

세라믹 / 고분자 하이브리드형 골 대체재의 개발과 응용

이 상 훈

서울대학교 치과대학 치과생체재료과학교실

rhee1213@snu.ac.kr

1. 서 론

골 대체재에서 생체활성재라 함은 이 물질이 체내에 식립 되었을 때 표면에 사람의 뼈와 물리적, 화학적으로 매우 유사한 성질을 갖는 저결정성 탄산 아파타이트가 스스로 형성되어 이 층을 매개로 하여 섬유성 조직의 생성 없이 신생골과 직접적으로 결합하는 능력을 갖는 물질을 말한다. 이와 같은 생체활성 물질은 1970년대 초 Hench가 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 글래스계에서 처음으로 발견하였으며 이를 Bioglass[®]라고 명명하는데서부터 유래한다.¹⁾ 그 후 결정성 아파타이트가 함유된 결정화 글래스인 Ceravital^{®2)}, 고결정성 아파타이트³⁾, 아파타이트와 wollastonite 결정을 포함한 Cerabone^{®4)}, 아파타이트와 phlogophite를 함유한 Bioverit^{®5)}, $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 글래스⁶⁾, $\text{CaO}-\text{SiO}_2$ 글래스⁷⁾, β -tricalcium phosphate⁸⁾, 천연 calcite⁹⁾ 등의 다양한 세라믹 물질이 생체활성을 갖는 것으로 보고 되었다. 이 중 일부는 이미 인공 이소골, 척추, 추간판, 상악골, 장골능 및 골 충전재 등에 사용되고 있다. 하지만 이상과 같은 생체활성 소재들은 세라믹이 갖는 단점 즉, 낮은 파괴 인성과 weibull modulus 값에 의해 기계적 물성에 있어서 신뢰성이 보장되지 않으므로 복합 하중을 받는 병변에의 사용에 많은 제약을 받고 있다. 또한 역시 세라믹이 갖는 단점 중의 하나인 낮은 성형성과 가공성 때문에 생체활성 세라믹스가 널리 사용되지 못하는 다른 원인이 되고 있다. 반면 현재까지 골 조송증 (osteopenia)의 원인으로 알려졌던 세라믹의 높은 탄성률에 의한 stress shielding effect는 고분자류의 마모 유리물에 의한 골 용해(osteolysis) 현상에 비해

실제로는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다.

한편, 금속류는 높은 인성, 강도, 와이블 계수 등 기계적인 물성에 있어서 신뢰도가 높기 때문에 현재 정형외과 및 치과 분야에서 골 대체재로 가장 널리 사용되고 있다. 더구나 금속류 역시 골 용해 현상이 stress shielding 효과에 의한 것이 아니고 같이 사용되고 있는 고분자류의 마모 유리물에 의한 것이라고 알려진 후 더욱 안전한 사용이 보장되고 있다. 하지만 금속류는 생체활성이 없기 때문에 임플란트의 성공여부는 사람에 따라 매우 큰 편차를 보이며 뼈의 고정에 소요되는 시간도 약 6개월가량 소요된다. 하지만 최근 수산화나트륨 용액 속에서 처리된 후 열처리를 과정을 거친 금속류에서 생체활성이 발견되어 진 이후로 생체활성 금속류에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며¹⁰⁻²⁵⁾ 조만간 일본의 Kobe steel에서 제품이 출시될 것으로 알려지고 있다. 하지만 이러한 금속류들은 골 대체재로 사용하기에는 적합하지만 뼈가 손실된 부분 혹은 조각난 뼈를 결합하여야 하는 등의 골 대체재 이외의 다른 용도로 사용하기에는 매우 부적절 하다.

한편, 고분자류는 그 물리적 특성상 가공성이 매우 뛰어나기 때문에 골 충전재, 골 결합재, 골 유도 재생술(guided bone regeneration)용 멤브레인, 인공 골두 및 컵(cup) 등에 널리 이용되고 있다. 하지만 전술한 바와 같이 고분자류의 마모 유리물은 골 용해 현상의 가장 중요한 원인으로 지적되고 있는 바, 이를 대체하기 위하여 알루미늄이나 혹은 지르코니아로 제작된 인공 골두 및 컵의 사용이 정형외과 쪽에서 시도되고 있다. 한편 합성 고분자류는 다른 소재와는 달리 체내에서 매우 심각한 염증

반응을 유발하기 때문에 이를 억제하고자 하는 노력 또한 계속 경주되고 있지만 현재로서는 염증반응이 없는 제품은 출시되지 않고 있다. 실제 미국 FDA의 승인을 받았다고 하는 PLGA류의 경우도 매우 심각한 염증반응을 유발하고 있으며 이는 PLGA 계열의 고분자가 생분해되면서 발생하는 산성물질에 의해 더욱 심각해지는 것으로 알려져 있다.

현재 골 충전제로 가장 널리 사용되고 있는 소재는 탈회 처리된 소의 뼈(DBM: Demineralized Bone Matrix)인데 이는 뼈가 갖고 있는 기공을 그대로 유지하고 있고 콜라겐 섬유 속에 잔류하는 성장인자 등 때문에 현재 시판되고 있는 골 충전제 중 가장 골 전도성이 좋은 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 광우병 등, 동물로부터 원하지 않는 질병의 전이에 대한 문제가 매우 심각하게 제기되고 있으므로 탈회 처리된 소뼈의 경우 그 우수한 골 전도성에도 불구하고 급격히 그 사용량이 감소되리라 전망된다.

상술한 바와 같이 현재 정형외과 혹은 치과 분야에 있어서의 골 대체재로서의 금속류는 타의 추종을 불허하지만 그 외의 응용분야에 있어서는 금속류의 특성상 이의 사용이 매우 부적절하다. 따라서 골 대체재를 제외한 다양한 분야에의 적용을 위하여 기존의 소재의 단점 즉, 세라믹스의 낮은 기계적 신뢰성과 고분자의 낮은 생체적합성을 극복하기 위한 새로운 소재가 개발되어야 한다.

인공뼈 소재로서 새로운 소재가 갖추어야 할 필요조건은 우선 생체활성 및 생체적합성이 뛰어나고 성형성이 높으며 기계적 물성에 있어서 신뢰성이 보장되어야 한다. 이러한 필요조건을 충족한 새로운 소재를 개발하기 위하여 실제로 많은 연구가 진행되고 있으며 그 초점은 인간의 뼈를 물리적 혹은 화학적으로 모방하는데 맞추어지고 있다. 따라서 최근 많은 연구가 뼈의 형태학적 구조 혹은 구성성분을 모방한 세라믹/고분자 복합체의 개발 쪽으로 이루어지고 있으며 생체활성이 발현되는 위치에 따라 표면개질형과 벌크형 세라믹/고분자 복합체로 구분할 수 있다. 따라서 본 고에서는 현재 선진 각국에서 보고된 생체활성 세라믹/고분자 복합체의 개발동향에 대해서 표면개질형과 벌크형으로 분류하여 소개하고자 한다.

2. 표면개질형 세라믹/고분자 복합체

합성 고분자 멤브레인 혹은 섬유의 표면을 적절히 개질 후 의사체액 (SBF: Simulated Body Fluid)²⁶⁾ 속에서 사람의 뼈와 유사한 저결정성 탄산 아파타이트를 코팅하는 여러 방법이 보고되고 있다. 이는 사람의 뼈가 나노 크기의 저결정성 탄산 아파타이트 입자를 함유한 수많은 콜라겐 섬유의 집합체로 이루어진 형태를 구조적으로 모방하기 위한 것이다. 사람의 체액 중 무기이온 농도와 유사하게 제조한 의사체액 중에서 형성된 아파타이트 상은 칼슘 결핍형이고 탄산을 함유하고 있으며 저결정성이면서 그 크기는 나노 scale이어서 사람의 뼈 중에서 발견되는 아파타이트와 물리 및 화학적으로 매우 유사하다고 알려져 있다.^{27,28)} 실제로 의사체액 중에서 아파타이트로 코팅된 생체활성 유리를 식립 하였을 경우 섬유조직의 생성 없이 사람의 뼈와 직접적인 결합이 발생하는 것이 보고되었다.

