



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2008-0113280  
(43) 공개일자 2008년12월29일

- (51) Int. Cl.  
C22C 23/06 (2006.01) A61L 27/04 (2006.01)  
C22F 1/06 (2006.01) A61L 27/30 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7027802  
(22) 출원일자 2008년11월13일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2008년11월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/IL2007/000520  
국제출원일자 2007년04월29일
- (87) 국제공개번호 WO 2007/125532  
국제공개일자 2007년11월08일
- (30) 우선권주장  
60/795,552 2006년04월28일 미국(US)

- (71) 출원인  
바이오마그네슘 시스템즈 리미티드  
이스라엘 52526 라마트-간, 예다-암 스트리트 3/9
- (72) 발명자  
아비농 어니스트 엘리야휴  
이스라엘 84965 오메르, 아테드 스트리트 44  
아르논 아미르  
이스라엘 84468 베에르-세마, 미브차 나흐손 스트리트 79  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
황의만

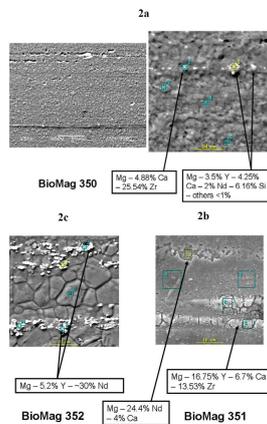
전체 청구항 수 : 총 75 항

**(54) 생물분해성 마그네슘 합금 및 그 용도**

**(57) 요약**

정형외과용 임플란트와 같은 이식이 가능한 의료기기의 제조에 사용될 수 있는 새로운 마그네슘계 조성물이 개시된다. 상기 조성물은 모노리스, 다공질 및/또는 다층 구조를 제조하는데 이용될 수 있고, 이 것은 의료용으로 매우 적합한 생체적합성, 기계적 특성 및 분해속도를 특징으로 한다. 이들 마그네슘계 조성물로 제작된 의료기와 같은 물품 및 이들 마그네슘계 조성물의 제조 방법도 개시된다.

**대표도** - 도2



(72) 발명자

**아타르 덴**

이스라엘 84965 오메르, 유클립투스 스트리트 14

**시걸 갈**

이스라엘 30840 도아르-나 호프 하카르멜, 모샤브  
케렘 마하렐

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

조성물로서,  
최소 90 중량% 이상의 마그네슘;  
1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴;  
0.1 중량% 내지 4 중량%의 이트륨;  
0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및  
0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 포함하고,  
아연은 결여된 조성물.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 3

최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하고, ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위이고, 아연은 결여된 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 4

제 3 항에 있어서, ASTM G31-72에 따라 pH가 7, 온도가 37 °C인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.1 mcd 내지 약 1 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 5

제 3 항에 있어서,  
1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴;  
0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨;  
0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및  
0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중의 한 항에 있어서, 알루미늄이 결여된 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중의 한 항에 있어서, 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 네오디뮴을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중의 한 항에 있어서, 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 칼슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중의 한 항에 있어서, 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 이트륨을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 10**

제 1 항 내지 제 5 항 중의 한 항에 있어서, 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 지르코늄을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 11**

제 1 항 내지 제 10 항 중의 한 항에 있어서, 2.01 중량%의 네오디뮴; 0.60 중량%의 이트륨; 0.30 중량%의 지르코늄; 및 0.21 중량%의 칼슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 12**

제 1 항 내지 제 10 항 중의 한 항에 있어서, 2.01 중량%의 네오디뮴; 1.04 중량%의 이트륨; 0.31 중량%의 지르코늄; 및 0.22 중량%의 칼슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 13**

제 1 항 내지 제 12 항 중의 한 항에 있어서, 철, 구리, 니켈 및 규소를 구성된 그룹으로부터 선택되는 최소 하나 이상의 증원소를 더 포함하고, 상기 최소 하나 이상의 증원소의 각각의 농도는 0.005 중량%를 초과하지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 14**

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 0.004 중량%의 철; 0.001 중량%의 구리; 0.001 중량%의 니켈; 및 0.003 중량%의 규소를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 15**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, 충격치가 1.2 주울을 초과하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, 경도가 80 HRE를 초과하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 17**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, 최대인장강도가 200 MPa를 초과하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 18**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, 인장항복강도가 150 MPa를 초과하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 19**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, 신장율이 15%를 초과하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 20**

제 1 항, 제 2 항, 제 6항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 21**

제 20 항에 있어서, ASTM G31-72에 따라 pH가 7.4, 온도가 37 °C인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.1 mcd 내지 약 1 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 22**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, pH가 7.4인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 수소 발생 속도가 3 ml/시간 보다 느린 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 23**

제 1 항 내지 제 14 항 중의 한 항에 있어서, 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지했을 때 밀도가 약 5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 25  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 범위인 전류를 발생하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 24**

최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하고, 다공질 구조를 가지는 조성물.

**청구항 25**

제 24 항에 있어서, 평균 기공 직경이 약 100 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터의 범위인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 26**

제 24 항에 있어서, 상기 조성물에 결합 및/또는 부착된 활성 물질을 구비하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 27**

제 24 항에 있어서,

1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴;

0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨;

0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및

0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 28**

제 24 항 내지 제 27 항 중 한 항에 있어서, 아연이 결합된 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 29**

제 24 항 내지 제 28 항 중 한 항에 있어서, 알루미늄이 결합된 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 30**

제 24 항 내지 제 29 항 중 한 항에 있어서, 철, 구리, 니켈 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 최소 하나 이상의 중원소를 더 포함하고, 상기 최소 하나 이상의 중원소의 각각의 농도는 0.005 중량%를 초과하지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 31**

코어 층 및 상기 코어 층의 적어도 일부의 상면에 가해진 적어도 하나의 코팅 층을 포함하고, 상기 코어 층은 제1의 마그네슘계 조성물인 물품.

**청구항 32**

제 31 항에 있어서, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 최소 90 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 33**

제 32 항에 있어서, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 네오디뮴, 이트륨, 지르코늄 및 칼슘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 원소를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 34**

제 33 항에 있어서, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 아연이 결합된 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 35**

제 33 항에 있어서, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 알루미늄이 결여된 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 36**

제 31 항 내지 제 35 항 중 한 항에 있어서, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 철, 니켈, 구리 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 중원소를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 37**

제 36 항에 있어서, 상기 각 적어도 하나의 중원소의 각각의 농도는 0.01 중량%를 초과하지 않는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 38**

제 31 항 내지 제 35 항 중 한 항에 있어서, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 모노리스 구조를 구비하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 39**

제 31 항 내지 제 38 항 중 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 코팅 층은 다공질 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 40**

제 39 항에 있어서, 상기 다공질 조성물은 다공질 폴리머 또는 다공질 세라믹을 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 41**

제 39 항에 있어서, 상기 다공질 조성물은 다공질 마그네슘계 조성물인 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 42**

제 31 항 내지 제 38 항 중 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 코팅 층은 제2의 마그네슘계 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 43**

제 31 항 내지 제 42 항 중 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 코팅 층의 부식 속도 및 상기 코어 층의 부식 속도는 서로 다른 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 44**

제 31 항 내지 제 43 항 중 한 항에 있어서, 상기 코어 층 및/또는 상기 적어도 하나의 코팅 층에 부착되거나 결합되는 적어도 하나의 활성 물질을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 45**

제 31 항 내지 제 44 항 중 한 항에 있어서, 상기 물품이 의료기기인 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 46**

제 45 항에 있어서, 상기 의료기기는 이식이 가능한 의료기기인 것을 특징으로 하는 물품.

**청구항 47**

의료기기로서,

최소 90 중량% 이상의 마그네슘;

1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴;

0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨;

0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및

0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 포함하는 적어도 하나의 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기.

**청구항 48**

제 47 항에 있어서, 상기 조성물은 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 49**

최소 95 중량%의 마그네슘을 포함하는 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기로서, 상기 조성물은 ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기.

**청구항 50**

제 49 항에 있어서, ASTM G31-72에 따라 pH가 7.4, 온도가 37 °C인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.1 mcd 내지 약 1 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 51**

제 49 항에 있어서, 상기 조성물이

1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴;

0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨;

0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및

0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 52**

제 47 항 내지 제 51 항 중 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아연이 결합된 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 53**

제 47 항 내지 제 51 항 중 한 항에 있어서, 상기 조성물은 알루미늄이 결합된 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 54**

제 47 항 내지 제 53 항 중 한 항에 있어서, 상기 조성물은 철, 구리, 니켈 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 최소 하나 이상의 중원소를 더 포함하고, 상기 최소 하나 이상의 중원소의 각각의 농도는 0.005 중량%를 초과하지 않는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 55**

제 47 항, 제 48 항, 제 52 항 내지 제 54 항 중 한 항에 있어서, 상기 조성물은 ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 56**

제 55 항에 있어서, ASTM G31-72에 따라 pH가 7.4, 온도가 37 °C인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.1 mcd 내지 약 1 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 57**

제 47 항 내지 제 54 항 중 한 항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 7.4인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하

여 측정된 수소 발생 속도가 3 ml/시간 보다 느린 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 58**

제 47 항 내지 제 54 항 중 한 항에 있어서, 상기 조성물은 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지했을 때 밀도가 약 5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 25  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 범위인 전류를 발생하는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 59**

제 47 항 내지 제 58 항 중 한 항에 있어서, 결합 및/또는 부착된 적어도 하나의 활성 물질을 구비하는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 60**

제 47 항 내지 제 59 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물의 적어도 일부에 가해지는 적어도 하나의 추가의 조성물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 61**

제 47 항 내지 제 59 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물의 적어도 일부에 가해지는 상기 마그네슘계 조성물을 구비하는 적어도 하나의 추가의 조성물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 62**

제 47 항 내지 제 61 항 중 한 항에 있어서, 이식이 가능한 의료기기인 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 63**

제 62 항에 있어서, 정형외과용 이식이 가능한 의료기기인 것을 특징으로 하는 의료기기.

**청구항 64**

마그네슘계 조성물의 제조 방법으로서,

최소 60 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 혼합물을 주조하여 마그네슘을 포함하는 주물을 얻는 단계; 및

상기 마그네슘을 함유하는 주물에 적어도 하나의 압출 처리 및 적어도 하나의 예열 처리를 포함하는 다단 압출 공정을 실시하여 상기 마그네슘계 조성물을 얻는 단계를 포함하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 65**

제 64 항에 있어서, 상기 다단 압출 공정은

상기 주물에 제1의 압출을 실시하여 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 얻는 단계;

상기 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 제1의 온도로 예열하는 단계; 및

상기 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물에 제2의 압출을 실시하여 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 66**

제 65 항에 있어서, 상기 제2의 압출 후 상기 다단 압출 공정은,

상기 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 제2의 온도로 예열하는 단계; 및

상기 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물에 제2의 압출을 실시하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 67**

제 64 항 내지 제 66 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물에 표면처리를 실시하는 단계를 더 포함하

는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 68**

제 67 항에 있어서, 상기 표면처리는 화성 코팅 및 양극처리로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 69**

제 64 항 내지 제 68 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물은 최소 90 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 70**

제 69 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물은 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 71**

제 69 항 또는 제 70 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물은 네오디뮴, 이트륨, 지르코늄 및 칼슘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 원소를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 72**

제 64 항 내지 제 71 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물은 아연이 결합된 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 73**

제 64 항 내지 제 71 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물은 알루미늄이 결합된 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 74**

제 64 항 내지 제 73 항 중 한 항에 있어서, 상기 마그네슘계 조성물은 철, 니켈, 구리 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 중원소를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법.

**청구항 75**

손상된 뼈를 가지는 대상체의 골형성을 촉진하는 방법으로서, 상기 손상된 뼈의 인접부에 상기 조성물을 배치하는 단계를 포함하는 손상된 뼈를 가지는 대상체의 골형성을 촉진하는 방법, 제 1 항 내지 제 63 항 중의 한 항의 물품 또는 의료기기.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 생물분해성 마그네슘 합금 및 이 합금의 정형외과용 임플란트와 같은 이식이 가능한 의료기기의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 금속 임플란트(예, 플레이트, 스크류 및 수내 네일(intramedullary nails) 및 핀)은 일반적으로 정형외과 수술에서 골절된 뼈의 재정합 및 뼈가 치료될 때까지 정합상태를 유지하기 위해 사용된다. 금속 임플란트는 또 예를 들면, 척추질환, 다리 길이 차이, 스포츠 상해 및 사고의 경우, 골격계를 보강하기 위한 선택 수술 중에 사용될 수도 있다. 일반적으로 사용되는 추가의 금속 임플란트는 관강(lumens), 특히 관상동맥을 지지하는 스텐트(stents)이다.

<3> 현재 사용되는 금속 임플란트는 대부분 필요한 생체역학적 특성을 통상 구비하는 스텐레스 강, 백금 또는 티타늄으로 제작된다. 상기 임플란트는 그러나 체내에서 분해되지 않으므로 의학적으로 더 이상 필요하지 않은 경

우에는 몸에 의한 거부반응이 발생하기 전에 수술에 의해 제거해야 한다.

- <4> 건강한 개체는 약리적 및/또는 수술적 치료행위가 없어도 예를 들면 골절 후에 뼈가 치료된다. 대부분의 경우, 뼈의 치료는 장기간의 과정으로서, 뼈가 완전한 강도를 회복하는데 수개월이 소요된다.
- <5> 개체의 뼈의 치료 과정은 건강 상태 및 연령, 상해의 중증도 및 손상된 뼈의 종류에 의해 발효된다.
- <6> 뼈의 부적절한 치료는 심한 통증, 장기 입원 및 신체장해를 유발할 수 있으므로, 뼈가 심하게 손상되거나 개체의 뼈의 치료 과정이 비정상적인 경우에는 뼈의 적합한 치료를 보장하기 위해 외과적 임플란트 등과 같은 외적인 개입이 필요한 경우가 많다.
- <7> 장골 또는 기타 골격골(skeletal bone)의 치료를 위해 위와 같은 외적 개입이 사용되는 경우, 이 것은 치료시 유발되는 뼈의 손상을 피하기 위해 충분한 유연성을 구비해야 하고, 또 뼈에 가해지는 외력에 견딜 수 있는 충분한 강도를 구비해야 한다.
- <8> 많은 경우 특히 골결합 치료가 필요한 경우, 외적 개입은 통상 정합 상태를 회복시켜 줌과 동시에 부상한 뼈의 적합한 치료를 보장하는 금속 임플란트 외과적 이식을 이용하여 수행된다. 그러나, 상기 금속 임플란트가 해부학적 부위에 존재하면 그 상면에 위치하는 건(tendons)의 마모 및 손상, 뼈-임플란트의 계면의 감염이 유발될 수 있고, 또 임플란트의 강성은 스트레스 쉴딩(stress shielding)의 원인이 되는 경우가 많고, 실제로 임플란트의 하면에 위치하는 뼈는 취약해진다. 금속 임플란트와 관련되는 다른 합병증은 지발성 골수염 및 임플란트의 이완에 관련된 통증이 포함된다.
- <9> 따라서, 소아 집단에서 임플란트가 정상 성장을 간섭하거나 전술한 합병증을 유발하는 경우, 임플란트는 통상 제거된다.
- <10> 그럼에도 불구하고, 성인 집단에서 치료 후 합병증이 발생하지 않으면 대부분의 금속 임플란트는 제거되지 않는다. 그 이유는 인접 골조에 추가의 수술에 관련되는 추가의 병상 및 기타의 감염 및 손상의 위험성이 존재하기 때문이다.
- <11> 특히 뼈의 치료 분야에 사용되는 금속제의 지지 임플란트와 관련되는 한계를 극복하기 위해, 종래부터 생물분해성을 가지는 임플란트를 설계하는데 상당히 노력해 왔다.
- <12> 생물분해성 지지 임플란트는 시간이 경과함에 따라 기지의 사전 설정된 속도로 분해될 수 있고, 치료 과정이 완료될 때까지 뼈를 지지할 수 있다. 따라서, 지지 임플란트의 제거를 위한 불필요한 수술의 수행을 회피할 수 있고, 수술과 관련되는 위험성 및 비용을 크게 줄일 수 있다.
- <13> PGA, 폴리(오르소 에스테르(orthoesters)), 폴리(글리콜라이드-코-트리메틸렌 및 기타 물질과 같은 폴리머에 기초한 것이다. 그러나, 상기 임플란트는 그 강도 및 전성이 비교적 약하고, 인간의 조직과 반응하는 경향이 있다. 이것은 뼈 성장을 국부적으로 제한할 수 있는 특성이다. 또, 현재 생물분해성 임플란트의 형성을 위해 일반적으로 사용되는 상기 생물분해성 폴리머는 가격이 고가이므로 비용면에서 비효과적이다.
- <14> 따라서, 원하는 분해속도, 생체적합성 및 원하는 강도 및 유연성을 나타내는 생물분해성 금속 임플란트는 오랜 염원이었다.
- <15> 마그네슘(Mg)은 생리적 환경 하에서 종종 부식이라고 부르는 과정에서 분해되어 마그네슘 하이드록사이드 및 수소를 발생하는 금속 원소이다. 마그네슘은 또 비독성 원소로 알려져 있다. 인체에 대한 마그네슘의 추천되는 투여량은 400 mg/1일 이다. 이들 특성을 감안하면, 마그네슘은 생물분해성 금속 임플란트를 형성하기 위한 매력적인 원소로 고려된다.
- <16> 주로 마그네슘과 철의 합금으로 제작된 다양한 생물분해성 금속 임플란트가 본 기술분야에서 제안되었다.
- <17> 골접합술 분야에서 골절 고정용으로 마그네슘을 사용하는 발상은 1907년 람보테(Lambotte)에 의해 최초로 제안되었다. 람보테는 하지골의 골절 고정을 위해 금도금된 강철못과 마그네슘 플레이트를 사용하였다. 그러나, 마그네슘의 부식성으로 인해 마그네슘 플레이트는 8일 미만의 기간 내에 분해되었고, 피하에 유해한 비정상 수소 기체를 형성하였다.
- <18> 마그네슘의 부식 과정은 다음의 반응을 수반한다.
- <19>  $Mg_{(s)} + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$

- <20> 따라서, 용해된 마그네슘 1몰에 대해 수소 기체 1몰이 발생하고, 수소 발생 속도는 마그네슘 용해 속도에 전적으로 의존한다. 따라서, 마그네슘 부식의 반응속도론은 수소 발생 속도의 결정 인자이다. 인간 신체가 발생된 수소를 흡수하거나 배출하는 능력 및 따라서 대형 수소 기포의 피하 축적을 회피하는 능력은 한계가 있는 한편, 마그네슘을 주성분으로 하는 임플란트를 사용하는 것은 피하에 수소 기포가 비정상적으로 형성되는 원인이 될 수 있으므로 매우 바람직하지 않다. 생리적 환경 하에서의 마그네슘의 부식은 자발적이므로 수소 발생을 감소시키는 것은 마그네슘계 임플란트의 부식 속도를 감소시키는 것에 의해서만 달성될 수 있다. 이것은 다양한 처리에 의해 바람직하게는 합금원소를 통해 수행되는 것이 보통이다. 람보테의 선구적 연구는 다른 연구자들에 의해 계속되었다. 예를 들면, 버브리지(Verbrugge)[La Press Med, 1934, 23:260-5]는 1934년에 8%의 알루미늄(AI 또는 A)을 포함하는 마그네슘 합금을 사용하였다. 맥브라이드(McBride)는 95%의 마그네슘, 4.7%의 알루미늄 및 0.3%의 망간(Mn)[J Am Med. Assoc, 1938, 111(27):2464-7; Southern Medical Journal, 31(5), 508, 1938]을 포함하는 마그네슘 합금으로 구성되는 나사, 볼트 및 다우얼(dowels)의 사용을 제안하였다. 그러나, 이들 연구는 합금에 포함되는 알루미늄, 아연 및 중원소(heavy elements)의 존재 및 제작된 임플란트의 제어되지 않은 분해속도로 인해 실패로 끝났다.
- <21> 스트로가노프(Stroganov)에게 허여된 영국특허 GB1237035 및 미국특허에는 마그네슘계 생물분해성 임플란트인 0.4-4 %의 희토류 원소(RE 또는 E), 바람직하게는 네오디뮴(Nd) 및 이트륨(Y), 0.05-1.2 %의 카드뮴(Cd), 0.05-1.0 %의 칼슘(Ca) 또는 알루미늄, 0.05-0.5 %의 망간, 0.0-0.8 %의 은(Ag), 0.0-0.8 %의 지르코늄(Zr) 및 0.0-0.3 %의 규소(Si)가 포함되는 임플란트가 개시되어 있다.
- <22> 스트로가노프는 마그네슘계 임플란트는 인간의 신체에 국부적으로나 전체적으로 유해한 영향을 주지 않고 신체 내에 완전히 용해될 수 있다는 것을 보고하였다. 또, 그는 마그네슘 분해에 의한 수소의 발생은 신체의 흡수 능력에 부합하도록 제어되고, 48시간의 노출 중에 1 cm<sup>2</sup>의 면적의 금속 표면에 대해 최대 4.5 cm<sup>3</sup>의 체적의 수소가 흡수되도록 제어될 수 있다는 것을 발견하였다. 이들 특허의 교시에 따르면, 마그네슘 생물분해성 임플란트는 약 6개월 내에 완전히 분해한다.
- <23> 프랭크 위트(Frank Witte)를 필두로 하는 일단의 연구자들은 뼈의 치료를 위한 마그네슘계 정형외과용 임플란트에 관한 수 많은 연구를 발표하였다[참조예, U.S. Patent Application having Publication No. 20040241036, Biomedicals (2005) 26, 3557; Biomedicals (2006) 27, 1013; Witte et al, "In Vivo degradation kinetics of magnesium implats", HasyLab annual report online edition, 2003, Edited by G. Flakenberg, U. Krell and J. R. Scheinder; and Witte et al. "Characterization of Degradable Magnesium Alloys as Orthopedic Implant Material by Synchrotron-Radiation-Based Microtomography", HasyLab annual report online edition, 2001, Edited by G. Flakenberg, U. Krell and J. R. Scheinder].
- <24> 이들 연구 중의 일부의 연구는 마그네슘 합금, 예를 들면 AZ31(약 3 %의 알루미늄 및 약 1 %의 아연을 포함), AZ91(약 9 %의 알루미늄 및 약 1 %의 아연을 포함), WE43(약 4 %의 이트륨 및 약 3 %의 희토류원소(Nd, Ce, Dy, 및 Lu)를 포함), LAE442(약 4 %의 리튬, 약 4 %의 알루미늄 및 약 2 %의 전술한 희토류원소)과 같은 마그네슘 합금, 및 0.2-2 %의 칼슘을 포함하는 마그네슘 합금의 기계적 특성 및 분해속도에 초점을 맞춘 것이다. 위 연구 결과, 예를 들면, AZ91은 6.9 mm/년의 속도로 분해되고, LAE442는 2.8 mm/년 그리고 0.4-2 %의 칼슘을 포함하는 마그네슘 합금 중 2.5-11.7 %는 72 시간 내에 분해되는 것이 밝혀졌다. 위트 및 그의 공동 연구자들은 자신들의 일부의 논문에서 알루미늄은 충분한 기계적 안정성의 달성 및 인비보 분해 과정에서 기체발생 현상을 방지하기 위해 필요하다고 결론을 내렸다.
- <25> 2005년 프랑스 몽펠리에(Montpellier)에서 개최된 제5차 유스펜 국제회의(5th Euspen International conference)에 발표된 다수의 발표문 중에서, 배치(Bach) 등은 MgZn<sub>2</sub>Mn<sub>2</sub>의 기계적 강도 및 부식 속도에 대해 얻은 데이터와 동일한 합금을 불화수소산(hydrofluoric acid)으로 처리한 합금의 부식 속도를 약 10배 정도 감소시키는 불화물 안정 코팅 표면을 형성한 동일한 합금의 데이터와 비교하여 설명하였다.
- <26> 동일 발표문에서, 프리드리히-빌헬름(Friedrich-Wilhelm) 등은 다양한 마그네슘 합금(예를 들면 AZ91 합금)으로 제작된 다공질 스펀지의 부식 특성에 대해 얻어진 데이터를 설명하였다. 이들 데이터는 다공질 합금은 비다공질 합금과 동일한 필요한 활성을 발휘하지 않고, 바람직하지 않게 빠른 속도로 분해된다는 것을 지적한다.
- <27> 또 동일 발표문에서, 위스(Wirth) 등은 MgCa<sub>0.8</sub>, LAE422, LACer442 및 WE43과 같은 다른 마그네슘 합금으로 제작된 분해성 뼈 임플란트를 토끼 경골 내에 사용하는 것을 설명하였다. LACer442를 제외한 이들 마그네슘 합금이 이식된 동물 내에서 기체의 축적은 관찰되지 않았다. 또한 위 연구 결과는 마그네슘 합금의 탄성계수 및 인장

