



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0068853
 (43) 공개일자 2008년07월24일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>B05D 1/12</i> (2006.01) <i>B05D 3/00</i> (2006.01)
 <i>A61L 2/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7011512
 (22) 출원일자 2008년05월14일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년05월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/044000
 국제출원일자 2006년11월10일
 (87) 국제공개번호 WO 2007/059038
 국제공개일자 2007년05월24일
 (30) 우선권주장
 60/736,269 2005년11월14일 미국(US)
 60/797,810 2006년05월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 바이오메트 쓰리아이 인코포레이티드
 미국 플로리다주 33410 팜 비치 가든스 리버사이드 드라이브 4555</p> <p>(72) 발명자
 버크맨즈 서어드 브루스
 미국 플로리다 33410 팜 비치 가든즈 2426 컨트리 오크스 레인
 토우즈 로스 더블유
 미국 플로리다 34990 팜 시티 4425 사우스웨스트 라팔로마드라이브
 메이필드 로버트 엘
 미국 플로리다 33478 주피터 11264 165 로드 노스</p> <p>(74) 대리인
 김용인, 석혜선</p> |
|--|---|

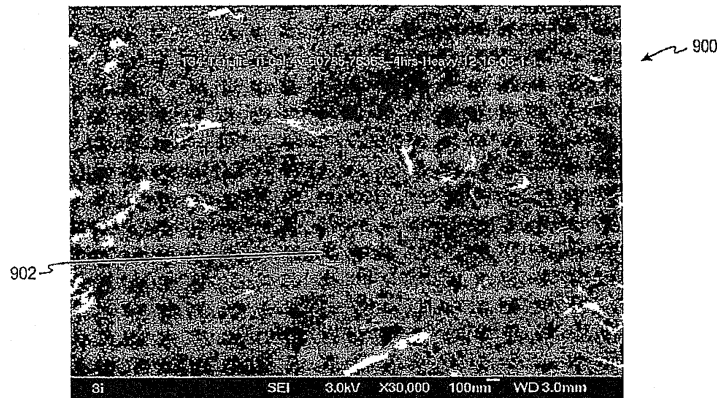
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 임플란트 표면에 뚜렷이 구별되는 나노입자의 증착방법

(57) 요약

본 발명은 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트를 형성하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 미세크기의 거친 표면을 만들기 위해 임플란트 표면의 적어도 일부를 거칠게 하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 나노입자들을 포함하는 용액에 거칠어진 표면을 노출하는 한 단계 공정을 통해 거칠어진 표면에 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 증착하는 단계를 더 포함한다. 상기 나노입자들은 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함한다.

대표도 - 도13c



특허청구의 범위

청구항 1

미세크기의 거친 표면을 만들기 위해 임플란트 표면의 적어도 일부를 거칠게 하는 단계; 및

골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함하는 나노입자들을 포함하는 용액에 거칠어진 표면을 노출하는 한 단계 공정을 통해 거칠어진 표면에 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 증착하는 단계를 포함하여, 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트를 형성하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 임플란트는 탄탈륨, 코발트, 크롬, 티타늄, 스테인리스 강 또는 이의 합금으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 금속으로 제조되는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 금속은 티타늄을 포함하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 임플란트는 세라믹을 포함하는 재료로 제조되는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 임플란트는 치아 임플란트인 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 임플란트 표면의 부분은 뼈와의 결합을 촉진하기 위한 나사산을 낸 바닥 부분인 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 임플란트는 티타늄으로 제조되고 임플란트 표면을 거칠게 하는 단계는

임플란트 표면으로부터 고유 산화물층을 제거하는 단계; 및

최종 표면을 산 식각하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 임플란트 표면을 거칠게 하는 단계는 약 20 마이크로미터보다 크지 않은 피크-투-밸리(peak-to-valley) 높이를 가진 불규칙한 것을 생성하는 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 나노결정들은 약 20 나노미터 내지 약 100 나노미터의 치수를 가진 수산화인회석 나노결정을 포함하는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,
상기 용액은 2-메톡시에탄올 용매를 더 포함하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,
수산화인회석 나노결정들을 증착하는 단계는 용액의 pH를 조절하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,
상기 용액의 pH를 조절하는 단계는 수산화암모늄을 사용하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,
상기 pH는 약 9 내지 약 11로 조절되는 방법.

청구항 14

제 10 항에 있어서,
증착 단계 후, 역삼투/탈이온수에서 임플란트를 세척하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,
증착된 수산화인회석 나노결정들을 소결하기 위해 임플란트를 열적으로 경화하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 16

제 14 항에 있어서,
탈이온수에 상기 임플란트를 세척하는 단계; 및
상기 임플란트를 건조하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 17

제 14 항에 있어서,
수산화인회석 나노결정들을 증착하기 전에, 탈이온수에 임플란트를 세척하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

고유 산화물층을 제거하기 위해 적어도 임플란트의 나사산을 낸 바닥 부분을 식각하는 단계;
약 20 마이크론보다 크지 않은 피크-투-밸리(peak-to-valley) 높이를 가진 미세 크기의 불규칙한 것 (irregularities)의 실질적으로 규칙적인 배열을 가진 거칠어진 표면을 형성하도록 나사산을 낸 바닥 부분을 산 식각하는 단계; 및
거칠어진 표면의 선처리 없이, 2-메톡시에탄올 용매와 수산화인회석 나노결정을 포함하는 용액에 노출함으로써 거칠어진 표면상에 뚜렷이 구별되는 수산화인회석 나노결정을 증착하는 단계를 포함하여 티타늄 또는 티타늄 합금으로 제조된 치아 임플란트를 형성하는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 불규칙한 것은 약 1 마이크로미터 내지 약 마이크로미터의 피크-투-밸리 높이를 갖는 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

식각, 산 식각, 거칠어짐은 뼈 또는 잇몸과 접촉될 모든 표면에 발생하는 방법.

청구항 21

제 18 항에 있어서,

용액에 노출되기 전에, 용액의 pH를 조절하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

용액의 pH를 조절하는 단계는 수산화암모늄을 사용하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 23

제 21 항에 있어서,

상기 pH는 약 9 내지 약 11로 조절되는 방법.

청구항 24

제 18 항에 있어서,

상기 수산화인회석 나노결정들은 약 20 나노미터 내지 약 100 나노미터의 치수를 갖는 방법.

청구항 25

제 18 항에 있어서,

산 식각 단계 후 및 수산화인회석 나노결정을 증착하는 단계 이전에 하나 이상의 세정 또는 세척 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 세척 단계는 탈이온수에 임플란트를 세척하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제 18 항에 있어서,

역삼투/탈이온수에 임플란트를 세척하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

증착된 수산화인회석 나노결정들을 소결하기 위해 임플란트를 열적으로 경화하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

탈이온수에 상기 임플란트를 세척하는 단계; 및
상기 임플란트를 건조하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 30

제 18 항에 있어서,
상기 불규칙한 것은 원뿔 형태의 요소를 포함하는 방법.

청구항 31

제 18 항에 있어서,
상기 고유 산화층은 제 1 산 용액에 의해 제거되는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,
상기 제 1 산 용액은 수용성 플루오르화수소산이고 산 식각 단계는 황산 및 염산의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 33

거칠어진 표면을 형성하기 위해 임플란트 표면의 적어도 일부를 거칠하게 하는 단계;
거칠어진 표면에 알콕사이드를 형성하지 않고, 거칠어진 표면에 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함하는 나노결정들을 증착하는 단계를 포함하여 임플란트 상에 나노결정 표면을 형성하는 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서,
상기 임플란트는 탄탈륨, 코발트, 크롬, 티타늄, 스테인리스 강 또는 이의 합금으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 금속으로 제조되는 방법.

청구항 35

제 33 항에 있어서,
상기 금속은 티타늄을 포함하는 방법.

청구항 36

제 33 항에 있어서,
상기 임플란트는 세라믹을 포함하는 재료로 제조되는 방법.

청구항 37

제 33 항에 있어서,
상기 임플란트는 치아 임플란트인 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서,
상기 임플란트 표면의 부분은 뼈와의 결합을 촉진하기 위한 나사산을 낸 바닥 부분인 방법.

청구항 39

제 33 항에 있어서,
상기 임플란트는 티타늄으로 제조되고 임플란트 표면을 거칠게 하는 단계는 임플란트 표면으로부터 고유 산화물층을 제거하는 단계; 및
최종 표면을 산 식각하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40

제 33 항에 있어서,

상기 임플란트 표면을 거칠게 하는 단계는 약 20 마이크론보다 크지 않은 피크-투-밸리(peak-to-valley) 높이를 가진 불규칙한 것을 생성하는 방법.

청구항 41

제 33 항에 있어서,

상기 나노결정들은 약 20 나노미터 내지 약 100 나노미터의 치수를 가진 수산화인회석 나노결정을 포함하는 방법.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

상기 용액은 2-메톡시에탄올 용매 및 수산화인회석 나노결정의 용액을 사용하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

수산화인회석 나노결정들을 증착하는 단계는 용액의 pH를 조절하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

상기 용액의 pH를 조절하는 단계는 수산화암모늄을 사용하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제 43 항에 있어서,

상기 pH는 약 9 내지 약 11로 조절되는 방법.

청구항 46

제 33 항에 있어서,

증착 단계 후, 역삼투/탈이온수에서 임플란트를 세척하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

증착된 수산화인회석 나노결정들을 소결하기 위해 임플란트를 열적으로 경화하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 48

제 46 항에 있어서,

탈이온수에 상기 임플란트를 세척하는 단계; 및
상기 임플란트를 건조하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 49

제 46 항에 있어서,

수산화인회석 나노결정들을 증착하기 전에, 탈이온수에 임플란트를 세척하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

회전되지 않는 형상을 가진 헤드 부분;

헤드 부분을 대향하는 최저 단부; 및

약 20 마이크론보다 크지 않은 피크-투-밸리 높이를 가진 불규칙한 것의 실질적으로 규칙적인 배열을 가진 거칠어진 표면을 가지며, 거칠어진 표면에 위치된 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 더 포함하는, 헤드 부분과 최저 단부 사이에 뼈를 결합하기 위한 나사산을 낸 바닥 부분 나사산을 낸 바닥 부분을 포함하는 치아 임플란트.

