(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0067984
(43) 공개일자 2021년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C01B 25/32 (2006.01) *A61F 2/28* (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C01B 25/32 (2013.01)
A61F 2/28 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0044798(분할)
(22) 출원일자 2021년04월06일
심사청구일자 2021년04월06일
(62) 원출원 특허 10-2019-0156714
원출원일자 2019년11월29일
심사청구일자 2019년11월29일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
이재범
경기도 화성시 동탄순환대로21길 54 동탄2신도시 센트럴푸르지오 1331동 204호
정기재
부산광역시 북구 금곡대로 268 화명동대림타운 408동 1004호
왕채봉
대전광역시 유성구 문화원로14번길 39-2, 304호(장대동, 우진빌라)
(74) 대리인
원대규

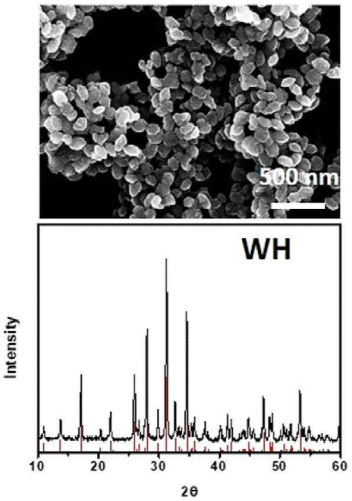
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **휘트록카이트의 제조방법 및 이에 따라 제조된 휘트록카이트**

(57) 요 약

본 발명은 휘트록카이트의 제조방법 및 이에 따라 제조된 휘트록카이트에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트의 제조방법은 칼슘(Ca) 이온 공급물질을 포함하는 제1 용액, 마그네슘(Mg) 이온 공급 물질을 포함하는 제2 용액 및 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제3 용액을 혼합하는 전구체 용액 제조단계; 상기 전구체 용액을 열처리 하는 열처리 단계; 및 상기 열처리 단계 이후에 상기 용액에 생성된 침전물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61L 27/12 (2013.01)
A61F 2002/2835 (2013.01)
A61F 2310/00293 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

칼슘(Ca) 이온 공급물질을 포함하는 제1 용액, 마그네슘(Mg) 이온 공급 물질을 포함하는 제2 용액 및 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제3 용액을 혼합하는 전구체 용액 제조단계;

상기 전구체 용액을 열처리 하는 열처리 단계; 및

상기 열처리 단계 이후에 상기 용액에 생성된 침전물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 칼슘 이온 공급물질은 하이포아염소산칼슘(calcium hypochlorite), 과염소산칼슘(calcium perchlorate), 브로민화 칼슘(calcium bromide), 아이오딘화 칼슘(Calcium iodide), 질산칼슘(calcium nitrate), 염화칼슘(Calcium chloride) 아세트산칼슘(calcium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것인

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 마그네슘 이온 공급물질은 과염소산마그네슘(magnesium perchlorate), 브로민화마그네슘(magnesium bromide), 염화 마그네슘(magnesium chloride), 황화마그네슘(magnesium sulfide), 질산마그네슘(magnesium nitrate), 아세트산마그네슘(magnesium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것인

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 인산 공급물질은 인산칼슘(calcium phosphate), 메타인산칼슘(calcium metaphosphate), 인산칼륨(potassium phosphate), 인산이수소칼륨(Potassium dihydrogen phosphate), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 인산수소이나트륨(sodium hydrogen phosphate), 인산마그네슘(magnesium phosphate), 인산수소마그네슘(magnesium hydrogenphosphate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 더 포함하는 것인

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 5

제 4항에 있어서,

전구체 용액 제조단계는 제1 용액 및 제2 용액을 혼합하여 혼합용액을 제조한 후 상기 혼합용액에 제3 용액을 혼합하는 것인

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 6

제 4항에 있어서,

전구체 용액 제조단계는 제1 용액; 제2 용액 및 제3 용액을 동시에 혼합하는 것인

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 7

제 4항에 있어서,

칼슘이온 공급물질과 마그네슘 이온 공급물질의 혼합비율은 Ca^{2+} : Mg^{2+}의 몰비가 10 : 1 내지 1 : 4인 것인

휘트록카이트의 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 휘트록카이트의 제조방법으로 제조된 휘트록카이트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 휘트록카이트의 제조방법 및 이에 따라 제조된 휘트록카이트에 관한 것이다. 보다 상세하게는 휘트록카이트의 생산 효율을 높여 상기 휘트록카이트를 대량으로 제조할 수 있는 휘트록카이트의 제조방법과 상기 제조방법에 따라 제조된 휘트록카이트를 제공하기 위한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 골 이식 수술에서 자가 골을 이식하는 방법이 사용되는 경우가 보통이다. 그러나, 이와 같은 자가 골 이식방법은 공여부위의 통증, 감염, 혈종, 골절 등과 같은 합병증이 동반될 수 있다는 문제가 있다. 특히, 자가 골 이식을 진행하는데 필요한 만큼의 충분한 양의 이식골은 구하기 어렵다는 단점이 있다(Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, Brislin BT, Leland JM, Hilibrand AS, et al. Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. Spine. 2003;28(2):134-9). 한편, 자가골 단점을 보완하기 위해 동종골 및 이종골이 개발 되었으나, 자가골에 비해 골형성 능력이 낮아서 자가골에 필적하기 어렵다. 또한 교차 감염이나 항원-항체 반응을 완전히 배제 할 수는 없다는 문제가 있다.

[0003] 이러한 단점들을 극복 하고자 인공 골의 개발 및 연구가 많이 진행되어 왔으며, 그 중에서도 수산화인회석(hydroxyapatite: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), 이하, 'HAP'이라 한다.) 및 삼인산칼슘(beta tricalcium phopshate: $Ca_3(PO_4)_2$, 이하, 'β-TCP'이라 한다.)과 같은 합성 생체활성 세라믹은 우수한 생체적합성과 골 전도 능력을 보여주어 이미 골 이식 대체 재료로 임상에서 널리 사용되고 있다. 또한 상술한 HAP과 β-TCP를 혼합한 이상인산칼슘(biphasic calcium phosphate, BCP)은 우수한 생체친화성과 골전도성, 그리고 생분해성을 가지고 있어 현재까지 광범위하게 연구 및 보고되고 있다.(Bagambisa FB, Joos U, Schilli W. Mechanism and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. J Biomed Mater Res 1993;27:1047-1055. Bagambisa FB, Joos U, Schilli W. Mechanism and structure of the bond between bone and hydroxyapatite ceramics. J Biomed Mater Res 1993;27:1047-1055.)

[0004] 위와 같이 다공구조를 가진 세라믹은 치밀한 형태에 비해 생체 내에 이식하였을 때 혈류와의 접촉면이 넓고 신생 혈관과 주위 골 조직이 쉽게 자라 들어와 유합률을 향상시킬 수 있다.(Chang B-S, Hong K-S, Youn H-J, Ryu H-S, Chung S-S, Park K-W. Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations. Biomaterials. 2000;21(12):1291-8.)

