(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024 년 12 월 19 일 (19.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2024/258205 A1

(51) 국제특허분류:
A61L 27/18 (2006.01) *A61L 27/10* (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01) *A61L 27/54* (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01) *B33Y 10/00* (2015.01)
C08L 67/04 (2006.01) *B33Y 80/00* (2015.01)
C08L 101/16 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/008122

(22) 국제출원일: 2024 년 6 월 13 일 (13.06.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2023-0076405 2023 년 6 월 14 일 (14.06.2023) KR

(71) 출원인: 씨제이제일제당(주) (**CJ CHEILJEDANG CORPORATION**) [KR/KR]; 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR).

(72) 발명자: 심은정 (**SIM, Eun Jung**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 이은혜 (**LEE, Eun-Hye**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 성하경 (**SUNG, Hakyoung**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 윤기철 (**YOON, Ki Chull**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 박원호 (**PARK, Won Ho**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 강찬 (**KANG, Chan**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 송재황 (**SONG, Jae Hwang**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR). 이수정 (**LEE, Su Jeong**); 04560 서울특별시 중구 동호로 330, Seoul (KR).

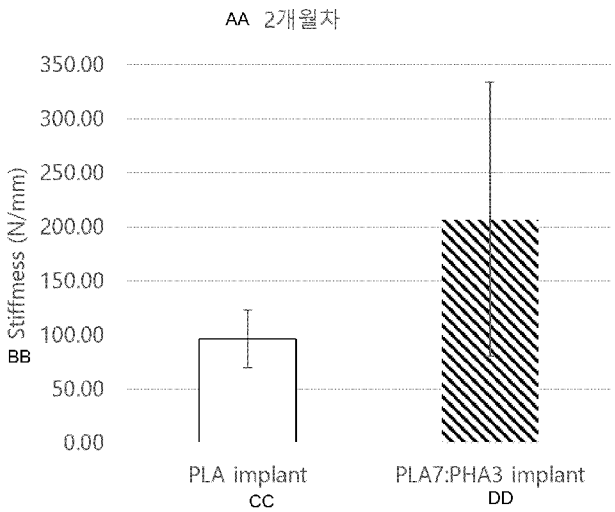
(74) 대리인: 제일특허법인(유) (**FIRSTLAW P.C.**); 06775 서울특별시 서초구 마방로 60, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) **Title:** IMPLANT COMPRISING BIODEGRADABLE POLYMER, MANUFACTURING METHOD THEREFOR, AND COMPOSITION THEREFOR

(54) **발명의 명칭:** 생분해성 고분자를 포함하는 임플란트, 이의 제조방법, 및 이를 위한 조성물



AA ... Second month
BB ... Stiffness
CC ... PLA implant
DD ... PLA7:PHA3 implant

(57) **Abstract:** Provided is an implant comprising a first biodegradable polymer and a second biodegradable polymer, wherein the first biodegradable polymer comprises copolymerized polyhydroxyalkanoate (PHA), and the copolymerized PHA comprises, on the basis of the total weight of the copolymerized PHA, 0.1-50 wt% of a repeating unit derived from 4-hydroxybutyrate (4-HB).

(57) **요약서:** 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 는 4-하이드록시부티레이트(4-HB) 로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는 임플란트가 제공된다.

WO 2024/258205 A1

[다음 쪽 계속]

TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 생분해성 고분자를 포함하는 임플란트, 이의 제조방법, 및 이를 위한 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 생분해성 고분자를 포함하는 임플란트 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 생분해성 고분자를 포함하고 골분화능 및 골유합능이 향상된 정형외과용 임플란트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 생분해성 고분자는 고유한 분해 특성으로 인하여 의학, 농학, 환경 등 여러 분야에서 각광받고 있는 소재이다. 특히 의학 분야에서는 금속, 세라믹 등의 비분해성 고분자와 달리 생체의 치유를 돕고 그 기능을 다한 후에 체내 신진대사를 통해 소멸되기 때문에 치유 후 별도의 제거 수술이 필요 없다는 이점이 있다.

[4] 이러한 생분해성 고분자는 크게 천연 생분해성 고분자와 합성 생분해성 고분자로 나누어진다. 천연 생분해성 고분자는 원료가 천연물이므로 생물학적 호환성과 생체적응성이 뛰어나 체내 면역반응이 비교적 적게 일어난다. 하지만 합성 생분해성 고분자 대비 물리적인 강도나 내구성이 약하기 때문에 용도에 따라 적절한 소재를 이용해야 한다.

[5] 현재 흡수성 임플란트에는 폴리글라이콜라이드(PGA), 폴리락타이드(PLLA), 폴리카프로락톤(PCL) 등이 주재료로 사용되며 대부분 합성 생분해성 고분자가 이용되고 있다. 가장 많이 쓰이는 PLLA의 경우, 강도가 높으나 충격에 약해 PGA나 PCL과 같은 소재와 공중합체된 소재(PLGA 또는 PLCL)이 사용되기도 한다. 예를 들어 한국 공개특허공보 제 2022-0047788 호는 PLLA, PGA, PCL 또는 이들의 공중합체를 포함하는 생분해성 복합 소재의 임플란트를 개시하고 있다.

[6] 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 미생물 내에서 만들어지는 생체유래 천연 생분해 고분자로 인체 내에서 분해되고, 독성을 나타내지 않아 안전한 소재로 평가받고 있다. 이러한 이점으로 인해 골절 치료, 심혈관 재료, 인공 관절, 수술 도구 등 다양한 의료용 소재에 적용할 수 있다. PHA는 PHB, P3HB, P4HB, PHV, PHH 등 다양한 종류가 있으며, 종류마다 특성이 달라 용도에 따라 적절한 소재를 선택하거나 P(3HB-4HB)와 같이 공중합체를 만들어 적용할 수도 있다.

[7] 이러한 생체유래 고분자를 함유한 골절 치료용 흡수성 임플란트의 개발은 골절 치료의 질을 향상시키는 데에 중요한 기여를 할 것으로 전망되며, 이를 통해 환자의 회복 기간을 단축하고, 재활 과정에서의 부담을 줄일 수 있다. 나아가, 고령화 사회에서 더욱 중요해지는 골절 치료와 관련된 의료비용 절감에도 기여할 것으로 예상된다.

[8] [선행기술문헌]

[9] (특허문헌 1) 한국 공개특허공보 제 2022-0047788 호

[10]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[11] 본 발명의 과제는 생분해성 고분자를 포함하고 정형외과에 적합한 강도와 안정성을 가지면서 골분화능 및 골유합능이 우수한 임플란트, 이의 제조방법, 및 이를 위한 조성물을 제공하는 것이다.

[12]

과제 해결 수단

[13] 본 발명은 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는, 임플란트를 제공한다.

[14] 일 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함할 수 있다.

[15] 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 중심부 및 피복부를 포함하고, 상기 피복부는 상기 제 1 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 중심부는 상기 제 2 생분해성 고분자를 포함할 수 있다.

[16] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 중심부 및 피복부를 포함하고, 상기 중심부 및 상기 피복부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고, 상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많을 수 있다.

[17] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 상기 중심부 및 상기 피복부 사이에 배치되는 하나 이상의 중간부를 포함하고, 상기 하나 이상의 중간부는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고, 상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중간부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많고, 상기 중간부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많을 수 있다.

[18] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 10 nm 내지 10 ㎛ 크기의 기공들을 포함하는 다공성 구조를 가질 수 있다.

[19] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 2-하이드록시부티레이트(2-HB), 3-하이드록시부티레이트(3-HB), 3-하이드록시프로피오네이트(3-HP), 3-하이드록시발레레이트(3-HV), 3-하이드록시헥사노에이트(3-HH), 3-하이드록시헵타노에이트(3-Hhep), 3-하이드록시옥타노에이트(3-HO), 3-하이드록시노나노에이트(3-HN), 3-하이드록시데카노에이트(3-HD), 3-하이드록시도데카노에이트(3-HDd), 4-하이드록시발레레이트(4-HV), 5-하이드록시발레레이트(5-HV) 및 6-하이드록시헥사노에이트(6-HH)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 모노머로부터 유래된 반복단위를 더 포함할 수 있다.

[20] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 고분자는 폴리(3-하이드록시부티레이트)(P3HB), 폴리(4-하이드록시부티레이트)(P4HB), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트)(P3HH), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시헥사노에이트)(P3HB-3HH), 폴리(3-하이드록시옥타노에이트)(P3HO) 및 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시옥타노에이트)(P3HB-3HO)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 고분자를 더 포함할 수 있다.

[21] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 제 2 생분해성 고분자는 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 제외한 합성 생분해성 고분자 및 천연 생분해성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물이고, 상기 합성 생분해성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(락트산-co-카프로락톤)(PLCL), 폴리(락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리부틸렌석시네이트(PBS), 및 폴리(부틸렌아디페이트-co-테레프탈레이트)(PBAT)을 포함하고; 상기 천연 생분해성 고분자는 전분(Starch), 실크피브로인, 키토산, 키틴, 셀룰로오스, 콜라겐, 및 젤라틴을 포함할 수 있다.

[22] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 10 중량% 내지 50 중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[23] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 생체활성의 유리섬유 또는 세라믹 중에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[24] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 1종 이상의 골재생능 향상을 위한 약물을 더 포함하고, 상기 약물은 상기 임플란트의 표면에 코팅되어 포함되거나, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자와 블랜딩되어 포함되거나, 또는 상기 임플란트의 표면에서 내부까지 농도 구배로 포함될 수 있다.

[25] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 직경 1.5 mm 및 길이 50 mm의 시편으로 제작하여 측정된 인장강도가 40 MPa 내지 70 MPa이고, 신율이 3.2% 내지 10%일 수 있다.

[26] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 표면에 깊이 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 거칠기를 갖거나, 또는 간격 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 격자 무늬, 물결 무늬 또는 줄 무늬를 가질 수 있다.

[27] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 용출액을 이용한 세포 독성 시험에서 용출용매 대조군의 세포 생존율 100%를 기준으로 70% 이상의 세포 생존율을 나타낼 수 있다.

[28] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트를 랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 2개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스가 120 N/mm 이상일 수 있다.

[29] 또한 본 발명은 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하는 생분해성 고분자를 준비하는 단계; 및 상기 생분해성 고분자를 이용하여 임플란트를 성형하는 단계를 포함하고, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는, 임플란트의 제조방법을 제공한다.

[30] 일 실시예에 있어서, 상기 성형은 사출성형 또는 3D 프린팅 성형일 수 있다.

[31] 다른 실시예에 있어서, 상기 사출성형은 압출 온도 100℃ 내지 210℃, 사출 온도 150℃ 내지 200℃, 및 어닐링 온도 80℃ 내지 110℃의 조건으로 수행될 수 있다.

[32] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 3D 프린팅 성형은 프린팅 온도 150℃ 내지 200℃, 주입 속도 200 mm/min 내지 400 mm/min, 압력 200 kPa 내지 400 kPa, 및 프린팅 지속 시간 60분 이내의 조건으로 수행될 수 있다.

[33] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 성형 이후에, 블래스팅, 몰딩, 또는 레이저 처리를 통해 표면에 거칠기 또는 패턴을 부여하는 단계, 및 플라즈마 처리를 통해 표면에 친수성을 부여하는 단계 중에서, 적어도 하나의 표면 처리 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[34] 또한 본 발명은 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는, 임플란트용 조성물을 제공한다.

[35]

발명의 효과

[36] 본 발명에 따른 임플란트는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하는 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하여 정형외과용 임플란트, 예를 들면 핀, 스크류, 고정판 등의 경조직 고정용 소재로서 적합한 강도와 안정성을 발휘하고 골형성능과 골유착능이 우수하다.

[37]

도면의 간단한 설명

[38] 도 1a는 일 실시예에 따른 임플란트(11)를 나타낸 것이다.

[39] 도 1b는 다른 실시예에 따른 임플란트(12)를 나타낸 것이다(100: 중심부, 300: 피복부).

[40] 도 1c는 또 다른 실시예에 따른 임플란트(13)를 나타낸 것이다(100: 중심부, 200: 중간부, 300: 피복부).

[41] 도 2는 임플란트의 표면 거칠기를 모식적으로 나타낸 것이다.

[42] 도 3은 임플란트의 인장 시험 결과를 나타낸 것이다.

[43] 도 4는 임플란트의 세포독성 시험 결과를 나타낸 것이다.

[44] 도 5는 임플란트의 WST-1 분석 결과를 나타낸 것이다.

[45] 도 6은 임플란트의 골분화유도 시험 결과를 나타낸 것이다.

[46] 도 7은 랫트 대퇴골 골절 시험의 개요를 나타낸 것이다.

[47] 도 8은 랫트 대퇴골 골절 시험의 조직병리학적 분석 결과이다.

[48] 도 9는 랫트 대퇴골 골절 시험의 micro-CT 2D 및 3D 이미지이다.

[49] 도 10a 및 10b는 2개월차 랫트 대퇴골 시료의 영상의학적 분석 결과이다.

[50] 도 11a 및 11b는 4개월차 랫트 대퇴골 시료의 영상의학적 분석 결과이다.

[51] 도 12a 및 12b는 랫트 대퇴골 골절 시험의 생역학적 분석 결과이다.

[52]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[53] 이하, 실시예를 통해 발명을 상세하게 설명한다. 실시예는 이하에서 개시된 내용에 한정되는 것이 아니라 발명의 요지가 변경되지 않는 한, 다양한 형태로 변형될 수 있다.

[54] 본 명세서에서 "포함"한다는 기재는 특정 특성, 영역, 단계, 공정, 요소 및/또는 성분을 구체화하기 위한 것이며, 특별히 반대되는 기재가 없는 한, 그 외 다른 특성, 영역, 단계, 공정, 요소 및/또는 성분의 존재나 부가를 제외시키는 것은 아니다.

[55] 본 명세서에서 제 1, 제 2 등의 용어는 다양한 구성 요소를 설명하기 위해 사용되는 것이고, 상기 구성 요소들은 상기 용어에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소로 구별하는 목적으로 사용된다.

[56] 본 명세서에 기재되는 구성 요소의 크기, 물성 등을 한정하는 수치 범위에서, 상한값만 한정된 수치 범위와 하한값만 한정된 수치 범위가 별개로 예시되어 있을 경우에, 이들 상한값과 하한값이 조합된 수치 범위도 예시적 범위에 포함되는 것으로 이해하여야 한다.

[57]

[58] **생분해성 고분자**

[59] 본 발명에 따른 임플란트는 생분해성 고분자를 포함하고, 예를 들어 생체유래 고분자를 포함할 수 있다.

[60] 구체적으로, 상기 임플란트는 2종 이상의 생분해성 고분자를 포함할 수 있다.

[61] 일 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함한다.

[62] 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함할 수 있다.

[63] 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자는 서로 다른 고분자일 수 있다.

[64] 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자는 각각 1종 또는 2종 이상의 생분해성 고분자를 포함할 수 있다.

