

굴 껍질로부터 제조된 수산화아파타이트 분말 특성에 관한 연구

류수착[†] · 김혜성
밀양대학교 신소재공학부

A Study on the Properties of Hydroxyapatite Powders Prepared from Oyster Shells

Su Chak Ryu and Hye Sung Kim

Department of Materials Engineering, Miryang National University, Miryang 627-130.

(2003년 7월 2일 받음, 2003년 10월 7일 최종수정본 받음)

Abstract Hydroxyapatite powders were prepared by oyster shells and phosphoric acid. They were heat treated at the 1300°C for 2 hrs. Only hydroxyapatite phases were observed by the XRD analysis. XRF confirmed that the prepared hydroxyapatite composed with 63.2wt% CaO and 35.7wt% P₂O₅. In the ICP test, small amount of heavy metals were detected as low as 0.009 ppm Ti and 0.002 ppm Ba. The test of bone density was done in human body during three months. As the periods of medication progressed, the bone density was increased.

Key words hydroxyapatite, bone density, medication, heavy metal

1. 서 론

생체재료로서 수산화아파타이트(HAp)는 높은 생체 친화력과 생체를 구성하고 있는 골 조직과 비슷한 조성으로 이루어져 있기 때문에 이를 이용한 활용 가능성이 매우 높다. 또한 임상의학의 연구를 통한 응용분야에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.¹⁾ 특히, 골 이식 재료로의 응용연구는 다양하게 진행되어 왔고,^{2,3)} 그 외 식품 및 의약품 원료로서 이미 USP(United States Pharmacopoeia)에 의약 등재 원료로 되어 다양한 응용이 시도되고 있다.

이러한 수산화아파타이트는 인위적 합성법 및 천연의 인광석을 이용하여 제조되어 지고있다. 본 연구에 앞서 지난 연구에서 다양한 합성법 중에서도 CaCO₃가 주성분인 국내 수산양식업의 부산물인 굴 껍질을 정제하고 이를 분말화 시켜 인산과 직접 반응하여 수산화아파타이트(HAp)를 합성하는 조건 및 합성된 분말의 물성을 연구하였다.⁴⁾ 본 연구에서 굴껍질과 인산을 화학 양론적으로 반응시켜 제조된 수산화아파타이트(HAp) 분말의 인체 적용을 위한 다양한 특성을 검토하고 특히, 현재 미국에서 수산화아파타이트(HAp) 분말을 주성분으로 한 골밀도 향상제(Bone Keeper)로 판매되고 있는 제품을 기본으로 본 연구에서 합성 제조된 수산화아파타이트를 인체에 적용하기 위하여 중금속 오염도 측정 및 인체 투여 후 골밀도 변화율을 검토하였다.

2. 실험 방법

출발원료는 정제된 굴껍질 분말(남해고성산)과 인산(H₃PO₄-98%, Daejung)을 사용하였다. 정제된 굴껍질 분말을 200 mesh에서 체가름하여 증류수를 용매로 Ball mill을 이용하여 5시간 재 분쇄 및 분산하여 얻은 용액에 H₃PO₄ 용액을 천천히 적하하고 교반하여 8시간동안 상온 반응시켰다. 반응된 분말은 250°C의 온도로 교반 건조하여 건조분말을 얻은 후 전기로를 이용하여 1300°C에서 2시간 열처리하였다. 열처리된 분말의 결정상을 확인하기 위하여 X선 회절분석기(D/max, 2200, Rigaku co, Ltd, Japan)를 이용하여 측정하였으며 제조된 분말의 비표면적을 확인하기 위하여 BET(Micromeritics Instrument Corp, Gemini-2375, USA)를 측정하였다. 또한 제조된 분말이 정량 분석을 위해 XRF(Shimadzu, XRF-1500, Japan)를 측정하였고 제조된 분말의 중금속 오염도를 측정하기 위하여 ICP 정량분석기(Perkin, elmer, USA)를 이용하여 중금속 농도를 측정하였으며 미세구조를 확인하기 위하여 SEM(Hitachi, S246ON, Japan)을 측정하였다. 또한, 본 연구에서는 FDA(미국 식약청) 자료 중에서 골밀도 향상제로 허가되어진 Bone Keeper (USA.com)의 함량 자료에 따른 조성자료를 참고로 하여 60세의 골다공증 예비 판정을 받은 여성 지원자의 동의를 얻어 직접 인체에 3개월간 분말상태로 음용수와 함께 투여 후 골밀도 변화를 측정하였다.

