



①



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ **CH 694 935 A5**⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>: **A 61 F 002/28**  
**C 23 F 001/00**

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

⑰ Gesuchsnummer: 01481/00

⑳ Anmeldungsdatum: 26.07.2000

㉒ Patent erteilt: 30.09.2005

㉔ Patentschrift  
veröffentlicht: 30.09.2005⑳ Inhaber:  
Straumann Holding AG, Peter Merian-Weg 12  
4002 Basel (CH)㉖ Erfinder:  
Dr. James Percival Simpson, Hauptstrasse 215  
4458 Eptingen (CH)  
Prof. Dr. Samuel G. Steinemann, Chemin de Codoz 14  
1025 St. Sulpice (CH)㉘ Vertreter:  
Patentanwälte Schaad, Balass, Menzl & Partner AG  
Dufourstrasse 101  
8034 Zürich (CH)⑤④ **Oberflächenmodifizierte Implantate.**

⑤⑦ Osteogenes Implantat mit Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und geeignet ist für die Implantation in Knochen, wobei das Implantat eine aufgeraute Oberfläche aufweist, welche im hydroxyliertem Zustand mit einer Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt wurde.



## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft oberflächenmodifizierte osteogene Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen und welche erheblich verbesserte Osteointegrationseigenschaften aufweisen, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen, wie beispielsweise Hüft- oder Kniegelenkprothesen oder in den Kiefer einzuschraubenden Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne, sind an sich bekannt. Solche Implantate bestehen vorzugsweise aus Titan oder Titanbasislegierungen, wie z.B. Titan/Zirkonlegierungen, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten können. Zentrale Eigenschaften solcher Implantate sind die Stärke der Verankerung im Knochen sowie die Zeitspanne, in der die Integration erreicht wird. Osteointegration bedeutet demnach die kraftschlüssig solide und dauerhafte Verbindung zwischen Implantatoberfläche und Knochengewebe.

Wie fest das Implantat im Knochen verankert ist, kann mit mechanischen Messungen festgestellt werden, nämlich durch Messung der Kraft, sei es als Zug, Druck, Scherung oder Drehmoment, welche nötig sind, um das im Knochen verankerte Implantat aus seiner Verankerung herauszuziehen oder heraus zu drehen, d.h. einen Adhäsionsbruch zwischen der Oberfläche des Implantats und der mit dieser verbundenen Knochensubstanz herbeizuführen. Solche Messmethoden sind an sich bekannt und beispielsweise in Brunski, *Clinical Materials*, Vol. 10, 1992, pp. 153–201, beschrieben. Messungen haben gezeigt, dass sich Titan-Implantate mit glatter Oberflächenstruktur nur wenig im Knochen verankern, während Implantate mit aufgerauter Oberfläche einen bezüglich der Zugfestigkeit merklich verbesserten Knochen-Implantat-Verbund ergeben.

In EP 0 388 575 wird deshalb vorgeschlagen, auf der Implantatoberfläche in einem ersten Schritt mittels Sandstrahlen eine Makrorauigkeit aufzubringen und diese anschliessend mittels Behandlung in einem Säurebad mit einer Mikrorauigkeit zu überlagern. So kann die Implantatoberfläche mittels Sandstrahlen aufgeraut und anschliessend mit einem Ätzmittel, z.B. Flusssäure oder Salzsäure/Schwefelsäuregemisch, behandelt werden. Die so mit einer definierten Rauigkeit versehene Oberfläche wird dann mit Lösungsmitteln und Wasser gereinigt und einer Sterilisationsbehandlung unterzogen.

Der chemische Zustand der Oberfläche von Titan und Titanbasislegierungen ist komplex. Es wird davon ausgegangen, dass die Oberfläche von Titanmetall in Luft und Wasser spontan oxidiert und dass dann an der Oberfläche, das heisst in der äussersten Atomschicht des Oxids, eine Reaktion mit Wasser stattfindet, wobei Hydroxylgruppen gebildet werden. Diese, Hydroxylgruppen enthaltende, Oberfläche wird in der Literatur als «hydroxylierte» Oberfläche bezeichnet. Siehe H.P. Boehm, *Acidic and Basic Properties of Hydroxylated Metal Oxide Surfaces*, *Discussions Faraday Society*, Vol. 52, 1971, pp. 264–275.