항복강도는 스트레스 쉴딩(stress shielding)을 회피하는데 적합하다는 것과 임플란트의 표면에서 뼈의 치료 과정이 진행되는 것을 나타내는 칼슘 및 인이 관찰된다는 것을 보여주었다

- <28> 또 동일 발표문에서, 덴케나(Denkena) 등은 다양한 마그네슘 합금의 인비트로 분해 연구를 발표하였다. 여기서, 덴케나 등은 AZ91 합금은 국부적 분해를 나타내는데 비해 MgCa<sub>0.2-0.8</sub> 합금은 보다 균일한 분해 특성을 나타낸다고 보고하였다. 그럼에도 불구하고, 이들 합금 중에는 정형외과용 임플란트용의 원하는 부식 특성을 나타내는 것이 전혀 없다는 것이 결론이다.
- <29> 다른 연구 집단인 호블라인(Heublein) 및 공동연구자는 혈관 및 심혈관에 적용하기 위한 마그네슘계 임플란트(예, 스텐트)에 대해 수행한 다수의 연구를 발표하였다[참조예, Heart 89 (6), 651, 2003; Journal of Intrventional Cardiology, 17(6), 391, 2004; The British Journal of Cardiology Acut & Interventional Cardiology, 11( 3), 80 2004]. 여기서, 호블라인 등은 전술한 마그네슘 합금인 AE21로 제작된 4 mg의 스텐트의 돼지에 대한 실험이 성공적이었음을 설명하였다. 이들 스텐트는 3개월 후 완전 분해성을 나타내는 것이 밝혀졌다. 호블라인 등은 또 WE43 마그네슘 합금으로 제작된 마그네슘 스텐트를 이용한 미니돼지에 대한 예비적 심혈관 전임상 시험(preclinical trial) 및 인간의 무릎 하측의 동맥에 대한 임상 시험 뿐 아니라 임상적 심혈관 임플란트 시험으로부터 얻은 제한된 결과를 발표하였다.
- <30> 미국특허공개 US20040098108에는 90 % 이상의 마그네슘(Mg), 3.7-5.5 %의 이트륨(Y), 및 1.5-4.4 %의 희토류원소(바람직하게는 네오디뮴)으로 제작된 기관내 인공기관(특히, 스텐트)이 교시되어 있다. 미국특허공개 US20060058263 및 US20060052864에는 60-88 %의 마그네슘(Mg)으로 제작된 기관내 인공기관(특히, 스텐트)이 교시되어 있다. 이들 미국특허공개는 또 이들 임플란트의 기계적 일체성(mechanical integrity)은 1일 내지 90일의 기간 동안 지속되는 것을 교시하고 있다.
- <31> 미국특허 US6,287,332에는 이식이 가능한 생체재흡수성의 마그네슘 합금으로 제작된 혈관벽 지지체가 교시되어 있다. 미국특허공개 US20060052825에는 마그네슘 합금으로 제작된 외과용 임플란트가 교시되어 있다. 이들 마그네슘 합금은 바람직하게 알루미늄, 아연 및 철을 포함한다.
- <32> 미국특허 US6,854,172에는 스텐트와 같은 관형상의 임플란트의 제작에 특히 유용한 마그네슘 합금의 제조 공정이 교시되어 있다. 이 공정은 주조, 열처리 및 열기계적 가공처리(예, 압출)에 의해 핀(pin) 형상의 반제품을 제조하고, 이 반제품을 2개 이상의 부품으로 절단하고, 절단된 각 부품을 기계가공하여 관형상 임플란트를 얻는다.
- <33> 여기서, 스텐트의 용도로 제조된 마그네슘 합금의 생체적합성, 기계적 강도 및 분해성에 대한 필요 특성은 정형외과용 임플란트의 용도로 제조된 마그네슘 합금의 것과 다르다는 것에 주목해야 한다. 따라서, 예를 들면, 심혈관 스텐트의 마그네슘의 총질량은 약 4 mg인데 비해, 정형외과용 임플란트의 마그네슘의 총질량은 최대 수십 그램에 이를 수 있다. 또, 생물분해성 스텐트는 통상 3-6개월 내에 분해되도록 설계되는데 비해, 정형외과용 임플란트는 손상된 부위에서 뼈가 충분히 형성될 수 있도록 최대 1.5년까지의 긴 시간이 필요하다. 따라서, 정형외과용 임플란트에서 납, 베릴륨, 구리, 토륨, 알루미늄, 아연 및 니켈과 같은 일부는 마그네슘의 합금 원소로서 통상 이용되는 비생체적합성 원소의 사용을 피하는 것이 절대적으로 필요하다. 정형외과용 임플란트는 또 고압 및 마모 환경에서 사용할 수 있는 높은 기계적 강도를 구비해야 한다.
- <34> 미국특허 US6,767,506에는 최소 92 % 이상의 마그네슘, 2.7 내지 3.3 %의 네오디뮴, > 0 내지 2.6 %의 이트륨, 0.2 내지 0.8 %의 지르코늄, 0.2 내지 0.8 %의 아연, 0.03 내지 0.25 %의 칼슘, 및 < 0.00 내지 0.001 %의 베릴륨을 포함하는 고온내열 마그네슘 합금이 교시되어 있다. 이들 마그네슘 합금은 고온에서의 강도, 크립 저항(creep resistance) 및 내부식성의 향상된 조합을 나타낸다. 이들 특허에는 상기 마그네슘 합금의 의학적 사용이 교시되거나 제시되어 있지 않다.
- <35> 따라서, 종래기술은 다양한 마그네슘 합금에 대해 교시하고 있고, 이들 중 일부는 스텐트 및 정형외과용 임플란트와 같은 생물분해성 임플란트로서의 용도를 목적으로 하고 있으나, 이들 합금은 불충분한 생체적합성 및/또는 불충분한 성능(기계적 강도 및 부식 속도)을 특징으로 한다.
- <36> 따라서, 전술한 한계를 극복할 수 있는 정형외과용 및 기타 임플란트와 같은 의료기기의 제작에 적합한 새로운 마그네슘계 합금에 대한 요구가 광범위하게 인식되었고, 이와 같은 마그네슘 합금을 획득하는 것이 매우 유리할 것이다.
- <37> 다수의 연구는 전류가 뼈 형성 활성 및 그에 따른 뼈 형성 유도, 뼈 성장의 촉진 및 골다공증의 치료 및 예방에

유리한 역할을 한다는 것을 밝혀주었다. 관련 기술의 요약은 예를 들면 오이시(Oishi) 등의 논평 [Neurosurgery, 47(5), 1041, 2000]; 마리노(Marino)의 논평인 "직류 및 뼈의 성장(Direct Current and Bone Growth)", Painmaster™ 임상 데이터 문서인 [www.newcare.net/PDF/bonegrowth.pdf](http://www.newcare.net/PDF/bonegrowth.pdf)에서 찾아볼 수 있다. 블랙(Black) 등[Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 12 (1984) 323-327]도 인비트로 및 인비보에서 골형성의 자극에 미치는 직류 및 비직류 전류의 영향에 관한 연구를 교시하고 있다. 그러나, 이들 연구는 골다공증 뼈 및 기타 손상된 뼈에서의 뼈 성장을 촉진하는 마그네슘 합금의 역할을 제시하지 못했다.

**발명의 상세한 설명**

- <38> 발명의 요약
- <39> 본 발명자들은 다양한 치료 목적에 매우 유익하고 특히 정형외과용 임플란트로서 유익한 기계적 특성, 전기화학적 특성 및 분해속도 특성을 발휘하는 새로운 마그네슘계 조성물을 발명하였고, 성공적으로 실시하였다.
- <40> 따라서, 본 발명의 일 관점에 따르면, 최소 90 중량%의 마그네슘; 1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴; 0.1 중량% 내지 4 중량%의 이트륨; 0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및 0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 포함하고, 아연은 결여된 조성물이 제공된다.
- <41> 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 본 조성물은 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함한다.
- <42> 기술된 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하고, ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <43> 본 발명의 다른 관점에 따르면, 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하고, ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위이고, 아연이 결여된 조성물이 제공된다.
- <44> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 조성물은 ASTM G31-72에 따라 pH가 7.4, 온도가 37 °C인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.1 mcd 내지 약 1 mcd의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <45> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 조성물은 1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴; 0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨; 0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및 0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함한다.
- <46> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 조성물은 알루미늄이 결여되어 있다.
- <47> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 조성물은 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 네오디뮴을 포함한다.
- <48> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 칼슘을 포함한다.
- <49> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 이트륨을 포함한다.
- <50> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 지르코늄을 포함한다.
- <51> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 2.01 중량%의 네오디뮴; 0.60 중량%의 이트륨; 0.30 중량%의 지르코늄; 및 0.21 중량%의 칼슘을 포함한다.
- <52> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 2.01 중량%의 네오디뮴; 1.04 중량%의 이트륨; 0.31 중량%의 지르코늄; 및 0.22 중량%의 칼슘을 포함한다.
- <53> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 철, 구리, 니켈 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 최소 하나 이상의 증원소를 더 포함하고, 상기 최소 하나 이상의 증원소의 각각의 농도는 0.005 중량%를 초과하지 않는다.
- <54> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 0.004 중량%의 철; 0.001 중량%의 구리; 0.001 중량%의 니켈; 및 0.003 중량%의 규소를 포함한다.

- <55> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 충격치가 1.2 주울을 초과하는 것을 특징으로 한다.
- <56> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 충격치가 약 1.2 주울 내지 약 2 주울, 바람직하게는 약 1.3 주울 내지 약 1.8 주울의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <57> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 경도가 80 HRE를 초과하는 것을 특징으로 한다.
- <58> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 경도가 약 80 HRE 내지 약 90 HRE의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <59> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 최대인장강도가 200 MPa를 초과하는 것을 특징으로 한다.
- <60> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 인장항복강도가 150 MPa를 초과하고, 바람직하게는 약 150 MPa 내지 약 200 MPa의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <61> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 신장율이 15%를 초과하는 것을 특징으로 한다.
- <62> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 pH가 7.4인 인산완충 생리식염수 용액 내에 침지하여 측정된 수소 발생 속도가 3 ml/시간 보다 느린 것을 특징으로 한다.
- <63> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐클로라이드 용액 내에 침지했을 때 밀도가 약 5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 25  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 범위인 전류를 발생한다.
- <64> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물의 평균입경은 약 10 nm 내지 약 1,000  $\mu\text{m}$ 의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <65> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 모노리스 구조(monolithic structure)를 가진다.
- <66> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 각 조성물은 다공질 구조를 가진다.
- <67> 본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하고, 다공질 구조를 가지는 조성물이 제공된다.
- <68> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공질 조성물은 평균 기공 직경이 약 100 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <69> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 조성물은 그 조성물에 결합 및/또는 부착된 활성 물질을 구비한다.
- <70> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공성 조성물은 1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴; 0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨; 0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및 0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함한다.
- <71> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공성 조성물은 아연이 결합되어 있다.
- <72> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공성 조성물은 알루미늄이 결합되어 있다.
- <73> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공성 조성물은 철, 구리, 니켈 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 최소 하나 이상의 중원소를 더 포함하고, 상기 최소 하나 이상의 중원소의 각각의 농도는 0.005 중량%를 초과하지 않는다.
- <74> 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 코어 층 및 상기 코어 층의 적어도 일부의 상면에 가해진 적어도 하나의 코팅층을 포함하고, 상기 코어 층은 제1의 마그네슘계 조성물인 물질이 제공된다.
- <75> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 최소 90 중량% 이상의 마그네슘을 포함한다.

- <76> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 네오디뮴, 이트륨, 지르코늄 및 칼슘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 원소를 더 포함한다.
- <77> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 아연이 결합된 것을 특징으로 한다.
- <78> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 알루미늄이 결합된 것을 특징으로 한다.
- <79> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 철, 니켈, 구리 및 규소로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 중원소를 더 포함하고, 상기 각 적어도 하나의 중원소의 각각의 농도는 0.01 중량%를 초과하지 않는 것이 바람직하다.
- <80> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 모노리스 구조를 구비한다.
- <81> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 적어도 하나의 코팅 층은 다공질 조성물을 포함한다.
- <82> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공질 조성물은 다공질 폴리머 또는 다공질 세라믹을 포함한다.
- <83> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다공질 조성물은 다공질 마그네슘계 조성물이다.
- <84> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 적어도 하나의 코팅 층은 제2의 마그네슘계 조성물을 포함한다.
- <85> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 적어도 하나의 코팅 층의 부식 속도 및 상기 코어 층의 부식 속도는 서로 다르다.
- <86> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 물품은 상기 코어 층 및/또는 상기 적어도 하나의 코팅 층에 부착되거나 결합되는 적어도 하나의 활성 물질을 더 포함한다.
- <87> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 물품은 의료기기, 예를 들면, 이식이 가능한 의료기기이다.
- <88> 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 최소 90 중량% 이상의 마그네슘; 1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴; 0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨; 0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및 0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 포함하는 적어도 하나의 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기가 제공된다.
- <89> 상기 조성물은 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 것이 바람직하다.
- <90> 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 최소 95 중량%의 마그네슘을 포함하는 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기로서, 상기 조성물은 ASTM G31-72에 따라 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd의 범위인 것을 특징으로 하는 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기가 제공된다.
- <91> 상기 의료기기는 1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴; 0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨; 0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및 0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함하는 조성물을 포함하는 것이 바람직하다.
- <92> 상기 의료기기에 포함되는 조성물은 전술한 바와 같은 조성(원소 및 원소의 양) 및 특성을 특징으로 하는 것이 바람직하다.
- <93> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 의료기기는 이 의료기기에 부착되거나 결합되는 적어도 하나의 활성 물질을 구비한다.
- <94> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 의료기기는 상기 마그네슘계 조성물의 적어도 일부에 가해지는 적어도 하나의 추가의 조성물을 더 포함한다.
- <95> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 의료기기는 상기 마그네슘계 조성물의 적어

도 일부에 가해지는 상기 마그네슘계 조성물을 구비하는 적어도 하나의 추가의 조성물을 더 포함한다.

- <96> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 의료기기는 이식이 가능한 의료기기로서, 예를 들면, 플레이트(plate), 메시(mesh), 나사, 스테이플(staple), 핀,택(tack), 로드, 봉합선 앵커(suture anchor), 문합 클립(anastomosis clip) 또는 문합 플러그(anastomosis plug), 치과 임플란트 또는 치과 기기, 대동맥류 그래프트 기기(aortic aneurysm graft device), 방실단락(atrioventricular shunt), 심장판막, 뼈 골절 치료기기, 뼈 치환기기, 관절 치환기기, 조직 재생기기, 혈액투석 그래프트, 동맥관내 카테터, 정맥관내 카테터, 니들(needle), 혈관 스텐트, 기관 스텐트, 식도 스텐트, 요도 스텐트, 직장 스텐트, 스텐트 그래프트(stent graft), 합성 혈관 그래프트, 튜브, 혈관 동맥류 폐쇄기(vascular aneurysm occluder), 혈관 클립, 혈관 인공 필터, 혈관초(vascular sheath), 정맥 판막, 외과 임플란트 및 와이어와 같은 의료기기이다. 그러나, 이들 의료기기에 한정되지 않는다.
- <97> 상기 의료기기는 이식이 가능한 정형외과용 의료기기로서, 플레이트, 메시, 나사, 핀, 택, 로드, 뼈 골절 치료기기, 뼈 치환기기, 및 관절 치환기이다. 그러나, 이들 의료기기에 한정되지 않는다.
- <98> 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 최소 60 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 혼합물을 주조하여 마그네슘을 포함하는 주물을 얻는 단계; 및 상기 마그네슘을 함유하는 주물에 적어도 하나의 압출 처리 및 적어도 하나의 예열 처리를 포함하는 다단 압출 공정을 실시하여 상기 마그네슘계 조성물을 얻는 단계를 포함하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법이 제공된다.
- <99> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 다단 압출 공정은 상기 주물에 제1의 압출을 실시하여 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 얻는 단계; 상기 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 제1의 온도로 예열하는 단계; 및 상기 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물에 제2의 압출을 실시하여 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 얻는 단계를 포함한다.
- <100> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제2의 압출 후 상기 다단 압출 공정은, 상기 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물을 제2의 온도로 예열하는 단계; 및 상기 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물에 제2의 압출을 실시하는 단계를 더 포함한다.
- <101> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제조 방법은 주조 후 주물에 균질화 공정을 가하는 단계를 더 포함한다.
- <102> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제조 방법은 다단 압출 공정 후 상기 조성물에 응력제거처리를 가하는 단계를 더 포함한다.
- <103> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 제조 방법은 상기 조성물의 응력제거처리 후 상기 조성물에 표면처리를 가하는 단계를 더 포함한다. 상기 표면처리는 예를 들면 화성 처리(conversion treatment) 및 양극 처리(anodizing treatment)가 될 수 있다.
- <104> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 마그네슘계 조성물은 최소 90 중량% 이상의 마그네슘을 포함한다.
- <105> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 마그네슘계 조성물은 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함한다.
- <106> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시예의 추가의 특징에 따르면, 상기 마그네슘계 조성물은 네오디뮴, 이트륨, 지르코늄 및 칼슘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 원소를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- <107> 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 손상된 뼈를 가지는 대상체의 골형성을 촉진하는 방법으로서, 상기 손상된 뼈의 인접부에 상기 조성물을 배치하는 단계를 포함하는 손상된 뼈를 가지는 대상체의 골형성을 촉진하는 방법, 전술한 물품 또는 의료기기가 제공된다.
- <108> 본 발명은 본 기술분야에 공지된 마그네슘계 조성물에 비해 매우 우수한 마그네슘계 조성물, 이 조성물로 제작되는 물품 및 의료기기를 제공함으로써 종래기술의 구성의 단점을 성공적으로 극복한다.
- <109> 본 명세서에 사용된 모든 기술용어 및 과학용어는 다른 정의가 없으면 본 발명이 속하는 기술분야의 통상 전문가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. %는 다른 설명이 없는 한 모두 중량%이다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 이용될 수도 있으나, 후술되는 방법 및 물질이 적합하다. 불일치의 경우, 다수의 정의를 포함하는 본 명세서가 우선한다. 또, 물질들,

방법들, 및 실시예들은 설명을 위한 것일 뿐이며, 이들이 본 발명을 제한하지 않는다.

- <110> 본 명세서에서 사용된 "약(about)"이라는 용어는  $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- <111> 포함하는(comprising)"이라는 용어는 최종 결과에 영향을 주지 않는 기타의 단계들 및 성분이 첨가될 수 있음을 의미하는 것이다. 이 용어는 "구성되는(consisting of)" 및 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"이라는 어구를 포함한다.
- <112> 본질적으로 구성되는"이라는 어구는 상기 조성 또는 방법이 추가의 성분 및/또는 단계들을 포함할 수 있는 것을 의미한다. 그러나, 상기 추가의 성분 및/또는 단계들이 청구된 조성 또는 방법의 기본적인이고 새로운 특성을 실질적으로 변경하지 않는 경우에만 포함할 수 있다.
- <113> 본 명세서에 사용되는 단수형 "하나(a)", "하나(an)", 및 "그(the)"는 문맥에 명확하게 복수형을 배제하는 것이 표시되어 있지 않으면 복수형을 포함한다. 예를 들면, "하나의 화합물(a compound)" 또는 "적어도 하나의 화합물(at least one compound)"은 복수의 화합물 및 그 혼합물을 포함할 수 있다.
- <114> 본 명세서를 통해, 본 발명의 다양한 관점이 범위의 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편리함과 간편함을 위한 것일 뿐, 이것이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 부분 범위 및 범위 내의 개개의 수치를 구체적으로 모두 기재하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들면, 1-6의 범위의 기재는 1-3, 1-4, 1-5, 2-4, 2-6, 3-6 등과 같은 부분범위 뿐 아니라 그 범위 내의 개개의 수, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6을 구체적으로 기재한 것으로 간주되어야 한다.
- <115> 본 명세서에서 수치 범위가 표시되는 경우, 이것은 표시된 범위 내의 임의의 인용된 수(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 본 명세서에서 첫 번째에 표시된 수와 두 번째에 표시된 수 "사이의 범위(ranging/ranges between)"라는 어구 및 첫 번째에 표시된 수로부터 두 번째에 표시된 수"까지의 범위(ranging/ranges from)"라는 어구는 상호 교환적으로 사용되는 어구로서, 첫 번째와 두 번째에 표시된 수 및 이들 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하는 것을 의미한다.
- <116> "방법(method)" 또는 "공정(process)"은 공지된 방법(manners), 수단, 기법 및 수순 또는 이들 공지된 것으로부터 용이하게 개발되는 방법, 수단, 기법 및 수순을 포함하는 주어진 과제를 완수하기 위한 방법, 수단, 기법 및 수순을 의미한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.
- <117> 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 예시에 대해 설명한다. 도면의 구체적 내용은 본 발명의 바람직한 실시예를 설명하는 것으로서, 본 발명의 가장 유용한 것으로 생각되는 것 및 본 발명의 원리 및 개념을 용이하게 이해시킬 수 있는 것으로 생각되는 것을 제공한 것이다. 따라서, 도면에는 본 발명의 기본적인 이해에 필요한 정도의 구조가 도시되어 있다. 본 기술분야의 전문가가 도면을 참조한 발명의 설명을 통해 본 발명의 다수의 형태를 구현할 수 있을 것이다.