[0005] HAP는 생체 내에서 뼈의 60 내지 70%를 차지하며 생체 내의 뼈를 3차원적인 자가 조립식 정렬을 통해 구성하는 주요 무기물로, 생체 적합성이 우수하고 자연골과 직접적인 결합이 가능하기 때문에 생체 외에서 인공적으로 합성하여 골 이식 재료로 사용된다.(Lee JH, Hwang CJ, Song BW, Koo KH, Chang BS, Lee CK. A prospective consecutive study of instrumented posterolateral lumbar fusion using synthetic hydroxyapatite (Bongros-HA) as a bone graft extender. Journal of biomedical materials research Part A. 2009;90(3):804-10.)

[0006] 하지만 골 이식의 목적은 이식재가 궁극적으로는 자기 뼈로 대체되는 것인데, 외부에서 합성한 HAP인 경우에는 생체 내에서 거의 분해되지 않고 잔존하여 자가 골로 완전히 대체되는 것을 방해하는 단점이 있다.

[0007] 반면에 β-TCP는 비록 HAP만큼 생체 적합성이 우수한 편은 아니지만 생체 내에서 분해가 잘 되는 물질로 알려져 있어서 생체 내에 이식할 경우 점차 분해되어 재생되는 뼈로 대체 되지만, 너무 빨리 흡수되어 자연 골이 충분히 재생될 때까지 지탱해주지 못한다.(Lim JY, Donahue HJ. Cell sensing and response to micro- and nanostructured surfaces produced by chemical and topographic patterning. Tissue engineering. 2007;13(8):1879-91.)

[0008] 한편, 생체 내의 뼈와 치아에는 주요 성분인 HAP 외에도 휘트록카이트(whitlockite: $Ca_{18}Mg_2(HPO_4)_2(PO_4)_{12}$, 이하 'WH'라 한다.)라는 마그네슘이 칼슘을 소량 치환한 칼슘 포스페이트 화합물이 존재한다. WH는 뼈와 연골, 담석이나 충치가 생긴 치아, 치석, 결핵조직, 척추 추간판, 대동맥, 아직 돌출되지 않은 치아 등 인체내의 여러 조직에서 발견된 바 있으며 인체 내의 정상 및 병적 조직에 널리 분포되어 있다.

[0009] 1941년 광물학자 Whitlock가 X-ray diffraction을 이용하여 인회암(phosphate rocks) 속에서 TCP를 발견한 것을 기념하고자, Frondel은 TCP를 Whitlockite라 이름 지었다. 비록 당시 Whitlock이 발견한 결정체는 실제로 Mg^{2+}이 Ca^{2+}을 소량 치환한 물질 이였지만 이 명칭은 아직까지 사용되고 있다.

[0010] 이러한 whitlockite는 그 구조나 조성상 뼈 또는 치아에 적합한 재료로 알려져 있다. 또한 WH의 Ca/P의 비율은 약 1.43:1인데, HAP의 조성비인 1.67:1보다 β-TCP의 조성비인 1.5:1에 더 가까운 조성을 가지고 있어 WH는 HAP보다 β-TCP와 더 유사한 성질을 가지고 있다고 할 수 있다. 또한 whitlockite와 HAP이 일정한 함량으로 사용되는 경우 인체의 골 또는 치아 조직을 수복하는 등의 용도로 사용하는데 보다 적합할 수 있다.

[0011] 그럼에도 불구하고 WH는 그 활용 정도가 미미하였는데, 이는 종래의 기술에서 WH를 여러 가지 방법으로 합성하는 실험이 진행되어 왔지만, 이를 높은 순도로 얻는데 상당한 어려움이 있었다. 또한 고순도의 WH를 얻을 수 있도록 하는 종래의 방법에 따라 WH에 대한 합성을 진행하면, 실제 나타나는 생산 수율이 상당히 낮다는 문제를 가진다. 따라서 종래의 방법에 따라 공정에 대한 스케일 업을 통하여 대량 생산을 통해 WH를 제조할 수 없다는 문제가 있다.

[0012] 나아가, 일정한 경우 상기 WH를 제조하는 경우 일정량의 HAP 동시에 생산되는데 이를 일정한 범위로 조절할 수가 없었다. 따라서 WH 및 HAP을 혼합한 인공 골을 사용하는 경우, 골 또는 치아에 적용하기 위한 적절한 함량을 가지는 WH 및 HAP의 혼합물을 얻는 것이 불가능하고, 제조된 WH와 HAP을 일정한 범위로 혼합하여 사용할 수 밖에 없다는 문제가 있다.

[0013] 선행기술 1(KR 10-2014-0020605 A)은 고온의 열처리 공정 및 세척 공정 없이 휘트록카이트를 제조할 수 있고, 공정단순화 및 나노 크기의 고순도 휘트록카이트 분말을 대량을 생산방법을 개시하고 있다. 다만, 선행기술 1은 고정의 단순화를 진행한 점에 다른 선행기술에 비하여 의의가 있으나, 랩 단위의 소규모 공정을 범어 실제 선행기술 1에 제시된 실시예에 따라 공정을 스케일 업 하는 경우 고순도의 나노입자를 수득하기 어렵다는 문제를 가진다. 즉, 종래 기술에 있어 고순도의 휘트록카이트를 수득하는 공정이 복잡하고, 그러한 복잡한 공정에 불구하고 수득되는 휘트록카이트의 양이 매우 제한적이었다. 따라서 위 선행기술 1은, 다른 종래 기술에 비하여 상대적으로 공정이 간단하다는 장점으로 대량 생산의 가능성을 언급한 것으로 보이다. 그러나 위 선행기술 1에 대하여 공정의 스케일 업을 적용하는 경우 고순도의 나노입자를 만들 수 없다. 그러므로 선행기술 1에 의하는 경우에도 산업적으로 의미가 있는 정도의 대량생산이 불가능하다는 한계를 가진다.

[0014] 선행기술 2(KR 10-2014-0020605 A)는 구강용 조성물을 제시하면서, $Ca_{20-y}X_y(HPO_4)_2(PO_4)_{12}$의 화학식을 가지는 휘트록카이트를 개시하고 있다. 그러면서 휘트록카이트를 제조하는 구체적인 예시로는 선행기술 1과 마찬가지로 칼슘 이온 공급 물질이 수산화 칼슘(Ca(OH)2), 양이온(X) 공급 물질이 수산화 마그네슘(Mg(OH)2), 인산 공급 물질이 인산(H_3PO_4)인 경우와 칼슘 이온 공급 물질이 칼슘 나이트레이트($Ca(NO_3)_2$)이고, 양이온 공급 물질이 마그네슘 나이트레이트($Mg(NO_3)_2$)이며 인산 공급 물질이 인산 인산(H_3PO_4)인 경우를 개시하고 있다. 그러나 위 예시에 의하는 경우 랩 단위에서 소량의 휘트록카이트를 생성하는 것은 가능하지만, 공정을 스케일 업 시켜 대량 생산 공정으로 적용하는 경우 랩 단위의 실험과 달리 휘트록카이트가 생성되지 않는다는 문제를 가진다.