[65] 일 실시예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 고분자는 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)이다.

[66] 상기 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 기존의 석유로부터 유래된 폴리부틸렌 아디페이트 테레프탈레이트(PBAT), 폴리부틸렌 숙시네이트(PBS), 폴리부틸렌 숙시네이트 테레프탈레이트(PBST), 폴리부틸렌 숙시네이트 아디페이트(PBSA)등과 같은 합성 고분자와 유사한 물성을 가질 수 있으며, 우수한 생분해성을 나타내며, 생체 적합성 또한 우수하다.

[67] 구체적으로, 상기 PHA는 미생물 세포 내에 축적되는 천연 폴리에스터계 생분해성 고분자로서, 최종적으로 이산화탄소, 물, 유기물로 분해될 수 있다. 특히, 상기 PHA는 생체 내에서 분해될 수 있으므로, 상기 PHA를 포함하는 생분해성 고분자 조성물을 이용하여 제조된 임플란트는 흡수성 의료기기로서 의료 분야에 활용될 수 있다.

[68] 상기 PHA는 살아있는 세포 내에 있는 하나 이상의 단량체 반복단위를 효소 촉매 중합함으로써 형성될 수 있다.

[69] 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함한다.

[70] 예를 들어 상기 제 1 생분해성 고분자는 1종 또는 2종 이상의 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함할 수 있다.

[71] 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 중합체 사슬에 상이한 반복단위들이 불규칙하게(randomly) 분포되어 있는 2개 이상의 상이한 반복단위들을 함유하는 공중합체를 포함할 수 있다.

[72] 일 실시예에 있어서, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 포함한다.

[73] 본 발명에서 상기 공중합 PHA 내의 상기 4-HB 반복단위의 함량을 조절하는 것은 중요하다. 즉, 본 발명에서 목적하는 물성 특성을 구현하기 위해, 특히 생체 내의 분해성을 증진시키고, 우수한 기계적 특성을 구현하기 위해 공중합 PHA 내에 상기 4-HB 반복단위의 함량이 중요할 수 있다.

[74] 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)의 총 중량을 기준으로 한 상기 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위의 함량은 0.1 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 12 중량% 이상, 13 중량% 이상, 15 중량% 이

상, 17 중량% 이상, 18 중량% 이상, 20 중량% 이상, 또는 25 중량% 이상일 수 있고, 50 중량% 이하, 45 중량% 이하, 43 중량% 이하, 42 중량% 이하, 40 중량% 이하, 또는 35 중량% 이하일 수 있다.

[75] 예를 들어 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 한 상기 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위의 함량은 0.1 중량% 내지 50 중량%, 1 중량% 내지 50 중량%, 2 중량% 내지 50 중량%, 3 중량% 내지 50 중량%, 5 중량% 내지 50 중량%, 10 중량% 내지 50 중량%, 1 중량% 내지 40 중량%, 1 중량% 내지 30 중량%, 1 중량% 내지 29 중량%, 1 중량% 내지 25 중량%, 1 중량% 내지 24중량%, 2 중량% 내지 20 중량%, 2 중량% 내지 23 중량%, 3 중량% 내지 20 중량%, 3 중량% 내지 15 중량%, 4 중량% 내지 18 중량%, 5 중량% 내지 15 중량%, 8 중량% 내지 12 중량%, 9 중량% 내지 12 중량%, 15 중량% 내지 50 중량%, 20 중량% 내지 50 중량%, 또는 25 중량% 내지 50 중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[76] 일 구체예에 있어서, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함한다.

[77] 보다 구체적으로, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 3 중량% 내지 20 중량%로 포함한다.

[78] 이와 같이 상기 공중합 PHA는 상기 4-HB 반복단위를 적어도 하나 이상 포함하고, 상기 4-HB 반복단위의 함량을 제어함으로써 상기 공중합 PHA의 결정성을 조절할 수 있다. 즉, 상기 공중합 PHA는 결정성이 조절된 고분자일 수 있다.

[79] 상기 결정성이 조절된 공중합 PHA는 분자 구조상 비규칙성을 증가시킴으로써 결정성과 비정질성이 조절된 것일 수 있으며, 구체적으로는 단량체의 종류, 단량체의 비율 또는 이성질체의 종류 및/또는 함량을 조절한 것일 수 있다.

[80] 또한, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 2-하이드록시부티레이트(2-HB), 3-하이드록시부티레이트(3-HB), 3-하이드록시프로피오네이트(3-HP), 3-하이드록시발레레이트(3-HV), 3-하이드록시헥사노에이트(3-HH), 3-하이드록시헵타노에이트(3-Hhep), 3-하이드록시옥타노에이트(3-HO), 3-하이드록시노나노에이트(3-HN), 3-하이드록시데카노에이트(3-HD), 3-하이드록시도데카노에이트(3-HDd), 4-하이드록시발레레이트(4-HV), 5-하이드록시발레레이트(5-HV) 및 6-하이드록시헥사노에이트(6-HH)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 모노머로부터 유래된 반복단위를 더 포함할 수 있다.

[81] 구체적으로, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 3-하이드록시부티레이트(3-HB), 3-하이드록시프로피오네이트(3-HP), 3-하이드록시발레레이트(3-HV), 3-하이드록시헥사노에이트(3-HH), 4-하이드록시발레레이트(4-HV), 5-

하이드록시발레레이트(5-HV) 및 6-하이드록시헥사노에이트(6-HH)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 반복단위를 더 포함할 수 있다.

[82] 보다 구체적으로, 상기 공중합 PHA는 3-HB로부터 유래된 반복단위 및 4-HB로부터 유래된 반복단위를 포함하는 공중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 공중합 PHA는 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-4-하이드록시부티레이트)(3HB-co-4HB)를 포함할 수 있다.

[83] 예를 들어, 상기 공중합 PHA의 총 중량을 기준으로 한 상기 3-HB로부터 유래된 반복단위의 함량은 50 중량% 이상, 55 중량% 이상, 60 중량% 이상, 64 중량% 이상, 70 중량% 이상, 또는 75 중량% 이상일 수 있고, 또한 99.9 중량% 이하, 99 중량% 이하, 95 중량% 이하, 90 중량% 이하, 85 중량% 이하, 80 중량% 이하, 또는 75 중량% 이하일 수 있다.

[84] 또한, 상기 공중합 PHA는 이성질체를 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 공중합 PHA는 구조 이성질체, 거울상 이성질체 또는 기하 이성질체를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 PHA는 구조 이성질체를 포함할 수 있다.

[85] 상기 공중합 PHA는, 유리전이 온도(Tg)가 예를 들면 -45℃ 내지 80℃, -35℃ 내지 80℃, -30℃ 내지 80℃, -25℃ 내지 75℃, -20℃ 내지 70℃, -35℃ 내지 5℃, -25℃ 내지 5℃, -35℃ 내지 0℃, -25℃ 내지 0℃. -30℃ 내지 -10℃, -35℃ 내지 -15℃, -35℃ 내지 -20℃, -20℃ 내지 0℃, -15℃ 내지 0℃ 또는 -15℃ 내지 -5℃일 수 있다.

[86] 상기 공중합 PHA는, 결정화 온도(Tc)가 예를 들어 측정되지 않을 수 있거나, 예를 들어 70℃ 내지 120℃, 75℃ 내지 120℃, 75℃ 내지 115℃, 75℃ 내지 110℃ 또는 90℃ 내지 110℃일 수 있다.

[87] 상기 공중합 PHA는, 용융 온도(Tm)가 예를 들면 측정되지 않을 수 있거나, 예를 들어 100℃ 내지 170℃, 110℃ 내지 150℃, 또는 120℃ 내지 140℃일 수 있다.

[88] 상기 공중합 PHA는, 중량평균분자량(Mw)이 예를 들면 10,000 g/mol 내지 1,200,000 g/mol일 수 있다. 예를 들어, 상기 공중합 PHA의 중량평균분자량은 50,000 g/mol 내지 1,200,000 g/mol, 100,000 g/mol 내지 1,200,000 g/mol, 50,000 g/mol 내지 1,000,000 g/mol, 100,000 g/mol 내지 1,000,000 g/mol, 100,000 g/mol 내지 900,000 g/mol, 200,000 g/mol 내지 1,200,000 g/mol, 250,000 g/mol 내지 1,150,000 g/mol, 300,000 g/mol 내지 1,100,000 g/mol, 350,000 g/mol 내지 1,000,000 g/mol, 350,000 g/mol 내지 950,000 g/mol, 100,000 g/mol 내지 900,000 g/mol, 200,000 g/mol 내지 800,000 g/mol, 200,000 g/mol 내지 700,000 g/mol, 250,000 g/mol 내지 650,000 g/mol, 200,000 g/mol 내지 400,000 g/mol, 300,000 g/mol 내지 800,000 g/mol, 300,000 g/mol 내지 600,000 g/mol, 400,000 g/mol 내지 800,000 g/mol, 500,000 g/mol 내지 1,200,000 g/mol, 500,000 g/mol 내지 1,000,000 g/mol, 550,000 g/mol 내지 1,050,000 g/mol, 550,000 g/mol 내지 900,000 g/mol, 또는 600,000 g/mol 내지 900,000 g/mol일 수 있다.

[89] 일 구체예에 있어서, 상기 공중합 PHA는 결정성 또는 반결정성 PHA일 수 있다. 예를 들어 상기 결정성 또는 반결정성 PHA는 상기 공중합 PHA 총 중량을 기준

으로 4-HB 반복단위를 예를 들어 1 중량% 내지 25 중량%로 포함할 수 있다. 또한 상기 결정성 또는 반결정성 PHA의 유리전이 온도(Tg)는 예를 들어 -20℃ 내지 0℃이고, 결정화 온도(Tc)는 예를 들어 75℃ 내지 115℃이며, 용융 온도(Tm)는 예를 들어 110℃ 내지 160℃일 수 있다.

[90] 다른 실시예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 고분자는 폴리(3-하이드록시부티레이트)(P3HB), 폴리(4-하이드록시부티레이트)(P4HB), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트)(P3HH), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시헥사노에이트)(P3HB-3HH), 폴리(3-하이드록시옥타노에이트)(P3HO) 및 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시옥타노에이트)(P3HB-3HO)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 고분자를 더 포함할 수 있다.

[91] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 고분자는 그 외에도 단사슬 또는 중사슬의 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 1종 이상 더 포함할 수 있다.

[92] 상기 제 2 생분해성 고분자는 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 제외한 합성 생분해성 고분자 및 천연 생분해성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다.

[93] 상기 합성 생분해성 고분자의 예는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(락트산-co-카프로락톤)(PLCL), 폴리(락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리부틸렌석시네이트(PBS), 및 폴리(부틸렌아디페이트-co-테레프탈레이트)(PBAT)을 포함할 수 있다.

[94] 또한 상기 천연 생분해성 고분자의 예는 전분(Starch), 실크피브로인, 키토산, 키틴, 셀룰로오스, 콜라겐, 및 젤라틴을 포함할 수 있다.

[95] 일 구체예에 있어서, 상기 제 2 생분해성 고분자는 폴리락타이드(PLA)일 수 있다.

[96] 예를 들어, 상기 제 2 생분해성 고분자는 1종 또는 2종 이상의 폴리락타이드(PLA)를 포함할 수 있다.

[97] 구체적으로, 상기 제 2 생분해성 고분자는 폴리-L-락타이드(PLLA), 폴리-D-락타이드(PDLA), 폴리-DL-락타이드(PDLLA), 또는 이들의 블랜드를 포함할 수 있다.

[98] 폴리락타이드(PLA)는 강도는 높으나 유연성이 낮아 골절(fracture)이 잘 일어날 수 있는 반면, 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)와 배합함으로써 유연성을 부여하고, 이로 인해 임플란트 시술 안정성과 골형성능 및 골유착능이 향상될 수 있다.

[99]

[100] **첨가제 및 약물**

[101] 상기 임플란트는 생분해성 고분자 외에도 1종 이상의 첨가제 및/또는 약물을 더 포함할 수 있다.

[102] 일 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 생체활성의 유리섬유 또는 세라믹 중에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[103] 예를 들어, 상기 생체활성의 세라믹은 하이드록시아파타이트(HAP), 규회석(wollastonite), 트리칼슘포스페이트(TCP), 디칼슘포스페이트디하이드레이트(DCPD), 테트라칼슘포스페이트(TTCP), 옥타칼슘포스페이트(OCP), 비정질 칼슘포스페이트(ACP) 등을 들 수 있다.

[104] 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 1종 이상의 골재생능 향상을 위한 약물을 더 포함할 수 있다.

[105] 예를 들어, 상기 약물은 트리칼슘포스페이트(TCP), 베타-트리칼슘포스페이트(β-TCP), 하이드록시아파타이트-트리칼슘포스페이트(HTCP), 데옥시리보뉴클레오티드트리포스페이트(dNTPs), 골형성 단백질(BMPs), 칼슘(Ca), 마그네슘(Mg) 등을 들 수 있다.

[106] 일 구체예에 있어서, 상기 약물은 상기 임플란트의 표면에 코팅되어 포함될 수 있다.

[107] 다른 구체예에 있어서, 상기 약물은 상기 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자와 블랜딩되어 포함될 수 있다.

[108] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 약물은 상기 임플란트의 표면에서 내부까지 농도 구배로 포함될 수 있으며, 일례로서 표면에서 내부까지 약물의 농도가 점점 감소하도록 포함될 수 있고, 이 경우 약물 방출량이 초기에 빠르다가 서서히 감소될 수 있다.

[109]

[110] **임플란트의 구성**

[111] 도 1a는 일 실시예에 따른 임플란트를 나타낸 것이다.

[112] 도 1a를 참조하여, 상기 임플란트(11)는 단일층의 구성을 가질 수 있다.

[113] 일 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함할 수 있다.

[114] 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량은, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량(즉 블랜드 총 중량)을 기준으로, 0.1 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 1 중량% 이상, 3 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상, 20 중량% 이상, 또는 25 중량% 이상일 수 있고, 또한 50 중량% 이하, 45 중량% 이하, 40 중량% 이하, 35 중량% 이하, 30 중량% 이하, 또는 25 중량% 이하일 수 있다.

[115] 구체적으로, 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량은, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 0.1 중량% 내지 50 중량%, 1 중량% 내지 50 중량%, 5 중량% 내지 50 중량%, 10 중량% 내지 50 중량%, 15 중량% 내지 50 중량%, 20 중량% 내지 50 중량%, 25 중량% 내지 50 중량%, 0.1 중량% 내지 40 중량%, 5 중량% 내지 40 중량%, 15 중량% 내지 40 중량%, 25 중

량% 내지 40 중량%, 5 중량% 내지 35 중량%, 15 중량% 내지 35 중량%, 또는 25 중량% 내지 35 중량%일 수 있다.

