(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월29일
(11) 등록번호 10-1892731
(24) 등록일자 2018년08월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/42 (2006.01) *A61L 27/56* (2006.01)
C04B 35/03 (2006.01) *C04B 35/626* (2006.01)
C04B 35/636 (2006.01) *C04B 35/64* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/427 (2013.01)
A61L 27/56 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0099806
(22) 출원일자 2017년08월07일
심사청구일자 2017년08월07일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100138128 A*
Nemethova, V. et al., J. Bioproces. Biotech.(2015) Vol.5, Issue 1, an open access jounal.*
Encapulator B-390 / B-395 Pro Technical data sheet.(제조사 BUCHI 제공 자료)*
Encapulator B-390 / B-395 Pro.(제조사 BUCHI 제공 자료)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국기계연구원
대전광역시 유성구 가정북로 156 (장동)
(72) 발명자
윤희숙
경상남도 창원시 진해구 경화로21번길 37 701호 (경화동,TheAvenue)
박홍현
경상남도 창원시 성산구 원이대로 774 203동 102호 (상남동,성원2단지아파트)
(74) 대리인
이원희

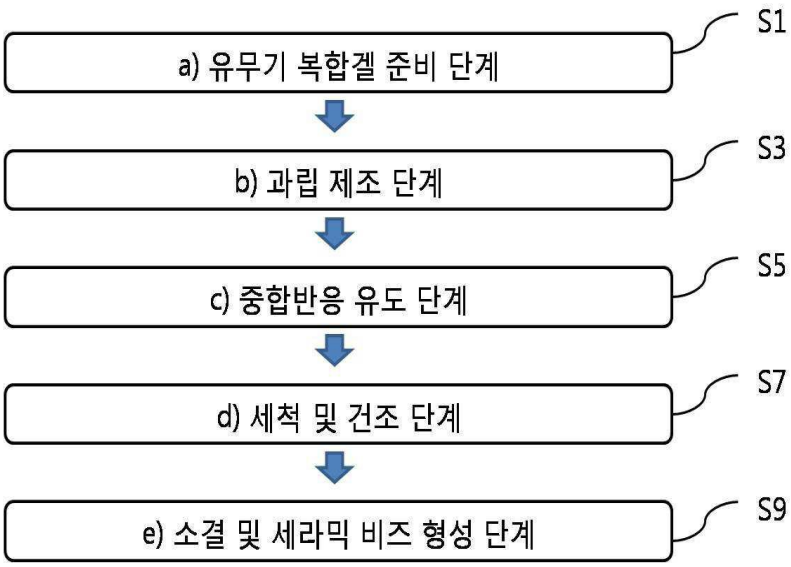
전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **구형 세라믹 과립 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 구형 세라믹 과립 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 세라믹 과립은 기공을 포함하는 세라믹 조성물; 및 상기 세라믹 조성물에 포함된 산화칼슘(CaO)을 포함하며, 세라믹 과립 제조 방법은 유무기 복합액을 준비하는 a)단계; 정전하 방식의 미세과립코팅기에 상기 a)단계에서 준비한 유무기 복합액을 주입하여 구형 과립을 제조하는 b)단계; 상기 b)단계에서 제조된 구형 과립의 중합반응을 유도하는 c)단계; 상기 c)단계에서 중합된 구형 과립을 세척 및 건조하는 d)단계; 및 상기 d)단계에서 세척 및 건조된 구형 과립을 소결하여 세라믹 비즈를 형성하는 e)단계를 포함하여, 종래의 분무건조법을 대체할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
C04B 35/03 (2013.01)
C04B 35/62695 (2013.01)
C04B 35/636 (2013.01)
C04B 35/64 (2013.01)
A61L 2430/02 (2013.01)
C04B 2235/447 (2013.01)
C04B 2235/60 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 P0C2620
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 국가과학기술연구회
연구사업명 융합연구사업
연구과제명 골다공증 대응 기능성 충진재 및 골재생 모니터링 기술 개발(2/3)
기 여 율 1/1
주관기관 국가과학기술연구회
연구기간 2017.01.01 ~ 2017.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

a) 유기 입자 1에 대한 무기 입자의 질량비가 1 내지 10인 유무기 복합액을 준비하는 단계;

b) 정전하 방식의 미세과립코팅기에 상기 a)단계에서 준비한 유무기 복합액을 주입하여 구형 과립을 제조하는 단계;

c) 상기 b)단계에서 제조된 구형 과립의 중합반응을 유도하는 단계;

d) 상기 c)단계에서 중합된 구형 과립을 세척 및 건조하는 단계; 및

e) 상기 d)단계에서 세척 및 건조된 구형 과립을 소결하여 세라믹 비즈를 형성하는 단계를 포함하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 a)단계는,

유기 입자가 포함된 용액에 무기 입자를 혼합하여 상기 유무기 복합액을 제조하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 a)단계에서 준비되는 유무기 복합액의 유기 입자는,

알지네이트, 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 자연 및 생체 고분자 중 적어도 하나의 유기물을 포함하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서,

상기 a)단계에서 준비되는 유무기 복합액의 무기 입자는,

하이드록시아파타이트(HA: hydroxy apatite), 제이인산칼슘(DCP: dicalcium phosphate), 제삼인산칼슘(TCP: tricalcium phosphate), 제사인산칼슘(TTCP: tetracalcium phosphate) 및 제8인산칼슘(OCP: octacalcium phosphate) 중 적어도 하나를 포함하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 10

제 6 항에 있어서,

상기 b)단계는,

상기 미세과립코팅기의 분사노즐 크기, 공압 조건 및 진동수의 변화에 따라 과립의 평균 직경을 제어하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 11

제 6 항에 있어서,

상기 b)단계는,

상기 a)단계에서 준비한 유무기 복합액을 주입하는 단계; 및

상기 유무기 복합액을 노즐을 통해 전기장 내로 분사하여 상기 구형 과립을 형성하는 단계;를 포함하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 12

제 6 항에 있어서,

상기 c)단계의 중합반응 유도 방법은,

이온가교, 화학적가교, 광가교 중 어느 하나의 방법에 의해 수행되는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 이온가교는,

염화칼슘($CaCl_2$), 황산칼슘($CaSO_4$), 탄산칼슘($CaCO_3$) 중 적어도 하나의 중합유도 물질을 사용하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 14

제 8 항에 있어서,

상기 e)단계는,

1000 내지 1300 ℃ 의 온도범위에서 소결하여 상기 유기물을 제거하는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 15

제 6 항에 있어서,

상기 a)단계는,

유기물에 대한 무기물의 함량을 설정하는 단계를 포함하고, 상기 e)단계에서 제조된 세라믹 비즈의 크기 및 기공률은 상기 a)단계에서 설정된 상기 유기 입자에 대한 무기 입자의 함량에 의해 제어되는 세라믹 과립 제조 방법.

청구항 16

제 6 항에 있어서,

상기 형성된 세라믹 비즈는 산화칼슘(CaO)을 포함하는 과립화된 입자이고, 상기 산화칼슘의 함량은 1 내지 10 질량퍼센트인 세라믹 과립 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 구형 세라믹 과립, 이를 포함하는 골충진재 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 미세캡슐을 제조하는 상업화된 방법 중, 가장 오래된 방법으로 분무건조법(spray drying)이 있다. 분무건조법은 피복물질을 수화시킨 후 대상물질에 분산시켜 혼합물을 고온의 챔버로 분무하는 방법을 말한다. 이러한 분무건조법은 대량의 미세캡슐을 연속적으로 생산가능한 장점이 있으나, 입자의 제조를 위한 장치의 크기가 크고, 운전조건이 까다로우며, 제조된 입자의 입자의 모양이 및 크기 분포가 불균일한 문제점이 있다.

[0005] 한편. 전기분무란 전기적인 힘(전기장)에 의해 액체를 분무화하는 방법이다. 전기분무에 의해 형성되는 액체방울은 높은 대전성을 가지므로 자체적인 분산에 의해 응집을 방지할 수 있는 이점이 있기 때문에 최근 유용한 나노기술로서 주목되고 있다. 특히, 전기분무 기술은 대기환경에서 저렴한 장비와 간편한 조작으로 미세하고 복잡한 구조의 퇴적이 가능하기 때문에 다양한 분야에서의 응용이 기대되고 있다.

[0007] 전술한 바와 같이 정전하 방식을 이용한 전기분무장치로 미세과립코팅기를 예로 들 수 있다. 미세과립코팅기는 주로 유기물에 적용된다. 즉, 고분자 및 수화겔을 이용하여 과립을 만들고 내부에 오일이나 각종 약물 등을 포함하는 코어-쉘과립을 형성하는 것으로써 유효성분의 전달목적으로 제약, 화학, 화장품, 식료품, 농업 등의 분야에서 응용되고 있다. 특히, 캡슐화가 가능한 미세과립코팅기를 제공하여 숙성향상, 저장안정성, 유해물질 차단 등의 효과를 구현하여 식료품 산업에 적용하고 있다. 또한, 방출제어, 용해도 및 삼투성 향상 등의 효과를 구현하여 의약 산업에 적용하고 있다. 또한, 생체내 검사에서 다양한 효과를 구현하며 바이오-의약 산업에 적용하고 있다.

[0009] 한편, 전기분무를 이용하여 제조된 나노 입자와 관련하여 한국공개특허 제10-2016-0129386호(이하 '선행기술'이라 약칭함)는 전기분무 기술을 이용한 피록시캄 함유 나노 입자 및 이를 포함하는 경구용 고형제제 조성물에 대하여 개시하였다. 다만, 선행기술에서 제조되는 나노 입자의 크기는 제조과정간 사용되는 전기분무장치의 공정조건에 따라 제어된다. 즉, 선행기술은 전기분무장치의 공정조건 변화를 배제한 상태에서 상이한 크기의 나노입자를 제조하기 어려운 문제점이 있다. 이에 따라, 전기분무장치에서 기설정된 공정조건의 변화없이 입자의 크기를 제어할 수 있는 제조방법이 요구되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제 10-2016-0129386호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 의약 및 미용소재에 적용될 수 있는 구형 세라믹 과립을 제공하는데 있다.

[0014] 또한, 본 발명은 과립의 크기 제어가 가능하며 균일한 크기의 과립을 단시간에 다량으로 제조하는 구형 세라믹 과립의 제조 방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 세라믹 과립은 기공을 포함하는 세라믹 조성물; 및 상기 세라믹 조성물에 포함된 산화칼슘(CaO)을 포함한다.

[0018] 또한, 상기 산화칼슘의 함량은 1 내지 100 질량퍼센트 일 수 있다.

[0020] 또한, 상기 산화칼슘의 함량은 1 내지 10 질량퍼센트 일 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명의 실시 예를 따르는 세라믹 과립의 지름은 평균이 40 내지 2000 ㎛ 일 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 상기의 세라믹 과립을 포함하는 골충진재를 포함한다.

[0026] 또한, 본 발명은 세라믹 과립 제조 방법에 있어서, 유무기 복합액을 준비하는 a)단계; 정전하 방식의 미세과립 코팅기에 상기 a)단계에서 준비한 유무기 복합액을 주입하여 구형 과립을 제조하는 b)단계; 상기 b)단계에서 제조된 구형 과립의 중합반응을 유도하는 c)단계; 상기 c)단계에서 중합된 구형 과립을 세척 및 건조하는 d)단계; 및 상기 d)단계에서 세척 및 건조된 구형 과립을 소결하여 세라믹 비즈를 형성하는 e)단계를 포함한다.

[0028] 또한, 상기 a)단계는 유기 입자가 포함된 용액에 무기 입자를 혼합하여 상기 유무기 복합액을 제조할 수 있다.

[0030] 또한, 상기 a)단계에서 준비되는 유무기 복합액은 알지네이트, 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 자연 및 생체 고분자 중 한 가지 이상의 유기물을 포함할 수 있다.