[0015] 선행기술 3(JP 4522549 B1)은 휘트록카이트의 제조방법을 개시하면서, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘과 함께, 인산수소칼슘($CaHPO_4$)을 혼합하는 구성을 제시하고 있다. 그러나 위 선행기술 3에 의하는 경우 제조된 휘트록카이트의 순도 및 결정질의 형태가 불리할 뿐만 아니라, 소량 생산에 의하는 경우에만 활용되고 공정에 대한 스케일 업을 적용하여 대량생산으로 합성하는 경우 랩 단위의 실험과 달리 휘트록카이트가 생성되지 않는다는 문제

를 가진다.

선행기술문헌

특허문헌

[0016] (특허문헌 0001) KR 10-2014-0020605 A

(특허문헌 0002) KR 10-2014-0020605 A

(특허문헌 0003) JP 4522549 B1

(특허문헌 0004) KR 10-2016-0080512 A

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 본 발명의 목적은 공정을 단순화 하면서도 고순도의 휘트록카이트를 제조할 수 있는 휘트록카이트를 제조하는 방법을 제공하기 위한 것이다.

[0018] 본 발명의 목적은 스케일 업 공정에 적용될 수 있는 것으로서, 산업적으로 의미 있는 정도의 대량 생산에 적용할 수 있는 휘트록카이트를 제조하는 방법을 제공하기 위한 것이다.

[0019] 본 발명의 다른 목적은 휘트록카이트와 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite, HAP)의 혼합률을 제어할 수 있는 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트의 혼합물의 생성방법을 제조하기 위한 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 목적은 상기 휘트록카이트 또는 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트의 혼합물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0021] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트의 제조방법은 칼슘(Ca) 이온 공급물질을 포함하는 제1 용액, 마그네슘(Mg) 이온 공급 물질을 포함하는 제2 용액 및 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제3 용액을 혼합하는 전구체 용액 제조단계; 상기 전구체 용액을 열처리 하는 열처리 단계; 및 상기 열처리 단계 이후에 상기 용액에 생성된 침전물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 것이다.

[0022] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 상기 칼슘 이온 공급물질은 하이포아염소산칼슘(calcium hypochlorite), 과염소산칼슘(calcium perchlorate), 브로민화 칼슘(calcium bromide), 아이오딘화 칼슘(Calcium iodide), 질산칼슘(calcium nitrate), 염화칼슘(Calcium chloride) 아세트산칼슘(calcium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0023] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 상기 마그네슘 이온 공급물질은 과염소산마그네슘(magnesium perchlorate), 브로민화마그네슘(magnesium bromide), 염화 마그네슘(magnesium chloride), 황화마그네슘(magnesium sulfide), 질산마그네슘(magnesium nitrate), 아세트산마그네슘(magnesium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0024] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 상기 인산 공급물질은 인산칼슘(calcium phosphate), 메타인산칼슘(calcium metaphosphate), 인산칼륨(potassium phosphate), 인산이수소칼륨(Potassium dihydrogen phosphate), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 인산수소이나트륨(sodium hydrogen phosphate), 인산마그네슘(magnesium phosphate), 인산수소마그네슘(magnesium hydrogenphosphate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0025] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액 및 제2 용액을 혼합하여 혼합용액을 제조한 후 상기 혼합용액에 제3 용액을 혼합하는 것일 수 있다.

[0026] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액; 제2 용액 및 제3 용액을 동시에 혼합하는 것일 수 있다.

[0027] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 칼슘이온 공급물질과 마그네슘 이온 공급물질의 혼합비율은 Ca^{2+} : Mg^{2+}의 몰비가 10 : 1 내지 1 : 4인 것일 수 있다.

[0028] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법은 칼슘(Ca) 이온 공급물질을 포함하는 제1 용액, 마그네슘(Mg) 이온 공급 물질을 포함하는 제2 용액 및 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제3 용액을 혼합하는 전구체 용액 제조단계; 상기 전구체 용액에 제3 용액 이외의 다른 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제4 용액을 혼합하는 단계; 상기 전구체 용액을 열처리 하는 열처리 단계; 및 상기 열처리 단계 이후에 상기 용액에 생성된 침전물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0029] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 휘트록카이트는 상기 휘트록카이트의 제조방법으로 제조된 것일 수 있다.

[0030] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체는 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법으로 제조된 것일 수 있다.

[0032] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[0033] 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트의 제조방법은 칼슘(Ca) 이온 공급물질을 포함하는 제1 용액, 마그네슘(Mg) 이온 공급 물질을 포함하는 제2 용액 및 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제3 용액을 혼합하는 전구체 용액 제조단계; 상기 전구체 용액을 열처리 하는 열처리 단계; 및 상기 열처리 단계 이후에 상기 용액에 생성된 침전물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 것이다.

[0034] 본 발명에서 말하는 휘트록카이트는 휘트록카이트 나노결정(whitolocite nanocrystals)를 포함한다. 또한 본 발명에서 말하는 휘트록카이트는 구, 막대, 판, 다각형, 쌀알 및 큐빅으로 이루어진 군에서 선택된 어느 한 종 이상의 형상을 가지는 것일 수 있다.

[0035] 상기 용액의 용매는 물, 유기용매, 산-염기 무기용매 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다. 바람직하게 상기 용매는 물, 올레산, 메탄올, 에탄올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0036] 바람직하게, 상기 전구체 용액 제조단계에 있어서 상기 제1 내지 제3 용액을 한번에 혼합하는 경우 각 용액의 용매는 물 100 중량부에 대하여 올레산이 0.001 내지 1 중량부로 혼합된 혼합용매를 사용할 수 있다. 상기 혼합용매에 의하는 경우 상기 각 용액을 한번에 혼합하면서 휘트록카이트가 생성되게 할 수 있기 때문에 공정 단순화에 상당히 유리할 수 있다. 특히 공정을 대형화시킨 스케일 업 공정에서도 안정적인 생산 수율이 유지되게 할 수 있게 한다.

[0037] 상기 열처리 단계는 휘트록카이트가 합성되면서 높은 순도와 함께 안정적인 나노입자를 생성 및 유지되는데 중요한 역할을 한다. 한편, 종래의 기술은 상대적으로 고온에서 열처리를 진행하는 방법을 사용한다. 그러나 상대적인 고온의 열처리를 진행하는 방법은 랩단위의 소규모 공정에서는 휘트록카이트가 형성 및 유지되는데 별다른 문제가 없지만, 스케일 업 된 공정으로 진행하는 경우 소규모로 생산을 진행하는 경우와 달리 휘트록카이트가 생성되지 않거나, 결정질이 크게 저하되거나 입자가 커지면서 하이드록시아파타이트 등 다른 결정이 형성되는 등의 문제가 발생하게 된다. 이는 스케일 업 된 공정에서는 열분산, 용액의 혼합, 원료 용액의 이송 등에 있어 큰 차이를 유발하기 때문이다. 따라서 열처리 공정은 그 열처리 온도가 낮을수록 대형 공정에서도 소규모 공정과 동일한 품질 및 수율을 나타나게 할 수 있다.

