

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-515145

(P2011-515145A)

(43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 L	4 C 0 5 9
A 6 1 F 2/06 (2006.01)	A 6 1 F 2/06	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F 2/28	4 C 0 9 7
A 6 1 C 8/00 (2006.01)	A 6 1 C 8/00 Z	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2011-500701 (P2011-500701)	(71) 出願人	504080618 ユー アンド アイ コーポレーション 大韓民国 キョンギド, 480-080 , ウィジョンブシ, ヨンヒョンドン, 529-1
(86) (22) 出願日	平成21年3月18日 (2009.3.18)	(74) 代理人	100105050 弁理士 鷲田 公一
(85) 翻訳文提出日	平成22年11月8日 (2010.11.8)	(72) 発明者	ソック ヒョングァン 大韓民国 132-020 ソウル トボ ング バンハクードン サムスン リー ミアン アパートメント 108-101
(86) 国際出願番号	PCT/KR2009/001361		
(87) 国際公開番号	W02009/116799		
(87) 国際公開日	平成21年9月24日 (2009.9.24)		
(31) 優先権主張番号	10-2008-0024801		
(32) 優先日	平成20年3月18日 (2008.3.18)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

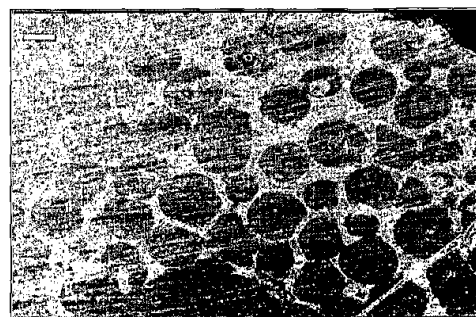
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体分解性マグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔が充填された複合材インプラントおよびその製造方法

(57) 【要約】

本発明は、生分解性マグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔が充填された複合材インプラントに関する。また、本発明は、金属、セラミック、または高分子で製造された多孔性構造体の気孔に生体分解性マグネシウム系合金を充填させる複合材インプラントの製造方法に関する。本発明に係る複合材インプラントは、気孔に充填されたマグネシウム系合金が多孔性金属、セラミックおよび高分子構造体の強度を増加させるので、機械的特性が向上する。また、前記多孔性構造体に充填されたマグネシウム系合金が生体内で分解されながら骨形成速度を増加させる効果を期待することができる。よって、本発明に係る複合材インプラントは、既存の多孔性素材に比べて強度が優れるうえ、骨組織との界面力にも優れるため、より速い骨組織の形成を期待することができる。

FIG. 5



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体分解性マグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔が充填された複合材インプラント。

【請求項 2】

前記生体分解性マグネシウム系合金は下記化学式 1 で表されることを特徴とする、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

$Mg_aCa_bX_c$ ・・・<化学式 1>

(式中、 a 、 b および c は各成分のモル比であって、 $0.5 \leq a \leq 1$ 、 $0 \leq b \leq 0.4$ 、 $0 \leq c \leq 0.4$ であり、前記 X はジルコニウム (Zr)、モリブデン (Mo)、ニオブウム (Nb)、タンタリウム (Ta)、チタニウム (Ti)、ストロンチウム (Sr)、クロム (Cr)、マンガン (Mn)、亜鉛 (Zn)、珪素 (Si)、リン (P)、ニッケル (Ni)、鉄 (Fe) およびセレンウム (Se) の中から選択される 1 種を以上含む)

10

【請求項 3】

前記多孔性構造体は、チタニウムまたはチタニウム合金、コバルトクロム合金、およびステンレスよりなる群から選択される金属で製造されたものである、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

【請求項 4】

前記多孔性構造体は、リン酸カルシウム、アルミナ、ジルコニアおよびマグネシアよりなる群から選択されるセラミックで製造されることを特徴とする、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

20

【請求項 5】

前記多孔性構造体は、ポリエチレン、ポリ乳酸 (PLA)、ポリグリコール酸 (PGA)、またはこれらの共重合体である PLGA よりなる群から選択される高分子で製造されることを特徴とする、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

【請求項 6】

前記多孔性構造体は 5～95% の気孔率を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

【請求項 7】

前記生体分解性マグネシウム系合金が、多孔性構造体の気孔の全体または部位別に異なる充填率を持つように充填されたことを特徴とする、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

30

【請求項 8】

前記インプラントは整形外科用、歯科用、形成外科用または血管用であることを特徴とする、請求項 1 に記載の複合材インプラント。

【請求項 9】

a) 多孔性構造体を準備する段階と、

b) 前記多孔性構造体の気孔を生体分解性マグネシウム系合金で充填させて複合材を形成する段階とを含む、複合材インプラントの製造方法。

【請求項 10】

前記 b) 段階は熱処理、加工および成形する段階をさらに含む、請求項 9 に記載の複合材インプラントの製造方法。

40

【請求項 11】

前記生体分解性マグネシウム系合金は下記化学式 1 で表されることを特徴とする、請求項 9 に記載の複合材インプラントの製造方法。

$Mg_aCa_bX_c$ ・・・<化学式 1>

(式中、 a 、 b および c は各成分のモル比であって、 $0.5 \leq a \leq 1$ 、 $0 \leq b \leq 0.4$ 、 $0 \leq c \leq 0.4$ であり、前記 X はジルコニウム (Zr)、モリブデン (Mo)、ニオブウム (Nb)、タンタリウム (Ta)、チタニウム (Ti)、ストロンチウム (Sr)、クロム (Cr)、マンガン (Mn)、亜鉛 (Zn)、珪素 (Si)、リン (P)、ニッケル (Ni)、鉄 (Fe) およびセレンウム (Se) の中から選択される 1 種を以上含む)

50

ル (N i)、鉄 (F e) およびセレンウム (S e) の中から選択される 1 種以上を含む)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、多孔性構造体に生分解性合金が充填された複合材インプラントおよびその製造方法に関する。さらに具体的には、本発明は、生体分解性であって、生体分解速度が容易に制御でき、強度および骨組織との界面力に優れるうえ、骨形成速度を向上させるマグネシウムまたはマグネシウム系合金で気孔が充填された複合材インプラント、およびその製造方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