청구항 51

제 50 항에 있어서,

상기 임플란트는 티타늄 및 티타늄 합금으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 금속으로 제조되는 임플란트.

청구항 52

제 50 항에 있어서,

상기 임플란트는 세라믹을 포함하는 재료로 제조되는 임플란트.

청구항 53

제 50 항에 있어서,

상기 수산화인회석은 약 20 나노미터 내지 약 100 나노미터인 임플란트.

청구항 54

제 50 항에 있어서,

뚜렷이 구별되는 나노결정들을 수용하는 거칠어진 표면은 알록사이드 또는 삼중 기능성 실란을 포함하는 않는 임플란트.

청구항 55

표면을 용액에 노출시키는 한 단계 공정을 통해 임플란트의 표면에 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함하는 뚜렷이 구별되는 나노결정들을 증착하는 단계를 포함하여 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트 형성 방법.

청구항 56

제 55 항에 있어서,

상기 임플란트는 티타늄으로 제조되는 방법.

청구항 57

제 55 항에 있어서,

상기 임플란트는 세라믹을 포함하는 재료로 제조되는 방법.

청구항 58

금속 기재를 제공하는 단계;

2-메톡시에탄올 용액 및 전체 용액에 대해 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 농도를 가진 복수의 수산화인회석 나노결정을 포함하는 약 18℃ 내지 약 32℃의 콜로이드 용액에 기재의 적어도 일부를 약 11.5분 내지 약 240분 동안 침지하는 단계; 및

콜로이드 용액의 pH를 약 9 내지 약 11로 조절하는 단계를 포함하여, 임플란트 상에 나노결정 표면을 형성하는 방법.

청구항 59

임플란트를 제공하는 단계;

용액에 표면을 노출하는 한 단계 공정을 통해 임플란트의 표면에 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함

하는 뚜렷이 구별되는 나노결정들을 증착하는 단계;

임플란트를 세척하는 단계; 및

임플란트를 건조하는 단계를 포함하여, 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트를 형성하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 일반적으로 임플란트, 특히, 치아 임플란트 상에 증착된 뚜렷이 구별되는 나노결정 인산칼슘 입자를 가진 치아 임플란트 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 없어진 치아를 치아 임플란트 위에 놓고 이에 부착되는 보철 치아로 교체하는 하는 것이 점점 더 일반화되고 있다. 치아 임플란트는 주로 티타늄(Ti) 및 티타늄 합금을 포함하는 금속 및 금속 합금으로 이루어진다. 치아 임플란트는 입의 잇몸 및 뼈 조직과 통합되는 인공 뿌리의 역할을 한다.

<3> 치아 임플란트가 성공적으로 작용하기 위해서는, 충분한 골융합(osseointegration)이 필요하다. 다시 말하면, 임플란트와 뼈 사이의 직접적인 화학적 결합이 형성되고 유지되어야 한다. 골융합 재료들은 골융합 과정을 강화하는 것을 돕기 위해 임플란트의 표면에 포함될 수 있다. 골융합 재료들의 제한적이지 않은 예들은 특히 화학적으로 안정하고 골전도성인 수산화인회석(HA)과 같은 인산칼슘 세라믹 재료를 포함한다.

<4> 표면에 골융합 화합물을 가진 임플란트의 충분한 장기간의 작용을 제공하기 위해서, 임플란트와 화합물 사이에 충분한 결합력이 있어야 한다. 또한, 화합물은 충분히 생체안정성이어서 화합물의 용해 속도가 낮은 것이 바람직하다.

<5> 여러 개의 현존하는 기술은 HA, 다른 인산칼슘의 일반적으로 얇은(예를 들어, 일반적으로 10 마이크로 이하) 코팅 또는 코팅의 임플란트에 대한 결합력을 향상시키는 다른 골융합 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 플라즈마 스프레이 및 스퍼터링은, 예를 들어, 임플란트 상에 HA를 증착하는데 사용되는 두 가지 중요한 기술이다. 그러나, 이런 공정을 위한 HA의 용해 속도는 바람직하지 않게도 빠를 수 있다. 또한, HA와 임플란트의 계면은 깨지기 쉬운데, 이는 HA의 금속 임플란트에 대한 약한 부착에 의해 발생한다.

<6> 미국특허출원 공개공보 제 2004/0249472호는 임플란트를 나노 크기 인산칼슘(예를 들어, HA)으로 코팅하는 방법을 개시한다. 비록 효과적이지만, 개시된 방법은 매우 인화성이 높은 화학물질을 사용하고 위험한 부산물(예를 들어, 폐기물)을 생산한다는 점에서 위험하다. 또한, 상기 방법은 양으로 하전된 임플란트의 표면을 형성하기 위해서 먼저 임플란트를 알콕사이드 또는 삼중-기능성 실란(즉, 아미노프로필트라이에톡시실란)을 포함하는 층으로 코팅하는 것이 필요하기 때문에 효과적이지 않다. 음으로 하전된 HA 나노입자들을 포함하는 제 2 코팅층이 제 1 코팅층 상에 형성된다.

<7> 본 발명은 임플란트 표면에 증착된 뚜렷이 구별되는 나노결정 인산칼슘(예를 들어, HA)을 갖는 향상된 임플란트 및 이를 형성하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<8> 본 발명은 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트를 형성하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 미세크기의 거친 표면을 만들기 위해 임플란트 표면의 적어도 일부를 거칠게 하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 나노입자들을 포함하는 용액에 거칠어진 표면을 노출하는 한 단계 공정을 통해 거칠어진 표면에 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 증착하는 단계를 더 포함한다. 상기 나노입자들은 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함한다.

<9> 다른 태양에서, 티타늄 또는 티타늄 합금으로 제조된 치아 임플란트를 형성하는 방법이 개시되어 있다. 상기 방법은 고유 산화물층을 제거하기 위해 적어도 임플란트의 나사산을 낸 바닥 부분을 식각하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 약 20 마이크로보다 크지 않은 피크-투-밸리(peak-to-valley) 높이를 가진 미세 크기의 불규칙한 것(irregularities)의 실질적으로 규칙적인 배열을 가진 거칠어진 표면을 형성하도록 나사산을 낸 바닥 부분을 산 식각하는 단계를 더 포함한다. 상기 방법은 거칠어진 표면의 선처리 없이, 2-메톡시에탄올 용매와 수산화인회석 나노결정을 포함하는 용액에 노출함으로써 거칠어진 표면에 뚜렷이 구별되는 수산화인회석 나노결정을 증착하는 단계를 더 포함한다.

- <10> 또한 본 발명은 임플란트 상에 나노결정 표면을 형성하는 방법을 개시한다. 본 발명은 거칠어진 표면을 형성하기 위해 임플란트 표면의 적어도 일부를 거칠게 하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 거칠어진 표면에 알콕사이드를 형성하지 않고, 거칠어진 표면에 나노결정들을 증착하는 단계를 더 포함한다. 나노결정들은 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함한다.
- <11> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 치아 임플란트가 개시된다. 치아 임플란트는 회전되지 않는 형상을 가진 헤드 부분을 포함한다. 치아 임플란트는 헤드 부분을 대향하는 최저 단부를 더 포함한다. 치아 임플란트는 헤드 부분과 최저 단부 사이에 뼈를 결합하기 위한 나사산을 낸 바닥 부분을 더 포함한다. 나사산을 낸 바닥 부분은 약 20 마이크론보다 크지 않은 피크-투-밸리 높이를 가진 불규칙한 것의 실질적으로 규칙적인 배열을 가진 거칠어진 표면을 가진다. 나사산을 낸 바닥 부분은 거칠어진 표면에 위치한 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 더 포함한다. 상기 나노입자들은 수산화인회석 나노결정들을 포함한다.
- <12> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트를 형성하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 나노입자들을 포함하는 용액에 거칠어진 표면을 노출하는 한 단계 공정을 통해 거칠어진 표면에 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 증착하는 단계를 더 포함한다. 상기 나노입자들은 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함한다.
- <13> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 임플란트 상에 나노결정 표면을 형성하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 금속 기재를 제공하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 11.5분 내지 약 240분 동안 약 18°C 내지 약 32°C의 온도를 가진 콜로이드 용액에 기재의 적어도 일부를 침지하는 단계를 더 포함한다. 콜로이드 용액은 2-메톡시에탄올 용매와 전체 용액에 대해 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 농도를 가진 복수의 수산화인회석 나노결정들을 포함한다. 상기 방법은 콜로이드 용액의 pH를 약 9 내지 약 11로 조절하는 단계를 더 포함한다.
- <14> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 생체 뼈 속에 이식되는 임플란트를 형성하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 임플란트를 제공하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 나노입자들을 포함하는 용액에 거칠어진 표면을 노출하는 한 단계 공정을 통해 거칠어진 표면에 뚜렷이 구별되는 나노입자들을 증착하는 단계를 더 포함한다. 상기 나노입자들은 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함한다. 상기 방법은 임플란트를 세척하는 단계를 더 포함한다. 상기 방법은 임플란트를 건조하는 단계를 더 포함한다.
- <15> 본 발명의 상기 요약은 본 발명의 각 실시예 또는 각 태양을 나타내는 것이 아니다. 이것은 이하의 도면과 상세한 설명을 위한 것이다.
- <16> 본 발명의 상기 장점 및 다른 장점은 상세한 설명과 도면을 참조하면 분명해 질 것이다.

