(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 3 월 9 일 (09.03.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/033515 A1

(51) 국제특허분류:
A61L 27/12 (2006.01) *A61F 2/28* (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/012954

(22) 국제출원일: 2022 년 8 월 30 일 (30.08.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0115120 2021 년 8 월 30 일 (30.08.2021) KR

(71) 출원인: 주식회사 오스템 (**OSFIRM CO., LTD.**) [KR/KR]; 13605 경기도 성남시 분당구 돌마로 172, 3층 중앙실험실W8-9,10, Gyeonggi-do (KR). 의료법인 성광의료재단 (**SUNGKWANG MEDICAL FOUNDATION**) [KR/KR]; 06135 서울특별시 강남구 논현로 566, Seoul (KR).

(72) 발명자: 심정희 (**SHIM, Jung Hee**); 06004 서울특별시 강남구 압구정로33길 70, 55동 505호, Seoul (KR). 김유하 (**KIM, Yu Ha**); 13376 경기도 성남시 중원구 성남대로 1147번길 3, Gyeonggi-do (KR). 한인보 (**HAN, Inbo**); 13597 경기도 성남시 분당구 내정로 151, 521동 702호, Gyeonggi-do (KR).

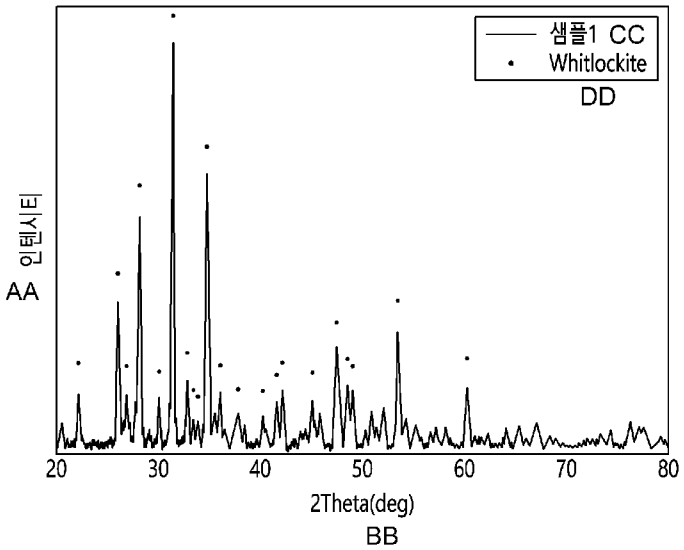
(74) 대리인: 특허법인아이플레이 (**IPLAY PATENT LAW FIRM**); 06125 서울특별시 강남구 논현로 563 4층, Seoul (KR).

(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, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,

WO 2023/033515 A1

(54) **Title:** BONE GRAFT MATERIAL COMPRISING WHITLOCKITE

(54) **발명의 명칭:** 휘트록카이트를 포함하는 골이식재



AA ... Intensity
BB ... 2Theta (deg)
CC ... Sample 1
DD ... Whitlockite

(57) **Abstract:** The present application relates to a bone graft material composed of porous whitlockite including nanopores with a size of 100 nm to 1,000 nm, micropores with a size of 1 μm to 100 μm, and macropores with a size of 100 μm to 1,000 μm. Having pores with various sizes, the bone graft material exhibits the effect of being brought into wide contact with in vivo components and maintaining an appropriate mechanical strength.

(57) **요약서:** 본 출원은 100㎚ 내지 1000㎚ 크기의 나노 기공, 1㎛ 내지 100㎛ 크기의 마이크로 기공 및 100㎛ 내지 1000㎛ 크기의 매크로 기공을 포함하는 다공성 휘트록카이트로 이루어진 골이식재에 관한 것으로, 상기 골이식재는 다양한 크기의 기공을 가져 체내의 성분과의 접촉면이 넓어지고, 적절한 기계적 강도를 유지하는 효과를 갖는다.

[다음 쪽 계속]

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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, 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, 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: 휘트록카이트를 포함하는 골이식재

기술분야

[1] 본 출원의 일 실시양태는 휘트록카이트를 포함하는 골이식재에 관한 것이다.

[2] 본 출원의 일 실시양태는 휘트록카이트로 이루어진 골이식재에 관한 것이다.

[3]

배경기술

[4] 현재 체내에 삽입되는 골이식재로 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite, HAp, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) 및 β-트리칼슘 포스페이트(tricalcium phosphate, TCP, $Ca_3(PO_4)_2$)가 일반적으로 사용되고 있다.

[5] 한편, 체내에서 신생골을 형성하기 위하여 골이식재는 일정한 수준의 물성을 가져야만 한다. 구체적으로 골이식재는 신생골이 형성되기에 유리한 환경을 제공하도록 비표면적, 젖음성, 기공율 및 기공 크기 등과 관련하여 일정 수준 이상의 물성을 가져야 한다. 추가적으로, 골이식재는 신생골이 형성되는 기간동안 신생골이 형성될 공간을 확보하기 위한 일정 수준 이상의 기계적 강도 및 열적 강도를 가져야한다.

[6] 다만, 현재 일반적으로 사용되는 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재, 베타-트리칼슘포스페이트 기반의 골이식재 또는 하이드록시아파타이트와 베타-트리칼슘포스페이트의 복합 골이식재는 전술한 다양한 물성들의 모든 요구 조건을 만족시키지 못하고 있으며, 이에 따라 생체 내에 이식된 골이식재의 골형성능이 개선되는 데 한계가 존재하는 실정이다.

[7] 따라서, 다양한 물성들이 개선된 골이식재에 대한 연구가 요구되고 있다.

[8]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[9] 본 출원의 일 과제는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재를 제공하는 것이다.

[10] 본 출원의 일 과제는, 다공성의, 휘트록카이트를 포함하는 골이식재를 제공하는 것이다.

[11]

과제 해결 수단

[12] 본 출원의 일 실시양태는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재를 제공한다.

[13] 본 출원의 일 실시양태는, 다공성의, 휘트록카이트를 포함하는 골이식재를 제공한다.

[14] 본 출원에 따른 실시양태에 따르면, 골형성능 및/또는 골재생능이 향상된

골이식재가 제공될 수 있다.

[15] 본 출원의 일 실시양태로, 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재가 제공된다: 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공(nano pore); 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공(micro pore); 및 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공(macro pore).

[16] 특정한 실시양태에서, 골이식재 단위질량 당 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.15 내지 0.5ml/g 일 수 있다.

[17] 특정한 실시양태에서, 골이식재 단위질량 당 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.06 내지 0.35ml/g 일 수 있다.

[18] 특정한 실시양태에서, 골이식재 단위질량 당 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 일 수 있다.

[19]

[20] 특정한 실시양태에서, 골이식재 단위질량 당 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.15 내지 0.5ml/g 이고, 골이식재 단위질량 당 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.06 내지 0.35ml/g 이고, 골이식재 단위질량 당 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 일 수 있다.

[21] 특정한 실시양태에서, 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 50% 이상 90% 이하이며, 이때 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산될 수 있다:

[22] $$a(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[23] 이때, a는 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%임.

[24] 특정한 실시양태에서, 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 4.5% 이상 25% 이하이며, 이때 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산될 수 있다:

[25] $$b(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[26] 이때, b는 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%임.

[27] 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 8% 이상 30% 이하이며, 이때 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산될 수 있다:

[28] $$c(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[29] 이때, c는 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%임.

[30] 특정한 실시양태에서, 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는

50% 이상 90% 이하이며, 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 4.5% 이상 25% 이하이며, 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피 %는 8% 이상 30% 이하이며, 이때 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%, 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%, 및 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 각각 하기의 식으로 계산될 수 있다:

[31] $$a(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[32] $$b(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[33] $$c(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[34] 이때, a는 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%이고, b는 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%이고, c는 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%임.

[35] 특정한 실시양태에서, 골이식재는 60% 내지 95%의 기공율(porosity)을 가질 수 있다.

[36] 특정한 실시양태에서, 골이식재는 500KPa 내지 900KPa의 압축 강도(Compressive strength)를 가질 수 있다.

[37] 특정한 실시양태에서, 골이식재는 5m^2/g 내지 6m^2/g의 비표면적을 가질 수 있다.

[38] 특정한 실시양태에서, 이때, 상기 비표면적은 Brunauer-Emmeet-Teller 방법으로 분석된 것일 수 있다.

[39] 특정한 실시양태에서, 골이식재는 단위질량 당 2.0g 이상의 물을 흡수하는 특성을 가질 수 있다.

[40]

발명의 효과

[41] 본 출원에 따른 실시양태에 따르면, 골형성능 및/또는 골재생능이 향상된 골이식재가 제공될 수 있다.

[42] 본 출원에 따른 발명의 효과가 상술한 효과들로 제한되는 것은 아니며, 언급되지 아니한 효과들은 본 명세서 및 첨부된 도면으로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

[43]

도면의 간단한 설명

[44] 도 1은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1)의 XRD data를 나타낸다.

[45] 도 2는 비교예에 따라 얻어진 골이식재들의 XRD data를 나타낸다.

[46] 도 3은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-3)의 SEM 분석 결과를 나타낸다.

[47] 도 4 내지 도 5는 비교예 1, 2, 3, 및 4에 따라 얻어진 골이식재들의 SEM 분석 결과를 나타낸다.

[48] 도 6은 비교예 5에 따라 얻어진 골이식재의 SEM 분석 결과를 나타낸다.

[49] 도 7은 비교예 6에 따라 얻어진 골이식재의 SEM 분석 결과를 나타낸다.

[50] 도 8은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-2 내지 샘플 1-4)의 기공율 분석 결과를 나타낸다.

[51] 도 9는 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-2)의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다. 도 9에서, (1)은 샘플 1-2에 대한 1차 측정을 나타내고, (2)는 샘플 1-2에 대한 2차 측정을 나타낸다.

[52] 도 10은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-3)의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다.

[53] 도 11은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-4)의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다.

[54] 도 12는 비교예 3 내지 비교예 5에 따라 얻어진 골이식재의 기공율 분석 결과를 나타낸다.

[55] 도 13은 비교예 3 및 비교예 4에 따라 얻어진 골이식재 각각의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다.

[56] 도 14는 비교예 5 및 비교예 6에 따라 얻어진 골이식재 각각의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다.

[57] 도 15는 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 3 및 4)의 비표면적 분석 결과를 나타낸다.

[58] 도 16은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-1) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 및 2)의 젖음성 분석 결과를 나타낸다.

[59] 도 17은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 및 2)의 압축강도 분석 결과를 나타낸다.

[60] 도 18은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 3 및 4)의 열중량 분석 결과를 나타낸다.

[61] 도 19는 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 3 및 4)의 이온 방출 분석 결과를 나타낸다.

[62] 도 20은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-1 및 샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 내지 4)의 골형성능 분석 결과를 나타낸다. 구체적으로, 도 20은 micro-CT 분석을 통하여 획득된 micro-CT 이미지를 나타낸다.

[63] 도 21은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-1 및 샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 내지 4)의 골형성능 분석 결과를 나타낸다. 구체적으로, 도 21은 micro-CT를 분석하여 측정된 대조군과 실험군의 NV 및 TV를 도시한 그래프 및 테이블이다.

[64] 도 22은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-1 및 샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 내지 4)의 골형성능 분석 결과를 나타낸다. 구체적으로, 도 22는 H&E 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 TV 및 NV를 도시한 그래프 및 테이블이다.

[65] 도 23은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-1 및 샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 내지 4)의 골형성능 분석 결과를 나타낸다. 구체적으로 도 23은 Masson's Trichrome 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 TV 및 NV를 도시한 그래프 및 테이블이다.

[66] 도 24은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-1 및 샘플 1-2) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 1 내지 4)의 골형성능 분석 결과를 나타낸다. 구체적으로 도 24는 면역화학염색법 (Immunohistochemistry)을 통하여 측정된 골형성과 관련된 바이오마커들의 상대적인 비율을 도시한 그래프 및 테이블이다.

[67] 도 25는 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-4) 및 비교예에 따라 얻어진 골이식재 (비교예 5 및 6)의 세포 부착능에 대한 분석 결과를 나타낸다.

[68]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[69] 본 발명의 상술한 목적, 특징들 및 장점은 첨부된 도면과 관련된 다음의 상세한 설명을 통해 보다 분명해질 것이다. 다만, 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시양태들을 가질 수 있는 바, 이하에서는 특정 실시양태들을 도면에 예시하고 이를 상세히 설명하고자 한다.

[70] 본 발명과 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다. 또한, 본 명세서의 설명 과정에서 이용되는 숫자(예를 들어, 제1, 제2 등)는 하나의 구성요소를 다른 구성요소와 구분하기 위한 식별기호에 불과하다.

[71]

[72] **용어의 정의**

[73] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 기타 다른 참고문헌은 전체가 참고로 포함된다.

[74] 본 명세서에서 사용되는 용어 “약”은 어떤 수량에 거의 가까운 정도를

의미하며, 참조 양, 수준, 값, 수, 빈도, 퍼센트, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이에 대해 30, 25, 20, 25, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 정도로 변하는 양, 수준, 값, 수, 빈도, 퍼센트, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다.

[75]

[76] **휘트록카이트 골이식재**

[77] *휘트록카이트*

[78] 휘트록카이트(whitlockite, $Ca_{18}Mg_2(HPO_4)_2(PO_4)_{12}$)는 마그네슘 원자를 포함하는 인산칼슘으로, 전술한 바와 같이 경조직(hard tissue)의 성장 또는 발달에 중요한 역할을 한다. 휘트록카이트 및 종래의 휘트록카이트의 제조 방법은 문헌 'Phase transformation from hydroxyapatite to the secondary bone mineral, whitlockite'(Jang, Hae Lin, et al. "Phase transformation from hydroxyapatite to the secondary bone mineral, whitlockite." Journal of Materials Chemistry B 3.7 (2015): 1342-1349.) 및 PCT 출원 WO2021/080348 (공개번호)에 상세히 개시된다.

[79]

[80] *골이식재*

[81] 골이식재는 생체 내에 이식, 처리, 또는 첨가되어 신생골의 형성 또는 골재생을 촉진시키는 기능을 수행한다. 예를 들어, 골이식재는 골절 부위, 뼈의 결손 부위, 또는 이의 근처에 첨가, 처리 또는 이식되어, 신생골의 형성 또는 골재생을 촉진시키는 기능을 수행할 수 있다.

[82]

[83] *골이식재에 요구되는 특성*

[84] 생체 내에서 신생골의 형성을 촉진시키기 위하여, 골이식재는 다음과 같은 특성을 가지는 것이 좋다.

[85] 골이식재에 보다 많은 세포들이 부착될 수 있도록 수백 나노미터~수백마이크로미터의 크기를 가지는 나노포어, 마이크로포어, 및 매크로포어를 많이 가지는 것이 좋다.

[86] 골이식재를 통하여, 혈액이 충분히 이동할 수 있도록 젖음성이 높은 것이 좋다. 특히, 혈액이 충분히 골이식재를 통하여 충분히 이동할 수 있도록 수백 나노미터의 크기를 가지는 나노포어를 많이 가지는 것이 좋다.

[87] 골이식재 내부로 세포가 잘 들어가거나 세포가 잘 부착될 수 있도록, 수백 나노미터~수백 마이크로 미터 크기를 가지는 나노, 마이크로 및/또는 매크로 포어를 많이 가지는 것이 좋다.

[88] 골이식재는 혈액과 접촉하는 면적이 큰 것이 좋다.

[89] 골이식재는 단위 질량 당 많은 양의 혈액을 흡수할 수 있는 물성을 가지는 것이 좋다.

[90] 골이식재는 생체 내에서 신생골이 형성되는 기간 동안 열과 외력 등 주변 환경으로부터 손상되지 않고 형상을 유지할 필요가 있으며, 이를 위해서 일정 수준 이상의 기계적 강도나 열적 강도를 가지는 것이 좋다.

[91] 골이식재는, 골분화 및/또는 골생성과 관련된 세포들이 부착 또는 이동할 수 있도록, 혈액을 충분히 흡수하고 충분한 혈액이 이동할 수 있도록, 혈관이 원활하게 성장할 수 있도록, 그리고 혈액과의 접촉 등의 체내의 성분과의 접촉면이 넓어지도록, 다양한 크기의 기공을 가지면서도, 적절한 기계적 강도를 유지할 수 있어야 한다. 이러한 특징은, 골이식재를 구성하는 성분과 골이식재가 갖는 다공성 구조에 의해 결정될 수 있다.

[92]

[93] *휘트록카이트 골이식재 개요*

[94] 본 출원은 휘트록카이트 골이식재를 제공한다.

[95] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트를 포함하는 골이식재일 수 있다.

[96] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트로 이루어진 골이식재일 수 있다.

[97] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 다공성 구조를 가질 수 있다. 여기서, 다공성 구조란, 임의의 크기를 가진 기공이 형성된 모든 구조를 포괄하는 의미로 사용될 수 있다.

[98] 이하에서, 휘트록카이트 골이식재를 상세히 개시한다.

[99]

[100] **휘트록카이트 골이식재 1: 휘트록카이트를 포함하는 골이식재**

[101] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트를 포함하는 골이식재일 수 있다. 예를 들어, 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트를 포함하되, 미량의 하이드록시아파타이트, 베타-TCP 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 인산 칼슘 입자를 더 포함할 수 있다. 여기서, 미량이란 약 1% 내지 15%의 질량 비율을 의미할 수 있다.

[102]

[103] **휘트록카이트 골이식재 2: 휘트록카이트로 이루어진 골이식재**

[104] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트로 이루어진 골이식재일 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트 과립으로 이루어진 골이식재일 수 있다. 일 예로, 본 출원의 일 실시양태에 따른 골이식재는 100% 휘트록카이트로 이루어질 수 있다.

[105]

[106] **휘트록카이트 골이식재의 다공성 구조**

[107] *휘트록카이트 골이식재의 다공성 구조 개요*

[108] 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 다공성 구조를 갖는다. 여기서, 다공성 구조란, 임의의 크기를 가진 기공이 형성된 모든 구조를 포괄하는 의미로 사용될 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트를 포함하는 골이식재는 다공성 구조를 갖는다. 다른 예로, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재는 다공성 구조를 갖는다.

[109] 일 실시양태에서, 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 기공을 포함할 수 있다.

특정한 실시양태에서, 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 약 100nm 내지 1000μm 크기의 기공을 포함할 수 있다.

[110] 일 실시양태에서, 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 나노 기공(nano pore), 마이크로 기공(micro pore), 및 매크로 기공(macro pore) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[111] 여기서, 나노 기공은 1000nm 이하의 크기를 갖는 기공, 바람직하게는 100nm 내지 1000nm의 크기를 갖는 기공을 의미한다. 마이크로 기공은 약 1μm 내지 100μm의 크기를 갖는 기공을 의미한다. 매크로 기공은 100μm 이상의 크기를 갖는 기공, 바람직하게는 약 100μm 내지 1000μm의 크기를 갖는 기공을 의미한다.

[112] 이하에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 기공에 대하여 상세히 개시한다.

[113]

[114] *휘트록카이트 골이식재에 포함된 기공의 종류*

[115] 전술한 바와 같이, 휘트록카이트 골이식재는 다공성의 구조를 갖고, 나노 기공, 마이크로 기공, 및 매크로 기공 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[116] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 나노 기공을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공을 포함할 수 있다.

[117] 휘트록카이트는 마그네슘 이온 및 칼슘 이온을 방출한다. 마그네슘 이온과 칼슘 이온은 골생성 및/또는 골분화, 또는 골생성 및/또는 골분화와 관련된 세포들의 활성을 촉진한다. 따라서, 휘트록카이트에서 방출되는 마그네슘 이온 및 칼슘 이온의 양이 많을수록, 및/또는 휘트록카이트에 더 많은 세포가 부착될 수 록 골생성 및/또는 골분화가 촉진된다. 나노 기공이 존재하는 경우, 골이식재의 표면의 거칠기가 증가하는 경향성을 갖기 때문에, 골생성 및/또는 골분화와 관련된 세포가 골이식재에 부착되기에 용이할 수 있다. 나노 기공에 의해 세포들이 더 많이 부착되면, 더 많은 세포들에 보다 더 효과적으로 마그네슘 이온 및 칼슘 이온이 전달될 수 있다. 또한, 나노 기공이 존재하는 경우, 골이식재의 표면적이 증가하여 휘트록카이트 골이식재에서 방출되는 마그네슘 이온 및 칼슘 이온의 양이 증가될 수 있다. 나아가, 나노 기공이 존재하는 경우, 나노 기공과 같은 작은 기공에 의해 발생하는 모세관 현상으로 인해, 골이식재가 이식된 공간에 혈액 등의 체액 흐름이 촉진될 수 있다. 이에 따라, 이식된 부위의 주변 조직에서의 골 생성이나 골 분화가 촉진될 수 있다. 나아가, 이러한 효과들은 나노 기공이 많을수록 더욱 증대될 수 있다.

[118] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 마이크로 기공이 존재하는 경우 골생성 및/또는 골분화와 관련된 약 10μm 내지 30μm 크기의 세포들이 마이크로 기공을 갖는 골이식재에 부착될 수 있고, 성장하는데 유리한 공간을 확보할 수 있다.

나아가, 이러한 효과들은 마이크로 기공이 많을수록 더욱 증대될 수 있다.

[119] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 매크로 기공을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공을 포함할 수 있다. 매크로 기공이 존재하는 경우 혈액 등의 체액과 골생성 및/또는 골분화와 관련된 세포들의 이동이 용이하여, 골생성 및/또는 골분화가 촉진될 수 있다. 나아가, 매크로 기공이 존재하는 경우 혈관이 원활하게 성장할 수 있는 공간이 확보되어, 골생성 및/또는 골분화가 촉진될 수 있다. 나아가, 이러한 효과들은 매크로 기공이 많을수록 더욱 증대될 수 있다.