医療的治療を目的として使用されるインプラントの代表的材料には、例えば金属、セラミックおよび高分子などがある。その中でも、金属製インプラントは、機械的性質および加工性に優れる。ところが、金属製インプラントは、応力遮蔽現象(stress shielding)、イメージ劣化(image degradation)、インプラント移動(implant migration)などの欠点がある。セミラック製インプラントの生体適合性は相対的に優れる。ところが、セラミック製インプラントは、外部の衝撃に破損し易いうえ、加工が難しいという欠点がある。また、高分子インプラントは、他のインプラント材料に比べて相対的に弱い強度を有するという欠点がある。

20

【0003】

一方、最近では、人体挿入の際に骨組織の形成を加速させ、ヤング率を低めて応力遮蔽現象を防止した多孔性インプラントが開発されている。ところが、このような多孔性インプラントは、機械的強度が低いため、外部衝撃に弱いという欠点がある。

【0004】

また、人体施術後に初期の目的を達成した後、インプラントを除去する施術過程が不要な生体分解性インプラントに関する研究開発が提起された。このような生体分解性材料の医学的適用については、1960年代の中盤からポリ乳酸(polylactic acids、PLA)、ポリグリコール酸(polyglycolic acid、PGA)、またはこれらの共重合体(PLGA)などの高分子を中心として既に研究が始まっていた。ところが、生体分解性高分子は、低い機械的強度、分解時の酸発生問題および生体分解速度制御の難しさなどによりその応用が制限されていた。特に、生体分解性高分子は、機械的強度が低いという特性により、強い荷重を受ける整形外科分野または歯科分野インプラントへの適用は難しかった。

30

【0005】

また、生体分解性高分子の欠点を克服するために幾つかの生体分解性材料が研究された。その代表的なものとしては、リン酸三カルシウム(tri-calcium phosphate、TCP)などのセラミックや、生体分解性高分子と生体分解性ヒドロキシアパタイト(hydroxyapatite、HA)との複合材料などがある。しかし、このような材料は、生体分解性高分子に比べて著しく変わった機械的特性を持っていない。特に、セラミック材料の脆弱な耐衝撃性は生体材料の致命的な欠点として提起された。しかも、生体分解速度の制御が難しいため、その実効性に疑問がある。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、前述した従来技術の問題点を解決するためのもので、その目的は、既存の多孔性インプラントの低い機械的強度および耐衝撃性を補完する複合材インプラントを提供することにある。

【0007】

本発明の他の目的は、骨形成速度を向上させ、施術後に一定の時間が経過すると、気孔を充填している生体分解性金属素材が消滅して骨組織で代替される複合材インプラントを

50

提供することにある。

【0008】

本発明の別の目的は、マグネシウム系合金の不純物含量を調節することにより、耐食性と機械的物性が同時に向上する複合材インプラントを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

上記目的を達成するために、本発明は、生体分解性マグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔が充填された複合材インプラントを提供する。

【0010】

また、本発明は、a) 多孔性構造体を準備する段階と、b) 前記多孔性構造体の気孔を生体分解性マグネシウム系合金で充填させて複合材を形成する段階とを含む、複合材インプラントの製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0011】

本発明に係る生体分解性インプラントは、気孔を通じた血管(blood vessel)の形成による骨形成速度が向上する。より詳しくは、本発明に係る生体分解性インプラントを人体内に挿入した場合、時間が経過すると、内部の気孔を充填しているマグネシウム系合金が分解されて元来の多孔性構造体の気孔がさらに現れる。さらに現れた前記多孔性構造体の気孔を通じて血管が形成され、これにより骨形成が加速化されるという効果がある。

【0012】

また、本発明に係る生体分解性インプラントは、ヤング率の減少による応力遮蔽現象が減少する。より詳しくは、ヤング率の低いMgで気孔の内部が充填されるので、本発明に係る生体分解性インプラントのヤング率も非常に低いため、応力遮蔽現象が減少するのである。

【0013】

また、本発明に係る生体分解性インプラントは、既存の多孔性インプラントの致命的弱点である低強度および低耐衝撃性を改善することができる。これと同時に、気孔に充填された生体分解性マグネシウム系合金が施術後に徐々に溶解しながら骨形成反応、すなわちHA形成反応を促進するので、骨形成速度をさらに向上させる効果を期待することができる。

【0014】

また、本発明に係る生体分解性インプラントは、多孔性構造体の気孔率と含浸されたマグネシウム系合金の組成を変化させて強度、含浸された金属の分解速度および骨形成速度を制御することができる。

【0015】

上述した効果により、本発明に係るインプラントは、骨代替物または骨治療などへの応用に適し、整形外科用、歯科用、成形外科用または血管用などとして使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】アルミナ多孔性構造体の外観写真である。

【図2】Mgで気孔を含浸したアルミナインプラントの外観写真である。

【図3】Mgで気孔が充填されたアルミナインプラントの断面写真である。

【図4】Ti粉末を焼結して製造されたTi多孔性構造体の外観写真である。

【図5】Mgで気孔が充填されたTi多孔性インプラント素材の断面写真である。

【図6】多孔性構造体およびMgで気孔が充填された多孔性インプラントの表面強度を調べるための実験場面および使用したチップの形状である。

【図7】付加される荷重によるアルミナ多孔性構造体の表面浸透深さの変化を示すグラフである。

【図8】付加される荷重による、Mgで気孔が充填されたアルミナインプラントの表面浸

10

20

30

40

50

透深さの変化を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0018】

I. 複合材インプラント

本発明の複合材インプラントは、マグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔が充填される。前記マグネシウム系合金は、純粋マグネシウムとマグネシウム合金を含むもので、下記化学式1で表示されることが好ましい。

【0019】

$Mg_aCa_bX_c$ ・・・<化学式1>

(式中、a、b、cは各成分のモル比であって、 $0.5 \leq a \leq 1$ 、 $0 \leq b \leq 0.4$ 、 $0 \leq c \leq 0.4$ であり、前記Xはジルコニウム(Zr)、モリブデン(Mo)、ニオブ(Nb)、タンタリウム(Ta)、チタニウム(Ti)、ストロンチウム(Sr)、クロム(Cr)、マンガン(Mn)、亜鉛(Zn)、珪素(Si)、リン(P)、ニッケル(Ni)、鉄(Fe)およびセレン(Se)の中から選択される少なくとも1種を含む)