일본 교토대학의 고쿠보 교수팀이 생체활성 소재의 표면에 아파타이트가 형성되는 기구를 연구한 바에 의하면 생체활성 소재 표면에 존재하는 Si-OH,²⁹⁾ Ti-OH,³⁰⁻³²⁾ 혹은 Zr-OH 그룹³³⁾들이 아파타이트 결정의 핵형성 사이트로 작용하게 되며 이 때 아파타이트의 구성 성분 즉, 칼슘이온 혹은 포스페이트 이온 등이 소재로부터 유출될 경우 아파타이트 핵형성은 더욱 촉진되는 것으로 알려져 있다.

일단 아파타이트 결정의 핵이 형성되면 의사체액 혹은 사람의 혈청은 이미 아파타이트에 대해 과포화 상태이기 때문에 아파타이트 입자들이 빠르게 성장, 생체활성 소재의 표면 위에 아파타이트 층을 형성시킨다. 따라서 이와 같이 생체활성 물질의 표면에서 뼈와 유사한 아파타이트 결정이 핵생성 후 성장하는 기구를 이용, 합성 혹은 천연 고분자 멤브레인 혹은 섬유 표면 위에 아파타이트를 코팅하는 여러 가지 방법들이 개발되었다.

2-1. 생체활성 유리를 이용한 표면개질법

생체활성이 없는 고분자 멤브레인을 UV 혹은 글로우 방전 처리하여 표면에 활성화된 작용기를 형성시키고 이 고분자 멤브레인 하단부에 의사체액 중에서 생체활

성이 있는 CaO-SiO₂ base 글래스를 위치시킨다. 일정 시간이 경과 후 이를 다시 무기 이온 농도가 1.5배 높은 의사체액에 재침적시켜 처리 과정을 완성하게 된다. 처음 UV 혹은 글로우 방전 처리 과정은 고분자 표면에 작용기를 형성시켜서 이 작용기와 생체활성 글래스에서 유리된 실라놀 그룹과 화학적 결합을 시키기 위한 과정이다. 의사체액 중에서의 첫 번째 침적 과정은 고분자 표면에 형성된 실라놀 그룹 위에 아파타이트 결정의 핵을 생성시키기 위함이고 두 번째 침적과정은 이미 형성된 아파타이트를 빠르게 성장시켜 아파타이트 층을 형성시키기 위한 것이다. 이 방법은 아파타이트의 핵 생성 사이트로 작용하는 실라놀 그룹이 의사체액 중에서 생체활성 글래스로부터 용출되며 고분자 표면에 존재하는 작용기와 화학결합 하는 성질을 이용함으로써 현재까지 알려진 어느 방법보다 생성된 아파타이트 층과 고분자 표면과의 결합 강도가 강한 것으로 알려져 있다.³⁴⁻⁴³⁾

2-2. 세라믹 전구체를 이용한 표면개질법

이 방법은 생체활성이 없는 고분자 표면에 실리카 혹은 티타니아 전구체를 사용하여 아파타이트의 핵형성 사이트를 형성시켜 주고 의사체액 중에서 아파타이트를 코팅하는 방법이다. 핵형성 사이트로 실라놀 그룹 등을 사용하는 것은 앞의 방법과 동일하지만 이 방법은 졸겔법을 이용하여 고분자 표면에 아파타이트의 핵형성 사이트로 작용할 수 있는 물질을 직접 코팅한다는 점이 특징이다.⁴⁴⁻⁴⁵⁾

2-3. 실란 커플링제를 이용한 표면개질법

이 방법은 생체활성이 없는 고분자 표면에 존재하는 작용기와 화학적 결합을 이룰 수 있는 실란 커플링제를 화학결합 시킨 후 에톡시 실란 부분을 수화시켜서 실라놀 그룹을 형성시키는 방법이다. 따라서 키토산 혹은 키틴과 같이 수산화기 혹은 아민기를 함유한 천연고분자에 실란 커플링제를 반응 시키고 이를 수화시키면 실란 커플링제의 에톡시 실란 부분이 수화되어 실라놀 그룹이 형성되고 이를 의사체액에 침적시키면 실라놀 그룹이 아파타이트의 핵형성 사이트로 작용하여 아파타이트

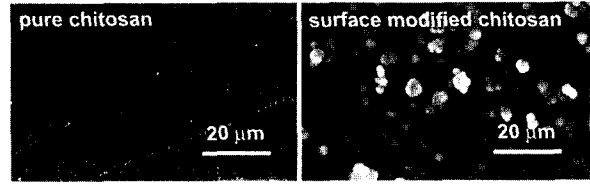


Fig. 1. 순수 키토산과 표면개질 한 후의 키토산을 의사체액 중에 일주일간 침적 후 미세조직 사진⁴⁶⁾.

가 생성된다. Fig. 1은 이와 같은 방법으로 표면개질한 키토산 멤브레인과 표면개질 과정을 거치지 않은 멤브레인을 의사체액 중에 7일 동안 침적 시킨 후의 표면 사진으로서 표면개질 과정을 거친 키토산 멤브레인의 경우 표면에 아파타이트 결정이 생성된 것을 확인할 수 있다.⁴⁶⁾

이와 같은 표면개질법은 천연고분자 뿐만 아니라 폴리 에틸렌과 같은 합성고분자에도 적용 가능한 것으로 보고 되고 있다.⁴⁷⁾

2-4. 유기산을 이용한 표면개질법

이 방법은 카르복실기를 포함한 유기산을 아파타이트의 핵형성 사이트로 이용하는 방법으로서 3 개의 카르복실기와 1 개의 수산화기로 이루어진 구연산을 의사체액 중에 첨가하였을 때 구연산의 수산화기 부분은 콜라겐 혹은 셀룰로스나 같은 천연 고분자의 표면에 수소결합하여 고정되고 의사체액 중에 존재하게 되는 카르복실기 부분은 아파타이트 결정의 핵형성 사이트로 작용하여 천연고분자 표면에 아파타이트 층이 형성되게 된다. Fig. 2는 의사체액 중에서 아파타이트의 생성능이 없는 콜라겐 멤브레인을 구연산을 첨가하고 침적하였을 때와 첨가하지 않고 침적하였을 때의 표면 사진으로서 구연산이 첨가된 경우는 아파타이트 층이 형성된 것을 볼 수 있고 그렇지 않은 경우는 아파타이트 층이 생성되지 않은 것을 확인할 수 있다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾

2-5. 포스페이트 기를 이용한 표면개질법

천연 키틴의 경우 인산 중에서 카르복실기와 반응하여 포스페이트기를 형성하게 되는데 이를 아파타이트 결정의 핵형성 사이트로 이용하는 방법이다. 이는 인산 용액 중에서 키틴과 같은 천연고분자류를 침적시켜 포스페이

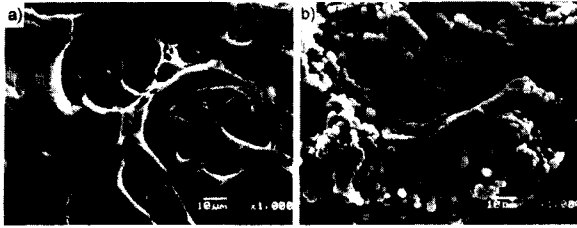


Fig. 2. 의사체액 중에 (a) 구연산을 첨가하지 않은 경우와 (b) 첨가한 경우의 콜라겐 멤브레인 사진.⁴⁹⁾

트기를 형성시키고 수산화칼슘 용액 중에서 처리하여 칼슘과 인이 결합된 인산칼슘상을 형성시킨다. 그 후 이를 의사체액 중에 침적시키면 미리 형성되었던 인산칼슘상이 아파타이트 결정의 핵형성 자리로 작용하여 아파타이트 층이 성장하게 된다.⁵¹⁻⁵⁴⁾

3. 벌크형 세라믹/고분자 복합체

위에서 소개한 표면 개질형 멤브레인의 경우 생체활성이 발현되는 부분은 표면에만 국한되어 있고 기계적 물성 또한 사용되는 고분자의 물성에만 의존하게 된다. 따라서 생체활성이 시편 전체에 걸쳐 발현되는 소재의 개발을 위하여 벌크형 세라믹/고분자 복합체가 연구되고 있으며 이는 다시 사용되는 고분자의 종류에 따라 천연 고분자/세라믹 복합체와 합성 고분자/세라믹 복합체로 나뉘게 되고, 다시 사용되는 세라믹 입자의 크기에 따라 마이크로와 나노 복합체로 구분 된다. 본 고에서는 천연 및 합성 고분자/세라믹 나노복합체를 중심으로 현재 전개되고 있는 연구 동향에 대해 소개하고자 한다.