실시예

- <28> 본 발명은 임플란트 상에 증착된 뚜렷이 구별되는 나노결정 인산칼슘 입자를 가진 치아 임플란트 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 내용에서 임플란트는 뼈 구조(예를 들어, 힙 임플란트)를 연결하거나 신체 부위용 고정물(예를 들어, 인공 치아용 고정물)로서 작용하기 위해 신체 내에 위치되는 장치를 의미한다. 비록 본 출원의 다른 부분은 치아 임플란트이지만, 본 발명은 다른(예를 들어, 의학용) 임플란트에 사용될 수 있다.
- <29> 도 1은 헤드 부분(12), 최저 단부(14) 및 나사산을 낸 바닥 부분(16)을 포함하는 표준 치아 임플란트를 도시한다. 이 임플란트는, 예를 들어, 티타늄, 탄탈륨, 코발트, 크롬, 스테인리스 강 또는 이의 합금으로 제조될 수 있다. 세라믹 또는 세라믹-티타늄 조합과 같은 다른 재료들도 사용될 수 있다고 생각된다. 이하에서 설명되는 도 2a-c, 3a-c 및 4a-b는 본 발명에 사용될 수 있는 다른 임플란트 디자인을 개시한다.
- <30> 도 1의 임플란트(10)에서, 헤드 부분(12)은 회전하지 않는 형상을 포함한다. 도시된 실시예에서, 회전하지 않는 형상은 임플란트(10)를 뼈 조직 속에 나사로 고정하는 장치와 결합할 수 있는 다각형 돌출 장식(20)을 포함한다. 도시된 실시예에서, 다각형 돌출 장식(20)은 육각형이다. 다각형 돌출 장식(20)은 임플란트(10)에 부착되는 수복(restorative) 부품 또는 보철 부품상에 상응하는 형태의 소켓을 회전하지 않게 결합하기 위해 사용될 수 있다.
- <31> 나사산을 낸 바닥 부분(16)의 외부는 뼈 또는 잇몸과의 결합을 촉진한다. 나사산을 낸 바닥 부분(16)은 임플란트(10) 주위에 복수의 만곡부를 만드는 나사산(18)을 포함한다. 나사산을 낸 바닥 부분(16)은 뼈 삽입의 필요 없이 임플란트(10)를 설치하게 하는 증가하는 절삭 모서리(17)를 가진 자가삽입(self-tapping)영역을 더 포함할 수 있다. 이런 증가하는 절삭 모서리(17)는 전문이 참조로 포함된 "자가삽입, 스크루형 치아 임플란트"라는 제

목의 미국특허 제 5,727,943호에 상세하게 개시된다.

- <32> 도 2a-c는 절삭 모서리(17') 및 나사산을 낸 바닥 부분(16')의 외부를 형성하는 나사산의 외형이 항목마다 도 1의 임플란트(10)와 다른 임플란트(36)를 개시한다. 단면도(도 16 참조)로 볼 때, 나사산을 낸 외부 표면(16')은 나사산들 및/또는 나사산들 사이의 홈통의 영역에서는 원형이 아니다. 이런 형태의 나사산 구조는 전문이 참조로 포함된 "감소된 마찰, 스크루형 치아 임플란트"라는 제목의 미국특허 제 5,902,109호에 상세하게 개시된다.
- <33> 도 3a-c에서, 나사산을 낸 바닥 부분(42)의 영역에서 넓은 지름을 가진 임플란트(41)가 도시된다. 상기 지름은 약 4.5mm 내지 약 6.0mm이고 5.0mm의 지름은 넓은 지름 임플란트용으로 상당히 통상적인 지름이 된다. 이런 임플란트(41)는 특히 설치 후 일정기간 동안, 향상된 안정성을 제공하기 위해 하나 또는 두 개의 피질 뼈에 결합하는 것이 유익하다.
- <34> 도 4a-b는 본 발명에 사용될 수 있는 다른 실시예에 따른 임플란트(110)를 도시한다. 임플란트(110)는 잇몸을 통해 연장되도록 설계된 중간 부분(114)을 포함한다. 바람직하게는, 티타늄 질화물 코팅제를 포함하는 것은 부드러운 표면이고 그래서 밑에 있는 티타늄 또는 티타늄 합금은 잇몸을 통해 쉽게 보이지 않는다. 또한 임플란트(110)는 다양한 나사산 구조를 포함할 수 있고 바람직하게는 골융합 과정을 증가시키기 위해 거칠게 되는 나사산을 낸 부분(120)을 포함한다. 도 1-4에 도시된 것들 이외의 임플란트들은 본 발명에 사용될 수 있다고 생각된다.
- <35> 본 발명에 따라, 나노입자 증착은 임플란트의 표면의 적어도 일부(예를 들어, 나사산을 낸 바닥 부분)에 덮인다. 한 실시예에서, 나노입자 증착은 임플란트와 뼈 재료(예를 들어, 인간 뼈 재료) 사이의 골융합을 촉진하는 재료이다. 한 적절한 재료는 수산화인회석(HA)과 같은 인산칼슘 재료이다. 한 실시예에서, 나노입자 증착은 약 나노미터 내지 약 150 나노미터의 치수를 가진 HA 나노결정을 포함한다. 다른 실시예에서, HA 나노결정들은 약 20 나노미터 내지 약 100 나노미터의 치수를 가진다.
- <36> 도 5를 참조하면, 임플란트의 표면상에 인산칼슘의 나노입자들을 증착하는 일반적인 방법은 본 발명의 한 실시예에 따라 개시된다. 단계(s200)에서, 임플란트가 제공된다. 임플란트 표면의 적어도 일부는 단계(s201)에서 거칠어진다. 예로서, 도 6은 거칠어진 표면(130)을 가진 도 1의 임플란트(10)를 도시한다. 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료를 포함하는 뚜렷이 구별되는 나노결정들은 단계(s202)의 거칠어진 표면상에 증착된다.
- <37> 도 7a를 참조하면, 본 발명의 다른 실시예에 따른 임플란트를 형성하는 다른 일반적인 방법이 도시한다. 티타늄, 티타늄 합금(예를 들어, 티타늄 6AL-4V ELI 합금), 스테인리스 강, 세라믹 등으로 이루어진 임플란트는 단계(s250)에 제공된다. 단계(s254), 골융합을 촉진하는 특성을 가진 재료(예를 들어, HA 나노결정)를 포함하는 뚜렷이 구별되는 나노결정들은 임플란트의 거칠어진 표면상에 증착된다. 임플란트는 단계(s258)에서 잔여 용매와 HA를 제거하기 위해 역삼투/탈이온(RO/DI)수로 세척될 수 있다. 임플란트는 단계(s264)에서 건조된다.
- <38> 도 7b를 참조하면, 치아 임플란트의 표면상에 HA 나노결정을 증착하는 더욱 상세한 방법은 본 발명의 다른 실시예에 따라 개시된다. 티타늄, 티타늄 합금(예를 들어, 티타늄 6AL-4V ELI 합금), 스테인리스 강, 세라믹 등으로 이루어진 임플란트는 단계(s350)에 제공된다. 치아 임플란트의 표면은 일반적으로 깨끗하고 건조하다. 임플란트의 나사산을 낸 바닥 부분은 단계(s301)에서 임플란트 표면으로부터 고유 산화물층을 제거하기 위해 식각된다. 고유 산화물층은 수용성 플루오르화수소산을 포함할 수 있는 제 1 산 용액에 의해 제거될 수 있다. 나사산을 낸 바닥 부분은 단계(s302)에서 거칠어진 표면을 형성하기 위해 식각된다. 산 식각 단계는 황산 및 염산의 혼합물을 포함할 수 있다. 거칠어진 표면은 뼈 또는 다른 생물학적 계면과 임플란트의 통합을 향상시키기 위한 미세크기 불규칙한 것의 실질적으로 규칙적인 배열을 형성한다. 본 발명에서 사용된 "미세크기"는, 예를 들어, 1 마이크로미터 내지 100 마이크로미터와 같은 마이크로미터로 일반적으로 측정된 물건 또는 형상을 기술하는 것으로 이해되어야 한다. 불규칙한 것은 미세크기 원뿔 형태 요소를 포함하고 일반적으로 약 20 마이크로미터보다 크지 않은 피크-투-밸리 높이를 가지며 약 1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터가 바람직하다. 상업적으로 순수한(CP) 티타늄에 사용된 이런 형태의 거칠게 하는 방법은 전문이 참조로 포함된 "임플란트 표면 제조"라는 제목의 미국특허 제 5,876,453호에 상세하게 개시된다. 티타늄 6AL-4V ELI 합금에 사용된 다른 거칠게 하는 방법은 전문이 참조로 포함된 "티타늄 합금으로 제조된 임플란트용 표면 처리 방법"이라는 제목의 미국특허출원 제 2004/0265780호에 상세하게 개시된다. 그릿 블래스팅과 티타늄 플라즈마 분사를 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 표면을 거칠게 하는 기술들이 사용될 수 있다고 생각된다. 이런 산 에칭 단계 후에, 임플란트는 임의의 산 잔류물을 제거하고 단계(s304)에서 표면상에 수산화티타늄 그룹을 잠재적으로 향상시키기 위해서 뜨거운 탈이온수(예를 들어, 70°C 내지 100°C)에서 세척될 수 있다.