【0020】

前記Xが2種以上のマグネシウム系合金から選択されても、Xの総和のモル比は前記cの範囲を満足する。前記CaおよびXの含量が増加するほど、マグネシウム系合金の強度が増加し、同時に生体分解速度が増加する。したがって、生体分解性インプラントは、要求される強度および充填金属の消滅速度を考慮に入れ、上述した範囲内でCaおよびXの量を決定する。

【0021】

前記Xにニッケル(Ni)が含まれるとき、ニッケルは生体毒性を減少させ且つ腐食速度を制御する。この際、ニッケルの含量は100ppm以下であり、好ましくは50ppm以下である。また、前記Xに鉄(Fe)が含まれるとき、鉄はマグネシウム系合金の腐食速度の増加に非常に大きい影響を及ぼすので、鉄の含量は0超1000ppm以下であり、好ましくは500ppm以下である。この際、鉄の含量が上述の範囲を超えて含まれると、鉄がマグネシウムに固溶せず独立因子として存在してマグネシウムの腐食速度を増加させる。また、マグネシウムが生体内で分解される間、マグネシウム系合金の内部に独立して存在する鉄が生体内部に流入しうる。

【0022】

本発明に係る複合材インプラントに含まれる多孔性構造体は、気孔のサイズが200～500μmであることが好ましい。前記気孔のサイズは技術分野の通常的方法を用いて使用分野に応じて調節できる。前記気孔のサイズが上述の範囲を満足すると、栄養分、ミネラルおよびイオンの供給を担当する血管が気孔を通過し易い。

【0023】

前記多孔性構造体の気孔率は5～95%であることが好ましい。ここで、気孔率とは、全体体積の中で気孔が占める体積比をいう。前記気孔率は、適用しようとする対象の要求強度が高い場合、気孔率を低めて多孔性構造体の強度を高めることができる。具体的な例を挙げると、多孔性構造体が強度の高いタンタリウム(Ta)などの金属である場合、または単純に損失した骨の空洞(cavity)を充填する役割を果たす場合、気孔率を高めても構わない。

【0024】

前記多孔性構造体は、金属、セラミックおよび高分子よりなる群から選択される少なくとも1種であってもよい。前記多孔性構造体が金属の場合、チタニウム(Ti)またはチタニウム合金、コバルトクロム(Co-Cr)合金およびステンレスよりなる群から選択される少なくとも1種であることが好ましい。前記多孔性構造体がセラミックの場合、リン酸カルシウム、アルミナ、ジルコニアおよびマグネシアよりなる群から選択される少なくとも1種であることが好ましい。前記多孔性構造体が高分子の場合、ポリエチレン、ポリ乳酸(

10

20

30

40

50

polylactic acid、P L A)、ポリグリコール (polyglycolic acid、P G A)、およびこれらの共重合体 (P L G A) よりなる群から選択される少なくとも 1 種であることが好ましい。ここで、多孔性構造体が上述した高分子の場合、生体内で分解できる酸が発生して p H が低くなる現象が起こる。この際、マグネシウムで気孔が充填された高分子複合材の場合、マグネシウムが分解されながら p H を高める効果があるので、高分子とマグネシウムの分解速度を制御すると、生体内における p H を任意に調節することができる追加効果も期待することができる。

【0025】

上述した本発明に係る生体分解性インプラントは、整形外科用、歯科用、形成外科用または血管用インプラントとして使用できる。具体的に、前記インプラントは、脊椎用インターボディスペーサー (interbody spacer)、ボーンフィラー (bone filler)、ボーンプレート (bone plate)、ボーンピン (bone pin)、ボーンスクリュー (bone screw)、スキャフォールド (scaffold) および人工歯根などのインプラントとして使用できる。

10

【0026】

I I. 複合材インプラントの製造方法

以下、本発明の複合材インプラントの製造方法について説明する。

【0027】

本発明に係る生体分解性インプラントの製造方法は、a) 多孔性構造体を準備する段階と、(b) 前記多孔性構造体の気孔を生体分解性マグネシウム系合金で充填させて複合材を形成する段階とを含む。

20

【0028】

前記 a) 段階で、多孔性構造体は、金属、セラミックおよび高分子よりなる群から選択される 1 種であってもよい。

【0029】

前記多孔性構造体が金属のみを用いて製造される場合、前記 a) 段階は下記のとおりである。まず、金属を粉末または線材 (wire) とする。前記粉末または線材とされた金属を予備成形体 (green preform) とする。前記予備成形体を製造する方法は焼結法および焼結法の変形方法を用いることができる。

【0030】

前記焼結法を用いた予備成形体の製造方法は下記のとおりである。まず、前記粉末または線材とされた金属を容器に入れるか或いは 100 MPa 以下の適切な力で押して弱い強度とし、このように弱い強度の金属を前記金属の融点の $2/10 \sim 9/10$ の温度に維持させて粉末または線材同士が結合するようにすることにより、機械的強度を有する予備成形体を製造する。

30

【0031】

また、前記焼結法の変形方法を用いた製造方法は下記のとおりである。前記粉末または線材とした金属をグラファイトなどの導電性容器に入れ、導電性容器に高電流を流し、前記粉末または線材とされた金属同士の接触部で瞬間的に熱が発生するようにすることにより、焼結体を作って予備成形体を製造する。

【0032】

前記多孔性構造体が金属および高分子を含んで製造される場合、前記 a) 段階は下記のとおりである。まず、金属を粉末または線材とする。次いで、前記粉末または線材とされた金属に高分子を混合させ、温度を上昇させる過程において低温で高分子が分解されて消滅し、高温で粉末または線材から製造された金属が焼結されるようにすることにより、適切な機械的強度を有する予備成形体を製造する。この際、焼結温度、加圧力、高分子と金属との混合比などによって気孔率および焼結体の強度が決定され、必要に応じて適切な条件を選択することができる。焼結温度は、多孔性構造体の製造に使用された素材の種類によって異なり、一般に多孔性構造体の融点の $1/2 \sim 9/10$ の程度が好ましい。焼結の際に圧力を加えなくても焼結は起こるが、加圧力が高いほど焼結が速く行われる。但し、加圧力を高めるほど装置費用と金型費用などの追加費用がかかるので、適切な圧力を選択

