



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의학석사 학위논문

포타슘 이온치환이
수산화아파타이트의 생체활성에
미치는 영향

Potassium Substitution on the Bioactivity of
Hydroxyapatite

2017년 02월

서울대학교 대학원

치의학과

신 보 경

포타슘 이온치환이
수산화아파타이트의 생체활성에
미치는 영향

지도교수 이 상 훈

이 논문을 치의학석사 학위논문으로 제출함
2016년 10월

서울대학교 대학원
치 의 학 과
신 보 경

신보경의 치의학석사 학위논문을 인준함
2016년 11월

위 원 장 임 범 순 (인)

부위원장 이 상 훈 (인)

위 원 정 신 혜 (인)

국문초록

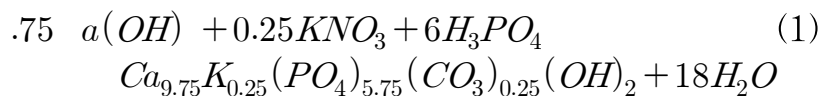
연구목적: 수산화아파타이트는 뼈의 무기질 성분과 유사하고 골 전도성을 보여서, 오랫동안 골 충전재로 사용해왔다. 하지만 고 결정성 수산화아파타이트는 이중골과 같은 저 결정성 탄산아파타이트에 비해 골 전도도가 낮아서 환자의 회복기간이 길어지는 단점이 있다. 따라서 수산화아파타이트의 골 전도성을 향상시키기 위해 다양한 합성방법이 연구가 되어왔다. 이온치환법도 수산화아파타이트의 골 전도성을 향상시켜주는 방법 중 하나로 알려져 있는데, 수산화아파타이트의 칼슘 자리를 소듐이온으로 인산자리를 실리콘이온으로, 수산화자리를 염소이온으로 치환했을 때 골 전도도가 높아졌다는 보고가 있었다.

본 연구의 목적은 수산화아파타이트의 칼슘 자리를 포타슘으로 치환한 포타슘 치환 수산화아파타이트를 합성하고 이의 생체활성, 즉 저 결정성 탄산아파타이트의 생성능을 의사체액(simulated body fluid) 중에서 평가하는 것이다.

연구방법

1) 포타슘 치환 수산화아파타이트의 합성

수산화아파타이트의 칼슘을 포타슘으로 치환한 포타슘 치환 수산화아파타이트는 수산화칼슘과 질산칼륨 혼합 현탁액에 인산을 적하시켜 합성하였고, 그 후 이를 몰드를 이용하여 지름 1센티, 높이 2밀리 크기의 디스크 형으로 만든 뒤 1100도에서 소결하였다. 이때 반응식은 다음 식 (1)과 같다.



2) 포타슘 치환 수산화아파타이트의 미세조직 및 상 분석

Field Emission Scanning Electron Microscope(FE-SEM)과 X-ray diffractometer(XRD), 및 FT-IR을 이용하여 미세조직, 상, 및 작용기를 각각 확인하였다.

3) 의사체액 (Simulated Body Fluid)에서의 저 결정성 탄산아파타이트 형성 평가

실험군인 디스크 형의 포타슘 치환 수산화아파타이트와 대조군인 순수한 수산화아파타이트를 체 내 유사한 환경인 의사체액에 3시간, 6시간, 9시간, 1일, 3일, 7일 담지한 후 저 결정성 탄산아파타이트의 형성을 평가하였다.

결과: 수산화아파타이트의 칼슘자리를 포타슘으로 치환한 포타슘 치환 수산화아파타이트가 성공적으로 합성되었다. 포타슘 치환 수산화아파타이트는 의사체액 평가 결과 순수 수산화아파타이트보다 뛰어난 것으로 나타났다. 소듐치환 수산화아파타이트의 보고에 의하면, 칼슘을 포타슘으로 치환 시, 총 시스템 에너지가 수산화아파타이트보다 높아지면서, 용해도가 높아지고 생체활성이 증가되는 것으로 믿어진다.

결론: 우수한 생체활성으로 인해 포타슘 치환 수산화아파타이트는 골이식재료의 사용이 충분히 가능하다고 생각된다.

주요어 : 포타슘, 치환, 수산화아파타이트, 저 결정성 탄산 아파타이트, 의사체액, 생체활성

학 번 : 2013-22121

목 차

I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
1. 포타슘 치환 수산화 아파타이트의 합성	3
2. 미세조직 및 상 분석	4
3. 의사체액에서의 저 결정성 탄산아파타이트 형성 평가 ..	5
III. 연구결과	6
IV. 토의	9
V. 결론	14
참고문헌	15
Abstract	24

그림 목차

[그림. 1]	17
[그림. 2]	18
[그림. 3]	19
[그림. 4]	20
[그림. 5]	21
[그림. 6]	22
[그림. 7]	23

I. 서론

수산화아파타이트는 변형된 형태인 저 결정성 탄산아파타이트로 인간의 뼈와 치아를 주로 구성한다. 인간의 뼈는 저 결정성 탄산아파타이트가 무게로는 약 70% 부피로는 약 50%를 차지한다. 실제로 뼈는 수산화아파타이트 격자에서 칼슘과 인이 다른 이온으로 많이 교체되어 있다. 골내 이온의 치환양은 이온별로 다른데, 탄산의 치환양은 무게 기준으로 2~8%로 높은 편이고, 그 다음으로 마그네슘과 소듐이 치환양이 많다. ppm 수준으로 소량의 실리콘, 스트론튬, 아연, 납이 골로 대체된다. 수산화아파타이트는 뼈의 무기질 성분과 유사하고 골 전도성을 보여서, 오랫동안 골 충전재로 사용해왔다.

골 충전재는 자가골, 동종골, 이종골, 합성골 네 가지로 분류된다. 자가골과 동종골은 합병증을 피할 수 있고 골 형성 능력이 높지만, 취득이 용이하지 않고 양이 충분하지 않다. 이종골은 골 전도성이 좋고 공급이 충분하며 가격이 저렴하나, 잔류단백질에 의해 염증이 생기는 단점이 있다. 합성골은 가격이 저렴하고 대량생산이 가능하다는 장점이 있지만, 분해가 잘되고 골 형성능이 떨어져 환자의 회복기간이 길어지는 단점이 있다. 이를 해결하기 위해 수산화아파타이트 합성에 다양한 변화를 주는 방법들이 연구가 되어왔다. 이 방법에는 소결온도를 낮추는 방법⁶, 전기적으로 극성을 띄게 하는 방법⁷, 결정의 크기를 작게 하는 방법⁸, 다공성의 구조를 가지게 하는 방법⁹, 이온치환법¹⁰ 등이 있다. 이번 연구에서는 이온치환법을 적용하여 합성골을 제작했다.