[120] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 나노 기공, 마이크로 기공, 및 매크로 기공을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공, 약 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공, 약 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공을 포함할 수 있다.

[121] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 다음 중 선택된 어느 하나 이상의 기공을 포함할 수 있다: 1-10nm 크기의 기공, 10-20nm 크기의 기공, 20-30nm 크기의 기공, 30-40nm 크기의 기공, 40-50nm 크기의 기공, 50-60nm 크기의 기공, 60-70nm 크기의 기공, 70-80nm 크기의 기공, 80-90nm 크기의 기공, 90-100nm 크기의 기공, 100-200nm 크기의 기공, 200-300nm 크기의 기공, 300-400nm 크기의 기공, 400-500nm 크기의 기공, 500-600nm 크기의 기공, 600-700nm 크기의 기공, 700-800nm 크기의 기공, 800-900nm 크기의 기공, 900-1000nm 크기의 기공, 1-10μm 크기의 기공, 10-20μm 크기의 기공, 20-30μm 크기의 기공, 30-40μm 크기의 기공, 40-50μm 크기의 기공, 50-60μm 크기의 기공, 60-70μm 크기의 기공, 70-80μm 크기의 기공, 80-90μm 크기의 기공, 90-100μm 크기의 기공, 100-200μm 크기의 기공, 200-300μm 크기의 기공, 300-400μm 크기의 기공, 400-500μm 크기의 기공, 500-600μm 크기의 기공, 600-700μm 크기의 기공, 700-800μm 크기의 기공, 800-900μm 크기의 기공, 900-1000μm 크기의 기공, 1000-2000μm 크기의 기공, 2000-3000μm 크기의 기공, 3000-4000μm 크기의 기공, 및 4000-5000μm 크기의 기공.

[122]

[123] *휘트록카이트 골이식재에서 기공에 의해 형성된 부피*

[124] 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 다공성 구조를 갖는다. 즉, 본 출원의 휘트록카이트 골이식재는 다양한 크기의 기공을 포함한다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 및 3.0 ml/g 중 선택된 어느 하나이거나, 선택된 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)은 1 이상 2.5ml/g 이하일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 기공에 의해 형성된 부피는 1.2 이상 2.2ml/g 이하일 수

있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 기공에 의해 형성된 부피는 1.35 이상 2.1ml/g 이하일 수 있다.

[125]

[126] **휘트록카이트 골이식재에 포함된 기공의 분포**

[127] *휘트록카이트 골이식재에 포함된 기공 분포의 분석*

[128] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 기공 분포가 분석될 수 있다. 여기서, 기공 분포의 분석은 기공 종류 및 기공 크기 분포에 대한 분석, 측정, 또는 계산을 의미한다. 기공 분포의 분석을 통해, 어떤(certain) 기공 종류 또는 어떤(certain) 기공 크기를 가진 기공에 의해 형성된 부피 또는 면적이 분석될 수 있다. 예를 들어, 기공 분포의 분석을 통해 매크로 기공에 의해 형성된 부피 또는 면적이 분석, 측정 또는 계산될 수 있다. 다른 예로, 기공 분포의 분석을 통해 마이크로 기공에 의해 형성된 부피 또는 면적이 분석, 측정 또는 계산될 수 있다. 또 다른 예로, 기공 분포의 분석을 통해 나노 기공에 의해 형성된 부피 또는 면적이 분석, 측정 또는 계산될 수 있다. 일 실시양태에서, 기공의 크기는 기공의 지름(diameter)일 수 있다.

[129] 일 실시양태에서, 기공 분포는 수은 기공계(mercury porosimeter)를 통해 분석될 수 있다.

[130]

[131] *매크로 기공에 의해 형성된 부피*

[132] 전술한 바와 같이, 휘트록카이트 골이식재는 매크로 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 매크로 기공은 100μm 이상의 크기(예를 들어, 지름)를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 매크로 기공은 100μm 내지 1000μm의 크기를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 매크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 및 2ml/g 중 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 매크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)은 약 0.7 내지 1.7ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 매크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.8 내지 1.55ml/g일 수 있다.

[133]

[134] 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공의 분포는 다음과 같이 분석될 수 있다.

[135] 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공에 의해 형성된 부피에 관한 정보인, 휘트록카이트에 포함된 매크로 기공의 부피 %는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[136] $$a(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$; 또는

[137] $$a(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[138] 이때 a는 매크로 기공의 부피%임.

[139] 일 실시양태에서, 매크로 기공의 부피 %는 약 50 내지 90%일 수 있다.

[140] 일 실시양태에서, 매크로 기공의 부피 %는 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 및 90% 중 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 두 값으로 설정되는 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 매크로 기공의 부피%는 약 55 내지 80%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 매크로 기공의 부피%는 약 60 내지 75%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 매크로 기공의 부피는 약 61 내지 75%일 수 있다.

[141] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 수은 기공계를 통해 분석, 측정, 또는 계산될 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피는 수은 기공계를 통해 분석, 측정, 또는 계산될 수 있다.

[142]

[143] *마이크로 기공에 의해 형성된 부피*

[144] 전술한 바와 같이, 휘트록카이트 골이식재는 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 마이크로 기공은 1μm 내지 100μm의 크기(예를 들어, 지름)를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.2, 0.22, 0.24, 0.26, 0.28, 0.3, 0.32, 0.34, 0.36, 0.38, 및 0.4ml/g 중 선택되는 어느 하나이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.06 내지 0.35ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.07 내지 0.3ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.1 내지 0.35ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.15 내지 0.3ml/g일 수 있다.

[145]

[146] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.01, 0.011, 0.012, 0.013, 0.014, 0.015, 0.016, 0.017, 0.018, 0.019, 0.02, 0.025, 0.03, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.11, 0.12, 0.13,

0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.2, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.26, 0.28, 및 0.3 ml/g 중 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.015 내지 0.3ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.02 내지 0.25ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.08 내지 0.25ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.1 내지 0.25ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.11 내지 0.23ml/g일 수 있다.

[147]

[148] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.03, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.055, 0.06, 0.065, 0.07, 0.075, 0.08, 0.085, 0.09, 0.095, 및 0.1ml/g 중에서 선택되는 어느 하나이거나, 선택된 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.03 내지 0.09ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.04 내지 0.08ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.05 내지 0.07ml/g일 수 있다.

[149]

[150] 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공의 분포는 다음과 같이 분석될 수 있다.

[151] 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공에 의해 형성된 부피에 관한 정보인, 휘트록카이트에 포함된 마이크로 기공의 부피 %는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[152] $$b(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$; 또는

[153] $$b(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[154] 이때 b는 마이크로 기공의 부피%임.

[155] 일 실시양태에서, 마이크로 기공의 부피 %는 약 4 내지 25%일 수 있다.

[156] 일 실시양태에서, 마이크로 기공의 부피 %는 약 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 26, 27, 28, 29, 및 30% 중 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 두 값으로 설정되는 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 마이크로 기공의 부피%는 약 4 내지 25%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 마이크로 기공의 부피%는 약 8 내지 22%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 마이크로 기공의 부피%는 약 5 내지 20%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 마이크로 기공의 부피%는 약 9 내지 20%일 수 있다.

[157]

[158] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20% 중 선택된 어느 하나이거나, 선택된 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 1.2 내지 18%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 약 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 1.3 내지 17%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 6 내지 17%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 6.5 내지 16%일 수 있다. 이때, 1 내지 10μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[159] 100 x (휘트록카이트 골이식재에 포함된 1 내지 10μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피); 또는

[160] 100 x (휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 1 내지 10μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피).

[161]

[162] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7,

4.8, 4.9, 5, 5.5, 6, 6.5, 및 7% 중에서 선택되는 어느 하나이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정되는 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 2 내지 5%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 2 내지 5%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 2 내지 4.5%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 2.5 내지 3.5%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 약 2.8 내지 3.4%일 수 있다. 이때, 10 내지 100μm 크기를 갖는 마이크로 기공의 부피%는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[163] 100 x (휘트록카이트 골이식재에 포함된 10 내지 100μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피); 또는

[164] 100 x (휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 10 내지 100μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피).

[165]

[166] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 수은 기공계를 통해 분석, 측정, 또는 계산될 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피는 수은 기공계를 통해 분석, 측정, 또는 계산될 수 있다.

[167]

[168] *나노 기공에 의해 형성된 부피*

[169] 전술한 바와 같이, 휘트록카이트 골이식재는 나노 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 나노 기공은 1μm 이하의 크기(예를 들어, 지름)를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 나노 기공은 100nm 내지 1μm 이하의 크기를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.2, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.4, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48, 0.5, 0.55, 및 0.6ml/g 중 선택된 어느 하나 이거나, 선택된 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.15 내지 0.5ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.2 내지 0.5ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.2 내지 0.4ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.25 내지 0.35ml/g 일 수 있다.

[170]

[171] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 100 내지 500nm 크기를 갖는 나노 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 100 내지 500nm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.2, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.4, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48, 0.5, 0.55, 및 0.6 ml/g 중 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 100 내지 500nm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.08 내지 0.45ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 100 내지 500nm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.08 내지 0.16ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 100 내지 500nm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.1 내지 0.13ml/g일 수 있다.

[172]

[173] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 500 nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당, 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.011, 0.012, 0.013, 0.014, 0.015, 0.016, 0.017, 0.018, 0.019, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 및 0.35 ml/g 중 선택되는 어느 하나이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.008 내지 0.3ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.1 내지 0.3ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.12 내지 0.25ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 단위질량 당 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공에 의해 형성된 기공의 부피(ml/g)는 약 0.15 내지 0.22ml/g일 수 있다.

[174]

[175] 휘트록카이트 골이식재에 포함된 나노 기공의 분포는 다음과 같이 분석될 수 있다.

[176] 휘트록카이트 골이식재에 포함된 나노 기공에 의해 형성된 부피에 관한 정보인, 휘트록카이트에 포함된 나노 기공의 부피 %는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[177] $$c(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재에 포함된 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$; 또는

[178] $$c(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$,

[179] 이때 c는 나노 기공의 부피%임.

[180] 일 실시양태에서, 나노 기공의 부피 %는 8 내지 30%일 수 있다.

[181] 일 실시양태에서, 나노 기공의 부피 %는 약 8, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12, 12.2, 12.4, 12.6, 12.8, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 및 30% 중 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 두 값으로 설정되는 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 나노 기공의 부피%는 약 10 내지 28%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 나노 기공의 부피%는 약 12 내지 27%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 나노 기공의 부피%는 약 12 내지 23%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 나노 기공의 부피%는 약 12 내지 22%일 수 있다.

[182]

[183] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 100nm 내지 500nm 크기를 갖는 나노 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 100nm 내지 500nm의 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.4, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 및 30% 중에서 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 100nm 내지 500nm의 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 4 내지 28%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 500nm의 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 4 내지 12%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 500nm의 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 4.5 내지 9%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 500nm의 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 4.8 내지 8.2%일 수 있다. 이때 100nm 내지 500nm의 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[184] 100 X (휘트록카이트 골이식재에 포함된 100nm 내지 500nm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피); 또는

[185] 100 X (휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 500nm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로

인해 형성된 부피).

[186]

[187] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5, 5.5, 6, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 18, 19 및 20% 중에서 선택된 어느 하나 이거나, 선택된 어느 두 값으로 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 0.5 내지 15%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 6.6 내지 15%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 7 내지 14%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 약 7.2 내지 13.5%일 수 있다. 이때 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 나노 기공의 부피%는 다음의 식으로 계산될 수 있다:

[188] 100 X (휘트록카이트 골이식재에 포함된 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피); 또는

[189] 100 X (휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 500nm 내지 1μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피).

[190]

[191] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 수은 기공계를 통해 분석, 측정, 또는 계산될 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피는 수은 기공계를 통해 분석, 측정, 또는 계산될 수 있다.

[192]

[193] *나노-마이크로 기공에 의해 형성된 부피*

[194] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.2, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.4, 0.41, 0.42, 0.43, 0.44, 0.45, 0.46, 0.47, 0.48, 0.49, 0.5, 0.52, 0.54, 0.56, 0.58, 0.6, 0.62, 0.64, 0.66, 0.68, 및 0.7 중에 선택된 어느 하나이거나, 선택된 어느 두 값에 의해 설정된 범위내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.3 내지 0.6ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재

단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.4 내지 0.6ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.4 내지 0.55ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.4 내지 0.5ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.45 내지 0.49ml/g일 수 있다.

[195] 일 실시양태에서, 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 31.5, 32, 32.5, 33, 33.5, 34, 34.5, 35, 35.5, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 및 45% 중 선택되는 어느 하나이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 20 내지 40%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 20 내지 38%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 22 내지 36%일 수 있다. 이때, 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산될 수 있다:

[196] 100 X (휘트록카이트 골이식재에 포함된 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피); 또는

[197] 100 X (휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피).

[198]

[199] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.3, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 0.35, 0.36, 0.37, 0.38, 0.39, 0.4, 0.42, 0.44, 0.46, 0.48, 0.5, 0.52, 0.54, 0.56, 0.58, 0.6, 0.62, 0.64, 0.66, 0.68, 0.7, 0.75, 및 0.8 ml/g 중 선택되는 어느 하나이거나, 선택되는 어느 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.3 내지 0.7ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.4 내지 0.6ml/g일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공에 의해 형성된 부피(ml/g)는 약 0.45 내지 0.55ml/g일 수 있다.

[200] 일 실시양태에서, 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 15.5, 16,

16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 29.5, 30, 31.5, 32, 32.5, 33, 33.5, 34, 34.5, 35, 35.5, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.5, 39, 39.5, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 및 50% 중 선택되는 어느 하나 이거나, 선택되는 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 20 내지 45%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 24 내지 42%일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 약 26 내지 39%일 수 있다. 이때, 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산될 수 있다:

[201] 100 X (휘트록카이트 골이식재에 포함된 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재에 포함된 전체 기공으로 인해 형성된 부피); 또는

[202] 100 X (휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기를 갖는 기공으로 인해 형성된 부피)/(휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피).

[203]

[204] *매크로 기공과 마이크로 기공의 부피 비*

[205] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 마이크로 기공의 부피 비 (a/b)는 1.5 내지 10일 수 있다.

[206] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 마이크로 기공의 부피 비 (a/b)는 약 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 및 10 중 선택된 어느 하나이거나, 선택된 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 마이크로 기공의 부피 비 (a/b)는 약 2.5 내지 6.5일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 마이크로 기공의 부피 비 (a/b)는 약 3.2 내지 6일 수 있다.

[207]

[208] *매크로 기공과 나노 기공의 부피 비*

[209] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 나노 기공의 부피 비 (a/c)는 1.5 내지 15일 수 있다.

[210] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 나노 기공의 부피 비(a/c)는 약 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 5.25, 5.5, 5.75, 6, 6.25, 6.5, 6.75, 7, 7.25, 7.5, 7.75, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 및 15 중 선택된 어느 하나이거나, 선택된 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 나노 기공의 부피 비(a/c)는 약 3 내지 13일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 매크로 기공과 나노 기공의 부피 비(a/c)는 약 3 내지 7.25일 수 있다.

[211]

[212] *마이크로 기공과 나노 기공의 부피 비*

[213] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공과 나노 기공의 부피 비 (b/c)는 0.1 내지 1.5일 수 있다.

[214] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공과 나노 기공의 부피 비(b/c)는 약 0.1, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 및 1.5 중 선택된 어느 하나이거나, 선택된 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공과 나노 기공의 부피 비(b/c)는 약 0.2 내지 1.2일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재에 포함된 마이크로 기공과 나노 기공의 부피 비(b/c)는 약 0.45 내지 1.15일 수 있다.

[215]

[216] **기공율**

[217] 기공율(porosity)은 골이식재로의 생체 내 혈액이나 세포 등의 침투정도와 관련이 있다. 예를 들어, 기공율이 높을수록 혈액이나 세포 등이 골이식재 내부로 침투가 용이해져 신생골 형성에 유리할 수 있다.

[218] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 50% 이상의 기공율을 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 기공율은 약 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 및 95% 중에서 선택된 하나이거나, 선택된 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 약 60 내지 95%의 기공율을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 65 내지 92%의 기공율을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 68 내지 90%의 기공율을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 75 내지 90%의 기공율을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 약 78 내지 88%의 기공율을 가질 수 있다.

[219]

[220] **휘트록카이트 골이식재의 형태 및 크기**

[221] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 과립의 형태일 수 있다.

[222] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 0.1mm 이상일 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 0.1 내지 20mm일 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20 중 선택되는 어느 하나이거나, 선택되는 두 값에 의해 설정된 범위 내 일 수 있다.

특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 0.5 내지 8mm일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 0.6 내지 1mm일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 1 내지 2mm일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 1 내지 3mm일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 크기는 3 내지 6mm일 수 있다.

[223]

[224] **휘트록카이트 골이식재의 압축강도**

[225] 압축강도(Compressive strength)란 압축응력에 대하여 손상되지 않고 견딜 수 있는 특성을 의미한다. 골이식재에 있어서, 압축강도는 신생골이 형성되는 기간 동안 신생골이 형성될 공간을 확보하는 데 중요한 물성이다. 압축강도는 골이식재의 성분, 구조, 및 골이식재에 포함된 기공의 종류 및 분포 등에 의해 결정될 수 있다.

[226] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 500kPa(kilopascal) 이상의 압축강도를 가질 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 500kPa 내지 1000kPa의 압축강도를 가질 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 500kPa 내지 900kPa의 압축강도를 가질 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 550kPa 내지 850kPa의 압축강도를 가질 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 600kPa 내지 800kPa의 압축강도를 가질 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 603kPa 내지 780kPa의 압축강도를 가질 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 약 691kPa의 압축강도를 가질 수 있다.

[227] 본 출원의 일 실시양태에 따른 골이식재는 신생골이 형성되는 기간 동안 외력에 파괴되지 않고 형상을 유지할 수 있어 신생골이 형성되는 공간을 확보하는 데 유리할 수 있다.

[228] 추가적으로, 본 출원의 일 실시양태에 따른 골이식재는 체내의 이식 전 외력에 의해 파괴되는 것이 방지될 수 있다. 또한, 입자의 파괴가 방지되어 골이식재를 생체 내에 이식하는 시술 시 골이식재의 핸들링이 상대적으로 용이할 수 있다.

[229]

[230] **휘트록카이트 골이식재의 비표면적 (비표면적 분석 방법)**

[231] 골이식재의 단위질량 당 표면적, 즉 비표면적은 생체 내 혈액, 세포 등과 접촉하는 면적에 직접적인 영향을 미치기 때문에, 일반적으로 비표면적이 높을수록 생체 내 혈액이나 세포 등과 접하는 면적이 넓어져 신생골 형성에 유리한 것으로 알려져 있다.

[232] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 $5m^2/g$ 이상의 비표면적을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 $5m^2/g$ 내지 $10m^2/g$의 비표면적을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 $5m^2/g$ 내지 $8m^2/g$의 비표면적을 가질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 $5m^2/g$ 내지 $6m^2/g$의 비표면적을 가질 수 있다.

[233] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 비표면적은 Brunauer-Emmeet-Teller 방법으로 분석된 것일 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재의 비표면적은 Micromeritics 사의 TristarII 3020에 의해 분석된 것일 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재의 비표면적은 2 내지 300nm의 크기의 기공에 대해 분석된 것일 수 있다.

[234] 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 상대적으로 높은 비표면적 특성을 가지며, 이에 따라 체내에 이식된 경우 생체 내 혈액 또는 세포 등과 접촉하는 면적이 넓어져 신생골 형성에 유리한 효과를 나타낼 수 있다. 여기서, 혈액과 접촉하는 면적이 넓어진다는 것의 의미는 골이식재의 마그네슘 이온, 칼슘 이온 또는 인 이온이 방출될 수 있는 기회가 더 높아질 수 있다는 것을 의미한다. 따라서, 골이식재와 혈액과 접촉하는 면적이 넓어질수록 이온방출성능이 극대화될 수 있다.

[235]

[236] **휘트록카이트 골이식재의 젖음성**

[237] 젖음성이란 단위 질량 당 물(또는 혈액)의 흡수량을 의미하는 물성으로서, 골이식재가 단위 질량 당 물을 흡수하는 양이 클수록 혈액을 보다 많이 흡수하기 때문에, 신생골 형성에 유리하다고 일반적으로 알려져 있다.

[238] 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 단위 질량 당 약 2.0g 이상의 물을 흡수할 수 있다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 단위 질량 당 2.2g 이상의 물을 흡수할 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 최대 약 2.5g의 물을 흡수하는 물성을 가질 수 있다.

[239] 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 상대적으로 양의 혈액이 골이식재 내부로 침투할 수 있는 특성을 나타낼 수 있다. 이에 따라 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 신생골 형성에 유리한 효과를 나타낼 수 있다.

[240] 추가적으로, 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 점성이 높은 혈액이 상대적으로 많이 흡수할 수 있기 때문에 입자 간 흩어짐이 방지될 수 있다. 또한, 입자 간의 흩어짐이 방지되어 골이식재를 생체 내에 이식하는 시술 시 골이식재의 핸들링이 상대적으로 용이할 수 있다.

[241]

[242] **휘트록카이트 골이식재의 사용**

[243] 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 과립의 형태를 가질 수 있다. 일 실시양태에서, 복수의 과립의 휘트록카이트 골이식재는 하나의 용기에 패키징되어 유통 또는 사용될 수 있다.