**실시예**

- <129> 바람직한 실시예의 설명
- <130> 본 발명은 정형외과용 임플란트와 같은 이식이 가능한 의료기기의 제조를 위해 사용될 수 있는 새로운 마그네슘계 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 실시예의 조성은 의료용으로 사용하기에 매우 적합한 생체적합성, 기계적 특성 및 분해속도를 특징으로 하는 모노리스, 다공질 및/또는 다층 구조를 구성하는데 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 상기 마그네슘계 조성물을 포함하는 물품, 특히 의료기기 및 이들 마그네슘계 조성물의 제조 공정에 관한 것이다.
- <131> 본 발명에 따른 상기 조성물, 물품, 의료기기 및 공정의 원리 및 작용은 도면 및 첨부하는 설명을 참조함으로써 더욱 용이하게 이해될 수 있을 것이다.
- <132> 진술한 바와 같이, 종래의 다양한 생물분해성 금속 합금은 낮은 생체적합성 및/또는 높은 부식 속도가 단점으로서의 특징이다. 이것은 이들 합금을 이식이 가능한 의료기기와 같은 의료용으로 사용하는데 부적합하게 만든다.
- <133> 진술한 바와 같이, 생물분해성 금속 기기, 특히 정형외과용 임플란트의 주요 요건은 아연 및 알루미늄과 같은 독성 원소를 포함하지 않거나 많아도 비독성 양만큼 포함하고, 정형외과용 임플란트의 경우 의료용으로 적합한 12-24 개월의 임플란트의 생물분해속도(부식 속도)를 유지하는 것이다.

- <134> 원하는 특성을 나타내는 새로운 금속합금의 탐색 중에 본 발명자들은 조성물의 총중량의 90 중량%를 초과하는 농도, 바람직하게는 95 중량%를 초과하는 농도의 마그네슘을 포함하는 새로운 조성물을 설계하고 성공적으로 실시하였다. 이 조성물(compositions-of-matter)이라는 용어는 또한 본 명세서에서 마그네슘계 조성물(magnesium-based compositions-of-matter), 마그네슘 합금(magnesium alloys), 마그네슘 포함 조성물(magnesium-containing compositions), 마그네슘 포함 계(magnesium-containing systems) 또는 마그네슘계(magnesium-based systems)와 상호 교환적으로 사용된다.
- <135> 본 명세서에 기술된 조성물은 특히 정형외과용 임플란트로 적합한 생체적합성 및 분해속도를 나타내도록 설계되었다. 따라서 이들 조성물의 설계시 주요 고려사항은 다음과 같다.
- <136> 정형외과용 임플란트의 비교적 큰 질량으로 인해, 조성물을 구성하는 원소들은 조성물의 분해시 체내에 존재하는 유리된 각 원소의 1일 농도(daily concentration)가 허용되는 비독성 농도를 초과하지 않도록 세심하게 선택되어야 한다. 이 목적을 달성하기 위해, 조성물의 각 원소의 양(농도) 및 분해속도의 양자는 전체로서 고려되어야 한다.
- <137> 정형외과용 임플란트는 뼈의 치료 과정이 완료될 때까지 충전재(filler) 또는 지지물질(support material)로서의 역할을 하는 한편 체내에서 장기간 유지되어서는 안되므로 조성물의 분해속도는 임플란트가 허용 가능한 기간 내에 완전 분해되는 분해속도가 되도록 선택된다. 상기 기간은 일반적으로 예를 들면, 이식부위, 손상의 특성 및 치료대상의 개체의 다른 고려사항(예, 체중, 연령)에 따라 결정된다. 또, 상기 기간은 6개월 내지 24개월, 바람직하게는 6개월 내지 18개월, 더 바람직하게는 12개월 내지 18개월이다.
- <138> 정형외과용 임플란트는 손상된 뼈가 치료될 때까지 일시적 지지체로서의 역할을 목적으로 하므로 상기 임플란트는 뼈와 유사하게 상당한 압력 및 마모에 견딜 수 있어야 하고, 따라서 적절한 기계적 강도 및 유연성을 구비해야 한다.
- <139> 그럼에도 불구하고, 본 명세서에 기술된 조성물은 후술하는 바와 같이 다른 물품 및 기기의 제작에도 사용하는 것이 적합하다.
- <140> 일 실시예에서, 본 명세서에 기술된 각 조성물은 마그네슘 이외에 전술한 바와 같이 1.5 중량% 내지 5 중량%의 네오디뮴; 0.1 중량% 내지 3 중량%의 이트륨; 0.1 중량% 내지 1 중량%의 지르코늄; 및 0.1 중량% 내지 2 중량%의 칼슘을 더 포함한다.
- <141> 조성물을 구성하는 각 원소의 양은 원소의 비독성 범위 내에서 선택되어 적합한 생체적합성을 갖춘 조성을 제공하도록 한다. 또, 이들 원소 및 그 농도는 원하는 금속 특성, 기계적 특성 및 분해속도 특성을 갖춘 조성물을 제공하도록 선택된다. 일 실시예에서, 각 원소의 양은 이들 원소가 마그네슘의 분해와 동시에 분해되도록 선택된다.
- <142> 따라서, 예를 들면, 주요 합금 원소는 이트륨 및 네오디뮴이다. 이들 원소는 합금에 적절한 기계적 강도 및 내부식성을 부여한다. 칼슘은 합금의 주조 중에 산화를 방지하기 위해 소량 사용되고, 지르코늄은 입자 미세화제의 역할을 하고 합금의 기계적 특성을 향상한다.
- <143> 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물 내의 네오디뮴의 양은 조성물의 총 중량의 1.5 중량% 내지 4 중량%, 더 바람직하게는 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 범위이다.
- <144> 다른 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물의 칼슘의 양은 조성물의 총 중량의 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 범위이다.
- <145> 다른 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물의 이트륨의 양은 조성물의 총 중량의 0.1 중량% 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 범위이다.
- <146> 다른 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물의 지르코늄의 양은 조성물의 총 중량의 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 범위이다.
- <147> 본 명세서에 기술된 마그네슘계 조성물의 대표예는 마그네슘 이외에 2.01 중량%의 네오디뮴; 0.60 중량%의 이트륨; 0.30 중량%의 지르코늄; 및 0.21 중량%의 칼슘을 포함한다.
- <148> 본 명세서에 기술된 마그네슘계 조성물의 다른 대표예는 마그네슘 이외에 2.01 중량%의 네오디뮴; 1.04 중량%의 이트륨; 0.31 중량%의 지르코늄; 및 0.22 중량%의 칼슘을 포함한다.

- <149> 본 명세서에 기술된 각 조성물은 마그네슘 추출 공정의 통상적인 잔류 성분인 하나 이상의 중원소를 더 포함하는 것이 바람직하다. 중원소의 예는 철, 구리, 니켈 또는 규소를 포함한다. 이들 원소는 합금의 내부식성에 중대한 영향(10배 이상의 내부식성 변화)을 주므로, 조성물의 원하는 내부식성을 얻기 위해 이들 중원소의 농도는 가능한 최저농도에 유지하는 것이 바람직하다. 따라서, 이들 각 중원소의 농도는 ppm 수준 내이고, 조성물의 총 중량의 0.005 중량%를 초과하지 않는 것이 바람직하다.
- <150> 하나의 대표예에서, 본 명세서에 기술된 각 조성물은 0.004 중량%의 철; 0.001 중량%의 구리; 0.001 중량%의 니켈; 및 0.003 중량%의 규소를 포함한다.
- <151> 체내에 존재하는 유리 원소의 1일 농도가 허용이 가능한 비독성 농도를 초과하지 않도록 조성물이 설계되는 조건 하에서, 본 명세서에 기술된 조성물 내에 포함될 수 있는 추가 원소는 스트론튬(최대 3 중량%), 망간(최대 1 중량%), 은(최대 1중량%)이다.
- <152> 본 명세서에 기술된 조성물은 많은 의료분야, 특히 정형외과용 임플란트에 매우 적합한 분해속도가 장점으로서의 특징이다.
- <153> 본 명세서에 기술된 조성물의 부식속도는 통상 국제표준에 따라 시험 및 측정되었다.
- <154> 국제표준은 예를 들면 부식 및 부식시험에 관한 표준용어를 서술하는 ASTM G15-93; 정전위(potentiostatic) 및 동정전위(potentiodynamic) 양극분극 측정을 수행하기 위한 가이드라인을 제공하는 ASTM G5-94; 부식시험 시 전기화학 측정에 적용할 수 있는 기법을 서술하는 ASTM G3-89;
- <155> 갈리(Ghali) 등의 시험법("Testing of General and Localized Corrosion of Magnesium alloys: A critical Review", ASM international, 2004); 의료기기의 생물학적 평가, 금속 및 합금의 분해 생성물의 동정 및 적격 시험인 ISO10993-15; 및 실험실의 금속부식시험의 표준인 ASTM G31-72를 포함한다.
- <156> ASTM G31-72는 실험실 침지 부식 시험, 특히 질량 손실 시험의 허용되는 시험과정, 및 시험에 영향을 주는 인자를 기술하는 표준 실무이다. 시험에 영향을 주는 인자는 시편의 제조, 기기, 시험 조건, 시편 세척방법, 결과의 평가, 및 부식속도의 계산 및 보고(참조, www.astm.org)를 포함한다.
- <157> 따라서, 다른 실시예에서, 이 실시예에 따른 조성물은 ASTM G31-72에 따라 37 °C 온도의 0.9 %의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지하여 수행된 침지시험에 의해 측정되는 부식속도가 약 0.5 mcd 내지 약 1.5 mcd (mcd = mg/cm<sup>2</sup>/일)의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <158> 따라서, 약 7g의 중량 및 35 cm<sup>2</sup>의 표면적을 가지는 의료기기(예, 정형외과용 임플란트)를 고려하면, 이 의료기기의 완전 분해는 8개월 내지 47개월의 기간 내에 발생할 것이다.
- <159> 바람직한 실시예에서, 본 실시예에 따른 조성물은 전술한 침지시험에 의해 측정된 부식속도가 약 0.8 mcd 내지 약 1.2 mcd의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <160> 다른 바람직한 실시예에서, 본 실시예에 따른 조성물은 전술한 침지시험에 의해 후술되는 바와 같이 pH가 7.4, 온도가 37 °C인 인산완충 생리식염수 용액(PBS) 내에 침지하여 측정된 부식 속도가 약 0.1 mcd 내지 약 1 mcd의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <161> 본 명세서에 기술된 중량이 14g이고, 표면적이 33 cm<sup>2</sup>로서 BMG 350 및 BMG 351이라고 칭하는 조성물의 대표예는 전술한 침지시험에 의해 측정된 부식속도가 각각 1.02 mcd 및 0.83 mcd의 부식속도를 가지는 것으로 밝혀졌다(참조, 실시예 2, 표 4). 이들 부식속도 값은 각각 약 13.7개월 및 16.7개월의 분해기간에 대응하는 것으로서, 이것은 전술한 바와 같이 정형외과용 임플란트와 같은 의료기기로서 매우 바람직한 기간이다.
- <162> 이들 조성물은 또 실험용 쥐에서 수행한 인비보 분석에서 약 0.1-0.2 mcd의 부식속도를 나타내는 것이 밝혀졌다.
- <163> 대안으로서 또는 바람직하게 추가적으로, 상기 조성물은 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 1 시간 동안 침지하여 안정화하고 0.5 mV/초의 전위를 가하는 전기화학 시험에 의해 측정된 부식속도가 약 0.2 mcd 내지 약 0.4 mcd인 것을 특징으로 한다. 전기화학 시험 및 침지 시험과 전기화학 시험 사이의 상관관계에 대한 상세한 내용은 후술하는 실시예란의 실시예 2에 개시되어 있다.
- <164> 바람직한 실시예에서, 본 실시예에 따른 조성물은 전술한 전기화학 시험에 의해 측정된 부식속도가 약 0.3 mcd

내지 약 0.35 mcd의 범위인 것을 특징으로 한다.

- <165> 의료분야에 적용되는 마그네슘계를 이용한 정형외과용 임플란트의 분해속도(부식속도)에 관하여 앞에서 논의된 필요 파라미터 이외에 수소의 발생도 고려되어야 한다. 전술한 바와 같이, 마그네슘의 분해는 수소가 방출되는 공정을 수반하므로, 부식속도는 수소형성속도와 양립할 수 있는 속도이고, 다량의 수소기포가 피하에 축적되지 않는 것이 매우 바람직하다.
- <166> 후술하는 실시예란(실시에 7 참조)에서 입증되는 바와 같이, 본 실시예에 따른 예시적인 마그네슘계의 수소 발생 속도가 측정되고, 이 측정된 속도는 인간의 수소 흡수 능력을 계산하기 위해 구성된 모델에서 얻은 데이터와 비교되었다. 얻어진 결과는 마그네슘 포함 조성물의 수소 발생 속도는 인간의 수소 흡수 능력에 훨씬 못 미친다는 것을 명확하게 보여주었다.
- <167> 따라서, 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물의 수소 발생 속도는 7.4의 pH를 가지는 PBS(phosphate buffered saline) 용액 내의 침지시 3 ml/시간 미만, 바람직하게는 2 ml/시간 미만, 더 바람직하게는 1.65 ml/시간 미만, 더 바람직하게는 1.2 ml/시간 미만인 것을 특징으로 한다. 바람직한 일 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물은 수소 발생 속도가 0.2 ml/시간 내지 1.5 ml/시간인 것을 특징으로 한다.
- <168> 전술한 바와 같이, 본 명세서에 기술된 조성물의 부식속도는 합금을 구성하는 다양한 성분의 양을 조합함으로써 요구되는 바와 같이 제어될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 현재 알려져 있는 마그네슘 합금 중에서 본 명세서에 기술된 조성물의 대표예에서 얻어지는 것과 같은 비교적 낮은 부식속도(비교적 높은 내부식성)를 나타내는 합금은 전혀 없다는 것에 주목해야 한다.
- <169> 본 명세서에 기술된 조성물의 추가의 장점은 이들 조성물이 의료분야에 사용하는데 매우 적합하도록 만드는 기계적 특성을 특징으로 하는 것이다.
- <170> 따라서, 본 실시예에 따른 조성물은 충격치가 1.2 주울(Joule)인 것이 바람직하고, 그리고 예를 들면 약 1.2 주울 내지 약 2 주울의 범위, 더 바람직하게는 약 1.3 주울 내지 약 1.8 주울의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <171> 본 명세서에서 사용된 "충격치(impact)"라는 용어는 응력 집중부(stress concentrator) 또는 노치가 존재할 때 재료의 에너지 흡수 능력을 나타낸다. 충격치는 통상 샤르피 V-노치(Charpy V-Notch), 동적 파열(dynamic tear), 드랍-웨이트(drop-weight) 및 드랍-웨이트 파열 시험(drop-weight tear tests)에 의해 측정된다. 본 명세서에서는 스윙 운동하는 진자로부터의 충격에 대한 재료의 저항력을 측정하는 노치 이조드 충격(Notched Izod Impact) 시험에 의해 충격치가 표현되었다.
- <172> 또 본 실시예에 따른 조성물은 80 HRE를 초과하는 경도, 및 예를 들면 약 80 HRE 내지 약 90 HRE의 범위의 경도를 특징으로 하는 것이 바람직하다.
- <173> 본 명세서에서 사용되는 "경도(hardness)"라는 용어는 고체 재료의 영구 변형에 대한 저항성을 나타낸다. 경도는 상대척도(relative scale)를 이용하여 측정된다. 본 명세서에서 사용된 HRE라는 용어는 100 Kg의 힘 부하를 가지는 1/8" 볼 피니트레이터(Ball Penetrator)를 이용한 로크웰 경도 E 척도(Rockwell Hardness E Scale)를 의미한다.
- <174> 또, 본 발명에 따른 조성물은 최대 인장 강도가 200 MPa, 그리고 예를 들면 약 200 MPa 내지 약 250 MPa 범위인 것을 특징으로 하는 것이 바람직하다.
- <175> 또, 본 발명에 따른 조성물은 인장 항복 강도가 150 MPa, 그리고 예를 들면 약 150 MPa 내지 약 200 MPa 범위인 것을 특징으로 하는 것이 바람직하다.
- <176> 본 명세서에서 사용되는 "인장 항복 강도(tensile yield strength)"라는 용어는 재료가 항복점에 도달하기 전에 받을 수 있는 최대 인장 응력의 양을 나타낸다. 인장 강도는 응력-변형 곡선(stress-strain curve)으로부터 실험적으로 측정될 수 있고, 단위 면적당 힘의 단위로서 표현된다(예, N/m<sup>2</sup> 또는 Pa).
- <177> 본 명세서에서 사용되는 "최대 인장 강도(ultimate tensile strength)"라는 용어는 재료가 항복점 이후에 받을 수 있는 최대 인장 응력의 양을 나타내는 것이고, 여기서 합금은 최대 인장 강도점까지 변형강화된다. 재료가 상기 최대 인장 강도 점에서 부하가 제거되면, 응력-변형 곡선은 원점과 항복점 사이의 곡선 부분에 평행하다. 다시 부하가 가해지면 응력-변형 곡선은 새로운 항복 강도가 되는 최대 강도까지 부하 제거 곡선을 따르게 된다. 이 최대 인장 강도는 응력-변형 곡선으로부터 실험적으로 결정될 수 있고, 전술한 바와 같이 단위 면적

당 힘의 단위로 표시된다.

- <178> 또 본 실시예에 따른 조성물은 신장율(elongation value)이 15%, 더 바람직하게는 약 15% 내지 20%의 범위인 것을 특징으로 하는 것이 바람직하다.
- <179> 본 명세서에서 사용되는 "신장율(elongation)"이라는 용어는 일반적으로 재료(본 명세서에서는 합금)의 전성의 지표로서 사용되고, 인장시험시 인장에 의해 파단에 이른 시편의 영구 신장 변형을 나타낸다. 신장율은 통상 원래의 길이의 백분율로서 표시된다.
- <180> 이들 신장율은 본 명세서에 기술된 조성이 의료용, 특히 정형외과용 임플란트로 사용되기에 매우 적합한 기계적 강도 및 유연성이 특징이라는 것을 명확하게 나타낸다.
- <181> 후술하는 실시예란에서 입증되는 바와 같이, 본 명세서에 기술된 조성물은 조성물의 분해 과정 중에 "전류 발생 효과(current producing effect)"를 가지는 유익한 특징을 가진다. 측정 결과, 이들 조성물은 온도가 37 °C인 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지했을 때 밀도가 약 5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 25  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 범위인 전류를 발생하는 것이 밝혀졌다. 측정 결과, 이들 조성물은 온도가 37 °C인 PBS(pH = 7.4) 내에 침지했을 때 밀도가 약 18  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 60  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 범위인 전류를 발생하는 것이 밝혀졌다.
- <182> 전술한 바와 같이 그리고 후에 상술되는 바와 같이, 상기 전류 밀도는 손상된 뼈의 부위 또는 그 인접부에서 발생하는 경우 뼈의 세포 성장을 촉진한다. 따라서, 예를 들면, 정형외과용 기기로서 사용되는 경우, 본 명세서에 기술된 조성물은 지지용 기질(supporting matrix)로서 뿐 아니라 뼈의 치료 과정을 가속시키는 뼈 성장 촉진 기질로서의 역할도 할 수 있다. 또, 이들 조성물은 예를 들면 골다공증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- <183> 본 명세서 기술된 조성물의 전술한 제조공정에 의존하여 상기 조성물은 다양한 미세구조를 가지도록 설계될 수 있다.
- <184> 따라서, 예를 들면, 통상적인 주조/단조에 의해 제조된 합금의 평균 입경은 약 10 마이크로미터 내지 약 300 마이크로미터의 범위가 된다. 급냉 응고에 의해 제조된 합금의 평균 입경은 최대 5 마이크로미터이다. 또 평균 입경이 최대 약 100 nm인 나노 치수의 입자도 얻을 수 있다. 본 명세서에 기술된 조성물의 기계적 특성은 합금 내의 평균 입경에 의존하고, 통상 입자의 크기가 감소되면 기계적 특성은 향상된다.
- <185> 따라서, 본 명세서에 기술된 조성물은 평균 입경이 약 10 nm 내지 약 1,000 nm의 범위, 바람직하게는 약 10 nm 내지 약 100 nm의 범위, 더 바람직하게는 약 50 nm 내지 약 50 nm의 범위인 것을 특징으로 한다.
- <186> 본 명세서에서 사용되는 "입자(grain)"라는 용어는 트윈 영역(twinned regions) 및 아결정(subgrains)을 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 원자들은 규칙적인 패턴으로 배열되는 다결정 금속 또는 합금 내의 개개의 입자(particle)를 나타낸다.
- <187> 또 제종 과정에 의존하여 본 명세서에 기술된 조성물은 모노리스 구조(monolithic structure) 또는 다공질 구조를 가질 수 있다.
- <188> 본 명세서에서 사용되는 "모노리스 구조(monolithic structure)"라는 용어는 연속적인 일체의 고체 구조를 나타낸다. 모노리스 구조는 통상 비교적 높은 체적밀도(bulk density) 및 기계적 특성(경도, 충격강도, 인장강도 및 신장강도)을 특징으로 한다.
- <189> 본 명세서에서 사용되는 "다공질(porous)"이라는 용어는 발포체, 스펀지형 고체 물질 또는 내부에 매립된 불규칙하게 분산된 기포를 가지는 고체물질과 같은 고체 물질을 나타낸다. 다공질 물질은 모노리스 구조에 비해 표면적 및 유체 흡수성이 큰 것이 장점으로서의 특징이다.
- <190> 따라서, 다른 실시예에서, 조성물은 다공질 구조를 가진다.
- <191> 다공질 구조는 조성물의 기공 내에 결합할 수 있고, 이 물질은 조성물에 추가의 효과를 부여할 수 있다. 상기 물질은 예를 들면 후술되는 바와 같은 생물학적 활성 물질 및/또는 조성물의 특성(예, 생체적합성, 분해속도 및/또는 기계적 특성)을 향상시키는 첨가제일 수 있다. 상기 물질은 대안으로서 또는 추가적으로 조성물에 침착되거나 다공질 표면에 부착될 수 있다.
- <192> 다공질 구조의 다공도 및 기공의 크기 분포는 다공질 조성물의 제조시 제어될 수 있고, 필요에 따라 결합되는 물질의 구조적 특징 및/또는 생물학적 특징에 따라 설계되는 것이 바람직하다.

