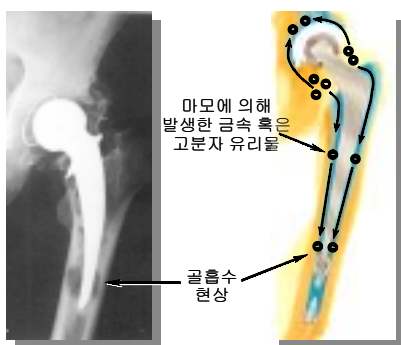


그림 1. 임플란트체에 의한 골 흡수 현상.



이상훈

1984 ~ 서울대학교 무기재료공학과
1988 (학사)
1988 ~ 서울대학교 무기재료공학과
1990 (석사)
1991 ~ 서울대학교 무기재료공학과
1996 (박사)
2001 ~ 일본 교토대학 재료화학과
2003 (박사)
1997 ~ 일본 무기재료 연구소
1998 (Post Doc.)
1990 ~ 한국화학연구원 책임연구원
2003
2003 ~ 서울대학교 치과대학 치과생체
현재 재료과학교실 조교수

Development and Application of Bioactive Ceramic/Polymer Nano-Composite

서울대학교 치과대학 치과생체재료과학교실 (Sang-Hoon Rhee, Department of Dental Biomaterials Science, College of Dentistry, Seoul National University, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-749, Korea) e-mail:rhee1213@snu.ac.kr

tive glass or bioactive glass-ceramics) 등을 임플란트재로 사용하였을 경우, 생체와의 자발적인 반응에 의해 강하게 뼈와의 화학적 결합이 가능하고 결합에 소요되는 시간도 매우 짧으나, 뼈에 비해 지나치게 낮은 파괴인성과 비강도로 인하여 대퇴골과 같이 큰 하중을 받는 곳에서의 사용은 불가능하므로 이소골(耳小骨) 등 하중이 적게 걸리는 병변에만 제한적으로 사용되고 있다. 또한 금속재와 더불어 세라믹 단일체를 임플란트재로 사용하였을 경우, 이들의 탄성률이 뼈에 비해 수십 배나 크기 때문에 stress shielding 효과에 의해 뼈가 점차 퇴화하여 사라지는 현상까지 발생한다.³

이상과 같이 현재 상용화되어 있는 재료들은 격렬한 신체 활동이 거의 없고 기대수명이 10년 이하인 70세 이상의 고령자에게 적용할 때는 10~15년간의 기간 동안 부작용 없는 사용을 기대할 수 있으나, 사회적 활동량이 많은 젊은 층에선 임플란트재와 접하고 있는 뼈 부분이 골 흡수 현상에 의해 소멸되어 버리기 때문에 그 수명이 5년을 넘지 못하고 있는 실정이다. 따라서 각종 산업재해 및 교통사고로 인하여 수족을 소실한 젊은 사람들을 위해선 현재 개발되어 사용되고 있는 임플란트재는 대단히 부적절하다.

이상과 같은 결과를 종합하여 볼 때 현재 새로운 개념의 임플란트재의 개발은 필수 불가결한 실정이며 이를 위하여 선진국에선 이미 많은 노력이 경주되어 왔다. 새로운 임플란트재의 개발은 그 접근 방법에 따라 다음과 같은 두 가지로 대별되는데, 그 중 한 가지는 기계적 물성의 개선이란 관점에서 추진되고 있는 생체활성 세라믹/고분자 복합체의 개발이다. 이는 **그림 2**에서 보는 바와 같이 현재 사용되고 있는 금속계나 세라믹계 임플란트재들이 뼈에 비해 지나치게 탄성률이 높아 stress shielding 효과를 유발하는 것을 방지하고자 하는 것과 동시에 세라믹의 단점인 낮은 파괴인성을 개선하고자 하는 것으로, 생체활성 부여의 목적으로 인산칼슘계 세라믹스 및 생체활성 유리를, 탄성률 저하 및 인성 증진의 목적으로 각종 고분자 물질들을 복합화하여 사용한다. 이 고분자 물질들은 다시 천연고분자와 합성고분자로 대별되는데, 합성고분자는 polymethyl methacrylate (PMMA)나 polyethylene (PE)과 같이 인공적으로 합성하여 각종 물성을 인위적으로 조절 가능한 고분자를 일컫는데 반해, 천연고분자는 콜라겐이나 키토산 등과 같이 동물의 각종 기관

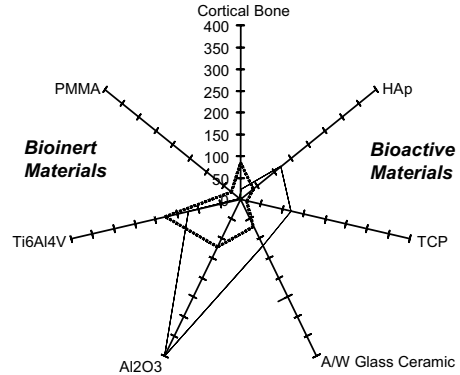


그림 2. 현재 사용중인 임플란트재와 뼈와의 기계적 물성 비교.

에서 직접 추출하여 일련의 가공과정을 거친 고분자 물질을 의미한다.