[116] 또한 상기 제 2 생분해성 고분자의 함량은, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 50 중량% 이상, 55 중량% 이상, 60 중량% 이상, 64 중량% 이상, 70 중량% 이상, 또는 75 중량% 이상일 수 있고, 또한 99.9 중량% 이하, 99 중량% 이하, 95 중량% 이하, 90 중량% 이하, 85 중량% 이하, 80 중량% 이하, 또는 75 중량% 이하일 수 있고, 구체적으로 50 중량% 내지 90 중량%일 수 있다.

[117] 예를 들어, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 중량비는 0.1:99.9 내지 50:50, 1:99 내지 50:50, 5:95 내지 50:50, 5:95 내지 40:60, 10:90 내지 50:50, 15:85 내지 40:60, 20:80 내지 40:60, 또는 25:75 내지 40:60일 수 있다.

[118] 일 구체예에 있어서, 상기 임플란트는 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하는 제 1 생분해성 고분자, 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함할 수 있다.

[119] 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)의 함량은, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 0.1 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 1 중량% 이상, 3 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상, 20 중량% 이상, 또는 25 중량% 이상일 수 있고, 또한 50 중량% 이하, 45 중량% 이하, 40 중량% 이하, 35 중량% 이하, 30 중량% 이하, 또는 25 중량% 이하일 수 있다.

[120] 구체적으로, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)의 함량은, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 0.1 중량% 내지 50 중량%, 1 중량% 내지 50 중량%, 5 중량% 내지 50 중량%, 10 중량% 내지 50 중량%, 15 중량% 내지 50 중량%, 20 중량% 내지 50 중량%, 25 중량% 내지 50 중량%, 0.1 중량% 내지 40 중량%, 5 중량% 내지 40 중량%, 15 중량% 내지 40 중량%, 25 중량% 내지 40 중량%, 5 중량% 내지 35 중량%, 15 중량% 내지 35 중량%, 또는 25 중량% 내지 35 중량%일 수 있다.

[121] 예를 들어, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로 10 중량% 내지 50 중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[122] 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 고분자는 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)이고, 상기 제 2 생분해성 고분자는 폴리락타이드(PLA)일 수 있다.

[123] 예를 들어, 상기 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 및 상기 폴리락타이드(PLA)의 중량비는 0.1:99.9 내지 50:50, 1:99 내지 50:50, 5:95 내지 50:50, 5:95 내지 40:60, 10:90 내지 50:50, 15:85 내지 40:60, 20:80 내지 40:60, 또는 25:75 내지 40:60일 수 있다.

[124] 도 1b는 다른 실시예에 따른 임플란트를 나타낸 것이다.

[125] 도 1b를 참조하여, 상기 다른 실시예에 따른 임플란트(12)는 중심부(100) 및 피복부(300)를 포함한다.

[126] 일 구체예에 있어서, 상기 피복부는 상기 제 1 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 중심부는 상기 제 2 생분해성 고분자를 포함할 수 있다.

[127] 다른 구체예에 있어서, 상기 중심부 및 상기 피복부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고, 상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많을 수 있다.

[128] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 중심부 및 상기 피복부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자, 상기 제 2 생분해성 고분자, 또는 이들의 블랜드를 포함하고, 상기 피복부에 포함된 상기 제 2 생분해성 고분자 대비 상기 제 1 생분해성 고분자의 중량 비율이 상기 중심부에 포함된 상기 제 2 생분해성 고분자 대비 상기 제 1 생분해성 고분자의 중량 비율보다 많을 수 있다.

[129] 상기 중심부 및 상기 피복부의 크기와 두께는 임플란트에 포함되는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 함량비에 따라 달라질 수 있다.

[130] 도 1c는 또 다른 실시예에 따른 임플란트를 나타낸 것이다.

[131] 도 1c를 참조하여, 상기 또 다른 실시예에 따른 임플란트(13)는 중심부(100), 피복부(300) 및 이들 사이에 배치되는 하나 이상의 중간부(200)를 포함한다.

[132] 예를 들어, 상기 피복부는 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이 제일 높고, 상기 중심부는 상기 제 2 생분해성 고분자의 함량이 제일 높으며, 상기 하나 이상의 중간부는 상기 피복부에 가까울수록 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이 높아지고, 상기 중심부에 가까울수록 상기 제 2 생분해성 고분자의 함량이 높을 수 있다.

[133] 일 구체예에 있어서, 상기 피복부는 상기 제 1 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 중심부는 상기 제 2 생분해성 고분자를 포함할 수 있다.

[134] 다른 구체예에 있어서, 상기 중심부 및 상기 피복부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고, 상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많을 수 있다.

[135] 상기 임플란트는 상기 중심부 및 상기 피복부 사이에 배치되는 하나 이상의 중간부를 포함하고, 상기 하나 이상의 중간부는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고, 상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중간부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많고, 상기 중간부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중

심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많을 수 있다.

[136] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 중심부, 상기 중간부, 및 상기 피복부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자, 상기 제 2 생분해성 고분자, 또는 이들의 블랜드를 포함할 수 있다. 상기 중심부, 상기 중간부, 및 상기 피복부 각각에 포함된 상기 제 2 생분해성 고분자 대비 상기 제 1 생분해성 고분자의 중량 비율이 상기 피복부에서 가장 높고, 상기 중심부에서 가장 낮을 수 있다. 또한 상기 중심부, 상기 중간부, 및 상기 피복부 각각에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자 대비 상기 제 2 생분해성 고분자의 중량 비율이 상기 중심부에서 가장 높고, 상기 피복부에서 가장 낮을 수 있다.

[137] 다른 구체예에 있어서, 상기 임플란트는 상기 중심부 및 상기 피복부 사이에 배치되는 2 이상의 중간부를 포함하고, 상기 2 이상의 중간부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고, 개개의 중간부에 포함된 블랜드의 총 중량을 기준으로 한 개개의 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량은 상기 피복부에 가까운 중간부일수록 더 높을 수 있다. 또한 개개의 중간부에 포함된 블랜드의 총 중량을 기준으로 한 개개의 중간부에 포함된 상기 제 2 생분해성 고분자의 함량은 상기 중심부에 가까운 중간부일수록 더 높을 수 있다.

[138] 예를 들어, 상기 피복부는 상기 제 1 생분해성 고분자(예: PHA)로 이루어지고, 중심부로 갈수록 점점 상기 제 2 생분해성 고분자(예: PLA)의 배합 비율이 증가할 수 있다. 개개의 중간부 별로 증가하거나 감소하는 제 1 생분해성 고분자 또는 제 2 생분해성 고분자의 함량 차이는 예를 들어 5 중량% 내지 50 중량%일 수 있다.

[139] 상기 중심부, 상기 중간부, 및 상기 피복부의 크기와 두께는 임플란트에 포함되는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 함량비에 따라 달라질 수 있다.

[140] 상기 임플란트의 형상은 특별히 한정되지 않으며, 예를 들어 원통형(또는 핀형), 사각기둥형, 또는 판상형일 수 있다.

[141] 상기 임플란트는 다공성 구조를 가질 수 있다.

[142] 예를 들어 상기 임플란트는 다수의 기공들을 포함할 수 있다.

[143] 구체적으로, 상기 임플란트는 10 nm 내지 10 ㎛ 크기의 기공들을 포함하는 다공성 구조를 가질 수 있다.

[144] 또한 상기 임플란트는 표면에 거칠기를 갖거나 또는 패턴을 가질 수 있다.

[145] 일 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 표면에 일정한 거칠기를 가질 수 있다.

[146] 일 구체예에 있어서, 상기 임플란트는 표면에 깊이 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 거칠기를 가질 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 임플란트는 표면에 깊이 1 ㎛ 내지 10 ㎛ 및 간격 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 미세요철부를 가질 수 있다

[147] 다른 구체예에 있어서, 상기 임플란트는 표면에 큰 거칠기 내에 작은 거칠기를 추가로 가질 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 임플란트는 표면에 깊이 1 ㎛ 내지 10 ㎛ 및 간격 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 제 1 미세요철부를 가질 수 있고, 상기 제 1 미세요철부의 표면에 깊이 0.1 ㎛ 내지 1 ㎛ 및 간격 0.1 ㎛ 내지 1 ㎛의 제 2 미세요철부를 가질 수 있다(도 2 참조).

[148] 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트는 표면에 일정한 패턴을 가질 수 있다.

[149] 구체적으로, 상기 임플란트는 표면에 간격 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 격자 무늬, 물결 무늬 또는 줄 무늬를 가질 수 있다.

[150] 본 발명에 따른 임플란트는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하는 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하여 정형외과용 임플란트, 예를 들면 핀, 스크류, 고정판 등의 경조직 고정용 소재로서 적합한 강도와 안정성을 발휘하고 골형성능과 골유착능이 우수하다.

[151] 예를 들어, 상기 임플란트의 인장강도는 35 MPa 이상, 40 MPa 이상, 45 MPa 이상, 또는 50 MPa 이상일 수 있고, 또한 75 MPa 이하, 70 MPa 이하, 65 MPa 이하, 또는 60 MPa 이하일 수 있다. 구체적인 예로서 상기 임플란트의 인장강도는 40 MPa 내지 70 MPa일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 임플란트의 인장강도는 40 MPa 내지 60 MPa, 또는 50 MPa 내지 60 MPa일 수 있다.

[152] 상기 임플란트의 신율(elongation)은 2% 이상, 3% 이상, 3.2% 이상 또는 4% 이상일 수 있고, 또한 10% 이하, 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 구체적인 예로서 상기 임플란트의 신율은 3.2% 내지 10%일 수 있다. 보다 구체적으로 상기 임플란트의 신율은 3.2% 내지 7%일 수 있다.

[153] 상기 임플란트의 인장강도 및 신율은 예를 들어 직경 1.5 mm 및 길이 50 mm의 시편으로 제작하여 측정할 수 있다.

[154] 상기 임플란트는 용출액을 이용한 세포 독성 시험에서 용출용매 대조군의 세포 생존율 100%를 기준으로 70% 이상의 세포 생존율을 나타낼 수 있다. 또한, 상기 임플란트는 용출액을 이용한 세포 독성 시험에서 용출용매 대조군의 세포 생존율 100%를 기준으로 75% 이상, 80% 이상, 또는 81% 이상의 세포 생존율을 나타낼 수 있다. 또한, 상기 임플란트는 용출액을 이용한 세포 독성 시험에서 용출용매 대조군의 세포 생존율 100%를 기준으로 70% 내지 90%, 80% 내지 90%, 또는 81% 내지 90%의 세포 생존율을 나타낼 수 있다. 구체적으로, 상기 세포 독성 시험에서 상기 임플란트를 용출용매(예: 세포 배양 배지)에 용출한 뒤에 용출액을 세포에 처리하여 48시간이 지난 후 세포의 생존율을 측정하고, 용출용매만을 세포에 처리한 대조군의 세포 생존율을 100%로 하였을 때의 상대값으로 나타낼 수 있다.

[155] 또한, 상기 임플란트를 랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 2개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스가 120 N/mm 이상일 수 있다. 구체적으로, 상기 임플란트를 랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 2개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스는 130 N/mm 이상일 수 있다. 예를 들어 상기 임플란트를

랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 2개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스는 120 N/mm 내지 500 N/mm, 130 N/mm 내지 500 N/mm, 130 N/mm 내지 400 N/mm, 또는 150 N/mm 내지 300 N/mm일 수 있다.

[156] 추가로, 상기 임플란트를 랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 4개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스가 170 N/mm 이상일 수 있다. 예를 들어, 상기 임플란트를 랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 4개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스는 170 N/mm 내지 700 N/mm, 200 N/mm 내지 600 N/mm, 또는 250 N/mm 내지 500 N/mm일 수 있다.

[157] 상기 대퇴골 조직의 스티프니스는 예를 들어 생역학 시험기를 이용한 3점 벤딩 시험에 의해 측정할 수 있으며, 세라믹 또는 골절합용판 시험에 일반적으로 사용되는 규격(ASTM F1161, ASTM F382)을 적용하여 시험할 수 있다. 일 실시예에서, 하부 스팬(support span)의 간격이 16 mm로 세팅된 시험 지그에 골절(fracture) 부위가 상부 지그에 위치하도록 시편을 위치시키고, 5 mm/min의 속도로 3 kN의 하중을 인가하면서 시편이 파손될 때까지 진행하여 스티프니스를 측정할 수 있다.

[158]

[159] **임플란트의 제조방법**

[160] 본 발명에 따른 임플란트의 제조방법은, 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하는 생분해성 고분자를 준비하는 단계; 및 상기 생분해성 고분자를 이용하여 임플란트를 성형하는 단계를 포함하고, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함한다.

[161] 일 실시예에 있어서, 상기 성형은 사출성형일 수 있다.

[162] 상기 사출성형은 예를 들어 트윈스크류 압출기 또는 싱글스크류 압출기를 이용한 압출 이후 사출기를 이용하여 사출한 뒤 어닐링 등의 후가공을 거칠 수 있다. 상기 사출성형에 사용되는 금형은 예를 들어 콜드러너 금형, 핫러너 금형, 핀포인트 금형 등이 가능하다.

[163] 상기 압출 시의 온도는 예를 들어 100℃ 내지 210℃일 수 있고, 주 스크류 rpm 범위는 예를 들어 100 rpm 내지 250 rpm일 수 있고, 공급기 rpm 범위는 예를 들어 4 rpm 내지 40 rpm일 수 있다.

[164] 상기 사출 시의 온도는 예를 들어 150℃ 내지 200℃일 수 있고, 사출 압력은 1000 bar 내지 1800 bar일 수 있고, 사출 속도는 예를 들어 0.5 mm/s 내지 100 mm/s일 수 있고, 보압 범위는 예를 들어 300 bar 내지 1200 bar일 수 있고, 보압 시간은 예를 들어 1 s 내지 10 s일 수 있다.

[165] 상기 어닐링 시의 온도는 예를 들어 80℃ 내지 110℃일 수 있고, 어닐링 시간은 예를 들어 30분 내지 2시간일 수 있다.

[166] 다른 실시예에 있어서, 상기 성형은 3D 프린팅 성형일 수 있다.

[167] 상기 3D 프린팅 성형의 프린팅 온도는 예를 들어 150℃ 내지 200℃일 수 있고, 주입 속도는 예를 들어 200 mm/min 내지 400 mm/min일 수 있고, 압력은 예를 들어 200 kPa 내지 400 kPa일 수 있고, 프린팅 지속 시간은 예를 들어 60분 이내의 조건으로 수행될 수 있다.

[168] 또 다른 실시예에 있어서, 세포부착능 향상 및 조직 내 고정력 강화를 위해 상기 임플란트 표면이 개질될 수도 있다.

[169] 일 구체예에 있어서, 상기 성형 이후에, 블래스팅, 몰딩, 또는 레이저 처리를 통해 표면에 거칠기 또는 패턴을 부여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[170] 다른 구체예에 있어서, 상기 성형 이후에, 플라즈마 처리를 통해 표면에 친수성을 부여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[171] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 성형 이후에, 블래스팅, 몰딩, 또는 레이저 처리를 통해 표면에 거칠기 또는 패턴을 부여하는 단계; 및 플라즈마 처리를 통해 표면에 친수성을 부여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[172]

[173] **임플란트용 조성물**

[174] 본 발명에 따른 임플란트용 조성물은, 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하고, 상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함한다.