[0038] 상기 열처리 단계는 30 내지 150℃로 열처리 되는 것일 수 있다. 바람직하게 상기 열처리 단계는 50 내지 90℃로 열처리 된 것일 수 있다. 본 발명에 따른 제조방법의 경우 상기 온도 범위에 의하는 경우 상대적으로 저온에서 순도 높은 휘트록카이트가 안정적으로 생산될 수 있고, 특히 스케일업 된 공정에서도 입자의 성상; 순도 및 수율이 그대로 유지될 수 있다.

[0039] 바람직하게 상기 열처리 단계는 8 내지 36 시간 동안 진행되는 것일 수 있다. 상기 온도 범위에서 열처리를 8시간 미만으로 진행하는 경우 휘트록카이트가 생성되고 일정한 입자로 성장하기 어렵다는 문제가 있다. 반면 36시간을 초과하는 경우 입자가 커지면서 형상 및 구조나 저하되어, 휘트록카이트를 얻기 어렵다는 문제를 가진다. 특히 공정의 규모가 커질수록 위 시간 조건에 따른 휘트록카이트의 품질 및 수율 문제가 크게 변화될 수 있다.

[0040] 더 바람직하게 상기 열처리 단계는 12 내지 24 시간 동안 진행되는 것일 수 있다. 상기 범위에 의하는 경우 스케일업 된 공정 적용시에도 형상, 안정성 및 수득량이 일정한 휘트록카이트를 제조할 수 있다.

[0041] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 상기 칼슘 이온 공급물질은 하이포아염소산칼슘(calcium hypochlorite), 과염소산칼슘(calcium perchlorate), 브로민화 칼슘(calcium bromide), 아이오딘화 칼슘(Calcium iodide), 질산칼슘(calcium nitrate), 염화칼슘(Calcium chloride) 아세트산칼슘(calcium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0042] 바람직하게 상기 칼슘이온 공급물질은 염화칼슘인 것일 수 있다. 염화칼슘에 의하는 경우 저온공정, 대형공정에서도 안정적인 반응을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라, 각 용액의 혼합하는데 있어서 상당한 공정의 단순화를 달성할 수 있다. 특히 상기 염화칼슘을 사용하는 경우 수산화칼슘이나, 기타 다른 칼슘 이온 공급물질에 비하여 휘트록카이트의 입자 형태, 순도 및 수율이 상당히 높아지는 장점을 가지게 된다.

[0043] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 상기 마그네슘 이온 공급물질은 과염소산마그네슘(magnesium perchlorate), 브로민화마그네슘(magnesium bromide), 염화 마그네슘(magnesium chloride), 황화마그네슘(magnesium sulfide), 질산마그네슘(magnesium nitrate), 아세트산마그네슘(magnesium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0044] 바람직하게 상기 마그네슘 이온 공급물질은 염화마그네슘인 것일 수 있다. 염화마그네슘에 의하는 경우 저온공정, 대형공정에서도 안정적인 반응을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라, 각 용액의 혼합하는데 있어서 상당한 공정의 단순화를 달성할 수 있다. 특히 상기 염화마그네슘을 사용하는 경우 수산화마그네슘이나, 기타 다른 마그네슘 이온 공급물질에 비하여 휘트록카이트의 입자 형태, 순도 및 수율이 상당히 높아지는 장점을 가지게 된다.

[0045] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 상기 인산 공급물질은 인산칼슘(calcium phosphate), 메타인산칼슘(calcium metaphosphate), 인산칼륨(potassium phosphate), 인산이수소칼륨(Potassium dihydrogen phosphate), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 인산수소이나트륨(sodium hydrogen phosphate), 인산마그네슘(magnesium phosphate), 인산수소마그네슘(magnesium hydrogenphosphate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0046] 바람직하게 상기 제3 용액에 있어서 상기 인산 공급물질은 인산수소이나트륨(sodium hydrogen phosphate)인 것일 수 있다. 상기 인산수소이나트륨에 의하는 경우 상술한 저온공정, 대형공정에서도 안정적인 반응을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라, 각 용액의 혼합하는데 있어서 상당한 공정의 단순화를 달성할 수 있다. 특히 상기 인산수소이나트륨이 아닌 다른 인산 공급물질의 경우 스케일 업을 진행하는 경우 효과적인 반응이 진행되지 않으므로, 스케일업 된 공정에서 일정한 순도 및 입자형상을 가지는 휘트록카이트를 제조할 수 없다. 구체적으로 인산(phosphoric acid)으로는 μg 내지 mg 단위로 휘트록카이트를 생산하는 랩단위 소규모 실험 범위를 벗어서는 경우 일정한 순도 및 입자형상을 가지는 휘트록카이트를 제조할 수 없다는 문제를 가진다. 따라서 인산을 사용하는 경우 실질적으로 산업적으로 의미 있는 정도의 대량 생산이 불가능하다는 문제를 가진다. 또한 인산칼슘, 메타인산칼슘, 인산칼륨(potassium phosphate), 인산이수소칼륨, 인산이수소나트륨(monobasic sodium phosphate), 인산마그네슘(magnesium phosphate), 인산수소마그네슘(magnesium hydrogenphosphate) 역시 상기 인산과 유사한 정도의 소규모 범위를 넘어서는 대량 제조공정에서는 일정한 일정한 순도 및 입자형상을 가지는 휘트록카이트를 제조할 수 없다.

[0047] 그러나 상기 인산수소이나트륨을 사용하는 경우 KG 단위의 휘트록카이트를 생산하는 공정에서도 휘트록카이트의 형상, 순도 및 수율이 그대로 유지될 수 있다. 따라서 대량생성 공정으로 휘트록카이트를 제조하는 경우 인산수소이나트륨을 사용하는 것이 가장 바람직하다.

[0048] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액 및 제2 용액을 혼합하여 혼합용액을 제조한 후 상기 혼합용액에 제3 용액을 혼합하는 것일 수 있다.

[0049] 상기와 같이 제1 용액 및 제2 용액을 혼합한 뒤에 다시 제3 용액을 혼합하는 경우 보다 다양한 칼슘 이온 공급물질, 마그네슘 이온 공급물질 및 인산을 사용하면서 휘트록카이트를 제조할 수 있다.

[0050] 바람직하게, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액 및 제2 용액을 혼합하여 혼합용액을 제조한 후 상기 혼합용액을 제3 용액에 적하하여 혼합하는 것일 수 있다.

[0051] 반대로 칼슘 이온 공급물질 및 마그네슘 이온 공급물질의 혼합물에 대하여 일정한 양의 인산을 적하시켜 첨가하는 경우 칼슘 이온 공급물질, 마그네슘 이온 공급물질 및 인산 공급물질로 사용할 수 있는 화합물의 종류가 비

교적 다양할 수 있다. 그러나 일정 규모 이상으로 공정의 스케일 업을 진행하면 휘트록카이트의 순도나 입자형상 및 수율이 크게 저하되는 문제가 있다.

[0052] 그러나 상술한 바와 같이 인산 공급물에 대하여 칼슘 이온 공급물질 및 마그네슘 이온 공급물질의 혼합물을 적하하여 첨가하는 경우 이온 공급물질, 마그네슘 이온 공급물질 및 인산 공급물질로 사용할 수 있는 화합물이 제한적이지만, 공정이 스케일 업 되어도 제조되는 휘트록카이트의 순도나 입자형상 및 수율이 유지될 수 있는 장점을 가진다. 따라서, 이 경우 산업적으로 의미 있는 정도의 대량생산을 진행하는데 적합할 수 있다.