- <39> 그런 후에 HA 나노결정들은 단계(s306)에서 임플란트의 거칠어진 표면에 증착된다. HA 나노결정들은 콜로이드 형태로 임플란트의 거칠어진 표면에 주입될 수 있다. 콜로이드에서 HA의 전형적인 양은 통상적으로 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%(예를 들어, 0.10 중량%)이다. 콜로이드를 형성하기 위해서, HA 나노결정들은 2-메톡시에탄올 용매와 용액 속에서 결합될 수 있고 초음파적으로 분산되고 분해된다. 콜로이드 용액의 pH는 수산화나트륨, 수산화암모늄 등으로 약 7 내지 약 13으로 조절될 수 있다. 그것으로서, 콜로이드 용액은 HA 나노결정, 2-메톡시에탄올 및 pH 조절제(예를 들어, 수산화암모늄 및/또는 수산화나트륨)를 포함할 수 있다.
- <40> HA 나노결정의 용액의 제조에서, 원료 HA 나노결정 재료는 결정의 덩어리화가 제한된 원료 용액을 얻기 위해 정제될 수 있다. 한 방법에 따라, 버클리 어드밴스드 바이오머티리얼(캘리포니아, 버클리)에 의해 제조된 BABI-HAP-N20-E HA 재료는 케이크를 형성하기 위해 건조된다. 그런 후에 이 케이크는 고온 분말로 기계적으로 분쇄되어 2-메톡시에탄올 용액과 혼합된다. 그런 후에 용액은 HA 나노결정을 분해하기 위해 초음파적으로 분산된다. 그런 후에 용액은 침전되고 다른 병에 옮겨진다. 침전된 용액의 상부 부분은 증착 용액을 제조하기 위한 원료 용액으로 사용된다. 이 원료 용액은 입자 크기 분포와 HA 농도를 확인하기 위해 검사된다. 나노트랙 150(플로리다, 노스 라고, 마이크로트랙사)에 의해 나타내어진 대로 적절한 입자 크기 분포(부피)는 150 나노미터 미만의 D10(10번째 백분위수 분포(percentile distribution)), 300 나노미터 미만의 D50(50번째 백분위수 분포), 및 900 나노미터 미만의 D90(90번째 백분위수 분포)를 가진다.
- <41> 증착 용액은, 예를 들어, 수산화암모늄으로 pH 조절될 수 있다. 더욱 염기성인 용액은 일반적으로 증착 과정을 가속시키고 더 큰 입자들이 임플란트 표면에 증착되게 한다. 적절한 농도는 약 0.05 중량% 내지 약 0.1 중량% 수산화암모늄 사이일 수 있다. pH 조절된 증착 용액과 탈이온수의 25 중량% 배합은 일반적으로 약 9 내지 약 11의 pH를 가진다.
- <42> 그런 후에 HA 나노결정들은, 예를 들어, 임플란트를 콜로이드 용액에 침지시켜 임플란트의 표면에 증착된다. 이 용액은 처음에 혼합되거나 일반적으로 증착하는 동안 흐르지 않는다. 임플란트는, 예를 들어, 수 시간(예를 들어, 2시간 내지 4시간) 동안 콜로이드 용액에 침지될 수 있다. 증착은 일반적으로 주위 온도 또는 주위 온도보다 높거나 낮은 온도에서 수행될 수 있다. HA 나노결정들은 수산화티타늄 및/또는 산화티타늄에 직접 결합한다.
- <43> 침지 시간과 HA 농도는 임플란트 표면에 HA 나노결정들의 증착의 속도와 양에 영향을 주는 여러 인자 중 하나이다. 약 0.1 중량% HA의 농도 및 약 60분 동안 대략 10의 pH를 가진 용액에 임플란트를 침지하면 통상적으로 임플란트 표면의 약 40% 내지 약 60%를 차지하는 증착을 일으킨다. 침지 시간이 길면 길수록 일반적으로 범위는 더 커지고 임플란트 표면에 층 또는 코팅을 형성할 수 있다. 반대로, 침지 시간이 짧으면 짧을수록, 임플란트 표면에 증착되는 재료의 양은 일반적으로 감소한다. 더 낮은 농도의 HA 나노결정들을 가지면 용액은 일반적으로 더 긴 침지 시간을 필요로 하고, 반면에 더 높은 농도의 HA 나노결정들을 가지면 일반적으로 더 짧은 침지 시간을 필요로 한다.
- <44> 임플란트 표면에 HA 나노결정의 증착의 속도와 양에 영향을 미치는 다른 인자는 증착 용액의 pH이다. 이 용액의 pH는 또한, 어느 정도는, 임플란트에 증착되는 HA 나노결정들의 크기에 영향을 미친다. 산성 pH(즉, 7 미만)에서, 증착 속도는 일반적으로 느리고, 임플란트 표면에 증착된 입자들의 평균 크기는 일반적으로 감소한다. 중성 pH(대략 7)에서, 증착은 비교적 늦게 일어난다. 예를 들어, 약 0.1 중량%의 HA 농도를 가진 증착 용액이 사용된다면, 임플란트는 약 40% 내지 약 60% 범위를 얻기 위해 약 2시간 내지 약 4시간 동안 침지되어야 한다. 또한, 표면에 증착된 입자들은 일반적으로 더 작고(약 20 나노미터) 더욱 규칙적이다. 증가된 pH(즉, 9보다 큼)에서, 증착된 HA 나노결정들의 크기는 일반적으로 더 크고, 약 20 나노미터 내지 약 150 나노미터이다. 약 0.1 중량%의 HA 농도 및 약 9보다 큰 pH를 가진 용액에 대한 처리 시간은 일반적으로 더 짧고, 60분의 침지 시간으로 약 40% 내지 약 60%의 증착 범위를 가져온다.
- <45> 그런 후에 임플란트는 단계(s308)에서 잔류 용매와 HA를 제거하기 위해서 역삼투/탈이온(RO/DI)수에서 세척될 수 있다. 그런 후에 임플란트는 (예를 들어, 오븐에서) 건조된다. 선택적인 단계(s310)에서, 임플란트는 대략 80°C 내지 대략 500°C의 온도(예를 들어, 약 100°C)에서 HA를 소결하기 위해서 열적으로 경화될 수 있다.
- <46> 추가 작업은 임플란트상에 HA 나노결정들을 증착하는 동안 발생할 수 있는 임플란트의 잠재적인 심미적 변색을 교정하도록 수행될 수 있다. 예를 들어, 단계(s312)에서, 임플란트는 임플란트에 형성될 수 있는 임의의 물 얼룩을 제거하기 위해 대략 40°C 내지 대략 80°C의 온도에서 탈이온수로 세척된다. 그런 후에 임플란트는 건조될 수 있다. 임플란트는, 예를 들어, 단계(s314)에서 대략 80°C 내지 대략 500°C의 온도에서 오븐으로 건조하였다.
- <47> 임플란트 표면은 전계방출주사전자현미경(FESEM)을 사용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 현미경의 해상도에 따

라, 나노결정들의 증착은 10kX(예를 들어, 30kX) 이상의 확대도에서 통상적으로 볼 수 있다. 뚜렷이 구별되는 나노결정 증착 범위의 양은 컴퓨터 소프트웨어를 사용하는 FESEM 이미지에 대한 위상차 분석을 수행함으로써 분석될 수 있다. 임플란트의 표면에 대한 나노결정들의 부착은 원자력 현미경 및 다이아몬드 코팅 프로브 또는 팁을 가진 나노미터 길이 스케일 실리카 질화물(SiN) 측정 빔을 사용하여 부착력(예를 들어, 전단력)을 검사하는 것과 같이 기능성 검사 또는 신규 기술을 통해 증명될 수 있다.

<48> 본 발명의 다른 방법에 따라, 뚜렷이 구별되는 나노결정들(예를 들어, HA 나노결정들)은 임플란트의 표면을 먼저 거칠게 하지 않고 임플란트 표면에 증착된다. 이 실시예에서, 임플란트는 가공되고 이의 최종 표면 형태는 상기한 산-식각 단계와 비교하여 일반적으로 부드럽다.

<49> 아래 실시예 1-10에서 언급된 콜로이드 용액은 상기한 방법들을 사용하여 제조하였다. HA 나노결정들이 실시예 1-10의 임플란트 표면에 증착된 후, 임플란트는 대략 100°C의 온도에서 오븐 건조되었다.

<50> 실시예 1

<51> 도 8a, 8b는 CP 티타늄 임플란트(400)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들을 나타내는 주사전자현미경 이미지이다. 도 8a의 이미지는 FESEM을 사용하여 10kX에서 찍었다. 도 8b의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<52> 도 8a, 8b에 도시된 임플란트(400)의 표면은 오세타이트(Osseotite®) 표면을 생산하기 위해서, 참조로 본 명세서에 포함된 미국특허출원 제 11/361,286호에 개시된 시트르산 식각 방법을 사용하여 거칠게 하였다. 거칠게 하는 방법은 겨우 10 마이크론의 피크-투-밸리 높이를 가진 불규칙한 것(404)을 발생시켰다. HA 나노결정들(402)은 콜로이드 용액을 사용하여 임플란트(400)의 표면에 증착하였다. 콜로이드 용액은 2-메톡시에탄올 용액에 약 0.07 중량%의 HA를 포함하였다. 임플란트(400)는 대략 4 시간 동안 콜로이드 용액에 침지되었다. 임플란트(400)에 HA 나노결정들(402)의 최종 증착은 도 8a, 8b에 도시된다.

<53> 실시예 2

<54> 도 9a는 임플란트(500)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(502)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 9a의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<55> 도 9a에 사용된 임플란트(500)는 티타늄 6AL-4V ELI 합금으로 이루어졌다. 도 9a에 도시된 임플란트(500)의 표면은 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허출원 공개공보 제 2004/0265780에 개시된 이중 산-식각 방법을 사용하여 거칠게 하였다. HA 나노결정들(502)은 2-메톡시에탄올 용매에 약 0.10중량%의 HA를 포함하는 상기한 콜로이드 용액을 사용하여 임플란트(500)의 표면에 증착하였다. 임플란트(500)는 주위 온도에서 대략 150분 동안 콜로이드 용액에 침지되었다. 임플란트(500)에 HA 나노결정들(502)의 최종 증착은 도 8a에 도시된다.

<56> 실시예 3

<57> 도 9b는 티타늄 6AL-4V ELI 합금 임플란트(550)의 표면에 증착된 후에 HA 나노결정들(552)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 9b의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<58> 임플란트(550)의 표면에 HA 나노결정들(552)을 증착하기 위해 사용된 방법은 일반적으로 실시예 2에 사용된 방법과 유사하였다. 그러나, 실시예 2의 방법과 달리, 실시예 3의 콜로이드 용액의 pH는 수산화암모늄에 의해 0.10중량% 수산화암모늄으로 조절하였다. 조절된 용액의 pH는 탈이온 H₂O 속에서 약 25중량%에서 측정할 때 9 내지 10이었다. 임플란트(550)는 주위 온도에서 대략 60분 동안 콜로이드 용액에 침지하였다. 임플란트(550)에 HA 나노결정들(552)의 최종 증착은 도 9b에 도시된다.

<59> 도 9b에 도시된 대로, 임플란트(550)의 표면에 HA 나노결정들(552)의 증착은 도 9a의 임플란트의 증착에 필적할 수 있다. 그러나, 임플란트(550)의 침지 시간은 상당히 더 짧았다. 따라서, 더욱 염기성인 용액을 형성하기 위해 pH를 조절하면 임플란트의 표면에 HA 나노결정들(552)의 증착에 필요한 처리 시간을 더 짧아진다는 것을 보여주었다.

<60> 실시예 4

<61> 도 9c는 티타늄 6AL-4V ELI 합금 임플란트(600)의 표면에 증착된 후에 HA 나노결정들(602)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 9c의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<62> 임플란트(600)의 표면에 HA 나노결정들(602)을 증착하기 위해 사용된 방법은 실시예 3에 사용된 방법과 유사하

였다. 그러나, 실시예 3의 임플란트와 달리, 도 9c에 도시된 임플란트(600)의 표면은 거칠어 지지 않았다. 오히려, 임플란트(600)의 표면은 가공되었고, HA 나노결정들(602)을 증착하기 전에 이의 최종 표면 형태는 일반적으로 부드러웠다.

