



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321694

(13) B1

(51) Int Cl.

A61L 27/00 (2006.01)

A61L 27/04 (2006.01)

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/30 (2006.01)

A61C 8/00 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20013131	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.12.22 PCT/IB99/02093
(22)	Inng.dag	2001.06.22	(85)	Videreføringsdag	2001.06.22
(24)	Løpedag	1999.12.22	(30)	Prioritet	1998.12.23, SE, 9804536
(41)	Alm.tilgj	2001.08.22			
(45)	Meddelt	2006.06.26			

(73)	Innehaver	Astra Tech AB , Aminogatan 1, Mölndal, SE
(72)	Oppfinner	Jan Eirik Ellingsen, Caroline Øverlands vei 12 A, 1356 Bekkestua, NO Ketil Videm, Fagerborggaten 30, 0360 Oslo, NO Lars Opsahl, Sollia 28, 1832 Askim, NO Hans Jacob Rønold, Lindemans gate 3, 0267 Oslo, NO
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO

(54) Benevnelse **Sterilt implantat med en overflate modifisert for forbedret biokompatibilitet, samt fremgangsmåte for fremstilling av samme.**

(56) Anførte publikasjoner EP-A2-212929, EP-A2-264354

(57) Sammendrag

Et implantat med en overflate modifisert for forbedret biokompatibilitet bestående av et metall eller en legering derav, idet implantatoverflaten omfatter et modifisert ytre lag er beskrevet, hvori metallet foretrukket er titan, zirkonium, hafnium eller tantal, og mest foretrukket titan, idet det nevnte modifiserte ytre lag foretrukket omfatter et hydrid av det nevnte metall. En fremgangsmåte for fremstilling av et slikt implantat er også beskrevet.

Det tekniske området for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et biokompatibelt implantat bestående hovedsakelig av et metall som f.eks. titan, zirkonium, hafnium og tantal, eller en legering derav, idet overflaten av dette metall er blitt modifisert for å øke biokompatibiliteten. Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for modifikasjon av nevnte overflater.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Titan, zirkonium, hafnium og tantal og deres legeringer har en overlegen korrosjonsmotstand i kroppsfluider og aksepteres godt av menneskekroppen. Titan og dets legeringer er derfor mye anvendt for implantater. I mange anvendelser er det av den ytterste betydning at metallet danner en sterk og varig forbindelse med det omgivende vev og at denne forbindelse ikke skader helbredelse. Dette er ikke lett å oppnå. Implantatmaterialer som ikke gir tilfredsstillende helbredelse fører vanligvis til tap av kontakt mellom implantatet og vevet, ofte fulgt av komplikasjoner som fører til implantatsvikt. Dette har gitt pasientene alvorlig smerte og krevet kostbar medisinsk behandling som ofte inkluderer komplisert og dyr kirurgi.

For å ta seg av disse problemer har det vært anvendt geometriske modifikasjoner av implantater. Økning av overflateruheten ekspanderer arealet for vevkontakt. Forskjellige metoder inklusive plasmasprøyting, sandblåsing eller dannelse av hull eller fordypninger for å etablere en gjensidig låsende effekt i benet har oppnådd dette. Elektronstrålebearbeiding har vært anvendt for å danne overflater som knapt kan produseres ved hjelp av konvensjonell maskinell bearbeiding. Disse sistnevnte metoder kan optimaliseres til også å gi ytterligere geometriske fordele. En ytterligere metode som vanligvis anvendes er å påføre et lag av hydrok-syapatittbelegg på titanplantatoverflaten. Dette mineral er tilstede i det harde vev av alle pattedyr. Alle disse metoder er produksjons- og brukersensitive og det er problematisk å gjennomføre beleggingen på en måte som gir tilstrekkelig binding mellom mineralet og metallet. En ytterligere alvorlig ulempe med disse metoder er nedbrytingen av mineralbelegget under anvendelser hvor implantatet utsettes for belastninger. Dette hindrer i alvorlig grad anvendelser av metallimplantater.