[0032] 또한, 상기 a)단계에서 준비되는 유무기 복합액은 하이드록시아파타이트(HA: hydroxy apatite), 제이인산칼슘(DCP: dicalcium phosphate), 제삼인산칼슘(TCP: tricalcium phosphate), 제사인산칼슘(TTCP: tetracalcium phosphate) 및 제8인산칼슘(OCP: octacalcium phosphate) 중 한 가지 이상의 인산칼슘계 무기물을 포함할 수 있다.

[0034] 또한, 상기 b)단계는 상기 미세과립코팅기의 분사노즐 크기, 공압 조건 및 진동수의 변화에 따라 과립의 평균 직경을 제어할 수 있다.

[0036] 또한, 상기 b)단계는 상기 a)단계에서 준비한 유무기 복합액을 주입하는 단계; 및 상기 유무기 복합액을 노즐을 통해 전기장 내로 분사하여 상기 구형 과립을 형성하는 단계;를 포함할 수 있다.

[0038] 또한, 상기 c)단계의 중합반응 유도 방법은 이온가교, 화학적가교, 광가교 중 한 가지 이상의 중합반응 유도 방법을 포함할 수 있다.

[0040] 또한, 상기 이온가교는 상기 구형 과립의 중합반응을 유도하는 중합유도 물질로 염화칼슘($CaCl_2$), 황산칼슘($CaSO_4$), 탄산칼슘($CaCO_3$)과 같은 2가 양이온이 포함된 물질중 한 가지 이상의 물질을 사용할 수 있다.

[0042] 또한, 상기 e)단계는 1000 내지 1300 ℃ 의 온도범위에서 소결하여 상기 유기물을 제거할 수 있다.

[0044] 또한, 상기 a)단계는 유기물에 대한 무기물의 함량을 설정하는 단계를 포함하고, 상기 e)단계에서 제조된 세라믹 비즈의 크기 및 기공률은 상기 a)단계에서 설정된 상기 유기물에 대한 무기물의 함량에 의해 제어될 수 있다.

[0046] 또한, 상기 형성된 세라믹 비즈는 산화칼슘(CaO)을 포함하는 과립화된 입자이고, 상기 산화칼슘의 함량은 1 내지 10 질량퍼센트 일 수 있다.

발명의 효과

[0048] 본 발명의 실시 예에 따른 구형 세라믹 과립의 제조방법은 준비된 원료소재를 효율적으로 이용하여 과립을 제조

함으로써 높은 수율로 구형 세라믹 과립을 제조할 수 있는 이점이 있으며, 정전하 방식의 미세과립코팅기를 이용함으로써 짧은 시간에 다량의 균일한 크기를 가진 구형 과립을 제조할 수 있는 이점이 있다.

[0050] 또한, 본 발명의 실시 예에 따른 구형 세라믹 과립의 제조방법은 미세과립코팅기의 공정설정의 제어를 배제한 상태에서, 세라믹 비즈 형성 단계에서 진행되는 소결과정을 통해 준비된 유무기 복합액에 포함된 성분의 함량의 변화에 따라 산화칼슘을 포함한 조성비, 입자간 기공도, 기공구조, 결정상 및 과립의 크기를 제어할 수 있는 이점이 있다.

[0052] 또한, 본 발명의 실시 예에 따른 구형 세라믹 과립은 기존의 분무건조법과는 달리 유무기 복합액을 중합 및 소결하여 생성된 산화칼슘(CaO) 등의 산화물을 포함할 수 있다. 이에 따라, 골충진재, 골이식재, 필러 등의 의료분야에서 용이하게 사용할 수 있는 이점이 있다.

[0054] 또한, 본 발명의 실시 예에 따른 구형 세라믹 과립은 그 용도에 따라 상이한 조성의 유무기 복합액을 기설정된 미세과립코팅기에 주입하여 제조될 수 있다. 이에 따라, 미세과립코팅기에 대한 전문지식이 없이 세라믹 과립의 제조에 적합한 조건을 가진 유무기 구형 과립을 용이하게 생산할 수 있는 이점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1은 본 발명의 실시 예에 따라 제조된 구형 세라믹 과립을 나타낸다.

도 2는 본 발명의 실시 예에 따른 세라믹 과립 제조 방법의 단계도이다.

도 3 내지 18은 본 발명의 실시 예에 대한 자료를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 이하, 첨부된 도면들에 기재된 내용들을 참조하여 본 발명을 상세히 설명한다. 다만, 본 발명이 예시적 실시 예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 각 도면에 제시된 동일 참조부호는 실질적으로 동일한 기능을 수행하는 부재를 나타낸다.

[0059] 본 발명의 목적 및 효과는 하기의 설명에 의해서 자연스럽게 이해되거나 보다 분명해 질 수 있으며, 하기의 기재만으로 본 발명의 목적 및 효과가 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어서 본 발명과 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략하기로 한다.

[0061] 도 1은 본 발명의 실시 예에 따른 세라믹 과립을 나타낸다. 본 발명의 실시 예에 따른 세라믹 과립은 기공을 포함하는 세라믹 조성물; 및 세라믹 조성물에 포함된 산화칼슘(CaO)를 포함한다. 도 1은 세라믹 과립을 500배 확대하여 나타낸 것으로, 세라믹 과립은 구형에 가까운 형태를 가질 수 있다. 또한, 세라믹 과립의 표면은 거칠기가 각 영역마다 상이할 수 있으며, 기공이 형성되어 표면에 분포될 수 있다. 이에 따라,

[0063] 본 실시 예에 따라 제조된 세라믹 입자에서 산화칼슘의 함량은 1 내지 100 질량퍼센트 일 수 있다. 또한, 산화칼슘의 함량은 1 내지 10 질량퍼센트 일 수 있다. 세라믹 과립에 함유된 산화칼슘의 함량은 유무기 복합액의 유기물 함량에 따라 변동될 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 실시 예를 따르는 세라믹 과립은 유무기 복합액에 포함된 무기물로부터 유래된 산화칼슘이 필수적으로 포함될 수 있다.

[0065] 한편, 세라믹 과립은 유기물 및 무기물의 함량에 따라 세라믹 과립의 수축률이 상이할 수 있다. 또한, 세라믹 과립은 유기물 및 무기물의 함량에 따라 소결된 세라믹 과립의 기공률이 제어될 수 있다.

[0067] 상세하게는, 유기물에 1에 대한 무기물의 질량비가 0.1 내지 10인 유무기 복합액을 이용할 수 있다. 이와 같은 세라믹 과립을 제조함으로써, 전체 질량중 100내지 1 질량퍼센트의 산화칼슘이 포함된 세라믹 과립을 획득할 수 있고, 10 내지 1 질량퍼센트의 산화칼슘이 포함된 세라믹 과립을 획득할 수 있다. 더욱 상세하게는, 유기물 1에 대한 무기물의 질량비가 0.1 인 경우 세라믹 과립에 포함된 산화칼슘은 100 질량퍼센트 일 수 있다. 또한, 유기물 1에 대한 무기물의 질량비가 1인 경우 세라믹 과립에 포함된 산화칼슘은 10 질량퍼센트 일 수 있다. 또한, 유기물 1에 대한 무기물의 질량비가 10인 경우 세라믹 과립에 포함된 산화칼슘은 1 질량퍼센트 일 수 있다.

[0068]

[0069] 특히, 상기 유기물에 대한 무기물의 질량비가 0.1 미만인 경우에는 세라믹 과립을 형성하는 무기물의 함량이 적어 세라믹 과립이 제대로 형성될 수 없는 문제점이 있다. 이에 따라, 유기물에 대한 무기물의 질량비가 0.1 이

상으로 포함된 경우에 산화칼슘과 나노아파타이트가 작은 입자로 혼합되며, 전체 질량중 산화칼슘은 10 질량퍼센트 이하가 될 수 있고, 구형의 입자가 형성되어 구형의 세라믹 과립을 획득할 수 있다.

[0071] 또한, 상기 유기물에 대한 무기물의 질량비가 10을 초과하는 경우에는 기공을 형성하는 유기물의 함량이 적어서 미세과립코팅기에서 유동성이 낮아 과립의 형성이 쉽지 않고 세라믹 과립의 기공률이 현저하게 작아 골충진재 등에 이용하기 어려운 문제점이 있다.

[0073] 이는, 인체 조직 중 경조직(hard ticcuse)에 해당하는 뼈와 치아가 교원 섬유(collagen fiber)로 구성된 유기질 성분과 인산칼슘계 화합물로 구성된 무기질 성분이 일정한 비율로 혼합된 유/무기 복합체로 형성되는 것과 유사한 특징을 보인다.

[0075] 즉, 본 발명의 실시 예에 따른 세라믹 과립은 높은 수준의 생체활성을 유지하기 위하여 아파타이트의 화학론적 몰비율인 1.67에 유사한 수치를 나타내어야 하며, 이에 따라 1 내지 100 질량퍼센트의 산화칼슘이 포함될 수 있다. 특히, 1 내지 10 질량퍼센트의 산화칼슘이 포함된 세라믹 과립은 높은 생체 활성을 나타내어 골충진재, 골이식재, 필러 등의 의료분야에서 용이하게 사용될 수 있다.

[0077] 세라믹 과립의 지름은 평균 40 내지 2000㎛ 일 수 있다. 본 실시 예에서, 세라믹 과립을 제조하기 위해 정전하 방식을 이용한 미세과립코팅기를 사용할 수 있다. 세라믹 과립의 지름의 평균을 제어하기 위한 장비적 조건은 미세과립코팅기의 분사노즐 크기, 공압 조건, 진동 수 등이 포함될 수 있다.

[0079] 한편, 본 발명의 실시 예에 의한 골충진재는 전술한 세라믹 과립을 포함한다. 이처럼, 세라믹 과립은 제약, 화장품 식품분야 뿐 아니라 해면골(spongy bone) 기공에 담지되어 골형성 촉진 등을 유도하는 골충진재, 미용 및 성형용 필러소재 및 미세플라스틱 소재가 사용되고 있는 분야에서 대체되어 사용될 수 있다.

[0081] 이하, 본 발명의 실시 예를 따르는 세라믹 과립 제조 방법에 대하여 설명한다.

[0083] 도 2는 본 발명의 실시 예를 따르는 세라믹 과립 제조 방법의 단계도이다. 도 2를 참조하면, 세라믹 과립 제조 방법은 유무기 복합액을 준비하는 a)단계(S1); 정전하 방식의 미세과립코팅기에 a)단계에서 준비한 유무기 복합액을 주입하여 구형 과립을 제조하는 b)단계(S3); b)단계에서 제조된 구형 과립의 중합반응을 유도하는 c)단계(S5); c)단계에서 중합된 구형 과립을 세척 및 건조하는 d)단계(S7); 및 d)단계에서 세척 및 건조된 구형 과립을 소결하여 세라믹 비즈를 형성하는 e)단계(S9)를 포함한다.

[0085] a)단계(S1)에서는 실험 조건에 알맞은 유무기 복합액을 구매, 제조 등의 방법을 통해 준비할 수 있다. 이하 a)단계(S1)에서 수행하는 유무기 복합액의 제조방법에 대하여 상술하도록 한다.

[0087] a)단계(S1)의 유무기 복합액을 준비하기 위해, 용매에 유기 입자가 포함된 용액을 준비할 수 있다. 상기 유기 입자는 알지네이트(alginate), 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 하이알우로네이트 및 생체 고분자 중 적어도 하나일 수 있으며, 이들을 적절히 조합한 것일 수 있다. 상기 용매는 유기 입자를 분산하는 데 일반적으로 사용하는 것으로, 물, 글리세린, 지질 오일 중 하나 일 수 있다. 상기 유기 입자가 포함된 용액에서 상기 유기 입자의 함량은 0.5 내지 5 wt%의 일 수 있다. 상기 유기 입자의 함량은 1 내지 2wt% 일 수 있다.