3-1. 생체활성 세라믹/천연고분자형 나노복합체

사람의 뼈는 대부분의 아파타이트와 콜라겐 그리고 당체를 포함하는 일부의 비콜라겐성 물질로 구성되어

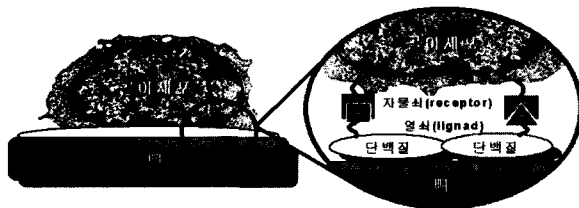


Fig. 3. 골세포의 선택적 부착기구 모식도

있다.⁵⁵⁾ 콜라겐을 포함한 골 단백질들은 뼈에서 세포외 기질(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 Fig. 3에서와 같이 “열쇠와 자물쇠(ligand-receptor)”와 유사한 원리에 의해 골세포를 선택적으로 이들 위에 부착되게 하는 기능을 갖고 있는데⁵⁶⁾ 이러한 RGD 형 부착 펩타이드들은 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 임플란트제의 개발에 대한 많은 연구가 있다.⁵⁷⁻⁷⁶⁾ 이는 다시 콜라겐과 나노 크기의 아파타이트가 화학적인 결합에 의해 이루어진 아파타이트/콜라겐 나노복합체와 마이크로 크기의 아파타이트 입자들이 콜라겐과 단순히 물리적으로 섞여 있는 형태인 아파타이트/콜라겐 마이크로 복합체로 분류된다.

뼈에 존재하는 아파타이트는 약 45×20×3 nm 크기의 육각 판상형 입자들이⁷⁷⁾ 그들의 결정학적 c축 방향을 콜라겐 섬유와 길이방향과 평행하게 정렬한 모양을 갖고 있어 세라믹/고분자 나노복합체의 형태를 이루고 있다.⁷⁸⁻⁸¹⁾ 이러한 세라믹/고분자 나노복합체의 형태는 인위적으로도 제조가 가능하며 일본 물질·재료 연구소에서는 수산화칼슘과 콜라겐을 함유한 인산 수용액을 사용하여 생체모방형 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 개발하였다.

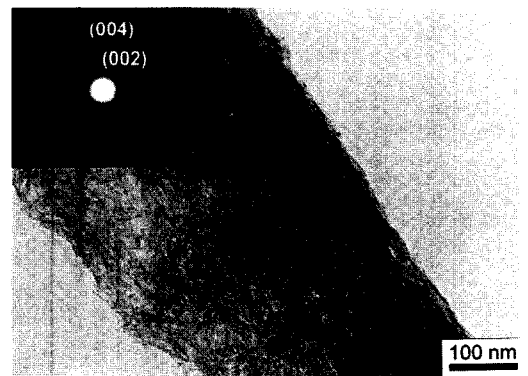


Fig. 4. 생체모방기법에 의해 제조된 아파타이트/콜라겐/황산콘드로이틴 나노복합체의 미세조직과 전자회절패턴 사진.⁸²⁾

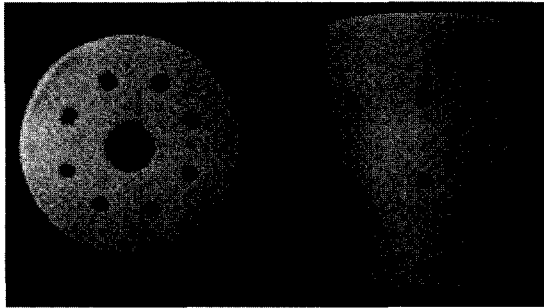


Fig. 5. 아파타이트/콜라겐 나노복합체 사진.⁸⁷⁾

Fig. 4는 생체모방기법에 의해 제조된 아파타이트/콜라겐/황산콘드로이틴 나노복합체의 미세조직과 전자회절 패턴 사진으로서⁸²⁾ 약 50×20 nm 크기의 아파타이트 입자들이 콜라겐 섬유에 길이방향으로 일정하게 정렬되어 생성된 것이 관찰되며, 이는 전자회절 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·후의 FT-IR 결과를 비교하여 볼 때, 아파타이트 입자가 콜라겐 섬유 위에 형성된 후 콜라겐 중에 존재하는 카르복실기의 red chemical shift가 발생한 것으로부터,⁸³⁾ 콜라겐 표면에 존재하는 각종 기능기(functional group)들이 아파타이트 입자의 핵형성 자리로 작용하여 발생한 현상이라고 추측되어 진다.⁸⁴⁻⁸⁶⁾

Fig. 5는 역시 생체모방기법으로 제조한 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 벌크 형태로 제조한 시편의 사진이다.⁸⁷⁾ 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. 이 방법으로 제조한 임플란트체의 장점은 실제 뼈와 매우 유사한 미세조직과 기계적 물성을 얻을 수 있다는데 있지만, 기술적인 문제점으로는

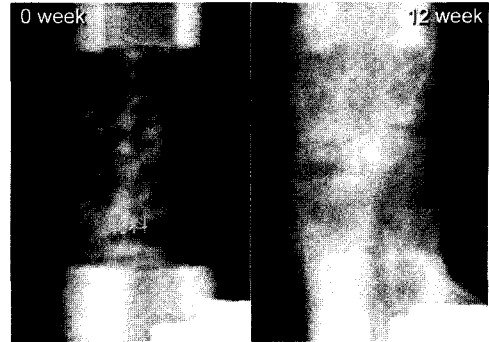


Fig. 6. GBR용 CPLA/TCP 복합체와 해면골 충전용 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 동시에 사용 시 골 형성능을 검증한 결과.

체내에서의 용해속도가 너무 빠르고 이를 인위적으로 제어할 수 있는 기술이 아직은 미비하다는 점이다. 또한 경제적인 관점에서 볼 때, 콜라겐을 전량 동물로부터 추출하여야 하고 또한 이의 제조공정 및 보관이 까다롭기 때문에 대량생산에 적합하지 않고 따라서 제조단가가 상승한다는 점이다.

Fig. 6은 beagle dog의 요골 분절형 결손 모델 (결손부 크기 2 cm)을 사용하여 피질 골판용 소재와 해면골 충전용 소재를 동시에 사용 시 골 형성능을 검증한 결과로서 피질 골판용 소재로는 생분해성이 있는 CPLA/tricalcium phosphate 복합체를 사용하였고 해면골 충전재료로는 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 사용한 것이다. 이 경우 12주가 경과한 후 실제 뼈로 대부분 재건되었으며 조직학적 관찰 결과 역시 골세포 및 파골세포가 나노복합체에 직접적으로 부착하여 뼈를 재생하는 것이 확인되었다.⁸⁷⁾ 이상의 결과로부터 뼈의 기능과 조성을 모방한 아파타이트/콜라겐 나노복합체는 골 대체재로서의 역할을 적절히 수행할 수 있다는 것을 확인하였으며 현재 일본의 (주) 니타젤라틴에서 여러 가지 형태로 제품을 판매 준비 중이다.