수산화아파타이트 단위격자는 10개의 칼슘, 2개의 수산화이온, 6개의 인산으로 구성된다. 칼슘자리는 스트론튬, 바륨, 납, 포타슘, 소듐으로, 인

산자리는 탄산이나 실리케이트 이온, 수산화이온자리는 염소, 불소 등으로 치환될 수 있다.¹² 수산화아파타이트의 칼슘을 소듐으로 치환 시, 칼슘이온은 2가인데 소듐이온은 1가여서 전하불균형이 생긴다. 이를 해소하기 위해 음이온도 다른 이온으로 치환되고 빈 공간이 생긴다. 이러한 구조는 열역학적으로 불안정해서 합성물은 에너지적으로 안정화되기 위해 용해되고, 용액 내 이온농도가 높아진다. 이온의 농도가 과포화 농도에 도달하면 골의 침착이 시작된다. 이렇게 이온치환된 수산화아파타이트는 열역학적으로 불안정해져서 쉽게 과포화농도에 도달하고 골 형성 능력이 높아진다.¹⁰

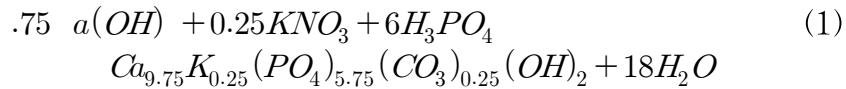
기존 연구에 따르면, 수산화아파타이트의 칼슘 자리를 소듐이온으로¹, 인산자리를 실리케이트 이온으로¹¹, 수산화자리를 염소이온으로² 치환했을 때 골 전도도가 높아졌다는 보고가 있다. 이렇게 이온치환법으로 다양한 골 충전재가 합성되었고 이의 골 전도도에 대해 많은 연구가 있었지만, 구조적인 분석을 바탕으로 골 충전재의 생체활성을 연구한 논문은 아직 많지 않다. 결합화학을 바탕으로 이온치환된 수산화아파타이트를 분석한 연구로는, 소듐 치환 수산화아파타이트와 염소 치환 수산화아파타이트에 대한 연구가 있다.^{1,2} 논문에 따르면 소듐 치환 수산화아파타이트와 염소 치환 수산화아파타이트 모두 골 전도도가 높다.

이 연구의 목적은 기존의 수산화아파타이트의 칼슘자리를 포타슘으로 치환시켜서 포타슘 치환 수산화아파타이트를 합성하고 이의 생체활성을 평가하는 것이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 포타슘 치환 수산화아파타이트의 합성

포타슘 치환 수산화아파타이트는 수산화칼슘과 질산칼륨 혼합 현탁액에 인산을 적하시켜 합성했다. 합성에 사용된 수산화칼슘과 질산칼륨, 인산의 몰비율은 9.75:0.25:6이다. 이때 반응식은 다음 식 (1)과 같다.



5.409g의 수산화칼슘, 5.174g의 인산, 0.159g의 질산칼륨을 준비했다. 각각 1M가 되도록 증류수를 각각 73.1g, 52.8g, 1.57g 씩 준비하여 혼합했다. 포타슘 치환 수산화아파타이트를 합성하기 위해, 준비한 1M 수산화칼슘과 1M 질산칼륨 용액을 혼합했다. 상온에서 1M 인산을 혼합액에 천천히 적하했다. 매 반응은 자석교반기에 의해 충분히 반응될 때까지 기다렸다. 반응물은 70도에서 3일간 건조시켰다.

생체활성 실험을 위해 분말형의 포타슘 치환 수산화아파타이트를 몰드를 이용하여 디스크 형으로 만들었다. 이때 20MPa의 압력을 가해 지름 10밀리미터, 높이 2밀리미터 크기의 포타슘 치환 수산화아파타이트 디스크를 제조했다. 그 후 1100도에서 3시간 동안 소결했다.

2. 미세조직 및 상 분석

소결 후 합성물을 주사전자현미경(Field Emission Scanning Electron Microscope, 이하 FE-SEM이라 칭함)으로 촬영하여 결정의 미세조직을 관찰했다. X선 회절분석기(X-ray diffractometer, 이하 XRD라 칭함)를 이용하여 상 분석을 했고, 적외선분광광도계(Fourier Transformed Infrared Spectroscopy, 이하 FTIR이라 칭함)를 이용하여 작용기 분석을 했다.

X선 회절분석을 위해 소결된 생성물을 XRD plate에 담고 ethanol과 혼합하여 편평하게 만들었다. 에탄올을 건조시켰다. XRD 기계를 분석 범위($20-45^\circ$)와 간격(0.02°)을 설정했다.

FTIR을 이용하여 재료의 작용기 분석을 시행했다. 분석과정에서 시료와 브롬화칼륨(KBr)이 혼합되는데, 스펙트럼 내 브롬화칼륨에 의한 배경 잡음(background noise)을 제거하기 위해 브롬화칼륨의 작용기 분석을 먼저 시행했다. 그 후 포타슘 치환 수산화아파타이트를 1일 동안 건조시키고 0.002g의 시료와 0.5g의 브롬화칼륨 분말과 혼합하여 0.15g 혼합물을 펠렛(pellet)으로 만들었다. 펠렛 형태의 시료를 FTIR로 파수 400cm^{-1} - 4000cm^{-1} 범위에서 측정했다.

3. 의사체액에서의 저 결정성 탄산아파타이트 형성 평가

의사체액은 인간 혈장의 무기물 성분과 조성이 유사한 액체이다. CaCl_2 , $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, NaCl , NaHCO_3 , KCl , $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Na_2SO_4 로 구성되어 있다. 오랜 실험 결과, 의사체액에서 생체활성이 있으면 실제 몸속에서도 골이 형성된다는 보고가 있다. 의사체액에 포타슘 치환 아파타이트가 용해되어 과포화농도에 도달하면, 표면에 저 결정성 탄산아파타이트가 생성된다.

몰드를 이용하여 디스크화한 포타슘 치환 수산화아파타이트를 36.5°C 하에 30ml 의사체액(pH 7.25)이 담긴 용기에 3시간, 6시간, 9시간, 1시간, 3일, 7일 담지 했다. 일정시간 후 용기에서 꺼낸 디스크형의 시료를 증류수로 5회 가볍게 수세하고 건조했다. 그 후 표면에 형성된 저 결정성 탄산아파타이트를 SEM으로 촬영하여 관찰했다. 그리고 표면은 박막 모드(thin film mode)의 XRD로 상 분석을 수행하였다.

대조군인 순수 수산화아파타이트도 체내 유사한 환경인 의사체액(pH 7.25)에 3시간, 6시간, 9시간, 1시간, 3일, 7일 담지한 후, FE-SEM을 이용하여 표면에 형성된 저 결정성 탄산아파타이트의 형태와 양을 평가했다.

Ⅲ. 연구 결과

포타슘 치환 수산화아파타이트를 합성한 후 형성된 결정을 평가하기 위해 XRD로 상 분석 결과(그림 1) 모두 저 결정성 아파타이트 상이었다.