[0089] 다음으로, 상기 유기 입자가 포함된 용액에 무기 입자를 혼합할 수 있다. 상기 무기 입자는 평균 지름이 20nm 내지 10 ㎛ 일 수 있다. 상기 무기 입자는 평균 지름이 20 내지 100 nm일 수 있다. 상기 무기 입자는 인산칼슘, 생체유리계, 알루미나계, 지르코니아계 및 이들의 복합체 중 어느 하나일 수 있다. 상기 인산칼슘계는 하이드록시아파타이트(HA: hydroxy apatite), 제이인산칼슘(DCP: dicalcium phosphate), 제삼인산칼슘(TCP: tricalcium phosphate), 제사인산칼슘(TTCP: tetracalcium phosphate) 및 제8인산칼슘(OCP: octacalcium phosphate) 중 어느 하나일 수 있으나 이에 제한하지 않는다.

[0091] 상기 무기 입자를 상기 유기 입자가 분산된 용액에 고르게 분산하기 위해, 상기 유기 입자가 분산된 용액 내로 분채를 이용하여 상기 무기 입자를 투입할 수 있다. 또한, 분산기를 통해 상기 무기 입자를 분산시킬 수 있다. 이 때, 분채를 이용한 투입 및 분산기를 이용한 분산은 동시에 수행함으로써 분산률을 높일 수 있다. 상기 분산기는 초음파 분산기일 수 있다. 상기 분산 공정은 상기 무기 입자를 상기 유기 입자가 분산된 용액에 고르게 분산하기 위해 적절한 시간 및 조건으로 수행될 수 있다. 해당 과정은, 미세과립코팅기를 이용한 과립 제조시 노즐막힘 현상으로 야기되는 수율 저하를 막기위한 중요한 요소로 이해될 수 있다.

[0093] 한편, 유기 입자가 포함된 용액에 투입되는 무기 입자의 함량에 따라 세라믹 과립의 수축률이 상이하게 나타날 수 있으며, 이를 통해 미세과립코팅기의 공정조건 변경이외의 과립의 제조조건을 제어함으로써 세라믹 과립의

크기를 제어할 수 있다.

[0095] 다음으로, a)단계(S1)에서는 상기 유기 입자 및 무기 입자가 포함된 용액을 교반하여 상기 유기 입자 및 무기 입자가 뭉치는 것을 방지할 수 있다. 상기 교반은 초음파 믹서를 이용하여 수행할 수 있다. 상기 교반 공정은 상기 유기 입자 및 무기 입자가 뭉치는 것을 방지하기 위해 적절한 시간 및 조건으로 수행될 수 있다. 특히, a)단계(S9)는 유기물에 대한 무기물의 함량을 설정하는 단계를 포함할 수 있다. 이를 통해, 후속하는 과정을 통해 제조되는 세라믹 비즈의 크기 및 기공률이 제어될 수 있다.

[0097] b)단계(S3)는 미세과립코팅기를 이용하여 원하는 크기의 구형 과립을 제조할 수 있다. b)단계(S3)는 미세과립코팅기의 분사노즐 크기, 공압 조건 및 진동수의 변화에 따라 과립의 평균 직경을 제어할 수 있다. b)단계(S3)를 거침으로써 바람직하게 40 내지 2000 μm 의 범위에서 직경의 평균값이 형성되는 구형 과립을 제조할 수 있다.

[0099] 특히, b)단계(S3)는 a)단계(S1)에서 준비한 유무기 복합액을 주입하는 단계; 및 유무기 복합액을 미세과립코팅기의 노즐을 통해 전기장 내로 분사하여 구형 과립을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0101] 상기 b)단계(S3)에서 사용하는 미세과립코팅기는 용액을 액적 형상의 과립으로 만드는 장치이다. 상기 미세과립코팅기는 노즐에서 용액을 분사하고, 상기 노즐 및 용액에 진동을 가함으로써 일정한 크기의 액적 형상의 과립을 형성하여 떨어지도록 할 수 있으며, 상기 액적 형상의 과립에 정전하를 가함으로써 상기 과립이 분산되어 떨어지도록 할 수 있다. 상기 노즐의 하부에 용액이 담긴 용기를 배치함으로써 상기 과립은 상기 용기 내의 용액에 적하할 수 있다.

[0103] 일 예로, 상기 미세과립코팅기는 용액이 분사되는 노즐, 용액을 노즐로 공급하는 펌프, 노즐에 진동을 가하여 노즐에서 분사되는 용액이 액적 형상의 과립을 형성하도록 하는 진동기, 형성된 액적 형상의 과립을 분산시키도록 정전하를 가하는 정전하기를 포함할 수 있다. 본 발명의 실시 예에서 미세과립코팅기는 Buchi 사의 Encapsulator B-395 Pro를 사용하였다.

[0105] 본 발명의 실시 예를 따르는 세라믹 과립의 제조 방법은 미세과립코팅기를 사용함으로써 과립의 크기의 균일성이 향상되고, 과립 크기 및 형상의 제어가 가능하다.

[0107] c)단계(S5)에서는 b)단계(S3)에서 제조된 과립에 포함된 유기 입자의 중합반응을 유도하여 구 형태의 형상을 유지시킬 수 있다. 이를 위해, 상기 미세과립코팅기에서 생성된 과립이 적하된 용액에 중합유도 물질을 첨가할 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 미세과립코팅기에서 분무되는 과립형상의 액적을 중합유도 물질이 포함된 용액에 직접 적하할 수 있다. 이를 통해, 과립의 생성과 동시에 중합 반응이 일어나도록 할 수 있어 중합에 의해 생성된 과립의 형상 및 크기를 보다 효율적으로 제어할 수 있고, 미세과립코팅기에서 가해진 정전하에 의해 분산된 과립의 분산성이 높은 상태에서 중합반응이 일어나도록 함으로써 중합에 의해 생성된 과립의 크기를 균일하게 제어할 수 있다.

[0109] 이때, 중합유도 물질이 포함된 용액의 농도는 50 내지300 mM 일 수 있으며, 100 mM 일 수 있다. 상기 중합유도 물질은 유무기 과립의 중합반응을 유도하여, 상기 미세과립코팅기에서 분무되어 적하된 과립을 생장시킬 수 있는 물질로 이해될 수 있다. 또한, 일반적으로 중합유도는 염화칼슘($CaCl_2$), 황산칼슘(CaSO4), 탄산칼슘(CaCO3)과 같은 2가 양이온을 이용한 이온가교, 알지네이트 뿐만 아니라 콜라겐, 젤라틴, 하이알우로네이트 및 수용성 고분자 가교에 이용 가능한 N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide(EDC), Glutaraldehyde, Adipic acid dihydrazide(ADH), Genipin, 과 같은 화학물질을 이용한 화학적 가교, 그리고 acrylate기 또는 methacrylate기를 도입한 수용성 고분자 물질을 자외선(UV)을 이용하여 중합한 광가교를 사용할 수 있다. 상기 중합유도 물질이 포함된 용액의 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 글리세린, 폴리 에틸렌 글리콜, 지질 오일 중 하나일 수 있다.

[0111] d)단계(S7)는 c)단계(S5)에서 중합된 과립을 세척 및 건조한다. d)단계(S7)는 30분 내지 2시간 동안 중합된 과립을 안정화 시킨 후, 과립에 잔여한 미반응 성분을 제거하기 위한 세척과정을 진행할 수 있다. 상기 안정화 및 세척은 인산완충식염수(PBS: phosphate buffer saline)를 이용하여 수행할 수 있다. 이어서, 세척된 과립을 건조시키기 위한 과정이 진행될 수 있다. 상기 건조 공정은 상기 과립을 상온에 충분한 시간 동안 방치함으로써 수행될 수 있고, 건조기를 이용하여 수행될 수 있다. 이 때, 상기 건조 조건은 대기압 이하의 압력($1x10^{-5}$Pa 내지 $1x10^{5}$Pa) 및 상온 이상의 온도(0℃ 내지 60℃)에서 수행될 수 있으나 특별히 제한되지 않는다

[0113] e)단계(S9)는 d)단계(S7)에서 세척 및 건조된 과립의 소결을 진행한다. 상기 소결 온도는 과립에 포함된 유기 입자 및 무기 입자의 종류에 따라 500℃ 내지 1500℃에서 수행될 수 있고, 바람직하게는 1000℃ 내지 1300℃ 에

서 수행될 수 있다. 이러한 소결과정을 통해 유기물이 제거된 과립화된 입자 형태의 세라믹 비즈를 형성할 수 있다. 즉, e)단계(S9)는 소결을 통해 유기물을 제거하여 구형 세라믹 과립을 안정화 할 수 있다.

[0115] 상기 소결 공정을 통해 제조된 세라믹 과립은 기공을 포함하는 세라믹 조성물 및 세라믹 조성물에 포함된 산화칼슘(CaO)을 포함한다. 상기 산화칼슘(CaO)은 앞서 설명한 중합유도 물질에서 유래한 것이다. 본 발명의 실시예를 따르는 세라믹 조성물 및 그 제조 방법은 앞서 설명한 일련의 공정을 통해 제조됨으로써 높은 수율로 세라믹 과립을 제조할 수 있는 이점이 있으며, 정전하 방식의 미세과립코팅기를 이용함으로써 짧은 시간에 다량의 과립을 제조할 수 있는 이점이 있다. 또한, 중합반응 공정을 미세과립코팅기에 의한 과립 생성 공정과 구분하여 진행함으로써 균일한 크기의 세라믹 과립을 생성할 수 있다.

[0117] 이하, 본 발명을 하기 실시 예 및 실험 예에 의해 더욱 상세히 설명한다.

[0118] 단, 하기 실시 예 및 실험 예는 본 발명을 예시할 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시 예 및 실험 예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0120] **<실시예1>**

[0121] 아파타이트 복합액 제조

[0122] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 제어한 유무기 복합액의 샘플을 제조하였다. 함량비는 1:0(Alg)으로 설정하였고, 샘플의 명칭은 나노 아파타이트의 상대적 비율을 참조하여 명명하였다.

[0124] 미세과립코팅기를 이용한 과립 제조

[0125] 앞서 제조한 각각의 유무기 복합액을 미세과립코팅기에 주입하여 유무기 과립을 제조하였다. 해당 실시예에는 Buchi 사의 정전하 방식을 이용한 미세과립코팅기인 B-395 pro를 사용하였다. 각 복합액 샘플은 미세과립코팅기의 노즐을 통해 분사되어 중합유도 물질이 포함된 용액으로 적하되었으며, 용액 내부에서 중합반응이 발생하여 구형의 유무기 복합과립을 제조하였다.

[0127] 과립의 안정화 및 세척

[0128] 앞서 공정을 통해 제조된 유무기 과립의 안정화를 위한 공정을 수행하였으며, 미반응 입자의 세척 및 건조를 수행하였다. 안정화 및 세척은 인산완충식염수(PBS: phosphate buffer saline)를 이용하여 수행하였다.

[0130] 소결과정을 통한 세라믹 과립 제조

[0131] 앞서 공정을 수행한 유무기 과립을 소결하였다. 특히, 해당 실시 예에서는 유기 입자가 알지네이트로 한정된 바, 소결과정의 온도범위는 1000 내지 1300℃ 였으며, 상세하게는 1200℃에서 소결과정이 진행되었다.

[0133] **<실시예2>**

[0134] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:0.1(Alg_HA0.1)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0136] **<실시예3>**

[0137] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:0.25(Alg_HA0.25)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0139] **<실시예4>**

[0140] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:1(Alg_HA1)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0142] **<실시예5>**

[0143] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:2.5(Alg_HA2.5)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행

하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0145] **<실시예6>**

[0146] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:5(Alg_HA5)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0148] **<실시예7>**

[0149] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:7(Alg_HA7)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0151] **<실시예8>**

[0152] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:9(Alg_HA9)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0154] **<실시예9>**

[0155] 유기 입자인 알지네이트와 무기 입자인 나노 아파타이트의 함량비를 1:10(Alg_HA10)로 하여 아파타이트 복합액을 제조하였다. 상기 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비를 제외하고는 <실시예1>과 동일한 공정을 수행하여 세라믹 과립을 제조하였다.