이때, 이용된 기계는 병원에서 범용되고 있는 골밀도 측정기인 Trasy II(USA)이다.

[†]E-Mail : sryu@mnu.ac.kr

3. 결과 및 고찰

3.1 X선 회절 분석

정제된 굴겉질 분말을 H₃PO₄ 용액과 화학 양론적으로 증류수를 용매로 반응시킨 후, 건조한 분말을 전기로를 이용하여 1300°C에서 2시간 열처리한 후, 로냉 시킨 분말을 XRD 측정된 결과를 Fig. 1에 나타내었다. XRD(D-Max3, Rigaku사, Cutarget) 측정 결과 1300°C에서 열처리한 분말은 주 피크는 2θ가 31.8에서 나타났으며 열처리 분말의 결정상의 특징인 피크의 폭이 날카롭고 좁게 형성되어 있으며 거의 모든 피크가 HAp 결정상임을 확인하였다.

이상과 같은 결과에서 굴겉질 분말과 H₃PO₄를 증류수를 이용 합성 건조된 분말을 1300°C에서 열처리함으로써 상업적 용도로 생산되는 HAp 분말(Plasma Biotol P120, UK)의 열처리 온도와 동일한 온도에서 고순도 수산화아파타이트(HAp) 분말을 제조 할 수 있다고 사료된다.⁵⁾

3.2 비표면적 측정(BET)

합성 후, 1300°C에서 열처리한 분말의 비 표면적을 측정하기 위하여 먼저 소성된 분말을 200 mesh 체가름 한 후 0.3 g을 각각 3부분을 취하여 수분제거장치를 이용하여 90°C에서 1시간 건조한 후, 350°C 3시간 건조 처리를 한다. 건조처리를 한 분말을 BET Multipoint법을 통하여 비 표면적을 측정한 결과 Fig. 2에 나타내었다. 비 표면적은 평균 0.7758 m²/g으로 확인되었으며 t-Methool Micropore 측정결과 미세 기공면적은 평균 0.12 m²/g으로 확인되었으며 외부표면적은 평균 0.66 m²/g으로 확인되었다. 비 표면적에 대한 미세 기공면적의 비는 약 15%를 차지하며 외부 비 표면적에 대한 미세 기공면적의 비는 약 17.5%로서 열처리 후 분말의 표면에 다소의 열린 기공(open pore)이 분포되어있는 것으로 나타났으며 평균 0.78 m²/g의 비 표면적을 나타내었다. 이상과 같은 측정 결과로 합성 후 열처리된 수산화아파타이트 분말은 다소의 기공을 포함하는 다공성을 가지며 이러한 표면 다공성으로 인하여 인체 투여 시, 표면 반응성이 높을 것으로 사료된다.

3.3 XRF

합성 후, 1300°C에서 열처리한 분말을 정량 분석하기 위하여 XRF를 측정하였다. 충분히 건조된 분말을 펠릿화하여 연소방법에 의하여 측정한 결과 HAp를 구성하고 있는 산화물의 형태인 CaO와 P₂O₅의 wt%가 각각 63.23 및 35.68%가 검출되었다. 또한, 상업적 용도로 생산되는 HAp 분말(Plasma Biotol P120, UK)과 비교 분석한 결과 SiO₂, Al₂O₃ 및 Na₂O는 검출되지 않았으나 TiO₂ 및 SrO가 극히 소량 검출되었으며 나머지 성분은 유사한 비율을 검출되는 것으로 나타났다.⁵⁾ (Table 1)

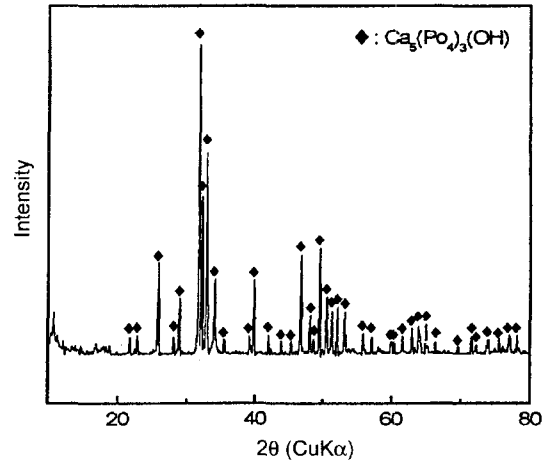


Fig. 1. XRD pattern of HAp powder heat-treated at 1300°C during 2 hrs.