- <193> 일반적으로, 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면 다공질 구조의 기공의 평균 직경은 1 마이크로미터 내지 1,000 마이크로미터의 범위로 할 수 있다. 본 실시예에 따르면 다공질 구조 내의 기공의 평균 직경은 기공 내에 봉입되는 제제(agent)의 필요한 도입(loading) 특성 및 배출(release) 특성을 달성할 수 있도록 조절될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 봉입되는 제제가 소분자(예, 항생제와 같은 약물)인 경우, 바람직한 기공의 평균 직경은 약 1 마이크로미터 내지 약 100 마이크로미터이다. 봉입되는 제제가 세포를 포함하는 경우, 기공의 평균 직경이 100 마이크로미터 이상인 대형의 기공이 바람직하다.
- <194> 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 다공질 조성물은 약 100 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터의 범위의 평균 기공 직경을 특징으로 한다.
- <195> 본 실시예에 따른 다공질 조성물은 최소 95 중량% 이상의 마그네슘을 포함한다. 본 명세서에 기술된 다공질 조성을 구성하는 다른 원소들은 전술한 바와 같은 것들이 바람직하다.
- <196> 본 명세서에 기술된 각 조성물은 아연이 결여된 것이 추가의 장점으로서의 특징이다.
- <197> 본 명세서에서 원소에 대해 사용되는 "결여되다(devoid of)"라는 용어는 조성물 내의 이 원소의 농도가 10 ppm 미만, 바람직하게는 5 ppm 미만, 더욱 바람직하게는 1 ppm 미만, 더욱 바람직하게는 0.1 ppm 미만, 가장 바람직하게는 0 ppm인 것을 의미한다.
- <198> 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물은 또 알루미늄이 결여된다. 본 기술분야에 주지된 바와 같이, 대부분의 상용 마그네슘 합금은 실질적인 양(예, 100 ppm을 초과하는 양)의 아연 및 알루미늄을 포함하고 있다. 이들 마그네슘 합금은 의료용의 마그네슘계 조성물을 구성하기 위한 출발 물질로서 사용되는 경우가 많다. 아연 및 알루미늄의 바람직하지 않은 독성으로 인해, 특히 정형외과용 임플란트와 같은 임플란트의 질량이 상당하고 비교적 장기간의 분해시간이 필요한 분야에의 사용시 상기 조성물은 부적합한 생체적합성을 가지는 것으로 생각된다.
- <199> 따라서, 아연 및/또는 알루미늄이 결여된 마그네슘계 조성물이 크게 유리하다는 것은 본 명세서에 기술된 조성물은 2층 이상의 층이 예를 들면 코어/코팅 구조로서 구축되고, 이들 2층 이상의 층 중에서 적어도 하나의 층은 본 명세서에 기술된 마그네슘계 조성물인 다층 물질(multi-layered articles)의 형성을 위해 이용될 수 있다.
- <200> 따라서, 본 발명의 다른 관점에 따르면, 하나의 코어 층 및 이 코어 층의 적어도 일부의 상면에 적용되는 적어도 하나의 코팅 층을 포함하는 물질이 제공된다.
- <201> 따라서, 본 발명의 이들 실시예에 따르면, 물질은 코어 층과 이 코어층 상에 가해지는 코팅 층, 또는 코어 층의 상이한 부분에 각각 가해지는 2개 이상의 코팅 층으로 구성되는 이중층 물질일 수 있다. 또는, 상기 물질은 하나의 코어 층 및 2 층 이상(예를 들면, 3, 4, 5층 등)의 코팅 층이 코어 층 상에 순차적으로 가해진 다수층의 물질일 수 있다.
- <202> 본 명세서에 기술된 물질의 코어 층은 마그네슘계 조성물로서, 본 명세서에서 이것을 제1의 마그네슘계 조성물이라 부른다.
- <203> 제1의 마그네슘계 조성물은, 조성물에 대해 전술한 바와 같이, 최소 90 중량% 이상의 마그네슘을 포함하고, 네오디뮴, 이트륨, 지르코늄 및/또는 칼슘을 더 포함하는 것이 바람직하다.
- <204> 제1의 마그네슘계 조성물은 전술한 바와 같이 철, 니켈, 구리 및 규소와 같은 하나 이상의 증원소를 더 포함한다.
- <205> 상기 제1의 마그네슘계 조성물은 상에 가해지는 하나 이상의 각 코팅 층은 최종 물질의 원하는 특징에 따라 선택되거나 설계될 수 있다. 상기 코팅 층은 생체적합성 물질로 제작되는 것이 바람직하다.
- <206> 따라서, 예를 들면, 일 실시예에서, 제1의 마그네슘계 조성물은 모노리스 구조를 구비하고, 코팅 층은 다공질 조성물을 포함한다. 이러한 물질은 다공질 층 내에 하나의 활성 물질이나 각각 상이한 층에 결합되는 다수의 상이한 활성 물질을 결합하는데 이용될 수 있다. 따라서, 이러한 물질은 모노리스 구조에 의해 기인되는 기계적 특성 및 다공질 코팅 층(들)에 의해 기인되는 활성 물질의 방출 능력을 특징으로 한다.
- <207> 상기 코팅 층을 구성하는 다공질 조성물은 예를 들면 다공질 폴리머 및/또는 다공질 세라믹으로 구성될 수 있다. 대표적 실시예는 폴리이미드, 히드록시아파타이트(hydroxyapatite), 젤라틴, 폴리아크릴레이트, 폴리글리콜산, 폴리락티드, 등을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다. 상기 코팅은 제이. 이. 그레이(J.E. Gray)의 논문("Protective coatings on magnesium and its alloys - a critical review", Journal of alloys

and compounds 336 (2002), pp. 88-113)에 기재된 방법과 같은 다양한 방법에 의해 적용될 수 있고, 물품에 생체적합성을 부여하기 위해 및/또는 물품의 부식 분해 속도를 조절하기 위해 사용될 수 있다. 라서, 예를 들면, 상기 물품이 이식이 가능한 기기의 일부이거나 그 일부를 형성하는 경우, 상기 코팅 층은 적어도 이식 시 및 재흡수될 때까지 물품에 개선된 생체적합성을 제공하기 위해 선택될 수 있다. 상기 코팅 층은 또 적어도 이식 후 제1의 기간 중에 물품의 부식 속도를 감소시키도록 선택될 수 있다.

- <208> 바람직한 실시예에서, 다공질 조성물은 전술한 바와 같이 다공질 마그네슘계 조성물인 것이 바람직하고, 본 명세서에서 이것은 제2의 마그네슘계 조성물이라고 부른다. 상기 제2의 마그네슘계 조성물은 필요에 따라 그 조성물에 부착되거나 그 내부에 결합되는 활성 물질을 포함하는 것이 바람직하다.
- <209> 다른 실시예에서, 대안으로서 또는 추가적으로 상기 코어 층 및 코팅 층(들)은 정밀하게 제어되는 순서의 분해 속도를 제공하기 위해 코팅 층(들)의 부식 속도 및 코어 층의 부식 속도가 상이해 지도록 선택된다.
- <210> 이 실시예에 따르면, 각 코팅 층은 전술한 바와 같이 폴리머 물질 또는 세라믹 물질일 수 있고, 필요에 따라 본 명세서에서 제2, 제3, 제4 등의 마그네슘계 조성물이라고 부르는 하나 이상의 마그네슘계 조성물(제1의 마그네슘계 조성물과 상이한 마그네슘계 조성물)인 것이 바람직할 수 있다.
- <211> 일 실시예에서, 물품은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 상이한 부식 속도가 특징인 2개 이상의 마그네슘계 조성물을 포함한다. 앞에서 상술된 바와 같이, 상기 조성물의 부식 속도는 마그네슘 합금을 구성하는 성분을 선택하는 것에 의해, 예를 들면, 중원소의 함유량을 결정하는 것에 의해 제어될 수 있다.
- <212> 예시적인 물품에서, 코어 층은 전술한 바와 같이 제1의 마그네슘계 조성물을 포함하고, 여기서 철의 함량은 예를 들면 100-500 ppm이고, 코팅층은 본 명세서에 기술된 바와같이 제2의 마그네슘계 조성물을 포함하고, 여기서 철의 함량은 예를 들면 50 ppm이다. 생리적 조건 하에서, 코팅 층이 먼저 비교적 낮은 속도로 분해될 것이고, 코팅 층의 분해시 코어 층은 더욱 빠른 속도로 분해될 것이다. 이와 같은 제어된 분해속도는 뼈의 치료 과정에 적합하므로 물품이 정형외과용 임플란트로서 이용되는 경우에 매우 바람직하다.
- <213> 다른 조합의 다공질 또는 모노리스 마그네슘계 코어 층 및 다공질 또는 모노리스 코팅 층도 본 발명의 범위에 포함된다.
- <214> 전술한 바와 같이, 물품은 하나 이상의 활성 물질을 더 포함하는 것이 유리하다. 활성 물질은 물품의 원하는 특성 및 활성 물질의 원하는 방출 속도에 의존하여 코어 층 및/또는 코팅 층의 각각에 부착되거나 결합될 수 있다.
- <215> 전술한 바와 같이, 본 명세서에 기술된 조성물 및 물품은 각각 의료기기, 특히 이식이 가능한 의료기기를 형성하기 위해 유리하게 이용될 수 있다.
- <216> 따라서, 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 본 명세서에 기술된 하나 이상의 마그네슘계 조성물을 포함하는 의료기기가 제공된다.
- <217> 의료기기는 단일의 마그네슘계 조성물을 포함하거나, 전술한 물품에 대해 기술된 다중층 구조를 가질 수 있다.
- <218> 본 명세서에 기술된 상기 조성물 및 물품이 유리하게 사용될 수 있는 의료기기의 대표적인 예는 플레이트, 메시, 나사, 스테이플, 핀, 탭, 로드, 봉합선 앵커, 문합 클립 또는 문합 플러그, 치과 임플란트 또는 치과 기기, 대동맥류 그래프트 기기, 방실단락, 심장판막, 뼈 골절 치료기기, 뼈 치환기기, 관절 치환기기, 조직 재생 기기, 혈액투석 그래프트, 동맥관내 카테터, 정맥관내 카테터, 니이들, 혈관 스텐트, 기관 스텐트, 식도 스텐트, 요도 스텐트, 직장 스텐트, 스텐트 그래프트, 합성 혈관 그래프트, 튜브, 혈관 동맥류 폐쇄기, 혈관 클립, 혈관 인공 필터, 혈관초, 정맥 판막, 외과 임플란트 및 와이어와 같은 의료기기이다. 그러나, 이들 의료기기에 한정되지 않는다.
- <219> 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 상기 의료기기는 플레이트, 메시, 스테이플, 나사, 핀, 탭, 로드, 뼈 골절 치료기기, 뼈 치환기기, 및 관절 치환기기와 같은 정형외과용 이식이 가능한 의료기기이다. 그러나, 이들 의료기기에 한정되지 않는다.
- <220> 본 명세서에 기술된 의료기기는 이 의료기기에 부착되는 적어도 하나의 활성 물질을 구비할 수 있다. 이 활성 물질은 마그네슘계 조성물의 표면에 부착되거나, 다공질 마그네슘계 조성물의 경우 기공 내에 봉입될 수 있다.
- <221> 본 명세서에서 사용된 "활성 물질(active substance)"이라는 용어는 치료적 활성, 진단적 활성, 생체적합성, 부식속도 조절, 소수성, 친수성, 표면 개질, 심미적 특성 등과 같은 하나 이상의 유익한 활성을 발휘하는 분자,

화합물, 복합물, 부가물 및/또는 복합체를 의미한다.

- <222> 치료적 활성을 발휘하는 활성 물질은 또한 본 명세서에서 "생물활성제", "약학적 활성제", "약학적 활성물질", "약학적 활성제", "생물학적 활성제", "치료제", "약물", 및 기타 관련 용어, 예를 들면, 유전자 치료제, 비유전자 치료제 및 세포라는 용어와 상호 바꾸어 부른다. 본 발명에 따른 유용한 생물활성제는 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명과 관련하여 "생물활성제"라는 용어는 또 방사선 요법에 역할을 할 수 있는 방사능 물질로서, 국부의 종양과 같은 유해 조직을 파괴하거나 스텐트의 사용과 같이 건강한 조직의 성장을 억제하기 위해 또는 핵의학용 및 방사성 활상용 바이오마커(biomarkers)로서 사용되는 물질도 포함한다.
- <223> 본 명세서에 기술된 조성물, 물품 또는 기기에 유익하게 결합될 수 있는 생물활성제의 대표적 예는 성장 인자, 골형태형성 단백질, 및 골전구 세포와 같은 뼈 성장 촉진제, 혈관생성 촉진제, 사이토카인, 케모카인, 케모어트랙턴트(chemo-attractants), 케모리펠턴트(chemo-repellants), 약물, 단백질, 애고니스트(agonists), 아미노산, 앤타고니스트(antagonists), 항히스타민, 항생제, 항체, 항원, 항우울제, 면역억제제, 항고혈압제, 항염증제, 항산화물질, 항증식제, 안티센스(antisenses), 항바이러스제, 화학요법제, 공동인자(co-factors), 지방산, 헵텐(haptens), 호르몬, 억제제, 리간드, DNA, RNA, 올리고뉴클레오티드, 표지 올리고뉴클레오티드, 핵산 구축제(nucleic acid constructs), 펩티드, 폴리펩티드, 효소, 단당류, 다당류, 방사성 동위체, 방사성 의약품, 스테로이드, 독신(toxins), 비타민, 바이러스, 세포 및 이들의 조합을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.
- <224> 활성 물질의 일 종류로서, 본 명세서에 기술된 조성물, 물품 및 의료기기에 유익하게 결합되거나 부착되는 것은 뼈 성장 촉진제이다. 뼈 성장 촉진제는 예를 들면 인슐린 라이크 성장 인자-1(IGF-1), 형질전환 성장 인자- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 염기성 섬유아세포 성장 인자(bFGF), 골형태 형성 단백질(BMPs; 예, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, 및 BMP-16) 뿐 아니라 연골 유도 인자-A, 연골 유도 인자-B, 골양 유도 인자(osteoid-inducing factor), 골라겐 성장 인자 및 오스티오제닌(osteogenin)과 같은 성장인자들을 포함한다. 그러나, 이들 성장 인자에 제한되지 않는다. 대안으로서 또는 추가적으로 BMP 상류 효과(upstream effect) 또는 하류 효과를 유도할 수 있는 분자도 제공될 수 있다. 상기 분자들은 임의의 헤지혹(hedgehog) 단백질 또는 이들 단백질을 코딩하는 DNA를 포함한다.
- <225> 일반적으로, TGF는 세포 증식, 유전자 발현 및 기질 단백질 합성에 영향을 주는 것에 의해 조직 치료를 조절하는데 중심적 역할을 하고, BMP는 세포 복제를 유도하는 유전자 발현을 개시하고, BDGF는 세포 복제 속도를 가속하기 위해 이미 활성을 가지는 유전자들의 활성을 증대시키는 작용을 하는 물질이다. 전술한 성장 인자는 모두 천연원(natural source)(예, 포유동물의 조직)으로부터 분리되거나 재조합 펩티드로서 생산될 수 있다.
- <226> 따라서, 대안으로서 상기 활성 물질은 전술한 성장 인자를 발현 및 분비하는 세포 유형으로 구성할 수 있다. 이들 세포는 성장 인자를 생산하고 세포질 위치로부터 비세포질 위치로의 전좌(translocation)를 유발하는 세포를 포함한다. 이들 세포는 성장 인자를 자연 발현(naturally express) 및 분비하는 세포 또는 성장 인자를 발현 및 분비하도록 유전적으로 개질된 세포를 포함한다. 이러한 세포는 본 기술분야에 주지된 것이다.
- <227> 활성 물질은 또 골 전구세포일 수 있다. 골 전구세포는 본 기술분야에 공지된 바와 같이 뼈 형성 세포로서의 특징을 지닌 골수 간질 세포의 골형성 하위계통을 포함한다. 골 전구세포는 골형성 세포 자체 및/또는 골전구 세포를 형성하는 배아 줄기세포를 포함할 수 있다. 골전구 세포는 공지의 방법, 예를 들면 버터리(Buttery)(2001), 톰슨(Thompson) 등(1998), 아미트(Amit) 등(2000), 슈디너(Schuldiner) 등(2000) 및 케햇(Kehat) 등(2001)의 방법을 이용하여 분리될 수 있다. 상기 세포는 오토로직 소스(autological source)인 것이 바람직하고, 예를 들면 인간 배아 줄기세포, 쥐 또는 인간의 골 전구세포, 쥐 또는 인간의 골수 유래의 골 전구세포, 쥐 또는 인간의 배아 유래의 골 전구세포 및 쥐 또는 인간의 배아세포를 포함한다. 이들 세포는 또 성장 인자를 분비하는 세포의 역할도 한다.
- <228> 상기 조성물, 물품 및 의료기기에 유익하게 결합되거나 부착될 수 있는 활성 물질의 다른 종류는 항생제이다. 상기 활성 물질은 항생제 또는 뼈나 주변 조직에 전형적으로 감염되는 광범위한 박테리아 감염을 커버하는 항생제 조합을 포함하는 것이 바람직하다.
- <229> 본 실시예의 맥락 내에서 사용될 수 있는 적합한 항생 물질은 예를 들면 아미노글리코시드 항생제, 페니실린, 세팔로스포린, 준합성(semi-synthetic) 페니실린, 및 퀴놀린 클래스(quinoline classes)를 포함한다.
- <230> 본 발명은 항생제 또는 뼈나 주변 조직에 전형적으로 감염되는 광범위한 박테리아 감염을 커버하는 항생제 조합을 사용하는 것이 바람직하다. 이들 항생제가 효과적으로 방출되는 스캐폴드(scaffold)가 선택되는 것이 바람직하다.

직하다.

- <231> 본 실시예의 맥락 내에서 유익하게 이용될 수 있는 활성 물질의 추가의 예는 폴리머 물질(예, 단백질, 효소) 및 비폴리머 물질(예, 소분자의 치료제)을 포함한다. 예를 들면, Ca-채널 차단제(Ca-channel blockers), 세로토닌 경로 조절제(serotonin pathway modulators), 사이클릭 뉴클레오티드 경로 조절제(cyclic nucleotide pathway agents), 카테콜라민 조절제(catecholamine modulators), 엔도셀린 수용체 길항제(endothelin receptor antagonists), 산화질소 공여/방출 분자(nitric oxide donors/releasing molecules), 마취제(anesthetic agents), ACE 억제제(ACE inhibitors), ATII-수용체 길항제(ATII-receptor antagonists), 혈소판 부착 억제제(platelet adhesion inhibitors), 혈소판 응집 억제제(platelet aggregation inhibitors), 응고 경로 조절제(coagulation pathway modulators), 시클로옥시게나제 경로 억제제(cyclooxygenase pathway inhibitors), 천연 코르티코스테로이드 및 합성 코르티코스테로이드(natural and synthetic corticosteroids), 리폭시게나제 경로 조절제(lipoxygenase pathway inhibitors), 로이코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonists), E-셀렉틴 및 P-셀렉틴의 길항제(antagonists of E- and P-selectins), VCAM-1 및 ICAM-1의 억제제(inhibitors of VCAM-1 and ICAM-1 interactions), 프로스타글란딘 및 그 유사물(prostaglandins and analogs thereof), 매크로파지 활성화 방지제(macrophage activation preventers), HMG-CoA 환원제 억제제(HMG-CoA reductase inhibitors), 어유 및 오메가-3-지방산(fish oils and omega-3-fatty acids), 유리기 포착제/항산화제(free-radical scavengers/antioxidants), 다양한 성장인자(예, FGF 경로제(FGF pathway agents), PDGF 수용체 길항제(PDGF receptor antagonists), IGF 경로제(IGF pathway agents), TGF- $\beta$  경로제(TGF- $\beta$  pathway agents), EGF 경로제(EGF pathway agents), TNF- $\alpha$  경로제(TNF- $\alpha$  pathway agents), 트롬복산 A2 [TXA2] 경로제(Thromboxane A2 [TXA2] pathway modulators), 및 단백질 티로신 키나제 억제제( protein tyrosine kinase inhibitors))에 영향을 주는 물질, MMP 경로 억제제(MMP pathway inhibitors), 세포 운동성 억제제(cell motility inhibitors), 항염증제(anti-inflammatory agents), 항증식제/항신생물제(antiproliferative/antineoplastic agents), 기질 침전/조직 경로 억제제(matrix deposition/organization pathway inhibitors), 내피화 촉진제(endothelialization facilitators), 혈액 유동 조절제(blood rheology modulators) 뿐 아니라 인테그린(integrins), 케모카인(chemokines), 사이토카인(cytokines) 및 성장 인자가 포함된다.
- <232> 본 실시예의 맥락 내에서 활성 물질로서 유익하게 사용될 수 있는 혈관형성 촉진제의 비제한적인 예는 혈관 내피세포 성장 인자(vascular endothelial growth factor; VEGF) 또는 혈관 침투성 인자(vascular permeability factor; VPF); 산성 섬유아세포 성장 인자(ACGF) 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(bFGF)를 포함하는 섬유아세포 성장 인자 패밀리의 멤버; 인터로킨-8(interleukin-8; IL-8); 상피세포 성장 인자(EGF); 혈소판 유래의 성장 인자(PDGF) 또는 혈소판 유래의 내피세포 성장 인자(PD-ECGF); 형질전환 성장 인자  $\alpha$  및  $\beta$  (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ); 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); 간세포 성장 인자(HGF); 과립구-매크로파지 콜로니 자극 인자(granulocyte-macrophage colony stimulating factor; GM-CSF); 인슐린 성장 인자-1(IGF-1); 엔지오제닌(angiogenin); 엔지오토로핀(angiotropin); 및 피브린 및 니코틴아미드(nicotinamide)를 포함한다.
- <233> 본 실시예의 맥락 내에서 활성 물질로서 유익하게 사용될 수 있는 사이토카인 및 케모카인의 비제한적인 예는 엔지오제닌(angiogenin), 칼시토닌(calcitonin), ECGF, EGF, E-셀렉틴(E-selectin), L-셀렉틴(L-selectin), FGF, FGF 베이직(FGF basic), G-CSF, GM-CSF, GRO, 히루딘(Hirudin), ICAM-1, IFN, IFN- $\gamma$ , IGF-I, IGF-II, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, M-CSF, MIF, MIP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , NGF 쇠(chain), NT-3, PDGF- $\alpha$ , PDGF- $\beta$ , PECAM, RANTES, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , TNF- $\kappa$  및 VCAM-1을 포함한다.
- <234> 본 실시예의 맥락 내에서 유익하게 사용될 수 있는 추가의 활성 물질은 리보자임, 앤티센스 폴리뉴클레오티드 및 게놈 DNA, cDNA, 또는 RNA와 같은 특정 생성물(재조합 핵산을 포함)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 같은 유전자 치료제 및 단백질을 포함한다. 상기 폴리뉴클레오티드는 네이키드 형태(naked form)로 제공되거나 폴리뉴클레오티드의 흡수 및 발현을 증강시켜 주는 벡터 시스템과 관련된 상태로 제공될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 DNA 콤팩팅제(DNA compacting agents)(예, 히스톤), 비감염성 벡터(예, 플라스미드, 리피드, 리포솜, 양이온 폴리머 및 양이온 리피드) 및 바이러스 벡터(예, 바이러스 및 바이러스상 입자(즉, 바이러스와 같은 작용을 하도록 제조된 합성 입자))를 포함할 수 있다. 벡터는 불완전하거나 불충분한 내인성 분자 및 단순 포진 바이러스-1(VP22)를 치환하기 위해 펩티드 표적화 배열, 앤티센스 핵산(DNA 및 RNA), 및 tRNA 또는 rRNA과 같은 페리 단백질(ferry proteins)을 코딩하는 유전자 배열을 포함하는 DNA 키메라를 더 부착할 수 있다.
- <235> 본 실시예의 맥락 내에서 유익하게 사용될 수 있는 바이러스 벡터 및 비바이러스 벡터(non-viral vectors)는 아