[0157] **<실험예1> 알지네이트 : 아파타이트 비율이 상이한 복합액 비교**

[0158] <실험예1>에서는 무기물의 담지 한계를 확인하고, 이에 따른 과립의 특징을 비교하기 위하여 유기 입자인 알지네이트(alginate)와 무기 입자인 나노 아파타이트(HA: hydroxy apatite)의 함량비가 다른 <실시예1> 내지 <실시예9>의 유무기 복합액 샘플을 일부 비교하였다. [표 1]은 알지네이트 : 나노 아파타이트의 비율이 1:0 내지 1:10으로 설정된 유무기 복합액의 이론적 질량비 및 실제 질량비를 나타낸다. [표 1]을 참조하면, 이론적 질량비 및 실제 질량비는 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 증가함에 따라 향상되는 경향을 나타냄을 확인할 수 있다. 특히, 이론적인 질량비는 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비와 일치하는 반면, 실제 질량비는 해당 비율과는 상이한 결과를 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0159] [표 1]

Sample	Alginate:Hydroxyapatite	Theoretical weight ratio	Actual weight ratio
Alg	1 : 0	0	0
Alg_HA0.1	1 : 0.1	0.1	0.124
Alg_HA0.25	1 : 0.25	0.25	0.271
Alg_HA1	1 : 1	1	0.962
Alg_HA2.5	1 : 2.5	2.5	2.796
Alg_HA10	1 : 10	10	7.760

[0160]

[0162] **<실험예2> 고함량 나노 아파타이트 샘플의 결정형성 확인**

[0163] 도 3은 <실시예9>의 결정형성을 확인하기 위한 도면이다. 도 3은 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비가 1:10으로 혼합된 Alg_HA10 샘플의 유무기 복합액을 나타내며, 매우 균일한 크기의 구형과립이 형성된 것을 확인할 수 있다.

[0165] **<실험예3> 무기물 함량에 따른 과립 크기 변화**

[0166] <실험예3>에서는 a)단계에서 제조된 유무기 복합액에 포함된 무기물의 함량이 b)단계 내지 e)단계를 통해 제조되는 과립 크기에 미치는 영향을 살펴보았다. e)단계의 소결은 알지네이트의 제거를 위해 1200℃에서 3시간 진

행되었으며, <실험예3>에서 확인된 결과를 하기의 [표 2]에 정리하였다.

[0167] [표 2]

	Alg:CaP	After cross-linking (mm)	After sintering (mm)	Remained size	Shirinkage
Alg	1 : 0	2.32	0	-	
Alg_HA0.1	1 : 0.1	2.36	0.49	21%	79%
Alg_HA0.25	1 : 0.25	2.33	0.56	24%	76%
Alg_HA1	1 : 1	2.34	0.76	32%	68%
Alg_HA2.5	1 : 2.5	2.34	0.98	42%	58%
Alg_HA10	1 : 10	2.25	1.4	62%	38%

[0168]

[0170] [표 2]에 기재된 내용은 도 4 및 도 7을 통해 추가적으로 설명하도록 한다. 도 4는 b)단계 내지 d)단계를 통해 제조된 유무기 복합과립을 나타내며, 도 5는 d)단계 이후 e)단계를 통해 제조된 세라믹 과립을 나타낸다. 도 4 및 도 5의 (a)는 Alg, (b)는 Alg_HA0.1, (c)는 Alg_HA0.25, (d)는 Alg_HA1, (e)는 Alg_HA2.5, (f)는 Alg_HA10의 샘플을 나타낸다.

[0172] [표 2]의 After cross-linking(mm) 탭 및 도 4를 참조하면, 미세과립코팅기의 압력, 전압, 진동수와 같은 공정 조건을 동일하게 설정한 뒤 중합유도를 통해 제조된 유무기 복합과립은 무기물의 상대적 함량비와 관계없이 그 크기가 2.25 내지 2.36 mm로 유사하게 형성된 것을 확인할 수 있다.

[0174] 반면, [표 2]의 After sintering(mm) 탭 및 도 5를 참조하면, 최초 a)단계에서 포함되는 무기물의 함량비에 따라 과립의 형상 및 크기가 상이하게 형성되는 것을 확인할 수 있다. 특히, <실험예3>에서는 나노 아파타이트의 함량비가 증가함에 따라 소결과정을 통해 제조되는 세라믹 과립의 크기는 커지는 경향을 나타내며, 수축률이 감소함을 확인할 수 있다. 즉, (b)의 Alg_HA0.1의 샘플의 경우 약 80% 의 수축이 진행되는 반면, (f)의 Alg_HA10의 샘플의 경우 (b) 샘플의 절반에 가까운 약 40%의 수축이 진행됨을 확인할 수 있다.

[0176] 도 6 및 도 7은 e)단계(S9) 이후 제조된 세라믹 과립의 FE-SEM(Field Emission Scanning Electron Microscope) 이미지를 나타낸다. 도 6 및 도 7 역시 [표 2]에 기재된 각 샘플을 (a) 내지 (f)로 표기하였다. [표 2] 및 도 6을 참조하면, 각 함량비율에 따라 제조된 유무기 과립을 e)단계를 통해 소결한 세라믹 과립은 혼합된 무기물의 비율에 따라 소결 후 입자 크기와 기공도가 달라짐을 확인할 수 있다. 특히, 나노 아파타이트의 함량비가 변화됨에 따라 소결 후 세라믹 입자의 크기와 기공도가 달라짐을 확인할 수 있다.

[0178] 한편, [표 2] 및 도 7을 참조하면, a)단계에서 포함된 무기물의 함량비에 따라 제조된 유무기 과립을 e)단계를 통해 소결한 세라믹 과립의 결정상과 표면 조도가 변화하는 것을 확인할 수 있다. 상세하게는, (a)를 참조하면 유기물인 알지네이트 만으로 구성된 과립은 소결된 과립이 없어지지 않고 잔존하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 과립을 형성하고 있는 결정이 넙적한 형태의 플레이트 형상을 형성함을 확인할 수 있다. 이와 같은 결과는 알지네이트의 중합을 위하여 사용된 중합유도체인 염화칼슘 용액에 포함된 산화칼슘이며, 일부 확인되는 침상형 결정은 d)단계에서 과립을 PBS 용액에 보관하는 과정에서 칼슘이 형성한 아파타이트로 유추된다.

[0180] 또한, (b) 내지 (f)를 통해 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 증가함에 따라 넓은 플레이트의 형상이 줄어들고 침상형태의 결정이 증가함을 확인할 수 있다. 특히, (d) 내지 (f)를 참조하면, 나노 아파타이트의 함량비가 1.0 이상인 경우에는 작은 입자로 구성되며, 비로서 구형의 입자를 확인할 수 있다. 이는, 혼합된 나노 아파타이트 입자로 유추된다.

[0182] 전술한 <실험예3>의 결과를 통해, a)단계에서 포함되는 무기물의 함량비는 e)단계를 통한 소결 후 제조되는 세라믹 과립의 크기에 영향을 미치는 주요한 변수로 이해될 수 있음을 확인할 수 있으며, 누적된 데이터에 따라 사용자는 원하는 크기의 직경을 갖는 세라믹 과립을 제조할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0184] **<실험예4> 소결된 세라믹 과립의 EDX(Energy Dispersive X-Ray) 분석**

[0185] 도 8 및 도 9는 소결된 세라믹 과립의 EDX 분석을 통하여 결정의 영역별 성분을 확인한 결과이다. 도 8의 (a)와 (b)는 나노 아파타이트의 상대함량비가 0 내지 0.25인 샘플에 대한 결과이다. (a)를 참조하면, spectrum3 내부에 확인되는 결정의 구조가 침상형인 것을 확인할 수 있다. 또한, 하단의 그래프를 통해, Ca와P의 atomic%(원자 농도)비인 Ca/P가 1.66을 나타냄을 확인할 수 있다. 이는 전형적인 아파타이트에서 나타나는 Ca와P의 atomic%의 비인 Ca/P의 값 1.67과 유사하여, 아파타이트의 결정으로 유추할 수 있다.

[0187] 또한 (b)를 참조하면, spectrum2 내부에 확인되는 결정의 구조가 판상형인 것을 확인할 수 있다. 또한, 하단의 그래프를 통해, P의 atomic%가 0에 가까운 것을 확인할 수 있다. 이를 통해, 판상형의 구조는 중합에 의해 형성된 산화칼슘일 것으로 추정된다.

[0189] 한편, 도 9는 아파타이트의 상대적 함량비가 1 내지 10의 샘플에서 대부분 보이는 부분을 EDX 검출한 결과이다. 해당 영역에서는 Ca와P의 atomic%의 비인 Ca/P의 범위가 1.54 내지 1.72로 확인되었으며, 이는 제작에 사용된 나노 아파타이트와 TCP(tricalcium phosphate) 상이 혼재되어 있는 것으로 유추된다. 이를 확인하기 위해 XRD 측정을 실시하였다.

[0191] **<실험예5> XRD(X-ray diffractometry) 측정**

[0192] 도 10은 샘플에 대한 XRD 측정 결과를 나타낸다. 도 10을 참조하면, 유무기 복합액에 유기 입자인 알지네이트를 포함하는 세라믹 과립은 산화칼슘과 아파타이트를 포함하고 있음을 확인할 수 있다. 복합액 제조시 포함되는 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 0.1 에서 10으로 증가함에 따라 소결된 샘플의 결정에서 확인되는 아파타이트의 함량이 증가하며, 이에 반해 결정에서 확인되는 산화칼슘의 함량이 줄어드는 경향을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0194] 특히, 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 10인 Alg_HA10 샘플의 경우, 소결후 과립에서 산화칼슘은 거의 검출되지 않으며, 대부분 아파타이트로 구성되었다. 반면, 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 0인 Alg 샘플의 경우, 소결후 과립에서 아파타이트 성분이 검출되지 않았다.

[0196] **<실험예6> 나노 아파타이트 함량에 따른 결과 비교**

[0197] <실험예6>에서는 미세과립코팅기의 공정조건을 제어하여 세라믹 과립을 제작하였다. 설정된 공전조건은 주파수 310Hz, 압력 186 내지 191mBar, 전압 1500V 이며, 직경이 200㎛ 인 노즐을 사용하였다. 도 11은 <실험예6>의 결과를 나타낸다.

[0199] (a)는 Alg_HA1 샘플로, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:1의 함량비로 혼합된 유무기 복합액을 통해 제조된 과립을 나타낸다. (b)는 Alg_HA10 샘플로, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:10의 함량비로 혼합된 유무기 복합액을 통해 제조된 과립을 나타낸다. (a)와 (b)를 비교하면, 제조된 과립의 평균 크기는 400 내지 600 ㎛로 확인된다. 즉, a)단계에서 유무기 복합액에 포함되는 나노 아파타이트의 상대적 함량비는 소결전 과립의 크기에 크게 영향을 미치지 않는 것을 알 수 있다.

[0201] 한편, (c)는 Alg_HA1 샘플로, (a)의 샘플을 소결한 세라믹 과립을 나타낸다. 마찬가지로, (d)는 Alg_HA10 샘플로, (b)의 샘플을 소결한 세라믹 과립을 나타낸다. (c)와 (d)를 비교하면, (c)의 과립은 (a)에서 75%정도 수축하여 직경이 100 내지 150 ㎛의 과립이 형성됨을 확인할 수 있다. 반면, (d)의 과립은 (b)에서 50% 수준으로 수축하여 직경이 200 내지 300㎛ 의 세라믹 과립이 형성됨을 확인할 수 있다. (c)와 (d)의 비교를 통하여, a)단계에서 준비되는 유무기 복합액에 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비는 소결 후 제조되는 세라믹 과립의 직경에 영향을 끼침을 알 수 있으며, 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 높은 경우 수축률이 감소하는 경향이 있음을 확인할 수 있다.