<63> 도 9c에 도시된 대로, 임플란트(600)의 표면에 HA 나노결정들(602)의 증착은 각각 도 9a 및 9b의 임플란트(500)의 증착에 필적할 수 있다. 따라서, 임플란트 표면상에 HA 나노결정들의 적절한 증착은 증착 전에 임플란트 표면을 거칠게 하지 않고 발생할 수 있다.

<64> 실시예 5

<65> 도 9d는 티타늄 6AL-4V ELI 합금 임플란트(650)의 표면상에 증착된 후에 HA 나노결정들(652)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 9d의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<66> 임플란트(652)의 표면에 HA 나노결정들(652)을 증착하는데 사용된 방법은 실시예 3에서 사용된 것과 유사하였다. 그러나, 도 9d에 사용된 임플란트(650)는 스테인리스 강(316)으로 이루어져, 예를 들어, 피질골나사못에 사용될 수 있다. 기재의 표면은 증착 전에 거칠게 되지 않는다. 임플란트(650)는 주위 온도에서 대략 120분 동안 콜로이드 용액에 침지하였다. 임플란트(650)에 HA 나노결정들(652)의 최종 증착은 도 9d에 도시된다.

<67> 도 9d에 도시된 대로, 임플란트(650)의 표면상에 증착된 HA 나노결정들(652)의 양은 도 9a-c의 양에 필적할 수 있다. 따라서, 임플란트 표면상에 HA 나노결정들의 적절한 증착은 티타늄 및 티타늄 합금(예를 들어, 스테인리스 강) 이외의 금속들을 포함하는 임플란트에 발생할 수 있다.

<68> 실시예 6

<69> 도 10은 임플란트(700)의 표면상에 증착된 후 HA 나노결정들(702)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 10의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<70> 도 10에 사용된 임플란트(700)는 티타늄 6AL-4V ELI 합금으로 이루어졌다. 도 10에 도시된 임플란트(700)의 표면은 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허출원 공개공보 제 2004/0265780에 개시된 이중 산-식각 방법을 사용하여 거칠게 하였다. HA 나노결정들(702)은 2-메톡시에탄올 용매에 약 0.80 중량%의 HA를 포함하는 상기한 콜로이드 용액을 사용하여 임플란트(700)의 표면상에 증착하였다. 콜로이드 용액의 pH는 수산화암모늄에 의해 0.10 중량% 수산화암모늄으로 조절하였다. 조절된 용액의 pH는 탈이온 H₂O 속에서 약 25 중량%에서 측정할 때 8 내지 9 이었다. 임플란트(700)는 약 18°C에서 대략 55분 동안 콜로이드 용액에 침지하였다. 임플란트(700)에 HA 나노결정들(702)의 최종 증착은 도 10에 도시된다.

<71> 실시예 6의 방법은 저 낮은 농도의 HA 나노결정들(즉, 0.08 중량%) 및 비교적 낮은 농도의 수산화암모늄(즉, 0.01 중량%)을 사용하였다. 그러나, 임플란트(700)의 표면에 HA 나노결정들(702)의 증착은 도 9a-d의 증착에 필적할 수 있다.

<72> 실시예 7

<73> 도 11은 임플란트(750)의 표면상에 증착된 후 HA 나노결정들(752)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 11의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<74> 도 11에 사용된 임플란트(750)는 티타늄 6AL-4V ELI 합금으로 이루어졌다. 도 11에 도시된 임플란트(750)의 표면은 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허출원 공개공보 제 2004/0265780에 개시된 이중 산-식각 방법을 사용하여 거칠게 하였다. HA 나노결정들(752)은 2-메톡시에탄올 용매에 약 0.12중량%의 HA를 포함하는 상기한 콜로이드 용액을 사용하여 임플란트(750)의 표면상에 증착하였다. 콜로이드 용액의 pH는 수산화암모늄에 의해 0.30중량% 수산화암모늄으로 조절하였다. 조절된 용액의 pH는 탈이온 H₂O 속에서 약 25중량%에서 측정할 때 10 내지 11이었다. 임플란트(750)는 약 30°C에서 대략 70분 동안 콜로이드 용액에 침지하였다. 임플란트(750)에 HA 나노결정들(752)의 최종 증착은 도 11에 도시된다.

<75> 실시예 7의 방법은 실시예 6의 HA 나노결정들의 농도(즉, 0.08 중량%)보다 더 높은 농도의 HA 나노결정들(즉, 0.12 중량%)을 사용하였다. 실시예 7의 방법은 실시예 6의 방법과 비교했을 때 수산화암모늄(즉, 0.30 중량%)의 농도를 실질적으로 증가시켰다. 그러나, 임플란트(750)의 표면에 HA 나노결정들(752)의 증착은 상기 실시예들의 증착에 필적할 수 있다.

<76> 실시예 8

<77> 도 12a는 임플란트(775)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(780)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 12a의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<78> 도 12a에 사용된 임플란트(775)는 CP 티타늄으로 이루어졌다. 도 12a에 도시된 임플란트(775)의 표면은 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허출원 공개공보 제 5,876,453호에 개시된 이중 산-식각 방법을 사용하여 거칠게 하였다. HA 나노결정들(780)은 2-메톡시에탄올 용매에 약 0.1 중량%의 HA를 포함하는 상기한 콜로이드 용액을 사용하여 임플란트(775)의 표면에 증착하였다. 콜로이드 용액의 pH는 수산화암모늄에 의해 0.05 중량% 수산화암모늄으로 조절하였다. 조절된 용액의 pH는 탈이온 H₂O 속에서 약 25중량%에서 측정할 때 9 내지 10이었다. 임플란트(775)는 주위 온도에서 대략 11.5분 동안 콜로이드 용액에 침지하였다. 침지 시간, 11.5분은 이전 실시예들의 침지 시간과 비교하여 비교적 짧다. 따라서, 임플란트(775)의 표면에 증착된 HA 나노결정들(780)의 양은 일반적으로 이전 실시예들의 양 미만이다.

<79> 실시예 9

<80> 도 12b는 CP 티타늄 임플란트(800)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(802)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 12b의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<81> 임플란트(800)의 표면에 HA 나노결정들(802)을 증착하기 위해 사용된 방법은 실시예 8에 사용된 방법과 유사하였다. 그러나, 도 12b에 사용된 침지 시간은 대략 60분이었다. 따라서, 침지 시간은 실시예 8의 침지 시간 보다 길다. 따라서, 임플란트(800)의 표면에 증착된 HA 나노결정들(802)의 양은 실시예 8의 양보다 일반적으로 크다.

<82> 실시예 10

<83> 도 12c는 CP 티타늄 임플란트(825)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(830)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 12c의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<84> 임플란트(825)의 표면에 HA 나노결정들(830)을 증착하기 위해 사용된 방법은 실시예 8 및 9에 사용된 방법과 유사하였다. 그러나, 도 12c에 사용된 침지 시간은 대략 240분이었다. 따라서, 침지 시간은 실시예 8 및 9의 침지 시간 보다 길다. 따라서, 임플란트(825)의 표면에 증착된 HA 나노결정들(830)의 양은 실시예 8 및 9의 양보다 일반적으로 크다.

<85> 실시예 11

<86> 도 13a는 임플란트(850)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(852)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 13a의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<87> 도 13a에 사용된 임플란트(850)는 티타늄 6AL-4V ELI 합금으로 이루어졌다. 도 13a에 도시된 임플란트(850)의 표면은 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허출원 공개공보 제 2004/0265780에 개시된 이중 산-식각 방법을 사용하여 거칠게 하였다. HA 나노결정들(852)은 2-메톡시에탄올 용매에 약 0.10중량%의 HA를 포함하는 상기한 콜로이드 용액을 사용하여 임플란트(850)의 표면에 증착하였다. 콜로이드 용액의 pH는 수산화암모늄에 의해 0.05 중량% 수산화암모늄으로 조절하였다. 임플란트(850)는 주위 온도에서 대략 11.5분 동안 콜로이드 용액에 침지하였다.

<88> 임플란트(850)에 HA 나노결정들(852)의 최종 증착은 도 13a에 도시된다. 침지 시간, 11.5분은 이전 실시예들의 시간과 비교하여 비교적 짧다. 따라서, 임플란트(850)의 표면에 증착된 HA 나노결정들(852)의 양은 일반적으로 이전 실시예들의 양 미만이다.

<89> 실시예 12

<90> 도 13b는 티타늄 6AL-4V ELI 합금 임플란트(875)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(880)을 도시하는 주사전자현미경 이미지이다. 도 13b의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<91> 임플란트(875)의 표면에 HA 나노결정들(880)을 증착하기 위해 사용된 방법은 실시예 11에 사용된 방법과 유사하였다. 그러나, 도 13b에서 사용된 침지 시간은 대략 60분이었다. 따라서, 침지 시간은 실시예 11의 침지 시간보다 길다. 따라서, 임플란트(875)의 표면에 증착된 HA 나노결정들(880)의 양은 일반적으로 실시예 11의 양보다 크다.

<92> 실시예 13

<93> 도 13c는 티타늄 6AL-4V ELI 합금 임플란트(900)의 표면에 증착된 후 HA 나노결정들(902)을 도시하는 주사전 자현미경 이미지이다. 도 13c의 이미지는 FESEM을 사용하여 30kX에서 찍었다.

<94> 임플란트(900)의 표면에 HA 나노결정들(902)을 증착하기 위해 사용된 방법은 실시예 9에 사용된 방법과 유사하였다. 그러나, 도 13c에서 사용된 침지 시간은 대략 240분이었다. 따라서, 침지 시간은 실시예 11 및 12의 침지 시간보다 길다. 따라서, 임플란트(900)의 표면에 증착된 HA 나노결정들(902)의 양은 일반적으로 실시예 11 및 12의 양보다 크다.