새로운 개념의 임플란트재 개발을 위한 접근 방법의 다른 한 가지는 체내에 이물질이 삽입될 경우 발생하는 면역반응을 제거하고자 개발된 조직공학(tissue engineering) 기법이다. 이는 PLA 혹은 PGA와 같은 생분해성 합성고분자 지지체(scaffold) 표면에, 환자 자신의 간엽줄기세포를 체외에서 인위적으로 배양, 조직을 생산하고 이를 체내에 재삽입하는 방법으로서 면역학적 관점에서 볼 때 가장 이상적인 임플란트 방법이라고 볼 수 있다. 그러나 이 경우는 환자로부터 세포를 채취하여 체외에서 세포를 배양, 원하는 크기의 조직을 생산하기까지 많은 시간이 소요되므로 불의의 사고가 발생하였을 경우 즉각적인 임플란트재의 공급은 불가능하다. 즉, 이는 ready-made 개념이 아니고 custom-made의 개념이기 때문에 대량생산이 불가능하여 생산단가 또한 높아지는 단점이 있다.

본 고에서는 현재 선진 각국에서 생체활성 세라믹스와 천연 및 합성고분자를 복합화한 형태인 생체활성 세라믹/고분자 나노복합체의 개발동향에 대해 사용되는 고분자의 종류에 따라 분류하여 소개하고자 한다.

2. 생체활성 세라믹/고분자 나노복합체

2.1 생체활성 세라믹/천연고분자형 나노복합체

사람의 뼈는 대부분의 아파타이트와 콜라겐 그리고 다당체를 포함하는 일부의 비콜라겐성 물질로 구

성되어 있다.⁴ 콜라겐을 포함한 골 단백질들은 뼈에서 세포외기질 (細胞外基質; extracellular matrix)의 구성 물질로서, 뼈를 형성하는 골세포가 부착하여 뼈를 생산하는 장소를 제공한다. 특히 뼈를 구성하는 단백질 유도체들 중에서 Arginine-Glycine-Aspartic acid (RGD) peptide 부분은 **그림 3**에서와 같이 “열쇠와 자물쇠 (ligand-receptor)”와 유사한 원리에 의해 골세포를 선택적으로 이들 위에 부착되게 하는 기능을 갖고 있는데⁵ 이러한 RGD형 부착펩타이드들은 콜라겐 중에 다량 함유되어 있다. 따라서 콜라겐은 뼈를 구성하는 유기물질로서 뼈에 고인성을 부여하는 역할뿐만 아니라 골세포의 선택적 부착을 유도하는 다양한 이점이 있기 때문에 콜라겐을 사용한 골 재생용 임플란트체의 개발에 대한 많은 연구가 있다.⁶⁻²⁵ 이는 다시 콜라겐과 나노 크기의 아파타이트가 화학적인 결합에 의해 이루어진 아파타이트/콜라겐 나노복합체와 마크로 크기의 아파타이트 입자들이 콜라겐과 단순히 물리적으로 섞여 있는 형태인 아파타이트/콜라겐 마크로복합체로 분류된다.

뼈에 존재하는 아파타이트는 약 $45 \times 20 \times 3$ nm 크기의 육각판상형 입자들이²⁶ 그들의 결정학적 c 축 방향을 콜라겐 섬유와 평행하게 정렬한 모양을 갖고 있어 뼈는 세라믹/고분자 나노복합체의 형태를 이루고 있다.²⁷⁻³⁰ 이러한 세라믹/고분자 나노복합체의 형태는 인위적으로도 제조가 가능하여 일본 물질·재료 연구소에서는 수산화칼슘과 콜라겐을 함유한 인산 수용액을 반응시켜서 생체모방형 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 개발하였다.

그림 4는 생체모방기법에 의해 제조된 아파타이트/콜라겐/황산콘드로이틴 나노복합체의 미세조직과 전자회절패턴 사진으로서³¹ 약 50×20 nm 크기의 아파타이트 입자들이 콜라겐 섬유의 길이방향으로 일정하게 정렬되어 생성된 것이 관찰되며, 이는 전

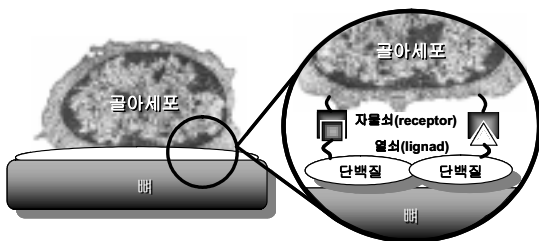


그림 3. 골세포의 선택적 부착기구 모식도.