Table 1은 현재 생체활성 세라믹스/천연고분자를 이용

Table 1. 생체활성 세라믹스/천연고분자 나노복합체의 개발현황

연구기관			세라믹스	천연고분자	제조법	개발대상 품목
아시아	일본	무기재료연구소	저결정성 탄산 아파타이트	콜라겐	침전법	대체형 임플란트재
				콜라겐/황산콘드로이틴		대체형 임플란트재
				키토산		신경재생 유도관
				히아루론산		인공연골

Table 2. 생체활성 세라믹스/합성고분자 나노복합체 개발현황

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

한 임플란트재의 개발을 진행하고 있는 대표적 연구기관과 그 개발대상 내용을 도표화 한 것으로, 대부분 폴라젠을 주 소재로 하며 세포외기질의 주요 구성체 중의 하나인 다당체를 이에 혼합하는 방식을 채택하고 있다. 특기할만한 점은 일본 물질·재료 연구소의 제조법을 제외하곤 생체활성 세라믹스와 천연고분자의 화학적 결합의 유도가 없는 단순혼합에 의한 제조법을 대부분 채택하고 있다는 것이다.

3-2. 생체활성 세라믹/합성고분자형 나노복합체

생체활성 세라믹/합성 고분자 복합체의 가장 대표적인 예는 영국 Queen Mary 대학의 W. Bonfield 교수에 의해 개발되고 Smith & Nephew사에서 판매 중인 HAPEX™이다.^{88,89)} 이는 세라믹 재료로 고결정성 수산화아파타이트 (Plasma Biotol, P88)를, 고분자 재료로 high density polyethylene (BP Rigidex)을 사용한 것으로서, 그 제조법은 열가소성 고무도 폴리에틸렌을 용해시킨 후 이에 소결된 수산화아파타이트 분말을 첨가하여 twin-screw extrusion 방법으로 혼합 후 compression molding하여 성형하는 것이다.

HAPEX™의 기계적 물성은 아파타이트의 첨가량이 체적비로 약 40% 가량일 때 생체활성을 나타내며 이때의 탄성률은 약 4.5 GPa, fracture strain은 약 3.5%, 인장강도는 약 20 MPa의 값을 보이는 것으로 보고되고 있으며⁸⁹⁾ 대부분 이소골용 임플란트재로 사용되고 있다.

이 소재는 현재 유일하게 상업화된 세라믹/고분자 복합체이나 실제 사용 시 새로운 문제점이 발견되었다. HAPEX™ 소재 위에 골세포를 성장시켰을 때 골세포의 축수가 친수성이 높은 아파타이트 입자에만 위치하고 소수성 물질인 폴리에틸렌 위에는 위치하지 않는다. 또한 아파타이트 과립과 혼합할 때 커플링제를 사용하지 않

을 경우 폴리에틸렌과 아파타이트의 계면 분리 현상이 발생하는데 이 두 현상 모두 폴리에틸렌과 아파타이트의 젖음성(wettability)의 차에 의해 발생한 현상이다. 따라서 이와 같은 thermal blending법으로는 세라믹 분율을 충분히 높일 수 없다는 것과 세라믹과 고분자 계면의 박리현상 및 낮은 생체친화성이 단점으로 지적되고 있다.

따라서 이러한 매크로 복합체의 단점을 보완하고자 세라믹/합성고분자 나노복합체의 개념이 대두되었으며 이는 소수성 합성고분자에 세라믹 전구체를 직접 화학결합 시킴으로서 세라믹과 고분자 상의 상 분리 현상을 막을 수 있고 세라믹 상에 의해 생체활성이, 고분자 상에 의해 전성이 주어지도록 하는 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 5년간의 일이다. 이는 일본 교토대학 및 한국의 서울치대를 중심으로 개발이 시작되었으며 현재 이 분야에 대한 활발한 연구가 진행되고 있는 그룹도 역시 일본과 한국에 국한되어 있다. Table 2는 현재 생체활성 세라믹스/합성고분자 나노복합체의 개발을 진행하고 있는 대표적 연구기관과 그 개발대상 내용을 도표화 한 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.

3-2-1. 생체활성 세라믹/비분해성 고분자 나노복합체

생체활성 세라믹/비분해성 고분자 나노복합체는 체내

에서 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(methylmethacrylate)이고 세라믹 전구체로는 tetraethylorthosilicate (TEOS)와 tetraisiopropyltitanate (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 6 시간 내에 발생하였다.⁹⁰⁾ 한편 PTMO/CaO/SiO₂/TiO₂ 시스템에서는 최대인장강도 11 MPa, 탄성률 70 MPa, 신장률 30%였으며 의사체액 중에서 아파타이트는 의사체액에 침적 1 일내에 발생하였다.⁹¹⁾

한편 세라믹/고분자 나노복합체 제조 시 티타니아를 세라믹 부분으로 이용할 경우, as-prepared 상태에서 티타니아는 비정질 상태였고 이 경우 아파타이트는 생성되지 않았으나 열수처리를 통하여 나노복합체 중에 아나타제 (anatase) 상이 발생할 경우만이 아파타이트가 발생함이 보고 되었다.⁹¹⁾

한편 폴리메타크릴레이트/실리카 나노복합체는 생체활성 골 시멘트를 그 응용 목적으로 하여 개발되었는데 순수한 폴리메타크릴레이트에 비해 실리카를 첨가 시 최대 4 배까지 압축강도가 증가하였고 탄성률도 실리카의 분율에 따라 증가함을 보였다.⁹²⁾ 또한 Fig. 7에서 보는 바와 같이 골세포 반응성도 부착, 증식, 분화 모든 면에서 순수한 폴리메타크릴레이트에 비해 유의한 수준에서 증가함이 확인되었다. 또한 Fig. 8과 같이 의사체액

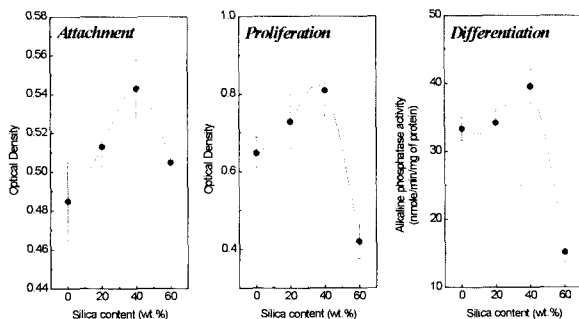


Fig. 7. 생체활성 폴리메타크릴레이트/실리카 나노복합체의 골세포 반응 시험결과.⁹³⁾

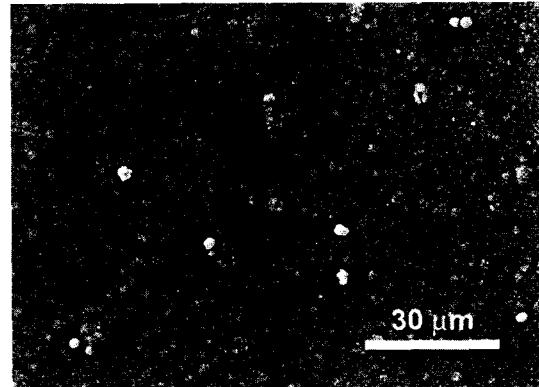


Fig. 8. 생체활성 폴리메타크릴레이트/실리카 나노복합체를 의사체액 중에 7일간 침적 후 표면에 아파타이트가 생성된 사진.⁹²⁾

중에서 아파타이트가 생성된 것으로부터 이 소재가 생체활성이 있으며 생체활성 골 시멘트로의 응용 가능성이 높은 것으로 확인되고 있다.^{92,93)}

3-2-2. 생체활성 세라믹/분해성 고분자 나노복합체

생체활성 세라믹/분해성 고분자 나노복합체는 생체활성 세라믹/비분해성 고분자 나노복합체와는 달리 임플란트 초기에는 골 전도성이 부여되지만 점차적으로 소재 자체는 분해 되어 없어지고 그 공간으로 뼈가 채워지게 설계된 것이다. 따라서 이는 골 충전재 혹은 골 유도 재 생물용 차폐막 (guided bone regeneration) 소재로 개발되고 있으며 현재 서울치대를 중심으로 그 개발이 진행되고 있다.