포타슘 치환 수산화아파타이트 격자 내 포타슘의 결합을 평가하기 위해 적외선분광광도계(FT-IR)로 작용기 분석을 했다.(그림 2) 인산(PO_4)의 asymmetrical stretching(ν_3)와 bending(ν_4)이 ν_3 는 1095cm^{-1} 와 1034cm^{-1} 에서, ν_4 는 605cm^{-1} 와 566cm^{-1} 에서 나타났다. 인산의 symmetrical stretching mode가 ν_1 은 962cm^{-1} 에서, ν_2 는 470cm^{-1} 에서 보였다. 수산화기(OH)의 stretching mode는 3570cm^{-1} 에서 발견되었다. 물의 bending과 OH envelop은 1633cm^{-1} 와 3437cm^{-1} 에서 보였다. 마찬가지로 탄산(CO_3)의 stretching mode는 1456cm^{-1} (ν_3)에서 1421cm^{-1} (ν_1)에서, bending mode은 874cm^{-1} (ν_2)에서 관찰되었다. 탄산의 흡수밴드는 포타슘 치환 수산화아파타이트의 흡수밴드가 순수 수산화아파타이트의 흡수밴드보다 컸다.

포타슘 치환 수산화아파타이트와 순수 수산화아파타이트를 1100도에서 3시간 동안 소결했다. 소결된 합성물을 XRD로 상 분석을 시행했다.(그림 3) 두 샘플 모두 수산화아파타이트의 구조를 보였고, 소결 전과 비교 시 결정도가 높아진 것을 확인할 수 있었다.

소결 후 포타슘 치환 수산화아파타이트와 순수 수산화아파타이트의 구조 변화를 평가하기 위해 적외선분광광도계(FT-IR)로 작용기 분석을 했다.(그림 4) 두 합성물 모두 인산의 asymmetrical stretching(ν_3)와 bending(ν_4)이 ν_3 는 1092cm^{-1} 와 1047cm^{-1} 에서, ν_4 는 602cm^{-1} 와 571cm^{-1}

에서 나타났다. 인산의 symmetrical stretching mode가 ν_1 은 961cm^{-1} 에서, ν_2 는 472cm^{-1} 에서 보였다. 수산화기(OH)의 stretching과 liberation mode는 3569cm^{-1} 와 635cm^{-1} 에서 각각 발견되었다. 소결전과는 달리 소결 후 포타슘 치환 수산화아파타이트에서 3542cm^{-1} 와 667cm^{-1} , 447cm^{-1} 에서 새로운 band가 발견되었다. 이는 각각 $\cdots\text{O}\cdot\text{OH}\cdot\text{O}\cdots$, $\cdots\text{HO}\cdot\text{OH}\cdots$, $\text{Ca}_3\text{—O}$ 작용기의 파수이다.

포타슘 치환 수산화아파타이트와 순수한 수산화아파타이트를 체내 유사 환경인 의사체액에 3시간, 6시간, 9시간, 1일, 3일 7일 담지한 후 FE-SEM을 이용하여 표면에 형성된 저 결정성 탄산아파타이트의 형태와 양을 평가했다. 순수 수산화아파타이트는 생체활성 실험 시 결정 표면에 저 결정성 탄산아파타이트가 거의 형성되지 않는 것을 볼 수 있었다. (그림 5) 반면 포타슘 치환 수산화아파타이트는 시간이 지날수록 결정 표면에 저 결정성 탄산아파타이트의 형성양이 증가하는 것을 확인했다. (그림 6) 3시간 후, 소량의 작은 아파타이트 결정이 표면에 생성되었다. 시간이 지날수록 결정의 수가 증가하는 것을 볼 수 있었다. 1일 후에는 저 결정성 탄산아파타이트가 선명하게 보인다. 3일 후에는 바늘 모양의 저 결정성 탄산아파타이트가 아래표면을 모두 덮었고, 7일 후에는 아래 표면의 형상을 알아볼 수 없을 만큼 저 결정성 탄산아파타이트가 많이 형성되었다.

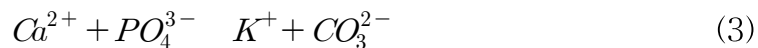
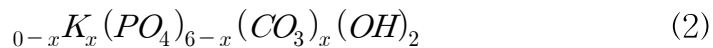
생체활성 실험 시 시간별로 수산화아파타이트의 표면을 박막모드 XRD로 상 분석했다. (그림 7) 소결 직 후 고결정도의 포타슘 치환 수산화아파타이트만 있으나, 시간이 지날수록 합성물 표면에 저 결정성 탄산아파타이트가 침착돼 쌓여서 결정도가 낮아지는 것을 확인할 수 있었다. 7일 째에는 SEM 사진 분석과 마찬가지로 표면을 모두 저 결정성 탄산아파타이트가 형체를 알아볼 수 없을 만큼 두껍게 도포돼 쌓여서,

XRD 분석 결과 결정도가 매우 낮게 나타났다.

IV. 토의

이 연구는 수산화아파타이트의 칼슘을 포타슘으로 치환 시 생체활성에 주는 영향에 대한 것이다. 먼저 포타슘 치환 수산화아파타이트를 합성하고 몰드로 디스크형으로 만들었다. 이 후 의사체액에 담지하여 표면에 형성되는 저 결정성 탄산아파타이트를 SEM으로 관찰했다.

포타슘 치환 수산화아파타이트는 수산화칼슘과 인산, 질산칼륨이 몰비율 9.75:6:0.25로 반응하여 형성되었다(그림 1, 그림 2). 식 1에서 포타슘 자리에 포타슘이온이 치환될수록 (x가 증가할수록) 인산이 탄산이온으로 대체되는 것을 볼 수 있다(식 2). 이는 총 전하량의 균형을 맞추기 위한 것이다. 2가 양이온인 칼슘자리에 1가 양이온인 포타슘 이온이 들어가면 상대적으로 -1 전하를 띄는데, 이를 보상하기 위해 3가 음이온인 인산 대신 2가 음이온인 탄산이 격자내로 들어가 상대적 +1 전하를 만든다(식 3).



칼슘이 포타슘으로 치환된 것은 소결 전 포타슘 치환 수산화아파타이트가 순수 수산화아파타이트보다 포함된 탄산의 양이 증가한 것으로 간접적으로 확인할 수 있었다(그림 2). 이것은 소결 전 FTIR 스펙트럼에서 포타슘 치환 수산화아파타이트의 탄산 흡수밴드가 순수 수산화아파타이트의 탄산 흡수밴드보다 큰 것에서 유추할 수 있었다. 수산화아파타이트 내 탄산이온은 공기 중 이산화탄소가 증류수에 녹아 생긴 것인 반면, 포타슘 치환 수산화아파타이트는 추가로 포타슘 치환에 의해 형성된 전하

불균형을 해소하기 위해 탄산이온이 격자 내에 더 포함되어 탄산의 흡수 밴드가 더 높게 나타난 것으로 생각된다.