[0203] **<실험예7> 나노 아파타이트 함량에 따른 결과 비교2**

[0204] <실험예7>에서는 미세과립코팅기의 공정조건을 <실험예6>과 상이하게 제어하여 세라믹 과립을 제작하였다. 설정된 공전조건은 주파수 1900Hz, 압력 340 내지370 mBar, 전압 1500V 이며, 직경이 200㎛ 인 노즐을 사용하였다. 도 12는 <실험예7>의 조건하에 제조된 과립의 알지네이트와 나노 아파타이트 비율별 크기비교를 나타낸다.

[0206] (a)는 Alg_HA5 샘플로, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:5의 함량비로 혼합된 유무기 복합액에서 제조된 과립을 나타낸다. (b)는 Alg_HA7 샘플로, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:7의 함량비로 혼합된 유무기 복합액에서 제조된 과립을 나타낸다. (c)는 Alg_HA9 샘플로, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:9의 함량비로 혼합된 유무기 복합액에서 제조된 과립을 나타낸다. (d)는 Alg_HA10 샘플로, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:10의 함량비로 혼합된 유무기 복합액에서 제조된 과립을 나타낸다.

[0208] (a) 내지 (d)를 참조하면, 균일한 크기의 과립이 형성됨을 확인할 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 실시 예에 따른 세라믹 과립 제조방법을 통해 크기가 유사한 다수의 과립을 용이하게 제조할 수 있다.

[0210] 한편, 도 13은 도 12에 도시된 각각의 샘플을 소결하여 제조한 세라믹 과립을 나타낸다. 도 13의 (a) 내지 (d)를 참조하면, 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 증가함에 따라 소결후 제조된 세라믹 과립의 크기가 증가하는

것을 확인할 수 있다. 특히, (a)의 Alg_HA5 샘플의 경우, 소결전 347±57 μm에서 소결후 320±42 μm로 약 92% 크기로 수축되었으며, (d)의 Alg_HA10 샘플의 경우, 소결전 480±100 μm에서 소결후 466±50 μm으로 약 97%의 크기로 수축되었다. 이는 [표 2] 및 도 5의 결과와 동일한 양상을 나타낸다. 이를 바탕으로, 유무기 복합액에 포함된 나노 아파타이트의 상대적 함량비를 조절하여, 소결후 세라믹 과립의 크기 제어가 가능함을 확인할 수 있다.

[0212] **<실험예8> 나노 아파타이트 함량에 따른 결과 비교3**

[0213] <실험예8>에서는 150 μm의 노즐을 사용하여 나노 아파타이트의 상대적 함량비를 제어하는 경우, 소결후 세라믹 과립의 크기를 비교하였다. 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비는 1:5 내지 1:10으로 설정하였다. 도 14는 <실험예8>의 결과를 나타낸 그래프이다. 도 14를 참조하면, 150μm 노즐을 사용한 경우에도 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 증가함에 따라 수축률이 감소하여 소결후 제조되는 세라믹 과립의 크기가 향상됨을 확인할 수 있다.

[0215] 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:5의 함량비로 포함된 경우에는, 세라믹 과립의 평균적인 크기가 83±12 μm 이다. 한편, 알지네이트와 나노 아파타이트가 1:10의 함량비로 포함된 경우에는, 세라믹 과립의 평균적인 크기가 132±15 μm 인 것을 확인할 수 있다.

[0217] **<실험예9> 나노 아파타이트 함량에 따른 결과 비교4**

[0218] <실험예9>에서는 150 μm 노즐을 이용하여 세라믹 과립을 제조하였으며, 나노 아파타이트의 상대적 함량비에 따른 세라믹 과립의 크기 및 형상을 FE-SEM 이미지로 나타내었다. 도 15 및 도 16은 <실험예9>의 결과를 나타낸다.

[0220] 도 15는 나노 아파타이트의 함량비별 세라믹 과립의 크기를 확인하기 위한 FE-SEM 이미지이다. (a)는 Alg_HA5 샘플, (b)는 Alg_HA7 샘플, (c)는 Alg_HA9 샘플이며 (d)는 Alg_HA10 샘플을 500배 확대하였다. (a) 내지 (b)를 참조하면, 나노 아파타이트의 함량비가 상이하여도, 세라믹 과립은 구 형상에 가까운 형태를 유지하는 것을 확인할 수 있다.

[0222] 한편, 도 16은 도 15의 각 샘플을 10000배 확대한 이미지이다. (a) 내지 (d)를 참조하면, 알지네이트의 비율이 높은 샘플이 입자간 기공을 다수 형성하는 것을 확인할 수 있다. 정리하자면, 도 16의 결과를 바탕으로 나노 아파타이트의 상대적 함량비에 따라 기공률의 제어가 가능할 것으로 확인된다.

[0224] **<실험예10> 공정조건에 따른 세라믹 과립 비교**

[0225] <실험예10>에서는 노즐크기 및 나노 아파타이트의 상대적 함량비에 따른, 소결후 세라믹 과립의 특징을 비교하였다. 도 17 및 도 18에는 <실험예10>의 결과가 도시되었다.

[0227] 도 17의 (a)와 (b)는 각각 200 μm 및 150 μm 노즐을 사용하여 제조한 세라믹 과립의 나노 아파타이트 상대적 함량비에 따른 세라믹 과립의 크기를 나타낸다. (a)와 (b)를 참조하면, 나노 아파타이트의 상대적 함량비가 증가할수록 세라믹 과립의 크기가 커짐을 확인할 수 있다. 이는, 앞서 설명한 바와 같이 a)단계에서 포함된 나노 아파타이트의 함량비가 증가함에 따라 소결후 제조되는 세라믹 과립의 수축율이 감소하는 것과 같은 양상을 나타낸다.

[0229] (c)는 (a)와 (b)의 비교를 위한 그래프이다. (c)를 참조하면, 200 μm 노즐을 사용하여 제조한 세라믹 과립이 150 μm 노즐을 사용하여 제조한 세라믹 과립보다 작은 크기를 가짐을 확인할 수 있다. 이를 통해, 노즐의 크기와 나노 아파타이트의 상대적 함량비를 증가시켜 소결된 세라믹 과립의 크기를 향상시킴을 확인하였다.

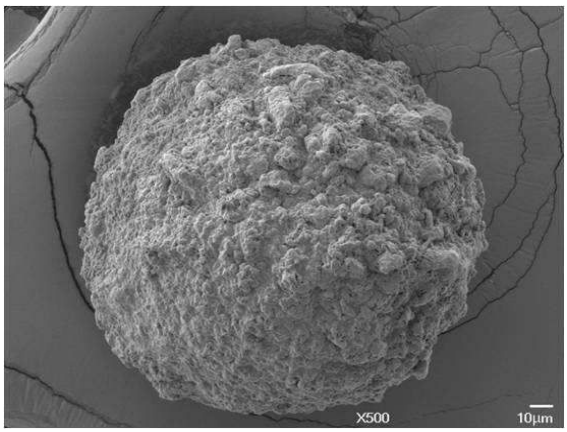
[0231] 한편, 도 18은 각각 200 μm 및 150 μm 노즐을 사용하여 제조한 세라믹 과립의 나노 아파타이트 상대적 함량비에 따른 세라믹 과립의 조성을 나타낸다. 두 그래프 모두, 상단에 위치한 그래프가 나노 아파타이트를 높은 함량비를 포함한 샘플을 나타내며, 최하단은 Alg 샘플, 이후 Alg_HA5, Alg_HA7, Alg_HA9, 및 Alg_HA10 샘플을 나타낸다.

[0233] 특히, 도 18(a) 및 (b)를 참조하면 (a)의 200μm 과 (b)의 150μm 노즐 모두에서 알지네이트와 나노 아파타이트의 함량비가 1:5 내지 1:10인 영역에서는 나노 아파타이트 상대적 함량비에 따른 결정상에 큰 변화가 확인되지 않았다. 즉, 노즐크기에 따른 조성변화가 확인되지 않음을 알 수 있다. 이를 통해, 해당 영역에서는 노즐의 크기와 나노 아파타이트 상대적 함량비에 따른 과립의 크기제어만 가능하며, 조성에는 큰 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있다.

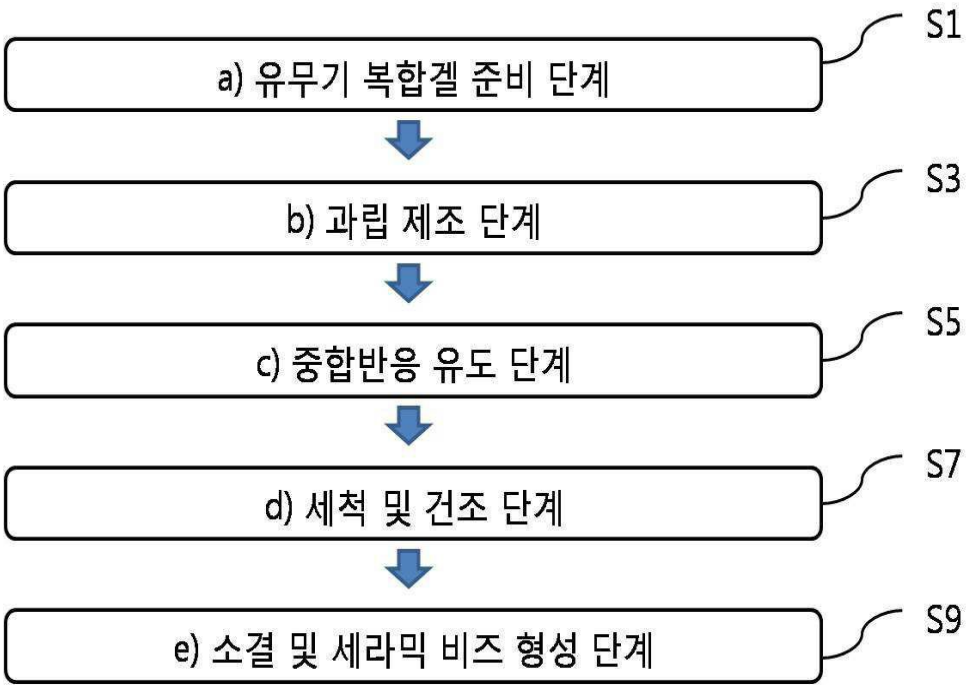
[0235] 이상에서 대표적인 실시 예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명하였으나, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 상술한 실시 예에 대하여 본 발명의 범주에서 벗어나지 않는 한도 내에서 다양한 변형이 가능함을 이해할 것이다. 그러므로 본 발명의 권리 범위는 설명한 실시 예에 국한되어 정해져서는 안 되며, 후술하는 특허청구범위뿐만 아니라 특허청구범위와 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태에 의하여 정해져야 한다.