자회절 패턴에서 아파타이트 (002)면의 회절이 콜라겐 섬유의 길이방향을 기준으로 약 60도의 각도로 분산된 것으로부터 확인된다. 이러한 아파타이트 입자들의 정렬 현상은 콜라겐 섬유 위에 아파타이트 입자의 형성 전·후 FT-IR 결과를 비교하여 볼 때, 아파타이트 입자가 콜라겐 섬유 위에 형성된 후 콜라겐 중에 존재하는 카르복실기의 red chemical shift가 발생한 것으로부터, 콜라겐 표면에 존재하는 각종 기능기 (functional group)들이 아파타이트 입자의 핵형성 자리로 작용하여 발생한 현상이라고 해석되고 있다.³²⁻³⁵

그림 5는 역시 생체모방기법으로 제조한 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 벌크 (bulk) 형태로 제조한 시편의 사진이다.³⁶ 이들의 기계적 물성은 제조공정 조건에 따라서 변화하는 것으로 알려져 있으며 그 강도는 최대 약 100 MPa, 탄성률 약 8 GPa의 크기로 실제 뼈의 기계적 물성과 유사한 값을 보인다. 생체모방형 임플란트체의 장점은 실제 뼈와 매우 유사한 미세조직과 기계적 물성을 얻을 수 있다는데 있지만, 기술적인 문제점으로는 체내에서의 용해속도가 너무 빠르고 이를 인위적으로 제어할 수 있는 기술이 아직은 미비하다는 점이다. 또한 경제

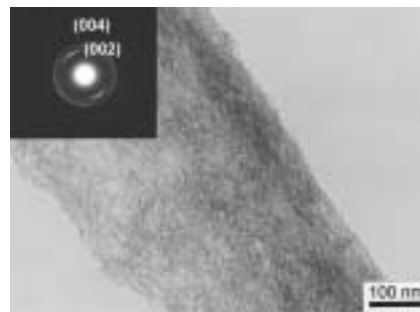


그림 4. 생체모방기법에 의해 제조된 아파타이트/콜라겐/황산콘드로이틴 나노복합체의 미세조직과 전자회절패턴 사진.³¹

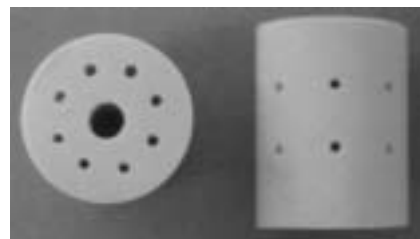


그림 5. 아파타이트/콜라겐 나노복합체 사진.³⁶

적인 관점에서 볼 때, 콜라겐은 전량 동물로부터 추출하여야 하고 또한 이의 제조공정 및 보관이 까다롭기 때문에 대량생산에 적합하지 않고 따라서 제조단가가 상승한다는 점이다.

그림 6은 beagle dog의 요골 분절형 결손 모델(결손부 크기 2 cm)을 사용하여 피질골관용 소재와 해면골 충전용 소재를 동시에 사용 시 골 형성능을 검증한 결과로서 피질골관용 소재로는 생분해성이 있는 CPLA/tricalcium phosphate 복합체를 사용하였고 해면골 충전제로는 생체모방형 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 사용한 것이다. 이 경우 12주가 경과한 후 골결손부는 실제 뼈로 대부분 재건되었으며 조직학적인 관찰 결과 골세포 및 파골세포가 나노복합체에 직접적으로 부착하여 뼈를 재건하는 것이 확인되었다.³⁶ 이상의 결과로부터 뼈의 기능과 조성을 모방한 아파타이트/콜라겐 나노복합체는 골 대체재로서의 역할을 적절히 수행할 수 있는 것을 확인하였으며 현재 일본의 (주) 니타젤라틴이란 회사에서 여러 가지 형태로 제품을 판매하고 있다.

표 1은 현재 생체활성 세라믹스/천연고분자를 이용한 임플란트재의 개발을 진행하고 있는 대표적인 연구기관과 그 개발대상 내용을 도표화한 것으로, 대부분 콜라겐을 주 base로 하며 세포외기질의 주요 구성체 중의 하나인 다당체를 이에 혼합하는 방식을 채택하고 있다. 특기할 만한 점은 일본 물질·재료 연구소의 제조법을 제외하곤 생체활성 세라믹



그림 6. GBR용 CPLA/TCP 복합체와 해면골 충전용 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 동시에 사용 시 골 형성능을 검증한 결과.

표 1. 생체활성 세라믹스/천연고분자 나노복합체의 개발현황

연구기관			세라믹스	천연고분자	제조법	개발대상 품목
아시아	일본	물질·재료연구소	저결정성 아파타이트	콜라겐	침전법	대체형 임플란트재
	일본	물질·재료연구소	저결정성 아파타이트	콜라겐/황산콘드로이틴	침전법	대체형 임플란트재

스와 천연고분자의 화학적 결합의 유도가 없는 단순혼합에 의한 제조법을 대부분 채택하고 있다는 점이다.

2.2 생체활성 세라믹/합성고분자형 나노복합체

전술한 바와 같이 기존에 사용되고 있는 임플란트재의 단점을 극복하기 위하여 생체활성 세라믹/고분자 복합체가 개발되었으며 가장 대표적인 예가 영국 Queen Mary대학의 W. Bonfield 교수에 의해 개발되고 Smith & Nephew사에서 판매중인 HAPExTM이다.³⁷⁻³⁹ 이는 세라믹 재료로 고결정성 수산화아파타이트 (Plasma Biotal, P88)를, 고분자 재료로 high density polyethylene (BP Rigidex)을 사용한 것으로서, 그 제조법은 열가소성 고밀도 폴리에틸렌을 용해시킨 후 이에 소결된 수산화아파타이트 분말을 첨가하여 twin-screw extrusion 방법으로 혼합 후 compression molding하여 성형하는 것이다.