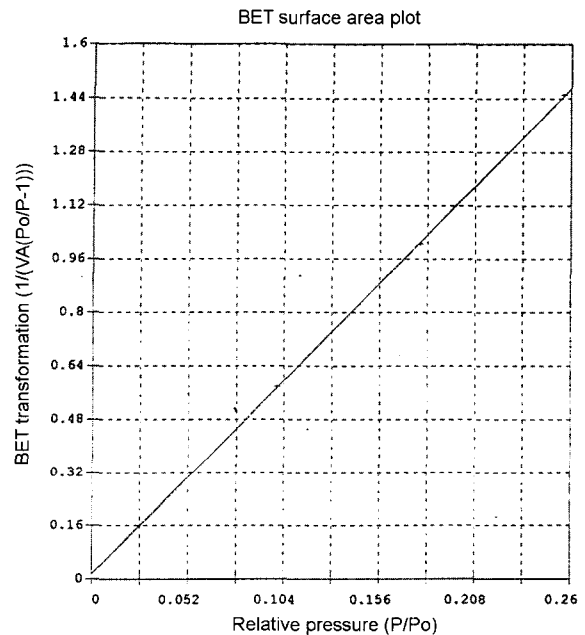


Fig. 2. BET Surface Area Plot of HAp powder heat-treated at 1300°C during 2 hrs.

Table 1. The elemental impurities(expressed as oxides) detected by XRF analysis of Laboratory and commercial HAp powders.

Impurity	Laboratory (wt%)	Commercial (wt%)
SiO ₂	-	0.34
Al ₂ O ₃	-	0.09
Fe ₂ O ₃	0.05	0.05
MgO	0.42	0.27
K ₂ O	0.01	-
Na ₂ O	-	0.03
TiO ₂	0.01	-
SrO	0.28	-
CaO	63.23	-
P ₂ O ₅	35.68	-

따라서, XRF 측정 결과로 예상되는 정제된 굴껍질과 H₃PO₄의 화학 양론적 반응 후 얻어지고 열처리된 분말 HAp의 정량은 99% 이상으로서 고순도 분말 취득이 가능한 것으로 사료된다.

3.4 중금속 측정(ICP)

정제된 굴 껍질과 H₃PO₄의 화학 양론적으로 반응시킨 열처리 된 분말의 오염도를 조사하기 위하여 1300°C에서 2시간 열처리 후 로냉된 분말을 200 mesh 체가름한 후 이를, 5g 취득하여 황산용액에 녹인 후 2mg을 채취하여 3회 반복하여 ICP 측정을 하였다. 이때 측정 한 중금속이온은 인체 악영향을 미치는 Zn, In, Ti, Ba, Cd, Pb, Mn 원소를 측정하였다.(Table 2) 측정결과, Zn, In, Cd, Pb와 Mn은 불검출 되었으며 Ti는 평균 0.009 ppm과 Ba는 평균 0.002 ppm이 극히 소량이 검출되었다. 이상과 같은 결과에서 인체에 해를 미칠만한 중금속은 거의 검출되지 않은 고순도 분말인 것으로 사료된다.

3.5 미세구조(SEM) 측정결과

본 연구에서 합성된 분말을 1300°C에서 2시간 열처리 한 후, 분말의 미세구조를 관찰한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 먼저 200 mesh 체를 통과한 미세분말을 에탄올을 용매로 하여 초음파 분쇄기를 이용하여 2시간 처리한 후, 상부 용액을 수번 반복하여 90°C로 가열된 슬라이드 유리 표면에 적하 건조 시킨 후, 전자 현미경으로 미세구조를 관찰하였다. 대부분의 입자 크기는 1-8 μm 내외였으며 입자의 형상은 수산화 아파타이트(HAp) 분말의 전형적인 형태인 엽상으로 나타났으며 일부 침상의 휘스커상도 관찰되었다.