40

50

することがよい。

【0033】

また、上述した方法の他に、前記多孔性構造体が金属および高分子を含んで製造される場合、前記 a) 段階は下記のとおりである。

【0034】

まず、高分子の表面を金、白金および Pd などの貴金属でメッキする。その後、高分子を除去して生体適合性がさらに良好な金属多孔性構造体を製造することができる。

【0035】

一方、前記多孔性構造体が水溶性塩と金属を用いて製造される場合、前記 a) 段階は下記のとおりである。

【0036】

まず、水溶性塩と金属粉末とを混合して高温成形することにより予備成形体を製造する。ここで、前記水溶性塩は、 NaNO_2 、 KNO_2 、 NaNO_3 、 NaCl 、 CuCl 、 KNO_3 、 KCl 、 LiCl 、 KNO_3 、 PbCl_2 、 MgCl_2 、 CaCl_2 および BaCl_2 よりなる群から選択される少なくとも 1 種であることが好ましい。次いで、前記予備成形体を金属粉末融点の $2/10 \sim 9/10$ の温度で加圧する。加圧過程で、金属粉末は原子の移動によって互いに結合して構造体を形成し、水溶性塩が内部に含まれた複合材を形成する。前記複合材を水に浸漬すると、水溶性塩のみ溶出して気孔のある金属多孔性構造体が製造される。ひいては、金属素材を完全に溶解した後、ガスを発生する発泡剤を注入して金属多孔性構造体を製造することもできる。

【0037】

一方、前記多孔性構造体が高分子および金属イオン含有の電解液を用いて製造される場合、前記 a) 段階は下記のとおりである。

【0038】

まず、多孔性高分子の表面を、金属イオンを含む電解液を用いて金属でメッキする。この際、前記金属イオンは、特に限定されないが、Ti、Co、Cr および Zr よりなる群から選択される少なくとも 1 種であることが好ましい。次いで、温度を昇温して高分子を除去すると、多孔性金属構造体を製造することができる。

【0039】

一方、前記多孔性構造体がセラミックを用いて製造される場合、前記 a) 段階は下記のとおりである。

【0040】

まず、セラミック微粉末とバインダーポリマー（高分子）とを混合する。前記混合物を、ポリウレタンなどの除去可能な素材で作られたフォーム (foam) 材の骨格構造の表面に被覆した後、乾燥させて多孔性構造体を作る。その後、温度を昇温すると、結合材高分子の燃焼温度付近で高分子が燃焼して除去され、温度をさらに昇温すると、残ったセラミック同士が互いに焼結されて機械的強度のある多孔性構造体を製造することができる。

【0041】

ここで、前記セラミック微粉末は、ヒドロキシアパタイト (HA)、ジルコニアおよびアルミナよりなる群から選択される少なくとも 1 種であることが好ましい。

【0042】

前記 a) 段階は、上述した多孔性構造体の製造方法を変形または組み合わせする方法、または異種素材の一部に適用して内部の気孔率と外部の気孔率が互いに異なるように制御された多孔性構造体を製造する方法であってもよい。後者の方法としては、内部は気孔が少ない、或いは気孔がない高密度であり、外部は気孔率が高くて位置別に気孔率が異なる多孔性構造体を製造することができる。これはインプラントの表面で骨形成速度を高くし、全体的には高い外部応力に耐えられるようにインプラントを製造する場合に使用できる。

【0043】

前述した多孔性構造体の製造方法は、多様な多孔性構造体の製造方法の一例に過ぎない

10

20

30

40

50

。多孔性構造体の製造方法を異にすることにより、本発明の権利範囲が限定されるものではない。

【0044】

本発明の生分解性インプラントの製造方法に含まれる前記b)段階によれば、前記多孔性構造体の気孔に溶融させたマグネシウムまたはマグネシウム系合金を含浸させることができる。

【0045】

前記マグネシウム系合金を溶融させる方法は下記のとおりである。マグネシウムは非常に低い温度（約450℃、添加される合金元素に応じて多少変化する）で発火するので、溶融の際に特別な措置が必要である。商業用マグネシウム系合金の製造工程では、マグネシウム系合金の溶融液にBeを微量（10ppm以下）添加し、SF₆、CO₂、および乾燥空気の混合ガスを使用して溶湯の表面を覆う。このようにすれば、溶融液の表面にMgN_x、BeO、MgO、MgF₂およびMgSなどよりなる緻密な混合被膜が形成されてマグネシウム系合金の溶湯が酸素と反応することを防止するので、安定な操作が可能である。ところが、生体材料のように不純物の混入に慎重を期しなければならない場合には、マグネシウム系合金にBeなどの酸化物形成元素を添加することができないので、マグネシウム系合金と反応しないアルゴン（Ar）などの不活性ガス雰囲気または真空雰囲気中でマグネシウム系合金を溶融することが好ましい。マグネシウム系合金を溶かすためには、多様な方法、例えば、抵抗体に電気を加えて熱を発生させる抵抗加熱方式、誘導コイルに電流を流して誘導加熱する方式、またはレーザー或いは集束光による方法などを用いることができるが、抵抗加熱方式が最も経済的である。マグネシウム系合金の溶融の際に構成元素がよく混ぜられるように溶融液を攪拌することが好ましい。

【0046】

前記方法で溶融されたマグネシウム系合金を多孔性構造体の気孔に充填する方法としては、マグネシウム系合金の溶融液に前記多孔性構造体を浸漬させる方法、前記多孔性構造体を固定させた後、マグネシウム系合金の溶融液を流して気孔を充填させる方法、または前記2つの方法において外部から1気圧以上の圧力を加えて、溶融されたマグネシウムをより容易に多孔性構造体の気孔の間に充填させる方法がある。この際、溶融されたマグネシウムが気孔を充填させる間に凝固しないように多孔性構造体を加熱し、或いは表面の各種汚染物質を除去することにより、溶融マグネシウムが容易に気孔を充填するように誘導