I kontakt med oksygen blir titan, zirkonium, hafnium og tantal og deres legeringer med en gang overtrukket med et tynt lag av oksyd. Forskjellige metoder forekommer for å øke tykkelsen av oksidlaget. Signifikante forbedringer er ikke

hittil blitt oppnådd i forbindelse med biokompatibiliteten av implantatmaterialet. Oksidlaget kan behandles videre. F.eks. beskriver EP-A-0 264 354 en prosess for å danne et belegg av en kalsiumfosfatforbindelse på overflaten av titanoksidlaget. I prosessen for å oppnå det ønskede oksidlag er det mulig å anvende enten syre-
5 behandling eller dannelse av et mellomprodukt-metallhydrid, som så oppvarmes for å oppnå det ønskede oksid som et substrat for kalsiumfosfatbelegget.

En ytterligere metode for å behandle overflaten av endossise implantater er å bruke prosessen beskrevet i EP-A-0 212 929, i henhold til hvilken et keramisk materiale sprøytes termisk på metalloverflaten etter at denne er blitt oppruet ved
10 hjelp av en passende metode. Oppruingen av metalloverflaten kan oppnås f.eks. ved termisk sprøyting av titanhydrid på overflaten, men i forbindelse med EP-A-0 264 354 er det titanhydridbelagte implantat bare et mellomprodukt i prosessen for oppnåelse av det ønskede sluttprodukt, i dette tilfelle det keramisk belagte implantat.

15

Oppsummering av oppfinnelsen

Gjenstanden for den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et implantat med forbedret biokompatibilitet sammenlignet med kjente implantater. Dette oppnås ved å modifisere overflaten av implantatet. Den modifiserte overflate fremmer
20 ytterligere kontakt mellom vev og implantat. I forskningsarbeidet som førte til den foreliggende oppfinnelse ble det overraskende iaktatt at implantater belagt med titanhydrid førte til en bedre adhesjon mellom metallet og ben, sammenlignet med andre titanimplantater. Det faktum at titanhydridbelagte implantater kunne anvendes direkte er meget overraskende; inntil den foreliggende oppfinnelse har det
25 vært ansett nødvendig å belegge hydridmodifiserte overflater for å oppnå tilfredsstillende biokompatibilitet. I arbeidet som førte til den foreliggende oppfinnelse ble det vist ved dyremodeller at vev i kontakt med den titanhydridinneholdende titanoverflate var friske og ikke viste noen fremmedlegemereaksjoner som undersøkt ved hjelp av mikroskopi.

30 Målene med foreliggende oppfinnelse oppnås således ved et sterilt implantat med en overflate modifisert for forbedret biokompatibilitet og bestående av et metall eller en legering derav, kjennetegnet ved at overflaten av det sterile implantat omfatter et hydridinneholdende ytre lag.

Videre oppnås målene med oppfinnelsen ved en fremgangsmåte for fremstilling av et sterilt implantat, kjennetegnet ved at en kjerne av et metall eller en legering derav belegges med et hydridinneholdende ytre lag og at den belagte kjerne steriliseres.

- 5 De kjennetegnedde trekk ved oppfinnelsen vil fremgå av den følgende beskrivelse og de etterfølgende patentkrav.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

- 10 Som angitt ovenfor vedrører oppfinnelsen et biokompatibelt implantat hovedsakelig bestående av metall eller en legering derav, kjennetegnet ved at overflaten av implantatet er modifisert, foretrukket slik at den omfatter et ytre lag, foretrukket hovedsakelig bestående av et metallhydrid. Uttrykket «biokompatibelt implantat» anvendt heri vedrører sterile implantater egnet for innføring i kroppen av et pattedyr og særlig et menneske. Implantatene ifølge oppfinnelsen eller implantater fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er bestemt for innføring i alle levende harde og bløte vev, inklusive ben, brusk og tenner, og alle kroppshulrom inklusive ledd og det indre øre.

Hydridlaget i implantatet ifølge oppfinnelsen kan være et hvilket som helst metallhydrid eller en blanding av flere forskjellige metallhydrider.

- 20 I tilfelle av et implantat av titan eller en legering derav er hoveddelen av det modifiserte ytre lag, d.v.s. mer enn 50%, foretrukket bestående av $TiH_{1,924}$ eller TiH_2 . Dette titanhydridlag kan også omfatte små mengder av andre elementer og hydrider derav.

- Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte egnet for fremstillingen av 25 det ovenfor beskrevne sterile implantat. Denne fremgangsmåte resulterer i en implantatoverflate som omfatter et lag av hydrid. Denne kan gjennomføres enten ved å belegge med et lag av hydrid, eller ved å omdanne overflaten til hydrid. Det er mulig å anvende et kommersielt tilgjengelig implantat og omdanne dets overflate til å omfatte et hydridinneholdende lag. Det er også mulig å fremstille implantatet ifølge oppfinnelsen ved først å fremstille en passende formet kjerne av titan eller 30 en legering derav og deretter fullføre titanhydridlaget.

Fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen utføres foretrukket ved å behandle utgangsimplantatet eller kjernen ved elektrolyse. Utgangsimplantatet anbringes så i elektrolysebad. Under elektrolysen vil utgangsimplantatet utgjøre katoden.

Elektrolysebadet er foretrukket en vandig oppløsning av NaCl med syre pH-verdi. pH reguleres foretrukket til den passende verdi ved tilsetning av HCl, H₂SO₄, HNO₃, HClO₄, eller en organisk syre eller en blanding av to eller flere disse syrer.

5 Temperaturen i elektrolysebadet bør også reguleres. Det er mulig å utføre fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved vanlig temperatur, d.v.s. ved omtrent 20°C, men ved denne temperatur vil reaksjonshastigheten være meget lav. For å øke reaksjonshastigheten bør temperaturen heves, foretrukket til minst 40°C, og mest foretrukket til minst 80°C.

10 Den mest foretrukne elektrolyseoppløsning for bruk ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er en vandig oppløsning omfattende fra 0,01M til 1M av en mettet saltoppløsning og fra 10⁻⁵ til 10M av minst en av de ovennevnte syrer.

Strømtettheten anvendt for å utføre elektrolysen er 0,001 - 1.000 mA/cm².

15 For ytterligere å forbedre biokompatibiliteten av det implantat som skal implanteres, er det fordelaktig å øke overflateruheten av hydridlaget. Dette kan f.eks. gjøres ved blåsebehandling, f.eks. blåsing med skarp grus, før implantatet hydridbehandles.

Oppfinnelsen skal nå beskrives ytterligere i de følgende eksempler. Disse eksempler skal bare illustrere oppfinnelsen og skal ikke på noen måte anses som
20 begrensende for oppfinnelsens ramme.

Kort beskrivelse av tegningene

I de følgende eksempler vises det til de vedføyde tegninger hvori:

25 Fig. 1 illustrerer tykkelsen av titanhydridlagene oppnådd ved elektrolyse av titanimplantater ved forskjellige temperaturer og pH-verdier (se eksempel 1); og

Fig. 2 illustrerer de krefter som er nødvendig for å trekke ut implantater ifølge oppfinnelsen sammenlignet med kontrollimplantater, fra kan skinnebenet (tibia) (se eksempel 4).

30 EKSEMPLER

Eksempel 1:

Prøvestykker av titan med renhetsgrad 2 ble omhyggelig rensset ved hjelp av ultralydbehandling med trikloretylen i 15 minutter, rensset i etanol og deretter ultralydbehandlet med etanol i 10 minutter. Dette ble gjentatt tre ganger og prøve-

stykkene ble så skylt i vann. De rene prøvestykker ble så katodisk polarisert i et bad bestående av 0,5M NaCl og 1M HCl. Nærværet av et titanhydrid etter elektrolysen ble bekreftet ved hjelp av røntgen diffraksjonsanalyse.

Elektrolysen ble utført ved forskjellige temperaturer, 25°C og 80°C, for å studere innvirkningen av temperaturen på det oppnådde titanhydridlag, og også ved forskjellige pH-verdier, pH 0 og pH 2, for å studere innvirkningen av pH-verdien.

Tykkelsen av det oppnådde titanhydridlag ble bestemt ved mikroskopi av metallografiske tverrsnitt. Tykkelsen som en funksjon av tiden anvendt for behandlingen er vist i fig. 1.

Det fremgår av figuren at det er foretrukket å anvende en temperatur på 80°C sammenlignet med en temperatur på 25°C.

Eksempel 2:

Eksperimentelt fremstilte implantater ble fremstilt av titan med renhetsgrad 2. Implantatene ble forsynt med gjenger og hadde en diameter på 3,5 mm og en lengde på 4,5 mm. Implantatene var fremstilt for å passe til benene av kaniner. Implantatene ble behandlet i 18 timer i det samme bad og under de samme betingelser som anvendt i eksempel 1. Etter sterilisasjon ved hjelp av autoklavbehandling ble disse implantater (implantater ifølge oppfinnelsen) innført ved hjelp av kirurgi i lårbenene (femur) på fire kaniner. Disse kaniner ble reproducert med spesiell omhu for å gi dyrene meget lignende genetikk.