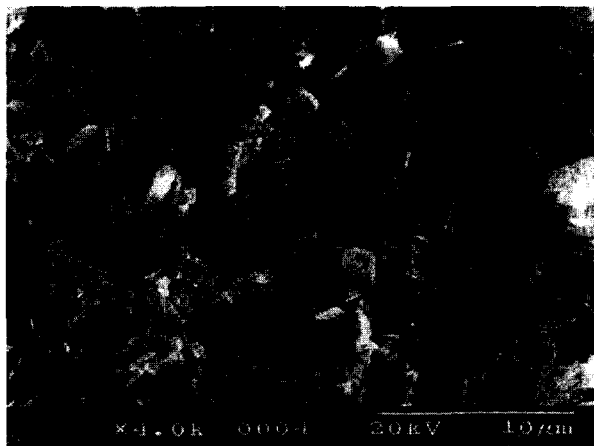


Fig. 3. SEM of HAp powder heat-treated at 1300°C during 2 hrs.

Table 2. The elemental impurities detected by ICP analysis.

Element	Zn	In	Ti	Cd	Ba	Pb	Mn
ppm	-	-	0.009	-	0.002	-	-

3.6 골밀도 측정결과

수산화아파타이트(HAp)는 일반적으로 가상혈액 용액으로 실험한 결과 Ca을 방출하며 생체 친화력이 매우 우수한 원료인 것으로 알려져 있다.^{6,7)} 따라서, 본 연구에서 제조한 HAp 분말을 200 mesh 체가름한 후 멸균처리하여 항균병에 보관하고 이를 골량이 감소하고 있는 60대 여성의 동의를 얻어 평소와 동일한 식생활 습관을 유지한 채, 수산화아파타이트(HAp)분말을 하루에 2000mg을 각각 기상직 전 음용수와 함께 1000mg을 투여하고 취침전 음용수와 함께 1000mg을 투여하는 방법으로 1일 2회를 투여하고 전공의의 도움을 받아 골밀도 측정기(Trasys II)를 이용하여 골량을 조사하였다.(Fig 4~6) 매일 두 차례 음용수와 함께 수산화아파타이트 분말 2000mg을 복용한 후 한 달을 주기로 3차례 골밀도 측정기를 이용하여 측정한 결과, 골량을 나타내는 BTI 수치가 증가하였으며 골밀도의 기준인 T-Score가 -1.9에서 -1.6으로 다소 증가 한 것으로 나타났다. 또한, 투여한 인체의 변화는 발견되지 않았으나 투여초기에 인체 가스방출현상이 나타났다.

이상과 같은 측정결과 본 연구에서 제조한 수산화아파타이트(HAp)분말은 생체에 무해하며 생체내에서 수산화아파타이트(HAp)에서 방출된 Ca 이온이 인체에 흡수되어 골조직과 결합함으로써 골밀도에 영향을 미치는 것으로 예상된다. 이와 같은 결과로 완벽한 골밀도 향상 메카니즘에 대한 임상실험이 단언할 수 없으나 본 연구의 골밀도 향상 예비실험을 바탕으로 향후 좀 더 전문적 의학적 임상실험이 이루어진다면 HAp의 골밀도 향상에 대한 영향력 및 메카니즘을 검증할 수 있을 것으로 사료된다.

4. 결 론

굴 폐각을 원료로 제조된 수산화 아파타이트(HAp)의 특성을 조사한 결과 다음과 같다.

1. 굴 폐각을 분말화 하여 인산과 직접 합성시키고 이를 전기로를 이용하여 1300°C에서 2시간 열처리함으로써 고순도의 수산화 아파타이트(HAp)분말을 제조할 수 있었다.
2. 제조된 수산화 아파타이트(HAp)의 중금속 측정 결과, 인체에 영향을 줄 수 있는 중금속을 포함하지 않는 고순도의 수산화 아파타이트(HAp) 분말을 제조하였다.
3. 인체 투여 실험에서 골량과 골밀도 수치가 투여기간이 경과함에 따라서 증가하였다.