[0053] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액; 제2 용액 및 제3 용액을 동시에 혼합하는 것일 수 있다.

[0054] 상기 범위에 의하는 경우 공정의 단순화로 공정 효율이 높아지는 장점을 가진다. 특히 대형 공정에서 적용하는 경우 그 이점이 크다. 다만, 사용할 수 있는 칼슘 이온 공급물질, 마그네슘 이온 공급물질 및 인산의 종류가 제한적이라는 문제가 있다. 예를 들어, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 인산을 혼합하는 경우 반응이 급격하게 일어나기 때문에 위 공정에 의하여 휘트록카이트를 생산할 수 없다는 문제가 있다. 이는 대형 공정은 물론, 소규모 공정에서는 휘트록카이트가 생성되기 더 어렵다는 문제가 있다.

[0055] 바람직하게 제1 용액; 제2 용액 및 제3 용액을 동시에 혼합하는 경우 칼슘 이온 공급물질은 염화칼슘, 마그네슘 공급물질은 염화마그네슘 이고, 인산은 인산수소이나트륨인 것일 수 있으며, 공정이 스케일 업 된 대형 공정에 적용하는 것일 수 있다. 위 경우 대형 공정에서 물질의 반응과 스케일 업에 의해 각 물질의 접촉 및 반응하는 환경에서 효과적으로 우수한 순도, 성상 및 수율을 가지는 휘트록카이트를 제조할 수 있다.

[0056] 상기 휘트록카이트의 제조방법에 있어서, 칼슘이온 공급물질과 마그네슘 이온 공급물질의 혼합비율은 Ca^{2+} : Mg^{2+}의 몰비가 10 : 1 내지 1 : 4인 것일 수 있다.

[0057] 몰비가 상기 범위를 벗어나는 경우 휘트록카이트 아니라 뉴베리아이트(newberyite), 하이드록시아파타이트 등이 생성되거나 제어할 수 없는 범위로 휘트록카이트와 뉴베리아이트, 하이드록시아파타이트, 솔라이트(brushite) 등이 함께 생성되는 문제가 있다. 따라서 위 범위를 벗어나는 경우 순도 높은 휘트록카이트를 생성할 수 없다는 문제를 가진다.

[0058] 바람직하게 칼슘이온 공급물질과 마그네슘 이온 공급물질의 혼합비율은 Ca^{2+} : Mg^{2+}의 몰비가 7.34 : 1 내지 1 : 2인 것일 수 있다. 상기 범위에서는 순도가 높은 휘트록카이트를 제조할 수 있다.

[0059] 더 바람직하게 상기 2: 1 내지 1 : 1.5인 것일 수 있다. 상기 범위에 의하는 경우 스케일 업 된 대규모 공정에서도 순도가 높은 휘트록카이트를 제조할 수 있다.

[0060] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법은 칼슘(Ca) 이온 공급물질을 포함하는 제1 용액, 마그네슘(Mg) 이온 공급 물질을 포함하는 제2 용액 및 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제3 용액을 혼합하는 전구체 용액 제조단계; 상기 전구체 용액에 제3 용액 이외의 다른 인산(PO_4) 공급물질을 포함하는 제4 용액을 혼합하는 단계; 상기 전구체 용액을 열처리 하는 열처리 단계; 및 상기 열처리 단계 이후에 상기 용액에 생성된 침전물을 분리 및 정제하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0061] 일반적으로 휘트록카이트를 제조하는 과정에서 예상할 수 없는 범위로 하이드록시아파타이트, 솔라이트가 함께 생성되는 경우가 있다. 이러한 경우 휘트록카이트의 순도가 낮아지고, 함께 생성되는 하이드록시아파타이트, 솔라이트의 함량을 예측할 수 없다. 따라서 위와 같이 예측할 수 없는 범위로 하이트록시아파타이트 등이 함께 생성된 경우 단순히 순도가 낮은 휘트록카이트로 분류될 뿐 위 생성물은 특정한 목적으로 사용할 수가 없다는 문제가 있다.

[0062] 반면에 인공 골 소재로서 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 일정한 비율로 혼합하여 사용하는 경우가 많이 있는데, 위와 같은 경우 순도 높은 휘트록카이트와 순도 높은 하이드록시아파타이트를 일정한 비율로 혼합하여 사용하고 있다.

[0063] 따라서 합성 단계에서 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트가 생성되는 비율을 인위적으로 조절 또는 제어시키는 경우 바로 일정한 비율로 합성되도록 설계한 뒤 합성하여 바로 인공 골 소재로 사용할 수 있다는 장점을 가진다. 특히 합성단계에서 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트를 일정한 비율로 생성되는 경우 입자의 안정성 및 구조의 안정성이 우수하다는 장점을 가진다.

[0064] 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법에 있어서, 상기 칼슘 이온 공급물질은 하이포아염소산칼슘(calcium hypochlorite), 과염소산칼슘(calcium perchlorate), 브로민화 칼슘(calcium bromide), 아이오딘화 칼슘(Calcium iodide), 질산칼슘(calcium nitrate), 염화칼슘(Calcium chloride) 아세트산칼슘(calcium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0065] 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법에 있어서, 상기 마그네슘 이온 공급물질은 과염소산마그네슘(magnesium perchlorate), 브로민화마그네슘(magnesium bromide), 염화 마그네슘(magnesium chloride), 황화마그네슘(magnesium sulfide), 질산마그네슘(magnesium nitrate), 아세트산마그네슘(magnesium acetate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0066] 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법에 있어서, 상기 인산 공급물질은 인산칼슘(calcium phosphate), 메타인산칼슘(calcium metaphosphate), 인산칼륨(potassium phosphate), 인산이수소칼륨(Potassium dihydrogen phosphate), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 인산수소이나트륨(sodium hydrogen phosphate), 인산마그네슘(magnesium phosphate), 인산수소마그네슘(magnesium hydrogenphosphate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0067] 바람직하게 상기 제4 용액에 포함되는 인산은 인산삼나트륨(Trisodium Phosphate)인 것일 수 있다. 상기 인산삼나트륨을 사용하여 하이드록시아파타이트가 생성되게 하는 것일 수 있다.

[0068] 상기 인산삼나트륨을 사용하는 경우 하이드록시아파타이트 결정질이 생성될 수 있다. 즉, 제3 용액에 의하여 휘트록카이트가 생성되고, 제 4용액에 의하여 하이드록시아파타이트가 생성된다. 따라서 제3 용액 및 제4 용액이 혼합되는 몰비를 조정하여 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 각 입자상의 함량이 조절되게 할 수 있다.

[0069] 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법에 있어서, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액 및 제2 용액을 혼합하여 혼합용액을 제조한 후 상기 혼합용액에 제3 용액을 혼합하는 것일 수 있다. 위와 같이 순차적으로 혼합하는 방법은 소규모로 소량 제조를 목적으로 하는 경우에 적절할 수 있다.