[175] 일 실시예에 있어서, 상기 임플란트용 조성물은 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함할 수 있다.

[176] 다른 실시예에 있어서, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 2-하이드록시부티레이트(2-HB), 3-하이드록시부티레이트(3-HB), 3-하이드록시프로피오네이트(3-HP), 3-하이드록시발레레이트(3-HV), 3-하이드록시헥사노에이트(3-HH), 3-하이드록시헵타노에이트(3-Hhep), 3-하이드록시옥타노에이트(3-HO), 3-하이드록시노나노에이트(3-HN), 3-하이드록시데카노에이트(3-HD), 3-하이드록시도데카노에이트(3-HDd), 4-하이드록시발레레이트(4-HV), 5-하이드록시발레레이트(5-HV) 및 6-하이드록시헥사노에이트(6-HH)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 모노머로부터 유래된 반복단위를 더 포함할 수 있다.

[177] 또 다른 실시예에 있어서, 제 1 생분해성 고분자는 폴리(3-하이드록시부티레이트)(P3HB), 폴리(4-하이드록시부티레이트)(P4HB), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트)(P3HH), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시헥사노에이트)(P3HB-3HH), 폴리(3-하이드록시옥타노에이트)(P3HO) 및 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시옥타노에이트)(P3HB-3HO)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 고분자를 더 포함할 수 있다.

[178] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 제 2 생분해성 고분자는 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 제외한 합성 생분해성 고분자 및 천연 생분해성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물이고, 상기 합성 생분해성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(락트산-co-카프로락톤)(PLCL), 폴리(락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리부틸렌석시네이트(PBS), 및 폴리(부틸렌아디페이트-co-테레프탈레이트)(PBAT)을 포함하고; 상기 천연 생분해성 고분자는 전분(Starch), 실크피브로인, 키토산, 키틴, 셀룰로오스, 콜라겐, 및 젤라틴을 포함할 수 있다.

[179] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 10 중량% 내지 50 중량%의 양으로 포함할 수 있다.

[180] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트용 조성물은 생체활성의 유리섬유 또는 세라믹 중에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[181] 또 다른 실시예에 있어서, 상기 임플란트용 조성물은 1종 이상의 골재생능 향상을 위한 약물을 더 포함할 수 있다.

[182] 상기 제 1 생분해성 고분자, 상기 제 2 생분해성 고분자, 이들의 혼합 비율, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 내의 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위의 함량, 상기 첨가제 및 약물의 종류와 함량 등에 대한 보다 구체적인 내용은 앞서 임플란트에 대한 설명에서 예시한 바와 같다.

[183] 상기 임플란트용 조성물은 본 발명의 실시예에 따른 임플란트를 제조하는데 사용될 수 있으며, 예를 들어 앞서 설명한 방법에 따라 임플란트를 제조하는데 사용될 수 있다.

[184]

발명의 실시를 위한 형태

[185] 본 발명의 내용을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 실시예의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[186]

[187] **실시예 1 내지 3 및 비교예 1: 임플란트의 제조**

[188] 재료 및 장비는 다음과 같다.

[189] - PLA: PLLA (BBCA社)

[190] - PHA: P(3HB-4HB) (4-HB 10%, CJ제일제당社)

[191] - 압출기 (STEER社 OMEGA 20, 바우테크社 BA 19)

[192] - 사출기 (Engel社 E-victory 170/80)

[193] PLLA와 P(3HB-4HB)를 아래 표와 같이 중량 비율을 달리하여 컴파운딩을 진행하였다.

[194] [표1]

구 분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1
P(3HB-4HB)	30	20	10	-
PLLA	70	80	90	100
총 함량	100	100	100	100

[195]

[196] 아래 2종의 트윈 스크류 압출기를 사용하여 컴파운딩을 진행하였다.

[197] BA 19 - 온도 구간: 100~170℃, Main screw RPM: 150, Feeder RPM: 7~8, Torque 범위: 36~42

[198] Omega 20 - 온도 구간: 120~195℃, Main screw RPM: 250, Feeder RPM: 25~35, Torque 범위: 39~46

[199] 건조는 온도 60℃에서 밤새 진행한 뒤, 80℃에서 6시간 진행하였다.

[200] 사출 조건은 온도: 160~180℃, 금형온도: 30~70℃, 압력: 1100~1500 bar, 사출속도: 5~120 mm/s, 보압: 300~600 bar, 보압시간: 3 s, 계량량: 12~15 mm, 계량 속도: 40 rpm, 배압: 40 bar, 보압절환 시간: 10 s, 냉각시간: 15~30 s로 하였다.

[201] 그 결과 직경 1.5 mm, 길이 50 mm의 핀 형태를 갖는 임플란트가 다양한 조성으로 제조되었다.

[202]

[203] **시험예 1: 강도 및 신율**

[204] 장비는 UTM (Instron社 34SC-1)을 사용하였고, 임플란트 시편은 직경 1.5 mm, 길이 50 mm의 핀 형태로 제조되었다. 시험 조건은 로드 셀 하중 1 kN, 지그 거리 20 mm, 인장 속도 20 mm/min로 하였다. 시험 결과를 아래 표 및 도 3에 나타내었다.

[205] [표2]

구분	단위	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1
인장강도	MPa	56.9	56.4	58.2	61.7
신율	%	5.0	5.1	5.5	3.1

[206]

[207] 시험 결과에서 보듯이, P(3HB-4HB)를 10~30 중량%로 포함하는 실시예 1 내지 3은 P(3HB-4HB)를 전혀 포함하지 않는 비교예 1에 비해 인장강도 면에서 거의 차이가 없는 반면 신율이 상승하면서 소재에 유연성을 부여하여 임플란트 소재로 적합함을 확인할 수 있다.

[208] 추가로, 4HB 함량을 6%, 8%, 10%로 다양하게 변화시킨 P(3HB-4HB) (CJ제일제당社)를 이용하여 시험하였다. 이와 같이 다양한 공중합 조성의 P(3HB-4HB)와 PLLA를 3 : 7의 중량비로 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 임플란트를 제조하였다. 제조된 임플란트의 인장강도 및 신율을 앞서와 같이 시험하고, 그 결과를 하기 표에 나타내었다.

[209] [표3]

P(3HB-4HB) : PLLA = 3 : 7				
P(3HB-4HB) 내 4HB 함량	(%)	6	8	10
인장강도	(MPa)	61.46	56.88	56.52
신율	(%)	6.31	6.27	6.11

[210]

[211] **시험예 2: 세포독성 (*in vitro*)**

[212] 1) 시험 방법

[213] 세포독성평가는 국제규격 ISO 10993-1:12을 근거로 하여 식품의약품안전처에서 발표한 '의료기기 생물학적 안전성 시험에 대한 GLP 적용 시 고려사항(세포독성시험 가이드라인)'을 기반으로 진행하였다. 가이드라인 내용을 바탕으로 양성대조물질, 음성대조물질, 용출조건, 세포주 등을 아래와 같이 사용하였다.

[214] - 양성대조군: 오가노틴으로 안정화된 폴리우레탄

[215] - 음성대조군: 고밀도 폴리에틸렌(세포독성평가용 표준물질)

[216] - 용출용매: 세포 배양 배지 (RPMI-1640 + 10% Fetal Bovine Serum + 1% antibiotics)

[217] - 용출조건: 0.2 g/mL, 37±2℃, 24±2시간

[218] - 세포주: WI-38 (human lung fibroblast cell line)

[219] 세포독성평가는 직접법과 간접법으로 나누어지는데, 직접법은 시험 샘플을 세포와 직접 접촉하여 세포의 변화를 확인하는 시험이며, 간접법은 시험 샘플을 세포 배양 배지에 용출한 뒤에 용출액을 세포에 처리하고 48시간이 지난 후, 세포의 변화를 관찰하는 시험이다.

[220] 먼저 세포를 24웰 플레이트에 분주하고 인큐베이터에서 24시간이 지난 뒤에 세포가 80%까지 증식이 되었는지 확인하였다. 이후 직접법의 경우에는 세포 배양 중인 플레이트에 시험 샘플을 삽입하고, 간접법의 경우에는 용출액으로 세포 배양 배지를 교체하였다. 48시간 인큐베이션 후, 세포의 변화를 관찰하였다.

[221] 48시간이 지난 후, 직접법의 경우 Live/Dead Cell 형광염색법을 통해 분석하였고, 간접법의 경우 세포모양 관찰을 통해 정성분석을 한 뒤에 WST-1 assay로 정량분석하였다. 분석 시, 평가는 가이드라인에 따라 진행되었다.

[222] 2) 시험 결과

[223] 직접법에 따른 Live/Dead Cell 형광염색 결과를 하기 표 및 도 4에 나타내었다. 시험 결과, 생분해성 고분자를 포함하는 비교예 1 및 실시예 1 모두 죽어있는 세포가 양성대조군에 비해 적고, 음성대조군과 유사하였다.

[224] [표4]

구분	None	양성대조군	음성대조군	비교예 1	실시예 1

				(PLA)	(PLA 7 : PHA 3)
결과	이상 無	죽은 세포 확인	이상 無	이상 無	이상 無

[225]

[226] 또한 간접법에 따른 시험 이후 세포 모양을 관찰하여 도 4에 나타내었다. 시험 결과, 실시예 1에서는 세포가 섬유아세포(fibroblast) 형태를 유지하여 부착되어 있고, 80% 이상 증식되어 있는 것이 보였다. 또한 비교예 1에서 음성대조군과 유사하게 세포 증식이 많이 되어 배양 플레이트를 가득 채운 것을 확인하였다.

[227] 아울러, 간접법에 따른 시험 이후 세포 생존율을 측정(WST-1 assay)하여 도 5에 나타내었다. 시험 결과, 용출용매 대조군의 세포 생존율을 100%로 하였을 때, 비교예 1(PLA 100%)은 80.9%, 실시예 1(PLA/PHA=7:3)은 81.1%의 생존율을 보였다. 식약처 가이드라인 기준으로 세포 생존율이 30% 이상 감소되면 세포독성이 있는 것으로 간주하는데, 비교예 1 및 실시예 1의 세포독성은 모두 없음으로 확인되었다.

[228]

[229] **시험예 3: 골분화유도 (*in vitro*)**

[230] 1) 시험 방법

[231] 골분화유도 시험은 골 세포에 시험 샘플을 직접 접촉하였을 때의 골분화 정도를 확인하는 시험으로 세포주 SaOS-2(human osteosarcoma cell line)을 이용하여 진행하였다. 세포 배양 배지(골 형성 촉진 배지 사용)를 3일마다 1회 교체해주며 2주 동안 배양한 뒤에 Alizarin Red stain을 실시하여 칼슘 생성 여부를 확인함으로써 골분화 정도를 평가하였다.

[232] 2) 시험 결과

[233] 골분화유도 시험 결과를 도 6에 나타내었다. 시험 결과, 1주차에는 실시예 1(PLA/PHA=7:3)이 다른 그룹에 비해 칼슘 침착 염색이 조금 더 많이 된 것으로 보아 골 분화가 다른 그룹보다 조금 더 빠르다는 걸 알 수 있었다. 다만, 2주차에는 그룹 간 차이 없이 모두 골 분화 유도가 진행됨을 확인할 수 있었다.

[234]

[235] **시험예 4: 랫트 대퇴골 골절 (*in vivo*)**

[236]

[237] **1) 시험 방법**

[238] PHAs 기반 정형외과용 핀-타입의 임플란트를 적용하여 랫트(rat) 골절 모델을 통해 *in vivo* 시험을 진행하였다. 기존의 문헌과 선행연구를 기반으로 하여 Sprague Dawley의 대퇴골을 절골한 후, 임플란트를 삽입하였으며 수술 2개월, 4개월 후의 비교예 1(PLA 100%)과 실시예 1(PLA/PHA=7:3)의 대퇴골 시료를 채취하여 조직학적, 영상의학적, 생역학적 분석을 진행하였고 결과를 비교하였다.

[239] 12주령 랫트의 대퇴골 골절 모델로 진행하였으며, 아래 표와 같이 총 25마리의 쥐 중에 12마리에는 PLA 임플란트를, 나머지 13마리에는 실시예 1(PLA/PHA=7:3)의 임플란트를 각각 식립하여 4개월 동안 관찰하였다. 2개월차에 조직 슬라이드 제작을 위해 PLA 임플란트를 식립한 3마리, 실시예 1(PLA/PHA=7:3) 임플란트를 식립한 3마리를 희생하였고, Micro CT 촬영과 대퇴골 굴곡강도 평가를 위해 비교예 1(PLA 100%)의 임플란트를 식립한 3마리, 실시예 1(PLA/PHA=7:3) 임플란트를 식립한 4마리를 희생하여 총 13마리의 대퇴골 조직을 채취하였다. 4개월차에는 조직 슬라이드 제작을 위해 PLA 임플란트를 식립한 3마리, 실시예 1(PLA/PHA=7:3) 임플란트를 식립한 3마리를 희생하였고, Micro CT 촬영과 대퇴골 굴곡강도 평가를 위해 PLA 임플란트를 식립한 3마리, 실시예 1(PLA/PHA=7:3) 임플란트를 식립한 3마리를 희생하여 총 12마리의 대퇴골 조직을 채취하였다. 이후 조직 염색과 Micro CT 촬영, 굴곡강도 평가를 통해 조직병리학적, 영상의학적, 생역학적 평가를 진행하였다.

[240] 도 7에 랫트 대퇴골 골절 시험의 모델을 설명하였고, 아래 표에 정리하였다.

[241] [표5]

0개월	2개월	4개월
비교예 1(PLA 100%)의 임플란트를 12마리에 식립	6마리 희생	6마리 희생
	조직병리학적 분석 3마리, 영상의학적, 생역학적 분석 3마리	조직병리학적 분석 3마리, 영상의학적, 생역학적 분석 3마리
실시예 1(PLA/PHA=7:3) 임플란트를 13마리에 식립	7마리 희생	6마리 희생
	조직병리학적 분석 3마리, 영상의학적, 생역학적 분석 4마리	조직병리학적 분석 3마리, 영상의학적, 생역학적 분석 3마리

[242]

[243] 조직병리학적 분석은 대퇴골 시료의 H&E stain 염색을 진행하여 기본적인 골 형태, 골절 부위 변화, 임플란트 골 접촉 표면, 신생 골 형성을 현미경 소견으로 확인하였다. 영상의학적 분석은 micro CT 영상을 기반으로 하여 대퇴골의 골유합 정도를 평가하였 다. 생역학적 분석은 대퇴골 시료를 생역학 시험기(biomechanical test machine)에 고정하여 3점 벤딩(three point bending) 실험을 진행하였다.