Es wurde nun gefunden, dass eine hydroxylierte Oberfläche von an der Oberfläche oxidiertem Titanmetall oder oxidiertem Titanbasislegierung biologisch wirksame Eigenschaften aufweist, da der metallische Fremdkörper sich mit dem Knochengewebe kraftschlüssig verbindet, das heisst osteointegriert.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass eine solche hydroxylierte und biologisch wirksame Oberfläche ihre Wirksamkeit über eine längere Zeitspanne behält und erheblich schneller mit der Knochensubstanz zu einem starken Verbund zusammenwächst als eine gleiche nicht erfindungsgemäss behandelte und üblicherweise an der Luft getrocknete Oberfläche, wenn diese hydroxylierte Oberfläche mit einer Verbindung oder einem Gemisch von Verbindungen behandelt und mindestens teilweise belegt wurde, welche im Molekül mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe ( $-NH_2$ ,  $-NH-$ ) und/oder eine Carboxylgruppe ( $-COOH$ ) und/oder eine Amidgruppe ( $-C(O)NH-$ ) und/oder Phosphonogruppe ( $-P(O)(OH)_2$ ) aufweisen. Die Verbindung kann auch weitere Gruppen, wie beispielsweise eine oder mehrere Hydroxylgruppen, enthalten. So wird ein osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, insbesondere auch mit einer beschleunigten Verankerungsreaktion, erhalten, wobei die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss behandelten hydroxylierten Implantatoberflächen weitgehend unverändert bis zur Implantation des Implantats erhalten bleibt.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein oberflächenmodifiziertes osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften bzw. mit verbesserter Osteointegration, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und geeignet ist für die Implantation in Knochen, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat eine aufgeraute Oberfläche aufweist, welche im hydroxylierten Zustand mit einer Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt wurde.

Vorzugsweise wird diese Oberfläche in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen aufbewahrt, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Wirksamkeit der Implantatoberfläche beeinträchtigen können.

Vorzugsweise ist das Innere der Umhüllung mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten kann, befüllt, wobei mindestens eine solche Menge Wasser anwesend ist, dass die Benetzung der aufgerauten Implantatoberfläche gewährleistet ist. Das Restvolumen innerhalb der Umhüllung kann mit gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gasen, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgasen oder einem Gemisch solcher Gase, befüllt sein.

Vorzugsweise enthält das im Inneren der Umhüllung anwesende reine Wasser, als Zusatzstoff bzw. Zusatzstoffe mindestens eine Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder mindestens eine sekundäre Aminogruppe und/oder mindestens eine Carboxylgruppe und/oder mindestens eine Amidgruppe und/oder mindestens eine Phosphonogruppe aufweist, oder ein Gemisch solcher Verbindungen, das heisst mindestens eine Verbindung, welche erfindungsgemäss zur Behandlung und mindestens teilweiser Belegung der Implantatoberfläche verwendet werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Implantate sowie die erfindungsgemäss hergestellten Implantate.

Vorzugsweise bestehen die erfindungsgemässen Implantate aus einer Titanbasislegierung, vorzugsweise aus einer Titan/Zirkonlegierung, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten können. Diese Implantate dienen vorzugsweise als Hüft- oder Kniegelenkprothesen oder als in den Kiefer einzuschraubende Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne. Solche Implantate, deren Beschaffenheit und die für deren Herstellung verwendeten metallischen Materialien sind an sich bekannt und beispielsweise in J. Black, G. Hastings, Handbook of Biomaterials Properties, Seiten 135–200, Verlag Chapman & Hall, London, 1998, beschrieben.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die genügende Verankerung eines Implantats im Knochen in hohem Mass von der Oberflächenbeschaffenheit des Implantats, insbesondere von der Rauigkeit, abhängt. Gemäss der vorliegenden Erfindung wird die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss behandelten Oberfläche zur im Wesentlichen physikalischen Wirkung der Oberflächenrauigkeit synergetisch hinzugefügt, woraus eine erhebliche Verbesserung der Osteointegration resultiert. Das erfindungsgemässe Zahnimplantat weist vorzugsweise eine Makrorauigkeit, wie z.B. ein Schraubengewinde oder Vertiefungen in der Oberfläche auf, welche z.B. durch mechanische Bearbeitung und Strukturierung, Kugelstrahlen oder Sandstrahlen erhalten werden kann. Zusätzlich weist diese aufgeraute Oberfläche vorzugsweise eine überlagerte Mikrorauigkeit auf, wobei diese Mikrorauigkeit vorzugsweise durch chemische Ätzung der Oberfläche oder mittels elektrochemischer (elektrolytischer) Behandlung oder durch eine Kombination dieser Verfahren hergestellt wird. Dabei erhält man eine hydroxylierte Oberfläche. Diese hydroxylierte Oberfläche wird erfindungsgemäss mit einer Verbindung, welche im Molekül mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe aufweist, behandelt.