[0070] 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법에 있어서, 전구체 용액 제조단계는 제1 용액; 제2 용액 및 제3 용액을 동시에 혼합하는 것일 수 있다.

[0071] 상기 동시에 혼합하는 경우 사용되는 제조방법에 의하는 경우 공정의 단순화로 공정 효율이 높아지는 장점을 가진다. 특히 대형 공정에서 적용하는 경우 그 이점이 크다. 다만, 사용할 수 있는 칼슘 이온 공급물질, 마그네슘 이온 공급물질 및 인산의 종류가 제한적이라는 문제가 있다. 예를 들어, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 인산을 혼합하는 경우 반응이 급격하게 일어나기 때문에 위 공정에 의하여 휘트록카이트를 생산할 수 없다는 문제가 있다.

[0072] 바람직하게 제1 용액; 제2 용액 및 제3 용액을 동시에 혼합하는 경우 칼슘 이온 공급물질은 염화칼슘, 마그네슘 공급물질은 염화마그네슘 이고, 상기 제3용액에 포함되는 인산은 인산수소이나트륨이고, 상기 제4 용액에 포함되는 인산은 인산삼나트륨(trisodium phosphate)인 것일 수 있으며, 공정이 스케일 업 된 대형 공정에 적용하는 것일 수 있다.

[0073] 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법에 있어서, 칼슘이온 공급물질과 마그네슘 이온 공급물질의 혼합비율은 Ca^{2+} : Mg^{2+}의 몰비가 10 : 1 내지 1 : 4인 것일 수 있다.

[0074] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 휘트록카이트는 상기 휘트록카이트의 제조방법으로 제조된 것일 수 있다.

[0075] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체는 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법으로 제조된 것일 수 있다.

발명의 효과

[0076] 본 발명에 따른 휘트록카이트를 제조하는 방법에 의하는 경우 공정을 훨씬 단순화 시키면서도 하면서도 고순도의 휘트록카이트를 용이하게 제조할 수 있다.

[0077] 본 발명에 따른 휘트록카이트를 제조하는 방법은 스케일 업 공정에 적용될 수 있는 것으로서, 산업적으로 의미있는 정도의 대량 생산에 적용될 수 있다. 따라서 휘트록카이트를 산업적으로 의미 있는 수준으로 대량생산할 수 있다.

[0078] 본 발명에 따른 휘트록카이트를 제조하는 방법에 의하는 경우 휘트록카이트와 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite, HAP)의 혼합률을 제어할 수 있는 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트의 혼합물의 생성할 수 있다.

[0079] 본 발명은 상기 휘트록카이트를 제조하는 방법에 따라 휘트록카이트 또는 인위적으로 함량이 조절 또는 제어된 상기 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트의 혼합물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0080] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 휘트록카이트에 관한 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트 제조방법에 관한 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트 제조방법에 관한 것으로 열처리 단계에서 시간과 결정형성 정도를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트 제조방법을 나타낸 순서도에 관한 것이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체의 제조방법을 나타낸 순서도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0083] **[제조방법 : 휘트록카이트의 제조]**

[0084] **1. S1 Small scale 침전법(S1CP)**

[0085] 최종 생성물이 mg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고, 상기 혼합된 혼합용액에 일정한 시간 및 간격으로 인산 공급물질이 포함된 용액을 적하하여 첨가한 뒤 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

[0087] **2. S2 Large scale 침전법(S2CP)**

[0088] 최종 생성물이 mg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고, 상기 혼합된 혼합용액을 인산 공급물질이 포함된 용액에 일정한 시간 및 간격으로 적하하여 첨가한 뒤 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

[0090] **3. S3 Large scale 침전법(S3CP)**

[0091] 최종 생성물이 kg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액 및 인산 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

[0093] **4. L1 Large scale 침전법(L1CP)**

[0094] 최종 생성물이 kg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고, 상기 혼합된 혼합용액에 일정한 시간 및 간격으로 인산 공급물질이 포함된 용액을 적하하여 첨가한 뒤 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

[0096] **5. L2 Large scale 침전법(L2CP)**

[0097] 최종 생성물이 kg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고, 상기 혼합된 혼합용액을 인산 공급물질이 포함된 용액에 일정한 시간 및 간격으로 적하하여 첨가한 뒤 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

[0099] 6. L3 Large scale 침전법(L3CP)

[0100] 최종 생성물이 kg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액 및 인산 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

[0102] **[제조예 1: Small scale 침전법]**

[0103] 1. S1CP-1

[0104] S1CP에 따라 하기의 [표 1]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 1

[0105]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	H_3PO_4 0.5M

[0107] 2. S1CP-2

[0108] S1CP에 따라 하기의 [표 2]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 2

[0109]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	$CaHPO_4$ 0.5M

[0111] 3. S1CP-3

[0112] S1CP에 따라 하기의 [표 3]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 3

[0113]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.1M

[0115] 4. S1CP-4

[0116] S1CP에 따라 하기의 [표 4]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 4

[0117]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(NO_3)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(NO_3)_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.5M

[0119] 5. S1CP-5

[0120] S1CP에 따라 하기의 [표 5]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 5

[0121]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	NaH_2PO_4 0.5M

[0123] 6. S1CP-6

[0124] S1CP에 따라 하기의 [표 6]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 6

[0125]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_3PO_4 0.5M

[0127] 7. S1CP-7

[0128] S1CP에 따라 하기의 [표 7]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 7

[0129]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	Ca(OH)2 0.4M
마그네슘이온공급물질	Mg(OH)2 0.12M
인산공급물질	$Mg_3(PO_4)_2$. 0.5M

[0131] 8. S2CP-1

[0132] S2CP에 따라 하기의 [표 8]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 8

[0133]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M

인산공급물질	H_3PO_4 0.5M

[0135] 9. S2CP-2

[0136] S2CP에 따라 하기의 [표 9]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 9

[0137]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	$CaHPO_4$ 0.5M

[0139] 10. S2CP-3

[0140] S2CP에 따라 하기의 [표 10]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 10

[0141]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.1M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.1M

[0143] 11. S2CP-4

[0144] S2CP에 따라 하기의 [표 11]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 11

[0145]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	NaH_2PO_4 0.5M

[0147] 12. S3CP-1

[0148] S3CP에 따라 하기의 [표 12]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 12

[0149]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	H_3PO_4 0.5M

[0151] 13. S3CP-2

[0152] S3CP에 따라 하기의 [표 13]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 13

[0153]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	$CaHPO_4$ 0.5M

[0155] 14. S3CP-3

[0156] S3CP에 따라 하기의 [표 14]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 14

[0157]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.1M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.1M

[0159] 15. S3CP-4

[0160] S3CP에 따라 하기의 [표 15]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 12시간 동안 진행하였다.

표 15

[0161]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(NO_3)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(NO_3)_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.5M

[0163] **[실험예 1: WH 합성 결과]**

[0164] 위 제조예에 따른 생성물에 대하여 휘트록카이트의 순도, 입자상을 평가하였다. 이에 따라 산업적으로 사용할 수 있는 고순도의 휘트록카이트가 만들어지는 경우 WH로 표기하고, 순도, 입자상 등의 문제로 그렇지 않은 경우에는 X로 표기하여 각 제조예를 평가하였다. 그 결과를 하기의 [표 16] 및 [표 17]에 나타내었다. 한편, 도 1은 S1CP-3에 관한 것이다.