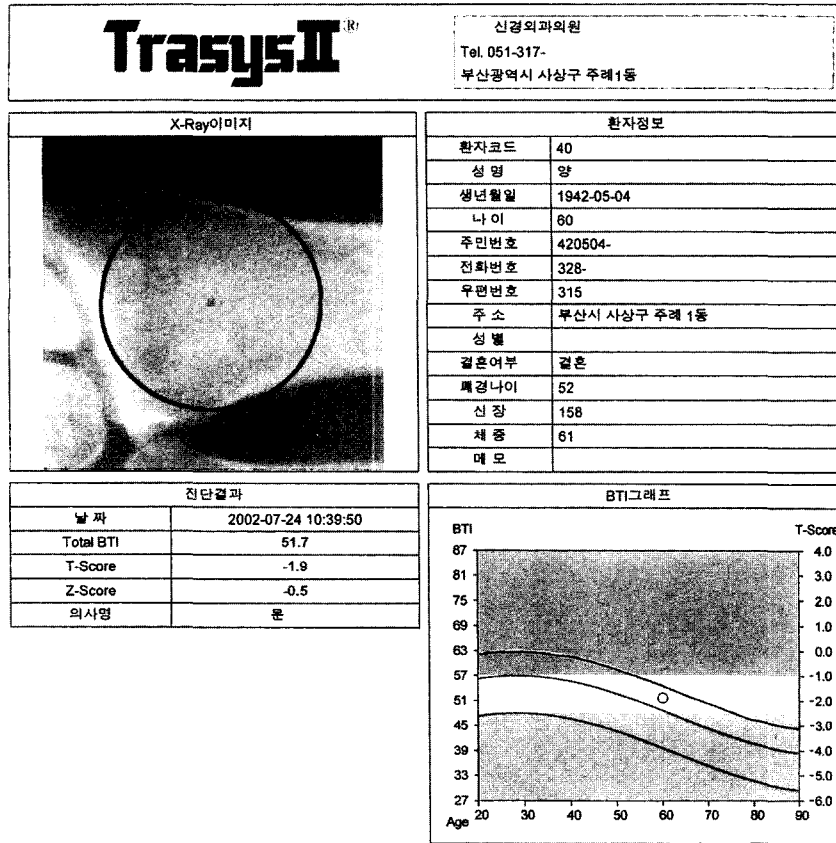


Fig. 4. The result of bone density after 1month medication.

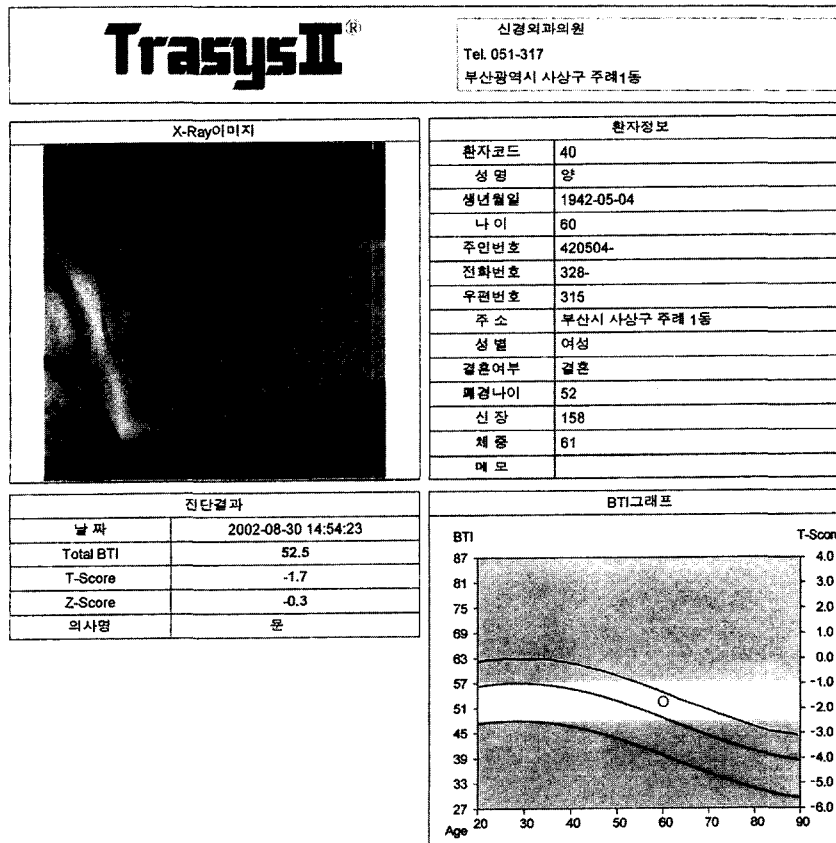


Fig. 5. The result of bone density after 2month medication.