[244] 비교예 1(PLA 100%)의 핀-타입 임플란트를 시술하면서 뼈에 고정하는 중에 핀이 부러지는 아주 큰 문제가 발생하여 수술 고정물로는 사용이 어렵다고 판단되었고, 실시예 1(PLA/PHA=7:3)에서는 비교예 1(PLA 100%)에서 발생한 문제가 없어 실시예 1(PLA/PHA=7:3)이 수술용 임플란트로 더 적합한 것으로 확인되었다. 즉, 비교예 1(PLA 100%)보다는 실시예 1(PLA/PHA=7:3)의 핀-타입 임플란트에서

물리적 특성이 개선되어 수술 임플란트로 더 적합한 것을 수술 과정 중 확인하였다.

[245] 실험이 진행된 25마리 랫트 모두 육안적으로 상처 부위의 염증 소견은 관찰되지 않았으며, 모두 2개월, 4개월 동안 특별한 문제 없이 생존하였다. 수술 2개월차, 4개월차에 25마리의 대퇴골 시료 채취가 성공적으로 진행되었다.

[246]

[247] **2) 조직병리학적 평가**

[248] 채취한 대퇴골 시료의 조직병리학적 분석은 건양대학교 병리학 교실과 분석을 진행하였다. 대퇴골의 절골 부위를 중심으로 파라핀 블록 및 microtome을 이용하여 슬라이드를 제작하였고 골 기질(bone matrix)의 배열, 골 세포(osteocyte)의 핵과 세포질 관찰에 유리한 H&E 염색을 진행하여 대조군과 실험군의 골유합 진행 정도를 비교 분석하였다. 또한, 대퇴골의 핀 삽입 부위와 접촉면을 확인하여 이물 반응 여부를 확인하였다. 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[249] 2개월차에 채취한 대퇴골 시료는 H&E 염색 결과 실시예 1(PLA/PHA=7:3)이 비교예 1(PLA 100%)보다 골 기질의 배열이 규칙적으로 잘 조직되어 있고, 골 세포의 세포질 크기가 작으며, 방추형(spindle shape)으로 이루어져 있어 실시예 1이 비교예 1에 비하여 성숙된 골 형성의 진행이 있었음을 확인하였다.

[250] 또한 4개월차에 채취한 대퇴골 시료도 실시예 1(PLA/PHA=7:3)이 비교예 1(PLA 100%)보다 골 기질의 배열이 규칙적으로 잘 조직되어 있고 골 세포의 세포질 크기가 작으며, 균일한 방추형을 보이는 것이 확인되어 실시예 1이 비교예 1에 비하여 성숙된 골 형성의 진행이 있었음을 확인하였다.

[251]

[252] **3) 영상의학적 분석**

[253] 채취한 대퇴골 시료의 영상의학적 분석은 오송첨단의료산업진흥재단(KBio Health) 분석팀과 진행하였다. 영상의학적 분석은 micro CT로 진행되었고 절골면의 골유합을 2D, 3D 이미지로 확인하여 골절면의 갭(gap)과 본 브릿지(bone bridge) 및 비대(hypertrophy) 양상 등을 분석하였다. 또한, micro CT로 절골 부위의 ROI(range of interest) 영역을 골유합의 정량적 파라미터인 유합 조직 부피(callus volume)와 정성적 파라미터인 BMD(bone marrow density)를 측정하여 골유합 정도를 분석하였다.

[254] 도 9는 2개월차 및 4개월차 시료의 2D/3D 이미지로서 (a)는 비교예 1(PLA 100%), (b)는 실시예 1(PLA/PHA=7:3)의 임플란트를 식립한 시료의 이미지이다.

[255] 2개월차 시험 결과, 비교예 1(PLA 100%)의 3개 시료에서 골 절면의 갭이 모두 관찰되었으며, 본 브릿지는 관찰되지 않았다. 특히, 비교예 1의 하나의 시료에서는 골절면과 핀의 전위가 관찰되어 재골절이 일어난 것으로 확인되었다. 그에 반하여 실시예 1(PLA/PHA=7:3)은 4개 시료 중 골절면의 갭이 2개 시료에서 관찰되었으며, 본 브릿지는 2개 시료에서 관찰되었다. 결론적으로 비교예 1에서는 3개

시료 모두에서 골유합이 이루어지지 않았으며, 실시예 1에서는 4개 시료 중 2개 시료(50%)에서 골유합이 이루어짐을 확인하였다.

[256] 4개월차 시험 결과, 비교예 1은 3개 시료 중 2개 시료에서 골절면의 갭이 관찰되었으며, 1개 시료에서 본 브릿지가 관찰되었다. 실시예 1은 3개 시료 중 1개 시료에서 골절면의 갭이 관찰되었으며, 2개 시료에서 본 브릿지가 관찰되었다. 결론적으로 비교예 1은 3개 시료 중 1개 시료가 골유합이 이루어졌고, 실시예 1은 3개 시료 중 2개 시료가 골유합이 이루어졌다.

[257] 2개월차 시료의 영상의학적 분석 결과를 아래 표 및 도 10a 및 10b에 나타내었다. 2개월차 시료의 분석 결과, 유합 조직 부피(callus volume)와 BMD에서 실시예 1과 비교예 1간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

[258] [표6]

비교예 1 (PLA 100%)	골 부피 (mm^2)	조직 부피 (mm^3)	골 부피/조직 부피 (%)	BMD (g/cm^3)
#1	71.71	529.20	13.55	0.4005
#2	74.58	529.20	14.09	0.5420
#3	46.21	529.20	8.73	0.5420
평균	64.17	529.20	0.12	0.4900
표준 편차	12.75	0.00	0.02	0.0667

[259] [표7]

실시예 1 (PLA/PHA=7:3)	골 부피 (mm^2)	조직 부피 (mm^3)	골 부피/조직 부피 (%)	BMD (g/cm^3)
#1	76.59	529.20	14.47	0.5475
#2	63.31	529.20	11.96	0.5190
#3	35.43	529.20	6.69	0.4619
#4	47.83	529.20	12.82	0.5103
평균	60.79	529.20	0.11	0.5097
표준 편차	15.40	0.00	0.03	0.0308

[260]

[261] 4개월차 시료의 영상의학적 분석 결과를 아래 표 및 도 11a 및 11b에 나타내었다. 4개월차 시료의 분석 결과, 유합 조직 부피(callus volume)와 BMD 모두 실시예 1이 비교예 1보다 다소 증가되어 있었다.

[262] [표8]

비교예 1 (PLA 100%)	골 부피 (mm^2)	조직 부피 (mm^3)	골 부피/조직 부피 (%)	BMD (g/cm^3)

#1	22.487	529.20	4.2	0.437
#2	60.059	529.20	11.3	0.513
#3	22.487	529.20	4.2	0.490
평균	35.011	529.20	6.62	0.480
표준 편차	17.712	0.00	0.03	0.032

[263] [표9]

실시예 1 (PLA/PHA=7:3)	골 부피 (mm^2)	조직 부피 (mm^3)	골 부피/조직 부피 (%)	BMD (g/cm^3)
#1	41.184	529.20	7.8	0.476
#2	68.929	529.20	13.0	0.537
#3	45.963	529.20	8.7	0.486
평균	52.025	529.20	9.83	0.500
표준 편차	12.111	0.00	0.02	0.027

[264]

[265] **4) 생역학적 분석**

[266] 채취한 대퇴골 시료를 생역학 시험기(biomechanical test machine)을 이용하여 3점 벤딩(three point bending) 시험을 수행하였다. 이를 통해 시료의 스티프니스(N/mm), 최대 하중(N), 최대 변형(mm) 결과 값을 측정하여 생역학적 특성을 평가하였다.

[267] 3점 벤딩 생역학 시험은 세라믹 또는 골절합용판 시험에 일반적으로 사용되는 규격(ASTM F1161 Standard Test Method for Flexural Strength of Advanced Ceramics at Ambient Temperature, ASTM F382 Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates)을 참고하여 진행하였다.

[268] 구체적인 시험 조건과 시험 방법은 아래와 같다.

[269] - support span : 16 mm

[270] - loading rate : 5 mm/min

[271] - test environment : dry at ambient, room temperature

[272] - test equipment : MTS Acumen Test system (MTS system Corp. Mn, USA)

[273] - load capacity : 3 kN

[274] - 하부 스팬(support span)의 간격이 16 mm로 세팅된 시험 지그에 골절(fracture) 부위가 상부 지그에 위치하도록 시편(동물 시편)을 위치시켰다. 시편에 5 mm/min의 속도로 3 kN의 하중을 인가하였다. 시험은 시편이 파손될 때까지 진행하였으며, 하중 및 변위값을 기록하였다.

[275] 2개월차 시료의 생역학적 분석 결과를 아래 표에 나타내었다. 또한 2개월차 시료의 스티프니스 측정 결과를 도 12a에 나타내었다.

[276] [표10]

비교예 1 (PLA 100%)	스티프니스 (N/mm)	최대 하중 (N)	최대 변형 (mm)
#1	117.39	79.08	1.42
#2	112.36	91.82	1.31
#3	58.26	54.07	1.91
평균	96.00	74.99	1.55
표준 편차	26.77	15.68	0.26

[277] [표11]

실시예 1 (PLA/PHA=7:3)	스티프니스 (N/mm)	최대 하중 (N)	최대 변형 (mm)
#1	132.71	88.01	0.72
#2	130.19	103.48	1.10
#3	425.79	117.05	0.57
#4	137.96	95.83	1.05
평균	206.66	101.09	0.86
표준 편차	126.54	10.71	0.22

[278]

[279] 4개월차 시료의 생역학적 분석 결과를 아래 표에 나타내었다. 또한 4개월차 시료의 스티프니스 측정 결과를 도 12b에 나타내었다.

[280] [표12]

비교예 1 (PLA 100%)	스티프니스 (N/mm)	최대 하중 (N)	최대 변형 (mm)
#1	715.05	144.88	0.30
#2	68.94	88.66	2.07
#3	183.09	135.83	0.86
평균	322.36	123.12	1.08
표준 편차	281.56	24.65	0.74

[281] [표13]

실시예 1 (PLA/PHA=7:3)	스티프니스 (N/mm)	최대 하중 (N)	최대 변형 (mm)
#1	617.49	211.21	0.64

#2	176.79	142.46	1.36
#3	236.02	172.86	1.07
평균	343.43	175.51	1.02
표준 편차	195.29	28.13	0.30

[282]

[283] 생역학적 분석 결과, 2개월 및 4개월차에서 실시예 1(PLA/PHA=7:3)이 비교예 1(PLA 100%)에 비하여 생역학적 강도가 우수하게 측정되었다.

청구범위

[청구항 1] 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하고,
상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고,
상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는, 임플란트.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하는, 임플란트.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는 중심부 및 피복부를 포함하고,
상기 피복부는 상기 제 1 생분해성 고분자를 포함하고,
상기 중심부는 상기 제 2 생분해성 고분자를 포함하는, 임플란트.

[청구항 4] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는 중심부 및 피복부를 포함하고,
상기 중심부 및 상기 피복부는 각각 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고,
상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많은, 임플란트.

[청구항 5] 제 4 항에 있어서,
상기 임플란트는 상기 중심부 및 상기 피복부 사이에 배치되는 하나 이상의 중간부를 포함하고,
상기 하나 이상의 중간부는 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 블랜드를 포함하고,
상기 피복부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 피복부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중간부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많고,

상기 중간부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중간부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량이, 상기 중심부에 포함된 블랜드 총 중량을 기준으로 한 상기 중심부에 포함된 상기 제 1 생분해성 고분자의 함량보다 많은, 임플란트.

[청구항 6] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는
10 nm 내지 10 ㎛ 크기의 기공들을 포함하는 다공성 구조를 가지는, 임플란트.

[청구항 7] 제 1 항에 있어서,
상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 2-하이드록시부티레이트(2-HB), 3-하이드록시부티레이트(3-HB), 3-하이드록시프로피오네이트(3-HP), 3-하이드록시발레레이트(3-HV), 3-하이드록시헥사노에이트(3-HH), 3-하이드록시헵타노에이트(3-Hhep), 3-하이드록시옥타노에이트(3-HO), 3-하이드록시노나노에이트(3-HN), 3-하이드록시데카노에이트(3-HD), 3-하이드록시도데카노에이트(3-HDd), 4-하이드록시발레레이트(4-HV), 5-하이드록시발레레이트(5-HV) 및 6-하이드록시헥사노에이트(6-HH)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 모노머로부터 유래된 반복단위를 더 포함하는, 임플란트.

[청구항 8] 제 1 항에 있어서,
상기 제 1 생분해성 고분자는 폴리(3-하이드록시부티레이트)(P3HB), 폴리(4-하이드록시부티레이트)(P4HB), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트)(P3HH), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시헥사노에이트)(P3HB-3HH), 폴리(3-하이드록시옥타노에이트)(P3HO) 및 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-3-하이드록시옥타노에이트)(P3HB-3HO)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 고분자를 더 포함하는, 임플란트.

[청구항 9] 제 1 항에 있어서,
상기 제 2 생분해성 고분자는
폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 제외한 합성 생분해성 고분자 및 천연 생분해성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물이고,
상기 합성 생분해성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(락트산-co-카프로락톤)(PLCL), 폴리(락트산-co-글리콜산)(PLGA), 폴리부틸렌석시네이트(PBS), 및 폴리(부틸렌아디페이트-co-테레프탈레이트)(PBAT)을 포함하고;

상기 천연 생분해성 고분자는 전분(Starch), 실크피브로인, 키토산, 키틴, 셀룰로오스, 콜라겐, 및 젤라틴을 포함하는, 임플란트.

[청구항 10] 제 1 항에 있어서,
상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는, 상기 제 1 생분해성 고분자 및 상기 제 2 생분해성 고분자의 총 중량을 기준으로, 10 중량% 내지 50 중량%의 양으로 포함되는, 임플란트.

[청구항 11] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는 생체활성의 유리섬유 또는 세라믹 중에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함하는, 임플란트.

[청구항 12] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는 1종 이상의 골재생능 향상을 위한 약물을 더 포함하고,
상기 약물은
상기 임플란트의 표면에 코팅되어 포함되거나,
상기 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자와 블렌딩되어 포함되거나, 또는
상기 임플란트의 표면에서 내부까지 농도 구배로 포함되는, 임플란트.

[청구항 13] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는
직경 1.5 mm 및 길이 50 mm의 시편으로 제작하여 측정된 인장강도가 40 MPa 내지 70 MPa이고, 신율이 3.2% 내지 10%인, 임플란트.

[청구항 14] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는
표면에 깊이 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 거칠기를 갖거나, 또는
간격 1 ㎛ 내지 10 ㎛의 격자 무늬, 물결 무늬 또는 줄 무늬를 갖는, 임플란트.