표 16

[0165]

	S1CP-1	S1CP-2	S1CP-3	S2CP-4	S2CP-5	S2CP-6	S2CP-7
Crystal phase	WH	WH	WH	WH	x	x	x

표 17

[0166]

	S2CP-1	S2CP-2	S2CP-3	S2CP-4	S3CP-1	S3CP-2	S3CP-3	S3CP-4
Crystal phase	x	x	WH	x	x	x	WH	x

[0167] 상기 [표 16]을 참조하면, small scale의 경우 비교적 물질 자체가 보다 다양하게 사용될 수 있다는 점을 알 수 있다. 일정한 조성물의 경우 동일한 휘트록카이트가 생성되지 않는다는 점을 확인할 수 있다.

[0168] 또한 상기 [표 17]을 참조하면, 다만, S2CP, S3CP와 같이 공정변경이 발생하는 경우 일부 조성물의 경우 휘트록카이트가 생성되지 않거나 순도, 형상 등의 문제가 발생하는 점을 알 수 있다. 한편 도 2은 S2CP-3에 관한 것이다.

[0169] 그러나, S2CP-3, S3CP-3를 참조하면 공정변경에 따른 반응에 대한 영향이 상대적으로 적은 공급물질을 확인할 수 있다. 따라서 위 조성에 의하는 경우 다른 조성의 경우와 달리 공정의 단순화가 용이할 뿐만 아니라, 대량생산의 가능성이 높다는 점을 알 수 있다.

[0171] **[제조예 2: Large scale 침전법]**

[0172] 1. L1CP-1

[0173] L1CP에 따라 하기의 [표 18]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 24시간 동안 진행하였다.

표 18

[0174]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	H_3PO_4 0.5M

[0176] 2. L1CP-2

[0177] L1CP에 따라 하기의 [표 19]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 24시간 동안 진행하였다.

표 19

[0178]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(OH)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(OH)_2$ 0.12M
인산공급물질	$CaHPO_4$ 0.5M

[0180] 3. L1CP-3

[0181] L1CP에 따라 하기의 [표 20]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 24시간 동안 진행하였다.

표 20

[0182]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.1M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.1M

[0184] 4. L1CP-4

[0185] L1CP에 따라 하기의 [표 21]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 24시간 동안 진행하였다.

표 21

[0186]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$Ca(NO_3)_2$ 0.4M
마그네슘이온공급물질	$Mg(NO_3)_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.5M

[0188] 5. L2CP-3

[0189] L2CP에 따라 하기의 [표 22]를 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 24시간 동안 진행하였다.

표 22

[0190]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.1M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.1M

[0192] 6. L3CP-3

[0193] L3CP에 따라 하기의 [표 23]을 이용하였다. 열처리 온도는 80℃에서 24시간 동안 진행하였다.

표 23

[0194]

물질	사용원료 및 몰농도
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$ 0.1M
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$ 0.1M
인산공급물질	Na_2HPO_4 0.1M

[0196] **[실험예 2: WH 합성 결과]**

[0197] 상기 실험예 2와 동일한 방법으로 평가를 진행하여 하기의 [표 24]에 나타내었다.

표 24

[0198]

	L1CP-1	L1CP-2	L1CP-3	L1CP-4	L2CP-3	L3CP-3
Crystal phase	x	x	WH	x	WH	WH

[0199] 상기 [표 24]를 참고하면, L1CP-1, L1CP-2, L1CP-3 조성에 의하는 경우 휘트록카이트를 만들 수 없다는 점을 확인할 수 있다. 이를 통하여 대량생산을 위한 스케일 업을 진행하는 경우 L1CP-1, L1CP-2 및 L1CP-3 에서 개시된 조성으로는 어렵다는 점을 확인할 수 있다. 이에 따라 L2CP, L3CP 공정을 진행할 필요가 없었다.

[0200] 한편, L1CP-3 조성의 경우 L1CP-3, L2CP-3, L3CP-3에서 휘트록카이트가 생성되는 것을 확인할 수 있다. 따라서 상기 범위에 의하는 경우 공정의 스케일 업을 통하여 휘트록카이트를 대량으로 생산하게 할 수 있다는 점을 알 수 있다.

[0201] 또한 생산 수율은 L2CP-3이 가장 우수하였으며, L3CP-3의 경우 L1CP-1과 유사한 정도의 수율이 나타나지만 공정 간소화에 의한 공정효율이 매우 우수하였다. 특히 스케일 업의 규모가 커질 수록 공정효율을 고려할 때 보다 더 유리할 수 있다.

[0202] 구체적으로 L2CP-3의 수율에 대하여 L3CP-3 및 L1CP-1는 약 70 ~ 80% 정도의 생산 수율을 나타낸다. 한편, L3CP-3의 경우 L1CP-1에 비하여 공정 효율이 매우 우수한데, 구체적으로 예를 들면, L3CP-3의 경우 L1CP-1에 비하여 반응의 개수를 절반 이하로 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 반응기가 필수적으로 필요한 L1CP-1과 달리 한번에 혼합하는 공정에 따라 인라인믹서 등을 사용하여 반응기 없이 공정을 운영할 수 있다. 따라서 L3CP-3의 경우 공정설비를 크게 줄일 수 있는데, 공정의 크기가 커질수록 그 이점이 더 커지게 된다.

[0204] **[실험예 3: WH 합성 조건 실험]**

[0205] 반응조건에 따른 휘트록카이트의 생산 수율을 확인하기 위하여 최종 생성물이 mg 단위로 수득되는 크기로 반응기를 구성하였다. 하기의 [표 25]에 따라 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고, 상기 혼합된 혼합용액을 인산 공급물질이 포함된 용액에 일정한 시간 및 간격으로 적하하여 첨가한 뒤 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다. 각 조건 별로 휘트록카이트 생산 여부에 대한 사항을 하기의 [표 26]에 나타내었다.

[0206] 한편, 도 3은 시간에 따른 휘트록카이트 입자 결정구성에 관한 것이다.

표 25

[0207]

물질	사용원료
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$
인산공급물질	Na_2HPO_4

표 26

[0208]

실시예	Ca : Mg molar ratio	Temperature(℃)	Time(hr)	Crystal phase
M1	9:1	90	24	x
M2	7.34:1	90	24	WH
M3	5.67:1	90	24	WH
M4	4:1	90	24	WH
M5	7:1	90	24	WH
M6	1:1	90	24	WH
M7	2.3:1	90	24	x
M8	1:1	40	24	x
M9	4:1	50	24	WH
M10	4:1	60	24	WH
M11	4:1	60	24	WH
M12	4:1	70	24	WH
M13	4:1	80	24	WH
M14	4:1	90	24	WH

[0210] **[제조예 3: WH 및 HAP 혼합체 제조]**

[0211] 제4 용액의 조절에 따라 인위적인 비유로 혼합된 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체를 제조하기 위하여, 하기의 [표 27]에 따라 칼슘 이온 공급물질이 포함된 용액, 마그네슘 이온 공급물질이 포함된 용액을 혼합하고, 상기 혼합된 혼합용액을 인산 공급물질이 포함된 제3 용액에 일정한 시간 및 간격으로 적하하여 첨가하였다. 이후 상기 혼합된 용액에 인산 공급물질이 포함된 제4 용액을 적하하고, 교반하면서 열처리 한 다음 침전물을 분리 및 정제 후 건조하였다.