도면

도면1



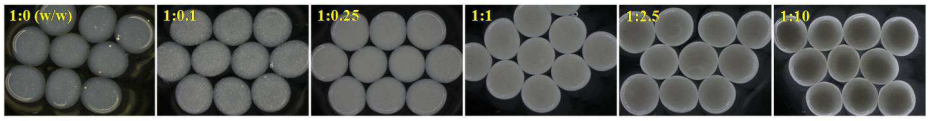
도면2



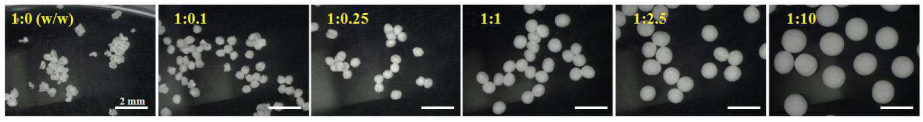
도면3



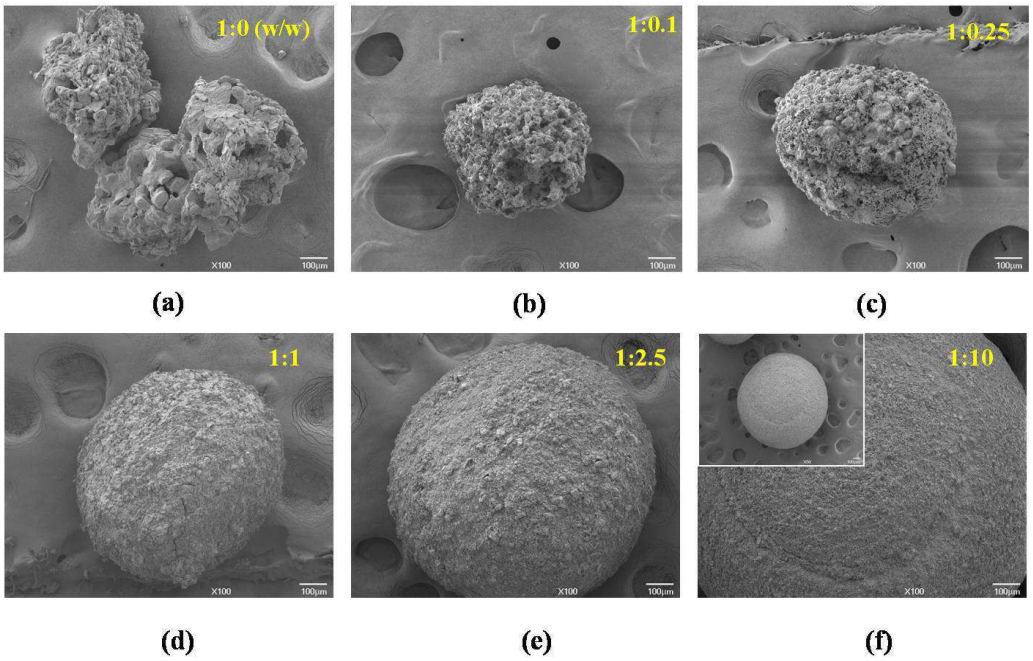
도면4


1:0 (w/w)
1:0.1
1:0.25
1:1
1:2.5
1:10
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)

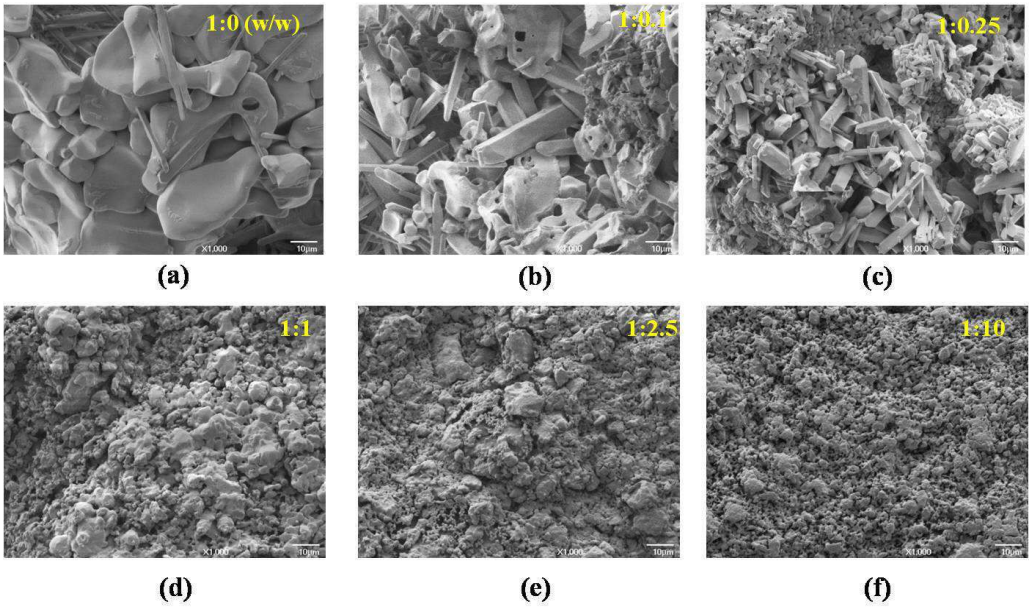
도면5


1:0 (w/w)
2 mm
1:0.1
1:0.25
1:1
1:2.5
1:10
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)

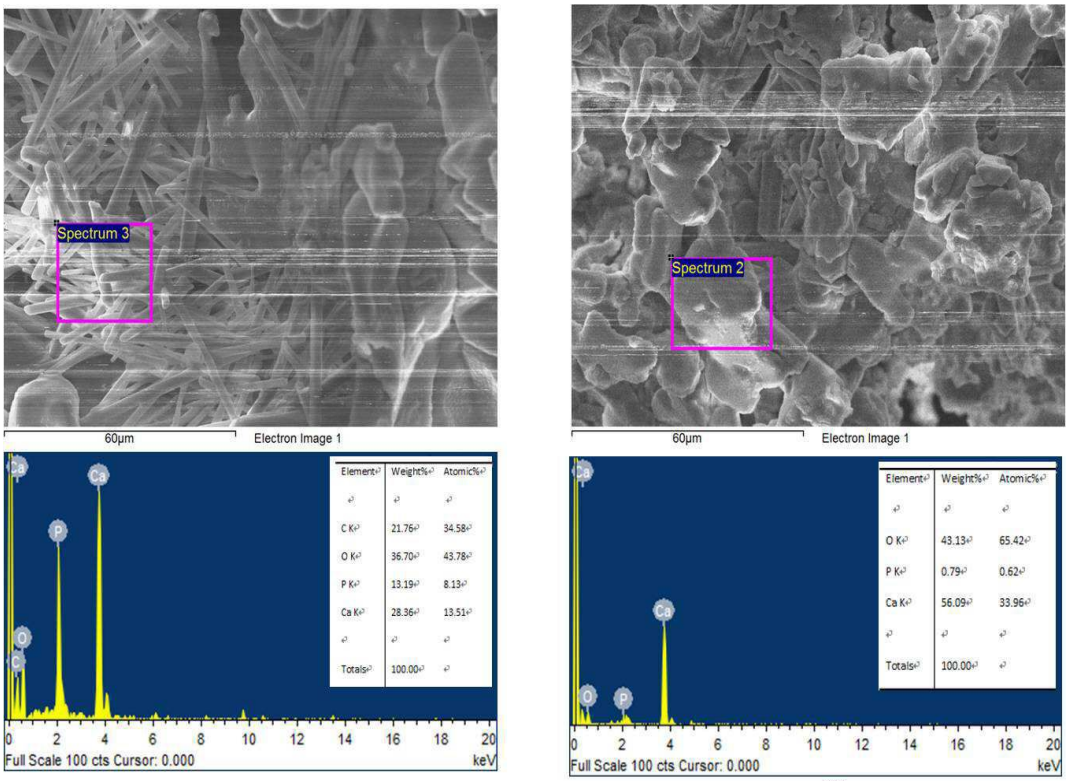
도면6


1:0 (w/w)
1:0.1
1:0.25
(a)
(b)
(c)
1:1
1:2.5
1:10
(d)
(e)
(f)

도면7

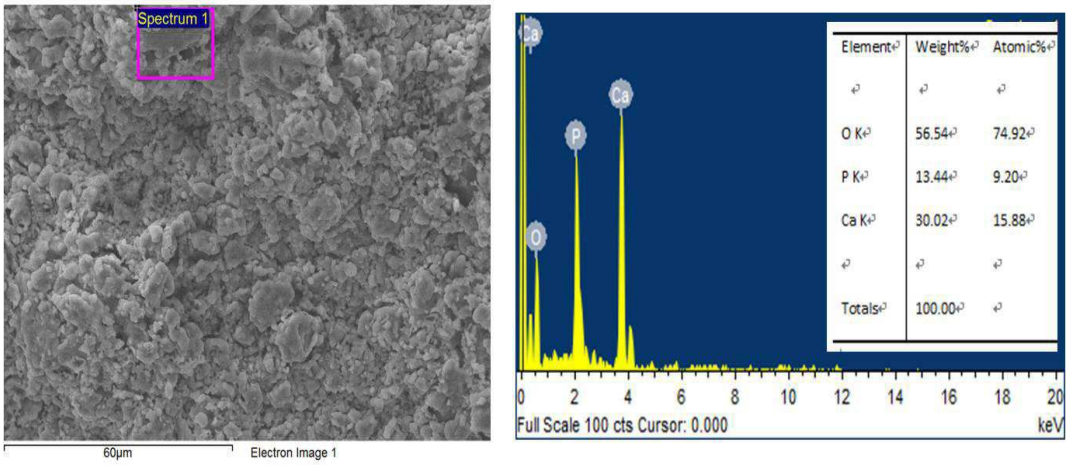

1:0 (w/w)
1:0.1
1:0.25
(a)
(b)
(c)
1:1
1:2.5
1:10
(d)
(e)
(f)

도면8

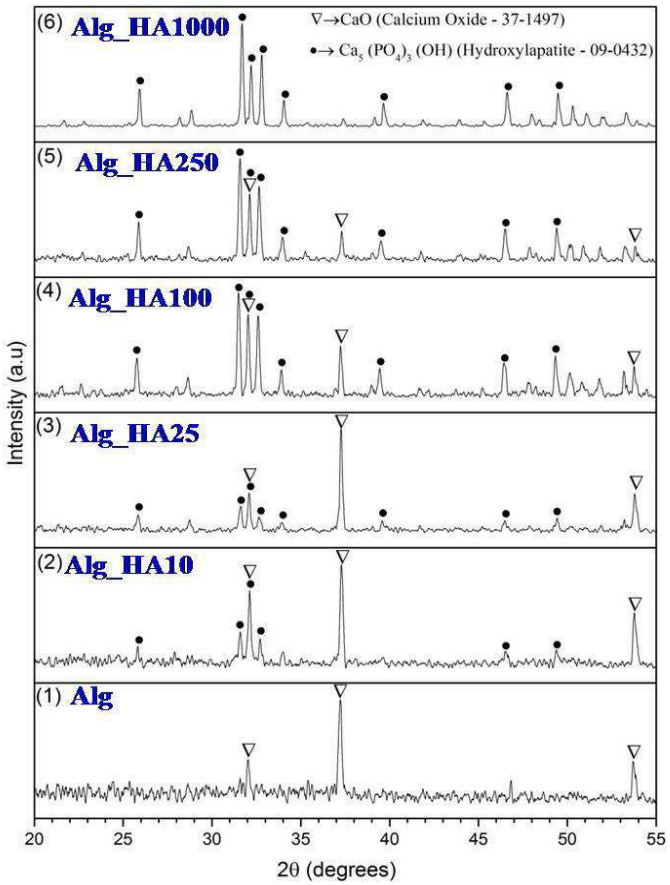

Spectrum 3
60μm
Electron Image 1
Element Weight% Atomic%
C K 21.76 34.58
O K 36.70 43.78
P K 13.19 8.13
Ca K 28.36 13.51
Totals 100.00
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
Full Scale 100 cts Cursor: 0.000
keV
Spectrum 2
60μm
Electron Image 1
Element Weight% Atomic%
O K 43.13 65.42
P K 0.79 0.62
Ca K 56.09 33.96
Totals 100.00
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
Full Scale 100 cts Cursor: 0.000
keV

(a) (b)