[244] 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 생체내에서 골조직이 생성되는 것을 촉진한다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 경조직을 대체하는 용도로 사용될 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 두개골 부위의 골 결손 부위를 대체하는 용도로 사용될 수 있다. 다만, 이는 예시에

불과하며 두개골 이외의 치아, 척추뼈 등을 포함한 임의의 경조직을 대체하는 용도로 사용될 수 있을 것이다. 일 실시양태에서, 휘트록카이트 골이식재는 경조직을 재건하는 용도로 사용될 수 있다. 예를 들어, 휘트록카이트 골이식재는 척추의 임의의 부위의 골을 재건하는 용도로 사용될 수 있다. 다만, 이는 예시에 불과하며 척추 이외의 두개골, 치아 등을 포함한 임의의 경조직을 재건하는 용도로 사용될 수 있을 것이다.

[245]

[246] **휘트록카이트 골이식재의 효과**

[247] 전술한 바에 따라 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 나노 크기의 기공을 포함하거나, 높은 비표면적을 가지는 물성을 가지거나, 단위질량 당 높은 양의 물을 흡수할 수 있는 물성을 가질 수 있다. 따라서, 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재에 의하면, 골생성 및 골분화 관련 세포가 부착되기에 유리하고, 혈액이나 세포 등과 접촉하는 면적이 증가되며, 골생성 및 골분화 관련 세포들이 포함된 혈액이 골이식재 내부로 용이하게 침투할 수 있다. 따라서, 본 출원의 일 실시양태에 따른 골이식재에 의하면, 뛰어난 골 형성능을 나타낼 수 있다.

[248] 한편, 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 휘트록카이트를 포함하거나 휘트록카이트로 구성될 수 있다. 휘트록카이트는 하이드록시아파타이트를 구성하는 칼슘 원자 중 일부가 마그네슘 원자로 치환된 물질로서, 휘트록카이트는 체내에서 마그네슘 이온을 혈액으로 방출할 수 있다. 마그네슘 이온은 생체 내에서 골 형성을 촉진하는 역할을 수행한다고 알려져 있다. 따라서, 휘트록카이트 골이식재에 의하면, 골 형성능이 증대될 수 있다.

[249] 또한, 전술한 바와 같이, 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 상대적으로 높은 기계적 강도를 가질 수 있다. 예컨대, 휘트록카이트 골이식재는 상대적으로 높은 압축응력에 대하여 견딜 수 있는 압축강도를 가질 수 있다. 따라서, 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재는 체내에 이식 시 신생골이 형성되는 기간 동안 손상되지 않고 그 형상을 온전히 유지함으로써, 골이 형성될 공간을 확보하는 데 보다 유리할 수 있다.

[250] 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재의 전술한 효과는 휘트록카이트 골이식재를 구성하는 성분, 및 기공의 종류 및 분포와 같은 본 출원의 일 실시양태에 따른 휘트록카이트 골이식재의 특정한 구조에 의해 도출 또는 결정될 것이다.

[251]

[252] **실시양태**

[253] 이하에서는, 본 출원에 의해 제공되는 휘트록카이트 골이식재에 대한 실시양태의 예시가 제공된다. 한편, 하기의 실시양태들은 본 출원에 의해 제공될 수 있는 다양한 실시양태들 중 몇몇 예시를 개시한 것에 불과하므로, 본 출원에

의해 개시되는 내용의 범위가 하기의 예시들로 제한되어서는 아니될 것이다.

[254]

[255] A01.

[256] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재:

[257] 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공(nano pore);

[258] 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공(micro pore); 및

[259] 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공(macro pore).

[260]

[261] A02.

[262] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트를 포함하는 골이식재:

[263] 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공(nano pore);

[264] 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공(micro pore); 및

[265] 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공(macro pore).

[266]

[267] A03.

[268] A01 내지 A02 중 어느 하나에 있어서,

[269] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.15 내지 0.5 ml/g 인, 골이식재.

[270]

[271] A04.

[272] A03에 있어서,

[273] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.2 내지 0.4 ml/g 인, 골이식재.

[274]

[275]

[276] A05.

[277] A01 내지 A04 중 어느 하나에 있어서,

[278] 골이식재 단위질량 당 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.06 내지 0.35ml/g 인, 골이식재.

[279]

[280] A06.

[281] A05에 있어서,

[282] 골이식재 단위질량 당 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.14 내지 0.3ml/g 인, 골이식재.

[283]

[284] A07.

[285] A01 내지 A06 중 어느 하나에 있어서,

[286] 골이식재 단위질량 당 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해

형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[287]

[288] A08.

[289] A07에 있어서,

[290] 골이식재 단위질량 당 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.8 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[291]

[292] A09.

[293] A01 내지 A08 중 어느 하나에 있어서,

[294] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.15 내지 0.5 ml/g 이고,

[295] 골이식재 단위질량 당 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.06 내지 0.35ml/g 이고, 및

[296] 골이식재 단위질량 당 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[297]

[298] A10.

[299] A01 내지 A09 중 어느 하나에 있어서,

[300] 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 50% 이상 90% 이하이며,

[301] 이때 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

[302] $$a(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[303] 이때, a는 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%임.

[304]

[305] A11.

[306] A01 내지 A10 중 어느 하나에 있어서,

[307] 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 4.5% 이상 25% 이하이며,

[308] 이때 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

[309] $$b(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[310] 이때, b는 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%임.

[311]

[312] A12.

[313] A01 내지 A11 중 어느 하나에 있어서,

[314] 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 8% 이상 30% 이하이며,

[315] 이때 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

[316] $$c(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[317] 이때, c는 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%임.

[318]

[319] A13.

[320] A01 내지 A12 중 어느 하나에 있어서,

[321] 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 50% 이상 90% 이하이며,

[322] 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 4.5% 이상 25% 이하이며,

[323] 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피 %는 8% 이상 30% 이하이며,

[324] 이때 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%, 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%, 및 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 각각 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

[325] $$a(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

[326] $$b(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

[327] $$c(\%)=100\times\frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}},$$

[328] 이때, a는 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%이고, b는 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%이고, c는 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%임.

[329]

[330] A14.

[331] A13에 있어서,

[332] 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 60 내지 75%인, 골이식재.

[333]

[334] A15.

[335] A13 내지 A14 중 어느 하나에 있어서,

[336] 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 8.5 내지 23%인, 골이식재.

[337]

[338] A16.

[339] A13 내지 A15 중 어느 하나에 있어서,

[340] 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 10 내지 25%인 골이식재.

[341]

[342] A17.

[343] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재:

[344] 100nm 내지 10μm 크기의 기공; 및

[345] 100μm 내지 1000μm 크기의 기공.

[346]

[347] A18.

[348] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트를 포함하는 골이식재:

[349] 100nm 내지 10μm 크기의 기공; 및

[350] 100μm 내지 1000μm 크기의 기공.

[351]

[352] A19.

[353] A17 내지 A18 중 어느 하나에 있어서,

[354] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기의 기공에 의해 형성된 부피는 0.35 내지 0.55ml/g인, 골이식재.

[355]

[356] A20.

[357] A17 내지 A18 중 어느 하나에 있어서,

[358] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 10μm 크기의 기공에 의해 형성된 부피는 0.35 내지 0.55ml/g이고,

[359] 골이식재 단위질량 당 100μm 내지 1000μm 크기의 기공에 의해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[360]

[361] A21.

[362] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재:

[363] 100nm 내지 100μm 크기의 기공; 및

[364] 100μm 내지 1000μm 크기의 기공.

[365]

[366] A22.

[367] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트를 포함하는 골이식재:

[368] 100nm 내지 100μm 크기의 기공; 및

[369] 100μm 내지 1000μm 크기의 기공.

[370]

[371] A23.

[372] A21 내지 A22 중 어느 하나에 있어서,

[373] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기의 기공에 의해 형성된 부피는 0.4 내지 0.6ml/g 인, 골이식재.

[374]

[375] A24.

[376] A21 내지 A22 중 어느 하나에 있어서,

[377] 골이식재 단위질량 당 100nm 내지 100μm 크기의 기공에 의해 형성된 부피는 0.4 내지 0.6ml/g이고,

[378] 골이식재 단위질량 당 100μm 내지 1000μm 크기의 기공에 의해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[379]

[380] A25.

[381] A01 내지 A24 중 어느 하나에 있어서,

[382] 상기 골이식재는 60% 내지 95%의 기공율(porosity)을 가지는, 골이식재.

[383]

[384] A26.

[385] A01 내지 A25 중 어느 하나에 있어서,

[386] 상기 골이식재는 과립의 형태인, 골이식재.

[387]

[388] A27.

[389] A01 내지 A26 중 어느 하나에 있어서,

[390] 상기 골이식재의 크기는 0.6 내지 6mm인, 골이식재.

[391]

[392] A28.

[393] A01 내지 A26 중 어느 하나에 있어서,

[394] 상기 골이식재의 크기는 0.6 내지 1mm인, 골이식재.

[395]

[396] A29.

[397] A01 내지 A26 중 어느 하나에 있어서,

[398] 상기 골이식재의 크기는 1 내지 3mm인, 골이식재.

[399]

[400] A30.

[401] A01 내지 A26 중 어느 하나에 있어서,

[402] 상기 골이식재의 크기는 3 내지 6mm인, 골이식재.

[403]

[404] A31.

[405] A01 내지 A30 중 어느 하나에 있어서,

[406] 상기 골이식재는 600kPa 내지 800kPa의 압축 강도를 갖는, 골이식재.

[407]

[408] A32.

[409] A01 내지 A31 중 어느 하나에 있어서,

[410] 상기 골이식재는 5m^2/g 내지 6m^2/g의 비표면적을 갖고,

[411] 이때 상기 비표면적은 Brunauer-Emmeet-Teller 방법으로 분석된 것인, 골이식재.

[412]

[413] A33.

[414] A01 내지 A32 중 어느 하나에 있어서,

[415] 상기 골이식재는 단위질량당 약 2.0g 이상의 물을 흡수하는 특성을 갖는, 골이식재.

[416]

발명의 실시를 위한 형태

[417] 이하, 실험예 또는 실시예를 통해 본 출원이 제공하는 발명에 대해 더욱 상세히 설명한다. 이들 실험예는 오로지 본 출원에 의해 개시되는 내용을 예시하기 위한 것으로, 본 명세서에 의해 개시되는 내용의 범위가 이들 실험예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[418]

[419] **실험예**

[420] **제조예: 다양한 크기의 기공을 포함하는 휘트록카이트 골이식재 제조 (샘플 1-1, 샘플 1-2, 샘플 1-3, 샘플 1-4)**

[421] 운반체(vehicle), 바인더(binder), 및 분산제(dispersant)를 혼합하여 1차 슬러리를 제조하였다. 이때, 운반체로 Silace계 화합물을 사용하였으며, 바인더로는 PVA Solution, 분산제로는 카르복실산암모늄염을 사용하였다. Crystal size가 50nm 이하로 합성된 휘트록카이트 파우더를 150μm 이하로 체거름하고, 이를 1차 슬러리와 1:1.2 질량비로 배합하여 2차 슬러리를 제조하였다. 이후 2차 슬러리와 폴리우레탄 스펀지를 3개의 롤러 사이로 통과시키는 3-roll-mill 공정을 이용하여 스펀지의 표면 및 내부에 1차적으로 코팅을 수행하고 건조하였다. 이후 750℃에서 약 2시간 동안 1차 열처리를 수행하여 1차 소결체를 제조하였다. 이어서, 휘트록카이트 파우더와 바인더 및 분산제를 각각 1:9:0.1의 질량비로 혼합하여 3차 슬러리를 제조하고, 3차 슬러리에 1차 소결체를 디핑(dipping)하는 방법으로 2차 코팅을 수행한 후, 750℃에서 약 2시간 동안 2차 열처리를 수행하여 2차 소결체 (샘플 1)를 제조하였다. 이어서 샘플 1을 분쇄 공정을 통해 분쇄하여

약 1.0 ~ 2.0mm의 크기의 과립의 휘트록카이트 골이식재(샘플 1-1), 0.6~1.0mm의 크기의 과립의 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-2), 1~3mm 크기의 과립의 휘트록카이트 골이식재 (샘플 1-3), 및 3~6mm 크기의 과립의 휘트록카이트 골이식재(샘플 1-4)를 각각 제조하였다.

[422] 도 1은 제조예에 따라 제조된 본 출원의 휘트록카이트 골이식재의 XRD data이다. 샘플 1을 고운 분말로 분쇄한 후 XRD 분석을 수행하였다. 샘플 1-1, 샘플 1-2, 샘플 1-3, 샘플 1-4는 샘플 1을 분쇄한 것으로, 동일한 조성 (휘트록카이트 100%)을 갖는다.

[423] 제조예 및 후술할 비교예에 따라 준비된 골이식재들의 상의 조성(phase composition)은 X선 회절계(X-ray Diffractometer(XRD), Smart Lab, Rigaku, Germany)를 이용하여 결정되었다. 각 골이식재들의 XRD 패턴은 아래의 측정 조건 하에서 Cu Kα1 방사선을 사용하여 실온에서 기록되었다.

[424] - 측정 조건

[425] 튜브전압: 40kV

[426] 튜브 전류 40mA

[427] 스텝 크기 0.02,

[428] 20°~ 80° 각도 범위에서 3°/min의 스캔 속도

[429]

[430] **비교예**

[431] *(1) 비교예 1 준비 및 확인*

[432] 비교예 1: 100% 하이드록시아파타이트(HAp) 계열의 동종가소성(alloplastic) 골이식재(1.0~2.0mm, 100% HAp, BONGROS Inc.)를 준비하였다.

[433] 도 2는 골이식재 비교예들의 XRD data이다. 구체적으로 도 2의 (a)는 비교예 1의 XRD data이다. 도 2의 (b)는 비교예 2의 XRD data이다. 도 2의 (c)는 비교예 3의 XRD data이다. 도 2의 (d)는 비교예 4의 XRD data이다.

[434] 도 2를 참고하면, 비교예 1 골이식재의 결정 구조가 하이드록시아파타이트 물질의 패턴을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 2차 상은 발견되지 않았다.

[435]

[436] *(2) 비교예 2 준비 및 확인*

[437] 비교예 2: 100% 베타-TCP 계열의 동종가소성(alloplastic) 골이식재(1.0~2.0mm, 100% 베타-TCP, EXCELOS Inc.)를 준비하였다.

[438] 다시 도 2를 참고하면, 비교예 2 골이식재의 결정 구조가 베타-TCP 물질의 패턴을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 2차 상은 발견되지 않았다.

[439]

[440] *(3) 비교예 3 준비 및 확인*

[441] 비교예 3: 30% 하이트록시아파타이트와 70% 베타-TCP로 이루어진 이종 골이식재(0.6 -1.0mm, 30% HAp, 70% β-TCP, Boncel-Os Inc.)를 준비하였다.

[442] 다시 도 2를 참고하면, 비교예 3 골이식재의 결정 구조가 약 30 %의

hydroxyapatite와 약 70 %의 beta tricalcium phosphate를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 2차상은 발견되지 않았다.

[443]

[444] *(4) 비교예 4 준비 및 확인*

[445] 비교예 4: 60% 하이트록시아파타이트와 40% 베타-TCP로 이루어진 이종 골이식재(0.6 -1.0mm, 60% HAp, 40% β-TCP, OSTEON III Inc.)를 준비하였다.

[446] 다시 도 2를 참고하면, 비교예 4 골이식재의 결정 구조가 약 60 %의 하이드록시아파타이트와 약 40 %의 베타-TCP를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 2차 상은 발견되지 않았다.

[447]

[448] *(5) 비교예 5 제조*

[449] 비교예 5: 나노 기공만을 포함하는 휘트록카이트 골이식재 (3-6mm 크기의 과립)를 하기의 방법을 통해 제조하였다.

[450] 50nm이하의 crystal size로 합성한 휘트록카이트 파우더를 150㎛ 이하로 체거름하고 몰드에 넣어 일축가압 성형하여 성형체를 제조하였다. 이후 750℃에서 약 2시간 동안 열처리를 수행하여 소결체를 제조하였다. 이어서 분쇄 공정으로 약 3.0mm ~ 6.0mm 크기 과립의 골이식재를 제조하였다.

[451]

[452] *(6) 비교예 6 제조*

[453] 비교예 6: 마이크로 기공만을 포함하는 휘트록카이트 골이식재(3-6mm 크기의 과립)를 하기의 방법을 통해 제조하였다.

[454] 200nm이상의 crystal size로 합성한 휘트록카이트 파우더를 150㎛ 이하로 체거름하고, 걸러진 휘트록카이트 파우더, DI water 및 분산제(카르복실산암모늄염)를 각각 10:10:0.6 질량비로 혼합하여 슬러리를 제조하였다. 제조된 슬러리를 석고와 폴리프로필렌 몰드에 캐스팅한 후 60℃의 dry oven에서 24시간 동안 건조하였다. 이어서 몰드를 제거하고 1000℃에서 약 2시간 동안 열처리를 수행하여 소결체를 제조한 뒤 분쇄 공정으로 약 3.0mm ~ 6.0mm 크기 과립의 골이식재를 제조하였다.

[455]

[456] **SEM 분석**

[457] *SEM 분석법*

[458] 제조예 및 비교예에 따라 준비된 골이식재들의 모폴로지(morphology)는 SEM을 통하여 분석하였다. 구체적으로, 15kV의 가속 전압 하에서 Philips사의 XL-30-FEG SEM(scanning electron microscope) 기기를 이용하였다.

[459]

[460] *제조예에 따라 준비된 골이식재*

[461] 도 3은 제조예에 따라 준비된 골이식재(샘플 1-3)의 SEM data이다. 구체적으로, 도 3은 제조예에 따라 준비된 골이식재를 50배(50x), 5000배 (5000x),

50000배(50000x), 및 100000배(100000x) 확대하여 촬영한 SEM data를 개시한다.

[462] 도 3을 참고하면, 제조예에 따라 준비된 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 macro 기공(지름 100μm 이상의 기공), micro 기공(지름 1 내지 100μm의 기공), 및 nano (지름 1000nm 이하의 기공)을 모두 포함하는 것을 알 수 있다.

[463]

[464] *비교예 1 내지 4*

[465] 도 4 내지 도 5는 비교예 1 내지 비교예 4 골이식재의 SEM data이다. 비교예 1 내지 비교예 4의 골이식재는 10㎛ 이상의 기공이 관찰되었으나 1000nm 미만의 나노 크기의 기공은 관찰되지 않음을 시각적으로 확인할 수 있었다.

[466]

[467] *비교예 5 내지 비교예 6*

[468] 도 6은 비교예 5 골이식재의 SEM data이다. 비교예 5 골이식재에는 nano 기공만이 존재하는 것을 시각적으로 확인할 수 있다.

[469] 도 7은 비교예 6 골이식재의 SEM data이다. 비교예 6의 골이식재에는 micro 및 macro 기공만이 존재하는 것을 시각적으로 확인할 수 있다.

[470]

[471] **기공율 및 기공 분포 분석**

[472] *기공율 및 기공 분포 분석방법*

[473] 제조예 및 비교예에 따라 준비된 골이식재들의 기공율(porosity) 및 기공 크기를 각각 분석하였다. 각 골이식재들의 기공율 및 기공 크기는 0.20 내지 33000 psia의 압력 범위 하에서 수은 기공계(mercury porosimeter, The MicroActive AutoPore V 9600, Micromeritics Inst Inc., USA)를 사용하여 분석하였다.

[474]

[475] *제조예에 따라 준비된 골이식재*

[476] 도 8은 제조예에 따라 준비된 골이식재들의 기공율 분석 결과를 나타낸다. 샘플 1-2 골이식재의 기공율은 58.6% 내지 80.9% 범위로 기공율의 중간값은 69.75%로 관찰되었다 (1차 측정). 다른 측정에서, 샘플 1-2 골이식재의 기공율은 86.43%로 관찰되었다 (2차 측정). 샘플 1-3 골이식재의 기공율은 87.01%로 관찰되었다. 샘플 1-4 골이식재의 기공율은 78.8%로 관찰되었다.

[477] 도 9 내지 도 11은 제조예에 따라 준비된 골이식재들의 기공 분포 분석 결과를 나타내는 그래프이다. 구체적으로, 도 9는 샘플 1-2 골이식재(크기 0.6-1mm)에 대한 기공 분포 분석 결과에 관한 그래프를 나타낸다. 도 9에서 샘플 1-2(1) 및 샘플 1-2(2)는 각각 다른 측정에 대한 결과를 나타낸다. 도 10은 샘플 1-3 골이식재(크기 1-3mm)에 대한 기공 분포 분석 결과에 관한 그래프를 나타낸다. 도 11은 샘플 1-4 골이식재(크기 3-6mm)에 대한 기공 분포 분석 결과에 관한 그래프를 나타낸다. 각 샘플에서, 기공 크기 별 기공의 vol%가 분석되었다 (도 9 내지 도 11에서 %로 표시된 값). 이때, 기공의 vol%는 '단위질량에서 해당 크기의

기공으로 형성된 부피/단위질량에서 기공으로 인해 형성된 전체 부피'를 의미한다. 구체적으로, nano 기공의 vol%, micro 기공의 vol%이 측정되었다.