데노바이러스, 거티드(gutted) 아데노바이러스, 아데노 관련성 바이러스, 레트로바이러스, 알파 바이러스 (Semliki Forest, Sindbis, etc.), 렌티바이러스(lentiviruses), 단순 포진 바이러스, 엑스비보 개질 세포(즉, 줄기세포, 섬유아세포, 근아세포, 미분화세포(satellite cells), 주피세포, 심근세포(cardiomyocytes), 골격근 세포, 매크로파지, 등), 복제 가능 바이러스(ONYX-015, 등), 하이브리드 벡터, 인공 염색체 및 미니 염색체, 플라즈미드 DNA 벡터(pCOR), 양이온 폴리머(폴리에틸렌이민, 폴리에틸렌이민(PEI) 그라프트 코폴리머(예, 폴리에테르-PEI 및 폴리에틸렌 옥사이드-PEI 및 중성 폴리머 PVP, SP1017(SUPRATEK)), 리피드 또는 리포플렉스(lipoplexes), 단백질 트랜스덕션 도메인(protein transduction domain; PTD)과 같은 표적 배열을 갖추거나 갖추지 아니한 나노입자 및 마이크로입자를 포함한다. 그러나, 이들에 한정되지 않는다.

<236>

본 실시예의 맥락 내에서 유익하게 사용될 수 있는 예시적인 화학요법제는 아미노 함유 화학요법제(예, 다우노루비신(danorubicin), 독소루비신(doxorubicin), N-(5,5-디아세톡시펜틸)독소루비신, 안트라사이클린(anthracycline), 마이토마이신 C(mitomycin C), 마이토마이신 A, 9-아미노 캄프토테신(9-amino camptothecin), 아미노퍼틴(aminopertin), 안티노마이신(antinomycin), N<sup>8</sup>-아세틸 스퍼미딘(N<sup>8</sup>-acetyl spermidine), 1-(2-클로로에틸)-1,2-디메탄설포닐 히드라진(dimethanesulfonyl hydrazine), 블레오마이신(bleomycin), 탈리소뮤신(tallysomucin), 및 이들의 유도체); 히드록시 함유 화학요법제(예, 에토포시드(etoposide), 캄프토테신, 이리노테칸(irinotecan), 토포테칸(topotecan), 9-아미노 캄프토테신, 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에스페라마이신(esperamycin), 1,8-디히드록시-바이클로로[7.3.1]트리데카-4-엔-2,6-디인-13-온, 앵기딘(anguidine), 모폴리노-독소루비신(morpholino-doxorubicin), 빈크리스틴(vincristine) 및 빈블라스틴(vinblastine), 및 이들의 유도체); 설피드릴(sulfhydryl) 함유 화학요법제; 및 카복실 함유 화학요법제를 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<237>

본 실시예의 맥락에서 유익하게 사용될 수 있는 예시적인 비스테로이드성 항염증제는 옥시캄(oxicams)(예, 피록시캄(piroxicam), 이소キシ캄(isoxicam), 테녹시캄(tenoxicam), 수독시캄(sudoxicam), 및 CP-14,304); 살리실산염(예, 디살시드(disalicyd), 베노릴레이트(benorylate), 트릴리세이트(trilysate), 사파프린(safapryn), 솔프린(solprin), 디플루니살(diflunisal), 및 펜도살(fendosal); 아세트산 유도체(예, 디클로페낙(diclofenac), 펜클로페낙(fenclofenac), 인도메타신(indomethacin), 술린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 이소세팍(isoxepac), 퓨로페낙(furofenac), 티오피낙(tiopinac), 지도메타신(zidometacin), 아세마타신(acematacin), 펜티아작(fentiazac), 조메피락(zomepirac), 클린다낙(clindanac), 옥세피낙(oxepinac), 펠비낙(felbinac), 및 케토로락(ketorolac)); 페나메이트(fenamates)(예, 메페남 산(mefenamic), 메클로페남 산(meclofenamic acids), 플루페남 산(flufenamic acids), 니플룸 산(niflumic acids), 및 톨페남 산(tolfenamic acids)); 프로피온산 유도체(propionic acid derivatives)(예, 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 플러비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 케노프로펜(fenoprofen), 펜부펜(fenbufen), 인도프로펜(indoprofen), 피르프로펜(pirprofen), 카프로펜(carprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 프라노프로펜(pranoprofen), 미로프로펜(mioprofen), 티옥사프로펜(tioxaprofen), 수프로펜(suprofen), 알미노프로펜(alminoprofen), 및 티아프로펜); 피라졸(pyrazoles)(예, 페닐부타존(phenylbutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페프라존(feprazone), 아자프로파존(azapropazone) 및 트리메타존(trimethazone))을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<238>

본 실시예의 맥락에서 유익하게 사용될 수 있는 예시적인 스테로이드 항염증제는 코르티코스테로이드(corticosteroids)(예, 히드로코르티손(hydrocortisone), 히드로실트리암시놀론(hydroxyltriamcinolone), 알파-메틸 텍사메타손(alpha-methyl dexamethasone), 텍사메타손-인산염(dexamethasone-phosphate), 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionates), 클로베타솔 벨러레이트(clobetasol valerate), 데소니드(desonide), 데스옥시메타손(desoxymethasone), 데스옥시코르티코스테론 아세테이트(desoxycorticosterone acetate), 텍사메타손(dexamethasone), 디클로리손(dichlorisone), 디플로라손 디아세테이트(diflorasone diacetate), 디플루코르톨론 벨러레이트(diflucortolone valerate), 플루아드레놀론(fludrenolone), 플루클로로론 아세토니드(fluclorolone acetonide), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 플루메타손 피발레이트(flumethasone pivalate), 플루오시놀론 아세토니드(flucosinolone acetonide), 플루오시노니드(flucinonide), 플루코르틴 부틸에스테르(flucortine butylesters), 플루코르티톨론(flucortolone), 플루프레드니텐(플루프레드닐리덴) 아세테이트(fluprednidene (fluprednylidene) acetate), 플루란드레놀론(flurandrenolone), 할시노니드(halcinonide), 히드로코르티손 아세테이트(hydrocortisone acetate), 히드로코르티손 부티레이트(hydrocortisone butyrate), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 코르티손(cortisone), 코르토독손(cortodoxone), 플루세토니드(flucetonide), 플루드로코르티손

(fludrocortisone), 디플루오로손 디아세테이트(difluorosone diacetate), 플루라드레놀론(fluradrenolone), 플루드코르티손(fludrocortisone), 디플루로손 디아세테이트(difluorosone diacetate), 플루라드레놀론 아세토나이드(fluradrenolone acetonide), 메드리손(medrysone), 암시나펠(amcinafel), 암시나파이드(amcinafide), 베타메타손(betamethasone) 및 잔부의 에스테르, 클로로프레드니손(chloroprednisone), 클로로프레드니손 아세테이트(chlorprednisone acetate), 클로코르텔론(clocortelone), 클레스시놀론(clescinsolone), 디클로리손(dichlorisone), 디플루프레드네이트(diflurprednate), 플루클로로니드(flucoronide), 플루니솔리드(flunisolid), 플루오로메탈론(fluoromethalone), 플루페로론(fluperolone), 플루프레드니솔론(fluprednisolone), 히드로코르티손 벨러레이트(hydrocortisone valerate), 히드로코르티손 시클로펜틸프로피오네이트(hydrocortisone cyclopentylpropionate), 히드로코르타메이트(hydrocortamate), 메프레드니손(meprednisone), 파라메타손(paramethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate), 트리암시놀론(triamcinolone), 및 이들의 혼합물)을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<239> 본 실시예의 맥락 하에서 유익하게 사용될 수 있는 예시적인 항산화제는 아스코르빈산(비타민 C) 및 그 염, 지방산의 아스코르빌 에스테르(ascorbyl esters), 아스코르빈산 유도체(예, 마그네슘 아스코르빌 인산염, 소듐 아스코르빌 인산염, 아스코르빌 소르베이트(ascorbyl sorbate)), 토코페롤(비타민 E), 토코페롤 소르베이트(sorbate), 토코페롤 아세테이트, 기타 토코페롤 에스테르, 부틸화 히드록시 벤조산 및 그 염, 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만(tetramethylchroman)-2-카르복시산(상표명: Trolox<sup>R</sup>), 몰식자산 및 그 알킬 에스테르, 특히 프로필 갈레이트, 요산 및 그 염 및 알킬 에스테르, 소르빈산 및 그 염, 리포산, 아민(예, N,N-디에틸히드록실아민, 아미노-구아니딘), 설피드릴 화합물(sulfhydryl compounds)(예, 글루타티온), 디히드록시 푸마린산 및 그 염, 리신 피돌레이트(lysine pidolate), 아르기닌 필로레이트(pilolate), 노르디히드로구아이아레트산(nordihydroguaiaretic acid), 비플라보노이드, 커큐민(curcumin), 리신, 메티오닌, 프로린, 슈퍼옥시드 디스무타제(superoxide dismutase), 실리마린(silymarin), 차 추출물, 포도 과피/씨 추출물, 멜라닌, 및 로즈마리 추출물을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<240> 본 실시예의 맥락 하에서 유익하게 사용될 수 있는 예시적인 비타민은 비타민 A 및 그 유사물 및 유도체[레티놀, 레티날, 레티닐 팔미테이트(retinyl palmitate), 레티노인산(retinoic acid), 트레티노인(tretinoin), 이소-트레티노인(iso-tretinoin)(레티노이드로 총칭됨)], 비타민 E(토코페롤 및 그 유도체), 비타민 C(L-아스코르빈산 및 그 에스테르 및 기타 유도체), 비타민 B<sub>3</sub>(나이아신아미드(niacinamide) 및 그 유도체), 알파 히드록시산(예, 글리콜산, 유산, 유석산, 사과산, 구연산, 등) 및 베타 히드록시산(예, 살리실산 등)을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<241> 본 실시예의 맥락에서 유익하게 사용될 수 있는 예시적인 호르몬은 메틸테스토스테론(methyltestosterone), 안드로스테론(androsterone), 안드로스테론 아세테이트(androsterone acetate), 안드로스테론 프로피오네이트(androsterone propionate), 안드로스테론 벤조에이트 (androsterone benzoate), 안드로스테론에디올(androsteronediol), 안드로스테론에디올-3-아세테이트 (androsteronediol-3-acetate), 안드로스테론에디올-17-아세테이트 (androsteronediol-17-acetate), 안드로스테론에디올 3-17-디아세테이트 (androsteronediol 3-17-diacetate), 안드로스테론에디올-17-벤조에이트 (androsteronediol-17-benzoate), 안드로스테론에디온(androsteronedione), 안드로스텐에디온 (androstenedione), 안드로스테에디올 (androstenediol), 디히드로에피안드로스테론 (dehydroepiandrosterone), 소듐 디히드로에피안드로스테론 설페이트 (sodium dehydroepiandrosterone sulfate), 드로모스타놀론 (dromostanolone), 드로모스타놀론 프로피오네이트 (dromostanolone propionate), 에틸에스트레놀 (ethylestrenol), 플루옥시메스테론 (fluoxymesterone), 난드로론 펜프로피오네이트 (nandrolone phenpropionate), 난드로론 데카노에이트 (nandrolone decanoate), 난드로론 퓨릴프로피오네이트 (nandrolone furylpropionate), 난드로론 시클로헥산-프로피오네이트 (nandrolone cyclohexane-propionate), 난드로론 벤조에이트 (nandrolone benzoate), 난드로론 시클로헥산카복시레이트 (nandrolone cyclohexanecarboxylate), 안드로스페론에디올-3-아세테이트-1-7-벤조에이트 (androsteronediol-3-acetate-1-7-benzoate), 옥산드로론 (oxandrolone), 옥시메톨론 (oxymetholone), 스타노졸올 (stanozolol), 테스토스테론 (testosterone), 테스토스테론 데카노에이트 (testosterone decanoate), 4-디히드로테스토스테론 (4-dihydrotestosterone), 5 $\alpha$ -디히드로테스토스테론 (5 $\alpha$ -dihydrotestosterone), 테스트락톤 (testolactone), 17 $\alpha$ -메틸-19-노르테스토스테론(17 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone) 및 약학적으로 허용가능한 에스테르 및 그 염 및 이들의 임의의 조합, 데소게스트렐 (desogestrel), 디드로게스테론 (dydrogesterone), 에티노디올 디아세테이트 (ethynodiol diacetate), 메드로ksi프로게스테론 (medroxyprogesterone), 레보노르게스트렐

(levonorgestrel), 메드록시프로게스테론 아세테이트 (medroxyprogesterone acetate), 히드록시프로게스테론 카프로에이트 (hydroxyprogesterone caproate), 노르에틴드론 (norethindrone), 노르에틴드론 아세테이트 (norethindrone acetate), 노르에티노드렐 (norethynodrel), 알릴에스트레놀 (allylestrenol), 19-노르테스토스테론 (19-nortestosterone), 리노에스트레놀 (lynoestrenol), 킨게스타놀 아세테이트 (quingestanol acetate), 메드로게스톤 (medrogestone), 노르게스트리엔논 (norgestrienone), 디메티스테론 (dimethisterone), 에티스테론 (ethisterone), 시프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate), 클로마디논 아세테이트 (chlormadinone acetate), 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate), 노르게스티메이트 (norgestimate), 노르게스트렐 (norgestrel), 데소그레스트렐 (desogestrel), 트리메게스톤 (trimegestone), 게스토덴 (gestodene), 노메게스트롤 아세테이트 (nomegestrol acetate), 프로게스테론 (progesterone), 5 $\alpha$ -프레그난-3 $\beta$  (5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ), 20 $\alpha$ -디올 설페이트 (20 $\alpha$ -diol sulfate), 5 $\alpha$ -프레그난-3 $\beta$  (5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ), 20 $\beta$ -디올 설페이트 (20 $\beta$ -diol sulfate), 5 $\alpha$ -프레그난-3 $\beta$ -올-20-온 (5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-20-one), 16,5 $\alpha$ -프레그난-3 $\beta$ -올-20-온 (16,5 $\alpha$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one), 4-프레그난-20 $\beta$ -올-3-온-20-설페이트 (4-pregnen-20 $\beta$ -ol-3-one-20-sulfate), 아세톡시프레그네놀론 (acetoxypregnenolone), 아나게스톤 아세테이트 (anagestone acetate), 시프로테론 (cyproterone), 디히드로게스테론 (dihydrogesterone), 플루로게스톤 아세테이트 (flurogestone acetate), 게스타덴 (gestadene), 히드록시프로게스테론 아세테이트 (hydroxyprogesterone acetate), 히드록시메틸프로게스테론 (hydroxymethylprogesterone), 히드록시메틸 프로게스테론 아세테이트 (hydroxymethyl progesterone acetate), 3-케토데소게스트렐 (3-ketodesogestrel), 메게스트롤 (megestrol), 멜렌게스트롤 아세테이트 (melengestrol acetate), 노르에티스테론 (norethisterone) 및 이들의 혼합물과 같은 안드로겐 화합물 및 프로게스틴 화합물을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<242> 활성 물질은 생물 활성제 이외에 생물 활성제의 성능을 향상시킬 수 있는 추가의 제제를 더 포함할 수 있다. 이 추가의 제제는 예를 들면 침투촉진제, 보습제, 킬레이트제, 보존제, 밀봉제 (occlusive agents), 피부연화제, 투과촉진제, 및 향자극성제를 포함한다. 이들 제제는 다공질 코어의 기공 내에 봉입될 수 있고, 코팅을 형성하는 폴리머 내에 투여될 수 있다.

<243> 대표적인 보습제의 예는 구아니딘, 글리콜산 및 글리콜산염 (예, 암모늄염 및 제4 알킬 암모늄염), 다양한 형태의 알로에 베라 (aloe vera) (예, 알로에 베라 겔 (aloe vera gel)), 알라토인 (allantoin), 우라졸 (urazole), 폴리히드록시 알코올 (소르비톨, 글리세롤, 헥산에트리올, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜 등), 폴리에틸렌 글리콜, 당 및 진분, 당 및 진분 유도체 (예, 알콕시화 글루코스), 히알루론산 (hyaluronic acid), 락타미드 모노에탄올아민, 아세트아미드 모노에탄올아민 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.

<244> 킬레이트제의 비제한적 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 (ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA), EDTA 유도체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

<245> 비제한적인 밀봉제의 예는 피트로락탐 (petrolatum), 광유 (mineral oil), 밀납, 실리콘 유, 라놀린 (lanolin) 및 유용성 (oil-soluble) 라놀린 유도체, 포화 및 비포화 지방 알코올 (베헤닐 알코올 (behenyl alcohol)), 탄화수소 (예, 스쿠알란 (squalane)), 및 다양한 동물유 및 식물유 (아몬드유, 땅콩유, 소맥배종유, 아마유, 호호바유 (jojoba oil), 아프리카 피트 (apricot pits) 유, 호두, 팜넛, 피스타치오넛 (pistachio nuts), 참깨, 채종, 캐이드유 (cade oil), 옥수수유, 패치 핏 유 (peach pit oil), 포피시드 유 (poppyseed oil), 송근유 (pine oil), 아주까리유, 대두유, 아보카도 유 (avocado oil), 홍화유, 코코넛유, 헤이즐넛유, 올리브유, 포도씨유 및 해바라기 씨유)를 포함한다.

<246> 비제한적인 피부연화제의 예는 도데칸, 스쿠알렌, 콜레스테롤, 이소헥사데칸, 이소노닐 이소노나노에이트, PPG 에테르, 피트로락탐, 라놀린, 홍화유, 아주까리유, 코코넛유, 면화씨유, 팜핵유 (palm kernel oil), 팜유, 땅콩유, 대두유, 폴리올 카복실산 에스테르, 이들의 유도체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<247> 비제한적인 침투 촉진제의 예는 디메틸설폭사이드 (DMSO), 디메틸 포름아미드 (DMF), 알란토인, 우라졸, N,N-디메틸아세트아미드 (DMA), 데실메틸설폭사이드 (C<sub>10</sub> MSO), 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트 (PEGML), 프로필렌 글리콜 (PG), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (PGML), 글리세롤 모노라우레이트 (GML), 레시틴, 1-치환 아자시클로헥탄-2-온, 특히 1-n-도데실시클라자시클로헥탄-2-온 (상표명 Azone<sup>TM</sup>; 입수선 Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), 알코올 등을 포함한다. 투과 촉진제는 또 식물유일 수 있다. 식물유는 예를 들면 홍화유, 면화유 및 옥수수유를 포함한다.