<95> 동물에 대한 실험실 검사

<96> 동물 연구는 그 위에 증착된 HA 나노결정들을 가진 여러 임플란트의 성능을 검사하기 위해 수행하였다. 상기 연구는 2개의 대조군과 6개 검사군의 결과를 비교하는 뼈-대-임플란트 인장력 검사를 사용하였다. 대조군은 오세오타이트® 식각 티타늄 합금(6AL-4V ELI) 임플란트 및 상업적으로 순수한 (CP) 티타늄 임플란트를 포함하였다. 검사군들 중 3개는 그 위에 증착된 HA 나노결정들 가진 오세오타이트® 식각 티타늄 합금(6AL-4V ELI) 임플란트를 포함하였다. 나머지 3개 검사군은 그 위에 증착된 HA 나노결정들 가진 오세오타이트® 식각 티타늄 합금 (6AL-4V ELI) 임플란트를 포함하였다. 검사군들은 각각의 임플란트들에 대한 HA 나노결정들의 범위의 정도(낮음, 중간 및 높음)에서 차이가 난다. 12개 임플란트는 6개 검사군과 6개 대조군의 각각에 대해 검사하였다.

<97> 도 12a-c에 도시되고 실시예 8, 9 및 10에 개시된 임플란트(775, 800, 825)와 같은 CP 티타늄 임플란트들은 연구 중에 검사된 임플란트 중의 것들이었다. 실시예 8(도 12a)에 따라 제조된 임플란트들은 낮은 범위를 가진 오세오타이트® CP 티타늄 임플란트들의 그룹들 중의 것들이었다. 실시예 9(도 12b)에 따라 제조된 임플란트들은 중간 범위를 가진 오세오타이트® CP 티타늄 임플란트들의 그룹들 중의 것들이었다. 실시예 10(도 12c)에 따른 임플란트는 높은 범위를 가진 오세오타이트® CP 티타늄 임플란트들의 그룹 중의 것들이었다.

<98> 도 13a-c에 도시되고 상기 실시예 11, 12 및 13에 개시된 임플란트(850, 875, 900)와 같은 티타늄 합금 임플란트(850, 875, 900)는 연구 중에 검사된 임플란트들 중의 것들이었다. 실시예 11(도 13a)에 따라 제조된 임플란트들은 낮은 범위를 가진 오세오타이트® 티타늄 6AL-4V ELI 임플란트들의 그룹들 중의 것들이었다. 실시예 12(도 13b)에 따라 제조된 임플란트들은 중간 범위를 가진 오세오타이트® 티타늄 6AL-4V ELI 임플란트들의 그룹들 중의 것들이었다. 실시예 13(도 13c)에 따른 임플란트는 높은 범위를 가진 오세오타이트® 티타늄 6AL-4V ELI 임플란트들의 그룹 중의 것들이었다.

<99> 인장 강도 검사 연구는 검사 대상으로 쥐들을 사용하여 수행하였다. 임플란트들은 이중-피질 방식으로 검사 대상의 양쪽 대퇴부에 외과적으로 삽입하였다. 그런 후에 삽입 부위를 밀봉하고 9일 동안 가열하고, 그 후에 검사 대상을 희생시켰다. 그런 후에 대상 대퇴부를 제거하고 뼈/임플란트 단면을 인장 강도 검사를 위해 준비하였다. 그런 후에 철사를 임플란트의 양쪽에 골수관을 통해 삽입하였다. 임플란트는 인트론 코포레이션®(온타리오, 버링톤)에 의해 제조된 인트론® 유니버설 검사 시스템에 뒤이어 고정하였다. 뼈가 임플란트로부터 부서져 나올 때까지 증가된 힘으로 철사를 수직으로 당겼다. 파괴되기 전 힘의 최대량은 뉴턴으로 측정하였다. 그런 후에 임플란트를 180도 회전시키고 검사는 임플란트의 반대쪽에 반복하였다. 따라서, 두 개의 검사는 각 임플란트에 대해 사용할 수 있었다.

<100> 검사의 결과들은 대조군의 평균값과 상응하는 검사군의 각각 사이의 통계적으로 현저한 차이(95% 신뢰 구간)를 나타내었다. 오세오타이트® 티타늄 합금 6AL-4V ELI 임플란트 검사군의 각각의 평균값(낮음, 중간 및 높은 범위)은 임플란트로부터 뼈를 분리하기 위해서, 각각 10.8N(n = 23, 표준 편차 = 5.32), 14.1N(n = 24, 표준 편차 = 5.98) 및 12.8N(n = 23, 표준 편차 = 4.78)의 힘을 필요로 하였다. 오세오타이트® CP 티타늄 검사군의 평균값(낮음, 중간 및 높은 범위)은 임플란트로부터 뼈를 분리하기 위해서, 각각 8.2N(n = 24, 표준 편차 = 4.21), 10.5N = 24, 표준 편차 = 4.38) 및 11.6N(n = 24, 표준 편차 = 4.89) 이상의 힘을 필요로 하였다. 오세오타이트® 티타늄 합금 6AL-4V ELI 임플란트 검사군의 각각의 평균값(낮음, 중간 및 높은 범위)은 임플란트로부터 뼈를 분리하기 위해서 상응하는 대조군보다 각각 157%, 235% 및 204% 더 많은 힘을 필요로 하였다. 오세오타이트® CP 티타늄 검사군의 각각의 평균값(낮음, 중간 및 높음)은 임플란트로부터 뼈를 분리하기 위해서 상응하는 대조군보다 각각 901%, 1178% 및 1319% 더 많은 힘을 필요로 하였다. 따라서, HA 나노결정 범위(즉, 낮음, 중간 및 높음)의 임의의 양은 임플란트의 성능에 유익한 것으로 나타났고 중간 및 높음 HA 나노결정 증착을 가진 임플란트는 낮은 증착을 가진 것보다 약간 더 나은 성능을 갖는 것으로 발견되었다.

<101> 인간에 대한 임상 검사의 최초 결과

<102> 인간 연구는 그 위에 증착된 HA 나노결정들을 가진 임플란트의 성능과 그 위에 증착된 HA 나노결정들을 갖지 않는 임플란트의 성능을 비교하여 수행하였다. 연구에 사용된 모든 임플란트는 상기한 대로 거칠어지고 식각된 표면을 포함하는 2mm x 10mm 오세오타이트® 티타늄 합금 6AL-4V ELI 부위의 평가 임플란트(SEI)로 주문제작하였다. 대조군은 추가 처리(대조-SEI) 없이 16개 SEI를 포함하였다. 검사군은 거칠어진 표면상에 증착된 뚜렷이 구별되는 HA 나노결정들을 가진 16개 SEI(검사-SEI)를 포함하였다.

<103> 임상 검사를 하는 동안 프로토콜은 치에티-페스카라 대학의 인권 위원회에 의해 승인되었고, 모든 환자들은 서명한 사전동의서를 제공하였다. 뼈 밀도와 환자 생물학에 균형을 확보하고 차이를 최소화하기 위해서, 하나의 대조군-SEI 및 하나의 검사-SEI를 15명의 환자 각각에 놓았다. 15명의 환자들 중 하나는 4개의 SEI(표 1의 환자 번호 11)에 대해 추가 대조-SEI 및 검사-SEI를 받았다. SEI는, 무작위화 계획을 사용하여, 상악 후방부의 같은 쪽에 서로 밀접하게 또는 반대 위치에 놓았다. 치료 8±1 주 후에, 이정표가 SEI의 각각에 부착되었고, SEI는 4mm의 내부 지름을 가진 관상톱을 사용하여 제거하였다. 그런 후에 SEI는 광현미경과 공초점 레이저주사현미경(CLSM)으로 평가하였다.

<104> 현저한 차이들이 대조-SEI와 검사-SEI 사이에 관찰되었다. 예를 들어, 대조-SEI에서 조직 관찰은 임플란트의 나사산들의 전체 지름과 항상 직접 접촉하지 않는 임플란트 표면 주위의 새로운 뼈의 형성을 보여주었다. 한편, 검사-SEI에 새롭게 형성된 뼈는 임플란트 표면과 밀접하게 접촉하고 임플란트 표면의 미세-불규칙한 것에 완벽하게 적응하게 되었다.

<105> 뼈-대-임플란트(BIC) 접촉의 조직형태학적 분석을 대조-SEI와 검사-SEI의 각각에 수행하였다. 분석의 결과들은 아래 표 1에 요약하였다.

표 1

환자 번호	%BIC(대조군)	%BIC(검사군)
1	4.3	45.1
2	54.1	0
3	40.0	52.0
4	24.0	65.1
5	3.0	23.0
6	15.3	22.4
7	30.3	15.0
8	19.6	47.7
9	8.1	53.1
10	7.2	47.0
11(케이스 1)	9.8	19.0
11(케이스 2)	19.8	13.5
12	53.1	22.0
13	13.0	7.1
14	18.1	19.0
15	0	16.3
요약("0" 값을 가진 환자들 제외)		
N	14	14
평균	19.0	32.2
Std.Dev.	14.18	18.49
최소	3.0	7.1
최대	53.1	65.1

<107> 표 1에 도시된 대로, 검사의 최초 결과는 대조-SEI 및 검사-SEI의 평균 BIC 값들 사이의 통계적으로 현저한 차이들을 나타내었다. 가능한 절삭 인공물들은 하나의 대조-SEI(환자 번호 15) 및 하나의 검사-SEI(환자 번호 2)에서 의심하였고, 이 둘은 어떠한 주위 뼈 없이(BIC = 0) 제거되었다. 이런 환자들을 제외하고, 대조-SEI에 대한 평균 BIC 값은 19.0(n = 4, 표준 편차 = 14.18)이었고 검사-SEI에 대한 평균 BIC 값은 32.2(n = 14, 표준

편차 = 18.49)이었다. 따라서, 그 위에 증착된 뚜렛이 구별되는 HA 나노결정들을 가진 검사-SEI는 대조-SEI보다 실질적으로 더 우수하고 수행하는 것을 발견하였다.

<108> 본 발명에 따른 방법들에 따라, 인산칼슘의 나노결정들은 임플란트의 표면에 형성된 산화티타늄 및/또는 수산화티타늄 층에 직접 결합한다. 따라서, 본 발명의 장점들 중 하나는 나노결정들을 임플란트에 결합하기 위해 중간 분자(예를 들어, 알콕사이드 또는 아미노프로필트라이에톡시실란과 같은 삼중 기능성 실란)를 필요로 하지 않는다는 것이다. 오히려, 나노결정들은 나노결정들을 포함하는 콜로이드 용액에 임플란트의 거칠어진 표면을 노출하는 한 단계 공정을 사용하여 증착된다.