For sammenligning ble implantater som bare var rensset og autoklavbehandlet (referanseimplantater) innført i lignende posisjoner i kaninene.

Tre implantater med titanhydridlag og to med rensset og autoklavbehandlet overflate var tilstede i hver kanin. Kaninene ble autenasert etter 8 uker. Adhesjonen mellom implantatene og benet ble notert for åtte implantater med titanhydridbelegg og fire implantater som bare var blitt rensset og autoklavbehandlet. Adhesjonen ble bestemt ved å måle dreiemomentkraften (Ncm) nødvendig for å løsne implantatene fra kaninenes lårben. Resultatene er vist i den følgende tabell 1.

Tabell 1

	Dreiemomentkraft (Ncm) for fjernelse								± SD	Middel- verdi
Implantater ifølge opp- finnelsen	45,1	52,5	36,2	53,5	83,2	59,1	87,6	68,2	18,0	60,7
Referanse- implantater	10,2	12,3	14,0	17,5	-	-	-	-	3,1	13,5

SD = Standardavvik

- 5 Fra tabellen er det klart at implantatene med et overflatelag av titanhydrid hadde mye bedre adhesjon enn av plantatene uten slikt overflatelag. Histologi viste normale celler i kontakt med titanhydrid.

Eksempel 3:

- 10 Styrke og stabilitet ved grenseflaten mellom metall og ben er kritisk for den langtidseffektive operasjon av lastbærende implantater spesielt i ben med dårlig kvalitet. Data er blitt fremlagt om at røe overflater induserer bedre benrespons, men den ideelle type og ruhetsgraden forblir ukjent.

- 15 I dette eksempel ble benresponsen til titan med forskjellig overflateruhet uttrykt ved ben-til-implantatretensjon undersøkt. En testmodell ble utviklet ved bruk av myntformede kommersielle rene (c.p.) titanimplantater. Med denne modell, beskrevet ytterligere i det følgende, blir effekten av friksjonskreftene under uttrekkingstesten minimert. Forskjellige overflatestrukturer ble oppnådd ved hjelp av skarp grusblåsing med TiO₂, ved bruk av forskjellige kornstørrelser.

- 20 Implantatene hadde formen av skiver og de ble maskinbearbeidet fra en 10 mm rund stav av titan med renhetsgrad 2 (ASTM B 348). Størrelsen av skivene var $6,25 \pm 0,01$ mm i diameter med en tykkelse på $2,0 \pm 0,05$ mm.

- 25 Alle skiver ble standardisert med slipeskiver fra #800 til #1.200 grusstørrelse og polert med 6μ diamantslipemiddel, ifølge «Struers®» Metalog Guide før videre behandlinger.

Alle skiver ble forhåndsbehandlet med trikløretylen i et ultralydbad i 30 minutter, rensset med etanol og deretter etanol i ultralydbad i 3 x 10 minutter og til slutt skylt med deionisert vann.

Totalt førtiåtte implantater ble oppdelt i tre grupper: Gruppe 1: Implantater med elektropolerte overflater, Gruppe 2: implantater som var blåst med TiO₂ partikler med en kornstørrelse på 22-28 µm, og Gruppe 3: implantater som var blåst med TiO₂ partikler med en kornstørrelse på 180-200µm. Åtte implantater i hver gruppe ble anvendt som kontroller, mens de andre åtte i hver gruppe ble behandlet ifølge oppfinnelsen. Fire implantater, en fra hver gruppe ble tilfeldig innoperert i skinnebenet på hver av de tolv New Zealand White kaniner. Før kirurgi ble kani-
nene gitt fentanyl/fluanison («Hpnorm®») 0,05-0,1 ml/kg s.c. 10 minutter før de ble fjernet fra sine bur. Operasjonsstedene ble rengjort for hår og vasket med såpe og etanol før en steril overdekking av den nedre del av kaninen. Kaninene ble bedøvet med midazolam («dormicum®») 2mg/kg vektforhold i.v. Hvis dyrene begynte å
vise tegn på å våkne ble mellom 0,1 og 0,5 fortynnet «hypnorm®» («1 ml hypnorm®» og 9 ml sterilt vann) injisert i.v. sakte inntil en tilstrekkelig effekt ble oppnådd. Lokalbedøvelse, «lidocain» (xylocain/adrenalin®) 1,8 ml i leddsetet, tuberositas tibiae, ble anvendt. Dyrene ble anbrakt på operasjonsbordet på ryggen, overdekket med steril duk før desinfeksjon med 70% etanol. Deres øyne var beskyttet mot tørking med salve.