합성물을 1100도에서 3시간 소결하자, 포타슘 치환 수산화아파타이트 내 탄산이온이 이산화탄소 가스로 전환되어 격자에서 제거되었다. 이는 그림4의 소결 후 FTIR 스펙트럼에서 간접적으로 확인할 수 있었다. FTIR 스펙트럼은 수산화아파타이트 내 포타슘 치환을 간접적으로 보여 준다. 소결 전 FTIR 스펙트럼에서 탄산(CO_3)의 stretching mode는 $1456\text{cm}^{-1}(\nu_3)$ 와 $1421\text{cm}^{-1}(\nu_1)$ 에서, bending mode는 $874\text{cm}^{-1}(\nu_2)$ 에서 관찰되는 반면, 소결 후 FTIR 스펙트럼에서는 탄산 피크가 관찰되지 않았다. 이것으로 시료가 소결된 후에 탄산이온이 격자에서 방출된 것으로 생각할 수 있었다.

의사체액에서의 생체활성실험 결과, 순수 수산화아파타이트보다 포타슘 치환 수산화아파타이트의 표면에서 저 결정성 탄산아파타이트 결정이 더 많이 형성되었다(그림 5와 그림 6). 포타슘 치환 수산화아파타이트는 의사체액에 담지 된지 3시간 후부터 표면에 매우 소량의 저 결정성 탄산아파타이트가 발견되었고, 3일 후부터는 형태가 분명한 바늘모양의 결정이 나타났다[그림 6(a)와 그림 6(e)]. 3일 후에는 저 결정성 탄산아파타이트가 합성물의 표면을 모두 덮어서 원래 결정의 형상을 알아볼 수 없었다. 하지만 순수 수산화아파타이트는 생체활성 실험동안 결정이 거의 형성되지 않았다. 이러한 경향은 박막 모드 XRD(TF-XRD) 그래프(그림 7)에서 시간이 지날수록 피크가 낮아지는 것을 통해 확인할 수 있었다. 그림 7의 가장 아래에 있는 그래프는 소결 직후의 XRD 그래프로 결정도가 높은 포타슘 치환 수산화아파타이트만이 존재하여 피크가 매우 높다. 그림 7에서 그래프가 위쪽에 위치할수록 시간이 많이 지난 것을 의미하는데, 1일과 3일 후에는 피크의 높이가 급격하게 낮아진다. 이는 저

결정성 탄산아파타이트가 고결정성 아파타이트의 표면을 덮어서 결정도가 낮아진 것이다. 7일 후에는 3일 후보보다도 피크가 더 낮아졌다. 저결정성 탄산아파타이트가 두꺼운 두께로 아래의 고결정성 아파타이트를 덮어서 박막 모드 XRD 분석시 결정도가 3일 후보보다도 더 낮게 나타난다.

디스크형의 포타슘 치환 수산화아파타이트가 순수 수산화아파타이트보다 의사체액에 빠르게 용해되고, 과포화농도에 쉽게 도달하여, 디스크형의 샘플 표면에 저 결정성 탄산아파타이트가 빠르게 형성되었을 것으로 생각된다. 반면 순수 수산화아파타이트는 이온들이 거의 유리되지 않아 의사체액 내 이온 농도가 거의 변하지 않았을 것이고, 실험기간 동안 과포화농도에 도달하지 못하여 표면에 저 결정성 탄산아파타이트를 형성하지 못했을 것으로 생각된다.

의사체액에서 포타슘 치환 수산화아파타이트와 수산화아파타이트의 용해도 경향은 토탈 에너지 시스템과 결정 구조와 구성 원자간 결합에너지를 바탕으로 설명될 수 있다. 기존의 소듐 치환 수산화아파타이트에 대한 논문을 바탕으로¹, 포타슘 치환 수산화아파타이트의 총 에너지는 순수 수산화아파타이트의 총 에너지보다 높을 것으로 추측할 수 있다. 결정의 총 에너지와 구성 원자의 결합에너지를 안다면, 포타슘 치환 수산화아파타이트가 수산화아파타이트보다 의사체액에서 용해도가 높은 것을 열역학적으로 설명할 수 있다. 그러나 포타슘과 소듐은 전하량만 같고 이온의 크기가 다르므로 총 에너지에 대한 정확한 분석을 위해서는 토탈 시스템 에너지 계산 과정이 필요하다. 이는 기존의 소듐 치환 수산화아파타이트에 대한 논문과 같이 ab initio 프로그램으로 토탈 시스템 에너지 계산을 시행해야 한다.

Katsuyuki Matsunaga와 Hidenobu Murata가 보고한 ‘수산화아파타이트 내 소듐이온 및 포타슘이온 치환에 드는 형성 에너지’에 대한 논문

의하면⁴, 포타슘 치환 수산화아파타이트는 소듐 치환 수산화아파타이트보다 수산화아파타이트로부터 형성되는데 필요한 에너지가 더 크다. 이는 칼슘이온과 치환이온 간 이온 크기의 차이가 결함 형성 에너지(defect formation energies)를 결정하기 때문이다. 소듐이온의 크기는 97pm, 칼슘이온의 크기는 99pm으로¹² 칼슘이온이 소듐이온보다 조금 크지만 크게 차이하지 않는다. 반면 포타슘 이온의 크기는 133pm으로 칼슘이온의 크기와 차이가 많이 난다. 따라서 소듐이온은 칼슘이온과 이온 크기 차이가 크지 않으므로 결함 형성 에너지가 작고, 포타슘이온은 칼슘이온과 이온 크기 차이가 크므로 결함 형성 에너지가 크다. 여기서 결함 형성 에너지(ΔH_f)란, 원래 격자의 총 에너지($E_{perfect}$)와 치환에 의해 결함이 생긴 격자의 총에너지($E_{defect;q}$), q 는 치환에 의해 생긴 결함의 전하량) 간의 차이를 말한다(식4, i 는 치환된 이온의 종류, l 는 전하량이 감소할 때 -1 증가할 때 +1, μ_i 는 이온 i 의 화학 포텐셜).

$$\Delta H_f = E_T(defect;q) - E_T(perfect) + \sum_i l_i \mu_i \quad (4)$$

즉 소듐 치환 수산화아파타이트를 형성할 때보다 포타슘 치환 수산화아파타이트를 형성할 때 더 많은 에너지가 든다고 볼 수 있다.

생체활성을 기준으로 비교하면, 소듐치환 수산화아파타이트의 생체활성이 포타슘치환 수산화아파타이트의 생체활성보다 활성도가 높다. 두 시료를 같은 환경에서 의사체액에 담지하고 시간 별로 결정의 표면에 형성된 저 결정성 탄산아파타이트의 양을 SEM 촬영 후 비교해보면¹ 소듐 치환 수산화아파타이트는 3시간 후에 바늘 형태의 결정이 표면에 형성된 반면, 같은 환경에서 포타슘 치환 수산화아파타이트는 3일 후에야 소듐 치환 수산화아파타이트보다도 적은 양의 결정이 표면에 생성되었다. 그리고 순수 수산화아파타이트는 실험 기간 동안 표면에 저 결정성

탄산아파타이트가 형성되지 않았다. 이로부터 생체활성은 소듐 치환 수산화아파타이트, 포타슘 치환 수산화아파타이트, 순수 수산화아파타이트 순으로 크다고 볼 수 있다. 하지만 골 전도성을 논의하기 위해서는 포타슘 치환 수산화아파타이트의 생체 내 실험을 시행해야 한다.