[청구항 15] 제 1 항에 있어서,
상기 임플란트는
용출액을 이용한 세포 독성 시험에서 용출용매 대조군의 세포 생존율 100%를 기준으로 70% 이상의 세포 생존율을 나타내는, 임플란트.

[청구항 16] 제 1 항에 있어서,

상기 임플란트를 랫트의 골절된 대퇴골 조직에 이식하고 2개월 후 채취한 상기 대퇴골 조직의 스티프니스가 120 N/mm 이상인, 임플란트.

[청구항 17] 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하는 생분해성 고분자를 준비하는 단계; 및
상기 생분해성 고분자를 이용하여 임플란트를 성형하는 단계를 포함하고,
상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고, 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는, 임플란트의 제조방법.

[청구항 18] 제 17 항에 있어서,
상기 성형은 사출성형 또는 3D 프린팅 성형인, 임플란트의 제조방법.

[청구항 19] 제 18 항에 있어서,
상기 사출성형은
압출 온도 100℃ 내지 210℃,
사출 온도 150℃ 내지 200℃, 및
어닐링 온도 80℃ 내지 110℃의 조건으로 수행되는, 임플란트의 제조방법.

[청구항 20] 제 18 항에 있어서,
상기 3D 프린팅 성형은
프린팅 온도 150℃ 내지 200℃,
주입 속도 200 mm/min 내지 400 mm/min,
압력 200 kPa 내지 400 kPa, 및
프린팅 지속 시간 60분 이내의 조건으로 수행되는, 임플란트의 제조방법.

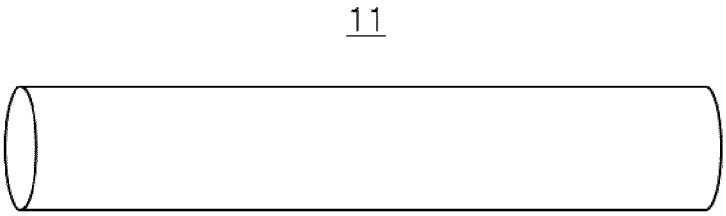
[청구항 21] 제 17 항에 있어서,
상기 성형 이후에,
블래스팅, 몰딩, 또는 레이저 처리를 통해 표면에 거칠기 또는 패턴을 부여하는 단계, 및
플라즈마 처리를 통해 표면에 친수성을 부여하는 단계 중에서,
적어도 하나의 표면 처리 단계를 추가로 포함하는, 임플란트의 제조방법.

[청구항 22] 제 1 생분해성 고분자 및 제 2 생분해성 고분자를 포함하고,

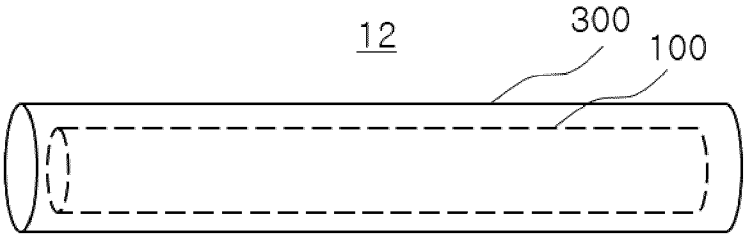
상기 제 1 생분해성 고분자는 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)를 포함하고,

상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA)는 4-하이드록시부티레이트(4-HB)로부터 유래된 반복단위를 상기 공중합 폴리하이드록시알카노에이트(PHA) 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 50 중량%로 포함하는, 임플란트용 조성물.

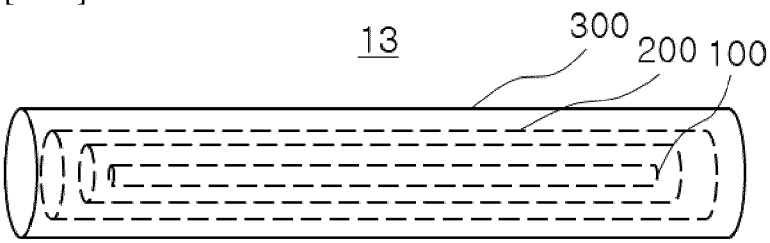
[도1a]



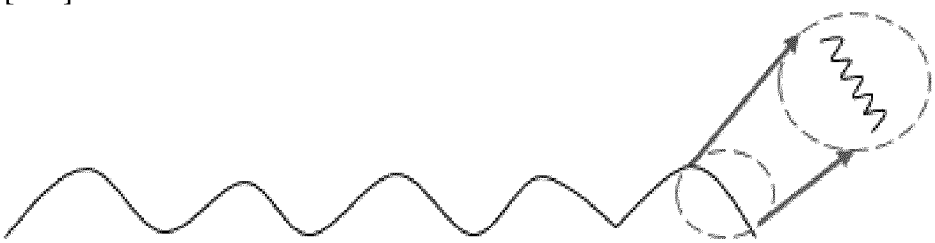
[도1b]



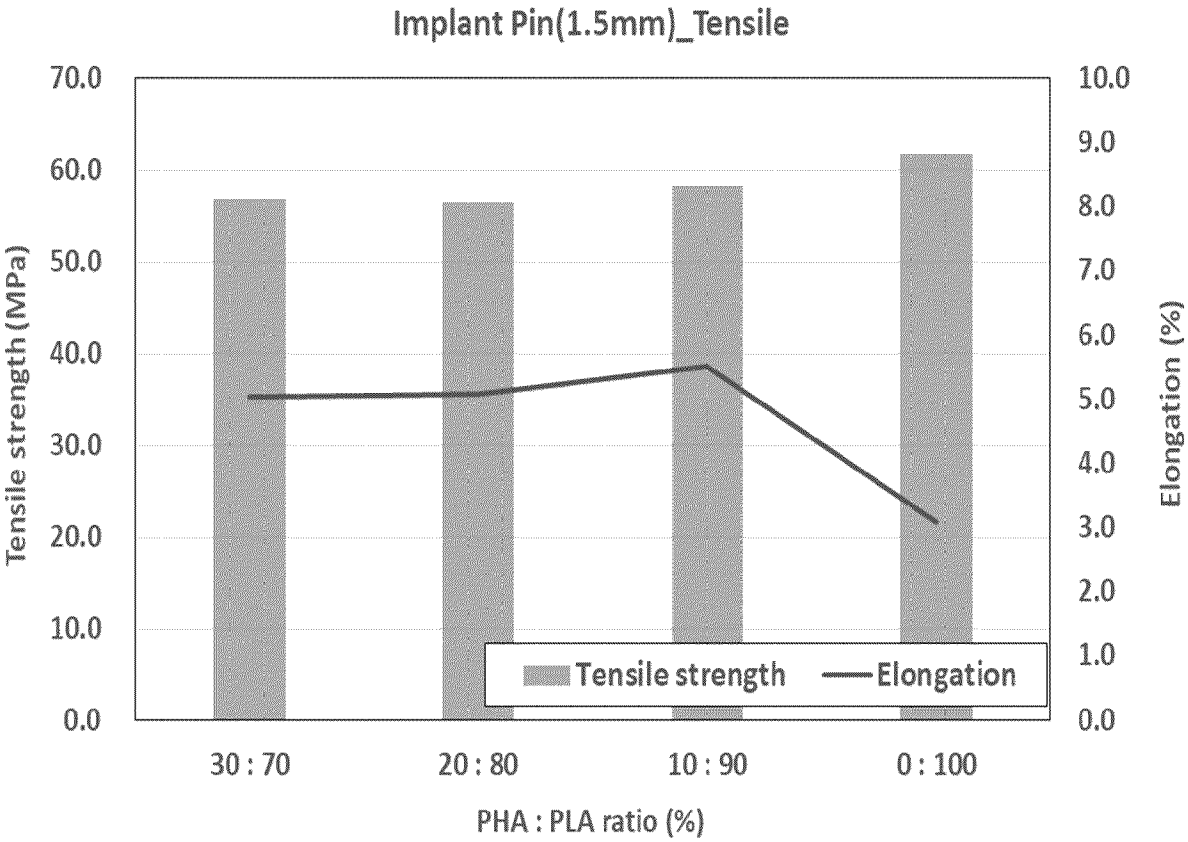
[도1c]



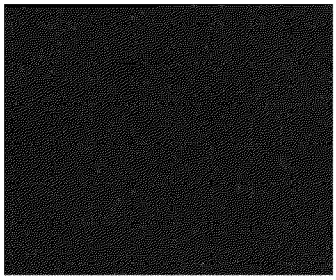
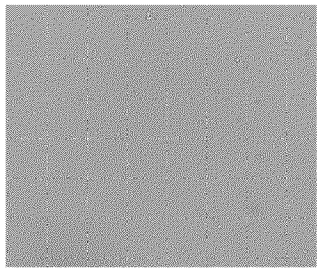
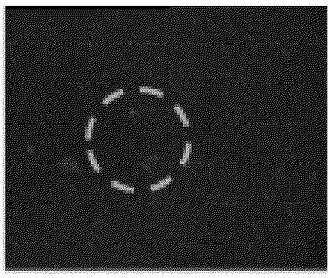
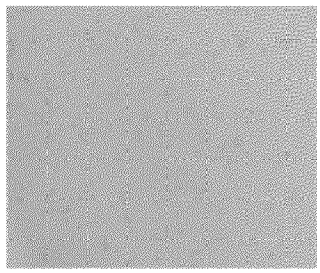
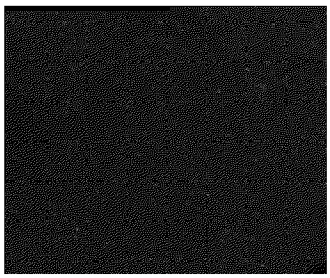
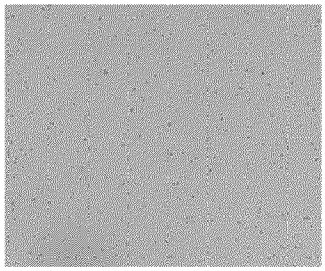
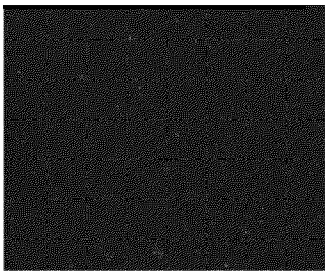
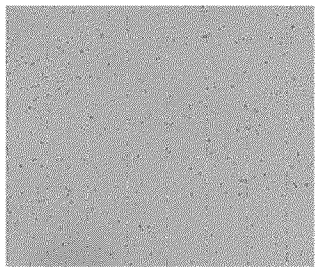
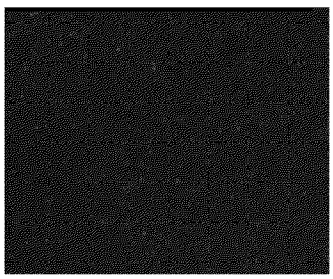
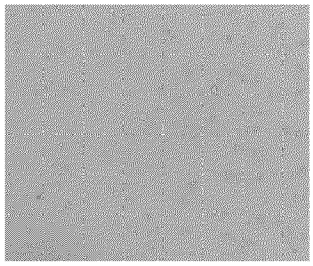
[도2]



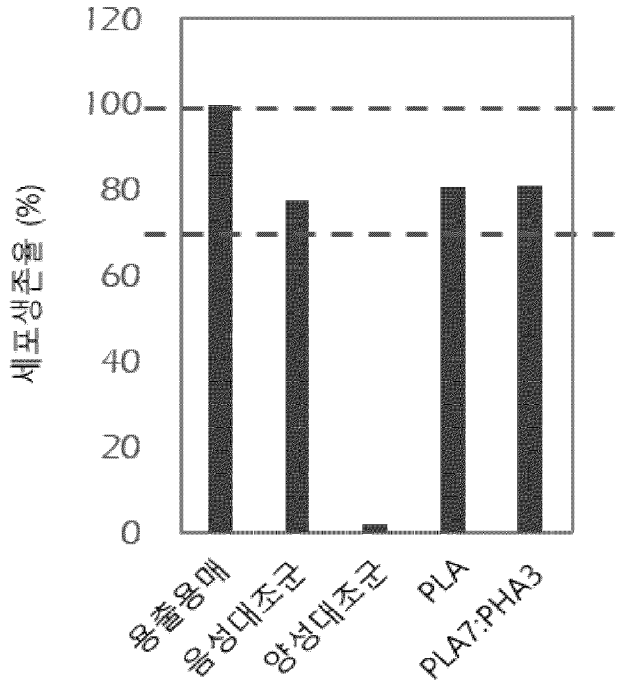
[도3]



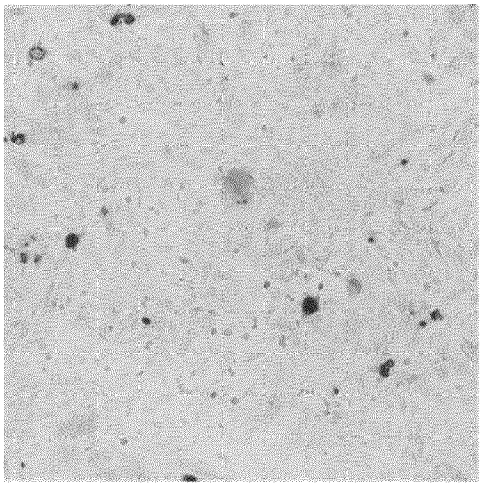
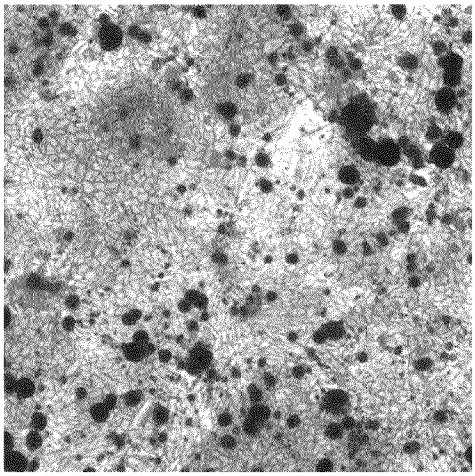
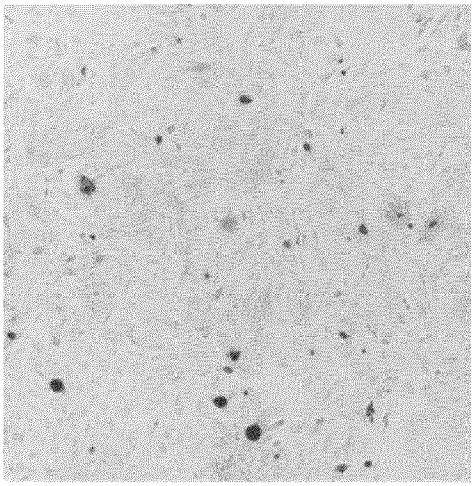
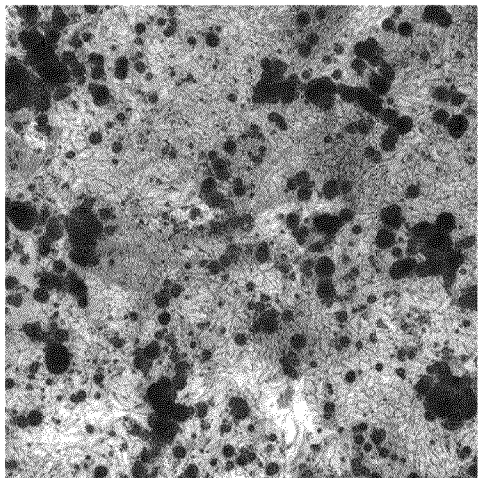
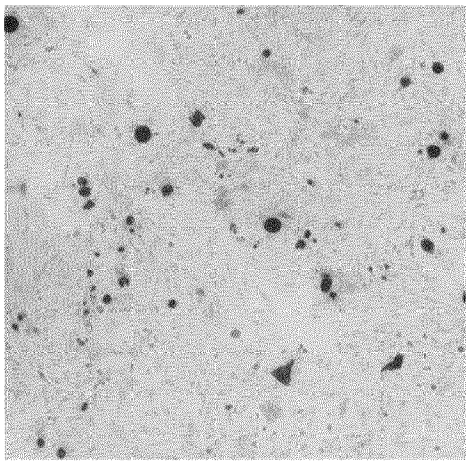
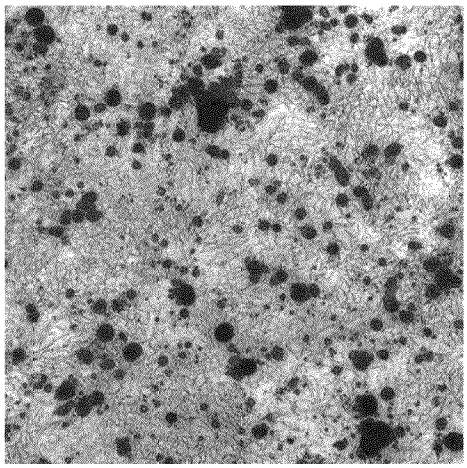
[도4]