【0047】

また、前記b)段階は下記の段階であってもよい。より詳しくは、まず、マグネシウムまたはマグネシウム系合金を高温で、好ましくは700℃以上で維持して気化させた後、マグネシウムまたはマグネシウム系合金の蒸気が多孔性構造体の気孔の間を通過しながら気孔の表面に蒸着されるようにして、マグネシウムまたはマグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔を充填させる段階であってもよい。

【0048】

また、前記b)段階は下記の段階であってもよい。より詳しくは、マグネシウムを含む塩を液体に溶解させた後、多孔性構造体をその液体に通過させながら多孔性構造体の気孔の表面にマグネシウムが吸着されるようにする段階であってもよい。

【0049】

上述したような充填方法の他に、別の変形例として、多孔性構造体の気孔をマグネシウム系合金で完全に充填させず、一部のみを充填させることもできる。すなわち、多孔性構造体に溶融マグネシウム系合金を充填させた後、マグネシウム系合金が完全に凝固する前に多孔性構造体に高圧ガスを吹き付けるか或いは多孔性構造体を回転或いは振動させると、凝固していないマグネシウム系合金が多孔性構造体から除去され、一部のマグネシウムのみが気孔に残存して気孔の一部にマグネシウムが含まれた複合材を製造することができる。この場合、多孔性構造体の気孔の位置別にマグネシウム系合金充填率が異なるように制御できる。

【0050】

別の変形例として、多孔性構造体の骨格の表面にのみマグネシウム系合金が付着しており、気孔は一定の部分残っているように制御することにより、インプラントの内部に骨形成に必要な微細血管が容易に形成できるように空間を維持すると同時に、マグネシウムによって骨形成がより容易になされ得る追加効果を期待することができる。

【0051】

一方、融点がマグネシウム系合金に比べて低い高分子の場合、多孔性構造体をまず作り、追って溶融されたマグネシウム系合金で気孔を充填させると、高分子多孔性構造体が自身の形状を維持することができなくなる。したがって、高分子とマグネシウム系合金を含む生体分解性インプラントは、マグネシウム系合金粉末と高分子とを体積分率5：95～95：5の範囲で混合した後、摂氏150～500℃に昇温して1気圧～100気圧の範囲で加圧する方法によって生体分解性インプラントを製造することが好ましい。上述した条件は高分子-Mg生体分解性インプラントの好適な製造条件に過ぎない。前記条件から外れた条件でも高分子-Mg生体分解性インプラントが成形されないわけではないので、製造条件の変更によって本発明の権利が侵害されない。

【0052】

前述したような金属、セラミックおよび高分子多孔性構造体の製造方法、多孔性構造体の気孔をマグネシウム系合金で充填させる方法、およびマグネシウム充填高分子生体分解性インプラントの製造方法は本発明を例示するためのものに過ぎず、本発明の保護範囲はこれに限定されない。

【0053】

前記b)段階は、前記溶融された生体分解速度制御用マグネシウム系合金を冷却方法、押出方法、および金属加工方法よりなる群から選択される少なくとも1種で成形する段階をさらに含むことができる。

【0054】

前記冷却方法は、マグネシウム系合金の機械的強度を向上させる目的で用いることができる。より詳しくは、溶融されたマグネシウム系合金が含まれた坩堝を水に浸漬させる方法を用いることができる。また、前記溶融されたマグネシウム系合金をアルゴンなどの不活性ガスを用いて噴霧する冷却方法を用いることができる。前記噴霧する冷却方法は、一層高い速度でマグネシウム系合金を冷却して、非常に微細な組織を形成することができる。しかし、小さいサイズにマグネシウム系合金を鑄造する場合、内部に多数の気孔（黒い部分）が形成されることもできるので、注意しなければならない。

【0055】

前記押出方法は、マグネシウム系合金の組織を均一にし且つ機械的性能を向上させる目的で用いられる。前記押出方法は300～450℃で行われることが好ましい。また、前記マグネシウム系合金の押出は、押出前後に断面積減少比率（押出比）を10：1～30：1内に行うことができる。押出比が大きくなるほど押出材の微細組織が均一になり、鑄造の際に形成された欠陥が容易に除去されるという利点があるが、この場合、押出装置の容量を増加させることが好ましい。

【0056】

前記金属加工方法は、当業界における公知の金属加工方法であれば、特に限定されない。例えば、最終製品に近い形で加工された金型に、前述したように溶融されたマグネシウム系合金を注いで直接鑄造する方法、棒状や板状などの中間材に製造した後、これを旋盤またはミリング処理する方法、マグネシウム系合金を大きい力で加圧鍛造して最終製品形状に製造する方法などを挙げることができる。

【実施例】

【0057】

以下、実施例によって、生体分解速度制御用マグネシウムまたはマグネシウム系合金を含む生体分解性インプラントの製造をさらに詳しく説明する。但し、下記の実施例は、本発明を例示するためのものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

【0058】

実施例1：マグネシウム金属で気孔が充填されたアルミナインプラントの製造

溶媒としてのエタノール200mL、バインダーとしてのPVB(Poly vinyl butyral-co-vinyl alcohol-co-vinyl acetate)6g、分散剤としてのリン酸トリエチル(Triethyl Phosphate)99.8%6mL、および生体適合性セラミックとしてのアルミナ50gを混合した後、攪拌器を用いて2時間混ぜる。前記溶液にジルコニアボールを投入し、24時間ボールミル粉碎を施した後、適切なサイズと形状に切ったポリウレタンを前記溶液に浸漬し、しかる後に、取り出して常温で回転させることにより、前記溶液による気孔の詰まりを防止する。次の段階としては、5分間大気中で乾燥させてポリウレタンフォーム部材に高濃縮アルミナが付着するようにする。前述したような溶液内の浸漬および乾燥過程を繰り返し行ってポリウレタンの骨格構造体に厚さ50～1000 μ mのアルミナ混合物膜が形成されるようにする。次の段階としては、乾燥したフォーム材を摂氏60℃程度のオーブンで10分間乾燥させ、熱処理を経る。熱処理は、分当たり5℃程度の温度増加により摂氏800℃に到達してから3時間（ポリウレタン気化）、同じ温度上昇条件で1000～1500℃に到達してから（パウダーによる焼結温度）3時間維持する条件で行った。図1は上述したように製造された直径3cm、高さ4cmのアルミナ多孔性構造体の外観形状である。