[478] - nano 기공의 vol%: 단위질량에서 1000nm 이하의 지름을 갖는 기공이 차지하는 부피/단위질량에서 기공이 차지하는 전체 부피

[479] - micro 기공의 vol%: 단위질량에서 1 내지 100μm의 지름을 갖는 기공이 차지하는 부피/단위질량에서 기공이 차지하는 전체 부피

[480] - macro 기공의 vol%: 단위질량에서 100μm 이상의 지름을 갖는 기공이 차지하는 부피/단위질량에서 기공이 차지하는 전체 부피

[481] 이하에서, 각 샘플에서, 측정된 기공 크기 별 부피 및 vol%를 표 1 내지 표 4를 통해 개시한다. 하기의 표 1 내지 표 4는 도 9 내지 도 11에 개시된 데이터를 기공 크기 구간별로 구체화한 것이다. 구체적으로, 표 1은 샘플 1-2(1)의 기공 크기 분포 분석 결과를 나타낸다. 표 2는 샘플 1-2(2)의 기공 크기 분포 분석 결과를 나타낸다. 표 3은 샘플 1-3의 기공 크기 분포 분석 결과를 나타낸다. 표 4는 샘플 1-4의 기공 크기 분포 분석 결과를 나타낸다. 하기의 표에서, 부피(mL/g)는 골이식재 단위질량 당 해당 크기의 기공으로 인해 형성된 부피를 의미한다. Vol%는, '100 x (단위질량에서 해당 크기의 기공으로 인해 형성된 부피)/(단위질량에서 기공 전체로 인해 형성된 부피)'를 통해 계산되었다.

[482]

[483] 표 1. 샘플 1-2의 기공 크기 분포 분석 결과 (1)

[484]

샘플 1-2 (1)		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
-0.1	0.004	0.23
0.1-0.5	0.37	24.38
0.5-1	0.01	0.67
1-10	0.02	1.39
10-100	0.06	4.18
100-1000	1.02	69.13
Total	1.48	
다른 범위에서 계산된 값		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-1	0.38	25.05
0.1-10	0.4	26.44
0.1-100	0.46	30.62
1-100	0.08	5.57

[485]

[486] 표 2. 샘플 1-2의 기공 크기 분포 분석 결과 (2)

[487]

샘플 1-2 (2)		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-0.5	0.10	4.89
0.5-1	0.15	7.33
1-10	0.21	10.50
10-100	0.07	3.36
100-1000	1.50	73.91
Total	2.03	
다른 범위에서 계산된 값		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-1	0.25	12.22
0.1-10	0.46	22.72
0.1-100	0.53	26.08
1-100	0.28	13.86

[488]

[489] 표 3. 샘플 1-3의 기공 크기 분포 분석 결과

[490]

샘플 1-3		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-0.5	0.11	8.14
0.5-1	0.15	11.02
1-10	0.22	15.95
10-100	0.05	3.37
100-1000	0.84	61.51
total	1.37	
다른 범위에서 계산된 값		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-1	0.26	19.16
0.1-10	0.48	35.11
0.1-100	0.53	38.48
1-100	0.27	19.32

[491]

[492] 표 4. 샘플 1-4의 기공 크기 분포 분석 결과

[493]

샘플 1-4		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-0.5	0.13	7.63
0.5-1	0.22	13.41
1-10	0.11	6.78
10-100	0.05	2.82
100-1000	1.14	69.36
total	1.65	
다른 범위에서 계산된 값		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-1	0.35	21.04
0.1-10	0.46	27.82
0.1-100	0.50	30.64
1-100	0.16	9.60

[494]

[495] *비교예에 따라 준비된 골이식재*

[496] 도 12는 비교예 골이식재들의 기공율 분석 결과를 나타낸다.

[497] 도 13 내지 도 14는 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다. 구체적으로, 도 13은 비교예 3 및 4에 따라 마련된 골이식재들의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다. 도 14는 비교예 5 및 6에 따라 마련된 골이식재들의 기공 분포 분석 결과를 나타낸다.

[498] 하기의 표 5는 도 14에 개시된 비교예 5 및 비교예 6에 관한 데이터를 기공 크기 구간별로 구체화한 것이다.

[499]

[500] 표 5. 비교예 5 및 비교예 6의 기공 크기 분포 분석 결과

[501]

비교예 5		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-0.5	0.20	88.76
0.5-1	0.00	0.00
1-10	0.00	0.00
10-100	0.00	0.00
100-1000	0.02	9.49
total	0.23	
비교예 6		
기공의 크기 (μm)	부피 (ml/g)	vol%
0.1-0.5	0.003	1.31
0.5-1	0.07	25.28
1-10	0.13	47.65
10-100	0.02	5.77
100-1000	0.05	19.98
total	0.27	

[502]

[503] **비표면적 분석**

[504] *비표면적 분석방법*

[505] 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 비표면적을 각각 분석하였다. 각 골이식재들의 비표면적은 2 내지 300nm의 기공 크기 분포에 대해 N2 흡착 방식을 이용하는 Brunauer-Emmeet-Teller (BET, TristarII 3020, Micromeritics Inst Inc., USA) 기기를 이용하여 평가되었다.

[506]

[507] *비표면적 분석 결과*

[508] 도 15는 제조예에 따라 제조된 골이식재(샘플 1-2)및 비교예에 따라 제조된 골이식재의 비표면적 측정 결과를 개시한다.

[509] 제조예에 따라 제조된 골이식재의 비표면적은 약 5.62m^2/g, 비교예 3 골이식재의 비표면적은 약 0.28m^2/g, 비교예 4 골이식재의 비표면적은 약 0.04m^2/g로 평가되었다.

[510] 본 분석결과에 의하면 제조예에 따라 제조된 골이식재가 비교예 3, 4에 따라 마련된 골이식재보다 비표면적이 상당히 큰 것을 확인할 수 있었다.

[511] 이러한 점을 고려할 때, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 상대적으로 높은 비표면적을 가짐으로써, 생체 내 혈액과 세포 등과 접하는 면적이 넓어질 수 있다. 또한, 이러한 특성에 기반하여 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 비교예 3, 4의 경우에 비하여 골형성능이 증대될 수 있다.

[512]

[513] *샘플 1-3, 샘플 1-4, 비교예 5 및 비교예 6 골이식재의 비표면적 측정*

[514] 본 출원의 실험예의 목차 '비표면적 분석방법'을 참고하여 샘플 1-3 골이식재의 비표면적을 측정한다.

[515] 본 출원의 실험예의 목차 '비표면적 분석방법'을 참고하여 샘플 1-4 골이식재의 비표면적을 측정한다.

[516] 본 출원의 실험예의 목차 '비표면적 분석방법'을 참고하여 비교예 5 골이식재의 비표면적을 측정한다.

[517] 본 출원의 실험예의 목차 '비표면적 분석방법'을 참고하여 비교예 6 골이식재의 비표면적을 측정한다.

[518]

[519] **젖음성 분석**

[520] *젖음성 분석방방법*

[521] 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 젖음성(wettability)을 각각 분석하였다. Biolin Scientific 사의 Attention Sigma 700모델을 이용하여 시간에 따라 골이식재 1g 당 흡수하는 물의 질량을 측정하는 방식으로 각 골이식재들의 젖음성을 평가하였다.

[522]

[523] *젖음성 분석 결과*

[524] 도 16은 제조예 및 비교예에 따라 준비된 골이식재들의 젖음성 측정 결과를 개시한다. 구체적으로 도 16 (a)는 제조예에 따라 제조된 골이식재(샘플 1-1)의 젖음성을 분석한 결과를 도시한 그래프이다. 도 16 (b)는 비교예 1에 따라 마련된 골이식재의 젖음성을 분석한 결과를 도시한 그래프이다. 도 16 (c)는 비교예 2에 따라 마련된 골이식재의 젖음성을 분석한 결과를 도시한 그래프이다

[525] 도 16을 참고하면, 제조예에 따라 제조된 골이식재는 단위질량 당 최대 약 2.5g의 물을 흡수하는 특성을 갖는 것을 확인할 수 있다. 반면, 비교예 1의 골이식재는 단위질량 당 최대 약 1.93g의 물을 흡수하는 특성을 가지며, 비교예 2의 골이식재는 단위질량 당 최대 약 1.56g의 물을 흡수하는 특성을 가지는 것을 확인할 수 있다. 즉 제조예에 따라 제조된 골이식재가 다른 비교예에 따른 골이식재보다 단위질량 당 흡수할 수 있는 물의 최대 질량이 높은 것을 확인할 수 있었다.

[526]

[527] *샘플 1-3, 샘플 1-4, 비교예 5 골이식재 및 비교예 6 골이식재의 젖음성*

[528] 본 출원의 실험예의 목차 '젖음성 분석방법'을 참고하여 샘플 1-2 골이식재의 젖음성을 측정한다.

[529] 본 출원의 실험예의 목차 '젖음성 분석방법'을 참고하여 샘플 1-3 골이식재의 젖음성을 측정한다.

[530] 본 출원의 실험예의 목차 '젖음성 분석방법'을 참고하여 샘플 1-4 골이식재의

젖음성을 측정한다.

[531] 본 출원의 실험예의 목차 '젖음성 분석방법'을 참고하여 비교예 5 골이식재의 젖음성을 측정한다.

[532] 본 출원의 실험예의 목차 '젖음성 분석방법'을 참고하여 비교예 6 골이식재의 젖음성을 측정한다.

[533]

[534] **압축강도 분석**

[535] *압축강도 분석방법*

[536] 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 압축강도(compressive strength)를 분석하였다. 각 골이식재를 Cuboid 형태, 40*60*5mm 크기의 시편으로 준비하고, 로드의 속도는 0.5mm/min, 거리 제한(Limitation of distance)은 2.5mm로 세팅하여, 각 골이식재에 압축응력을 점차 증가시키면서 골이식재 시편이 파괴되기 직전의 압축응력을 측정하였다. 압축강도는 입자로의 분쇄 전에 측정되었다. 예를 들어, 샘플 1에 대하여 압축강도가 측정되었다.

[537]

[538] *분석 결과*

[539] 도 17은 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 압축강도를 나타내는 도면이다. 구체적으로 도 17은 제조예에 따라 제조된 골이식재(샘플 1)와 비교예에 따라 마련된 골이식재의 압축강도를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

[540] 도 17을 참고하면, 제조예에 따라 제조된 골이식재는 603KPa 내지 780KPa 범위의 압축응력까지 기계적 강도를 유지하였다. 반면, 비교예 1의 골이식재는 약 168.9KPa 내지 528.1KPa 범위의 압축응력까지 기계적 강도를 유지하였다. 또한, 비교예 2의 골이식재는 약 164.1KPa 내지 326.5KPa 범위의 압축응력까지 기계적 강도를 유지하였다. 다시 말해, 제조예에 따라 제조된 골이식재가 비교예에 따른 골이식재보다 높은 압축 강도를 가지는 것을 확인할 수 있었다.

[541] 본 분석결과에 따르면, 제조예에 따라 제조된 골이식재가 비교예 1, 2에 의해 마련된 골이식재보다 압축 강도가 상대적으로 높은 것을 확인할 수 있었다. 이를 통하여, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재가 상대적으로 높은 기계적 강도를 가진다는 점을 추론할 수 있다. 따라서, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 신생골이 형성되는 기간 동안 신생골이 형성될 공간을 확보하는 데 보다 유리할 수 있다. 또한, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 골이식재를 구성하는 입자의 파괴가 방지될 수 있으며, 이에 따라 이식 수술 시 골이식재의 조작이 상대적으로 용이해질 수 있다.

[542]

[543] *비교예 5 골이식재 및 비교예 6 골이식재의 압축강도*

[544] 본 출원의 실험예의 목차 '압축강도 분석방법'을 참고하여 비교예 5 골이식재의 압축강도를 측정한다.

[545] 본 출원의 실험예의 목차 '압축강도 분석방법'을 참고하여 비교예 6 골이식재의 압축강도를 측정한다.

[546]

[547] **열중량 분석**

[548] *분석법*

[549] 열중량 분석법(thermogravimetric analysis)을 이용하여 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 전체 무게 손실(total weight loss)을 측정함으로써, 각 골이식재의 열에 대한 강도를 평가하였다. 구체적으로 시차열열중량동시 측정장치(STA 409 PC, NETZSCH, Germany)를 사용하여, 각 골이식재 시편을 상온부터 약 1300℃의 온도로 10℃/min의 히팅 속도로 점진적으로 승온시키면서, 변화하는 시료의 무게를 측정하였다.

[550]

[551] *분석 결과*

[552] 도 18은 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 열중량분석 결과를 나타내는 도면이다. 구체적으로 도 18은 제조예에 따라 제조된 골이식재 (샘플 1-2), 비교예들에 따라 마련된 골이식재의 열중량을 분석한 결과를 나타낸 테이블 및 그래프이다. 도 18 (a)는 제조예에 따라 제조된 골이식재의 열중량을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다. 도 18 (b)는 비교예 3에 따라 마련된 골이식재의 열중량을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다. 도 18 (c)는 비교예 4에 따라 마련된 골이식재의 열중량을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.

[553] 도 18을 참고하면, 제조예에 따라 제조된 골이식재는 1300℃까지 가열 온도를 승온시키는 동안 총 질량의 0.02%의 질량만이 손실되었다. 반면, 비교예 3에 따라 준비된 골이식재는 1300℃까지 가열 온도를 승온시키는 동안 총 질량의 0.56%의 질량이 손실되었으며, 비교예 4에 따라 준비된 골이식재는 같은 조건 하에서 총 질량의 2.83%의 질량이 손실되었다. 다시 말해, 제조예에 따라 제조된 골이식재가 비교예들에 따른 골이식재보다 열에 대한 높은 저항성을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

[554] 본 분석결과를 통하여 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 기계적 강도뿐만 아니라 열적 강도 또한 비교예 3, 4에 의해 마련된 골이식재보다 높은 특성을 가진다는 점을 확인할 수 있다.

[555]

[556] *비교예 5 골이식재 및 비교예 6 골이식재의 열중량*

[557] 본 출원의 실험예의 목차 '열중량 분석방법'을 참고하여 비교예 5 골이식재의 열중량을 측정한다.

[558] 본 출원의 실험예의 목차 '열중량 분석방법'을 참고하여 비교예 6 골이식재의 열중량을 측정한다.

[559]

[560] **이온방출**

[561] *이온방출 분석방법*

[562] 제조예 및 비교예들에 따라 마련된 골이식재들의 이온방출 양상을 각각 평가하였다. 구체적으로 각각의 골이식재들 1.0g을 5mL DI 물에 30분, 1일, 2일, 3일, 7일, 14일 및 21일 동안 상온에서 침전시켰으며, 각 시간마다 0.5mL의 앨리쿼트(aliquots)를 용출하고 새로운 용액으로 교체하였다. 또한, 각 시간마다 용출된 용출액을 시린지(syringe)를 이용하여 필터링(filtering)하고 용출액에 존재하는 원소량을 유도결합 플라즈마 방출 분광기(inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, (ICP-AES))를 이용하여 침전시간에 따른 방출 원소량을 평가하였다.

[563]

[564] *분석 결과*

[565] 도 19는 제조예 및 비교예에 따라 마련된 골이식재들의 이온방출 분석 결과를 나타내는 도면이다. 구체적으로 도 19는 제조예에 따라 제조된 골이식재 (샘플 1-2), 비교예들에 따라 마련된 골이식재의 방출되는 이온의 종류와 방출량을 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

[566] 도 19를 참고하면, 제조예에 따라 제조된 골이식재는 마그네슘 이온, 칼슘 이온 및 인 이온을 방출하는 것을 확인할 수 있었다. 반면, 비교예 3 및 비교예 4에 따라 마련된 골이식재는, 마그네슘 이온은 방출하지 않고, 칼슘 이온과 인 이온을 방출하는 것으로 확인되었다.

[567] 특히, 제조예에 따라 제조된 골이식재는 약 45ppm의 높은 수준의 농도의 마그네슘 이온을 방출하는 것으로 분석되었다.

[568] 전술한 바와 같이 마그네슘 이온은 생체 내에서 골 형성을 촉진하는 역할을 수행한다고 알려져 있다. 제조예에 따라 제조된 골이식재는 표면에서 마그네슘 이온을 체내로 방출할 수 있으며, 이를 통하여 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재는 이식 부위의 신생골 형성에 보다 유리한 효과를 발휘할 수 있다.

[569]

[570] *샘플 1-3, 샘플 1-4, 비교예 5 골이식재 및 비교예 6 골이식재의 이온방출*

[571] 본 출원의 실험예의 목차 '이온방출 분석방법'을 참고하여 샘플 1-3 골이식재의 이온방출 정도를 측정한다.

[572] 본 출원의 실험예의 목차 '이온방출 분석방법'을 참고하여 샘플 1-4 골이식재의 이온방출 정도를 측정한다.

[573] 본 출원의 실험예의 목차 '이온방출 분석방법'을 참고하여 비교예 5 골이식재의 이온방출 정도를 측정한다.

[574] 본 출원의 실험예의 목차 '이온방출 분석방법'을 참고하여 비교예 6 골이식재의 이온방출 정도를 측정한다.

[575]

[576] **골형성능**

[577] 이하에서는 도 20 내지 도 24를 참고하여, 제조예 및 비교예에 따라 마련된

골이식재의 골형성능과 관련된 특성을 평가하기 위한 다양한 분석법 및 분석결과에 대하여 자세히 서술한다.

[578] 이하에서는 골형성능을 평가하기 위하여 이용된 분석법 및 그 분석결과에 대하여 자세하게 서술한다.

[579] 6주령 C57BL/6 마우스를 각 실험그룹 당 10마리씩 준비하였다. 각각의 쥐의 척추의 양측 횡돌기 간에 제조예 및 비교예에 따라 준비한 각각의 골이식재를 삽입하였다. 각 실험그룹별로 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 경과된 시점에, 이식된 부위의 신생골량(New bone volume, NV)와 전체골량(Total bone volume, TV)를 후술할 다양한 분석방법을 이용하여 평가하였다.

[580] 척추유합술을 진행한 쥐 그룹을 대조군으로 하였으며,

[581] 제조예에 따라 제조된 휘트록카이트 기반의 골이식재(샘플 1-1, 샘플 1-2)를 삽입한 제1 그룹, 비교예 1에 따라 준비된 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재를 삽입한 제2 그룹, 비교예 2에 따라 준비된 베타-TCP 기반의 골이식재를 삽입한 제3 그룹, 비교예 3에 따라 준비된 하이드록시아파타이트 30%와 베타-TCP 70%로 이루어진 골이식재를 삽입한 제4 그룹 및 비교예 4에 따라 준비된 하이드록시아파타이트 60%와 베타-TCP 40%로 이루어진 골이식재를 삽입한 제5 그룹을 "실험군"으로 하여 골형성능 평가를 진행하였다.

[582] 여기서, 신생골량(New bone volume, NV)는 새로 생성된 골의 양을 측정한 값으로 골이식재가 골재생을 유도한 정도를 나타낸다는 점에서 의미를 가진다. 또한, 전체 골량(Total bone volume, TV)는 NV와 잔존하고 있는 골이식재의 양의 합으로 골이식재가 잔존하면서 뼈대를 제공해줄 수 있다는 점에서 의미를 가진다.

[583] 이하에서는 골형성능을 평가하기 위하여 이용된 분석법 및 그 분석결과에 대하여 자세하게 서술한다.

[584] 골형성능을 평가하기 위한 하나의 분석방법으로 micro-CT 분석법을 이용하였다. 구체적으로 전술한 실험 프로토콜에 따라 준비된 대조군의 두개골과 이식된 골이식재를 포함한 실험군의 두개골을 확보하였으며, 각각의 그룹의 두개골에 대하여 Skyscan1173 (Bruker-microCT, Kartuizersweg 3B 2550 Kontich, Belgium)의 고해상도 micro-CT 시스템을 사용하여 13.85μm (130kV 및 60μA를 사용하여 달성)의 해상도로 micro-CT 이미지를 획득하였다. 1.0mm 두께의 알루미늄 필터가 사용되었으며, 총 노출 시간은 500ms으로 촬영을 수행하였다. 수집된 micro-CT 이미지들은 Nrecon 소프트웨어 (Ver. 1.7.4.6, Bruker-microCT, Kartuizersweg 3B 2550 Kontich, Belgium)로 재구성되었다.

[585] 이어서 관심 영역(Region Of Interest, ROI) 값을 직경 8mm로 설정하고, 영상 분석 소프트웨어(Image Pro Plus, Ver.7.0, Media Cybernetics Inc., Rockville, USA))를 이용하여 재구성된 micro-CT 이미지들을 분석함으로써 신생골량(New bone volume, NV), 잔존 골이식재량(Remined bone substitutes volume, BV), 전체골량(Total Bone Volume, NV와 BV의 합)을 측정하였다.

[586] 도 20은 micro-CT 분석을 통하여 획득된 측정된 micro-CT 이미지를 나타낸 도면이다. 도 21은 micro-CT를 분석하여 측정된 대조군과 실험군의 NV 및 TV를 도시한 그래프 및 테이블이다. 구체적으로 도 21(a), (b)는 대조군과 실험군의 NV 및 TV를 도시한 그래프이다. 도 21(c)는 대조군과 실험군의 TV를 나타낸 테이블이다. 도 21(d)는 대조군과 실험군의 NV를 나타낸 테이블이다.

[587] 도 20 내지 도 21을 참고하면, 골이식재가 삽입된 실험군의 모든 그룹에서, 골이식재가 삽입되지 않은 대조군보다 신생골량(NV)과 전체골량(TV)이 유의미하게 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 지난 시점에, 대조군의 경우에는 전체골량(TV)이 약 0.08mm^3로 측정된 반면, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 51.35mm^3, 샘플 1-2의 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 19.99mm^3으로 측정되었다. 또한, 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 지난 시점에, 대조군의 경우에는 신생골량(NV)이 약 0.08mm^3로 측정된 반면, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)이 17.60mm^3, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)이 6.50mm^3으로 측정되었다.