폴리카프로락톤/실리카 시스템은 생분해성이 약 1년

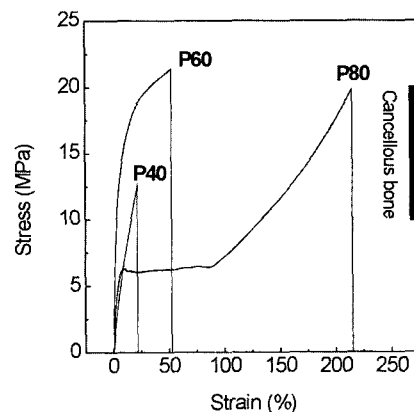


Fig. 9. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 인장강도 시험 결과. (폴리카프로락톤 분자량 10,000).⁹⁴⁾

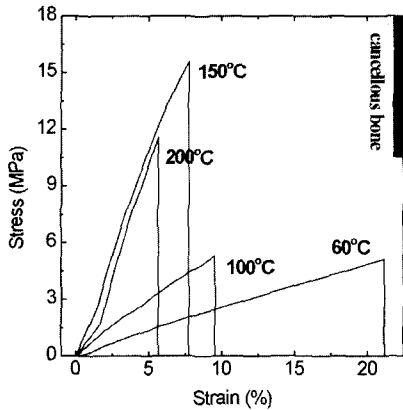


Fig. 10. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 열처리 온도에 따른 기계적 물성 변화 (폴리카프로락톤 분자량 2000).⁹⁵⁾

정도 소요되는 병변을 응용처로 개발되고 있으며 Fig. 9에서 보는 바와 같이 분자량 약 10,000 가량의 선형인 (chain type) 폴리카프로락톤을 사용할 경우 최대인장강도 약 21 MPa, 탄성률 약 600 MPa, 신장률 약 50% 정도로서 해면골의 기계적 물성과 유사한 값을 보였고⁹⁴⁾ 스타형 (star shape)의 폴리카프로락톤을 사용할 경우 최대인장강도 약 22 MPa, 탄성률 약 1.9 GPa, 신장률 약 10%의 값을 보여서 그 구조가 선형 폴리카프로락톤에 비해 매우 강화됨을 알 수 있었다. 또한 Fig. 10에서와 같이 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 경우, 열처리 온도의 증가에 따라 as-prepared 상태에서의 미반응 실라놀 그룹들이 축합반응을 일으키며 실록세인 결합을 형성하며 기계적 물성이 증가함이 보고 되었다.⁹⁵⁾

폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 생체활성은 첨가되는 칼슘염, 폴리카프로락톤의 분자량, 열처리 온도, 폴리카프로락톤의 분율에 의해 영향을 받는 것으로 알려졌다. 칼슘염의 경우 칼슘염의 첨가량이 증가할수록 아파타이트의 생성 속도는 빨라지나 균일한 아파타이트 층이 발생되지 못하는 단점이 있다.⁹⁶⁾ 폴리카프로락톤의 분자량의 경우는 분자량이 작아질수록 아파타이트 핵형성의 자리가 되는 실리카 입자군의 크기가 작아지게 되고 균일하게 분산되면서 아파타이트 입자의 생성 속도가 빨라지는 것이 확인되었다.⁹⁷⁾ 또한 열처리 온도가 증가할수록 아파타이트의 핵형성 site가 되는 실라놀 그룹의 양이 적어지며 초기 아파타이트 생성속도는 늦어지

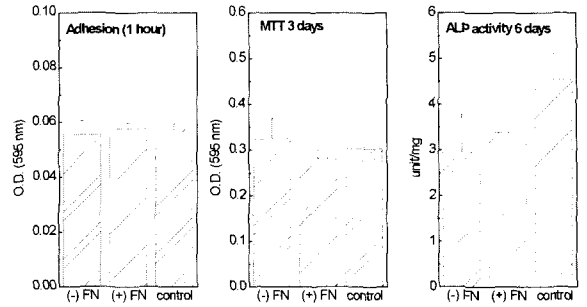


Fig. 11. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 골세포 반응 시험 결과.



Fig. 12. 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 과립체.

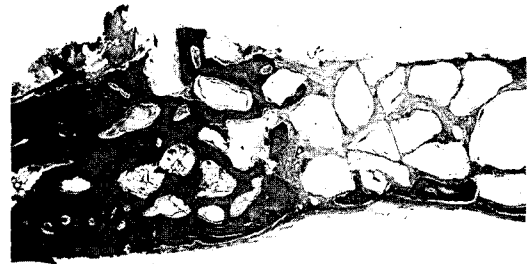


Fig. 13. 과립형태의 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체를 가도의 calvaria에 임플란트 후 4주 경과 사진.

나 칼슘염의 용출에 따라 새로운 실라놀 그룹이 형성되며 후기 아파타이트 생성거동은 열처리 전과 유사하게 되었다.⁹⁵⁾ 한편 폴리카프로락톤의 분율이 증가할수록 아파타이트 핵형성 자리가 되는 실리카 입자의 상대적 양이 감소하였고 이에 따라 역시 아파타이트의 생성속도가 저하된다.⁹⁴⁾

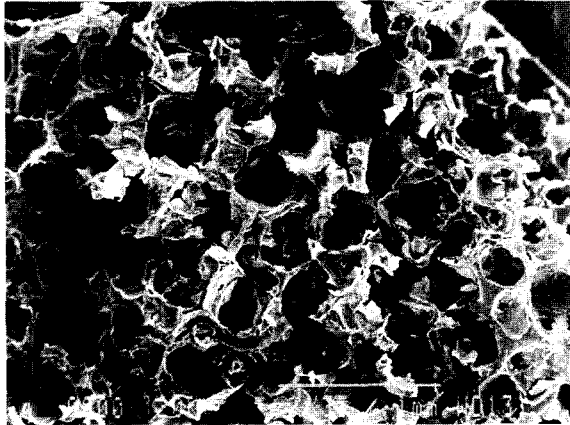


Fig. 14. Salt leaching 방법으로 제조된 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체의 다공체.



Fig. 15. 의사체액 속에서 아파타이트가 표면에 코팅된 골 충전제 형 폴리카프로락톤/실리카 나노복합체.

폴리카프로락톤/실리카 나노복합체로 제조된 골 충전제를 이용하여 골세포 반응시험 결과 Fig. 11에서와 같이 부착, 증식, 분화 모든 면에서 control로 사용한 tissue culture plate와 유사한 값을 보였으며 Fig. 12와 같이 과일형으로 제조한 후 동물시험 결과 Fig. 13에서와 같이 염증반응 없이 골 전도성을 보였다.

폴리카프로락톤/실리카 나노복합체를 임플란트 시 골 접촉 면적의 증가를 위하여 다공체형으로도 제조되었으며 이는 기존의 salt leaching 방법으로 시도되었다. 그 결과 Fig. 14에서와 같이 기공률 약 90%의 다공체가 제조되었으며 이를 의사체액 중에 침적하여 생체활성 시험을 수행한 결과 Fig. 15와 같이 다공체의 표면에 저결정성 탄산 아파타이트가 형성되어 다공체가 되더라도

생체활성이 유지되었다. 한편 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, PLDA, PLGA의 세 가지 고분자에 대한 실험이 보고 되었다. 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 시에는 생분해성 고분자에 의해 발생하는 pH의 감소가 아파타이트의 생성에 미치는 영향을 고려하여야 함을 알 수 있다.