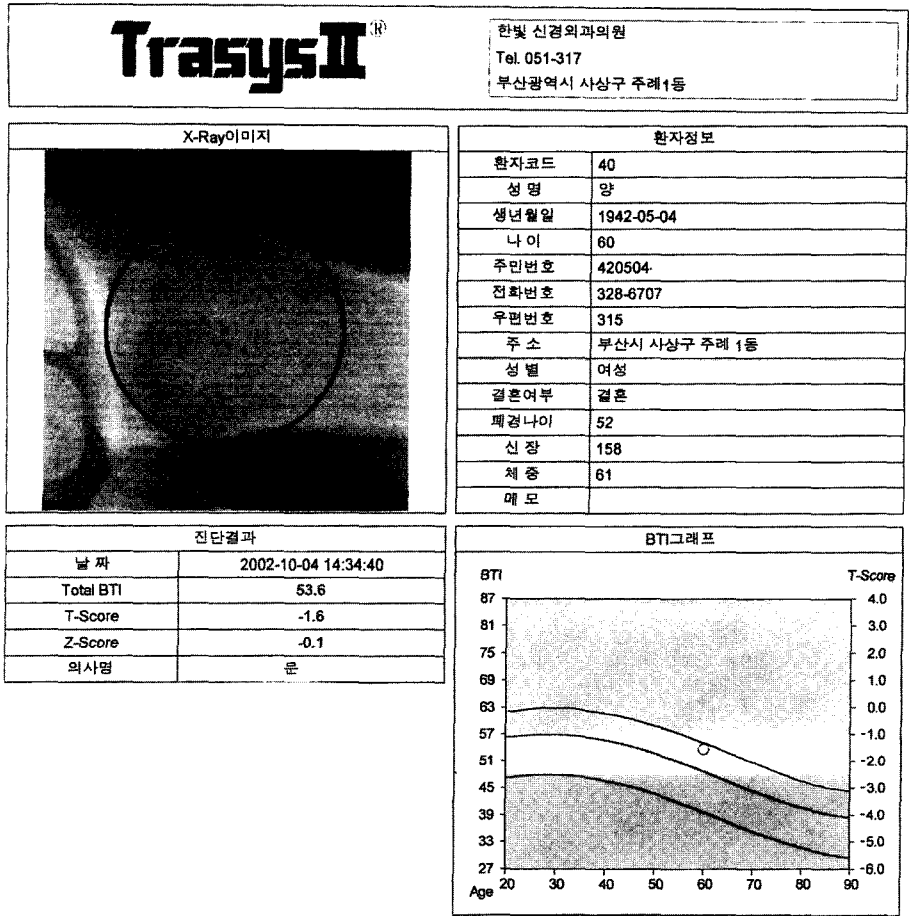


Fig. 6. The result of bone density after 3month medication.

참고 문헌

1. D. Bayraktar and A. Cuneys Tas., *J. European. So.*, **19**, 2573 (1999).
2. S. Joschek, B. Nies, R. Krotz and A. Gopferich., *Biomaterials.*, **21**, 1675 (2000).
3. G. Carotenuto and G. Spagnuolo., *J. Matt. Sci.*, **671**, 10 (1999).
4. S. C. Ryu and J. Y. Eom., *Korean Journal of Material Research.*, **12**(9), 747 (2002).
5. I. R. Gibson, S. KE and S. M. Best., *J. Matt. Sci.*, **12**, 163 (2001).
6. B. I. Lim, S. Y. Choi and H. J. Jung., *J. Korea. Ceramic. So.*, **33**(9), 1003 (1996).
7. H. Y. Ko, Y. S. Kim and J. T. Song., *J. Korea. Ceramic. So.*, **27**(3), 311 (1990).