- <248> 비제한적인 항자극성제의 예는 알로에 베라, 카모밀(chamomile), 알파-비사볼올(alpha-bisabolol), 콜라 니티다 추출물(cola nitida extract), 녹차 추출물, 티트리 유(tea tree oil), 감초 추출물, 알란토인, 카페인 또는 기타 크산틴(xanthines), 글리시리진산(glycyrrhizic acid) 및 그 유도체와 같은 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증제 또는 기타 물질을 포함한다.
- <249> 비제한적인 보존제의 예는 하나 이상의 알카놀, 디소듐 EDTA(에틸렌디아민 테트라아세테이트), EDTA 염, EDTA 지방산 포함체, 이소티아졸리논, 파라벤(예, 메틸파라벤 및 프로필파라벤), 프로필렌 글리콜, 소르베이트, 요소 유도체(예, 디아졸리딘일 요소) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본 실시예에 따른 복합체 구조는 정교한 처리 및 조작이 필요하고 열, 상해성 물질 및 용매 및/또는 기타 상해성 조건과 같은 조건에 노출되면 생물학적 활성 및/또는 치료적 활성을 유지할 수 없는 생물 활성제의 봉입이 필요한 경우에 특히 유익하다. 이러한 생물 활성제는 예를 들면 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 아미노산, 다당, 성장 인자, 호르몬, 항혈관신생 인자, 인터페론 또는 사이토카인, 세포 및 프로-드러그(pro-drugs)를 포함한다.
- <250> 진단용 약은 본 실시예의 맥락에서 감시/표지(monitored/labeling)를 목적으로 그 자체로서 또는 생물활성제와 조합한 상태로 활성 물질로서 이용될 수 있다.
- <251> 진단용 약은 또 본 명세서에서 "표지 화합물(labeling compounds) 또는 표지 부분(labeling moieties)"과 상호 교환적으로 사용될 수 있는 용어로서, 공지의 기술, 예를 들면, 스펙트럼 측정(예, 형광, 인광), 전자현미경, X 선회절 및 X선촬영, 양전자 방출형 단층촬영(PET), 단광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 자기공명영상법(MRI), 컴퓨터 단층촬영(CT), 등을 이용하여 검출기에 의해 동정 및 추적될 수 있는 검출이 가능한 부분 또는 프로브(probe)를 포함한다.
- <252> 표지 화합물 또는 표지 부분의 대표적인 예는 발색단(chromophores), 형광 화합물 또는 형광 부분(fluorescent moieties), 인광 화합물 또는 인광 부분(phosphorescent moieties), 조영제, 방사성 의약품, 자성 화합물 또는 자성 부분(magnetic moieties)(예, 반자성 물질, 상자성 물질 및 강자성 물질), 및 중금속 클러스터(cluster s)를 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다.
- <253> 본 발명의 맥락에서 유익하게 이용될 수 있는 기타 활성 물질은 평활도, 소수성, 생체적합성 등의 관점에서 조성물, 물품 또는 의료기기의 표면에 원하는 특성을 부여할 수 있는 제제를 포함한다.
- <254> 본 명세서에 기술된 조성물은 앞에서 상세히 설명된 바와 같이 정교하게 제어된 특성을 발휘하도록 설계되었고, 동시에 본 발명자들은 상기 특성을 보유하는 마그네슘계 조성물의 제조 방법을 창안하였다. 따라서, 본 명세서에 기술된 조성물의 제조 과정에서 본 발명자들은 마그네슘 합금의 어떤 특성이 합금 제조 조건을 선택하는 것에 의해 제어될 수 있다는 것을 발견하였다.
- <255> 대체로, 마그네슘 합금의 특징은 합금 내의 성분 및 그 상대량, 합금 내의 입자의 크기 및 형상, 및 금속상 내의 입자의 배열에 의해 결정된다. 본 발명자들에 의해 창안된 공정에 의해 이들 파라미터의 정교한 제어가 가능하고, 그 결과 원하는 특성을 갖춘 마그네슘 합금을 얻을 수 있다.
- <256> 따라서, 본 발명의 추가의 관점에 따르면, 마그네슘계 조성물을 제조 공정이 제공된다. 이 제조 공정은 최소 60 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 혼합물을 주조하여 마그네슘 포함 주물을 얻는 공정; 및 상기 마그네슘 포함 주물에 적어도 일회의 압출 처리 및 적어도 일회의 예열 처리를 포함하는 다단 압출 공정을 실시하는 단계에 의해 발효된다.
- <257> 금속 기술분야에 공지된 바와 같이, 주조 공정은 금속 또는 금속의 혼합물을 가열하여 용융상태가 되게 한 다음 주형에 주입한 후 냉각 및 고화시키는 생산 기술이다.
- <258> 마그네슘 포함 조성물의 주조는 예를 들면 사형 주조, 중력 주조, 직접칠(direct chill; DC) 주조, 원심 주조, 다이캐스팅, 석고 주조 및 로스트 왁스 주조를 포함하는 공지의 임의의 주조 공정을 이용하여 수행될 수 있다.
- <259> 바람직한 실시예의 주조는 중력 주조로서, 600 내지 900 °C 범위의 온도, 바람직하게는 700 내지 800 °C 범위의 온도에서 수행된다. 이 공정을 이용하여 얻어지는 주물은 통상 잉곳의 형태를 취한다.
- <260> 다른 바람직한 실시예의 주조는 직접 칠 주조이다. 이 공정을 이용하여 얻어지는 주물은 통상 빌렛 형태를 취한다.
- <261> 선택된 주조 공정 및 주조 조건은 합금의 최종 특성에 영향을 줄 수 있다.
- <262> 따라서, 예를 들면, 직접 칠 주조 공정에 의해 얻어진 주물은 응고시간이 단시간이므로 입자의 크기가 작다. 작

은 입자 크기는 최종 생성물의 기계적 특성에 영향을 주는 중요한 특성이고, 후속되는 압출 공정의 수행 조건에도 영향을 줄 수 있다(예, 입자 크기가 작으면 보다 낮은 압력이 사용될 수 있다).

- <263> 용융 공정이 수행되는 온도도 입자의 크기에 영향을 준다. 또, 온도는 얻어진 합금의 조성에도 영향을 줄 수 있다. 따라서, 예를 들면, 고온은 Fe 입자의 양을 증대시키는 원하지 않는 결과를 가져올 수 있다. 저온은 공정의 수행 중 어떤 성분이 손실되는 원하지 않는 결과를 가져올 수 있다. 따라서, 각 성분의 양이 합금의 최종 특성을 결정하는 중요한 요소인 경우, 원하는 합금 조성을 얻기 위해 온도가 신중하게 선택된다.
- <264> 합금 성분의 첨가 순서도 최종 생성물의 특성에 영향을 줄 수 있다.
- <265> 바람직한 실시예에서, 모든 합금 성분의 추가 후, 얻어진 용탕은 응고되기 전 용융 온도에서 침강시킨다. 이와 같은 침강에 의해 철(Fe)의 농도가 낮아지는 경우가 많다.
- <266> 또 용융 혼합물이 응고되기 전, 그 용탕 혼합물 내의 각 성분의 양을 결정하기 위해 시험을 실시하여 응고되기 전 각 성분의 양을 필요에 따라 조절하는 것이 바람직하다.
- <267> 더 바람직한 것은 주조 공정이 성분, 특히 마그네슘의 분해를 감소시키는 보호 분위기 하에서 수행되는 것이다.
- <268> 주조를 수행하기 위한 예시적인 공정의 상세한 내용은 후술되는 실시예란에서 기술된다.
- <269> 필요에 따라 주조 공정 후 다단 압출 공정을 실시하기 전에 마그네슘 포함 주물에 균질화 처리를 가하는 것이 바람직하다. 균질화 처리는 주물 내의 불순물 및 금속간 상을 확산에 의해 분산시켜 균질화하는 작용을 한다. 균질화 처리는 후속 소성 변형 및 열처리에 대한 합금의 반응성을 더욱 개선해 준다.
- <270> 온도에서 수행되고, 처리시간은 적어도 4시간, 바람직하게는 적어도 5시간, 더욱 바람직하게는 적어도 6시간, 더욱 바람직하게는 적어도 7시간, 더욱 바람직하게는 적어도 8시간이다. 예시적인 바람직한 실시예에서, 균질화 처리는 520℃의 온도에서 8시간 동안 수행된다.
- <271> 본 명세서에서 사용된 "압출(extrusion)"이라는 용어는 에너지가 가해지는 방향과 동일한 방향(정상 압출) 또는 역방향(간접 압출)으로 다이 오리피스를 통해 금속(또는 기타 재료)이 가압되는 제조 공정을 의미한다. 간접 압출시 일반적으로 금속은 펀치 또는 이동 성형 공구의 외형을 따라 이동하여 로드, 레일 또는 관을 형성한다. 상기 공정은 통상 길이가 긴 제품을 생산하고, 사실상 연속 공정 또는 반연속 공정일 수 있다. 일부의 재료는 열간 인발되는 반면 다른 재료는 냉간 인발될 수 있다.
- <272> 따라서, "다단 압출(multistage extrusion)"이라 함은 마그네슘계 조성물이 반복적 압연 공정(처리)이 가해지고 그 결과 반복적으로 다이를 통해 가압되는 것을 의미한다. 각 압출 공정은 상이한 조건(예, 상이한 압력, 온도 및/또는 속도) 하에서 수행되는 것이 바람직하다.
- <273> 또, 상기 마그네슘 조성물은 적어도 일회의 압출 공정이 수행되기 전 예열처리되는 것이 바람직하다. "열처리(heat treatment)"라 함은 조성물이 적어도 100 °C, 바람직하게는 적어도 200 °C, 더 바람직하게는 적어도 300 °C, 더 바람직하게는 330 °C 내지 370 °C의 범위의 온도로 가열되는 것을 의미한다. 각 압출 공정 전에 수행되는 열처리는 동일한 것이거나 상이한 것일 수 있다.
- <274> 바람직한 실시예에서, 얻어진 주물은 먼저 제1의 압출 단계가 가해지고, 그 결과 제1의 압출된 마그네슘 포함 조성물이 얻어진다. 이 공정은 주물을 압출기 및 후속 다단 압출 공정에서 사용되는 조건에 적합시키는 것을 목적으로 하는 예비 압출 처리라고 부를 수 있고, 사용되는 주조 공정에 따라 필요시 선택되는 공정이다.
- <275> 이어서, 다단 압출공정이 다음과 같이 수행된다: 얻어진 압출 조성물은 제1의 온도의 제1의 예열공정이 가해지고; 예열된 마그네슘 함유 조성물은 제2의 압출 공정이 가해지고, 그 결과 다른 제2의 압출된 마그네슘 포함 조성물이 얻어진다.
- <276> 예열 및 압출 공정은 최종 압출 조성물의 형태가 얻어질 때까지 원하는 수만큼 반복될 수 있다.
- <277> 바람직한 일 실시예에서, 제2의 압출 공정 후, 얻어진 제2의 압출된 조성물은 다른 예열처리 공정이 가해지고, 추가의 제3의 압출 공정이 가해진다.
- <278> 본 명세서에 기술되는 다단 압출 공정을 사용하면 최종 생성물의 입자 크기를 정교하게 제어할 수 있다. 상기 압출 조건 및 열처리 조건을 조합에 의해, 최종 생성물은 원하는 폭 및 원하는 다양한 미세구조로 얻어질 수 있다. 전술한 바와 같이, 이들 특징은 최종 생성물의 부식 속도 및 기계적 특성에 영향을 준다.
- <279> 다단 압출 공정에서의 각 압출 처리는 300 내지 450 °C 범위의 다이 온도 및 2,500 내지 3,200 psi 범위의 기계

압력에서 수행되는 것이 바람직하다. 예시적인 압출 처리에서 이용되는 조건은 후술되는 실시예란의 표 1에 상세히 기재되어 있다.

- <280> 예열처리는 150 내지 450 °C 범위의 온도, 더 바람직하게는 300 내지 400 °C 범위의 온도에서 수행되는 것이 바람직하다.
- <281> 필요에 따라, 주물의 변형은 전술한 다단 압출 공정과 유사하게 수행되는 단조 공정에 의해 수행될 수 있다.
- <282> 본 명세서에서 사용된 "단조(forging)"라는 용어는 주조 조성물을 폐쇄된 공동부(close cavity) 내에서 압착하여 조성물을 공동부의 형상으로 변형시키는 것을 의미한다. 이 단조 처리는 예를들면 나사 및/또는 플레이트를 원하는 경우에 이용될 수 있다. 단조 온도는 300 내지 450 °C 범위의 온도, 단조 압력은 압출 처리 압력 보다 2배 내지 5배 높은 압력이 바람직하다.
- <283> 다단 압출 공정 후, 압출된 조성물은 다양한 절단 및 기계가공 공정이 가해지고, 그 결과 원하는 형상의 최종 생성물을 얻는다. 이들 공정은 예를 들면 일반적인 절단공정 및 기계가공 공정 뿐 아니라 본 명세서에 기술된 바와 같은 주조, 인발 등과 같은 공정을 포함할 수 있다.
- <284> 필요에 따라 상기 다단 압출 공정에 의해 얻어진 압출된 조성물에 추가로 응력제거 처리를 가하는 것이 바람직하다. 응력제거 처리는 바람직하게는 적어도 100 °C, 더 바람직하게는 200 °C, 더 바람직하게는 300 °C의 온도에서 5분 내지 30분 동안 조성물을 가열하는 것에 의해 수행된다.
- <285> 또 필요에 따라 최종 생성물은 통상 생성물의 표면의 스크래치를 제거하는 것을 목적으로 기계적 수단 및/또는 화학적 수단에 의한 연마 공정(polishing)을 가하는 것이 바람직하다.
- <286> 또 필요에 따라 형성된 조성물의 부식 속도 및/또는 적합성(compatibility)을 조절하는 것을 목적으로 하는 것이 바람직한 얻어진 생성물에 대한 표면 처리가 실시된다. 일 실시예에서, 상기 표면 처리는 생성물의 표면에 표층(superficial layer)(바람직하게는 마그네슘 산화물 층)을 형성하는 것을 목적으로 한다.
- <287> 상기 표면 처리는 연마 공정이 수행되는 경우 그 연마 공정 후에 수행되는 것이 바람직하고, 종래기술에 공지된 임의의 기술을 이용할 수 있다. 공지된 기술은 화성 코팅(conversion coating) 및 양극처리(anodizing)를 포함한다.
- <288> 본 실시예의 맥락에서 사용에 적합한 화성 코팅 기술의 예는 인산염-과망간산염 화성 코팅, 플루오로지르코늄산염 화성 코팅, 스타네이트(stannate) 처리, 세륨, 란타넘 및 그라세오디움 화성 코팅, 및 코발트 화성 코팅을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다. 이들 기술에 대한 상세한 내용은 예를 들면 제이. 이. 그레이(J.E. Gray)의 문헌(Journal of alloys and compounds 336 (2002), pp. 88-113)이 참고가 된다. 이 문헌은 본 명세서에 참조로서 도입되었다.
- <289> 양극처리는 부동태화 처리로서 금속 및 합금 상에 산화물막을 형성하기 위해 일반적으로 직류 또는 교류를 통전함으로써 수행되는 전기분해 공정이다.
- <290> 본 실시예의 맥락에서 사용에 적합한 양극처리 기술의 예는 양극처리조가 암모니아 및 소듐 암모늄 수소 인산의 수용액으로 구성되는 아노맥 공정(anomag process)을 포함한다. 그러나, 이것에 한정되지 않는다. 기타의 기술은 상기한 그레이(Gray)(2002)의 문헌에 기술되어 있다.
- <291> 기타 부동태화 기술도 본 명세서에 기술되는 표면 처리에 관련하여 이용될 수 있다. 이들 기술은 예를 들면, pH가 10을 초과하는 알칼리 용액 내에 침지하는 것, 유기 용매에 침지하는 것 등을 포함한다. 전술한 공정은 다양한 마그네슘계 합금의 제조에 이용될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 상기 공정은 최소 90 중량% 이상의 마그네슘을 포함하는 마그네슘계 조성물을 제조하는데 이용되고, 또 본 명세서에 기술되는 임의의 조성물을 제조하는데 이용된다.
- <292> 전술한 바와 같이 그리고 후술되는 실시예란에서 입증되는 바와 같이, 본 명세서에 기술된 조성물은 0.9%의 소듐 클로라이드 용액 내에 침지했을 때 약 5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 25  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 범위의 밀도의 전류를 발생하고, pH가 7.4인 PBS 용액 내에 침지했을 때 약 15  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  내지 약 60  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 의 밀도의 전류를 발생하는 특징이 있다. 또 전술한 바와 같이, 상기 전류 밀도는 뼈의 주변에 가해졌을 때 골형성을 자극한다.
- <293> 따라서, 본 발명의 다른 관점에 따르면, 손상된 뼈의 인접부 내에 본 명세서에 기술된 조성물, 물품 및 의료기기 중 임의의 것을 설치하는 것에 의해 수행되는 손상된 뼈를 가지는 대상체 내의 골형성 촉진 방법이

제공된다. 상기 방법은 예를 들면 골절된 뼈의 치료 및/또는 골다공증의 국부적 치료 또는 예방을 위해 이용될 수 있다.

<294> 본 발명의 추가의 목적, 장점 및 새로운 특징은 본 기술분야의 전문가가 후술되는 실시예를 검토함으로써 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 본 발명은 후술되는 실시예에 한정되지 않는다. 또, 각 실시예, 전술한 본 발명의 관점들, 및 청구항은 후술하는 실시예에 의해 실험적으로 지지된다.

<295> **실시예**

<296> 후술하는 실시예는 전술한 설명과 함께 본 발명을 비제한적인 형식으로 설명하는 것이다.

<297> **물질 및 실험 방법**

<298> **물질:**

<299> 마그네슘, 칼슘, 아연, 지르코늄, 이트륨 및 네오디뮴은 모두 데드 시 마그네슘사(Dead Sea Magnesium Ltd.)로부터 입수되었다.

<300> 암모늄 탄산수소염은 알파 애사르(Alfa Aesar)로부터 입수되었다.

<301> 아르곤은 맥시마(Maxima)로부터 입수되었다.

<302> 0.9 % NaCl 용액은 프루타론사(Frutarom Ltd.)로부터 입수되었다.

<303> 8 g/l의 NaCl, 0.2 g/l의 KCl, 1.15 g/l의 Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 0.2 g/l의 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>를 포함하는 PBS(pH = 7.4)는 시그마(Sigma Aldrich)로부터 입수되었다.

<304> **처리 설비:**

<305> 해싱타이(hashingtai) SM-1 파우더 믹서가 사용되었다.

<306> MTI GLX 1300 진공 오븐이 사용되었다.

<307> 주조 및 압출은 3 Ksi 압출기를 이용하여 수행되었다.

<308> **분석:**

<309> 원소 분석은 Baird spectrovac 2000 질량 분석기를 이용하여 수행되었다.

<310> 충격강도는 Mohr Federhaft AG 아날로그 충격기를 이용하여 측정되었다.

<311> 경도는 Wilson Rockwell 경도 시험기를 이용하여 측정되었다.

<312> 인장 강도는 Instron 인장강도 시험기를 이용하여 측정되었다.

<313> 신장율은 Instron 인장강도 시험기를 이용하여 측정되었다.

<314> 광학 현미경사진은 Sony CCD 카메라를 장착한 Nikon optiphot을 이용하여 촬영되었다.

<315> SEM 및 EDS 측정은 Jeol JSM 5600을 이용하여 수행되었다.

<316> **실시예 1**

<317> **합금 생성 및 특성해석**

<318> 본 실시예에 따라 3종의 대표적인 마그네슘 합금(본 명세서에서 BMG 350, BMG 351 및 BMG 352로 부르거나 또는 BioMag 350, 351 및 352로 부른다)이 각각 하기의 일반 공정에 따라 제조되고 특성이 해석되었다.

<319> **일반 생산 공정:**

<320> 합금은 예를 들면 중력 주조공정을 이용하여 주조된 후, 미세구조의 균질화를 위해 균질화 처리되었다.

<321> 얻어진 잉고트는 예열처리된 후 아래에 예시되는 바와 같이 다단 압출 처리되었다.

<322> 전형적인 예에서, 합금은 다음과 같이 중력 주조 처리되었다:

<323> 순수 Mg 잉고트(9980A - 99.8%의 등급)는 저탄소강으로 제작된 도가니 내에서 CO<sub>2</sub> 및 0.5 % SF<sub>6</sub>의 보호 분위기

하에서 780 °C의 온도에서 용융되었다. 이 온도는 최종 응고 단계까지 유지되었다.

- <324> 다음에 네오디뮴(Nd; 0.5 %의 불순물을 가지는 상용 순도(commercially pure))이 바람직하게 작은 덩어리 형태로 첨가되고, 용탕은 20분간 교반되어 용융 마그네슘 내에 Nd가 용해될 수 있도록 하였다.
- <325> 이트륨은 Y-Fe 금속간 상을 형성할 수 있으므로, 얻어진 Mg-Nd 용탕은 30분간 정치하여 용탕 내의 Fe 입자가 침강하도록 하였다. 전술한 바와 같이, 마그네슘 합금은 Fe의 양(ppm)이 적은 것이 바람직하다.
- <326> 다음에 용탕이 부드럽게 교반되는 상태에서 이트륨(1% 미만의 불순물을 가지는 상용순도)이 첨가되었고, 얻어진 용탕이 부드럽게 교반되는 상태에서 칼슘이 첨가되었다. 이 단계에서 합금용으로 예정된 추가 금속도 용탕이 부드럽게 교반되는 상태에서 첨가되었다.
- <327> 이 단계에서 용탕 내의 각 성분의 원하는 양을 확인하기 위해 용탕의 조성이 질량 분석법을 이용하여 평가되고, 필요시 조성이 수정되었다(예, 일종 이상의 성분을 특정 양만큼 첨가). 다양한 성분들의 원하는 양은 전술한 원하는 파라미터에 대해 결정되었다. 예시적 합금 BMG 350, 351 및 352의 조성은 앞에 상세히 설명되어 있다.
- <328> 얻어진 용탕은 약 40 분간 정치하여 조성이 균질화됨과 동시에 Fe 입자의 양이 감소되도록 하였다. 정치 중에 용탕 내의 Fe의 양은 질량 분석법을 이용하여 측정되었다.
- <329> 다음, 용탕은 잉고트로 주조된 후, 전술한 보호 분위기 하에서 응고되었다.
- <330> 응고된 잉고트는 520 °C에서 8시간 동안 균질화 처리되었다.
- <331> 다음, 얻어진 잉고트는 하기와 같은 압출 공정 처리되었다:
- <332> 얻어진 잉고트는 압출 가공에 의해 원형단면의 빌렛이 되었고, 폐쇄 다이(최대 기계 압력=3150 psi; 다이 온도 360 °C)를 이용하여 압착되었다.
- <333> 얻어진 빌렛은 압출기에 삽입될 수 있는 204 mm(8 인치)의 직경이 되도록 기계 가공되고, 표면이 세척된 후, 표시된 온도까지 예열되었다(표 1 참조).
- <334> 예열된 빌렛은 하기의 표 1에 나타난 파라미터에 따라 440 °C의 다이 온도에서 압출되었고, 그 결과 50.8 mm (2 인치)의 직경이 되었다.
- <335> 얻어진 2인치 빌렛은 표시된 바와 같이 재예열되고, 재압출되어 필요한 최종 형상(예, 30 mm 직경의 로드)로 변형된다.