4. 결 론

현재 상용화되어 사용되고 있는 금속, 세라믹, 고분자 임플란트재료들의 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 있으며 가시적인 성과를 얻고 있다. 생체활성 세라믹/고분자 나노복합체의 경우는 우수한 기계적/생물학적 물성이 뒷받침 되므로 직접적인 임플란트재료의 응용뿐만 아니라 조직공학용 스캐폴드로의 사용도 기대되어 진다.

감사의 글

본 연구는 과기부의 국제공동연구 M60105000020-03A0100-04610의 지원으로 이루어 졌으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen, and T. K. Greenlee Jr., "Bonding Mechanism at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials," *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **2** 117-41 (1972).
2. H. Bromer, E. Pfeil, and H.H. Kas, "Glass-Ceramic Material," German Patent No. 2,326,100 (1973).
3. M. Jarcho, J. L. Kay, R. H. Gumaer, and H. P. Drobeck, "Tissue, Cellular, and Subcellular Events at Bone-Ceramic Hydroxyapatite Interface", *J. Bioeng.*, **1** 79-92 (1977).
4. T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Nakamura, T. Yamamuro, and S. Higashi, "Apatite- and Wollastonite-Containing Glass Ceramics for Prosthetic Application", *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **60** 260-68 (1982).
5. W. Holand, K. Nawmann, W. Vogel, and J. Gummel, "Machinable Bioactive Glass Ceramic", *Wiss. Ztschr. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, Math.-Naturwiss. Reihe.*, **32** 571-580 (1983).
6. T. Kitsugi, T. Yamamuro, T. Nakamura, and T. Kokubo, "Bone Bonding Behavior of MgO-CaO-SiO₂-P₂O₅-CaF₂ Glass (Mother Glass if A-W Glass-Ceramics)", *J. Biomed. Mater. Res.*, **23** 631-48 (1989).
7. K. Ohura, T. Nakamura, T. Yamamuro, T. Kokubo, T. Ebisawa, Y. Kotoura, and M. Oka, "Bone-Bonding Ability of P₂O₅ Free CaO-SiO₂ Glasses", *J. Biomed. Mater. Res.*, **25** 357-65 (1991).
8. B. V. Rejda, J. G. J. Peelen, and K. de Groot, "Tricalcium Phosphate as a Bone Substitute", *J. Bioeng.*, **1** 93-97 (1977).
9. M. W. Walker and J. L. Katz, "Evolution of Bonding of Bone to Inorganic Crystal Surfaces", *Bull. Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Inst.*, XLIII 103-08 (1983).
10. H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Preparation of Bioactive Ti and its Alloys Via Simple Chemical Treated Titanium Metals", *J. Biomed. Mater. Res.*, **32** 409-17 (1996).
11. T. Kokubo, F. Miyaji, H.-M. Kim, and T. Nakamura, "Spontaneous Formation of Bonelike Apatite Layer on Chemically Treated Titanium Metals", *J. Am. Ceram. Soc.*, **79** 1127-29 (1996).
12. H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Apatite-Forming Ability of Alkali-Treated Ti Metal in Body Environment", *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **105** 111-16 (1997).
13. H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Effect of Heat Treatment on Apatite-Forming Ability Induced by Alkali Treatment", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **8** 342-47 (1997).
14. H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Bonding Strength of Bonelike Apatite Layer Ti Metal Substrate", *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **38** 121-27 (1997).
15. W. Q. Yan, T. Nakamura, M. Kobayashi, H.-M. Kim, F. Miyaji, and T. Kokubo, "Bonding of Chemically Treated Titanium Implants to Bone", *J. Biomed. Mater. Res.*, **37** 267-75 (1997).
16. H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, S. Nishiguchi, and T. Nakamura, "Graded Surface Structure of Bioactive Titanium Prepared by Chemical Treatment", *J. Biomed. Mater. Res.*, **45** 100-07 (1999).
17. S. Nishiguchi, T. Nakamura, M. Kobayashi, H.-M. Kim, F. Miyaji, and T. Kokubo, "The Effect of Heat Treatment on Bone-Bonding Ability of Alkali-Treated Titanium", *Biomaterials*, **20** 491-500 (1999).
18. S. Nishiguchi, H. Kato, H. Fujita, H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Enhancement of Bone-Bonding Strengths of Titanium Alloy Implants by Alkali and Heat Treatments", *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **48** 689-96 (1999).
19. H.-M. Kim, H. Takadama, F. Miyaji, T. Kokubo, S. Nishiguchi, and T. Nakamura, "Formation of Bioactive Functionally Graded Structure on Ti-6Al-4V Alloy by Chemical Treatment", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **11**, 555-59 (2000).
20. H.-M. Kim, H. Takadama, F. Miyaji, T. Kokubo, S. Nishiguchi, and T. Nakamura, "Formation of a Graded Bioactive Surface Structure on Ti-15Mo-5Zr-3Al Alloy by Chemical Treatment", *Biomaterials*, **21** 353-58 (2000).
21. T. Miyazaki, H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, H. Kato, and T. Nakamura, "Bioactive Tantalum Metal Prepared by NaOH Treatment", *J. Biomed. Mater. Res.*, **50** 35-42 (2000).
22. H. Kato, T. Nakamura, S. Nishiguchi, Y. Matsusue, M. Kobayashi, T. Miyazaki, F. Miyaji, H.-M. Kim, and T. Kokubo, "Bonding of Alkali- and Heat-Treated Tantalum Implants to Bone", *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **53** 28-35 (2000).
23. T. Kokubo, H.-M. Kim, and T. Nakamura, "Apatite Formation on Metals Induced by Chemical Treatment" pp. 81-88 in *Materials Science for the 21st Century Vol. A*. Edited by N. Miyata, R. Ota, Y. Miyamoto, and T. Shiono. The Society of Materials Science, Japan, 2001.