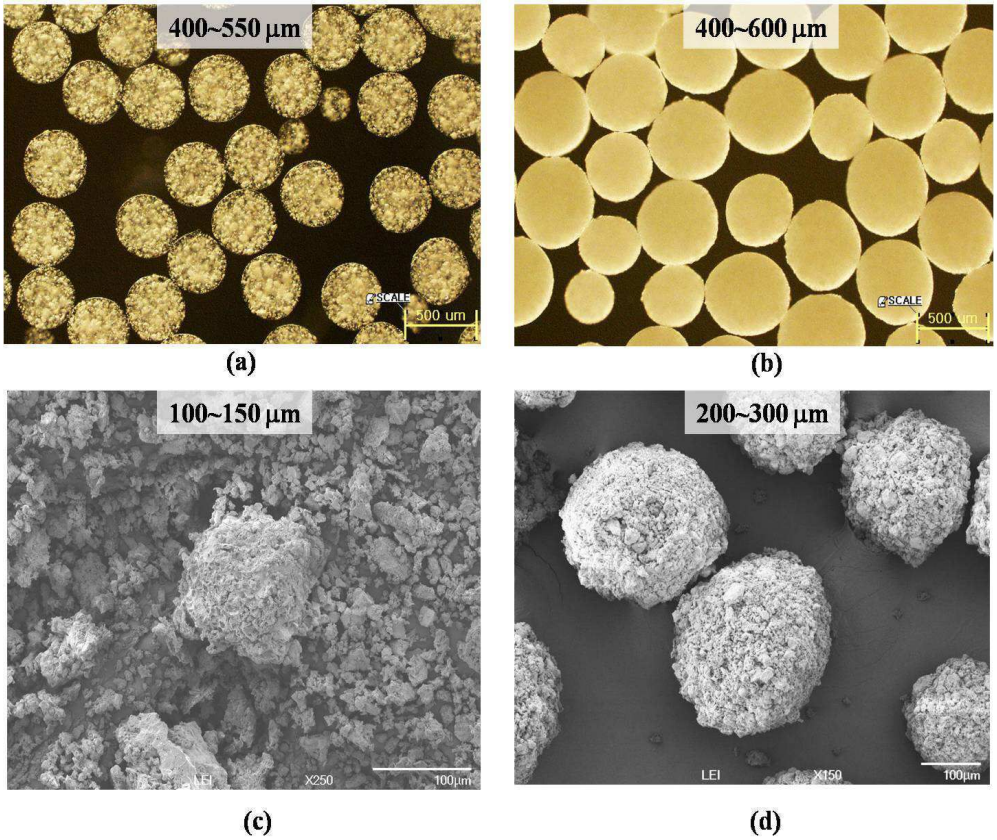
도면9


Spectrum 1
60μm
Electron Image 1
Element Weight% Atomic%
O K 56.54 74.92
P K 13.44 9.20
Ca K 30.02 15.88
Totals 100.00
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
Full Scale 100 cts Cursor: 0.000
keV

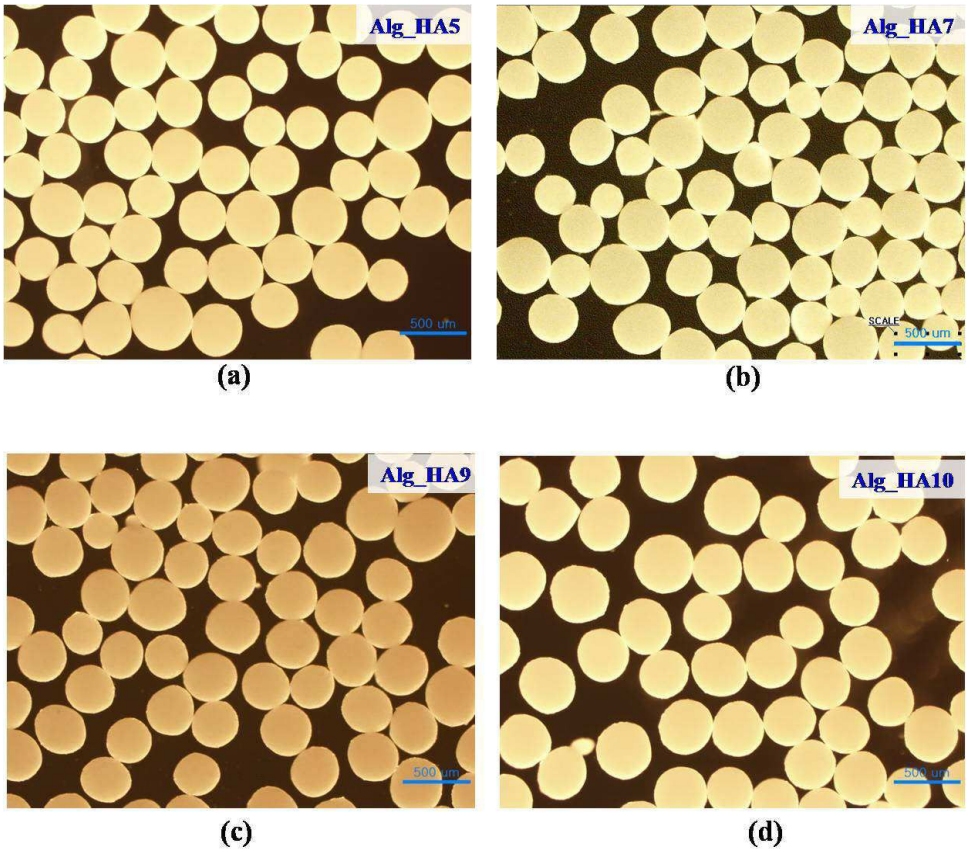
도면10


(6) Alg_HA1000
∇→CaO (Calcium Oxide - 37-1497)
•→ Ca5 (PO4)3 (OH) (Hydroxylapatite - 09-0432)
(5) Alg_HA250
(4) Alg_HA100
(3) Alg_HA25
(2)Alg_HA10
(1) Alg
Intensity (a.u)
20
25
30
35
40
45
50
55
2θ (degrees)

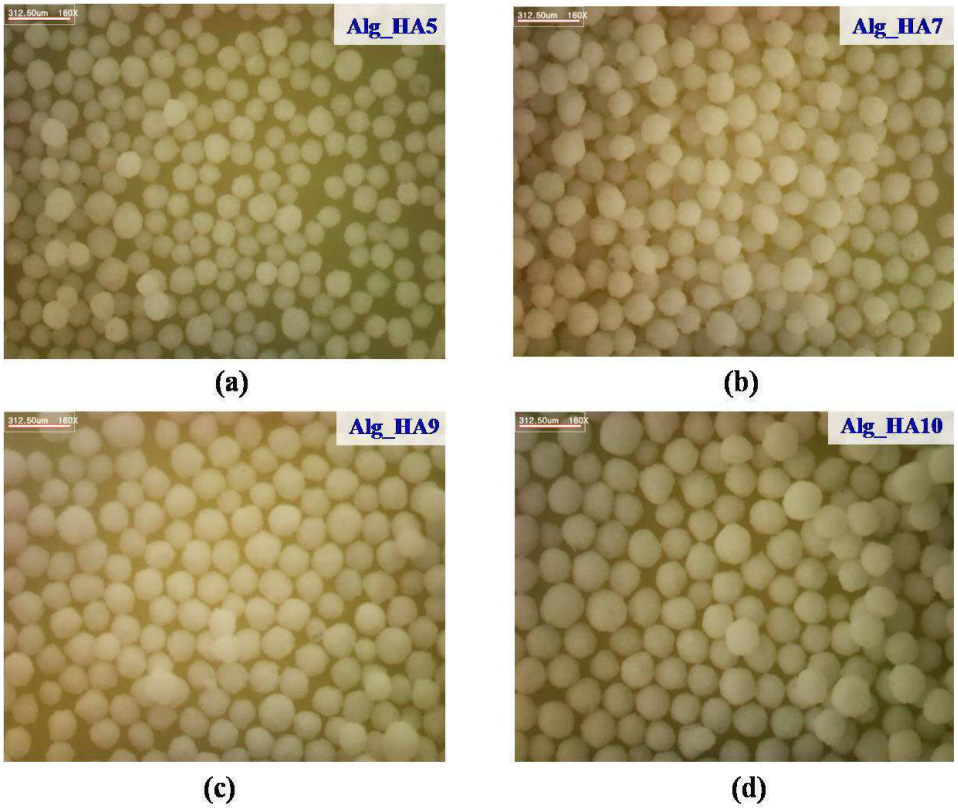
도면11


400~550 μm
SCALE
500 um
(a)
400~600 μm
SCALE
500 um
(b)
100~150 μm
LEI
X250
100μm
(c)
200~300 μm
LEI
X150
100μm
(d)

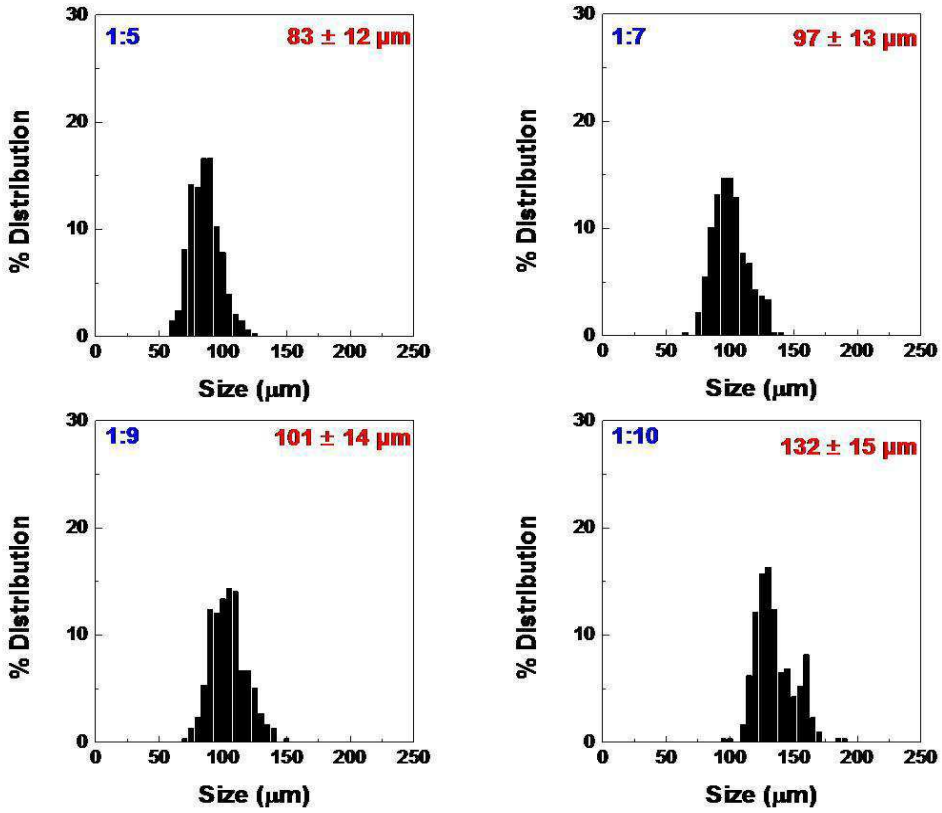
도면12


Alg_HA5
500 um
(a)
Alg_HA7
SCALE
500 um
(b)
Alg_HA9
500 um
(c)
Alg_HA10
500 um
(d)