HAPExTM 아파타이트의 첨가량이 체적비로 약 40% 가량일 때 생체활성이 발현되며 이 때의 탄성률은 약 4.5 GPa, fracture strain은 약 3.5%, 인장강도는 약 20 MPa의 값을 보이는 것으로 보고되고 있다.³⁹ **그림 7**은 HAPExTM로 제조된 제품으로서 대부분 이소골용 임플란트재로 사용되고 있다.

이 소재는 현재 유일하게 상업화된 세라믹/고분자 복합체이나 실제 사용 시 새로운 문제점이 발견되었다. **그림 8**은 HAPExTM 소재 위에 골세포를 성장시킨 사진으로서 골세포의 축수가 아파타이트 입자 위에만 위치한 것을 볼 수 있다. 또한 아파타



그림 7. 이소골용 HAPExTM.

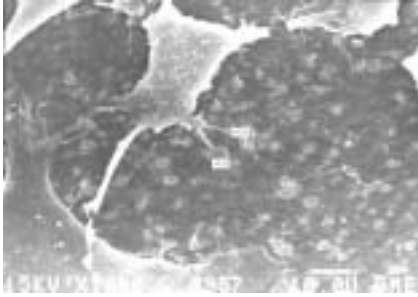


그림 8. HAPEXTM 상에 골세포의 부착 사진.³

이트 과립과 혼합할 때 커플링제를 사용하지 않았을 경우 폴리에틸렌과 아파타이트의 계면 분리 현상이 발생하였는데 이 두 현상 모두 폴리에틸렌과 아파타이트의 적습성 (wettability)의 차에 의해 발생한 현상이다. 따라서 thermal blending법으로는 세라믹 분율을 높일 수 없다는 것과 세라믹과 고분자 계면의 박리현상 및 낮은 생체친화성이 단점으로 지적되고 있다.

따라서 이러한 마크로 복합체의 단점을 보완하고자 세라믹/합성고분자 나노복합체의 개념이 대두되었으며 이는 소수성 합성고분자에 세라믹 전구체를 직접적으로 화학결합시킴으로써 세라믹과 고분자 상의 상 분리 현상을 막을 수 있고 세라믹 상에 의해 생체활성이 고분자 상에 의해 전성이 주어지도록 설계한 것이다. 합성고분자와 세라믹 전구체의 결합으로 이루어진 세라믹/고분자 나노복합체는 그 우수한 기계적 물성과 광학적 특성 때문에 다른 분야에서는 이미 오래전부터 그 연구가 진행되었으나 생체재료로서의 타당성이 검증되기 시작한 것은 최근 4년간의 일이다. 이는 일본 교토대학 및 한국의 서울치대를 중심으로 개발이 시작되었으며 현재 이 분야에 대한 활발한 연구가 진행되고 있는 그룹도 역시 일본과 한국에 국한되어 있다. 표 2는 현재 생체활성 세라믹스/합성고분자 나노복합체의 개발을 진행하고 있는 대표적 연구기관과 그 개발대상

내용을 도표화한 것이다.

생체활성 세라믹/고분자 나노복합체는 사용되는 고분자의 생분해성 유/무에 의해 크게 두 가지로 대별될 수 있으며 본 고에서는 이를 세라믹/비분해성 합성고분자형과 세라믹/분해성 합성고분자형 나노복합체 두 가지로 나누어서 소개하고자 한다.

2.2.1 생체활성 세라믹/비분해성 고분자 나노복합체

생체활성 세라믹/비분해성 고분자 나노복합체는 체내에서 분해 없이 골 대체재 혹은 골 결합재 형태로의 사용을 목적으로 설계된 것으로서 교토대학을 중심으로 개발이 진행되었다. 사용된 고분자는 poly(dimethylsiloxane) (PDMS)과 poly(tetramethylene oxide) (PTMO) 및 poly(methyl methacrylate)이고 세라믹 전구체로는 tetraethylorthosilicate (TEOS)와 tetraisopropyltitanate (TiPT)를 사용하였다.

교토대학에서 개발한 PDMS/CaO/SiO₂/TiO₂ 소재의 경우 최대인장강도 16 MPa, 탄성률 600 MPa, 신장률 2.5%의 기계적 물성을 보였으며 아파타이트는 의사체액 속에서 침적 6시간 내에 발생하였다.⁴⁰ 한편 PTMO/CaO/SiO₂/TiO₂ 시스템에서는 최대인장강도 11 MPa, 탄성률 70 MPa, 신장률 30%였으며 의사체액 중에서 아파타이트는 의사체액에 침적 1일 내에 발생하였다.⁴¹

생체활성 세라믹/고분자 나노복합체에서 세라믹 부분을 실리카로 사용하였을 경우는 실라놀 그룹이 아파타이트 핵형성 자리가 된다. 한편 티타니아를 세라믹 부분으로 이용할 경우, as-prepared 상태에서 티타니아상은 비정질 상태였고 이 경우 아파타이트는 생성되지 않았다. 반면 이를 열수처리하여 나노복합체 중에 아나타제 (anatase) 상을 발생시켰을 경우 아파타이트상이 발생되어 티타니아를 세라믹부분으로 사용할 경우 생체활성 발현을 위하여 아나타제상을 얻어야 함을 알수 있었다.⁴²