종합적으로 포타슘 치환 수산화아파타이트는 순수 수산화아파타이트보다 생체활성도가 높다. 의사체액 담지된 포타슘 치환 수산화아파타이트 표면의 저 결정성 탄산아파타이트 형성 증가는 용해도 증가에 의한 것이다. 이는 수산화아파타이트가 칼슘자리가 포타슘으로 치환되면서 총 에너지가 높아졌기 때문이다. 이렇게 포타슘 치환 수산화아파타이트의 생체 외 실험은 골 충전재로서의 가능성이 높게 나타났지만, 생체 내에서 골 충전재로서의 기능을 평가하기 위해서 추가적으로 골 전도도에 대한 연구가 필요하다.

V. 결론

포타슘 치환 수산화아파타이트를 새로이 합성하고 이의 생체활성을 의사체액 중에서 평가하였다. 그 결과, 칼슘이 포타슘으로 치환되면서, 토탈 시스템 에너지가 순수 수산화아파타이트보다 높아지게 되고, 그에 따라 용해도가 높아지면서 생체활성이 증가되는 것으로 믿어진다. 따라서 이러한 우수한 생체활성으로 인해 포타슘 치환 수산화아파타이트는 골 이식재료의 사용이 충분히 가능하다고 생각된다. 추가적으로 동물실험에서 포타슘 치환 수산화아파타이트의 골 전도도가 실제로 높은가에 대한 연구가 필요하다.

VI. 참고문헌

1. Cho JS, Um S.-H., Yoo DS, Chung Y.-C., Chung S.H, Lee J.-C., Rhee S-H. 2014. Enhanced osteoconductivity of sodium-substituted hydroxyapatite by system instability. J Biomed Mater Res Part B:2014:102B:1046-1062.
2. Cho JS, Yoo DS, Chung Y-C, Rhee S-H. 2014. Enhanced bioactivity and osteoconductivity of hydroxyapatite through chloride substitution. J Biomed Mater Res Part A 2014:102A:455-469.
3. Kokubo, T. and Takadama, H. (2007) Simulated Body Fluid (SBF) as a Standard Tool to Test the Bioactivity of Implants, in Handbook of Biomineralization: Biological Aspects and Structure Formation (ed E. Bäuerlein), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527619443.ch51.
4. Katsuyuki Matsunaga, Hidenobu Murata, Formation Energies of Substitutional Sodium and Potassium in Hydroxyapatite, Materials Transactions, Vol. 50 (2009) No. 5 P 1041-1045.
5. Elliot JC. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994. 171 p.
6. Bochra Dhouib et. al, Effects of Temperature conditions on the synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite by using polyol method, International Journal of Engineering and Innovative Technology. Vol. 5 (2015) Issue 3 P65-70.
7. Kazuhiko Kandori et. al, Synthesis of positively charged calcium

hydroxyapatite nano-crystals and their absorption behavior of proteins, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol 73 (2009) Issue 1 P 140-145.

8. Hongjian Zhou et. al, Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, Vol 7 (2011) Issue 7 P 2769-2781.

9. Bong-Soon Chang et. al, Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations, *Biomaterials* Vol 21 (2000) Issue 12 P 1291-1298.

10. Ibrahim et al, Chemical characterization of some substituted hydroxyapatites, *Chemistry Central Journal* 2011, 5:74.

11. Gibson IR, Best SM, Bonfield W. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 1999;44:422-428.

12. 민병무, 구강생화학, 대한나래출판사, 2007, P 23-24.

그림 1 소결되기 전 포타슘 치환 수산화아파타이트(KAp) 분말의 XRD 그래프이다. (빨간색: 수산화아파타이트)

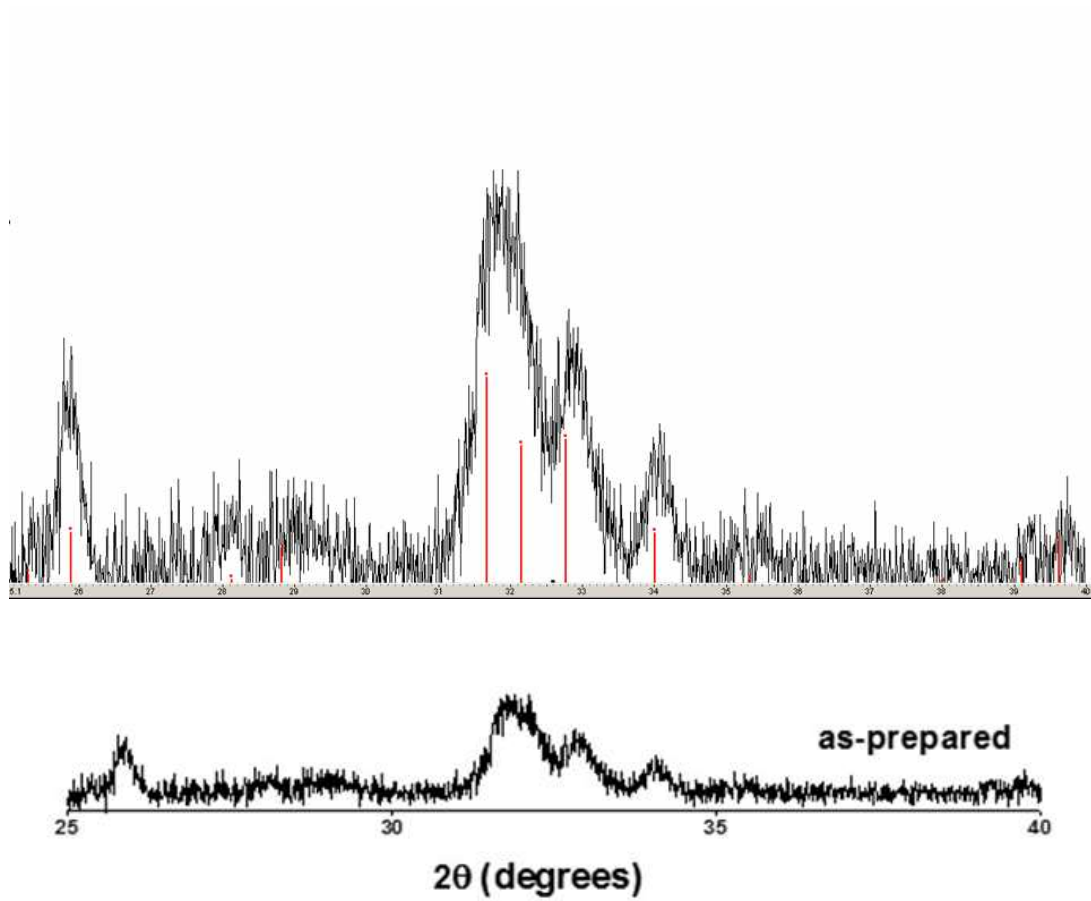


그림 2 소결되기 전 포타슘 치환 수산화아파타이트(KAp) 분말의 적외선 분광광도계 스펙트럼이다.