Die hydroxylierte Oberfläche kann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Oberfläche mit der gewünschten Rauigkeit bzw. Textur versieht, insbesondere indem man zuerst die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut und anschliessend die mechanisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Prozess behandelt, bis eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche entstanden ist. Vorzugsweise ätzt man das Implantat mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Flusssäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder einem Gemisch solcher Säuren oder aber die Oberfläche wird mit Salzsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 aktiviert.

Vorzugsweise geht man so vor, dass man

- das Implantat kugelstrahlt und anschliessend mit verdünnter Flusssäure bei Raumtemperatur ätzt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat sandstrahlt, z.B. mit Aluminiumoxid-Partikeln mit einer durchschnittlichen Korngrösse von 0.1–0.25 mm oder 0.25–0.5 mm und anschliessend mit einem Salzsäure/Schwefelsäuregemisch bei erhöhter Temperatur behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mit grobem Korn sandstrahlt, z.B. mit einem Korngemisch, wie vorgängig definiert, und anschliessend mit einem Salzsäure/Salpetersäuregemisch behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mit einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mittels der Verwendung von Plasmatechnik aufraut und anschliessend in einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 hydroxyliert und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat in einem elektrolytischen Verfahren behandelt, wobei die Oberfläche gegebenenfalls vorgängig mechanisch aufgeraut wurde, und anschliessend mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht.

In allen Fällen wird das Implantat bzw. dessen hydroxylierte Oberfläche erfindungsgemäss direkt mit einer Verbindung, welche im Molekül eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe aufweist, behandelt, wie dies im Weiteren beschrieben ist. Insbesondere wird das Implantat bzw. dessen hydroxylierte Oberfläche nicht mit Alkohol, Aceton oder einem anderen organischen Lösungsmittel behandelt. Das im Verfahren verwendete «reine» Wasser enthält weder Kohlendioxid noch Dämpfe von Kohlenwasserstoffen sowie keine Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, und kein Aceton oder verwandte Ketone. Es kann aber spezielle Zusatzstoffe enthalten, wie dies im Weiteren beschrieben ist.

Das zum Waschen verwendete «reine» Wasser ist vorzugsweise mehrfach destilliertes oder via inverse Osmose hergestelltes Wasser, welches vorzugsweise in inerter Atmosphäre, das heisst z.B. unter er-

niedrigem Druck, in Stickstoff- oder Edelgasatmosphäre hergestellt wurde. Insbesondere hat das reine Wasser einen elektrischen Widerstand von mindestens 2 Mohmcm (elektrischer Widerstand >2 Mohmcm) und einen Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff (total organic carbon, TOC) von höchstens 10 ppb ( $\leq 10$  ppb).

5 Anschliessend an den Waschprozess kann das erhaltene Implantat vorzugsweise in reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten kann, bzw. in einer geschlossenen Umhüllung, welche mit solchem reinem Wasser und/oder mit einem inerten Gas, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Edelgas, wie z.B. Argon, befüllt ist, bis zur weiteren erfindungsgemässen Bearbeitung aufbewahrt werden. Vorzugsweise ist die Umhüllung für Gase und Flüssigkeiten praktisch undurchlässig.