한편 폴리메틸메타크릴레이트/실리카 나노복합체는 생체활성 골 시멘트를 그 응용 목적으로 하여 개발

표 2. 생체활성 세라믹스/합성고분자 나노복합체 개발현황

연구기관			고분자종류	세라믹스	제조법	개발대상품목
아시아	한국	서울치대	폴리카프로락톤, PLGA, PLLA, PLDA, 키토산, PDMS, PEG, PMMA	실리카	modified sol-gel법	골 대체재, 수복재 및 골시멘트
	일본	교토대	PDMS, PTMO, PE	실리카, 티타니아	"	골 대체재 및 추간관 소재
		오까야마대	PDMS	실리카	"	골 대체재
		나라선단대학원대학	PMMA	실리카	"	골 시멘트

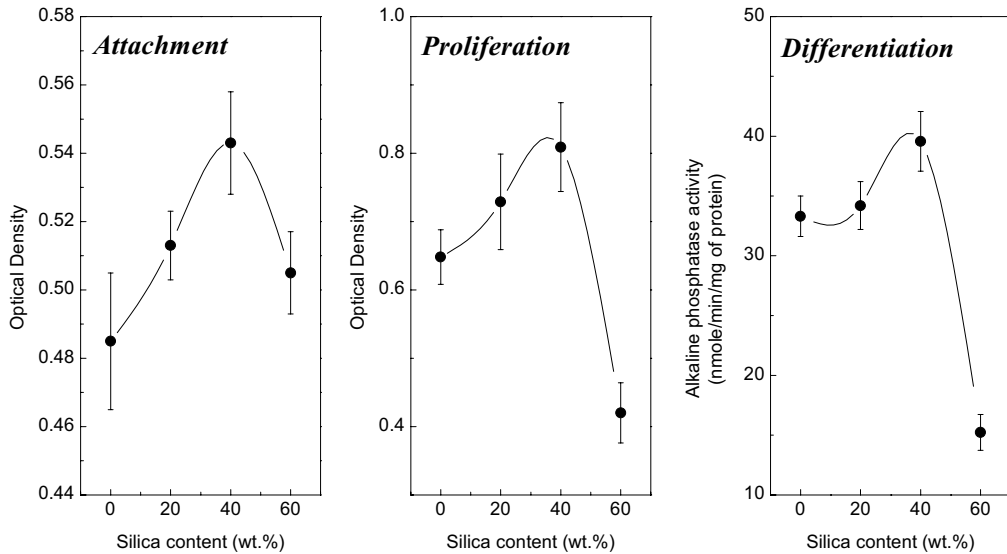


그림 9. 생체활성 폴리메틸메타크릴레이트/실리카 나노복합체의 골세포 반응 시험결과.⁴³

되었는데 순수한 폴리메틸메타크릴레이트에 비해 실리카를 첨가 시 최대 4배까지 압축강도가 증가하였고 탄성률도 실리카의 분율에 따라 증가함을 보였다.⁴³ 또한 그림 9에서 보는 바와 같이 골세포 반응성도 부착, 증식, 분화 모든 면에서 순수한 폴리메틸메타크릴레이트에 비해 유의한 수준에서 증가함이 확인되었다. 또한 그림 10과 같이 의사체액 중에서 이 소재의 표면에 아파타이트가 생성된 것으로부터 생체활성 골 시멘트의 응용 가능성이 높은 것으로 확인되고 있다.^{44,45}

2.2.2 생체활성 세라믹/분해성 고분자 나노복합체

생체활성 세라믹/분해성 고분자 나노복합체는 생체활성 세라믹/비분해성 고분자 나노복합체와는 달

리 임플란트 초기에는 골 전도성이 부여되지만 점차적으로 소재 자체는 분해되어 없어지고 그 공간으로 뼈가 채워지게 설계된 것이다. 따라서 이는 골 충전재 혹은 골 유도용 차폐막 (guided bone regeneration)용 소재로 개발되고 있으며 현재 서울치대를 중심으로 그 개발이 진행되고 있다.

폴리카프로락톤/실리카 시스템은 생분해성이 약 1년 정도 소요되는 병변을 응용처로 개발되고 있으며 그림 11에서 보는 바와 같이 분자량 약 10,000 가량의 선형인 (chain shape) 폴리카프로락톤을 사용할 경우 최대인장강도 약 21 MPa, 탄성률 약 600

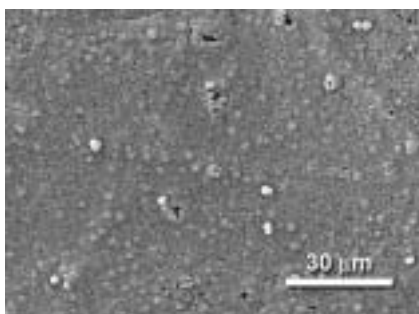


그림 10. 생체활성 폴리메틸메타크릴레이트/실리카 나노복합체를 의사체액 중에 7일간 침적 후 표면에 아파타이트가 생성된 사진.⁴⁴

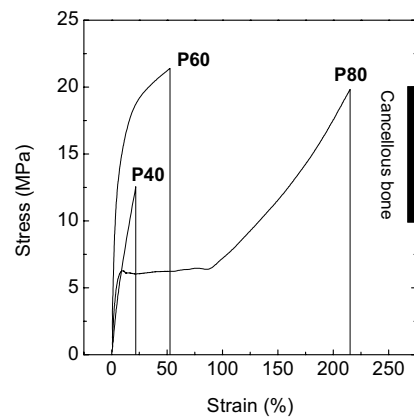


그림 11. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 인장강도 시험 결과 (폴리카프로락톤 분자량 10,000).⁴⁶