10

【0059】

前述した方法で製造されたアルミナ多孔性構造体に次の方法でマグネシウムを含浸させた。まず、真空チャンバーの内部に設置した抵抗加熱炉にマグネシウム（製造社：Timminco Metals、商品名：PURCH Magnesium ASTM99.98% INGOT）を1kg投入した。前記加熱炉の下方には直径3cmの通路がある金型を設置し、内部の通路に前記製造されたアルミナ多孔性構造体を位置させた。真空チャンバーの内部が 10^{-4} torr以下となるように真空雰囲気を形成した後、99.99%以上の高純度のアルゴンを入力した。高純度のアルゴン雰囲気下でマグネシウム溶液の温度が摂氏700℃となるように加熱し、金型は摂氏500℃となるように加熱した後、加熱炉に設置されたストッパーを除去し、溶融されたマグネシウムが金型内のアルミナ多孔性構造体へ流れるようにすることにより、マグネシウムで気孔が充填されたアルミナインプラントを製造した。

20

【0060】

図2は上述した方法によって製造されたマグネシウムが充填されたアルミナインプラントの外観形状である。また、図3はマグネシウムが充填されたアルミナインプラントの断面を拡大して観察した写真を示す。灰色は含浸されたマグネシウム金属であり、相対的に暗い灰色の部分はアルミナ多孔性構造体を示す。

30

【0061】

実施例2：マグネシウム金属で気孔が充填されたTiインプラントの製造

直径100～200 μ mのTi球形粉末を導電性電極の間に位置させた後、450 μ Fキャパシタに1.0kJ、1.5kJの条件で充電された電圧を高真空スイッチを用いて瞬間的に放電させ、放電の際に通過した電圧と電流を調節することにより、短時間で焼結(sintering)が行われるようにする回転電極(Rotating electrode)工法で製造されたTi多孔性構造体を使用した。

40

【0062】

内径4.0mmの石英チューブの下方に銅電極棒を装着し、選別されたチタニウム粉末0.7gを注入した後、バイブレーターを用いて粉末同士を十分に密集させた。上方の銅電極棒を、自動ローディング装置によって10kgの荷重を加えて粉末の上方に連結させた後、放電が行われるチャンバー内を 2×10^{-3} torr程度の真空中に維持させながら低真空放電を行った。放電の際に粉末を通過した電圧と電流は、それぞれ高電圧プローブと高電流プローブを用いて実時間にて測定し、多孔体の構造を制御した。

【0063】

図4はMg金属で充填されたTiインプラントの製造のために使用された多孔性構造体

50

の外観である。

【0064】

前述したTi多孔性構造体の気孔にマグネシウムを含浸させるために、下記の過程を経た。マグネシウム（製造社：Timminco Metals、商品名：PURCH Magnesium ASTM99.98% INGOT）をステンレス鋼（SUS410）で製作された内部直径50mmの坩堝(crucible)に装入した。次いで、坩堝中のマグネシウムが空気と接触しないように坩堝の周囲にアルゴン（Ar）ガスを流しながら抵抗加熱炉を用いて坩堝の温度を約700℃～750℃の範囲に昇温してマグネシウムを溶融した。溶融されたマグネシウムがよく混ざるように坩堝を揺らして攪拌した。溶融されたマグネシウムに、摂氏200℃程度で予熱された多孔性構造体を浸漬し、約5分間浸漬状態を維持した後、坩堝を取り出して水冷させた。図5は完全に冷却した坩堝から多孔性構造体が含まれた試片を取り出し、多孔性構造体の一部を切り出して研磨した後に観察した、拡大断面写真である。濃い灰色の部分が多孔性構造体のチタニウムであり、相対的に薄い灰色の部分は気孔を充填したマグネシウムである。図5に示すように、溶融されたマグネシウム系合金に多孔性構造体を浸漬する方法によっても、マグネシウムで気孔が充填されたインプラント素材が容易に製造できるのが分かる。

10

【0065】

試験例1：Mg合金が含浸されたアルミナインプラントの強度測定実験

本発明に係る実施例1のマグネシウムが充填されたインプラントの強度変化を評価するために、実施例1で製造されたマグネシウム充填アルミナ素材の表面を1000回エメリー研磨紙(emery paper)で研磨した後、圧縮／引張試験機の下板に配置した。その後、直径3mm、チップ傾斜45°のチップを引張／圧縮試験機の移動ヘッドに付けた後、1mm／分の速度で下降させて試片の表面を押した。この際、チップの移動距離は最大2mmに限定した。図6は本発明で製造したアルミナフォームの表面を前述した圧縮試験用チップで押す場面とチップの概略図である。

20

【0066】

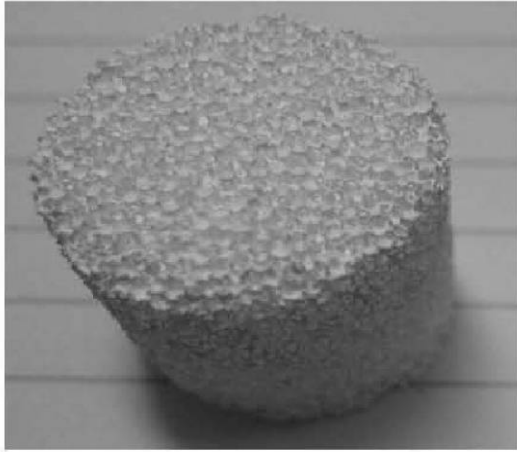
図7は前述した方法でマグネシウム系合金を充填していないアルミナ多孔性構造体の圧縮強度を測定した結果を示すグラフである。最大2.2N程度の力がテスト試片に印加されたとともに、圧縮試験用チップが前進するときに多孔性構造体が破損しながら試片の受ける強度が不規則的に変わることが分かる。