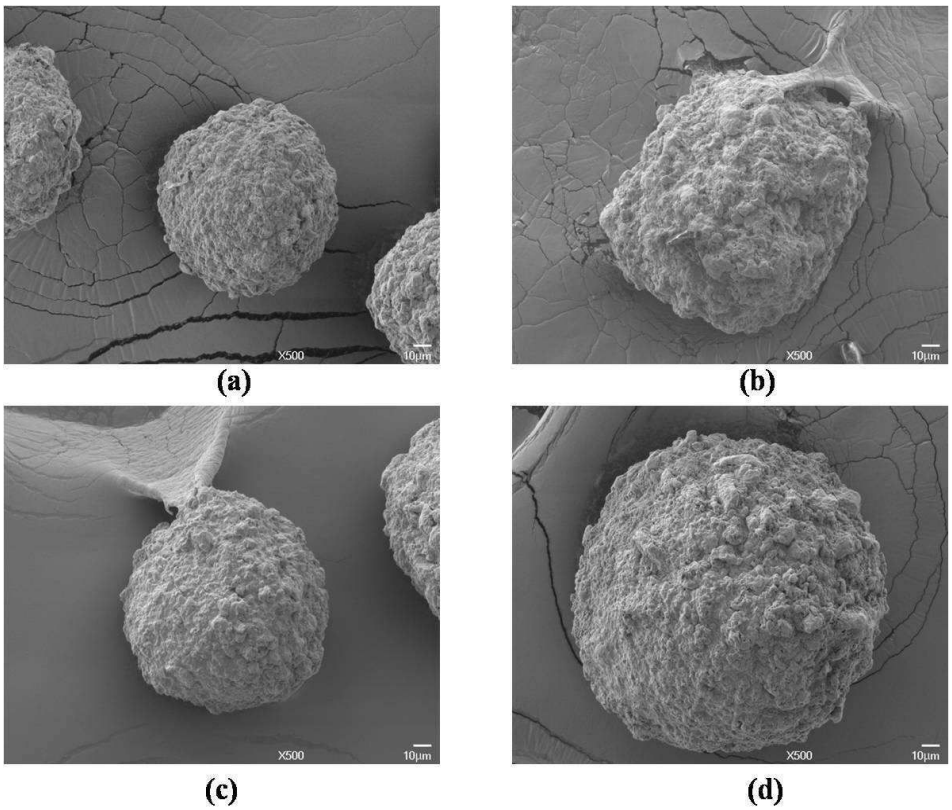
도면13


Alg_HA5
(a)
Alg_HA7
(b)
Alg_HA9
(c)
Alg_HA10
(d)

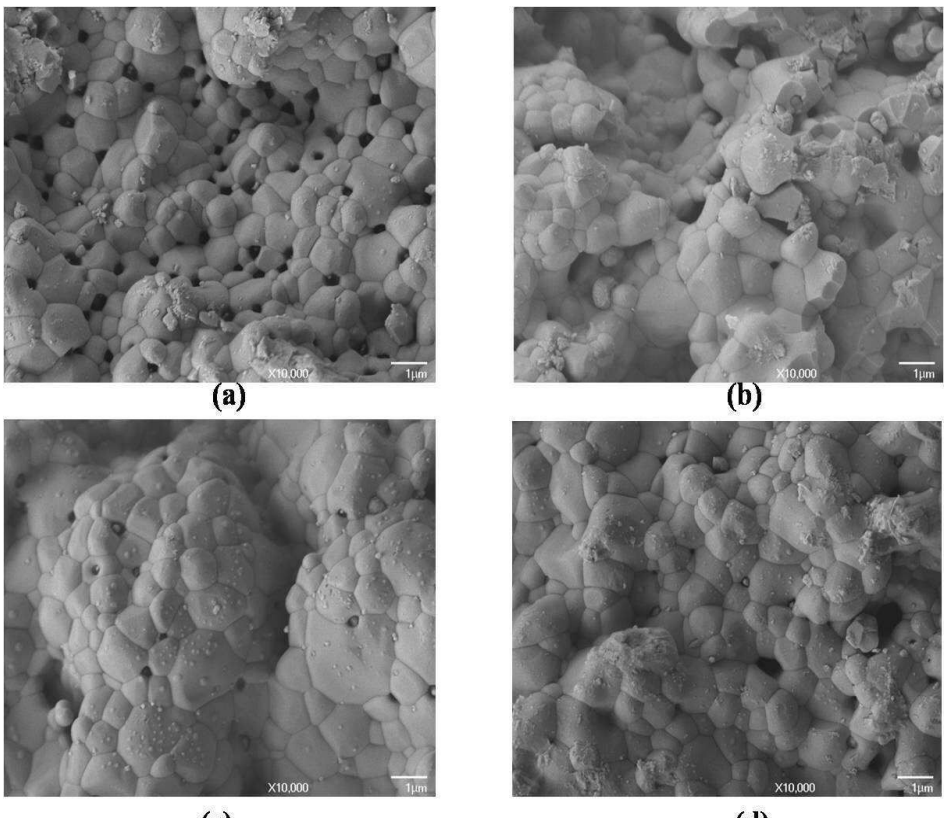
도면14


1:5
83 ± 12 μm
1:7
97 ± 13 μm
1:9
101 ± 14 μm
1:10
132 ± 15 μm
% Distribution
Size (μm)
0
10
20
30
50
100
150
200
250

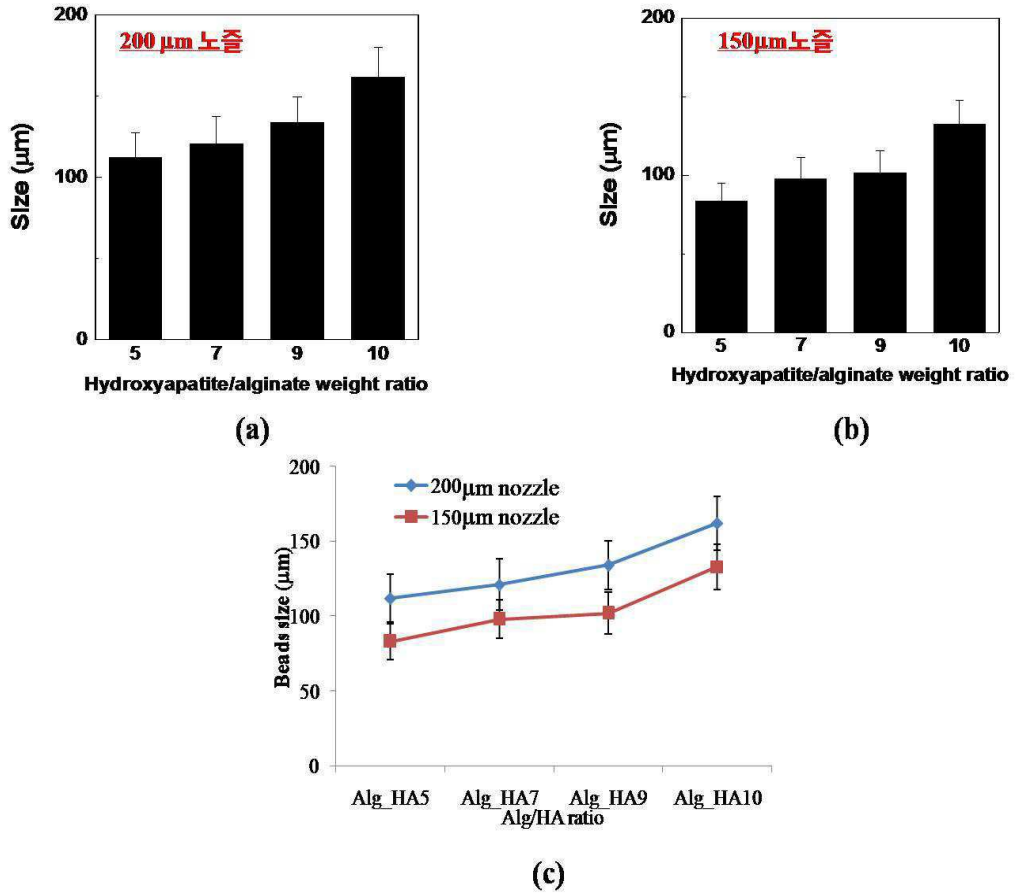
도면15


X500
10μm
(a)
X500
10μm
(b)
X500
10μm
(c)
X500
10μm
(d)

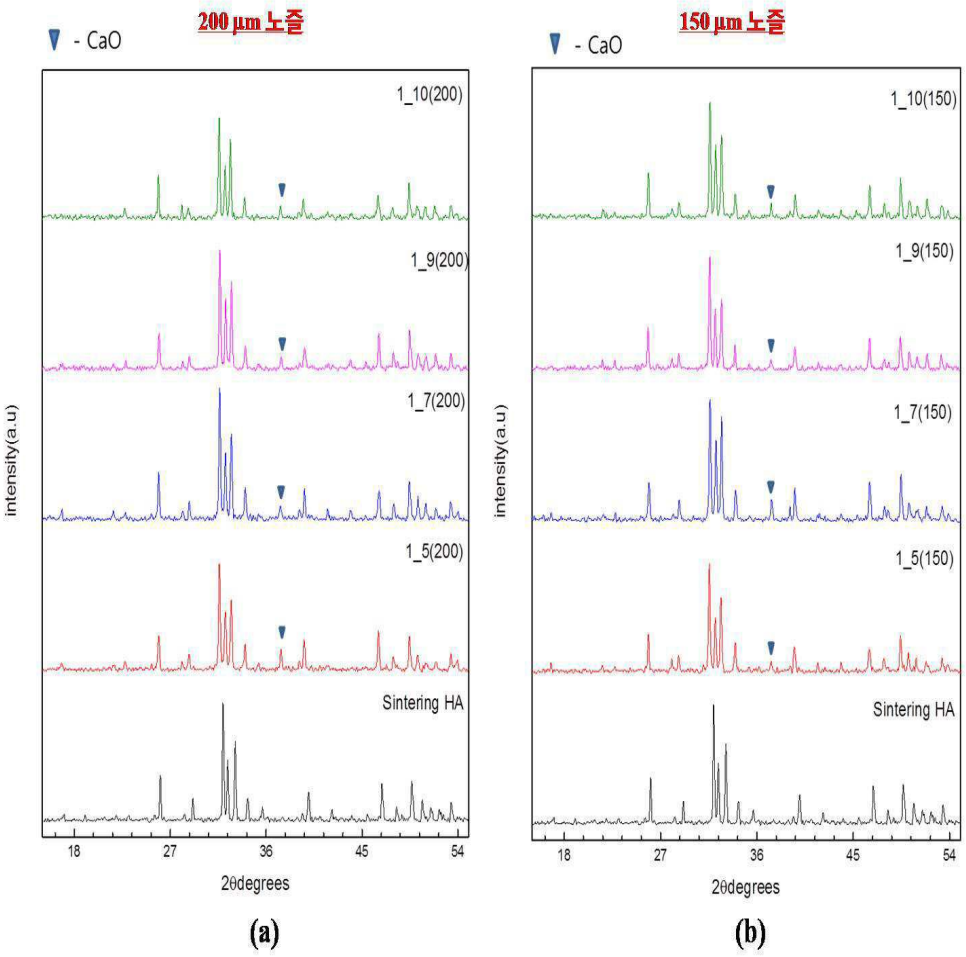
도면16


X10,000
1μm
(a)
X10,000
1μm
(b)
X10,000
1μm
(c)
X10,000
1μm
(d)

도면17


200 μm 노즐
Size (μm)
200
100
0
5
7
9
10
Hydroxyapatite/alginate weight ratio
(a)
150μm노즐
Size (μm)
200
100
0
5
7
9
10
Hydroxyapatite/alginate weight ratio
(b)
200μm nozzle
150μm nozzle
Beads size (μm)
200
150
100
50
0
Alg_HA5
Alg_HA7
Alg_HA9
Alg_HA10
Alg/HA ratio
(c)

도면18


200 μm 노즐
- CaO
1_10(200)
1_9(200)
1_7(200)
1_5(200)
Sintering HA
intensity(a.u)
18
27
36
45
54
2θdegrees
(a)
150 μm 노즐
- CaO
1_10(150)
1_9(150)
1_7(150)
1_5(150)
Sintering HA
intensity(a.u)
18
27
36
45
54
2θdegrees
(b)