[588] 또한, 샘플 1-1의 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, "동종" 골이식재가 삽입된 타 그룹보다 신생골량(NV)과 전체골량(TV)이 유의미하게 높게 측정된 것이 입증되었다. 구체적으로, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 51.35mm^3, 비교예 1에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 32.67mm^3, 비교예 2에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 42.00mm^3으로 측정되었다. 또한, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)은 17.60mm^3, 비교예 1에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)은 6.20mm^3, 비교예 2에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)은 11.93mm^3으로 측정되었다.

[589] 종합하면, 전체골량(TV) 평가에서, 제1 그룹(샘플 1-1)의 경우에 측정된 TV 값이, 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재가 삽입된 제2 그룹(비교예 1)의 TV 값보다 약 1.5배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 TV 값이, 베타-TCP 기반의 골이식재가 삽입된 제3 그룹(비교예 2)의 TV 값보다 약 1.2배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[590] 뿐만 아니라, 신생골량(NV) 평가에서도, 제1 그룹(샘플 1-1)의 경우에 측정된 NV 값이, 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재가 삽입된 제2 그룹(비교예 1)의 NV 값보다 약 2.8배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 NV 값이, 베타-TCP 기반의 골이식재가 삽입된 제3 그룹(비교예 2)의 TV 값보다 약 1.4배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[591] 추가적으로 제조예에 따라 제조된 휘트록카이트 기반의 골이식재(샘플 1-2 골이식재)가 삽입된 제1 그룹의 경우, 베타-TCP와 HAp 복합 이식재가 삽입된 그룹보다 신생골량(NV)과 전체골량(TV)이 유의미하게 높게 측정된 것이 입증되었다. 구체적으로, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은

19.99mm^3, 비교예 3에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 10.88mm^3, 비교예 4에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 전체골량(TV)은 9.5mm^{3}으로 측정되었다. 또한, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)은 6.5mm^3, 비교예 3에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)은 3.25mm^3, 비교예 4에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골량(NV)은 4.01mm^{3}으로 측정되었다.

[592] 전체골량(TV) 평가에서, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 측정된 TV 값이, 제4 그룹(비교예 3)의 TV 값보다 약 1.8배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 TV 값이, 제5 그룹(비교예 4)의 TV 값보다 약 2.1배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[593] 뿐만 아니라, 신생골량(NV) 평가에서도, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 측정된 NV 값이, 제4 그룹(비교예 3)의 NV 값보다 약 2.0배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에서 측정된 NV 값이, 제5 그룹(비교예 4)의 TV 값보다 약 1.6배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[594] 본 분석 결과를 통하여, 본 출원의 일 실시예에 따라 제조된 휘트록카이트를 포함하는 골이식재의 골형성능이 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재, 베타-TCP 기반의 골이식재, 또는 하이드록시아파타이트와 베타-TCP의 복합 이식재의 골형성능보다 상당히 뛰어나다는 것이 입증되었다.

[595]

[596] 골형성능을 평가하기 위한 하나의 분석방법으로 염색법을 이용하였다. 여기서는 헤마톡실린-에오신(Hematoxylin-Eosin, H&E) 염색법, Masson's Trichrome 염색법 및 면역화학염색법(Immunohistochemistry) 등 다양한 염색분석법을 사용하여 대조군 및 실험군의 골형성능을 다각적으로 평가하였다.

[597] 세포의 핵을 헤마톡실린(Hematoxylin)을 통하여 염색하고 그 외 세포구조는 에오신(Eosin)을 통하여 염색한 후 조직 전체의 개괄적인 평가를 진행하였다.

[598] 구체적으로 탈회가 완료된 조직 샘플을 파리핀 포매하여 제작한 블록(paraffin block)을 박절(section)한 후, 유기용제를 사용하여 탈파라핀 (Deparaffin) 과정을 거치고 에탄올 세척을 통하여 유기용제 잔류물을 제거하였다. 이후 헤마톡실린 용액에 조직을 약 1-2분 정도 디핑(dipping)하여 핵을 염색한 후, 에탄올과 흐르는 물을 사용하여 감별 및 수세 작업을 진행하였다.

[599] 헤마톡실린 염색이 완료된 후 에오신 용액에 10-20초 정도 디핑(dipping) 하여 핵을 제외한 세포질을 염색한다. 이후, 50% 에탄올(EtOH)과 100% 에탄올(EtOH)에 순차적으로 침전시켜 탈수 과정을 진행하였다. 또한, 자일렌(xylene)을 이용하여 잔여 에탄올을 제거하였다.

[600] 염색이 완료된 조직은 봉입제와 커버글라스(Cover glass)를 사용하여 봉입 및 건조하였다. 이후 염색이 완료된 조직을 현미경으로 관찰하였다.

[601] 도 22(a), (b)은 H&E 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 TV 및 NV를

도시한 그래프이다. 도 22(c)는 H&E 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 TV를 나타낸 테이블이다. 도 22(d)는 H&E 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 NV를 나타낸 테이블이다. 도 22(a), (b), (c), (d)를 참고하면, 골이식재가 삽입된 실험군의 모든 그룹에서, 골이식재가 삽입되지 않은 대조군보다 신생골량(NV)과 전체골량(TV)이 유의미하게 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 지난 시점에, 대조군의 경우에는 전체골면적 비율이 약 0.18%로 측정된 반면, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 약 41.10%, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 45.49%로 측정되었다. 또한, 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 지난 시점에, 대조군의 경우에는 신생골량면적 비율이 약 0.18%로 측정된 반면, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 신생골량면적 비율이 약 0.56%, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 신생골량면적 비율이 약 5.39%로 측정되었다.

[602] 또한, 샘플 1-1의 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, 동종 골이식재가 삽입된 그룹보다 신생골량(NV)이 유의미하게 높게 측정된 것이 입증되었다. 구체적으로, 샘플 1-1의 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.56%, 비교예 1에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.21%, 비교예 2에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.46%로 측정되었다.

[603] 신생골면적 비율 평가에서, 제1 그룹(샘플 1-1)의 경우에 측정된 신생골면적 비율 값이, 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재가 삽입된 제2 그룹(비교예 1)의 신생골면적 비율 값보다 약 2.6배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 신생골면적 비율 값이, 베타-TCP 기반의 골이식재가 삽입된 제3 그룹(비교예 2)의 신생골면적 비율 값보다 약 1.2배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[604] 추가적으로 샘플 1-2의 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, 베타-TCP와 HAp 복합 이식재가 삽입된 그룹보다 신생골면적 비율과 전체골면적 비율이 유의미하게 높게 측정된 것이 입증되었다. 구체적으로, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 5.39%, 비교예 3에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.45%, 비교예 4에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.83%로 측정되었다. 또한, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 약 45.59%, 비교예 3에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 약 38.85%, 비교예 4에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 약 32.19%로 측정되었다.

[605] 전체골량(TV) 평가에서, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 측정된 전체골면적 비율 값이, 제4 그룹(비교예 3)의 전체골면적 비율 값보다 약 1.1배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 전체골면적 비율 값이, 제5 그룹(비교예 4)의 전체골면적 비율 값보다 약 1.4배 이상 높게 측정된 것을

확인할 수 있었다.

[606] 뿐만 아니라, 신생골량(NV) 평가에서도, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 측정된 신생골면적 비율 값이, 제4 그룹(비교예 3)의 신생골면적 비율 값보다 약 11배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 신생골면적 비율 값이, 제5 그룹(비교예 4)의 신생골면적 비율 값보다 약 6.5배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[607] 본 분석 결과를 통하여, 본 출원의 일 실시예에 따라 제조된 휘트록카이트를 포함하는 골이식재의 골형성능, 특히 새로운 골을 형성하는 능력이 하이드록시아파타이트 또는 베타-TCP 기반의 골이식재보다 상당히 뛰어나다는 것이 추가적으로 입증될 수 있다.

[608]

[609] 결합조직(Connective tissue)의 조골세포 (osteoblast) 및 교원세포 (collagen fiber) 등의 염색을 통하여 골 재생(또는 골 형성) 정도를 평가하였다.

[610] 구체적으로 탈회가 완료된 조직 샘플을 파리핀 포매하여 제작한 블록 (paraffin block)을 박절 (section)한 후, 유기용제를 사용하여 탈파라핀 (Deparaffin) 과정을 거치고 에탄올 세척을 통하여 유기용제 잔류물을 제거하였다. 이후 부인(Bouin) 용액에 조직 슬라이드를 넣어 매염시킨 후, 흐르는 물을 이용하여 수세 작업을 진행하였다. 약 10분간 바이게르트 헤마(Weigert hema) 용액을 이용하여 핵을 염색한 후, 흐르는 물에서 10분간 중화시켰다. 이후, Biebrich scarlet-acid fuchasin 용액으로 약 10분간의 염색을 진행하고 흐르는 물에서의 수세 후 PMA 용액을 처리하였다. 흐르는 물에 수세 후, 아세트산(Acetic acid)으로 10분간 감작하고 아닐린블루(aniline blue) 용액에 디핑(dipping)하여 염색을 완료한다. 또한 흐르는 물에 담구어 염색용액을 제거하고 건조시켰다.

[611] 염색이 완료된 조직은 봉입제와 커버글라스 (Cover glass)를 사용하여 봉입 및 건조하였다. 이후 염색이 완료된 조직을 현미경으로 관찰한다.

[612] 도 23(a), (b)는 Masson's Trichrome 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 TV 및 NV를 도시한 그래프이다. 도 23(c)는 Masson's Trichrome 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 TV를 나타낸 테이블이다. 도 23(d)는 Masson's Trichrome 염색법을 통하여 측정된 대조군과 실험군들의 NV를 나타낸 테이블이다.

[613] 도 23(a), (b), (c), (d)를 참고하면, 도 21 및 도 22와 마찬가지로, 골이식재가 삽입된 실험군의 모든 그룹에서, 골이식재가 삽입되지 않은 대조군보다 신생골량(NV)과 전체골량(TV)이 유의미하게 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 지난 시점에, 대조군의 경우에는 전체골면적 비율이 약 0.00%로 측정된 반면, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 약 44.54%, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 전체골면적 비율이 34.60%로 측정되었다. 또한, 골이식재가 이식된 시점으로부터 6주가 지난 시점에, 대조군의 경우에는 신생골량면적 비율이 약

0.00%로 측정된 반면, 샘플 1-1의 골이식재의 경우에는 신생골량면적 비율이 약 1.15%, 샘플 1-2의 골이식재의 경우에는 신생골량면적 비율이 약 3.81%로 측정되었다.

[614] 특히, 샘플 1-1의 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, 동종 골이식재가 삽입된 그룹보다 신생골량(NV)이 유의미하게 높게 측정된 것이 입증되었다. 구체적으로, 샘플 1-1 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 1.15%, 비교예 1에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.15%, 비교예 2에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.37%로 측정되었다.

[615] 신생골량(NV) 평가에서, 제1 그룹(샘플 1-1)의 경우에 측정된 신생골면적 비율값이, 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재가 삽입된 제2 그룹(비교예 1)의 신생골면적 비율값보다 약 7.8배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 신생골면적 비율 값이, 베타-TCP 기반의 골이식재가 삽입된 제3 그룹(비교예 2)의 신생골면적 비율 값보다 약 3배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[616] 추가적으로 샘플 1-2 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, 베타-TCP와 HAp 복합 이식재가 삽입된 그룹보다 신생골량(NV)이 높게 측정된 것이 입증되었다. 구체적으로 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 3.81%, 비교예 3에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 0.80%, 비교예 4에 따라 마련된 골이식재의 경우에는 신생골면적 비율이 약 2.34%로 측정되었다.

[617] 신생골량(NV) 평가에서, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 측정된 신생골면적 비율값이, 제4 그룹(비교예 3)의 신생골면적 비율 값보다 약 4.7배 이상 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 측정된 신생골면적 비율 값이, 제5 그룹(비교예 4)의 신생골면적 비율 값보다 약 1.6배 이상 높게 측정된 것을 확인할 수 있었다.

[618] 뿐만 아니라, 전체골량(TV) 평가에서도, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 측정된 전체골면적 비율값이, 제4 그룹(비교예 3)과 제5 그룹(비교예 4)의 전체골면적 비율값보다 상대적으로 높은 값을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

[619] 본 분석 결과를 통하여, 본 출원의 일 실시예에 따라 제조된 휘트록카이트를 포함하는 골이식재의 골형성능, 특히 새로운 골을 형성하는 능력이 하이드록시아파타이트 또는 베타-TCP 기반의 골이식재보다 상당히 뛰어나다는 것이 추가적으로 입증될 수 있다.

[620]

[621] Bone matrix organization와 deposition에 관여하면서 골형성 마커로 사용되는 osteocalcin 및 osteopotin의 항체로 면역염색을 수행하였다.

[622] 구체적으로 탈회가 완료된 조직 샘플을 파리핀 포매하여 제작한 블록(paraffin block)을 박절(section)한 후, 유기용제를 사용하여 탈파라핀 (Deparaffin) 과정을

거치고 에탄올 세척을 통하여 유기용제 잔류물을 제거하였다. 다음으로 blocking solution을 사용하여 평가에 사용할 단백질들의 일차항체가 비특이적으로 결합이 가능한 단백질들의 반응을 억제시켰다. 이후 Osteocalcin 또는 Ostepontin의 일차항체와 이차항체를 순차적으로 반응시켰다. 마지막으로 이차항체에 부착되어 있는 검출계 및 발색제와의 반응을 통하여 조직 내 단백질이 발현되도록 하였다. 염색이 완료된 조직은 봉입제와 커버글라스(Cover glass)를 사용하여 봉입 및 건조하였다. 이후 염색이 완료된 조직을 현미경으로 관찰하였다.

[623] 도 24는 면역화학염색법(Immunohistochemistry)을 통하여 측정된 골형성과 관련된 바이오마커들의 상대적인 비율을 도시한 그래프 및 테이블이다. 구체적으로 도 24(a)는 골형성과 관련된 osteocalcin의 상대적인 비율을 도시한 그래프이며, 도 24(b)는 골형성과 관련된 osteopotin의 상대적인 비율을 도시한 그래프이다. 도 24(c)는 골형성과 관련된 osteocalcin의 상대적인 비율을 나타낸 테이블이며, 도 24(d)는 골형성과 관련된 osteopotin의 상대적인 비율을 나타낸 테이블이다.

[624] 도 24(a), (c)를 참고하면, 샘플 1-2의 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, 베타-TCP와 HAp 복합 이식재가 삽입된 그룹보다 발현된 osteocalcin의 상대적인 비율(Integral optical density ratio, %)이 높게 측정된 것을 확인할 수 있다. 구체적으로, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 osteocalcin의 발현비율이 5.219%, 비교예 3에 의해 제조된 골이식재의 경우에는 osteocalcin의 발현비율이 0.958%, 비교예 4에 의해 제조된 골이식재의 경우에는 osteocalcin의 발현비율이 0.590%로 측정되었다. 특히, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 발현된 osteocalcin의 상대적인 비율은, 제4 그룹(비교예 3)의 경우보다 5.4배 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 발현된 osteocalcin의 상대적인 비율은, 제5 그룹(비교예 4)의 경우보다 8.8배 높게 측정되었다.

[625] 도 24(b), (d)를 참고하면, 샘플 1-2의 휘트록카이트 기반의 골이식재가 삽입된 제1 그룹의 경우, 베타-TCP와 HAp 복합 이식재가 삽입된 그룹보다 발현된 Osteopotin의 상대적인 비율이 높게 측정된 것을 확인할 수 있다. 구체적으로, 샘플 1-2 골이식재의 경우에는 Osteopotin의 발현비율이 8.439%, 비교예 3에 의해 제조된 골이식재의 경우에는 Osteopotin의 발현비율이 3.026%, 비교예 4에 의해 제조된 골이식재의 경우에는 Osteopotin의 발현비율이 4.319%로 측정되었다. 특히, 제1 그룹(샘플 1-2)의 경우에 발현된 Osteopotin의 상대적인 비율은, 제4 그룹(비교예 3)의 경우보다 2.7배 높게 측정되었다. 또한, 제1 그룹의 경우에 발현된 Osteopotin의 상대적인 비율은, 제5 그룹(비교예 4)의 경우보다 1.9배 높게 측정되었다.

[626] Osteocalcin과 Osteopotin은 골재생에 밀접하게 관여하는 바이오마커로서, 본 분석결과를 통하여 본 출원의 일 실시예에 따라 제조된 휘트록카이트를 포함하는 골이식재의 골재생 효능이, 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재,

베타-TCP 기반의 골이식재, 또는 하이드록시아파타이트와 베타-TCP의 복합 이식재보다 상당히 뛰어나다는 것이 입증될 수 있다.

[627]

[628] 전술한 분석결과들을 종합하면 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재를 생체 내에 삽입하였을 경우, 삽입된 부위 주변에 신생골이 생성되고, 전체골량이 증가되는 것을 확인할 수 있다. 특히, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재를 이식한 경우에, 하이드록시아파이트 기반의 골이식재, 베타-TCP 기반의 골이식재 혹은 하이드록시아파타이트와 베타-TCP의 복합 이식재보다 새로운 골이 더 많이 생성되는 것이 입증되었다. 다시 말해, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재가 하이드록시아파타이트 기반의 골이식재 및 베타-TCP 기반의 골이식재보다 골형성능이 뛰어나다는 것을 본 분석결과들을 통하여 확인할 수 있었다.

[629] 추가적으로 골재생과 관련된 바이오바커에 대한 면역화학염색법을 통하여, 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재를 이식한 경우에 하이드록시아파이트 기반의 골이식재 또는 베타-TCP 기반의 골이식재보다 골재생과 관련된 바이오마커의 발현이 상대적으로 많이 유도된다는 것이 입증되었다.

[630] 이러한 결과는 본 출원의 일 실시예에 따른 골이식재가 다른 비교예들의 골이식재보다 비표면적이 높은 특성, 젖음성(Wettability)이 높은 특성 및 압축 강도가 상대적으로 큰 특성 등을 가지는 복합적인 요인에 기인한 결과로 예측된다.

[631]

[632] **세포 부착 정도 분석**

[633] *세포 부착 정도 분석방법*

[634] 제조예 및 비교예에 따라 준비된 골이식재들의 세포 부착능은 SAOS-2 세포를 이용한 CCK-8 세포 활성도 측정으로 확인하였다. 구체적으로, Ctrl (control)은 cell culture plate로 하고, 10만 cells/ml에 준비된 골이식재들을 100mg씩 적용한 후 37°C에서 5시간 동안 인큐베이션 후 PBS로 3회 세척하여 미부착 세포를 제거하였다. 이후 골이식재에 부착된 세포 활성도를 측정하였다

[635]

[636] *분석 결과*

[637] 제조예 및 비교예에 따라 준비된 골이식재들에 대한 세포 부착 정도에 대한 실험 데이터는 도 25에 개시된다. 도 25에서, NP는 비교예 5의 골이식재(nano 기공만을 포함하는 휘트록카이트 골이식재)가 처리된 그룹을 의미하고, MP는 비교예 6의 골이식재 (micro 기공만을 포함하는 휘트록카이트 골이식재)가 처리된 그룹을 의미한다. MOS는 제조예에 따라 준비된 골이식재인, 샘플 1-4의 휘트록카이트 골이식재가 처리된 그룹을 의미한다.

[638] 도 25를 참고하면, 제조예에 따라 준비된 골이식재가 nano 기공만을 포함하는 골이식재 및 micro 기공만을 포함하는 이식재 보다 세포 부착(cell

adhesion)정도가 뛰어남을 알 수 있다. (NP: 5.45%; MP: 9.18%; MOS: 40.14%)

[639]

[640] **골분화 효능 비교**

[641] 제조예 및 비교예에 따라 준비된 골이식재들의 골분화능은 ADSC 세포를 이용한 ALP 및 ARS 염색으로 확인한다. 구체적으로, 준비된 골이식재들을 4g/100ml의 농도로 분화 배지를 통하여 37°C에서 3일동안 용출한다. Well culture plate에 1만 cells씩 seeding한 후, 용출액을 적용하여 1주 후 ALP 염색을 통하여 초기 골분화 정도를 확인한다. 용출액 적용 3주 후 ARS 염색을 통하여 후기 골분화 정도를 확인한다.

청구범위

[청구항 1] 다음을 포함하는, 다공성의, 휘트록카이트로 이루어진 골이식재:
100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공(nano pore);
1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공(micro pore); 및
100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공(macro pore).

[청구항 2] 제1항에 있어서,
골이식재 단위질량 당 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.15 내지 0.5ml/g 인, 골이식재.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
골이식재 단위질량 당 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.06 내지 0.35ml/g 인, 골이식재.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
골이식재 단위질량 당 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
골이식재 단위질량 당 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공으로 인해 형성된 부피는 0.15 내지 0.5ml/g 이고,
골이식재 단위질량 당 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.06 내지 0.35ml/g 이고,
골이식재 단위질량 당 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공으로 인해 형성된 부피는 0.7 내지 1.6ml/g 인, 골이식재.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 50% 이상 90% 이하이며,
이때 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

$$a(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

,
이때, a는 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%임.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 4.5% 이상 25% 이하이며,
이때 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

$$b(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

,

이때, b는 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%임.

[청구항 8] 제1항에 있어서,

상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 8% 이상 30% 이하이며,

이때 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

$$c(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

,

이때, c는 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%임.

[청구항 9] 제1항에 있어서,

상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%는 50% 이상 90% 이하이며,

상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%는 4.5% 이상 25% 이하이며,

상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피 %는 8% 이상 30% 이하이며,

이때 상기 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%, 상기 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%, 및 상기 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%는 각각 하기의 식으로 계산되는, 골이식재:

$$a(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 매크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

$$b(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 마이크로 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

$$c(\%) = 100 \times \frac{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 나노 기공으로 인해 형성된 부피}}{\text{휘트록카이트 골이식재 단위질량 당 전체 기공으로 인해 형성된 부피}}$$

,

이때, a는 100μm 내지 1000μm 크기의 매크로 기공의 부피%이고, b는 1μm 내지 100μm 크기의 마이크로 기공의 부피%이고, c는 100nm 내지 1000nm 크기의 나노 기공의 부피%임.