24. M. Uchida, H.-M. Kim, T. Kokubo, S. Fujibayashi, and T. Nakamura, "Effect of Water Treatment on the Apatite-Forming Ability of NaOH-Treated Titanium Metal", *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **63** 522-30 (2002).
25. M. Uchida, H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Apatite Formation on Zirconium Metal Treated with Aqueous NaOH", *Biomaterials*, **23**, 313-17 (2002).
26. T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, and T. Yamamuro, "Solutions Able to Reproduce in vivo Surface-Structure Changes in Bioactive Glass-Ceramic A-W", *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 721-34 (1990).
27. T. Kokubo, T. Hayashi, S. Sakka, T. Kitsugi, T. Yamamuro, M. Takagi, and T. Shibuya, "Surface Structure of a Load-Bearable Glass-Ceramic A-W" pp. 175-184 in *Ceramics in Clinical Applications*. Edited by P. Vincenzini. Elsevier Science Publishing Co. Inc., Amsterdam, 1987.
28. T. Kokubo, S. Ito, Z.T. Huang, T. Hayashi, S. Sakka, T. Kitsugi, and T. Yamamuro, "Ca, P-Rich Layer Formed on High-Strength Bioactive Glass-Ceramic A-W", *J. Biomed. Mater. Res.*, **24** 331-43 (1990).
29. P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Apatite Formation Induced by Silica Gel in a Simulated Body Fluid", *J. Am. Ceram. Soc.*, **75**, 2094-97 (1992).
30. P. Li, I. Kangasniemi, K. de Groot, and T. Kokubo, "Bonelike Hydroxyapatite Induction by a Gel-Derived Titania on a Titanium Substrate", *J. Am. Ceram. Soc.*, **77** 1307-12 (1994).
31. M. Uchida, H.-M. Kim, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Apatite-Forming Ability of Sodium-Containing Titania Gels in a Simulated Body Fluid", *J. Am. Ceram. Soc.*, **84** 2969-74 (2001).
32. M. Wei, M. Uchida, H.-M. Kim, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Apatite-Forming Ability of CaO-Containing Titania", *Biomaterials*, **23** 167-72 (2002).
33. M. Uchida, H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Bonelike Apatite Formation Induced on Zirconia Gels in a Simulated Body Fluid and its Modified Solutions", *J. Am. Ceram. Soc.*, **84** 2041-44 (2001).
34. Y. Abe, T. Kokubo, and T. Yamamuro, "Apatite Coating on Ceramics, Metals and Polymers Utilizing a Biological Process", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1** 233-38 (1990).
35. M. Tanahashi, T. Yao, and T. Kokubo, "Coating of Apatite Layer on Surfaces of Organic Polymers by a Biomimetic Process", *J. Jpn. Soc. Powder and Powder Metal.*, **40**, 1007-10 (1993).
36. M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Apatite-Coating on Organic Polymers by a Biomimetic Process", *J. Am. Ceram. Soc.*, **77** 2805-08 (1994).
37. M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Apatite Formation on Organic Polymers by Biomimetic Process Using Na₂O-SiO₂ Glasses as Nucleating Agent", *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **102**, 822-29 (1994).
38. M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Apatite Coated on Organic Polymers by Biomimetic Process: Improvement in its Adhesion to Substrate by NaOH Treatment", *J. Appl. Biomater.*, **5** 339-47 (1994).
39. M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Apatite Coated on Organic Polymers by Biomimetic Process: Improvement in its Adhesion to Substrate by HCl Treatment", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6** 319-26 (1995).
40. M. Tanahashi, T. Yao, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Apatite Coated on Organic Polymers by Biomimetic Process: Improvement in its Adhesion to Substrate by Glow-Discharge Treatment," *J. Biomed. Mater. Res.*, **29** 349-57 (1995).
41. M. Tanahashi, T. Kokubo, T. Nakamura, Y. Katsura, and M. Nagano, "Ultrastructural Study of an Apatite Layer Formed by a Biomimetic Process and its Bonding to Bone", *Biomaterials*, **17** 47-51 (1996).
42. G. J. Liu, F. Miyaji, T. Kokubo, H. Takadama, T. Nakamura, and A. Murakami, "Apatite-Organic Polymer Composites Prepared by a Biomimetic Process: Improvement in Adhesion of the Apatite Layer to the Substrate by Ultraviolet Irradiation", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **9** 285-90 (1998).
43. F. Miyaji, M. Iwai, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Chemical Surface Treatment of Silicone for Inducing its Bioactivity", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **9**, 61-65 (1998).
44. A. Oyane, K. Nakanishi, H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, N. Soga, and T. Nakamura, "Sol-Gel Modification of Silicone to Induce Apatite-Forming Ability", *Biomaterials*, **20** 79-84 (1999).
45. A. Oyane, M. Minoda, T. Miyamoto, K. Nakanishi, H.-M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo, and T. Nakamura,

- "Apatite Formation on Ethylene-Vinyl Alcohol Copolymer Modified with Silanol Groups", *J. Biomed. Mater. Res.*, **47** 367-73 (1999).
46. S.-H. Rhee, "Bone-like Apatite Forming Ability on Surface Modified Chitosan Membrane in Simulated Body Fluid", *Key Eng. Mater.*, **254-56** 501-04 (2004).
 47. H.-M. Kim, M. Uenoyama, T. Kokubo, M. Minoda, T. Miyamoto, and T. Nakamura, "Biomimetic Apatite Formation on Polyethylene Photografted with Vinyltrimethoxysilane and Hydrolyzed", *Biomaterials*, **22** 2489-94 (2001).
 48. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Hydroxyapatite Coating on a Collagen Membrane by a Biomimetic Method", *J. Am. Ceram. Soc.*, **81** 3029-31 (1998).
 49. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Effect of Citric Acid on the Nucleation of Hydroxyapatite in a Simulated Body Fluid", *Biomaterials*, **20** 2155-60 (1999).
 50. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Hydroxyapatite Formation on Cellulose Cloth Induced by Citric Acid", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **11** 449-52 (2000).
 51. M. R. Mucalo, Y. Yokogawa, M. Toriyama, T. Suzuki, Y. Kawamoto, F. Nagata, and K. Nihizawa, "Growth of Calcium Phosphate on Surface-Modified Cotton", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6** 597-605 (1995).
 52. M. R. Mucalo, Y. Yokogawa, T. Suzuki, Y. Kawamoto, F. Nagata, and K. Nihizawa, "Further Studies of Calcium Phosphate Growth on Phosphorylated Cotton Fibres", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6** 658-69 (1995).
 53. Y. Yokogawa, J. Pazreyes, M. R. Mucalo, M. Toriyama, Y. Kawamoto, T. Suzuki, K. Nishizawa, F. Nagata, and T. Kamayama, "Growth of Calcium Phosphate on Phosphorylated Chitin fibres", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **8** 407-12 (1997).
 54. Y. Yokogawa, M. Toriyama, Y. Kawamoto, K. Nishizawa, F. Nagata, and T. Kameyama, "Calcium Phosphate Compound-Cellulose Fiber Composite Material Prepared in Soaking Medium at 36.5-60 °C", *J. Mater. Res.*, **14** 922-25 (1998).
 55. J. B. Park, *Biomaterials Science and Engineering*, p. 131. Plenum Press, New York, N.Y., 1990.
 56. K. Anselme, "Osteoblast Adhesion on Biomaterials", *Biomaterials*, **21** 667-81 (2000).
 57. N. J. Mathers and J. T. Czernuszka, "Growth of Apatite on Type 1 Collagen", *J. Mater. Sci. Lett.*, **10** 992-93 (1991).
 58. J. M. Sautier, J. R. Nefussi, and N. Forest, "Ultrastructure-Study of Bone-Formation on Synthetic Apatite in Osteoblast Cultures", *Cells and Materials*, **1** [3] 209-17 (1991).
 59. T. Iwano, H. Kurosawa, K. Murase, H. Takcuchi, and Y. Ohkubo, "Tissue Reaction to Collagen-Coated Porous Apatite", *Clinical Orthopedics and Related Research*, Iss. **268** 243-52 (1991).
 60. T. Hogervorst, D. W. Meijer, and P. J. Klooper, "The Effect of a TCP-Collagen Implant on the Healing of Articular-Cartilage Defects in the Rabbit Knee-Joint", *J. Appl. Biomater.*, **3** [4] 251-58 (1992).
 61. K. I. Clarke, S. E. Graves, A. T. C. Wong, J. T. Triffitt, M. J. O. Francis, and J. T. Czernuszka, "Investigation into the Formation and Mechanical Properties of a Bioactive Material Based on Collagen and Calcium Phosphate", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4** [2] 107-10 (1993).
 62. A. Rovira, R. Bareille, I. Lopez, F. Rouais, L. Bordenave, C. Rey, and M. Rabaud, "Preliminary Report on a New Composite Material Made of Calcium Phosphate, Elastin Peptides and Collagens", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4**, 372-80 (1993).
 63. C. M. Serre, M. Papillard, P. Chavassieux, and G. Boivin, "In vitro Induction of a Calcifying Matrix by Biomaterials Constituted of Collagen and or Apatite - An Ultrastructural Comparison of 3 Types of Biomaterials", *Biomaterials*, **14** [2] 97-106 (1993).
 64. D. L. Christiansen, F. H. Silver, and L. Addadi, "Mineralization of an Axially Aligned Collagenous Matrix - A Morphological Study", *Cells and Materials*, **3** [2] 177-88 (1993).
 65. K. Hirota, K. Nishihara, and H. Tanaka, "Pressure Sintering of Apatite-Collagen Composite", *Biomed. Mater. Eng.*, **3** [3] 147-51 (1993).
 66. M. Iijima, Y. Moriwaki, and Y. Kuboki, "In-Vitro Crystal Growth of Octacalcium Phosphate on Type-I Collagen Fiber", *J. Cryst. Growth*, **137** [3-4] 553-60 (1994).
 67. M. Iijima, K. Iijima, Y. Moriwaki, and Y. Kuboki, "Oriented Growth of Octacalcium Phosphate Crystals on Type-I Collagen Fibrils under Physiological Conditions", *J. Cryst. Growth*, **140** [1-2] 91-9 (1994).
 68. S. Matsushita, T. Motooka, and Y. Kanaji, "Thermal Properties of Hydrolyzed Products from α -Tricalcium Bis(phosphate) in Solubilized Collagen Solutions", *J. Chem. Soc. Jpn.*, No. 5, 409-15 (1994).
 69. J. P. Jongh, G. P. LaTorre, and L. L. Hench, "The Kinetics of Bioactive Ceramics Part VII: Binding of Collagen to Hydroxyapatite and Bioactive Glass"; pp.61-66 in *Bioceramics*, **7**, Proceedings of the 7th