구분	직접법 결과	간접법 결과
Nonc		
양성 대조군		
음성 대조군		
비교예 1 (PLA)		
실시예 1 (PLA 70 : PHA 30)		

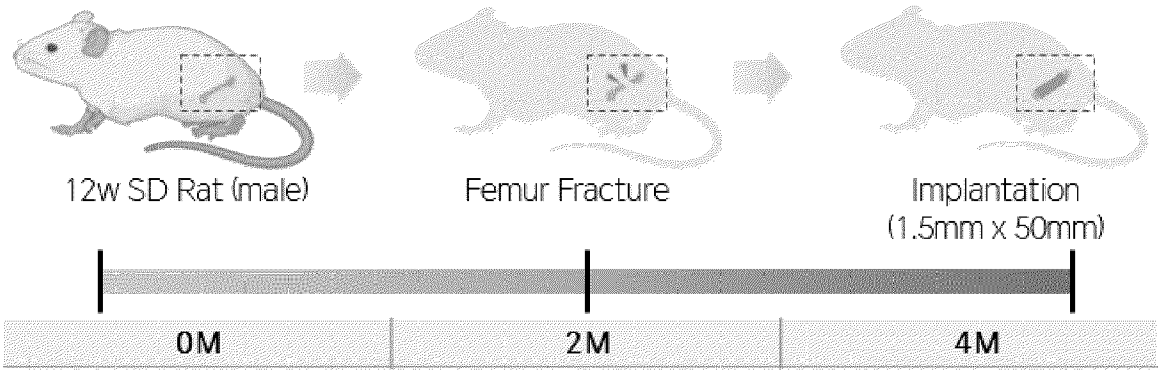
[도5]



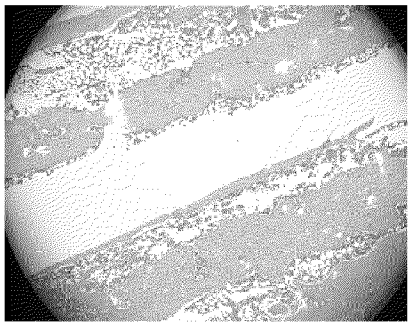
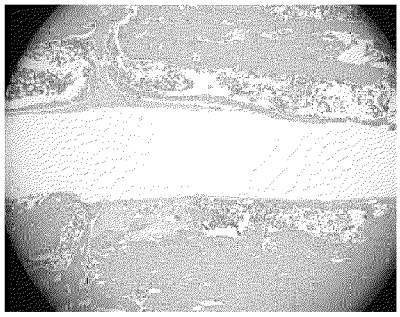
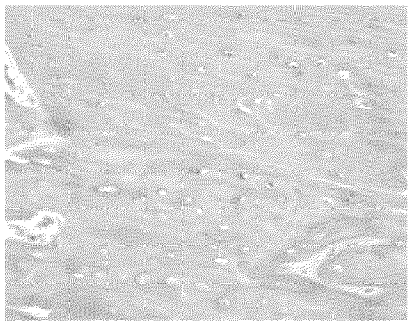
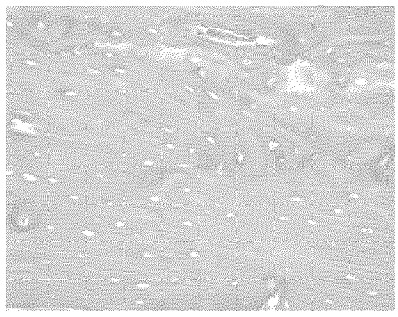
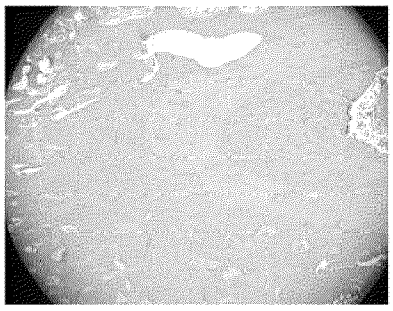
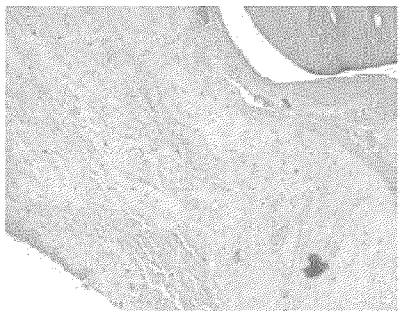
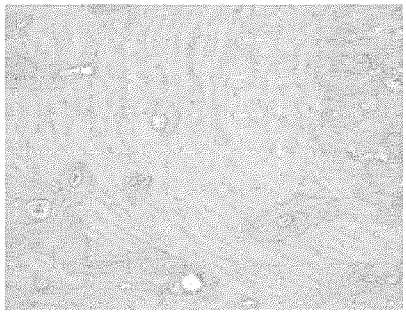
[도6]

구분	1주차	2주차
None		
비교예 1 (PLA)		
실시예 1 (PLA 70 : PHA 30)		

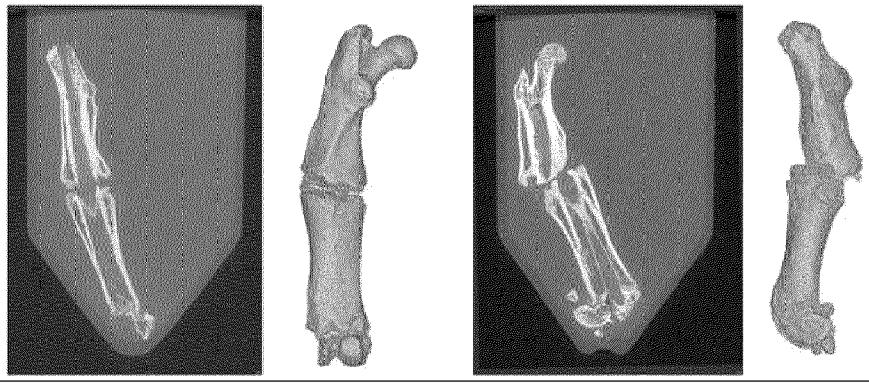
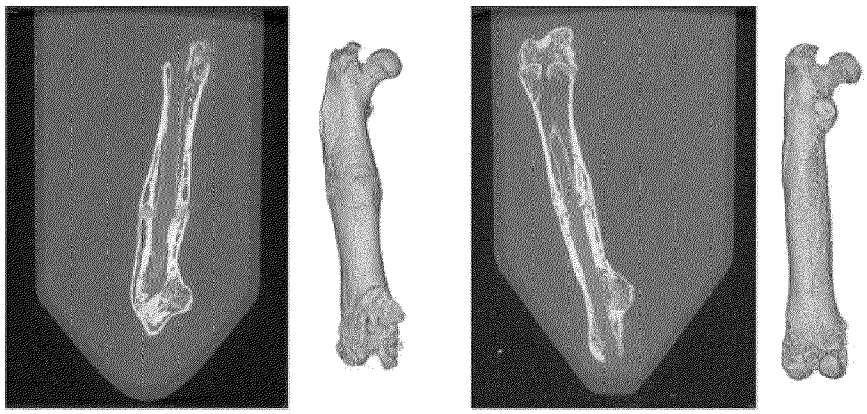
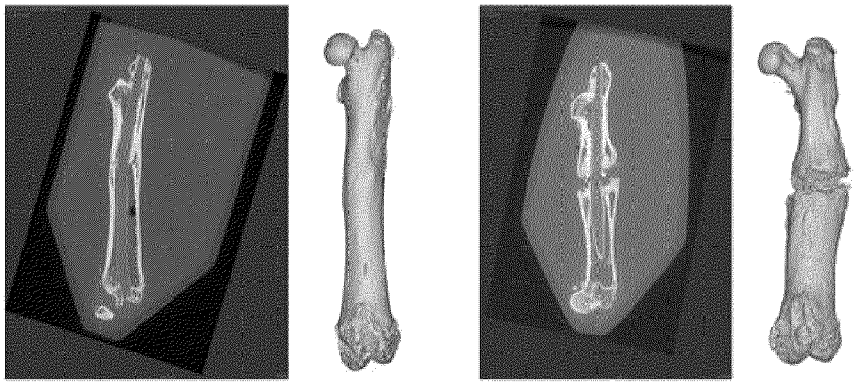
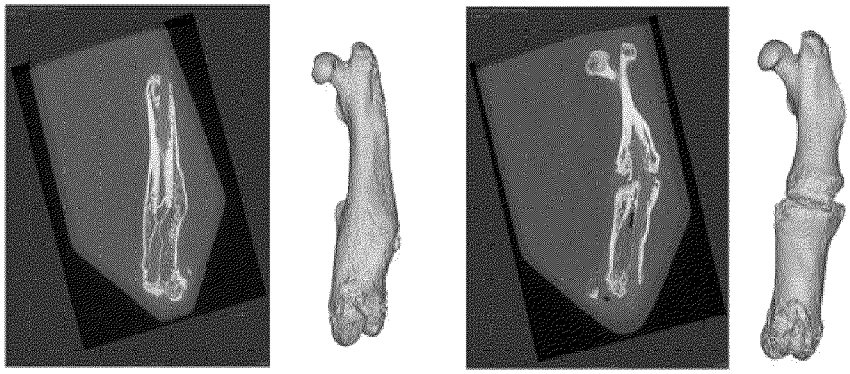
[도7]



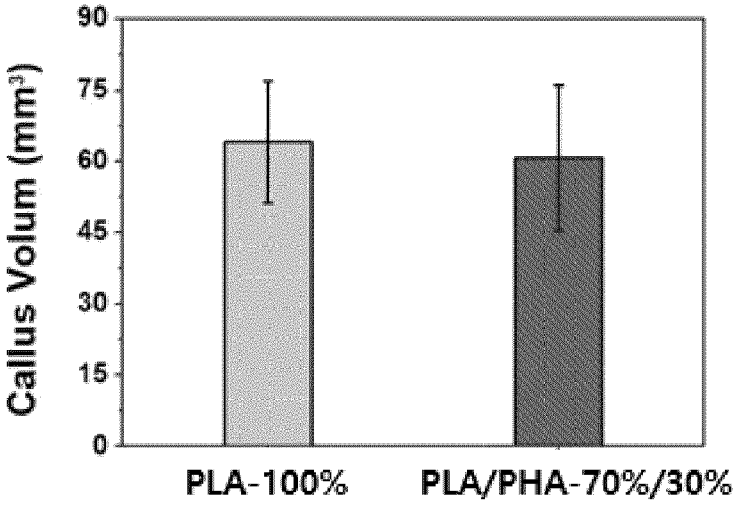
[도8]

구 분		비교예 1 (PLA 100%)	실시예 1 (PLA/PHA = 7:3)
2개월	x40		
	x400		
4개월	x40		
	x200		

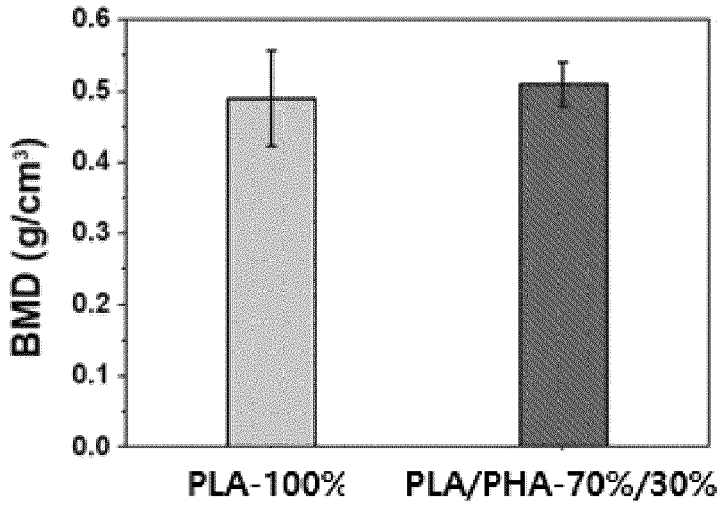
[도9]

구 분		micro CT 이미지
2개월	비교예 1 (PLA 100%)	
	실시예 1 (PLA/PHA =7:3)	
4개월	비교예 1 (PLA 100%)	
	실시예 1 (PLA/PHA =7:3)	

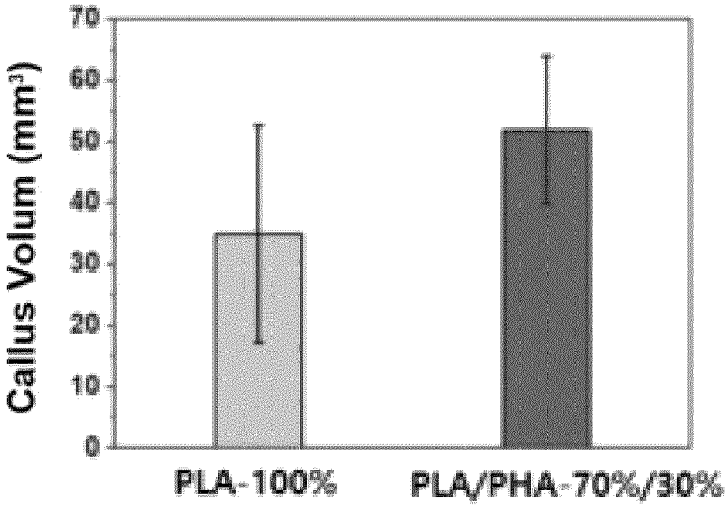
[도10a]