30

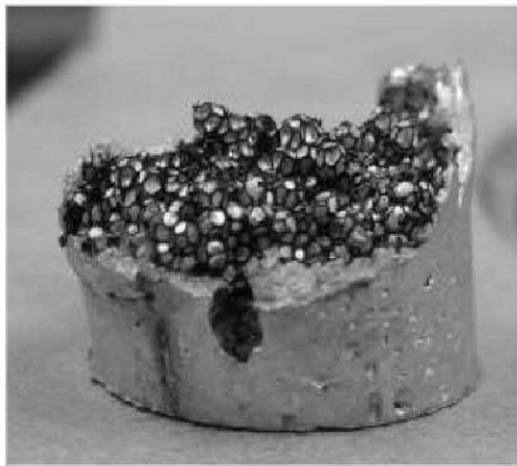
【0067】

図8はマグネシウム系合金を充填したアルミナインプラントの圧縮強度を測定した結果を示すグラフである。圧縮試験用チップがテスト試片の表面に深く浸透することにより、テスト試片に付加される力は1500Nに上昇した。これはマグネシウム系合金で気孔を充填しないアルミナフォーム素材の強度に比べて680倍程度向上した値である。

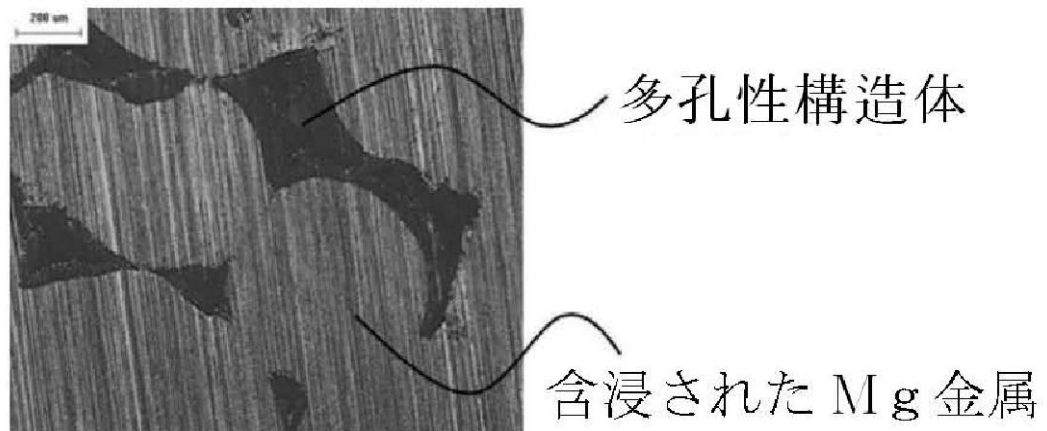
【図 1】



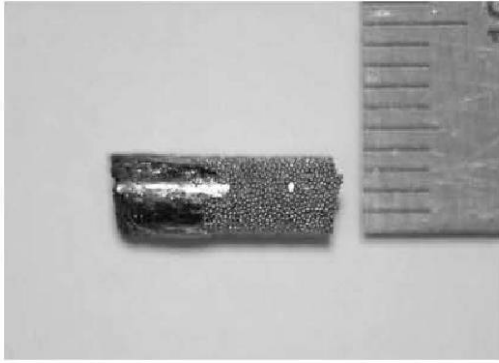
【図 2】



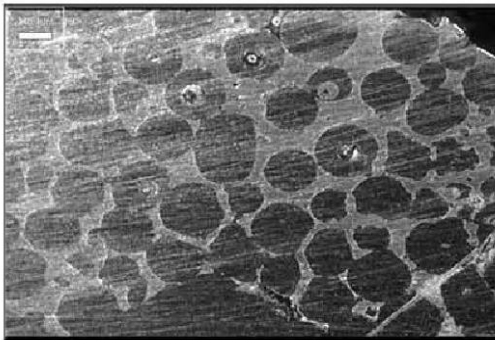
【図 3】



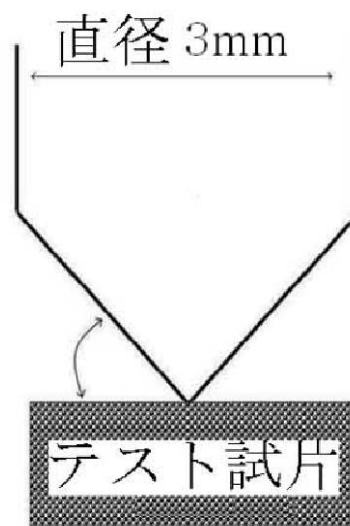
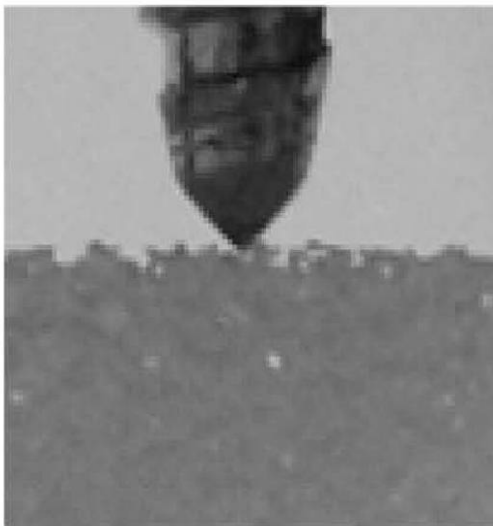
【図 4】