<109> 본 발명은 일반적으로 뼈 조직과 접촉하는 임플란트의 부품에 관해 기술된 반면, 상기 식각, 산 식각, 거칠어짐 및 증착 단계는 전체 임플란트에 수행될 수 있다고 생각된다.

<110> 본 발명은 하나 이상의 특정 실시예들을 참조하여 기술하였지만, 당업자는 본 발명의 취지와 범위를 벗어나지 않고 많은 변화가 이에 가해질 수 있다는 것을 알 것이다. 이런 실시예들 및 이의 분명한 변형의 각각은 본 발명의 취지와 이하 청구항에서 개시된 청구된 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 생각된다.

산업상 이용 가능성

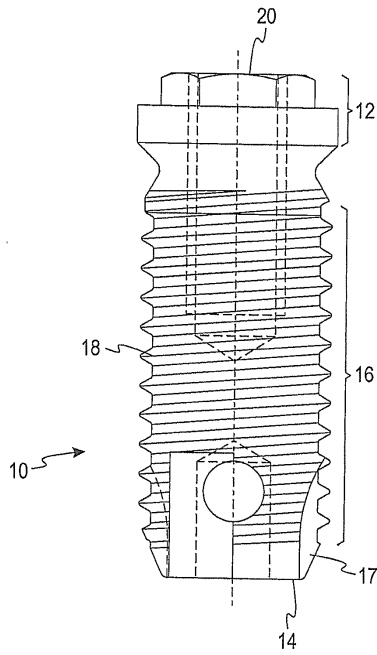
<111> 본 발명의 내용 중에 포함되어 있음

도면의 간단한 설명

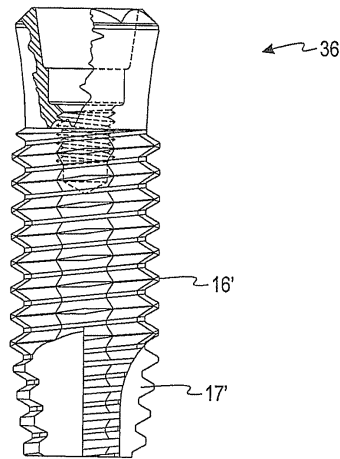
- <17> 도 1은 한 실시예에 따른 임플란트의 측면도이다.
- <18> 도 2a, 2b 및 2c는 각각 제 2 실시예에 따른 임플란트의 측면도, 삽입 단면도 및 잇몸 단면도이다.
- <19> 도 3a, 3b 및 3c는 제 3 실시예에 따른 임플란트의 측면도, 삽입 단면도 및 잇몸 단면도이다.
- <20> 도 4a 및 4b는 각각 제 4 실시예에 따른 임플란트의 측면도, 단면도 및 횡단면도이다.
- <21> 도 5는 본 발명의 실시예에 따른 임플란트 형성 방법을 설명하는 흐름도이다.
- <22> 도 6은 거칠어진 외부 표면을 가진 도 1의 임플란트의 측면도이다.
- <23> 도 7a는 본 발명의 다른 실시예에 따른 임플란트 형성 방법을 설명하는 흐름도이다.
- <24> 도 7b는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 임플란트 형성 방법을 설명하는 흐름도이다.
- <25> 도 8a는 10kX에서 수산화인회석 나노결정을 도시하는 전계방출 스캐닝 전자현미경(FESEM) 이미지이다.
- <26> 도 8b는 30kX에서 수산화인회석 나노결정을 도시하는 FESEM 이미지이다.
- <27> 도 9-13은 본 발명의 다양한 방법을 사용하여 임플란트 표면에 증착된 30kX에서 수산화인회석 나노결정을 도시하는 FESEM 이미지이다.