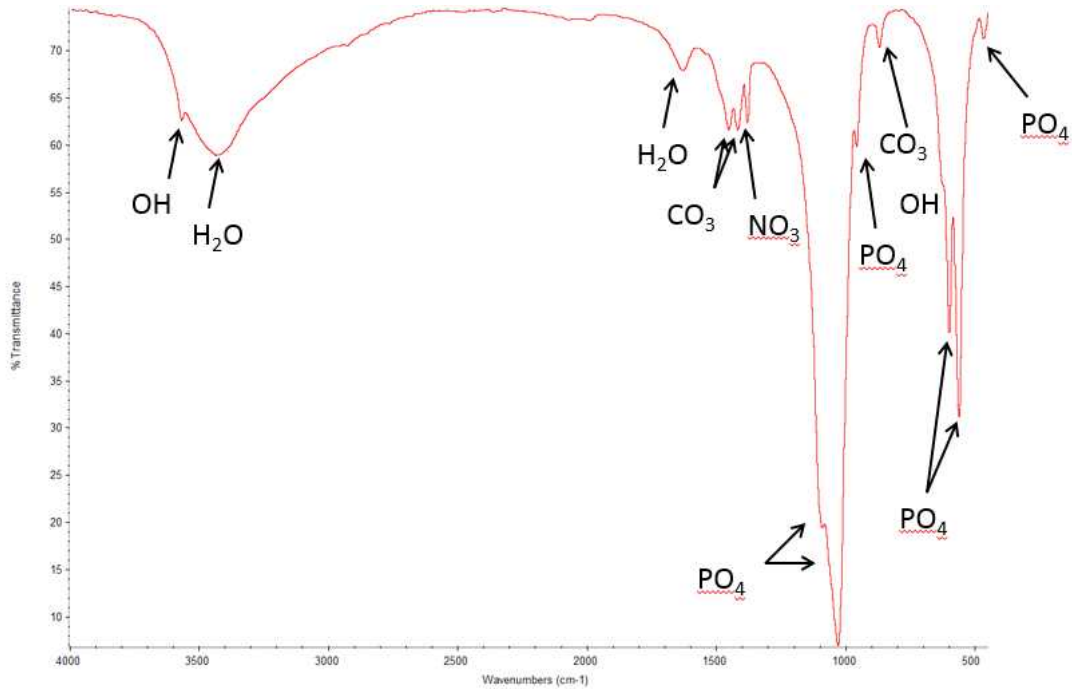


그림 3 소결전과 소결후 포타슘 치환 수산화아파타이트(KAp) 분말의 XRD 그래프이다.

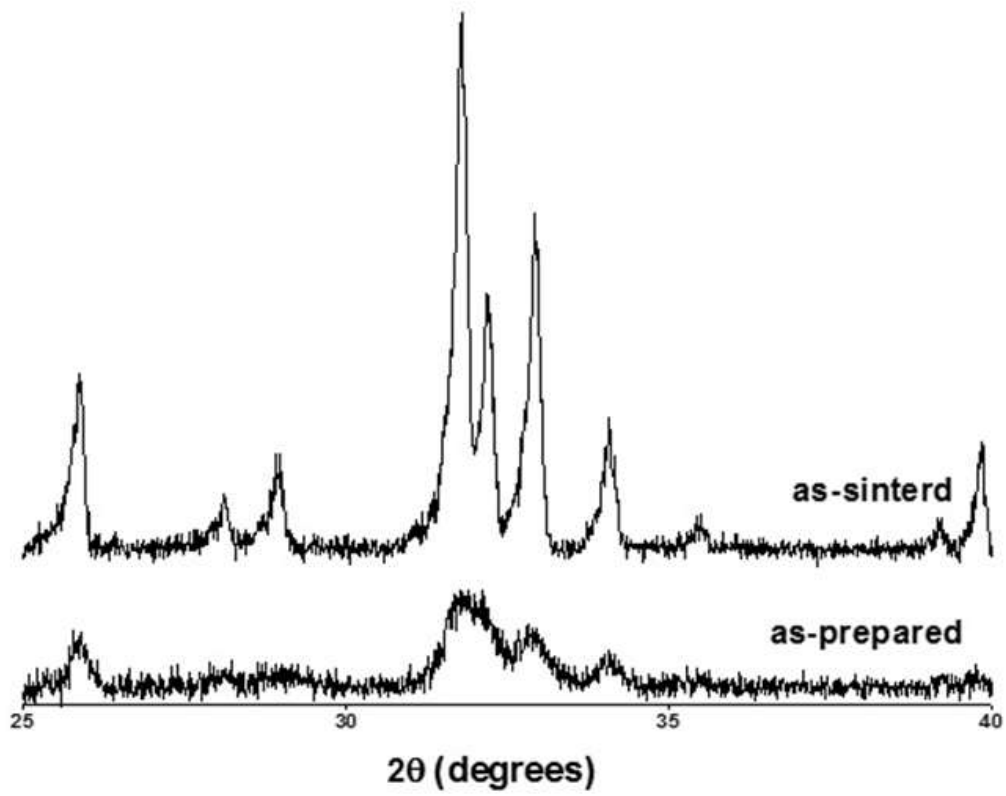


그림 4 소결 후 포타슘 치환 수산화아파타이트(KAp) 분말의 적외선분광
광도계 스펙트럼이다.