MPa, 신장률 약 50% 정도로서 해면골의 기계적 물성과 유사한 값을 보였고⁴⁶ 스타형 (star shape)의 폴리카프로락톤을 사용할 경우 최대인장강도 약 22 MPa, 탄성률 약 1.9 GPa, 신장률 약 10%의 값을 보여서 선형 폴리카프로락톤에 비해 기계적 물성이 증진됨을 알 수 있었다. 또한 **그림 12**에서와 같이 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 경우, 열처리 온도의 증가에 따라 as-prepared 상태에서의 미반응 실라놀 그룹들이 축합반응을 일으키며 실록세인 결합을 형성하며 기계적 물성이 증가함이 보고되었다.⁴⁷

폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 생체활성은

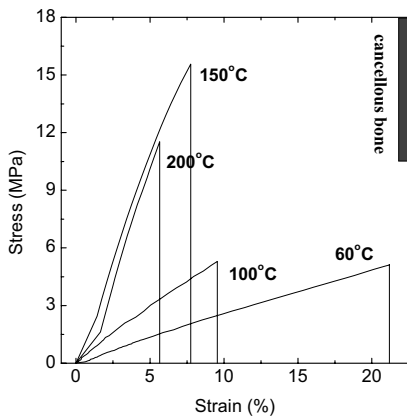


그림 12. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 열처리 온도에 따른 기계적 물성 변화 (폴리카프로락톤 분자량 2,000).⁴⁷

첨가되는 칼슘염, 폴리카프로락톤의 분자량, 열처리 온도, 폴리카프로락톤의 분율에 영향을 받는 것으로 알려졌다. 칼슘염의 경우 칼슘염의 첨가량이 증가할수록 아파타이트의 생성 속도는 빨라지나 균일한 아파타이트 층이 발생되지 못하는 단점이 있다.^{48,49} 한편 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체에서 사용되는 폴리카프로락톤의 분자량이 작아질수록 아파타이트 핵형성의 자리가 되는 실리카 입자군의 크기가 작아지게 되고 균일하게 분산되면서 아파타이트 입자의 생성 속도가 빨라지는 것이 확인되었다.⁵⁰ 또한 열처리 온도가 증가할수록 아파타이트의 핵형성 site가 되는 실라놀 그룹의 양이 적어지며 초기 아파타이트 생성속도는 늦어지나 칼슘염의 용출에 따라 새로운 실라놀 그룹이 형성되며 후기 아파타이트 생성거동은 열처리 전과 유사하게 됨이 보고되었다.⁴⁷ 한편 폴리카프로락톤의 분율이 증가할수록 아파타이트 핵형성 자리가 되는 실리카 입자의 상대적인 양이 감소하였고 이에 따라 역시 아파타이트의 생성속도가 저하된다.⁴⁶

폴리카프로락톤/실리카 나노복합체로 제조된 소재를 이용하여 골세포 반응시험 결과 **그림 13**에서와 같이 부착, 증식, 분화 모든 면에서 control로 사용한 tissue culture plate와 유사한 값을 보였으며 **그림 14**와 같이 이를 과립형으로 제조한 후 동물시험 결과 **그림 15**에서와 같이 염증반응 없이 골전도성을 보였다.

폴리카프로락톤/실리카 나노복합체를 임플란트 시 골 접촉 면적의 증가를 위하여 다공체형으로도 제

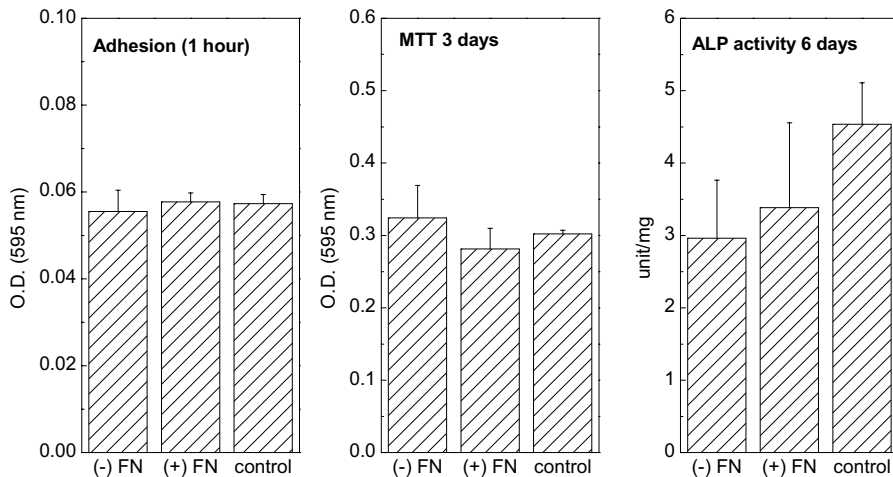


그림 13. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 골세포 반응 시험 결과.



그림 14. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 과립체.



그림 15. 과립형태의 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체를 가토의 calvaria에 임플란트 후 4주 경과 사진.