표 27

[0212]

물질	사용원료
칼슘이온공급물질	$CaCl_2$
마그네슘이온공급물질	$MgCl_2$
제3용액 인산공급물질	Na_2HPO_4
제4용액 인산공급물질	Na_3PO_4

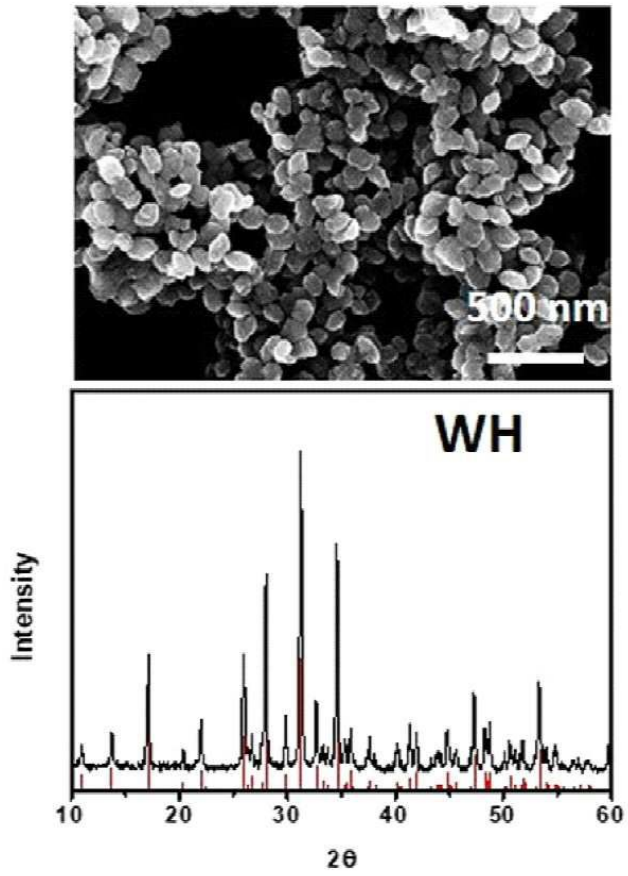
[0213] 위 실험결과에 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체가 제조되었는데, 제3 용액에 포함된 인산수소이나트륨의 용량에 비례하여 휘트록카이트가 생성되고, 제4 용액에 포함된 인산삼나트륨(trisodium phosphate)의 용량에 비례하여 하이드록시아파타이트가 생성되는 점을 확인할 수 있었다.

[0214] 따라서 상기 방법에 의하는 경우 구성되는 함량이 인위적으로 설계/제어/조절된 휘트록카이트 및 하이드록시아파타이트 혼합체를 제조할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

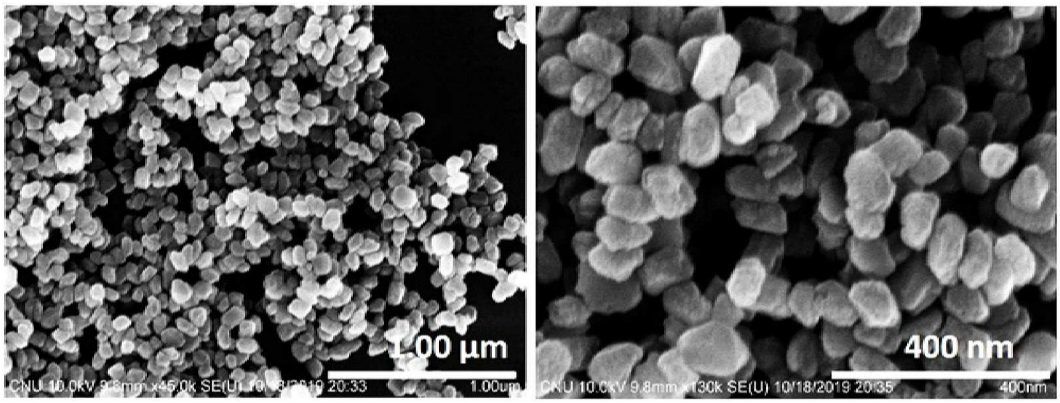
[0216] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

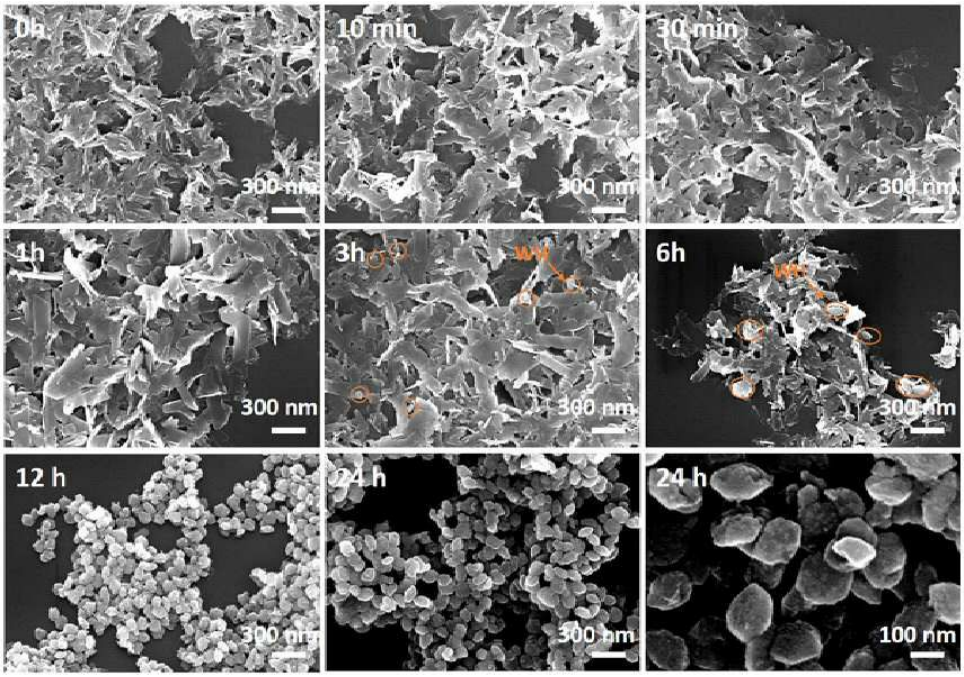
도면1



도면2


1.00 µm
400 nm

도면3


0h
10 min
30 min
1h
3h
6h
12 h
24 h
24 h
300 nm
100 nm

도면4


전구체 용액제조단계(S1)
열처리 단계(S2)
분리 및 정제단계(S3)

도면5