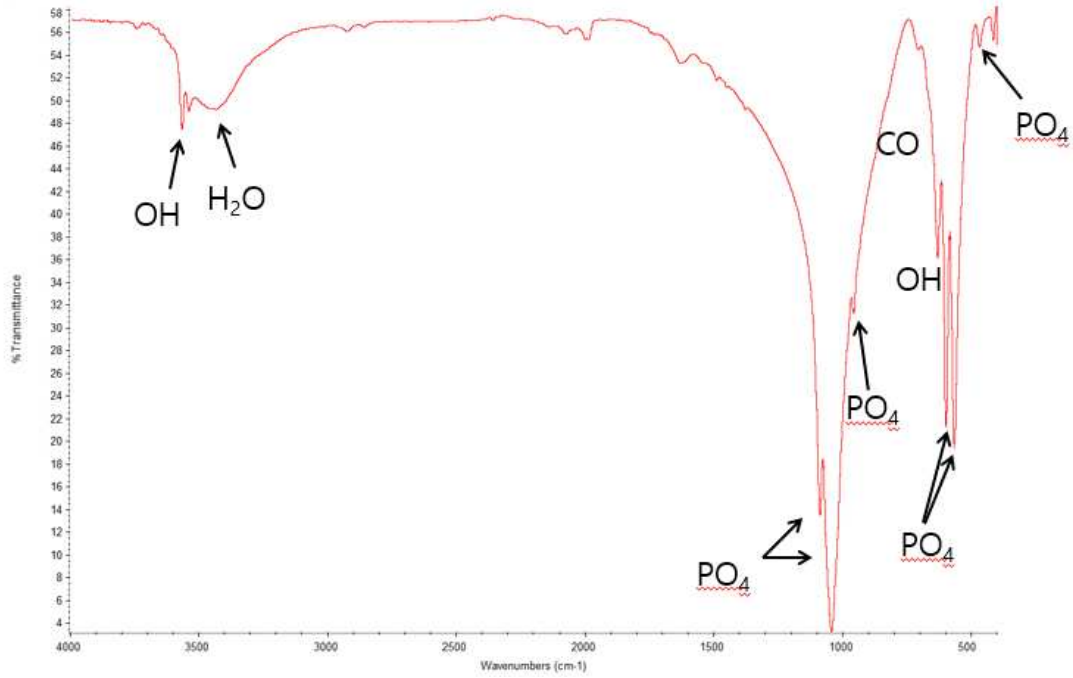


그림 5 순수 수산화아파타이트는 생체활성 실험시 결정 표면에 저 결정성 탄산아파타이트가 거의 형성되지 않는다. 위 사진은 순수 수산화아파타이트가 의사체액에 담지되었을 때, 시간대 별로 결정 표면을 SEM촬영한 것이다. (a) 3시간, (b) 6시간, (c) 9시간, (d) 1일, (e) 3일, (f) 7일.

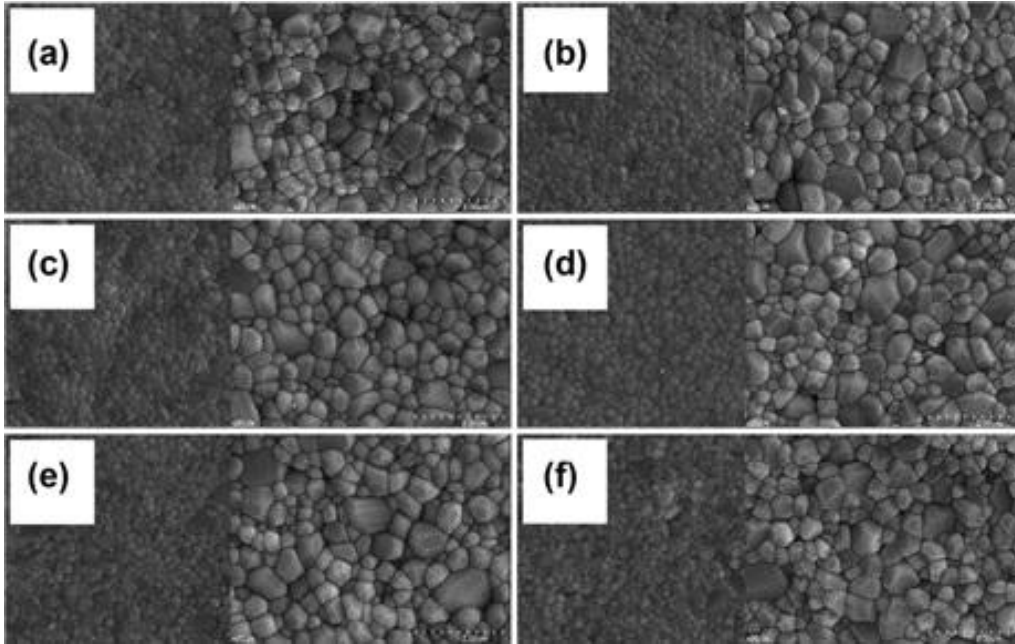


그림 6 포타슘 치환 수산화아파타이트는 생체활성 실험시 결정 표면에
저 결정성 탄산아파타이트가 형성된다. 위 사진은 포타슘 치환 수산화아
파타이트가 의사체액에 담지되었을 때, 시간대 별로 결정 표면을 SEM
촬영한 것이다. (a) 3시간, (b) 6시간, (c) 9시간, (d) 1일, (e) 3일, (f) 7
일.