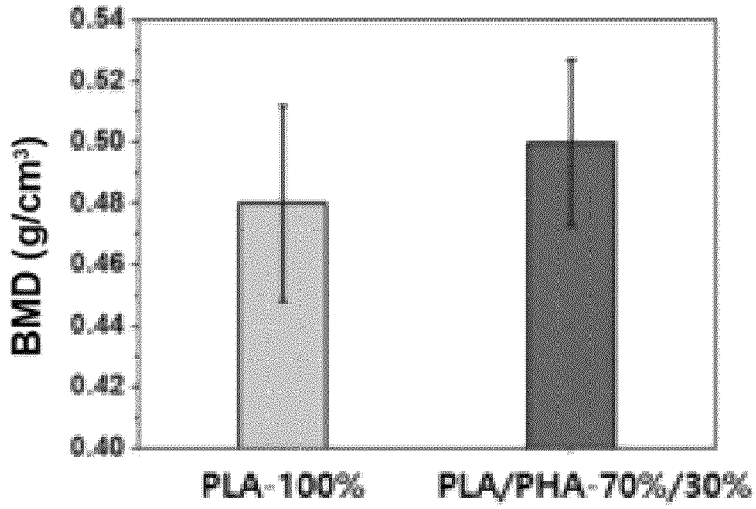
[도10b]



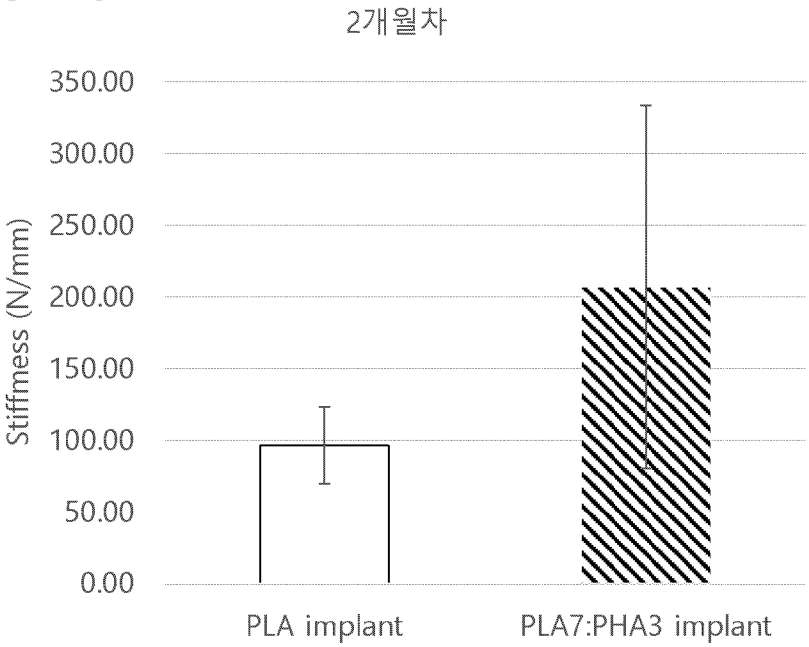
[도11a]



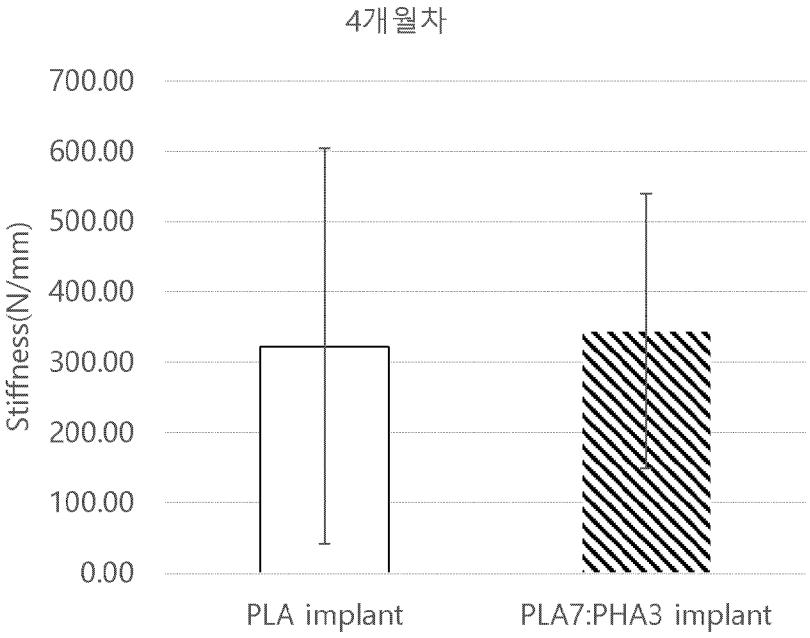
[도11b]


0.54
0.52
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
BMD (g/cm³)
PLA-100%
PLA/PHA-70%/30%

[도12a]


2개월차
350.00
300.00
250.00
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
Stiffmess (N/mm)
PLA implant
PLA7:PHA3 implant

[도12b]


4개월차
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
Stiffness(N/mm)
PLA implant
PLA7:PHA3 implant

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/008122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/18(2006.01)i; **A61L 27/34**(2006.01)i; **A61L 27/58**(2006.01)i; **C08L 67/04**(2006.01)i; **C08L 101/16**(2006.01)i; **A61L 27/10**(2006.01)i; **A61L 27/54**(2006.01)i; **B33Y 10/00**(2015.01)i; **B33Y 80/00**(2015.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L 27/18(2006.01); A61B 17/00(2006.01); A61B 17/56(2006.01); A61B 17/58(2006.01); A61B 17/88(2006.01); A61L 27/00(2006.01); A61L 27/24(2006.01); A61L 27/36(2006.01); C12N 5/077(2010.01); C12N 5/0793(2010.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 임플란트(implant), 생분해(biodegradable), 폴리하이드록시알카노에이트(polyhydroxyalkanoate, PHA), 하이드록시부티레이트(hydroxybutyrate, HB), 중심(core), 피복(coat), 사출성형(injection molding), 3D 프린팅(3D printing)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2019-0080899 A (ETH ZURICH et al.) 08 July 2019 (2019-07-08) See claims 13 and 14; and paragraph [0001].	1-22
Y	KR 10-2016-0135217 A (THE SYDNEY CHILDREN'S HOSPITALS NETWORK (RANDWICK AND WESTMEAD)) 25 November 2016 (2016-11-25) See claims 17-24; and paragraphs [0090]-[0101].	1-22
Y	KR 10-2023-0004525 A (COLLPLANT LTD.) 06 January 2023 (2023-01-06) See claims 1 and 9; and paragraphs [0017], [0028], [0038] and [0146].	9,14,18-21
A	KR 10-2021-0070230 A (M.I TECH CO., LTD.) 14 June 2021 (2021-06-14) See claims 1 and 8-11.	1-22
A	JP 2002-539854 A (METABOLIX INC.) 26 November 2002 (2002-11-26) See abstract; and claim 1.	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2024	**25 September 2024**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/008122

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2019-0080899 A	08 July 2019	CA 3041071 A1	11 May 2018
		EP 3534978 A1	11 September 2019
		EP 3534978 B1	12 May 2021
		JP 2020-501849 A	23 January 2020
		JP 7235248 B2	08 March 2023
		US 11285244 B2	29 March 2022
		US 2020-0054793 A1	20 February 2020
		WO 2018-083047 A1	11 May 2018
KR 10-2016-0135217 A	25 November 2016	CN 106413607 A	15 February 2017
		EP 3107469 A1	28 December 2016
		JP 2017-506126 A	02 March 2017
		SG 10201807031 A	27 September 2018
		SG 11201606893 A	29 September 2016
		US 2017-0014166 A1	19 January 2017
		WO 2015-123733 A1	27 August 2015
KR 10-2023-0004525 A	06 January 2023	CN 115605235 A	13 January 2023
		EP 4126088 A1	08 February 2023
		IL 296636 A	01 November 2022
		IL 296636 B1	01 February 2024
		IL 296636 B2	01 June 2024
		IL 309747 A	01 February 2024
		JP 2023-518322 A	28 April 2023
		US 2023-0310704 A1	05 October 2023
		WO 2021-191897 A1	30 September 2021
KR 10-2021-0070230 A	14 June 2021	KR 10-2587535 B1	13 October 2023
JP 2002-539854 A	26 November 2002	CA 2368470 A1	28 September 2000
		CA 2368470 C	17 May 2011
		CY 1107044 T1	26 September 2012
		DE 60036863 D1	06 December 2007
		DE 60036863 T2	31 July 2008
		DK 1163019 T3	03 March 2008
		EP 1163019 A1	19 December 2001
		EP 1163019 B1	24 October 2007
		EP 1867348 A2	19 December 2007
		EP 1867348 A3	09 January 2008
		EP 1867348 B1	16 May 2012
		EP 2305324 A1	06 April 2011
		EP 2305324 B1	17 September 2014
		ES 2295021 T3	16 April 2008
		ES 2395057 T3	07 February 2013
		ES 2525553 T3	26 December 2014
		JP 5031144 B2	19 September 2012
		PT 1163019 E	06 December 2007
		US 2002-0156150 A1	24 October 2002
		US 2002-0173558 A1	21 November 2002
		US 2005-0107578 A1	19 May 2005
		US 2007-0135929 A1	14 June 2007
		US 2008-0051490 A1	28 February 2008
		US 2008-0095823 A1	24 April 2008
		US 6548569 B1	15 April 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/008122

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		US	6838493	B2	04 January 2005
		US	6867247	B2	15 March 2005
		US	7179883	B2	20 February 2007
		US	7268205	B2	11 September 2007
		US	7553923	B2	30 June 2009
		WO	00-56376	A1	28 September 2000
		WO	00-56376	A9	11 July 2002

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/008122

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61L 27/18(2006.01)i; **A61L 27/34**(2006.01)i; **A61L 27/58**(2006.01)i; **C08L 67/04**(2006.01)i; **C08L 101/16**(2006.01)i; **A61L 27/10**(2006.01)i; **A61L 27/54**(2006.01)i; **B33Y 10/00**(2015.01)i; **B33Y 80/00**(2015.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61L 27/18(2006.01); A61B 17/00(2006.01); A61B 17/56(2006.01); A61B 17/58(2006.01); A61B 17/88(2006.01); A61L 27/00(2006.01); A61L 27/24(2006.01); A61L 27/36(2006.01); C12N 5/077(2010.01); C12N 5/0793(2010.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 임플란트(implant), 생분해(biodegradable), 폴리하이드록시알카노에이트(polyhydroxyalkanoate, PHA), 하이드록시부티레이트(hydroxybutyrate, HB), 중심(core), 피복(coat), 사출성형(injection molding), 3D 프린팅(3D printing)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2019-0080899 A (에테하 쭈리히 등) 2019.07.08 청구항 13, 14; 단락 [0001]	1-22
Y	KR 10-2016-0135217 A (더 시드니 칠드런즈 호스피탈스 네트워크 (렌드윅 및 웨스트미드)) 2016.11.25 청구항 17-24; 단락 [0090]-[0101]	1-22
Y	KR 10-2023-0004525 A (콜플렌트 리미티드) 2023.01.06 청구항 1, 9; 단락 [0017], [0028], [0038], [0146]	9,14,18-21
A	KR 10-2021-0070230 A (주식회사 엠아이텍) 2021.06.14 청구항 1, 8-11	1-22
A	JP 2002-539854 A (METABOLIX INC.) 2002.11.26 요약; 청구항 1	1-22

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2024년09월24일(24.09.2024)	**2024년09월25일(25.09.2024)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2024/008122

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0080899 A	2019/07/08	CA 3041071 A1	2018/05/11
		EP 3534978 A1	2019/09/11
		EP 3534978 B1	2021/05/12
		JP 2020-501849 A	2020/01/23
		JP 7235248 B2	2023/03/08
		US 11285244 B2	2022/03/29
		US 2020-0054793 A1	2020/02/20
		WO 2018-083047 A1	2018/05/11
KR 10-2016-0135217 A	2016/11/25	CN 106413607 A	2017/02/15
		EP 3107469 A1	2016/12/28
		JP 2017-506126 A	2017/03/02
		SG 10201807031 A	2018/09/27
		SG 11201606893 A	2016/09/29
		US 2017-0014166 A1	2017/01/19
		WO 2015-123733 A1	2015/08/27
KR 10-2023-0004525 A	2023/01/06	CN 115605235 A	2023/01/13
		EP 4126088 A1	2023/02/08
		IL 296636 A	2022/11/01
		IL 296636 B1	2024/02/01
		IL 296636 B2	2024/06/01
		IL 309747 A	2024/02/01
		JP 2023-518322 A	2023/04/28
		US 2023-0310704 A1	2023/10/05
		WO 2021-191897 A1	2021/09/30
KR 10-2021-0070230 A	2021/06/14	KR 10-2587535 B1	2023/10/13
JP 2002-539854 A	2002/11/26	CA 2368470 A1	2000/09/28
		CA 2368470 C	2011/05/17
		CY 1107044 T1	2012/09/26
		DE 60036863 D1	2007/12/06
		DE 60036863 T2	2008/07/31
		DK 1163019 T3	2008/03/03
		EP 1163019 A1	2001/12/19
		EP 1163019 B1	2007/10/24
		EP 1867348 A2	2007/12/19
		EP 1867348 A3	2008/01/09
		EP 1867348 B1	2012/05/16
		EP 2305324 A1	2011/04/06
		EP 2305324 B1	2014/09/17
		ES 2295021 T3	2008/04/16
		ES 2395057 T3	2013/02/07
		ES 2525553 T3	2014/12/26
		JP 5031144 B2	2012/09/19
		PT 1163019 E	2007/12/06
		US 2002-0156150 A1	2002/10/24
		US 2002-0173558 A1	2002/11/21
		US 2005-0107578 A1	2005/05/19
		US 2007-0135929 A1	2007/06/14
		US 2008-0051490 A1	2008/02/28
		US 2008-0095823 A1	2008/04/24

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2024/008122

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 6548569 B1	2003/04/15
		US 6838493 B2	2005/01/04
		US 6867247 B2	2005/03/15
		US 7179883 B2	2007/02/20
		US 7268205 B2	2007/09/11
		US 7553923 B2	2009/06/30
		WO 00-56376 A1	2000/09/28
		WO 00-56376 A9	2002/07/11