To implantater ble anbrakt i hvert proksimalt skinneben. Et innsnitt på 5 cm ble foretatt på den mediale fremre del av skinnebenet, begynnende omtrent 2 cm fra patella. Innsnitt penetrerte epidermisk, dermisk og overflatelagene. Lateral refleksjon av disse vev avdekket den underliggende periosteum. Ytterligere midlere fremre innsnitt ble foretatt gjennom periosteum. Et 1,0 mm diameter drillbor («medicon®») i et håndtak ble anvendt for å danne to styringshuller med 8 mm avstand. En 6,65 mm diameter rustfritt stålbor i et lavhastighetshåndtak med fysiologisk saltoppløsningsirrigasjon ble anvendt for å oppnå flate kortikale overflater for implantatene og de individuelt tilpassede «teflon-» hetter som ble anvendt for å
overdekke implantatene for å hindre benovergroing. Det ble omhyggelig påsett at brudd på det kortikale ben ble hindret. To implantater ble anbrakt på den likeledes preparerte overflate av det kortikale ben. For å stabilisere implantatene ble en titanplate («Medicon®» CMS) i proksimal distal retning tilbakeholdt med to titan-

skruer. Overflatelagene ble reposisjonert og suturfestet med 4-0 polyglykolsyresutur. Overflatelagene ble suturbehandlet ved bruk av en intracutanøs metode med den samme 4-0 sutur.

Etter kirurgien mottok hvert dyr en injeksjon med 20 ml NaCl infusjon s.c. og 0,05 mg «temgesic®» (Reckitt & Colman) 0,02 - 0,05 mg/kg s.c.

Som postoperasjonanalgetisk middel mottok dyrene 0,05 mg «Temgesic®» i fire dager.

Observasjonstiden ble bestemt til 8 uker.

Fikseringen av implantatene til ben ble så evaluert ved bruk av en uttrekkingstest. Kaninene ble avlivet med en overdose i.v. og en intrakardinal injeksjon med pentobarbital («mebumal®») under bedøvelse med «hypnorm®».

Umiddelbart etter eutonisasjon ble overflatevevet som lå over implantatene fjernet for å eksponere «teflon-» hettene. Titanplaten ble forsiktig fjernet og «teflon-» hetten separert fra implantatene ved bruk av trykkluft. Skinnebenet ble kuttet i kneleddet og fastspent i en spesielt konstruert jigg, som var forankret til understellet på testmaskinen for å stabilisere benet under uttrekkingsprosedyren. En metallpinne med en «kule» i en ende og gjenger i den andre ende ble fastgjort i forhåndsgjengede implantater.

Utstyret anvendt for å utøve uttrekkingskraften var Lloyds LRX Materials Testing Machine. Kule-festet på metallstaven var innpasset i en holder forbundet til en belastningscelle på 500N. Denne fastsetting var konstruert for å unngå alle skjær- og skråkrefter på implantatet og gir toleranse for at aksen for implantatet ikke er nøyaktig perpendikulær til benoverflaten. Klemmehastighetsområdet ble innstilt til 1,0 mm/min. Målenøyaktigheten for kraften var innstilt til +/-1%.

Resultatene av uttrekkingstesten er vist i fig. 2.

Det er klart at implantatene ifølge oppfinnelsen, d.v.s. implantatene med hydridinneholdende overflater, viste en bedre benfiksering enn kontrollene.

PATENTKRAV

1. Sterilt implantat med en overflate modifisert for forbedret biokompatibilitet og bestående av et metall eller en legering derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
5 overflaten av det sterile implantat omfatter et hydridinneholdende ytre lag.
2. Sterilt implantat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t metallet er titan, zirkonium, hafnium eller tantal.
- 10 3. Sterilt implantat ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t det hydridinneholdende ytre lag innbefatter et hydrid av titan, zirkonium, hafnium eller tantal.
4. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 3,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t metallet er titan.
5. Sterilt implantat ifølge krav 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t det hydridinneholdende ytre lag innbefatter titanhydrid.
20
6. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1-5,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t implantatoverflaten omfatter en geometrisk modifikasjon av det ytre lag.
- 25 7. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, bestemt for implantering i levende organismer.
8. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1-7,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t det er bestemt for erstatning av tapte eller skadede
30 kroppsdelar.
9. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, bestemt for å gjenopprette funksjonen av tapte eller skadede kroppsdelar.

10. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1-9,
karakterisert ved at implantatet er et dentalimplantat.
11. Sterilt implantat ifølge hvilket som helst av kravene 1-9,
5 karakterisert ved at implantatet er et ortopedisk implantat.
12. Fremgangsmåte for fremstilling av et sterilt implantat ifølge krav 1,
karakterisert ved at en kjerne av et metall eller en legering derav be-
legges med et hydridinneholdende ytre lag og at den belagte kjerne steriliseres.
- 10 13. Fremgangsmåte ifølge krav 12,
karakterisert ved at metallet er titan, zirkonium, hafnium eller tantal.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller 13,
15 karakterisert ved at det hydridinneholdende ytre lag innbefatter et hyd-
rid av titan, zirkonium, hafnium eller tantal.
15. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 12-14,
karakterisert ved at metallet er titan.
- 20 16. Fremgangsmåte ifølge krav 15,
karakterisert ved at det hydridinneholdende ytre lag innbefatter et ti-
tanhydrid.
- 25 17. Fremgangsmåte ifølge krav 12,
karakterisert ved at kjernen av et metall er et utgangsimplantat av titan
eller en legering derav.
18. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 12-17,
30 karakterisert ved at kjernen av et metall behandles ved elektrolyse, slik
at overflateregionen omdannes til ett eller flere hydrider av metallet eller legering
derav som utgjør kjernen.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18,
karakterisert ved at kjernen av et metall som utgjør katoden, anbringes
i et elektrolysebad.
- 5 20. Fremgangsmåte ifølge krav 19,
karakterisert ved at badet er en sur vandig oppløsning av en NaCl.
21. Fremgangsmåte ifølge krav 19 eller 20,
karakterisert ved at badet har en pH-verdi under 4 og en temperatur på
10 minst 40°C.
22. Fremgangsmåte ifølge krav 21,
karakterisert ved at temperaturen i badet er minst 80°C.
- 15 23. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 19-22,
karakterisert ved at pH-verdien av badet innstilles ved tilsetning av
minst en syre valgt fra gruppen bestående av HCl, H₂SO₄, HNO₃ og HClO₄.
24. Fremgangsmåte ifølge krav 23,
20 karakterisert ved at badet er en vandig oppløsning omfattende 0,05 -
1M NaCl og $3 \cdot 10^{-4}$ - 2M av syren.
- 25 25. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 18-24,
karakterisert ved at strømtettheten anvendt for å utføre elektrolysen er
0,1 til 10 mA/cm².
26. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 12-25,
karakterisert ved at overflateruheten av det hydridinneholdende ytre
lag økes.
- 30 27. Fremgangsmåte ifølge krav 26,
karakterisert ved at overflateruheten økes ved blåsebehandling av im-
plantatet før implantatet er hydridert.

28. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 12-27, karakterisert ved at implantatet etses i et bad bestående av en vandig oppløsning omfattende fluor ioner i en konsentrasjon på 0,2 - 10M, idet badet har en pH-verdi på 3,3-7.

5

29. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 12-28, karakterisert ved at det fremstilte implantat er bestemt for osseointegrasjon.

10

30. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 12-29, karakterisert ved at det fremstilte implantat er et dentalimplantat.