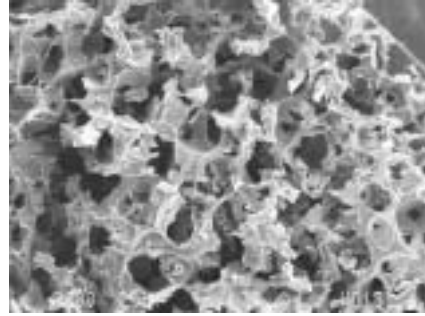


그림 16. Salt leaching 방법으로 제조된 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 다공체.

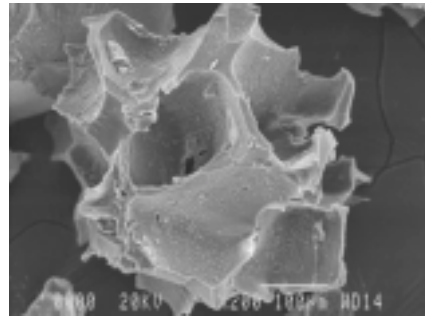


그림 17. 의사체액 속에서 아파타이트가 표면에 코팅된 골 충전재형 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체.

조되었다 (salt leaching 방법). 그 결과 **그림 16**에 서와 같이 기공률 약 90%의 다공체가 제조되었으며 이를 의사체액 중에 침적하여 생체활성 시험을 수행한 결과 **그림 17**과 같이 다공체의 표면에 저결정성 탄산 아파타이트가 형성되어 다공체가 되더라도 생체활성이 유지됨을 알 수 있었으며 기공률 약 80%를 갖는 다공형 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 기계적 물성은 인장강도 1.9 MPa, 탄성률 약 100 MPa, 신장률 약 21%의 값을 보였다.

생분해성 고분자로 가장 널리 사용되고 있는 poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA)를 이용한 PLGA/실리카 시스템의 경우는 생분해성이 6개월 미만인 경우를 그 응용목적으로 개발 중이며 PLLA, PLGA, PLGA의 세 가지 고분자에 대한 실험이 보고되었다. 이 때 아파타이트의 생성능은 PLGA 시스템 내에서 PGA의 분율이 줄어들수록 증가하였으며 이는 PGA의 분율이 높아질수록 생분해 속도가 빨라지게 되고 그에 따라 용액 내의 pH가 감소, 아파타이트의 생성을 방해하기 때문인 것으로 밝혀졌다. 따라서 생분해성이 있는 나노복합체 시스템을 개발 시에

는 생분해성 고분자에 의해 발생하는 pH의 감소가 아파타이트의 생성에 미치는 영향을 고려하여야 함을 알 수 있다.

3. 결론

현재 상용화되어 사용되어 있는 금속, 세라믹, 고분자 임플란트재들의 문제점들을 해결하기 위하여 선진 각국에서는 세라믹/고분자 마크로 복합체의 개발 및 사용이 적극적으로 추진하고 있으며, 이미 상당한 기술적 진보를 이루어 일부 상용화까지 이루고 있다. 그러나 최근 마크로 복합체에서 지적되고 있는 몇 가지 문제점들을 기술적으로 해결하기 위하여 생체활성 세라믹/고분자 나노복합체의 개발이 시도되고 있을 뿐만 아니라 실제 가시적인 성과를 얻고 있다. 생체활성 세라믹/고분자 나노복합체의 경우, 우수한 기계적/생물학적 물성이 뒷받침되므로 직접적인 임플란트재료의 응용뿐만 아니라 조직공학용 스캐폴드로의 사용도 기대되어 진다.