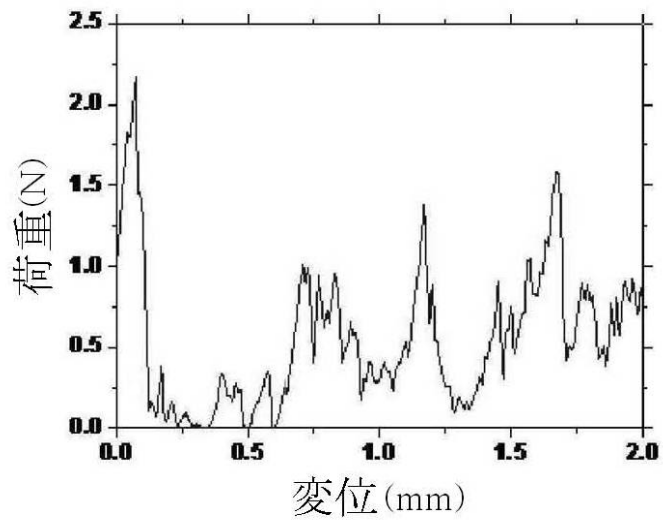
【図 5】



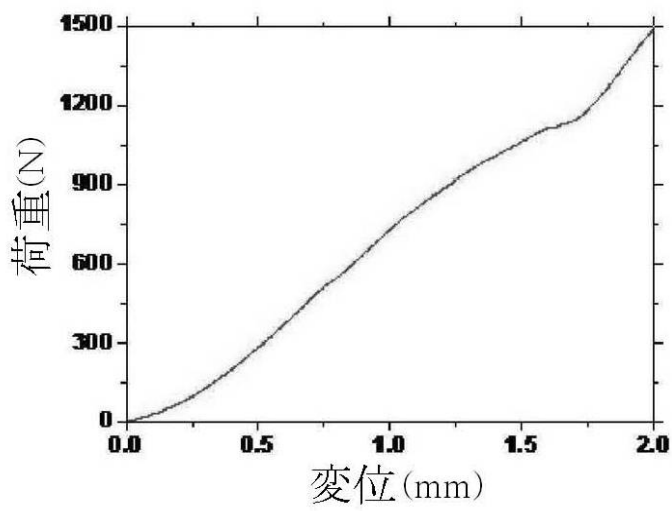
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2009/001361
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61F 2/28(2006.01)i</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) IPC: A61F 2/00, A61F 2/02, A61F 2/28, B29C 65/00, A61K 33/00		
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 since 1975 Japanese Utility models and applications for Utility models since 1975		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) (implant, pore, porous, fill, biodegradable, biocompatible, magnesium, alloy and similar terms)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 20080249638 A1(ASGARI, S.) 09 October -see Abstract; Paragraphs [0054]-[0057], [0106]; Claims 1-13, 18-20.	1-11
A	WO 2006097503 A2 (BLUE MEMBRANES GMBH) 21 September 2006 -see the entire document, especially, Abstract; page 26, line 23-page 27, line 12.	1-11
A	US 20040043051 A1 (PILLIAR, R. M. et al.) 4 March 2004 -see Abstract; Claims 47--51.	1-11
A	WO 2006077256 A1 (BLUE MEMBRANES GMBH) 27 July 2006 -see Abstract; page 2, line14-line22; Claims 1, 3, 13, 14.	1-11
A	WO 2007003516 A2 (BLUE MEMBRANES GMBH) 11 January 2007 -see the entire document.	1-11
A	US 2002120348 A1 (MELICAN, M. C. et al.) 29 August 2002 -see the entire document.	1-11
☐ 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 "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 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 21 OCTOBER 2009 (21.10.2009)		Date of mailing of the international search report 02 NOVEMBER 2009 (02.11.2009)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer JEONG, JAE CHEOL Telephone No. 82-42-481-8385 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2009/001361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008249638 A1	09.10.2008	WO 2008122595 A2	16.10.2008
WO 2006097503 A2	21.09.2006	AU 2006224582 A1	16.03.2006
		CA 2598840 A1	21.09.2006
		CN 101142149 A	12.03.2008
		EP 1858820 A2	28.11.2007
		JP 2008532913 A	21.08.2008
		KR 1020070120158 A	21.12.2007
US 2004043051 A1	04.03.2004	AU 2003246482 A1	02.02.2004
		CA 2489242 A1	22.01.2004
		EP 1521730 A2	13.04.2005
		US 7494614 B2	24.02.2009
		WO 2004007399 A2	22.01.2004
WO 2006077256 A1	27.07.2006	AU 2006207461 A1	23.01.2006
		CA 2591944 A1	27.07.2006
		CN 101107067 A	16.01.2008
		EP 1841520 A1	10.10.2007
		JP 2008528722 A	31.07.2008
		KR 1020070102717 A	19.10.2007
WO 2007003516 A2	11.01.2007	AU 2006265196 A1	22.06.2006
		CA 2612195 A1	11.01.2007
		CN 101212990 A	02.07.2008
		CN 101212990 A0	02.07.2008
		EP 1898969 A2	19.03.2008
		JP 2009500054 A	08.01.2009
US 20020120348 A1	29.08.2002	AU 762895 B2	10.07.2003
		AU 9739701 A	27.06.2002
		AU 762855 B2	10.07.2003
		CA 2365376 A1	21.06.2002
		CA 2365543 A1	21.06.2002
		EP 1987850 A1	05.11.2008
		EP 1216717 A1	26.06.2002
		EP 1216717 B1	09.07.2008
		EP 1216718 A1	26.06.2002
		EP 1216718 B1	06.10.2004
		JP 2006334430 A	14.12.2006
		JP 2002320631 A	05.11.2002
		JP 2002272833 A	24.09.2002
		US 20060067967 A1	30.03.2006
		US 06599323 B2	29.07.2003
		US 06852330 B2	08.02.2005
		US 20030193104 A1	16.10.2003
		US 20030147935 A1	07.08.2003
		US 20020127265 A1	12.09.2002
		US 20020119177 A1	29.08.2002
		US 06884428 B2	26.04.2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヤン ソックチョ

大韓民国 704-360 デグ メトロポリタン シティ タルソーグ チンチョンードン 1
5-1 ポスコ ザ シャープ 107-1501

(72)発明者 キム ユウチャン

大韓民国 142-779 ソウル カンブックーグ ミア 7ードン エスケー アパートメン
ト 142-1104

(72)発明者 ク ヤキョ

大韓民国 139-220 ソウル ノウォンーグ チュンゲ 2ードン 505 キョンナム
アパートメント 6-707

Fターム(参考) 4C059 AA08

4C081 AB02 AB04 AB06 AB13 AC03 BA12 BA13 BA16 BB02 CA021
CA171 CF011 CF121 CF151 CF24 CG03 CG06 CG08 DA01 DB03
DB05 DC14 EA02 EA03 EA04 EA06
4C097 AA01 AA15 BB01 CC01 CC03 CC05 DD01 DD09 EE07 FF04
MM04 MM05 SC10