표 1

Mg 합금	빌렛예열[°C]	압출기 압력		압출 속도 [m/min]	
		[psi]	(kg/cm <sup>2</sup> )		[psi]
BMG 350	330	3150	(210.9)	2500 (170.1)	1.3
BMG 351	370	2800	(190.5)	2500 (170.1)	1.5
BMG 352	370	2800	(190.5)	2800 (190.5)	1.5

- <338> 다음, 얻어진 로드는 특정 시편의 형태를 얻기 위해 기계가공 및 필요에 따라 절단가공된다.
- <339> 최종 생성물은 시편 내의 잔류 응력을 저감시키기 위해 365 °C에서 20-30분간 응력 완화 처리되었다. 응력 완화 공정의 효과는 후술되는 침지 실험에 의해 입증되었다. 응력 완화처리된 시편은 기계가공을 가했을 때 매우 빠른 부식 속도를 나타냈다.
- <340> 얻어진 시편의 최종 처리는 통상 생성물의 표면의 스크래치를 제거함으로써 매끈한 표면을 제공하기 위한 연마 공정(예, 기계적 수단 또는 화학적 수단에 의한 연마 공정)을 포함한다.
- <341> 다음, 얻어진 생성물은 전술한 그리고 예를 들면 그레이(Grey)(2002, 상기 참조)에 의해 설명된 표면 처리가 실시된다. 일 예에서, 최종 생성물은 본 명세서에 기술된 인산염-과망간산염 화성 코팅이 실시된다. 다른 예에서, 최종 생성물은 본 명세서에 기술된 아노딕 공정이 실시된다.
- <342> **화학 조성:**
- <343> 표 2는 전술한 일반 공정에 의해 얻어진 3종의 각 합금의 조성을 질량 분석법에 의해 측정하여 표시한 것이다.

<344>

**표 2**

<345>

합금 종류	Zn [%]	Nd [%]	Ca [%]	Y [%]	Zr [%]	Si [%]	Fe [%]	Ni [%]	Cu [%]	양 [kg]
BioMag350	-	2.01	0.22	1.04	0.31	0.003	0.004	0.001	0.001	15.9
BioMag351	-	2.44	0.21	0.60	0.30	0.003	0.004	0.001	0.001	15.3
BioMag352	0.20	2.82	0.19	0.21	0.33	0.003	0.004	0.001	0.001	15.0

<346>

**기계적 특성:**

<347>

합금들의 기계적 평가는 하기의 국제 표준에 기술된 용어 및 시험방법에 따라 실시되었다.

<348>

ASTM E6-89: 기계적 시험 방법에 관련된 표준 용어;

<349>

ASTM E8M-95a: 금속 재료의 인장 시험을 위한 표준 시험 방법[계량];

<350>

STM E18-94: 금속 재료의 로크웰 경도 및 로크웰 표면 경도의 표준 시험 방법; 및

<351>

STM 표준 E 23-4b: 금속 재료의 노치형성 바아의 충격 시험을 위한 표준 시험 방법.

<352>

각 시험에 5개의 시편이 사용되었다.

<353>

하기의 표 3은 시험된 조성 BMG 350, 351 및 352에 대해 얻어진 평균 값을 나타낸 것이다.

<354>

**표 3**

<355>

합금	BMG 350	BMG 351	BMG 352
충격강도(노치없음) [Joule]	1.44	1.36	1.65
경도[HRE]	86	86	84
최대인장강도[Mpa]	231	220	224
인장항복강도[Mpa]	186	163	176
신장율[%]	19.5	20	15.8

<356>

이들 결과는 3종의 시험 합금의 기계적 강도는 실질적인 차이가 없음을 명확하게 보여준다. 최대인장강도 및 인장항복강도가 약간 큰 BMG 350 합금의 강도가 더 큰 것으로 보인다. 반면, BMG 350 및 351는 BMG 352에 비해 신장 특성이 상당히 높다.

<357>

또 이들 결과는 모든 시험 합금은 항복점에 도달하기 전 최대 160 MPa까지 지지할 수 있음을 명확하게 보여준다. 이것은 이들 합금이 중간 정도의 부하에 적용될 수 있다는 것을 나타낸다.

<358>

**미시적 평가:**

<359>

시험된 합금의 미세구조는 SEM 및 EDS 측정을 이용하여 평가되었다. 도 2a, 2b 및 2c는 BMG 350, 351 및 352 각각의 SEM 현미경사진을 나타낸 것이다 도면에 개시된 바와 같이, 평균 입자 크기는 약 20 마이크로 이하이고, 압출 공정에 기인된 상(phases) 및 입자의 전형적인 신장이 눈에 보인다. 전술한 바와 같이, 상기 작은 입자 크기는 큰 기계적 강도를 제공한다.

<360>

또 도면에 보이는 바와 같이, 금속간 상들이 합금 중에 분산되어 있다. 상기 금속간 상들은 Mg 기질에 음극(cathode)으로서 작용함으로써 부식 속도에 영향을 주는 것으로 예상된다. 따라서 부식 과정은 이들 금속간 상의 인접부에서 개시되는 것으로 예상된다. 따라서, 금속간 상이 양호하게 분산되어 있으면 균일한 부식 과정이 보장된다.

<361>

**실시예 2**

<362>

**부식 시험**

<363>

본 실시예에 따른 대표적 합금의 부식 속도는 하기와 같은 관련된 ASTM, ISO 및 FDA 표준 및 가이드라인에 따른 침지방법 및 전기화학 방법의 양자를 이용하여 평가되었다:

- <364> ASTM G15-93: 부식 및 부식 시험에 관련된 표준 용어;
- <365> ASTM G5-94: 정전위 측정 및 동전위 양극 분극 측정법;
- <366> ASTM G3-89: 부식 시험에서 전기화학 측정에 적용할 수 있는 기법;
- <367> 이. 갈리(E. Ghali) 등의 시험법("Testing of General and Localized Corrosion of Magnesium alloys: A critical Review", ASM international, 2004);
- <368> ISO10993-15 의료기기의 생물학적 평가, 금속 및 합금의 분해 생성물의 동정 및 적격 시험; 및
- <369> ASTM G31-72: "실험실의 금속부식 시험 표준".

<370> **침지 분석:**

<371> 침지 실험은 실험실 금속 부식 측정에 이용되는 시험 방법인 ASTM G31-72에 정의되어 있는 것에 따라 합금을 37 °C의 0.9 % NaCl 용액(90 g의 NaCl/10 리터의 이온수) 내에 7일간(168시간) 침지함으로써 수행되었다. 이 실험에 이용된 시편은 10 mm 직경 및 100 mm 길이의 로드이다(표면적은 약 33 cm<sup>2</sup>). 모든 시편은 침지 전에 중량 및 치수가 측정되었다.

<372> 도 3a 및 3b는 이들 시험에 이용되는 실험 장비를 개시한 것이다. 침지 시험 후, 시편은 부식생성물을 제거하기 위해 20 % CrO<sub>3</sub> 용액 및 온수로 세척되었다. 세척 후, 시편은 중량이 측정되고, 다음의 식에 따라 부식속도가 계산되었다:

<373> 
$$\text{부식 속도} = (W \cdot 1000) / (A \cdot T)$$

<374> 여기서:

<375> T = 노출시간(일)

<376> A = 표면적(cm<sup>2</sup>)

<377> W = 질량손실(g)

<378> 얻어진 결과는 하기 표 4에 표시되어 있다.

<379> **표 4**

<380>

합금	BMG 350	BMG 351	BMG 352
중량손실[mg]	235.5	193	202.5
중량손실[%]	1.7	1.39	1.45
예상 완전분해기간 [months (years)]	13.7 (1.14)	16.67 (1.4)	16 (1.3)
부식속도[mcd*]	1.02 ±0.08	0.83 ±0.11	0.87 ±0.04
부식속도[mpy**]	82.5	67.15	70.4

<381> \* mcd - mg/cm<sup>2</sup>/1일

<382> \*\* mpy - 밀리인치/1년

<383> 이들 결과는 BMG 351의 내식성이 기타 시험된 샘플에 비해 약간 우수한 것을 명확하게 보여준다. 표 4에 표시된 바와 같이, 시편의 완전 분해를 예측하기 위해 상기 결과에 외삽법(extrapolation)을 적용하면 시편은 거의 1.5년 후에 완전 분해된다. 이 기간은 생물분해성 정형외과용 임플란트 분야에서 최적인 것으로 생각된다.

<384> NaCl 용액 대신 PBS 용액(pH=7.4, 전술한 바와 같음)을 사용하여 실시된 다른 실험에서, BMG 351에 대해 0.41 ± 0.02 mcd의 값이 얻어졌다.

<385> **전기화학 분석:**

<386> 온도가 37 °C인 0.9 % NaCl 용액 또는 PBS 용액 내에서 합금의 전기화학 분석을 이용하여 부식속도를 측정하는데 이용되는 시험방법인 ASTM G5-94의 "정전위 및 동전위 양극 분극 측정법"에 정의된 바에 따라 동전위 분극

측정이 실시되었다.

- <387> "소형의 임플란트 기기의 부식 감수성을 측정하기 위한 사이클릭 동전위 분극 측정의 수행법"인 ASTM F 2129에 지시되어 있는 바와 같이 전술한 PBS 용액(pH=7.4)이 사용되었다.
- <388> 요약하면, 실험은 3개의 전극, 즉 대전극(counter electrode; 99.5 % 순도의 백금박막, 20 cm x 1 mm, 표면적 = 629 mm<sup>2</sup>), 기준전극(KCl 전극) 및 작용전극(working electrode)(시험된 시편, 표면적 = 28.3 mm<sup>2</sup>)을 사용하는 갠리(Ganry) 정전위전해장치 상에서 수행되었다. 상기 갠리 정전위전해장치는 실험의 개시시에 눈금조정되었다.
- <389> 시편들은 시험전에 연마되었고(600 그리트( grit)의 SiC 페이퍼 이용), 에탄올을 이용하여 초음파 세척되었다. 시험된 시편들은 유리관 내에 투입되었다. 도 4a는 이들 시험을 위한 실험설비를 개시한 것이다.
- <390> 시험 파라미터는:
- <391> 최초 지연시간(Ecorr의 안정화) = 3,600 초(1 시간);
- <392> 스캔 속도 = 0.5 mV/초
- <393> 초기 전위 = -250 mV (대 Ecorr)
- <394> 최종 전위 = 전류밀도가 > 1 mA/cm<sup>2</sup> 일 때 약 1 볼트 대 Ecorr
- <395> 샘플 면적 = 0.283 cm<sup>2</sup>
- <396> 도 4b는 동전위 분극의 그래프이다. 얻어진 결과는 하기 표 5 및 도 5에 나타나 있다. 모든 측정치는 타펠 (Tafel) 외삽법을 이용하여 얻어진 것이다.

표 5

0.9 % NaCl 내에서의 평균부식속도	BMG 350	BMG 351	BMG 352
[mpy]	27.65 ± 2.3	23.64 ± 2.5	20.9 ± 1.65
[mcd]	0.35 ± 0.029	0.30 ± 0.032	0.27 ± 0.021

- <399> 표 5 및 도 5에 개시된 바와 같이, 전술한 침지 시험에 비해 전기화학 시험에서 상당히 낮은 부식속도가 관찰되었으나, 이들 관찰결과와 원인은 외삽법인 침지에 반해 전기화학 분극법이 다양한 전위 수준(도 5 참조)에서 급속의 완전 라이프 사이클의 표시를 제공하는 사실에 기인되는 것으로 생각된다.
- <400> 표 6은 동전위 그래프로부터 추출된 0.9 % NaCl 용액 및 PBS 용액에서 얻어진 부식 전위 및 전류 밀도의 비교결과를 나타낸 것이다.
- <401> 표 6에 나타나 있는 바와 같이, 0.9 % NaCl에서 수행된 실험과 PBS에서 수행된 실험에서 상이한 데이터가 얻어졌다. 이들 차이는 NaCl 용액 내에 시편의 분해 중에 Ph치가 증가하는 반면 완충(PBS) 용액 내에서는 변화가 발효되지 않는다는 사실에 기인되는 것으로 생각된다. 인간의 뼈의 생리학적 환경은 인산염(참조문헌 예, Witte et al., Biomaterials, 26 (2005), pp. 3557 - 3563)을 함유하므로 PBS에서 얻어지는 결과가 생리학적 환경을 위한 더 양호한 지표로 추정된다.

표 6

	0.9 % NaCl		PBS (pH=7.4)	
	E <sub>p</sub>	i <sub>corr</sub>	E <sub>p</sub>	i <sub>corr</sub>
	[V]	[μA/cm <sup>2</sup> ]	[V]	[μA/cm <sup>2</sup> ]
BMG 350	-1.66	7.48	-1.85	35.6
BMG 351	-1.68	7.36	-1.85	18.9
BMG 352	-1.67	6.34	-1.87	58.1

<404>  $i_{corr}$ 는 동전위 그래프로부터 추출된 전류밀도;

<405>  $E_p$ 는 부식전위.

<406> **실시예 3**

<407> **인비보 연구**

<408> 인비보 분해 연구는 네스 지오나(Nes Ziona)의 팔시트 사(PharmaSeed Ltd.)에서 실시되었다. 11-12주령의 수컷 위스타 쥐(Wistar rats)가 사용되었다.

<409> 14 mm x 10 mm x 1 mm의 치수를 가지는 4개의 BMG 351 시편이 12마리의 위스타 쥐에 2 내지 4 주간 이식되었다. 각 쥐의 척주의 좌측에 2개의 시편, 척주의 우측에 2개의 시편이 피하 이식되었다. 피부의 면도 및 세척 후, 가위를 이용한 절개에 의해 피하 포켓이 형성되었다. 이 포켓 내에 시편이 삽입되고, 상처는 봉합되었다.

<410> 이식 전 및 외식(explantation) 후에 각 시편의 중량이 측정되었다. 외식 후, 각 시편은 쥐의 혈류에 의해 제거된 부식 생성물의 양을 측정하기 위해 크롬산 용액 내에서의 세척 전후에 중량이 측정되었다. 얻어진 결과는 하기 표 7에 요약되었다.

<411> **표 7**

14 일			28 일		
[mg]	평균	Stdev	[mg]	평균	Stdev
초기 중량	245.8	4.5	초기 중량	246.4	5.9
외식 후 중량	247.4	3.7	외식 후 중량	250.2	6.8
세척 후 중량	237.9	4.6	세척 후 중량	230.4	4.9
총 분해량	7.9	1.4	총 분해량	16.0	3.0
시험기간중 분해율%	3.2	0.6	시험기간중 분해율%	6.5	1.2
쥐의 체내에서 방출되는 산화물의 질량*	9.5	3.1	쥐의 체내에서 방출되는 산화물의 질량*	18.5	4.9
오차(산화물의 질량에 대한 총 분해량[%])	16.8		오차(산화물의 질량에 대한 총 분해량[%])	13.7	

<413> \* 하기의 도식 1에 따라 수행된 방출된 산화물 질량의 계산

<414> 하기 도식 1은 단일 시편에 대해 수행되는 쥐의 체 내에 방출되는 Mg 산화물의 양을 계산하는 방법을 나타낸 것이다. 일단 최종 식이 얻어지면, 이 최종 식은 모든 이용이 가능한 결과에 적용된다.

<415>

도식 1

$$\begin{array}{l}
 \underline{\text{계산}} \\
 \text{Mg(OH)}_2 \qquad \qquad \text{Mg} \\
 \text{MW} = 58.33 \frac{\text{gm}}{\text{mole}} \qquad \text{AW} = 24.305 \frac{\text{gm}}{\text{mole}} \\
 \\
 \text{M0} := 0.245\text{gm} \\
 \text{Mbc} := 0.2472\text{gm} \\
 \text{Mac} := 0.2367\text{gm} \\
 \Delta m := \text{M0} - \text{Mac} \\
 \Delta m = 8.3 \times 10^{-3} \text{ gm} \\
 \\
 \text{N} = \frac{\Delta m}{\text{AW}} \\
 \text{N} = 3.415 \times 10^{-4} \text{ mol} \\
 \\
 \text{Mox} := \text{N} \cdot \text{MW} \\
 \text{Mox} = 0.02 \text{ gm} \\
 \\
 \text{Mtotal} := \text{Mac} + \text{Mox} \\
 \text{Mtotal} = 0.257 \text{ gm} \\
 \\
 \text{Mf} := \text{Mtotal} - \text{Mbc} \\
 \text{Mf} = 9.419 \text{ mg}
 \end{array}$$

MW - 분자량  
 AW - 원자량  
 M0 - 초기질량  
 Mbc - 세척전 질량  
 Mac - 세척후 질량  
 N - 몰수(Mg 또는 Mg(OH)2)  
 Mox- 부식후 Mg(OH)2의 총질량  
 Mf - 쥐의 체내에 방출되는 산화물의 질량

<416>

<417> 얻어진 결과는 전술한 실시예 2에 개시된 인비트로 결과를 입증하였고, 시험된 시편과 유사한 중량손실율(부식 속도)을 가진다. 또, 부식 생성물의 이식부위로부터의 추출에 대한 표시도 가정되었고, 평가되었다. 4주간의 중량 손실은 총 중량의 6.5 % (1주 당 1.25 %)이었고, 이것은 인비트로 침지 실험에서 얻어진 1주당 1.39%의 중량 손실과 일치한다.

<418> 외식(explantation) 후에 조사된 부식 형태는 도 6에 나타나 있다. 도 6은 시편의 전역에 걸쳐 합금 결합(alloy defects) 부위에 공식(pitting corrosion)을 구비하는 균일한 부식면을 보여준다.

<419> **실시예 4**

<420> **다공질 마그네슘 합금**

<421> **일반 공정:**

<422> 불활성 분위기 하에서 마그네슘 합금을 밀링가공하는 것에 의해 분말 마그네슘 합금이 제조되었다. 요약하면, 마그네슘 합금이 아르곤 분위기 하에서 밀링기 상에 장입되고, 밀링 작업은 밀하우스 재킷(millhouse jacket)에 냉각액을 통과시킴으로써 분말의 온도를 제어하는 상태에서 수행되었다. 밀링 가공은 목표 입자 크기 분포 (particle size distribution; PSD)가 얻어질 때까지 계속되었다.

<423> 다음, 분말화 마그네슘 합금과 사전설정된 PSD의 암모늄 탄화수소가 사전설정된 비율로 혼합되었다. 균질화된 혼합물은 주형 내에 주입되고, 공기압 압착에 의해 후판(slab) 또는 사전 설계된 형상이 된다. 다음 압착된 분말은 진공 오븐 내로 이송되어 소결처리된다. 후판이 형성되는 경우, 후판은 소결작업 전후에 공지의 공정을 이용하여 최종 임플란트 형상으로 기계 가공된다.

<424> 다음, 필요에 따라 다공질의 성형된 생성물은 적어도 하나의 활성 물질(예, 항생제)를 포함하는 용액 내에 함침되고, 용매는 실온에서 감압하에서 그후 진공 오븐에 의해 제거된다.

<425> 전형적인 실시예에서, 이트륨 및 네오디뮴을 포함하는 BMG 352 마그네슘 합금이 16000 RPM의 어트리터(atritter)를 이용하여 아르곤 분위기 및 수냉 상태에서 6시간 동안 밀링가공되었다. 도 7에 개시된 바와 같이, 얻어진 분말의 SEM 분석은 얻어진 분말이 입자 크기가 100-200 μm인 구형 입자로 구성되는 것을 보여준다.

<426> 얻어진 분말은 암모늄 탄화수소 분말과 4:1의 체적비로 혼합되었고, 얻어진 혼합 분말은 디스크상 다이 내에 이송되어 80 Psi의 압력의 공기압에 의해 압착되어 디스크 형상을 산출하였다. 얻어진 디스크는 진공 소결 오븐

내에 이송되어 620 °C에서 10분간 파이렉스(pyrex) 진공관 내에서 소결처리되었다.

<427> 도 8은 전술한 바에 따라 얻어진 직경이 8 mm인 디스크의 예를 개시한 것이다.

<428> 도 9는 기공율이 15%인 디스크의 다른 예를 개시한 것으로서, 디스크의 중앙에 소결 공정의 결과 강력한 입자간 결합이 형성된 것을 증명하기 위해 2 mm의 관통공이 천공되어 있다.

<429> 도 10은 전술한 공정에 의해 제조된 직경이 약 500 μm인 다공질 시편의 다른 예를 개시한 것이다.

<430> **실시예 5**

<431> **다중층 마그네슘계(Multilayered magnesium-based systems)**

<432> 예를 들면 전술한 바와 같은 생물분해성 마그네슘 합금으로 제조된 모노리스 마그네슘 코어와 전술한 바와 같은 다공질 마그네슘 합금으로 제조된 외층(outer layer)을 가지는 계를 구축하는 것에 의해 다중층 마그네슘계 생물분해성 계가 얻어졌다. 코어층은 기계적 강도를 제공하고, 외부의 다공질 층에는 마그네슘 분해시 방출되는 치료적 활성 물질(예, 항생제)이 충전된다.

<433> **실시예 6**

<434> **전류발생 마그네슘 합금에 의한 골형성**

<435> 전술한 바와 같이, 골절된 뼈 또는 골다공증 뼈에 특정 수준의 전류(2 - 20 μA/cm<sup>2</sup>의 범위)가 통전되면 뼈의 성장을 상당히 자극할 수 있고, 그 결과 뼈의 치료과정을 촉진할 수 있다는 것이 종래부터 알려져 있다. 이 현상의 작용 기구는 아직 밝혀지지 않았다.

<436> 전술한 바와 같이, 전술한 마그네슘 합금의 분해 기구는 전기화학 반응에 의한 것이다. 따라서, 특정 수준의 전류 및 전위가 마그네슘 합금의 분해 부위에서 발생된다.

<437> 따라서, 마그네슘계 임플란트는 이식 부위에서의 전류 발생을 통해 골형성을 촉진하는데 이용될 수 있게 되었다.

<438> 전술한 표 6에 도시된 바와 같이, BMG 351, BMG 350 및 BMG 352의 전기화학 시험 중에 측정된 전류 밀도는 NaCl 용액 내에서 약 10 μA/cm<sup>2</sup>의 값을 보였고, PBS 용액 내에서 18-60 μA/cm<sup>2</sup> 범위의 값을 보였다. 이들 데이터는 마그네슘계 임플란트는 세포 성장의 촉진 및 손상된 뼈 또는 골다공 뼈 내의 골형성의 촉진을 위해 성공적으로 이용될 수 있다는 것을 나타낸다.

<439> **실시예 7**

<440> **수소 발생 측정**

<441> 마그네슘 포함 시편의 수소 발생의 측정은 도 11a에 개시된 바와 같은 뷰렛, 깔때기 및 용해 탱크를 이용하여 수행되었다. 시험된 시편으로부터 발생하는 수소 기포는 깔때기를 통해 뷰렛 내에 유입되고, 이곳에서 측정이 실시될 수 있다. 이 시스템에 열제어기가 설치되면 체온(37 °C)과 유사한 온도가 얻어질 수 있다.

<442> 시편으로부터 발생하는 수소 기포는 깔때기를 통해 뷰렛으로 유입되고, 이곳에서 측정값을 얻을 수 있다[G. Song and A. Atrens, Advanced engineering materials 2003, Vol. 5, No. 12]. 발생된 수소의 몰수 계산은 다음 식을 이용하여 수행된다.