참고문헌

1. H. G. Willert and G. H. Buchhorn, Th. Hess, in "Reoperation of Total Hip Prosthesis", eds. by H. Wagner and N. Gschwend, p. 11, Springer-Verlag, Korea Medical Co., 1992.
2. M. van der Elst, C. P. A. T. Klein, J. M. de Bleeck-Hogervorst, P. Patka, and H. J. Th. M. Haarman, *Biomaterials*, **20**, 121 (1999).
3. L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**, 1705 (1998).
4. J. B. Park, "Biomaterials Science and Engineering", p. 131, Plenum Press, New York, N.Y., 1990.
5. K. Anselme, *Biomaterials*, **21**, 667 (2000).
6. N. J. Mathers and J. T. Czernuszka, *J. Mater. Sci. Lett.*, **10**, 992 (1991).
7. J. M. Sautier, J. R. Nefussi, and N. Forest, *Cells and Materials*, **1**, 209 (1991).
8. T. Iwano, H. Kurosawa, K. Murase, H. Takuchi, and Y. Ohkubo, *Clinical Orthopedics and Related Research*, **268**, 243 (1991).
9. T. Hogervorst, D. W. Meijer, and P. J. Klooper, *J. Appl. Biomater.*, **3**, 251 (1992).
10. K. I. Clarke, S. E. Graves, A. T. C. Wong, J. T. Triffitt, M. J. O. Francis, and J. T. C. Zemuszka, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4**, 107 (1993).
11. A. Rovira, R. Bareille, I. Lopez, F. Rouais, L. Bordenave, C. Rey, and M. Rabaud, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4**, 372 (1993).
12. C. M. Serre, M. Papillard, P. Chavassieux, and G. Boivin, *Biomaterials*, **14**, 97 (1993).
13. D. L. Christiansen, F. H. Silver, and L. Addadi, *Cells and Materials*, **3**, 177 (1993).
14. K. Hirota, K. Nishihara, and H. Tanaka, *Biomed. Mater., Eng.*, **3**, 147 (1993).
15. M. Iijima, Y. Moriwaki, and Y. Kuboki, *J. Cryst. Growth*, **137**, 553 (1994).
16. M. Iijima, K. Iijima, Y. Moriwaki, and Y. Kuboki, *J. Cryst. Growth*, **140**, 91 (1994).
17. S. Matsushita, T. Motooka, and Y. Kanaji, *J. Chem. Soc. Jpn.*, **5**, 409 (1994).
18. J. P. Jhong, G. P. LaTorre, and L. L. Hench, in "Bioceramics", eds. by O. H. Andersson and A. Yli-Urpo, vol. 7, p. 61, Pergamon, Cambridge, 1994.
19. K. S. Tenhuisen, R. I. Martin, M. Klimkiewicz, and P. W. Brown, *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 803 (1995).
20. J. Hemmerle, M. Leize, and J. -C. Voegel, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6**, 360 (1995).
21. R. Z. Wang, F. Z. Cui, H. B. Lu, H. B. Wen, C. L. Ma, and H. D. Li, *J. Mater. Sci. Lett.*, **14**, 490 (1995).
22. S. Matsushita, T. Motooka, and Y. Kanaji, *J. Chem. Soc. Jpn.*, **4**, 285 (1995).
23. G. Pasquier, B. Flautre, M. C. Blary, K. Anselme, and P. Hardouin, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **7**, 683 (1996).
24. Q. Q. Zhang, L. Ren, C. Wang, L. R. Liu, X. J. Wen, Y. H. Liu, and X. D. Zhang, *Biotechnology*, **24**, 693 (1996).
25. H. Okamura, M. Yasuda, and M. Ohta, *Denki Kagaku*, **65**, 586 (1997).
26. S. Mann, *Nature*, **332**, 1194 (1998).
27. H. -M. Kim, J. S. Ko, and D. D. Lee, *Conn. Tissue Res.*, **35**, 416 (1996).
28. M. J. Glimcher, in "The Chemistry and Biology of Mineralized Connective Tissues", ed. by A. Veis, p. 617, Elsevier North Holland, Inc., 1981.
29. D. D. Lee and M. J. Glimcher, *J. Mol. Biol.*, **217**, 487 (1991).
30. A. L. Arsenault, *Calcif. Tissue Int.*, **43**, 202 (1988).
31. S.-H. Rhee and J. Tanaka, *J. Am. Ceram. Soc.*, **84**, 459 (2001).
32. S.-H. Rhee and J. Tanaka, *J. Am. Ceram. Soc.*, **83**, 2890 (2000).
33. S.-H. Rhee and J. Tanaka, *J. Am. Ceram. Soc.*, **83**, 2100 (2000).
34. S.-H. Rhee, Y. Suetsugu, and J. Tanaka, *Biomaterials*, **22**, 2843 (2001).
35. S.-H. Rhee and J. Tanaka, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **13**, 597 (2002).
36. S. Itoh, M. Kikuchi, K. Takakuda, K. Nagaoka, Y. Koyama, J. Tanaka, and K. Shinomiya, *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **63**, 507 (2002).
37. J. Suwanprateeb, K. E. Tanner, S. Turner, and W. Bonfield, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6**, 804 (1995).
38. S. Deb, M. Wang, K. E. Tanner, and W. Bonfield, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **7**, 191 (1996).
39. J. Huang, L. D. Silvio, M. Wang, K. E. Tanner, and W. Bonfield, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **8**, 775 (1997).
40. Q. Chen, N. Miyata, T. Kokubo, and T. Nakamura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 605 (2000).

41. N. Miyata, K. Fuke, Q. Chen, M. Kawashita, T. Kokubo, and T. Nakamura, *Biomaterials*, **23**, 3033 (2002).
42. M. Kamitakahara, M. Kawashita, N. Miyata, T. Kokubo, and T. Nakamura, *Biomaterials*, **24**, 1357 (2003).
43. S.-H. Rhee, M.-H. Hwang, and J.-Y. Choi, "Bioceramics", eds. by B. Ben-Nissan, D. Sher, and W. Walsh, vol. 15, p. 183, Trans Tech Publications Ltd., Switzerland, 2002.
44. S.-H. Rhee and J.-Y. Choi, *J. Am. Ceram. Soc.*, **85**, 1318 (2002).
45. S.-H. Rhee, Mi-Hye Hwang, H.-J. Si, and J.-Y. Choi, *Biomaterials*, **24**, 901 (2003).
46. S.-H. Rhee, *Biomaterials*, in press.
47. S.-H. Rhee, *J. Biomed. Mater. Res.*, in press.
48. S.-H. Rhee, in "Bioceramics", eds. by B.-N. Nissan, D. Sher, and W. Walsh, vol. 15, p. 175, Trans Tech Publications Ltd., Switzerland, 2002.
49. S.-H. Rhee, *J. Biomed. Mater. Res.*, in press.
50. S.-H. Rhee, *Biomaterials*, **24**, 1721 (2003).