[청구항 10] 제1항에 있어서,

상기 골이식재는,

60% 내지 95%의 기공율(porosity)을 가지는,

골이식재.

[청구항 11] 제1항에 있어서,

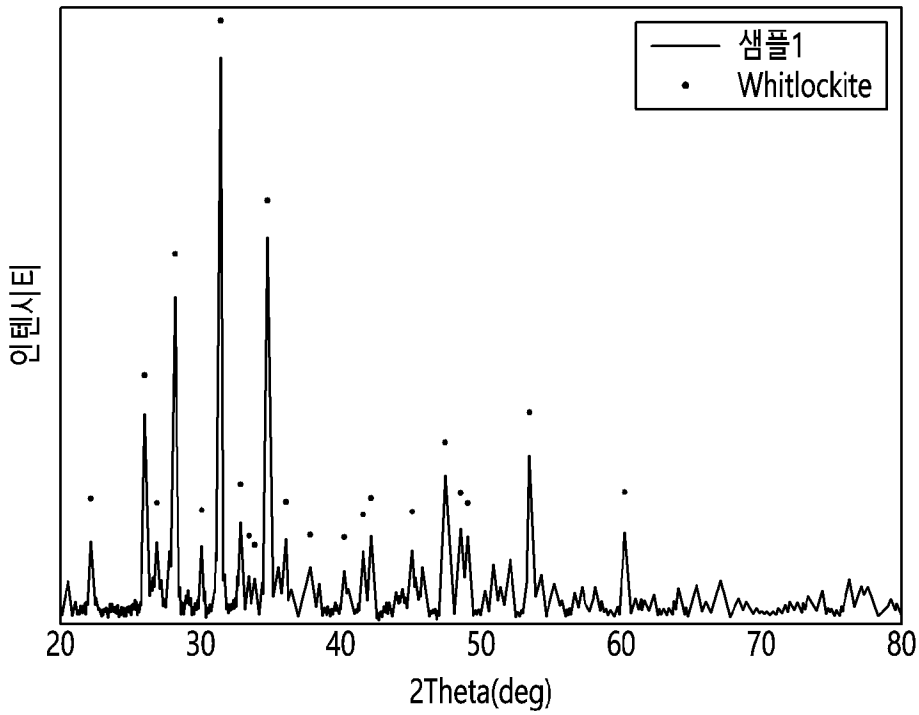
상기 골이식재는 500KPa 내지 900KPa의 압축 강도(Compressive strength)를 가지는,
골이식재.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 골이식재는 5m^2/g 내지 6m^2/g의 비표면적을 가지는,
골이식재.

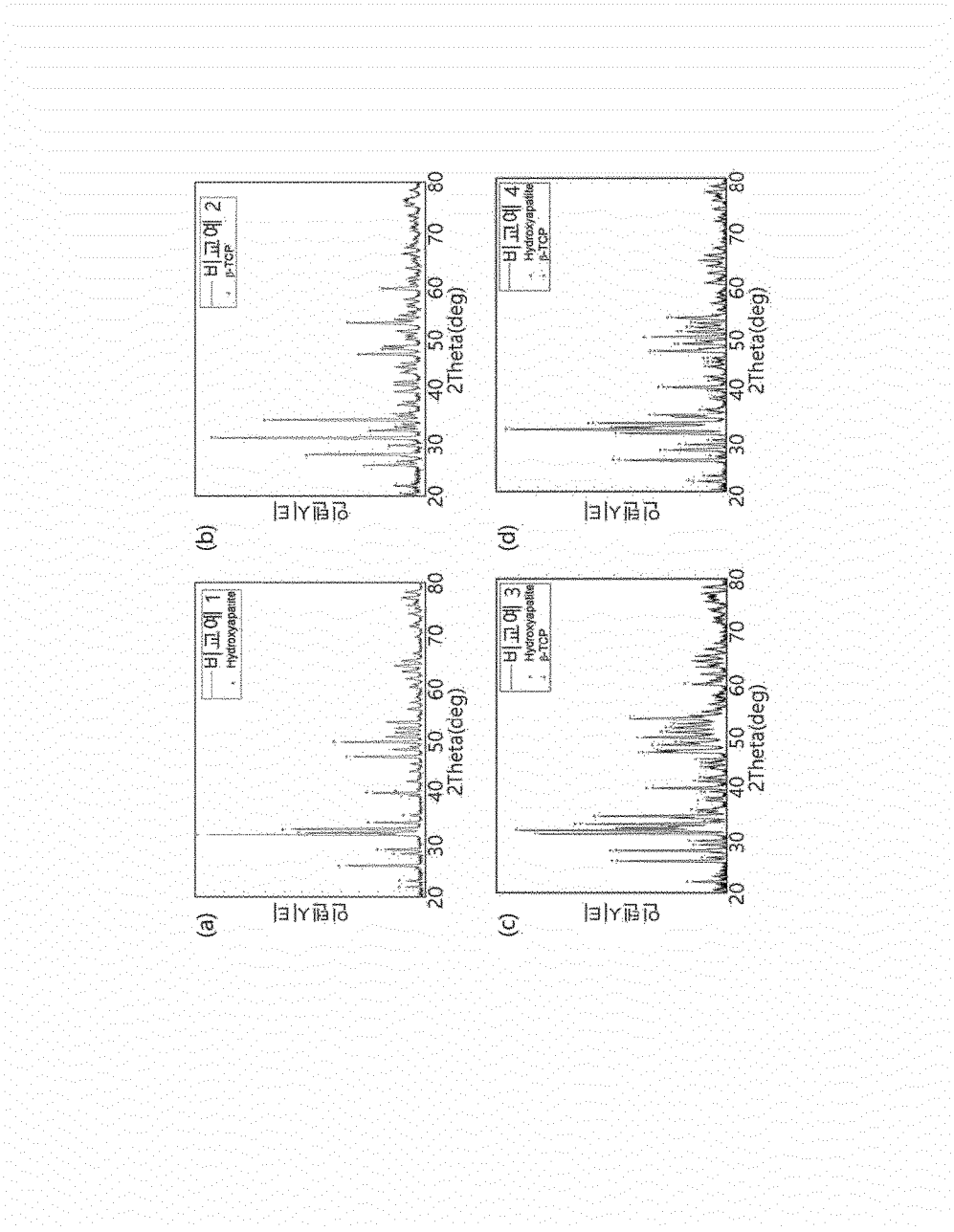
[청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 비표면적은 Brunauer-Emmeet-Teller 방법으로 분석된 것인,
골이식재.

[청구항 14] 제1항에 있어서,
상기 골이식재는 단위질량 당 2.0g 이상의 물을 흡수하는 특성을 가지는,
골이식재.

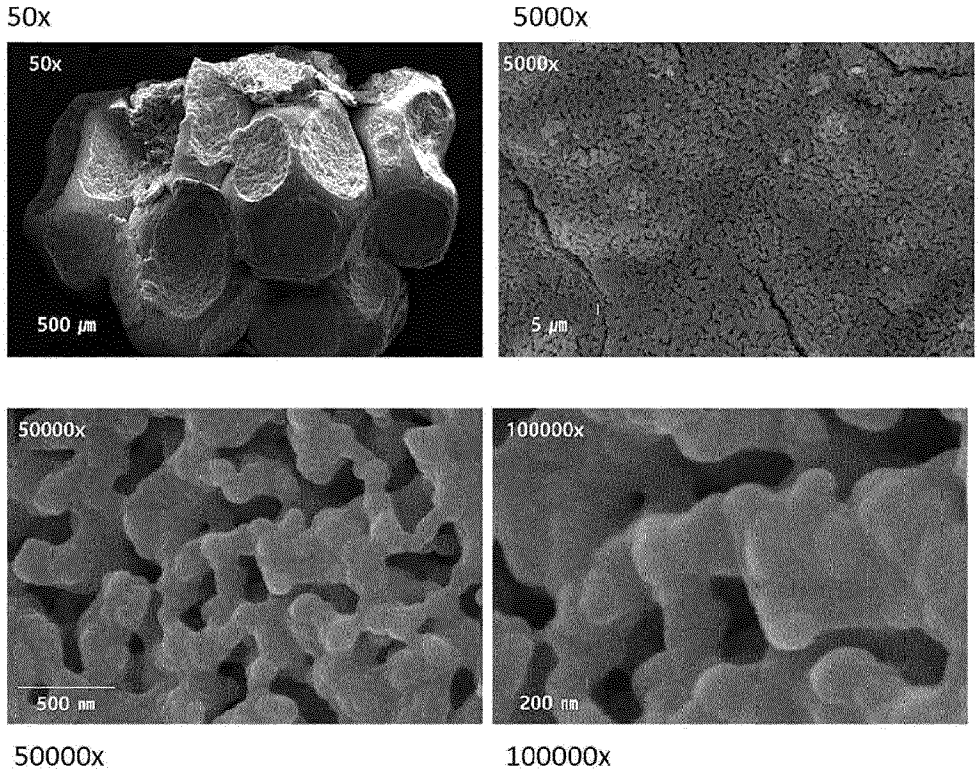
[도1]



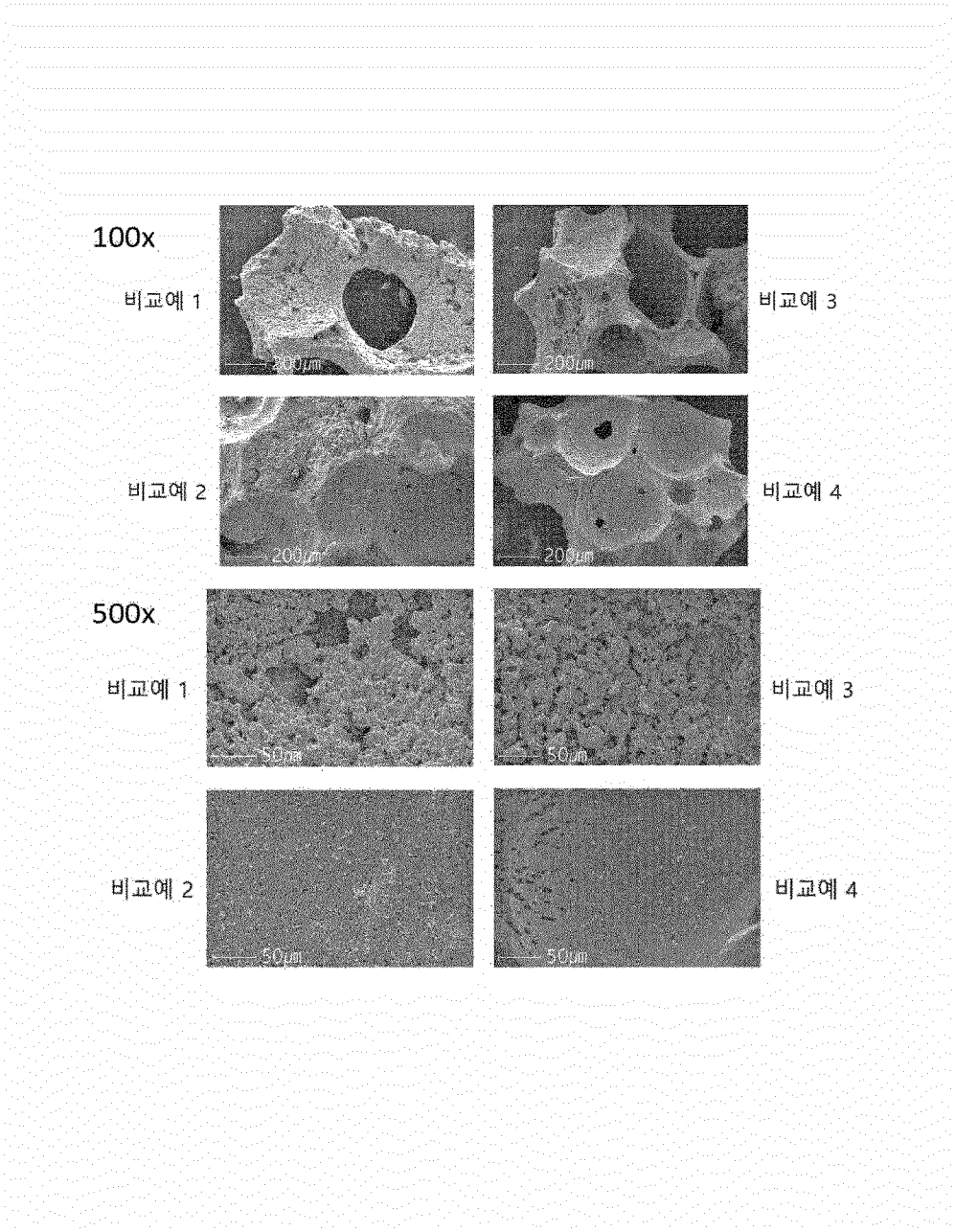
[도2]


(a)
비교예 1
Hydroxyapatite
(b)
비교예 2
β-TCP
(c)
비교예 3
Hydroxyapatite
β-TCP
(d)
비교예 4
Hydroxyapatite
β-TCP
인텐시티
2Theta(deg)
20
30
40
50
60
70
80

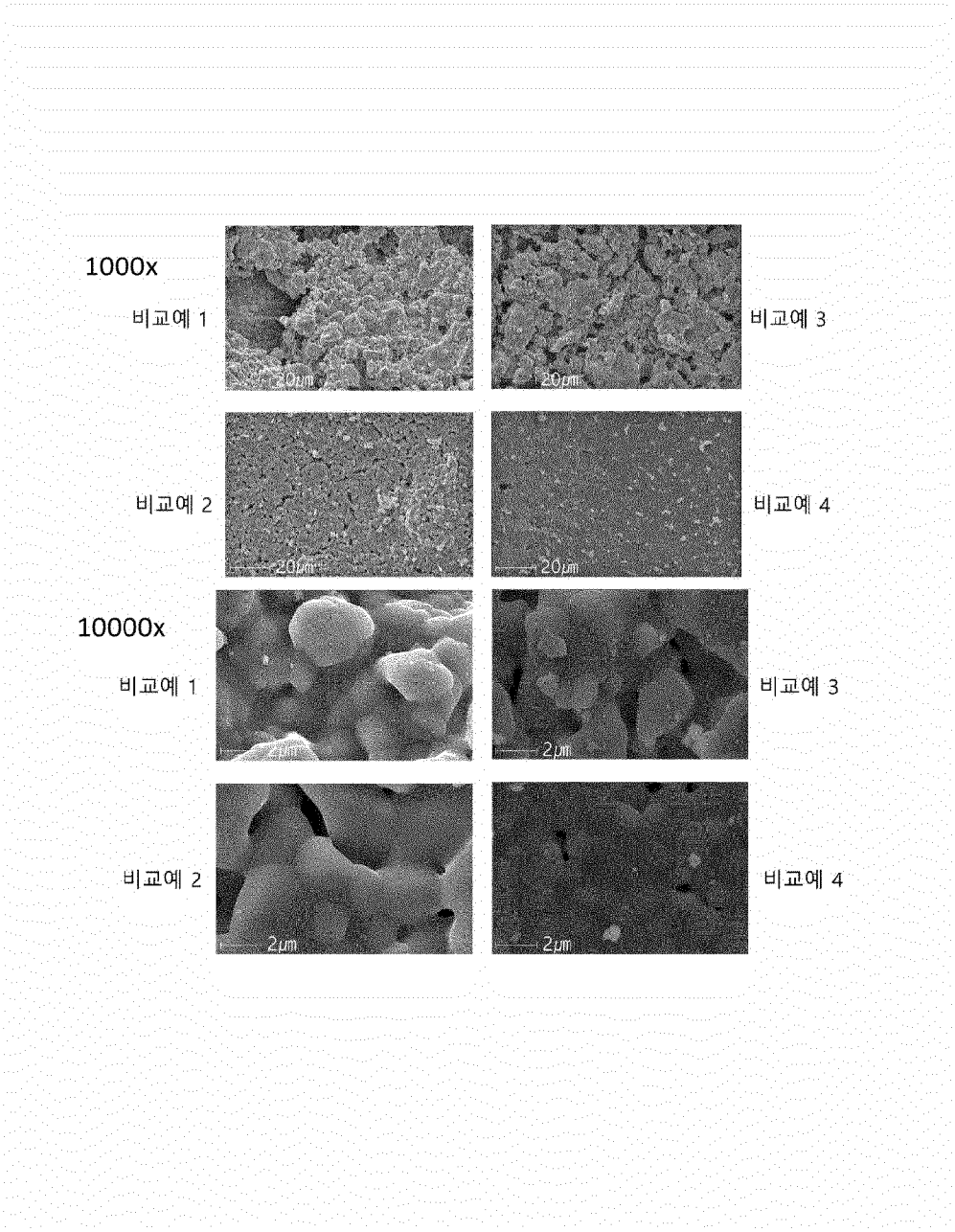
[도3]


50x
5000x
50x
500 μm
5000x
5 μm
50000x
500 nm
100000x
200 nm
50000x
100000x

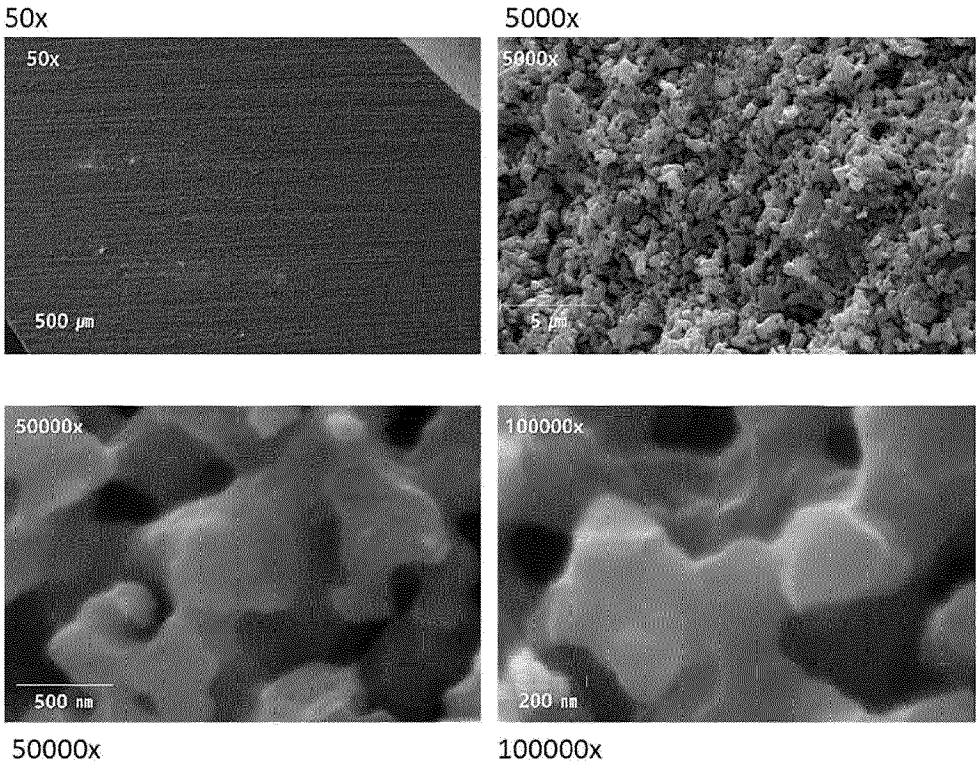
[도4]


100x
비교예 1
200㎛
비교예 3
200㎛
비교예 2
200㎛
비교예 4
200㎛
500x
비교예 1
50㎛
비교예 3
50㎛
비교예 2
50㎛
비교예 4
50㎛

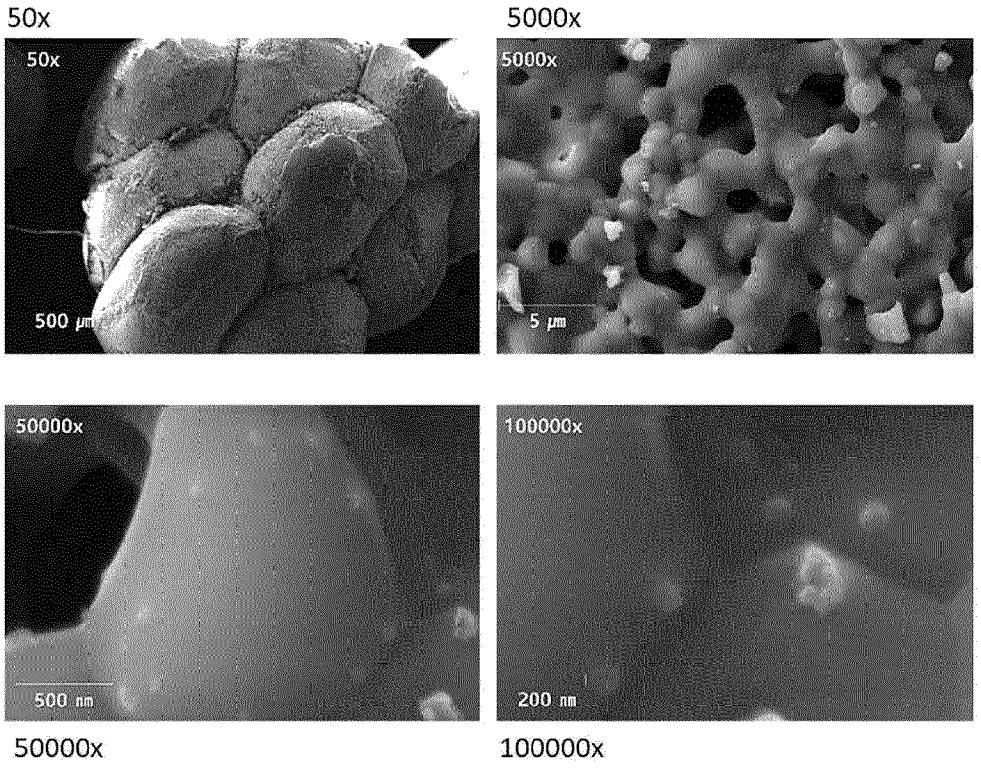
[도5]