도면

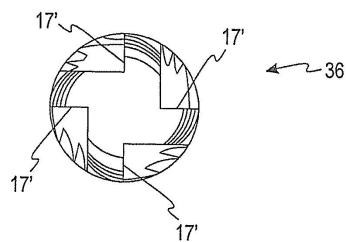
도면1



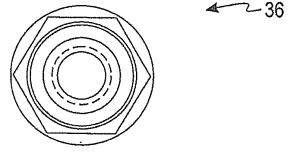
도면2a



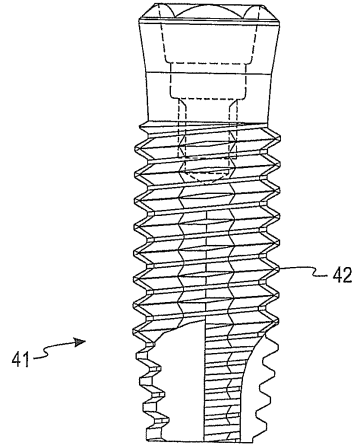
도면2b



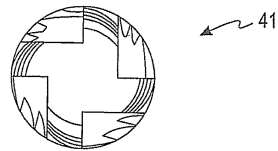
도면2c



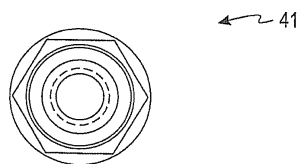
도면3a



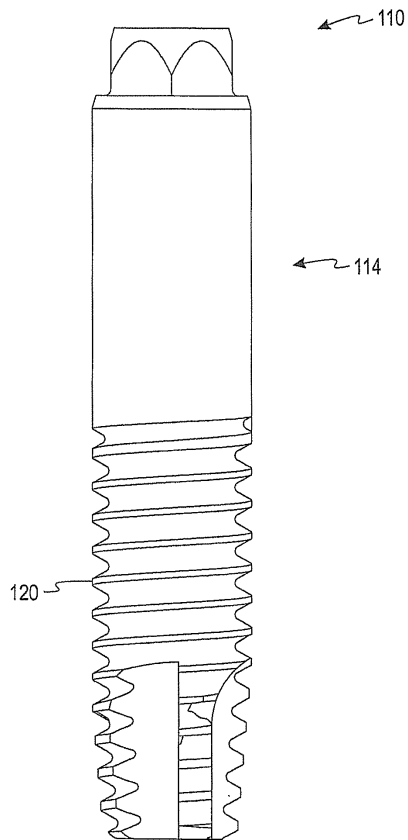
도면3b



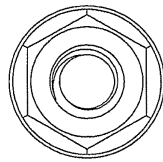
도면3c



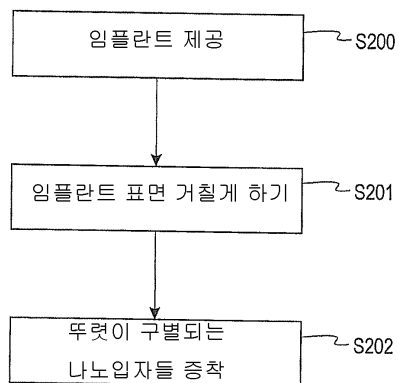
도면4a



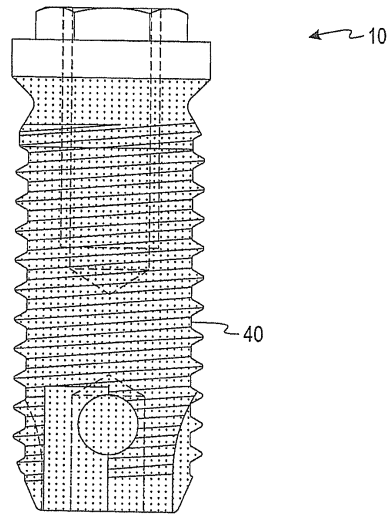
도면4b



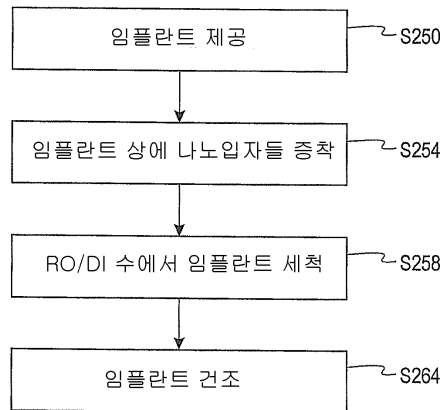
도면5



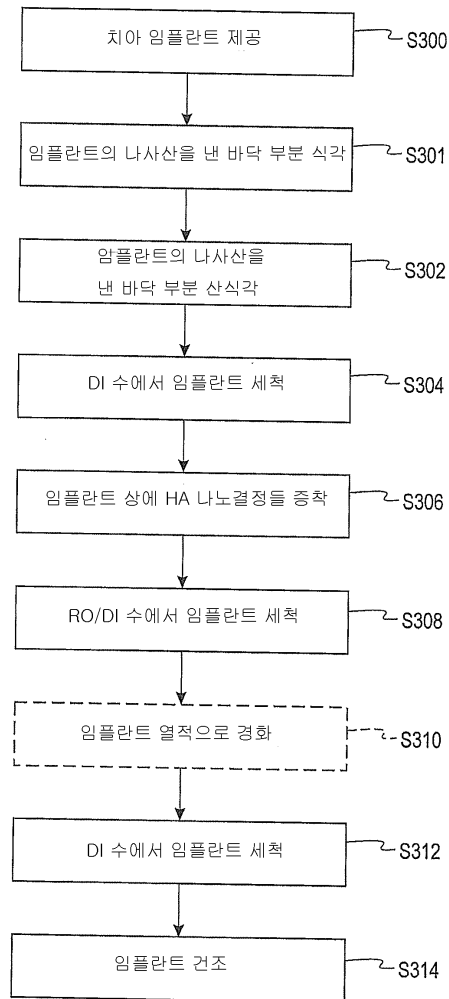
도면6



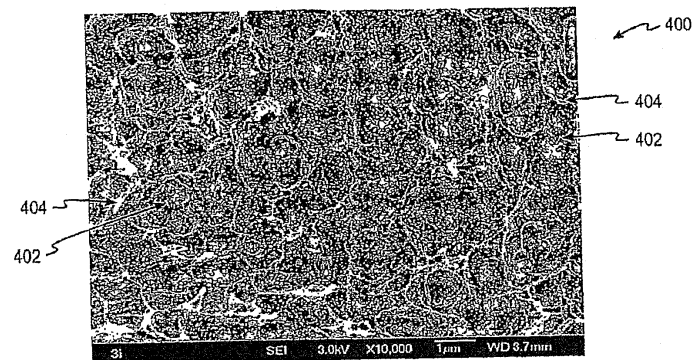
도면7a



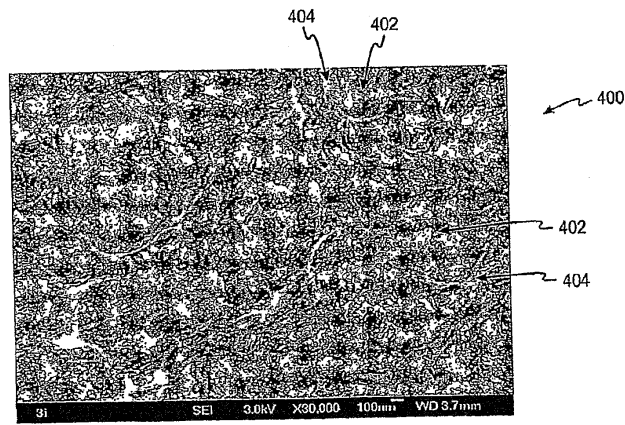
도면7b



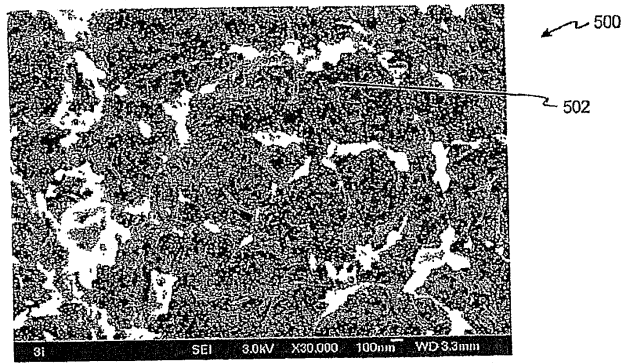
도면8a



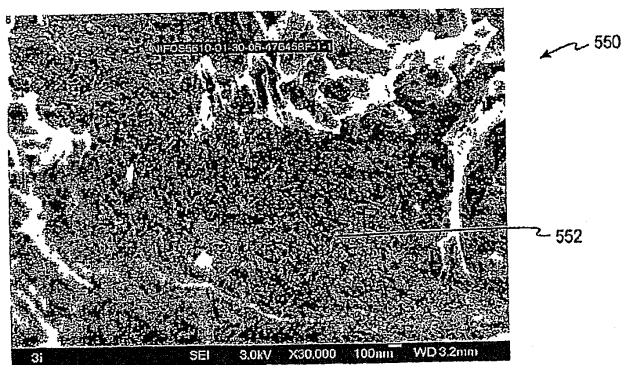
도면8b



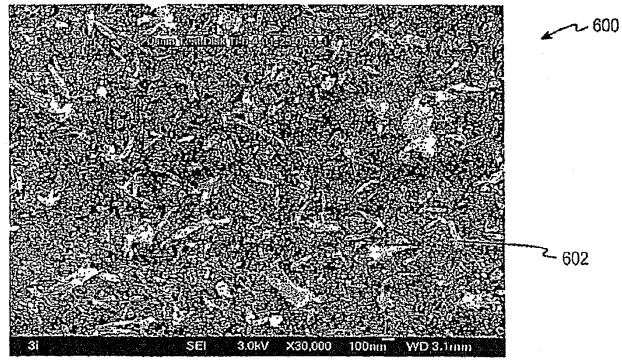
도면9a



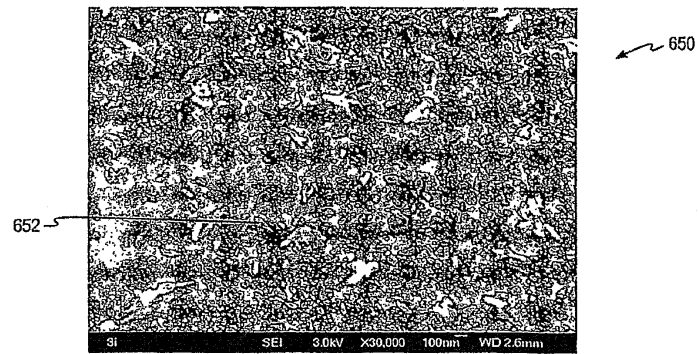
도면9b



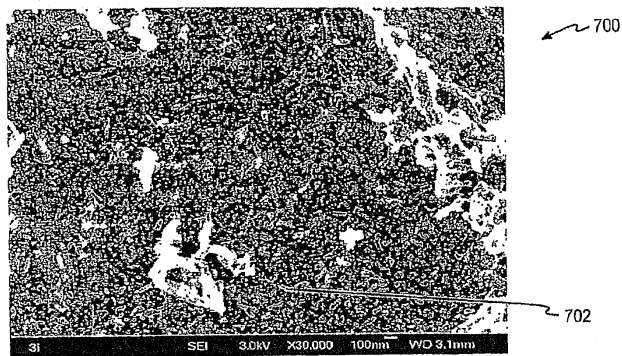
도면9c



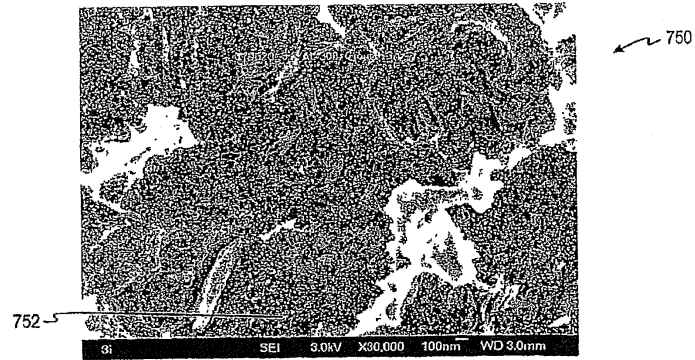
도면9d



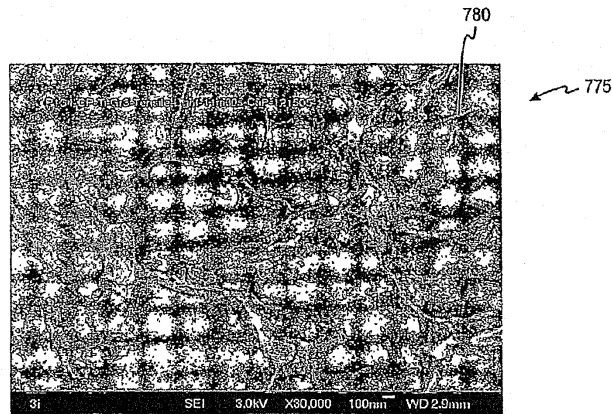
도면10



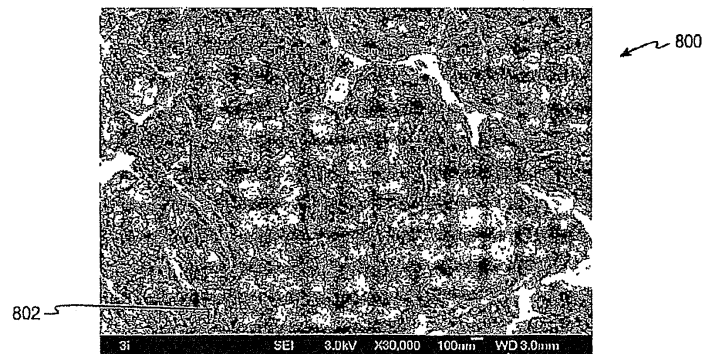
도면11



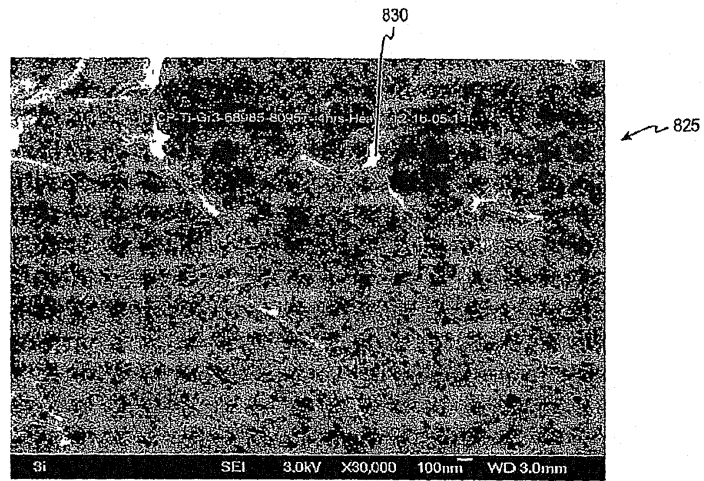
도면12a



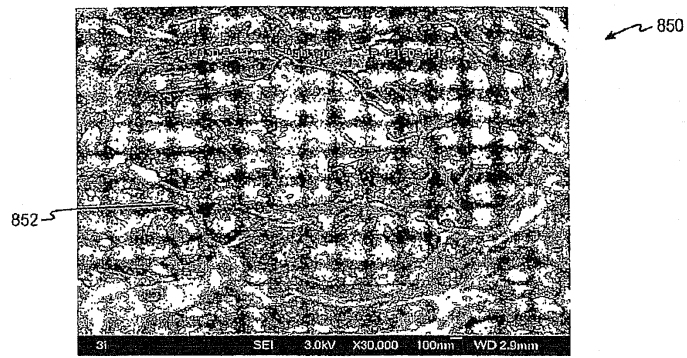
도면12b



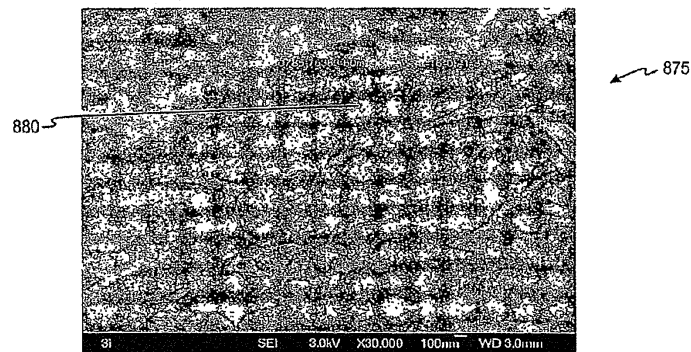
도면12c



도면13a



도면13b



도면13c