<443> 
$$\text{대기압} = P_{\text{수소}} + P_{\text{H}_2\text{O}} + P_{\text{물기둥}}$$

<444> 뷰렛의 침단부의 수소 압력은 대기압에 매우 근접한다(760 mm Hg는 대략 23 m의 물기둥과 같다).

<445> 전술한 계를 이용하여 본 명세서에 기술된 예시적인 마그네슘 합금(BMG 35)의 수소 발생이 다양한 조건(0.9 % NaCl; PBS (pH=7.4)) 하에서 측정되었다. 시험된 시편의 표면적은 7 cm<sup>2</sup>이고, 얻어진 데이터는 표면적인 35 cm<sup>2</sup>인 플레이트 및 나사로 제작된 기기의 수수 발생 속도로 외삽되었다.

<446> 얻어진 데이터는 하기 도식 2에 표시된 식에 따라 처리되었다.

<447> **도식 2**

<448> (식 1)  $P_{\text{대기압}} = P_{\text{수소}} + P_{\text{물기동}} + P_{\text{수증기}}$

<449> ↓

<450> 식 1에서  $P_{\text{수소}}$ 가 발체된다.

<451> (식 2)  $PV = nRT$

<452> ↓

<453> 식 2에서 n(발생된 수소의 몰수)이 계산된다.

<454> 이 계산에 기초한 결과는 Em(발생된 수소의 몰수 [몰/1일/cm<sup>2</sup>]) 또는 Ev(발생된 수소의 체적[밀리리터/1일/cm<sup>2</sup>])로서 나타낼 수 있다.

<455> 얻어진 결과에 35 cm<sup>2</sup>를 곱하여 완전한 플레이트 및 나사의 표면적이 되도록 하였다.

<456> 얻어진 결과는 하기 표 8에 표시되어 있다.

<457> 표 8

<458>

용액	발생속도 [ml/hr]	평균[ml/hr]
0.9% NaCl	3.094	2.47
0.9% NaCl	1.856	
PBS (PH = 7.4)	0.775	1.03
PBS (PH = 7.4)	0.678	
PBS (PH = 7.4)	1.238	
PBS (PH = 7.4)	1.01	
PBS (PH = 7.4)	1.341	
PBS (PH 7.4 at 37°C)	1.134	
PBS (PH 7.4 at 37°C) - 플레이트	0.238	0.275
PBS (PH 7.4 at 37°C) - 플레이트	0.311	

<459> 표 8에서 볼 수 있는 바와 같이, 시험된 마그네슘 합금의 PBS 용액 내에 침지시의 수소 발생속도는 0.9 % NaCl 용액 내에 침지시의 수소 발생속도보다 느리다. 앞에서 지적된 바와 같이, PBS 용액에서 얻어지는 결과가 생리적 환경에 대해 더욱 양호한 지표가 된다고 생각하는 것이 합리적이다.

<460> 상기 결과와 인간의 생리적 환경의 흡수 능력을 비교하기 위해 간단한 모델이 사용되었다(참조, Piiper et al., Journal of applied physiology, 17, No. 2, pp. 268-274). 이 모델은 쥐의 상이한 불활성 기체의 흡수 능력을 계산하기 위해 개발된 것이다. 따라서, 이 모델은 수소 흡수에 중점을 두어 인간의 생리로 전환되었다. 도 11b에 개시된 모델은 생리환경 내의 수소의 흡수는 2가지 방법, 즉 확산 및 관류로 구성된다는 것을 예측해 준다.

<461> 제시된 모델은 다음식으로 나타낼 수 있다.

<462>  $V^* = Q^* \cdot a \cdot (P_g - P_l) \cdot (1 - e^{(-D/Q^*)})$

<463> 여기서:

<464>  $(P_g - P_l)$ 는 관류(perfusion)항이고,  $(1 - e^{(-D/Q^*)})$ 는 확산(diffusion)항이다.

<465>  $V^*$ 는 흡수속도(밀리리터/분)를 의미한다.

<466>  $Q^*$ 는 플레이트 주변의 혈류량(밀리리터/분)를 의미한다. 피퍼(Piiper) 등에 따르면 5 cm<sup>3</sup>/분이 사용되었다(상기 참조).

- <467> a는 혈액 내의 수소 용해도(수소 밀리리터/혈액 밀리리터/1기압)를 의미한다. 메이어(Meyer) 등(European Journal of physiology, 384, pp. 131-134)에 따르면  $0.0146 \text{ ml/cm}^3 \times \text{atm}$ 가 사용되었다.
- <468>  $P_g$ 는 대기 중의 수소 기포의 압력을 의미한다. 0.97기압이 사용되었다.
- <469>  $P_1$ 은 대기 중에서 혈액 내의 수소의 압력을 의미한다. 0이 사용되었다.
- <470> D는 확산계수로서, 확산계수X(표면적 대 확산장벽 길이의 비)와 동일하다.
- <471> 상기 식을 인간 생리에 차용시키기 위해, 다음의 파라미터가 사용되거나 고려되었다.
- <472> 대기중의  $H_2$  함유량은 0.5 ppm이므로 혈액 내의 수소 분자의 함유량( $P_1$ )은 0으로 가정된다.
- <473> 플레이트 및 나사 구조의 표면적은  $35 \text{ cm}^2$ 이다.
- <474> 뼈 주위의 혈류는 "5밀리리터/분/100g의 뼈"로서 계산되고, 이것은 뼈 주위가 아닌 뼈의 혈관 내의 혈류만 포함되는 것을 의미한다[I. McCarthy, Journal of bone joint surgery - American (2006), 88, pp. 4-9].
- <475> 100 마이크론의 확산 장벽은 계산을 위해 임의로 선택된다. 통상 확산 장벽은 10 - 100 마이크론[Hlastala and Van Liew, Respiration physiology (1975), 24, pp. 147-158]이다.
- <476> 상기 식에 인간 생리에 대한 값을 삽입하면 플레이트의 주위의 수소 기포의 흡수에 대한 얻어진 값은 1.65 밀리리터/시간이다.
- <477> 표 8에 표시된 결과로 돌아가서, 예시적 마그네슘계 조성 또는 기기의 수소 발생 속도는 인간의 수소 흡수 능력의 범위에 충분히 속한다는 것을 알 수 있다.
- <478> 명확히 하기 위해 별개의 실시예에 관련하여 기술된 본 발명의 특징의 특징들은 단일의 실시예로 조합하여 제공될 수 있다. 반대로, 간단히 하기 위해 단일의 실시예에 관련하여 기술된 본 발명의 다양한 특징들은 별개의 또는 임의의 적합한 하부조합으로 제공될 수도 있다.
- <479> 본 발명은 특징의 실시예에 관련하여 기술되었으나, 많은 변경례, 개조례는 본 기술분야의 전문가에게 이해될 수 있을 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위의 정신 및 범위 내에 속하는 상기 변경례, 개조례는 모두 본 발명에 속한다.
- <480> 본 명세서에 언급되는 모든 특허공개, 특허, 특허출원은 그 전체가 참조로서 본 명세서에 도입되었다. 또, 이들 출원의 인용 또는 인정이 이들 출원을 본 발명의 종래기술로서 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

**도면의 간단한 설명**

- <118> 도 1은 본 실시예에 따른 압출된 마그네슘 합금의 대표적 예를 나타내는 사진이다.
- <119> 도 2a 내지 도 2c는 각각 1:500 척도(도 2a, 좌측t) 및 1:2000 척도(도 2a, 우측)의 BMG 350의 주사전자현미경 사진, 1:2000 척도(도 2b)의 BMG 351의 주사전자현미경 사진, 및 1:2000 척도(도 2c)의 BMG 3의 주사전자현미경 사진이다.
- <120> 도 3a 내지 도 3b는 본 실시예에 따른 마그네슘 합금의 부식 속도를 측정하는데 이용되는 침지 분석용 실험설비의 분석 전(도 3a) 및 분석 중(도 3b)의 사진이다.
- <121> 도 4a 및 도 4b는 본 실시예에 따른 마그네슘 합금의 부식 속도를 측정하는데 이용되는 전기화학 분석용 실험설비의 사진(도 4a) 및 동전위 그래프(potentiodynamic plots; 도 4b)이다.
- <122> 도 5는 37 °C의 0.9% NaCl 용액 내에 합금을 침지하고, 0.5 mV/초의 주사속도의 전위를 가하여 얻은 BMG 350(청색), BMG 351(분홍색) 및 BMG 352(황색)의 동전위 분극 곡선(potentiodynamic polarization curves)이다.
- <123> 도 6은 이식 후 30일 경과시의 위스타 쥐(Wistar rat)로부터 외식(explant)된 후 세척된 BMG 351 합금의 광학현미경 사진이다[1:10 척도(좌하측 사진) 및 1:50척도(우상측 사진)].
- <124> 도 7은 아르곤 분위기 하에서 마그네슘 합금을 밀링가공 후 수냉각하여 얻어진, 평균 입경이 200 마이크론인 이트륨 및 네오디뮴을 포함하는 마그네슘 합금(BMG 352) 분말의 주사전자현미경 사진이다.

- <125> 도 8은 본 실시예에 따라 이트륨 및 네오디뮴을 포함하는 35 %의 기공도를 가지는 다공질 마그네슘 조성물(BMG 352)로 구성된 소결 디스크의 일례의 광학현미경 사진이다.
- <126> 도 9는 본 실시예에 따라 이트륨 및 네오디뮴을 포함하는 다공질 마그네슘 조성물(BMG 352)로 구성된 소결 디스크의 다른 일례의 광학현미경 사진으로서, 디스크 내에 구멍이 친공되어 있다.
- <127> 도 10은 본 실시예에 따른 기공의 직경이 약 500  $\mu\text{m}$ 인 다공질 시편의 다른 일례의 광학현미경 사진이다.
- <128> 도 11a 및 도 11b는 피퍼(Piiper) 등[Journal of applied physiology, 17, No. 2, pp. 268-274]에 따른 마그네슘을 포함하는 조성물로부터의 수소 발생을 평가하기 위한 기기(도 11a) 및 생리적 분위기 하에서 수소 기체의 흡수에 대한 확산/관류 모델(도 11b)의 개략도이다.

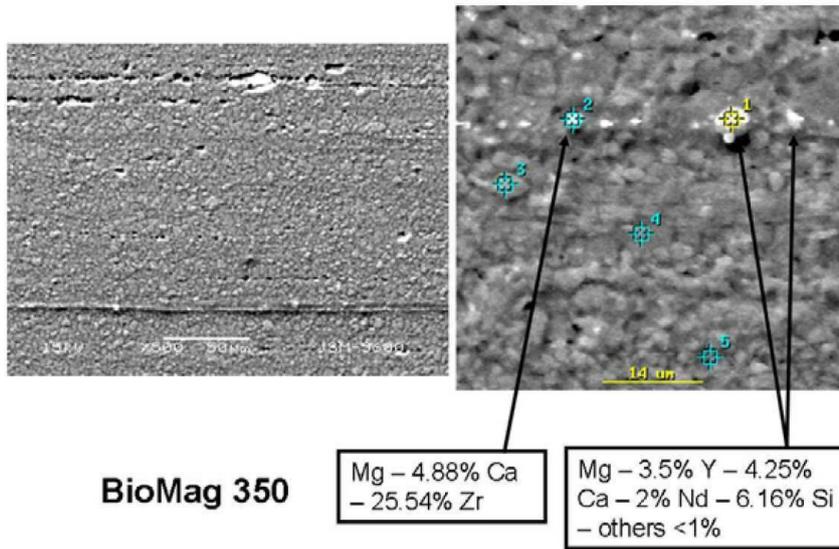
**도면**

**도면1**

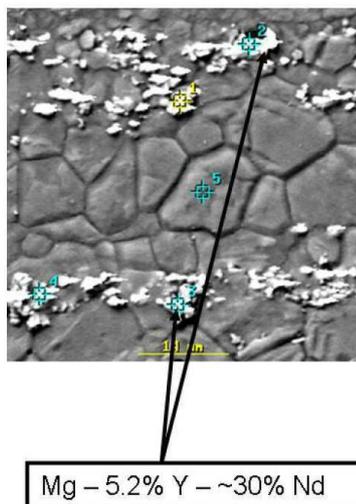


도면2

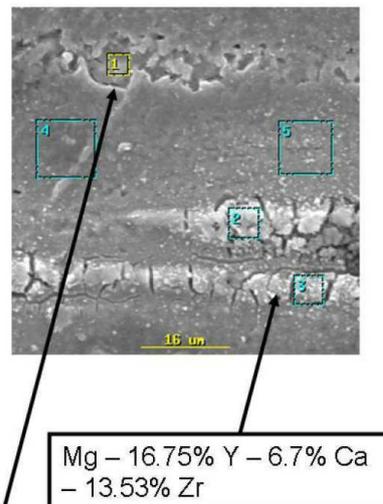
2a



2c



2b



**BioMag 352**

Mg - 24.4% Nd - 4% Ca
--------------------------

**BioMag 351**

도면3



3a

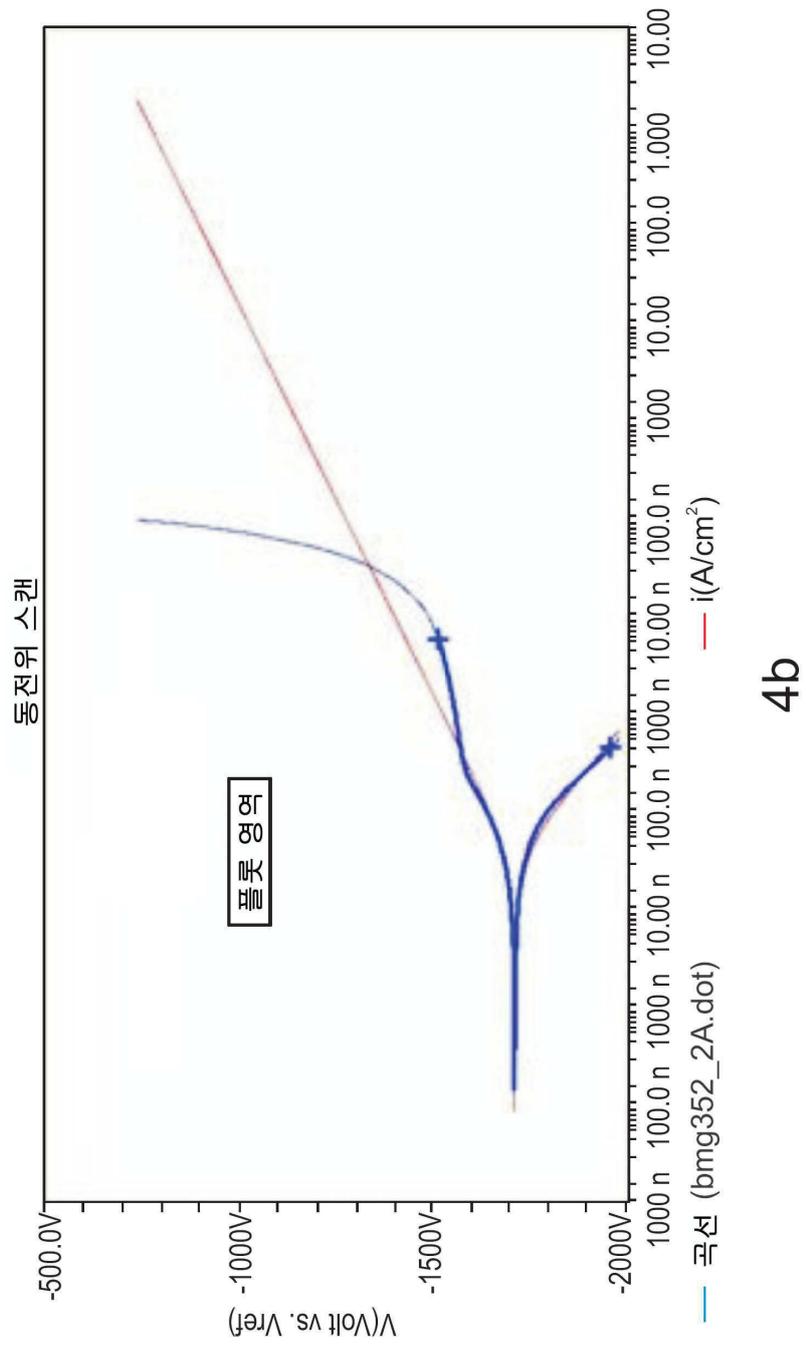


3b

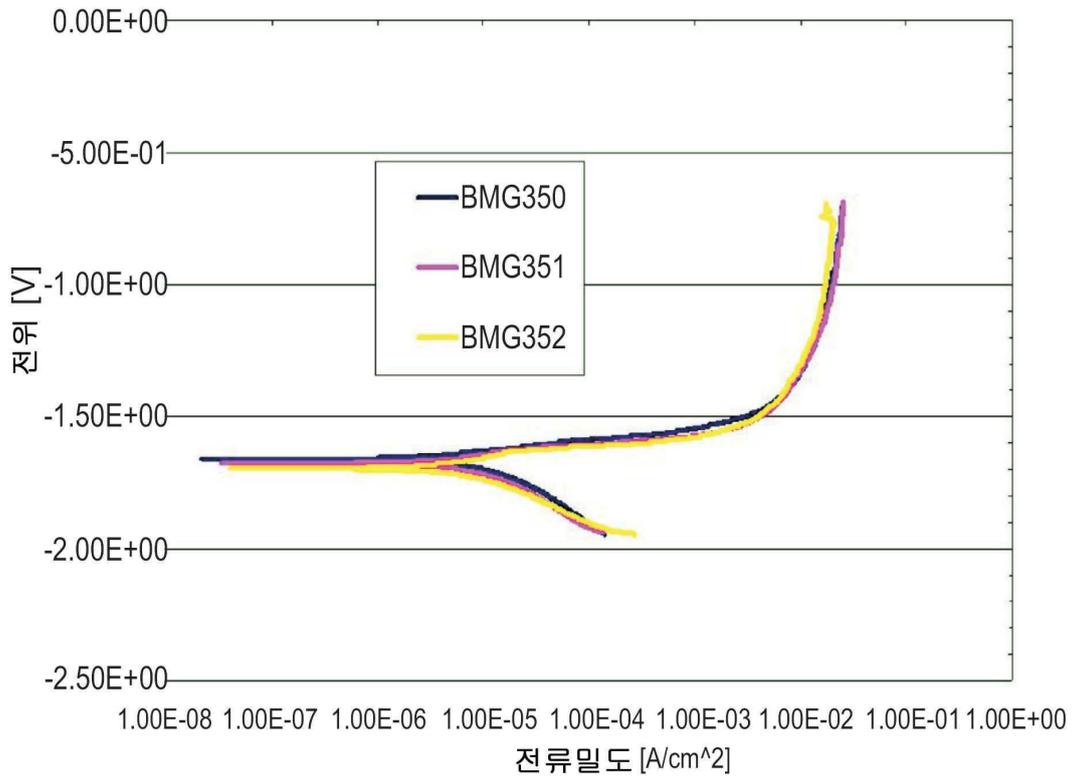
도면4a



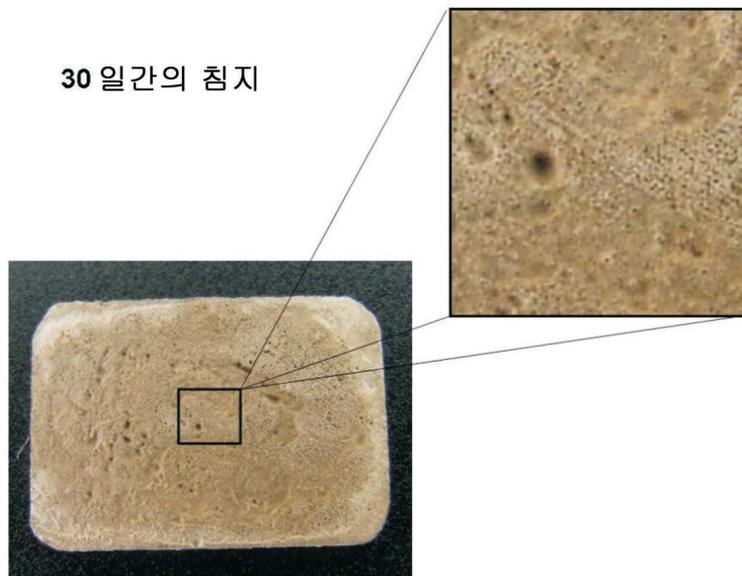
도면4b



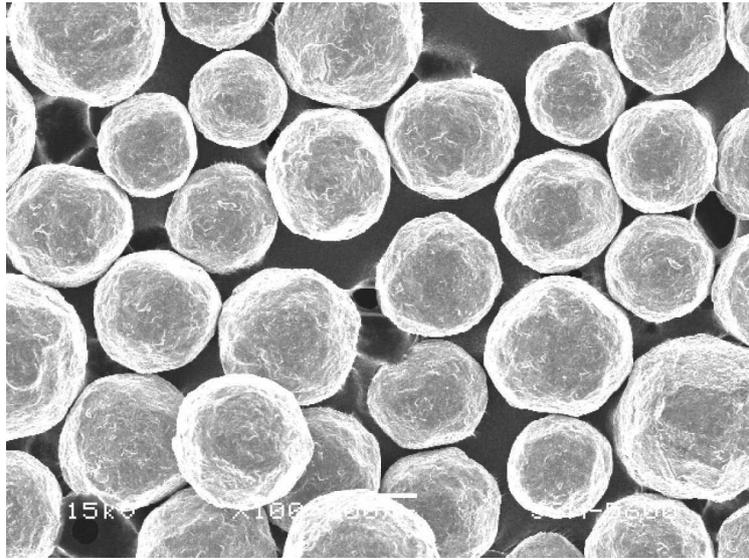
도면5



도면6



도면7



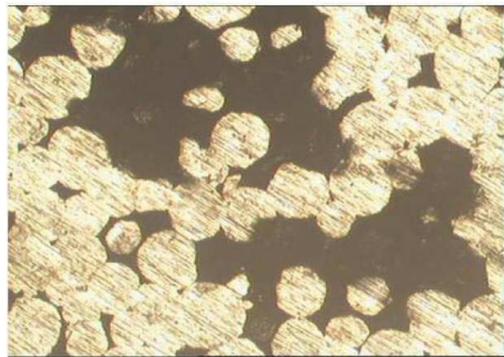
도면8



도면9



도면10



도면11