[도6]


50x
5000x
50x
500 μm
5000x
5 μm
50000x
500 nm
100000x
200 nm
50000x
100000x

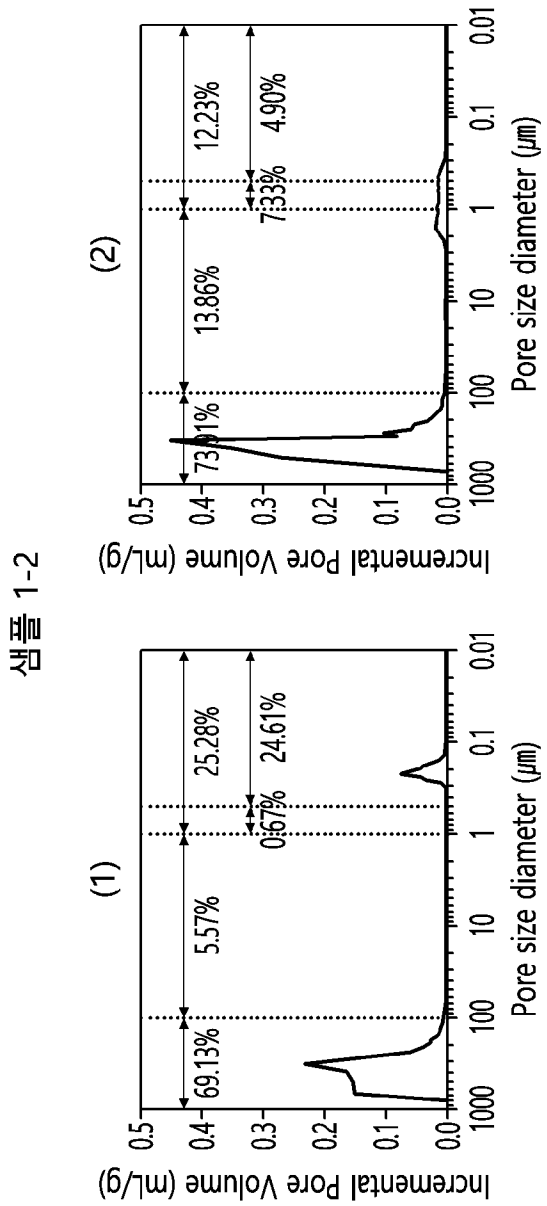
[도7]


50x
5000x
50x
500 μm
5000x
5 μm
50000x
500 nm
100000x
200 nm
50000x
100000x

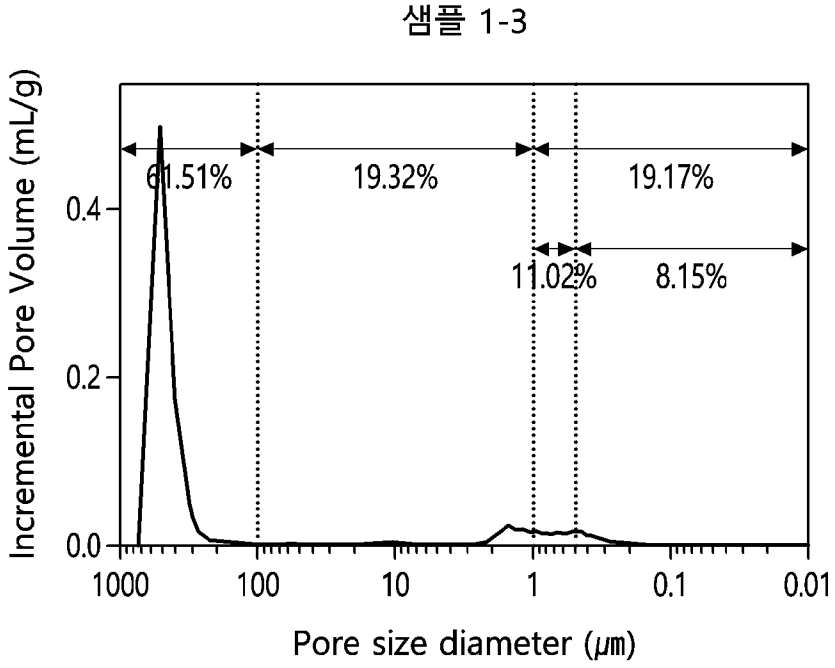
[도8]

	샘플1-2(1)	샘플1-2(2)	샘플1-3	샘플1-4
기공율	69.75%	86.43%	87.01%	78.8%

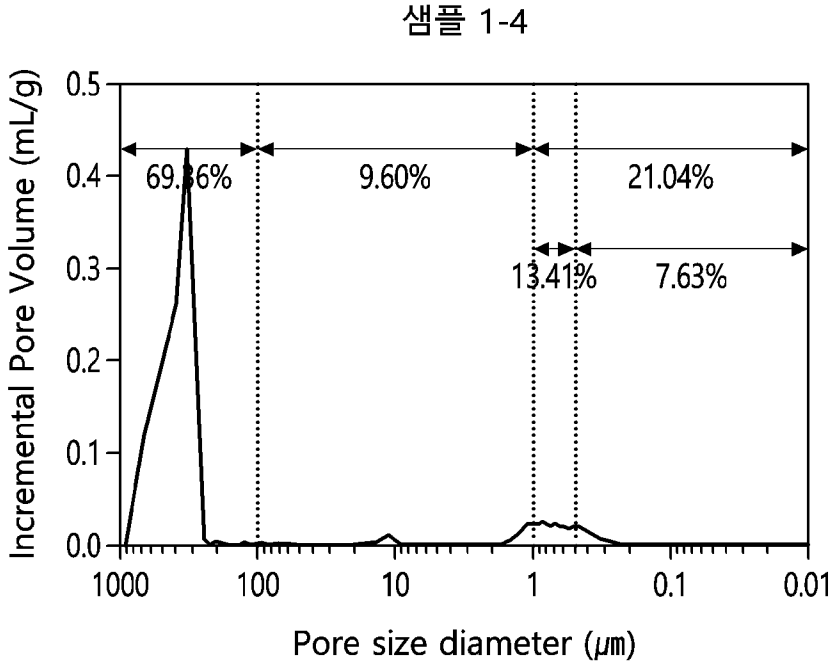
[도9]


샘플 1-2
(1)
(2)
Incremental Pore Volume (mL/g)
Pore size diameter (μm)
69.13%
5.57%
0.67%
25.28%
24.61%
13.86%
7.33%
12.23%
4.90%

[도10]


샘플 1-3
Incremental Pore Volume (mL/g)
0.4
0.2
0.0
61.51%
19.32%
19.17%
11.02%
8.15%
1000
100
10
1
0.1
0.01
Pore size diameter (㎛)

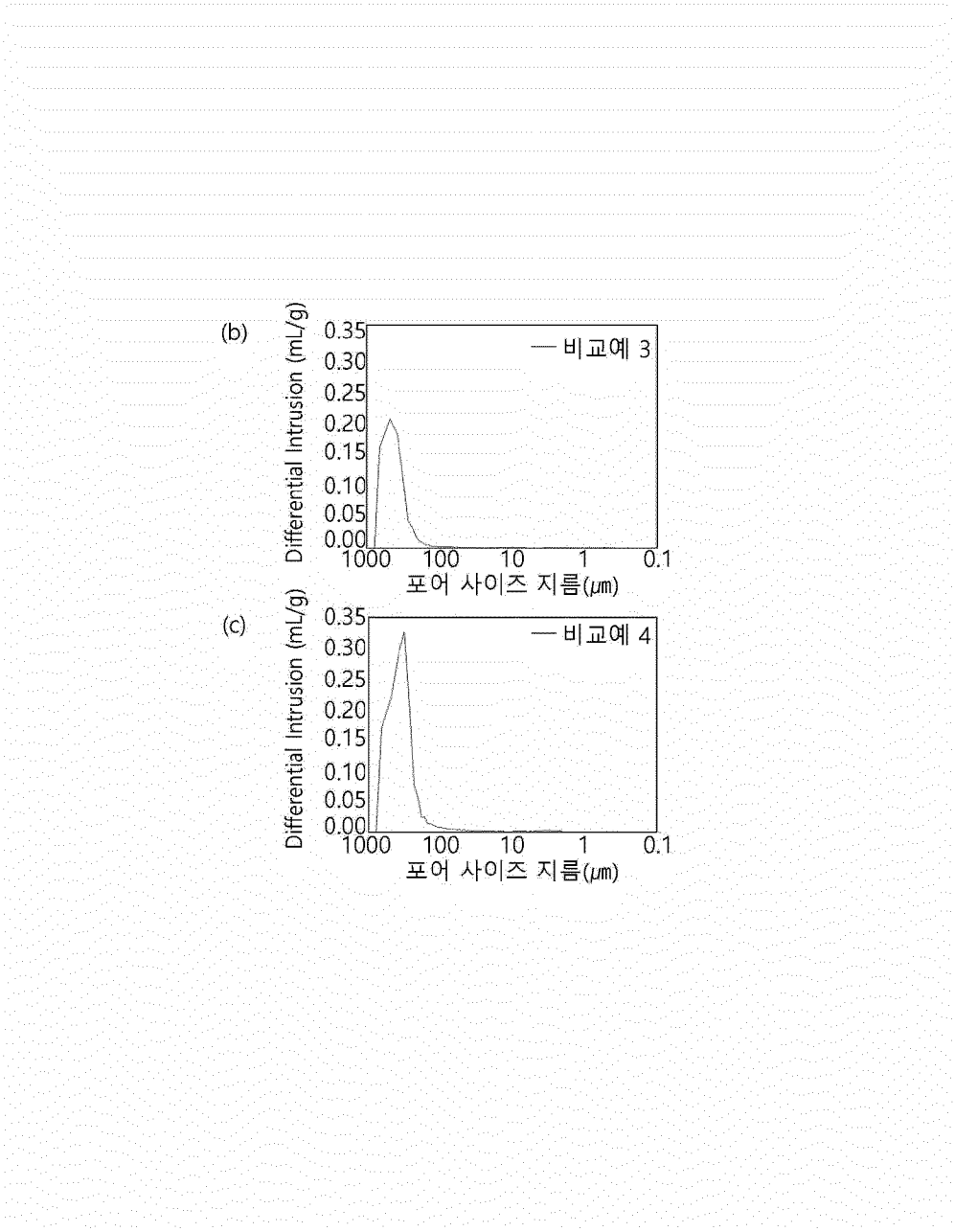
[도11]


샘플 1-4
Incremental Pore Volume (mL/g)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
69.36%
9.60%
21.04%
13.41%
7.63%
1000
100
10
1
0.1
0.01
Pore size diameter (㎛)

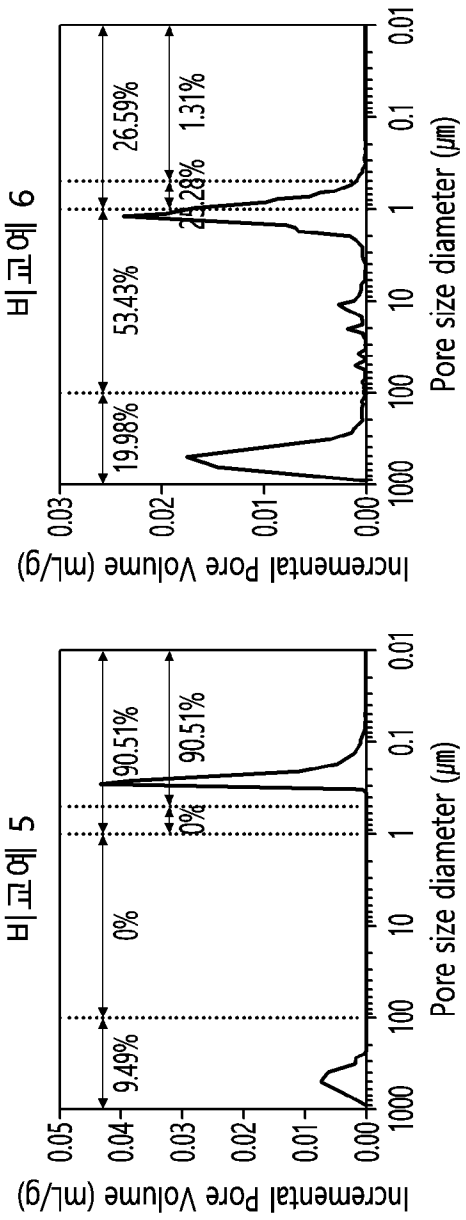
[도12]

	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
기공율	66.4%	82.9%	39.83%	42.12%

[도13]


(b)
Differential Intrusion (mL/g)
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
비교예 3
1000
100
10
1
0.1
포어 사이즈 지름(μm)
(c)
Differential Intrusion (mL/g)
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
비교예 4
1000
100
10
1
0.1
포어 사이즈 지름(μm)

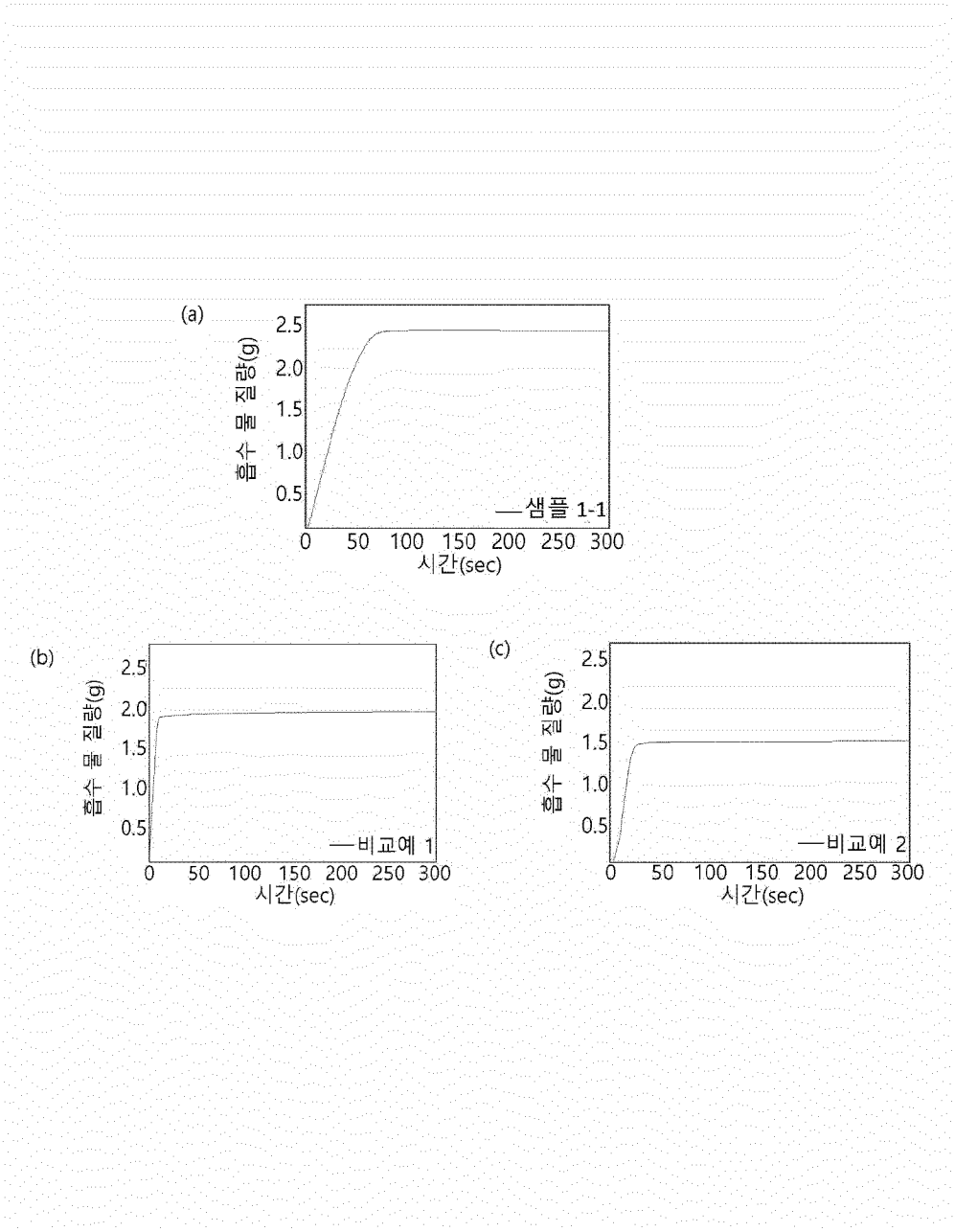
[도14]


비교예 6
Incremental Pore Volume (mL/g)
0.03
0.02
0.01
0.00
19.98%
53.43%
26.59%
1.31%
1000
100
10
1
0.1
0.01
Pore size diameter (μm)
비교예 5
Incremental Pore Volume (mL/g)
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
9.49%
0%
90.51%
0%
1000
100
10
1
0.1
0.01
Pore size diameter (μm)

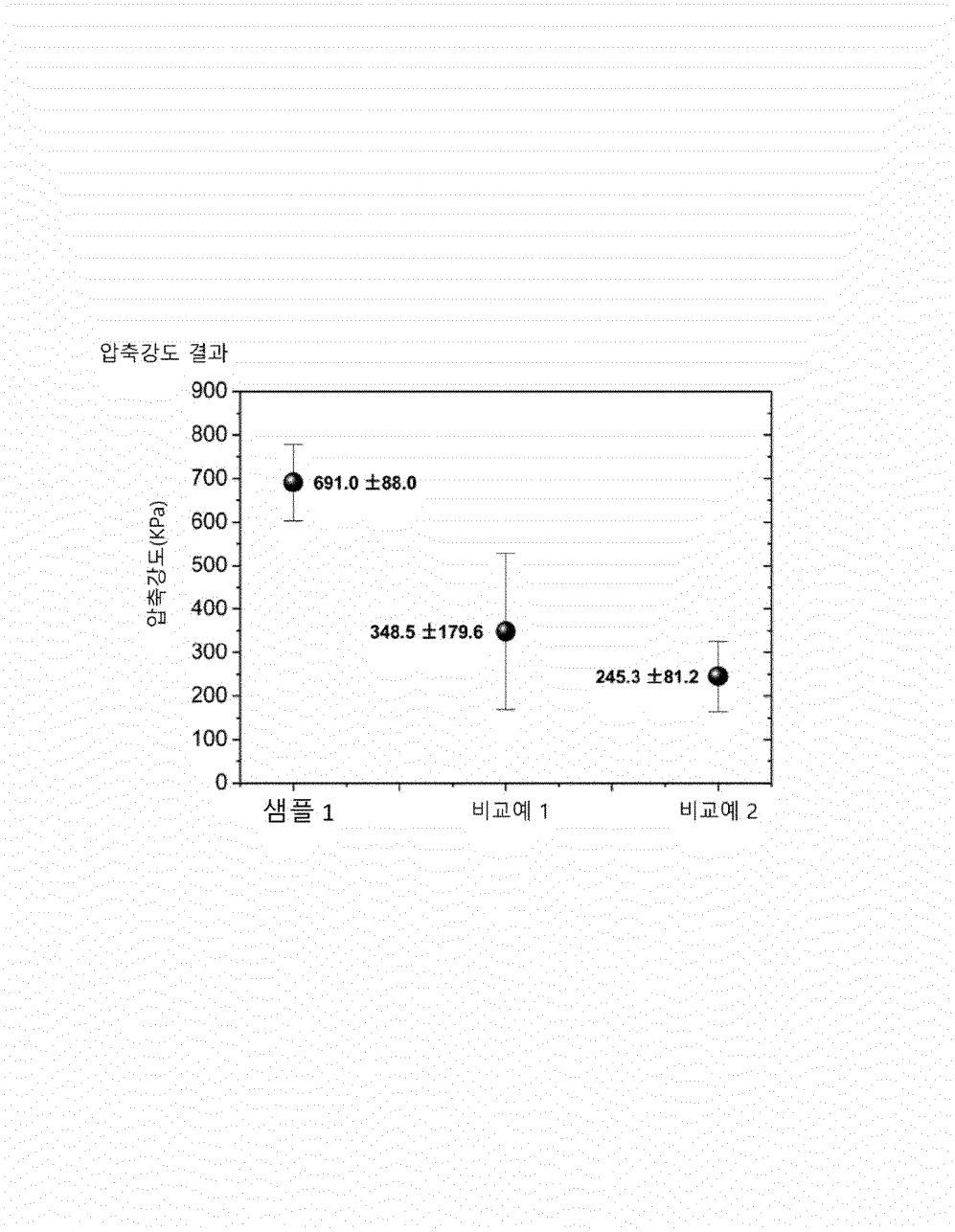
[도15]

	샘플 1-2	비교예 3	비교예 4
비표면적 (m^2/g)	5.62	0.28	0.04

[도16]