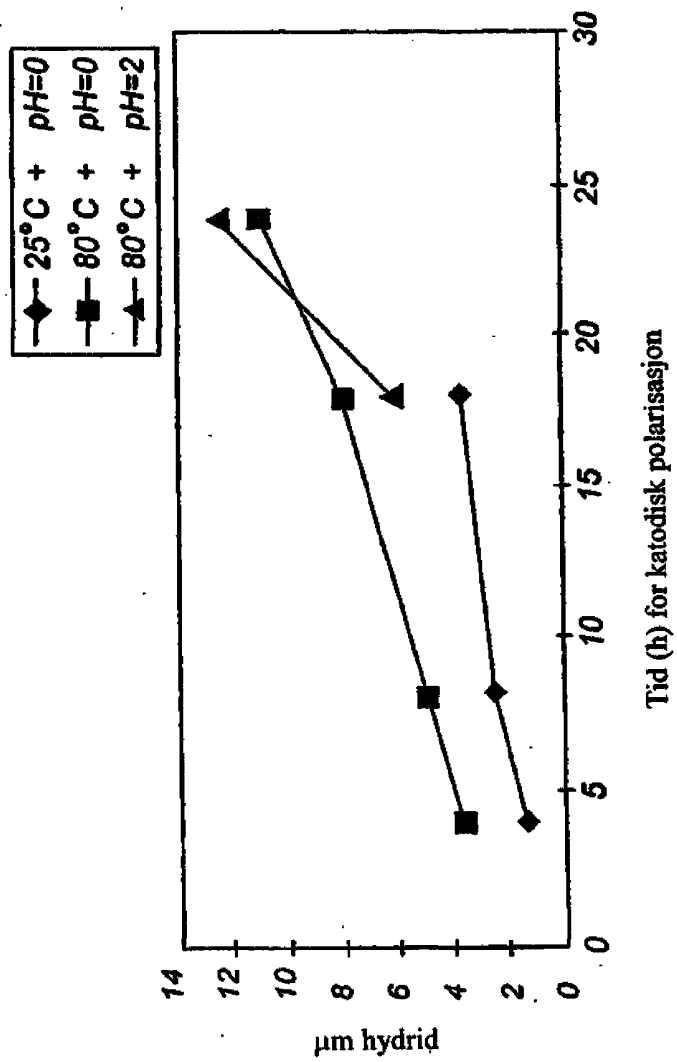


Fig. 1

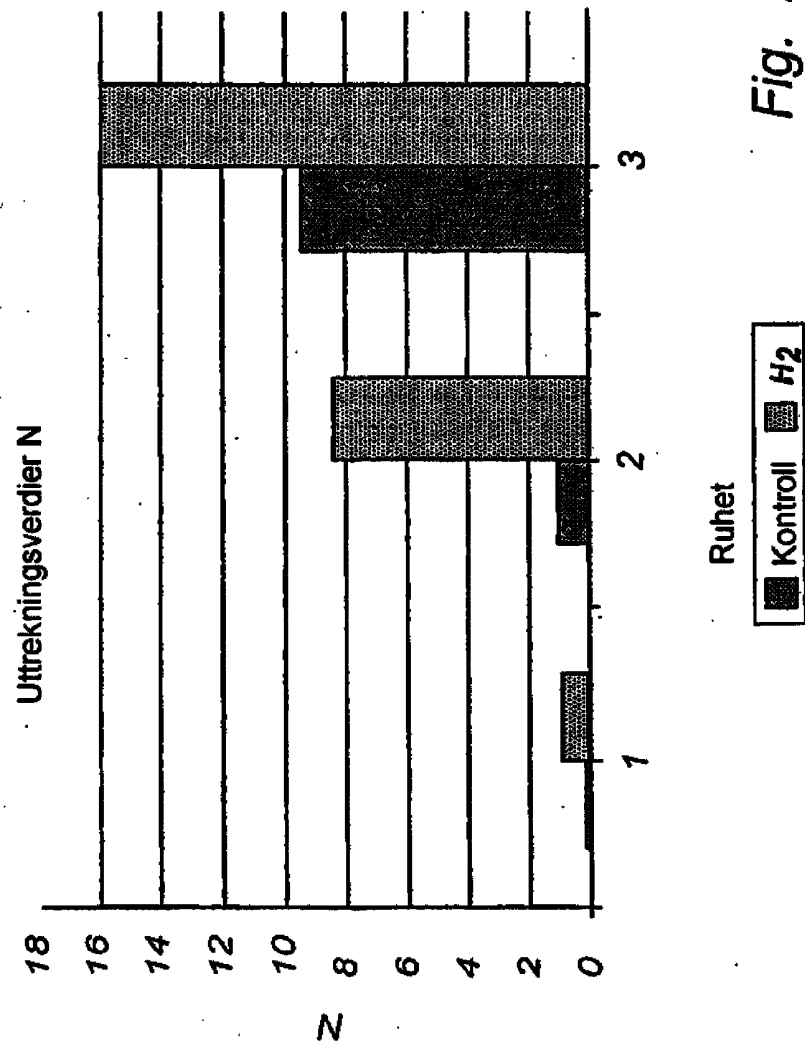


Fig. 2