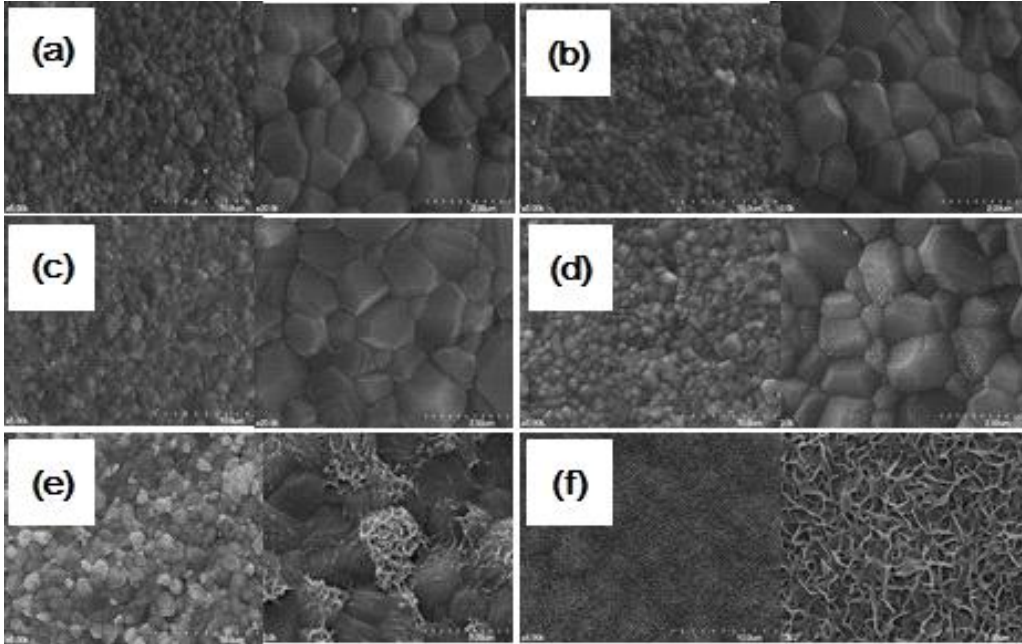
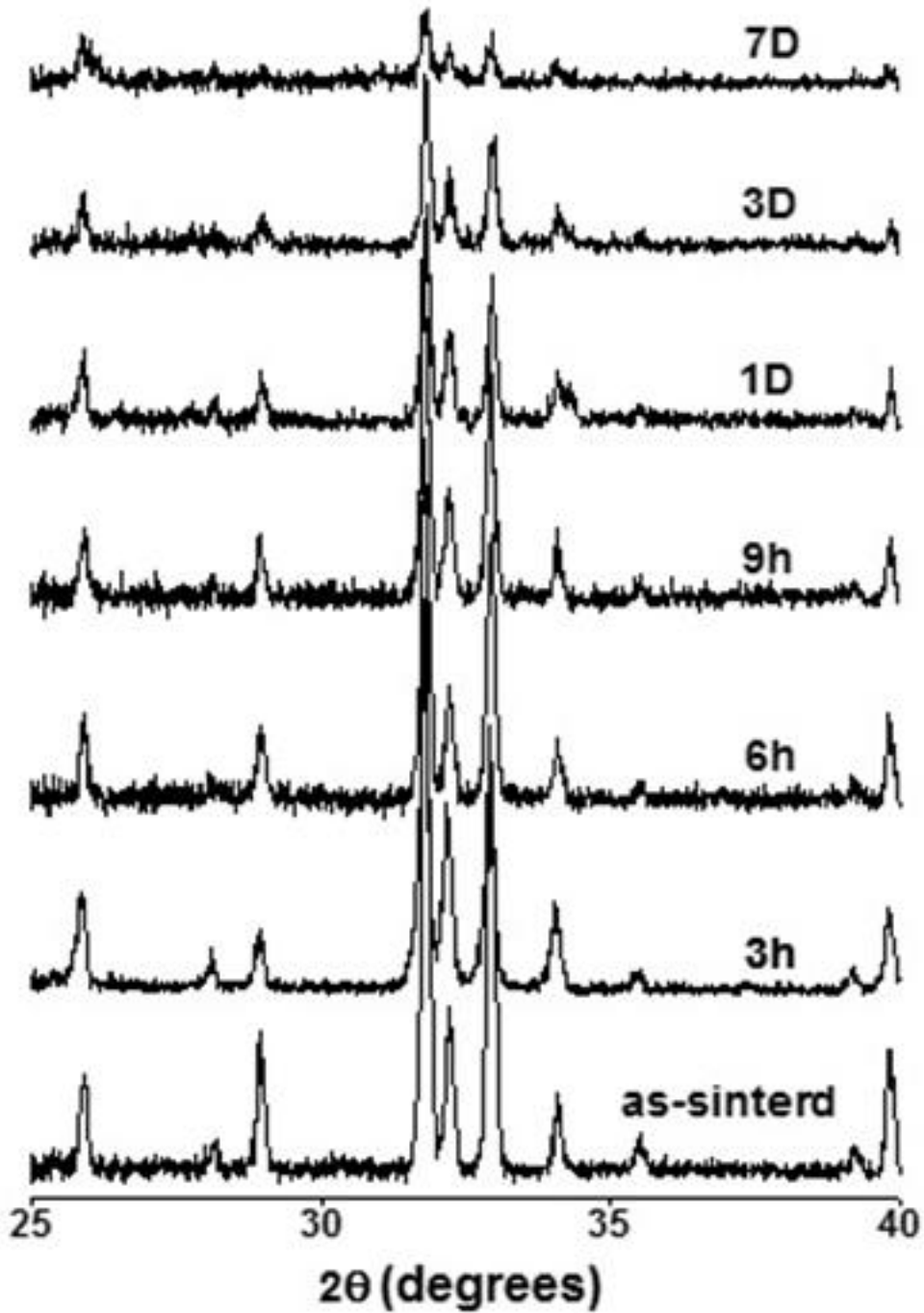


그림 7 포타슘 치환 수산화아파타이트가 의사체액에 담지된 후 시간대별로 TF-XRD 상분석한 결과이다. 시간이 지날수록 결정 표면에 저 결정성 탄산아파타이트가 쌓여서 결정도가 낮아지는 것을 볼 수 있다.



Abstract

Potassium Substitution on the Bioactivity of Hydroxyapatite

Bokyung Shin

School of Dentistry

The Graduate School

Seoul National University

1. Objectives

It is well known that hydroxyapatite has been used as an usual material for bone graft, due to its similar inorganic components with human bone and osteoconductivity. But it has a problem of long regeneration period in human body, because high-crystalline hydroxyapatite has a lower osteoconductivity than other allograft like low-crystalline hydroxy carbonate apatite. To enhance the osteoconductivity of hydroxyapatite, there has been numerous researches on hydroxyapatite synthesis. Ion-substitution is one of the method to increase the osteoconductivity. In the previous studies, substitution of calcium ion in hydroxyapatite with sodium ion, phosphate with silicate ion, hydroxy ion with chloride ion has shown better characteristics as bone graft material.

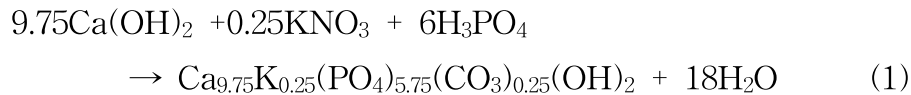
The purpose of this research is to synthesize potassium-substituted hydroxyapatite, and evaluate the bioactivity of the product by

detecting the amount of low-crystalline hydroxy carbonate apatite formed on the surface of potassium-substituted hydroxyapatite when soaked in simulated body fluid.

2. Methods

1) Synthesis of potassium-substituted hydroxyapatite

Potassium-substituted hydroxyapatite was synthesized by dripping phosphate into mixture of calcium hydroxide and potassium nitrate. Mold was used to change the shape from powder to a disc form, which was 1cm in diameter, and 2mm in height. The disc form potassium-substituted hydroxyapatite was sintered at 1100°C for 3 hours. The reaction formula is as in the following(scheme 1).



2) Microstructure and phase analysis of potassium-substituted hydroxyapatite

Field Emission Scanning Electron Microscope(FE-SEM), X-ray diffractometer(XRD), and FT-IR were used to evaluate microstructure, phase, and functional group.

3) Evaluation of low-crystalline hydroxy carbonate apatite formed in Simulated Body Fluid

Disc formed potassium-substituted hydroxyapatite, an experimental group, and pure hydroxyapatite, a control group were soaked in simulated body fluid for 3hours, 6hours, 9hours, 1day, 3days, and 7days. And the amount of low-crystalline hydroxy carbonate apatite formed on the surface of the apatite was evaluated.

3. Results

Potassium-substituted hydroxyapatite was successfully synthesized. In the simulated body fluid, potassium-substituted hydroxyapatite found to be better than pure hydroxyapatite in forming low-crystalline hydroxy carbonate apatite. In the previous research on sodium-substituted hydroxyapatite, it is known that the substitution of calcium into sodium increased total system energy which as a result enhanced solubility and bioactivity of the product.

4. Conclusions

Therefore due to its superior bioactivity, potassium-substituted hydroxyapatite has a potential to be used as bone graft material.

keywords : potassium, substitution, hydroxyapatite, low-crystalline hydroxy carbonate apatite, simulated body fluid, bioactivity

Student Number : 2013-22121