- International Symposium on Ceramics in Medicine (Turku, Finland, July 1994). Edited by O. H. Andersson and A. Yli-Urpo.
70. K. S. Tenhuisen, R. I. Martin, M. Klimkiewicz, and P. W. Brown, "Formation and Properties of Synthetic Bone Composite - Apatite-Collagen", *J. Biomed. Mater. Res.*, **29** [7] 803-10 (1995).
 71. J. Hemmerle, M. Leize, and J.-C. Voegel, "Long-Term Behavior of a Apatite/Collagen-Glycosaminoglycan Biomaterial Used for Oral Surgery: a Case Report", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6** 360-66 (1995).
 72. R. Z. Wang, F. Z. Cui, H. B. Lu, H. B. Wen, C. L. Ma, and H. D. Li, "Synthesis of Nanophase Apatite/Collagen Composite", *J. Mater. Sci. Lett.*, **14**, 490-92 (1995).
 73. S. Matsushita, T. Motooka, and Y. Kanaji, "Influence of Solubilized Collagen Concentration on Hydrolysis of α -Tricalcium Bis(phosphate)", *J. Chem. Soc. Jpn.*, [4] 285-90 (1995).
 74. G. Pasquier, B. Flautre, M.C. Blary, K. Anselme, and P. Hardouin, "Injectable Percutaneous Bone Biomaterials - An Experimental-Study in a Rabbit Model," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **7** 683-90 (1996).
 75. Q. Q. Zhang, L. Ren, C. Wang, L. R. Liu, X. J. Wen, Y. H. Liu, and X. D. Zhang, "Porous Apatite Reinforced with Collagen Protein", *Artificial Cells Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology*, **24** [6] 693-702 (1996).
 76. H. Okamura, M. Yasuda, and M. Ohta, "Synthesis of Calcium-Deficient Apatite-Collagen Composite by the Electrolytic Deposition Method", *Denki Kagaku*, **65** [7] 586-89 (1997).
 77. S. Mann, "Molecular Recognition in Biomineralization", *Nature*, **332** [10] 119-24 (1998).
 78. H. -M. Kim, J. S. Ko, and D. D. Lee, "Alteration of Collagen Fibrils during Mineralization in Cementum", *Conn. Tissue Res.*, **35** 416 (1996).
 79. M. J. Glimcher, "On the Form and Function of Bone: From Molecules to Organs" ; p. 617-73 in *The Chemistry and Biology of Mineralized Connective Tissues*. Ed. by A. Veis, Elsevier North Holland, Inc. 1981.
 80. D. D. Lee and M. J. Glimcher, "Three-Dimensional Spatial Relationship between the Collagen Fibrils and the Inorganic Calcium Phosphate Crystals of Pickerel (*americanus americanus*) and Herring (*clupea harengus*) Bone", *J. Mol. Biol.*, **217** 487-501 (1991).
 81. A. L. Arsenault, "Crystal-Collagen Relationships in Calcified Turkey Leg Tendons Visualized by Selected-Area Dark Field Electron Microscopy", *Calcif. Tissue Int.*, **43** 202-12 (1988).
 82. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Synthesis of a Hydroxyapatite/Collagen/Chondroitin Sulfate Nanocomposites by a Novel Precipitation Method", *J. Am. Ceram. Soc.* **84** [2] 459-61 (2001).
 83. S.-H. Rhee, J.D. Lee, and J. Tanaka, "Nucleation of Hydroxyapatite through Chemical Interaction with Collagen", *J. Am. Ceram. Soc.*, **83** [11] 2890-92 (2000).
 84. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Biomimetic Configurational Arrays of Hydroxyapatite on Bio-Organics", *Biomaterials* **22** [21] 2843-47 (2001).
 85. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Effect of Chondroitin Sulfate on the Crystal Growth of Hydroxyapatite", *J. Am. Ceram. Soc.*, **83** [8] 2100-02 (2000).
 86. S.-H. Rhee and J. Tanaka, "Self-assembly Phenomenon of Hydroxyapatite Nanocrystals on Chondroitin Sulfate", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **13** [6] 597-600 (2002).
 87. S. Itoh, M. Kikuchi, K. Takakuda, K. Nagaoka, Y. Koyama, J. Tanaka, K. Shinomiya, *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **63** [5] 507-15 (2002).
 88. J. Suwanprateeb, K. E. Tanner, S. Turner, W. Bonfield, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **6** 804 (1995).
 89. J. Huang, L. D. Silvio, M. Wang, K. E. Tanner, W. Bonfield, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **8** 775 (1997). Q. Chen, N. Miyata, T. Kokubo, T. Nakamura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 605-11 (2000).
 90. N. Miyata, K. Fuke, Q. Chen, M. Kawashita, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Apatite-Forming Ability and Mechanical Properties of PTMO Modified CaO-SiO₂ Hybrids Prepared by Sol.Gel Processing: Effect of CaO and PTMO Contents", *Biomaterials*, **23** [14] 3033-40 (2002).
 91. M. Kamitakahara, M. Kawashita, N. Miyata, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Apatite-Forming Ability and Mechanical Properties of CaO-Free Poly (Tetramethylene oxide) (PTMO)-TiO₂ Hybrids Treated with Hot Water", *Biomaterials*, **24** 1357-63 (2003).
 92. S.-H. Rhee, and J.-Y. Choi, "Preparation of a Bioactive Poly(Methyl Methacrylate)/Silica Nanocomposite", *J. Am. Ceram. Soc.*, **85** [5] 1318-20 (2002).
 93. S.-H. Rhee, M.-H. Hwang, H.-J. Si, and J.-Y. Choi, "Biological Activities of Osteoblast on Poly(Methyl Methacrylate)/Silica Hybrid Containing Calcium Salt", *Biomaterials*, **24** [6] 901-06 (2003).
 94. S.-H. Rhee, "Bone-like Apatite-Forming Ability and

- Mechanical Properties of Poly(ϵ -Caprolactone)/Silica Hybrid as a Function of Poly(ϵ -caprolactone) Content”, *Biomaterials* **25** [7-8] 1167-75 (2004).
95. J. J. Yoo and S.-H. Rhee, “Evaluations of Bioactivity and Mechanical Properties of Poly(ϵ -Caprolactone)/Silica Nanocomposite Following Heat-Treatment”, *J. Biomed. Mater. Res.*, **68A** [3] 401-10 (2004).
96. S.-H. Rhee, “Effect of Calcium Salt Content in the Poly(ϵ -Caprolactone)/Silica Nanocomposite on the Nucleation and Growth Behavior of Apatite layer,” *J. Biomed. Mater. Res.*, **67A** [4] 1131-38 (2003).
97. S.-H. Rhee, “Effect of Molecular Weight of Poly(ϵ -Caprolactone) on Interpenetrating Network Structure, Apatite-Forming Ability, Biodegradability of Poly(ϵ -Caprolactone)/Silica Nano-hybrid Materials,” *Biomaterials* **24** [10] 1721-27 (2003).



이상훈

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