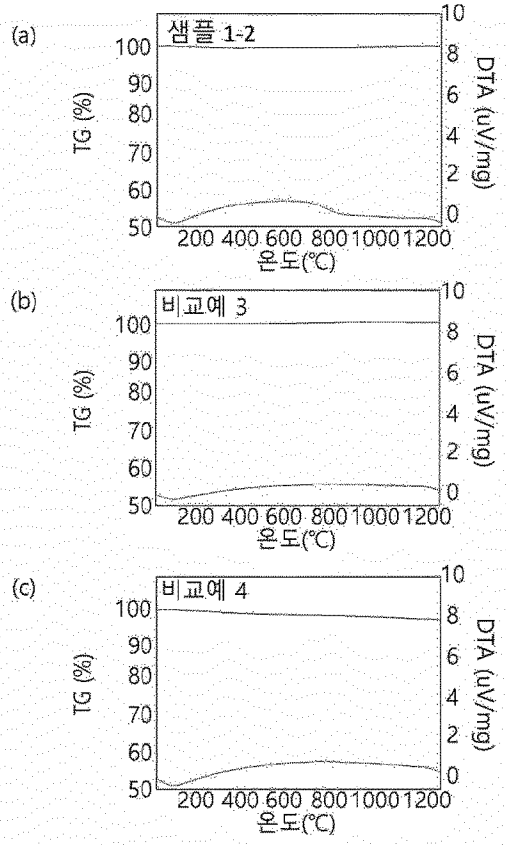

(a)
흡수 물 질량(g)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0
50
100
150
200
250
300
시간(sec)
—샘플 1-1
(b)
흡수 물 질량(g)
시간(sec)
—비교예 1
(c)
흡수 물 질량(g)
시간(sec)
—비교예 2

[도17]

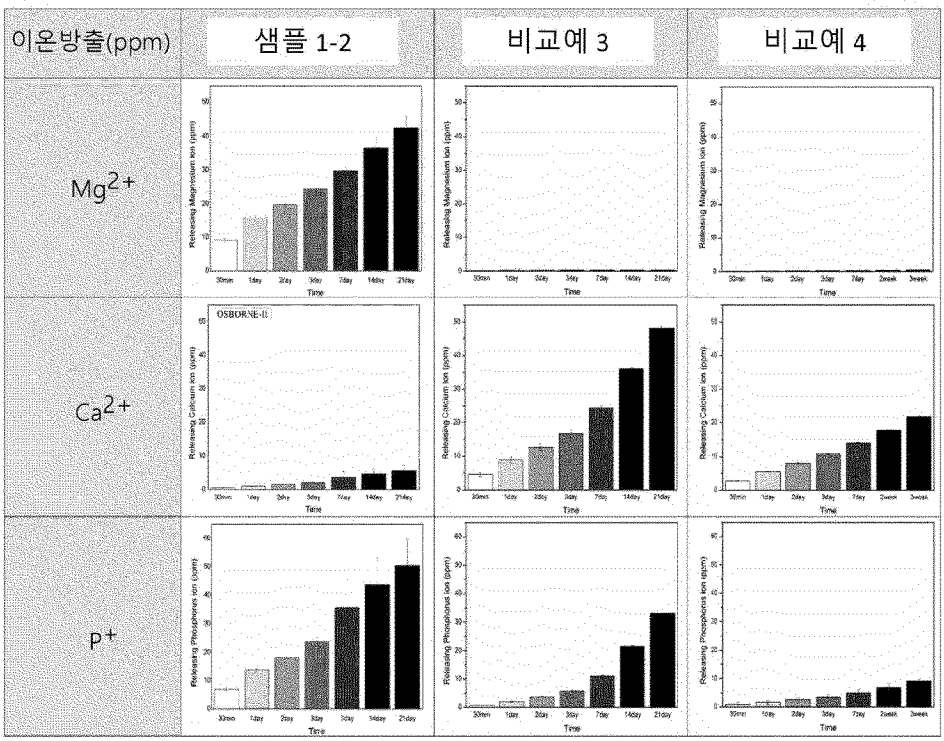

압축강도 결과
압축강도(KPa)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
691.0 ±88.0
348.5 ±179.6
245.3 ±81.2
샘플 1
비교예 1
비교예 2

[도18]

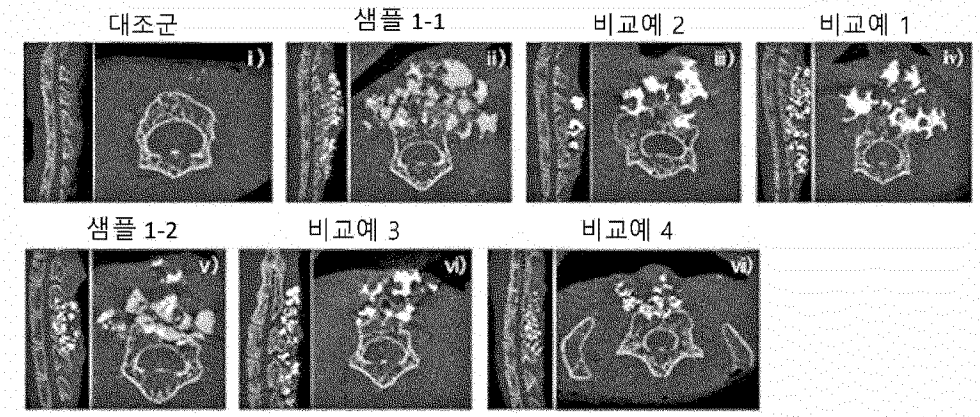
	샘플 1-2	비교예 3	비교예 4
무게손실(%)	0.02	0.56	2.83



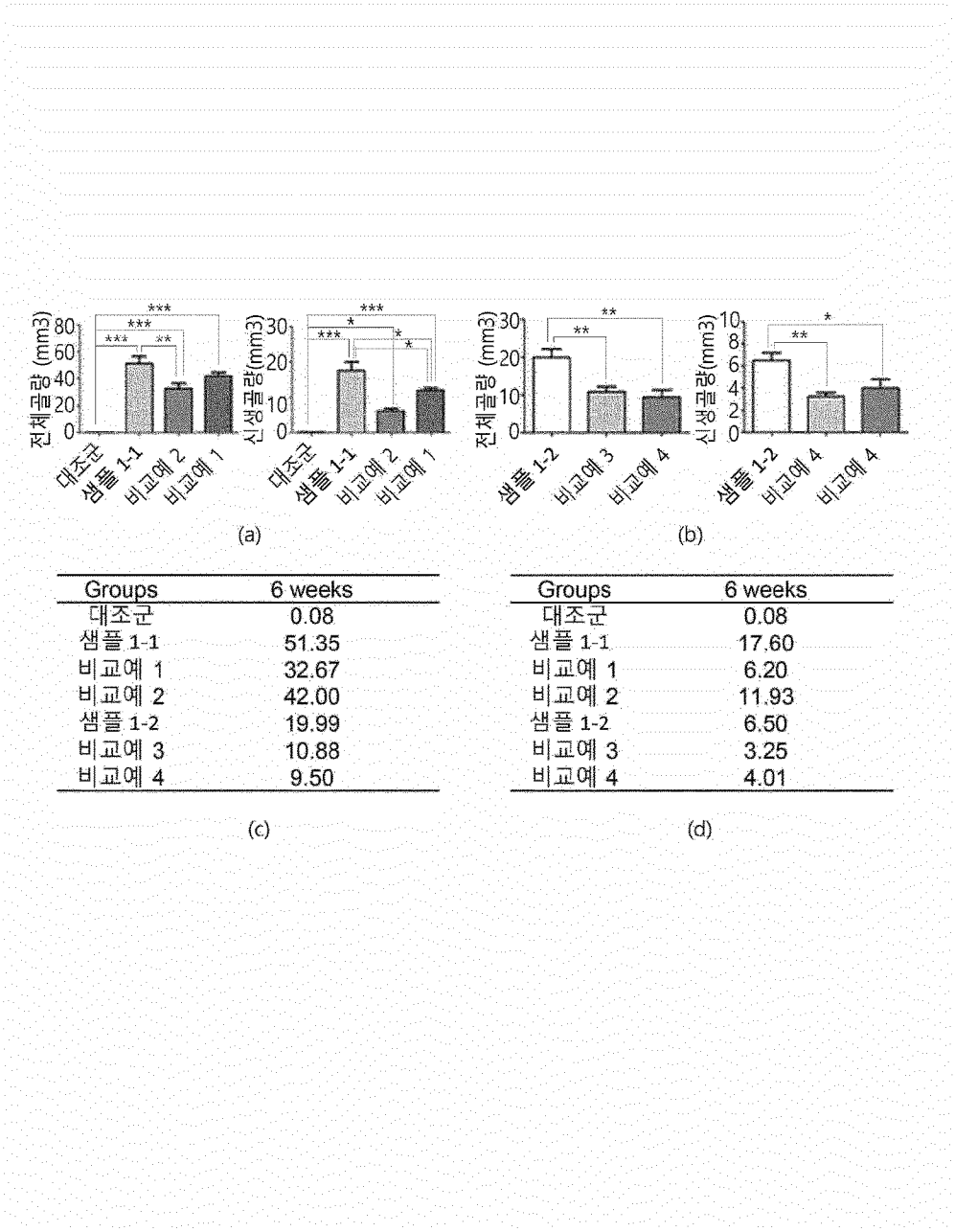
[도19]


이온방출(ppm)
샘플 1-2
비교예 3
비교예 4
Mg^{2+}
Ca^{2+}
P^{+}
Releasing Magnesium ion (ppm)
Releasing Calcium ion (ppm)
Releasing Phosphorus ion (ppm)
Time
OSBORNE-II

[도20]



[도21]



(a) (b)

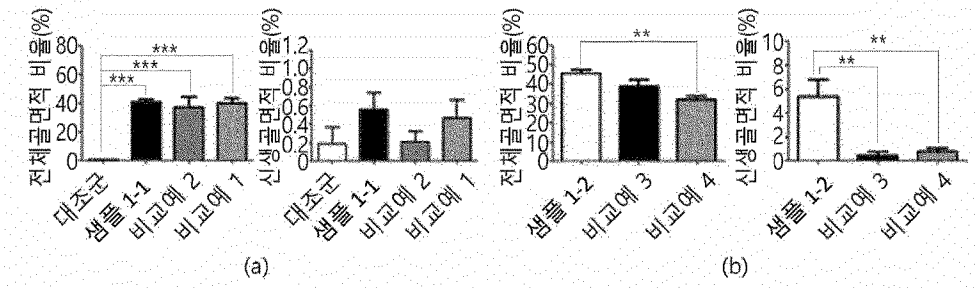
Groups	6 weeks
대조군	0.08
샘플 1-1	51.35
비교예 1	32.67
비교예 2	42.00
샘플 1-2	19.99
비교예 3	10.88
비교예 4	9.50

(c)

Groups	6 weeks
대조군	0.08
샘플 1-1	17.60
비교예 1	6.20
비교예 2	11.93
샘플 1-2	6.50
비교예 3	3.25
비교예 4	4.01

(d)

[도22]



(a) (b)

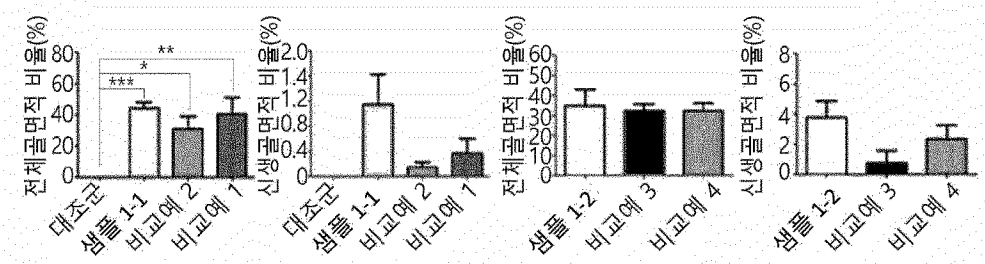
Groups	6 weeks
대조군	0.18
샘플 1-1	41.10
비교예 1	37.39
비교예 2	40.26
샘플 1-2	45.59
비교예 3	38.85
비교예 4	32.19

(c)

Groups	6 weeks
대조군	0.18
샘플 1-1	0.56
비교예 1	0.21
비교예 2	0.46
샘플 1-2	5.39
비교예 3	0.45
비교예 4	0.83

(d)

[도23]



(a) (b)

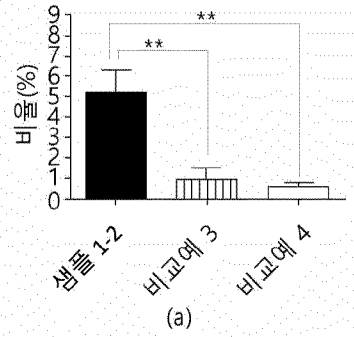
Groups	6 weeks
대조군	0.00
샘플 1-1	44.54
비교예 1	31.18
비교예 2	40.65
샘플 1-2	34.69
비교예 3	32.32
비교예 4	32.22

(c)

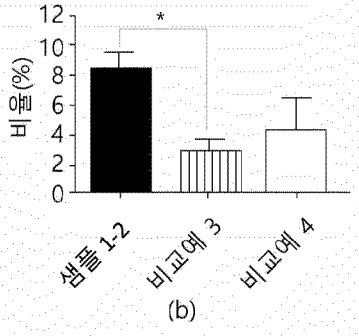
Groups	6 weeks
대조군	0.00
샘플 1-1	1.15
비교예 1	0.15
비교예 2	0.37
샘플 1-2	3.81
비교예 3	0.80
비교예 4	2.34

(d)

[도24]



(a)



(b)

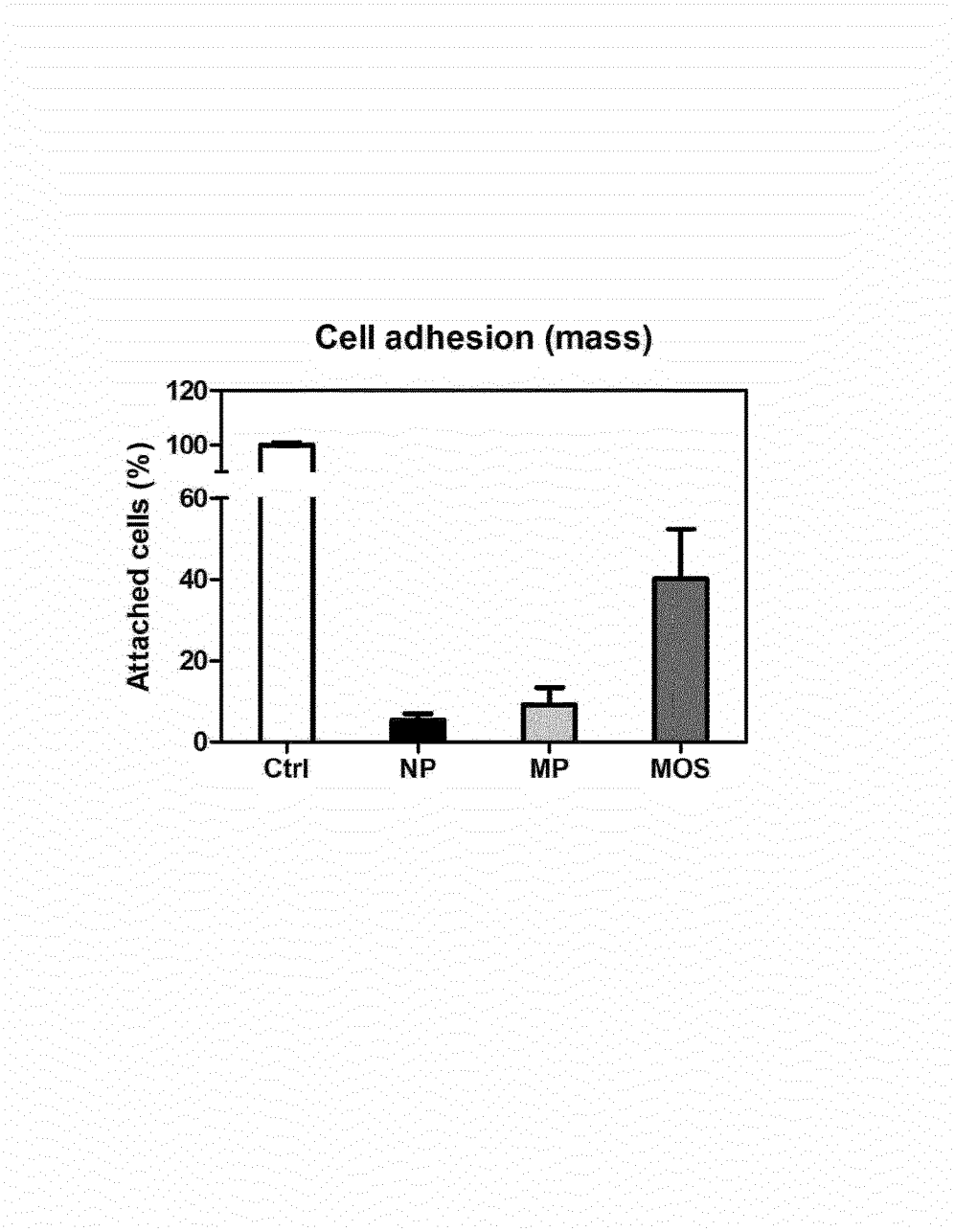
Groups	6 weeks
샘플 1-2	5.219
비교예 3	0.958
비교예 4	0.590

(c)

Groups	6 weeks
샘플 1-2	8.439
비교예 3	3.026
비교예 4	4.319

(d)

[도25]


Cell adhesion (mass)
Attached cells (%)
120
100
60
40
20
0
Ctrl
NP
MP
MOS

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/012954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/12(2006.01)i; **A61L 27/56**(2006.01)i; **A61F 2/28**(2006.01)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 27/12(2006.01); A61F 2/02(2006.01); A61F 2/28(2006.01); A61L 27/00(2006.01)

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: 골이식재(bone graft material), 나노 기공(nano pore), 마이크로 기공(micro pore), 매크로 기공(macro pore), 기공 부피(pore volume), 압축강도(compressive strength), 비표면적(specific surface area)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEE, Won-Bum et al. Whitlockite granules on bone regeneration in defect of rat calvaria. ACS Applied Bio Materials. 2020, vol. 3, pp. 7762-7768. See pages 7763-7765.	1-14
Y	US 2009-0157182 A1 (KOBLISH, Antony et al.) 18 June 2009 (2009-06-18) See paragraphs [0012], [0063], [0094] and [0102]; and claims 1, 3 and 14.	1-14
A	WINNETT, James et al. Porous 3D bioscaffolds by adaptive foam reticulation. Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials. 11 January 2014, vol. 4, pp. 4-14. See entire document.	1-14
A	OH, Daniel S. et al. Bone marrow absorption and retention properties of engineered scaffolds with micro-channels and nano-pores for tissue engineering: a proof of concept. Ceramics International. 2013, vol. 39, pp. 8401-8410. See entire document.	1-14
A	JP 2000-093504 A (ISOTIS BV) 04 April 2000 (2000-04-04) See entire document.	1-14

☐ 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 November 2022	**28 November 2022**

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/KR2022/012954

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2009-0157182 A1	18 June 2009	US 2005-0169893 A1	04 August 2005
		US 2005-0169956 A1	04 August 2005
		US 2005-0214340 A1	29 September 2005
		US 7189263 B2	13 March 2007
		US 7531004 B2	12 May 2009
		US 7534451 B2	19 May 2009
		US 8287915 B2	16 October 2012
		WO 2005-074614 A2	18 August 2005
JP 2000-093504 A	04 April 2000	US 2002-0035402 A1	21 March 2002
		US 6511510 B1	28 January 2003

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/012954

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61L 27/12(2006.01)i; **A61L 27/56**(2006.01)i; **A61F 2/28**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61L 27/12(2006.01); A61F 2/02(2006.01); A61F 2/28(2006.01); A61L 27/00(2006.01)

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: 골이식재(bone graft material), 나노 기공(nano pore), 마이크로 기공(micro pore), 매크로 기공(macro pore), 기공 부피(pore volume), 압축강도(compressive strength), 비표면적(specific surface area)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	LEE, WON-BUM 등 "Whitlockite granules on bone regeneration in defect of rat calvaria.", ACS Applied Bio Materials, 2020, 3권, 페이지 7762-7768 페이지 7763-7765 참조.	1-14
Y	US 2009-0157182 A1 (KOBLISH, ANTONY 등) 2009.06.18 단락 [0012], [0063], [0094], [0102]; 및 청구항 1, 3, 14 참조.	1-14
A	WINNETT, JAMES 등 "Porous 3D bioscaffolds by adaptive foam reticulation." Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials, 2014.01.11, 4권, 페이지 4-14 전체 문헌 참조.	1-14
A	OH, DANIEL S. 등 "Bone marrow absorption and retention properties of engineered scaffolds with micro-channels and nano-pores for tissue engineering: a proof of concept.", Ceramics International, 2013, 39권, 페이지 8401-8410 전체 문헌 참조.	1-14
A	JP 2000-093504 A (ISOTIS BV) 2000.04.04 전체 문헌 참조.	1-14

☐ 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 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2022년11월24일(24.11.2022)	**2022년11월28일(28.11.2022)**
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**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/012954

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2009-0157182 A1	2009/06/18	US 2005-0169893 A1	2005/08/04
		US 2005-0169956 A1	2005/08/04
		US 2005-0214340 A1	2005/09/29
		US 7189263 B2	2007/03/13
		US 7531004 B2	2009/05/12
		US 7534451 B2	2009/05/19
		US 8287915 B2	2012/10/16
		WO 2005-074614 A2	2005/08/18
JP 2000-093504 A	2000/04/04	US 2002-0035402 A1	2002/03/21
		US 6511510 B1	2003/01/28