10 Erfindungsgemäss wird das Implantat, welches eine hydroxylierte Oberfläche aufweist bzw. die hydroxylierte Oberfläche des Implantats, im hydroxylierten Zustand mit einer Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, behandelt und mit dieser Verbindung oder einem Gemische dieser Verbindungen zumindest teilweise belegt. Diese Verbindungen können im Weiteren auch eine oder mehrere Hydroxylgruppen (-OH) und/oder Hydrosulfidgruppen (-SH) enthalten. Solche Verbindungen müssen für den vorgesehenen pharmazeutischen Zweck pharmazeutisch zugelassen sein.

15 Die Verbindungen mit mindestens einer, das heisst mit einer oder mehreren, primären und/oder sekundären Aminogruppen sind vorzugsweise bei Raumtemperatur flüssig, wie Propylamin und höhermolekulare Amine, Ethylendiamin, Trimethylendiamin und verwandte Verbindungen, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin.

20 Verbindungen mit mindestens einer Carboxylgruppe sind beispielsweise alifatische Säuren mit 1-12 C-Atomen, wie Essigsäure, Propionsäure und die homologen Säuren, Glykolsäure oder Milchsäure.

25 Verbindungen, welche sowohl mindestens eine Aminogruppe als auch mindestens eine Carboxylgruppe enthalten, sind beispielsweise die Aminosäuren, wie Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Serin, Cystein, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin, Lysin, sowie die weiteren an sich bekannten Aminosäuren. Ein weiteres Beispiel ist die Aminosalicylsäure.

30 Verbindungen mit mindestens einer Amidgruppe sind beispielsweise niedermolekulare Polyaminosäuren, vorzugsweise Polyaminosäuren, die aus 2, 3, 4 oder 5 Aminosäuren zusammengesetzt sind. Solche niedermolekulare Polyaminosäuren sind in sehr grosser Zahl bekannt, wie beispielsweise Lys-Lys, Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Arg-Gly-Asp, Gly-Asp-Gly-Asp, Asp-Ala-Asp-Ala, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Asp-Ser-Lys-Arg-Gly etc. Im Weiteren enthalten solche Verbindungen gegebenenfalls auch Aminogruppen und/oder Carboxylgruppen und/oder Hydroxylgruppen. Geeignet sind auch Verbindungen, wie Formamid, N-Methylformamid, Acetamid, N-Methylacetamid, Propionamid, Butyramid, und die homologen Amide oder entsprechenden N-Alkylamide, wie N-Methylamide oder N-Ethylamide. Geeignet sind auch Hydroxamsäuren der Formel  $R-C(O)NHOH$ , worin R ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, oder  $R [HO(CH_2CH_2O)_x(CH_2)_{1 \text{ bis } 5}]$ - oder  $[R_1O(CH_2CH_2O)_x(CH_2)_{1 \text{ bis } 5}]$ - und  $R_1$  ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, und x 1, 2, 4 oder 5, bedeuten.

35 Innerhalb der Bedeutung der vorliegenden Erfindung fallen Hydroxamsäuren unter Verbindungen, welche eine Amidgruppe (-C(O)NH-) aufweisen. Ebenso kommen höhermolekulare Proteine in Frage, wie beispielsweise pflanzliche oder tierische Gelatine.

40 Verbindungen mit einer Phosphonogruppe sind beispielsweise Verbindungen der Formel  $R_x-P(O)(OH)_2$ , worin  $R_x$  ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, oder  $R [HO(CH_2CH_2O)_x(CH_2)_{1 \text{ bis } 5}]$ - oder  $[R_1O(CH_2CH_2O)_x(CH_2)_{1 \text{ bis } 5}]$ - und x 1, 2, 3, 4 oder 5, bedeuten.

45 Vorzugsweise haben die genannten Verbindungen, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthalten, ein Molekulargewicht von höchstens 1000, vorzugsweise höchstens 600 und vorzugsweise höchstens 300.

Bevorzugte Verbindungen sind Polyaminosäuren sowie Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin

- |          |   |
|----------|---|
| A        | Carboxyl (-COOH), Phosphono [-P(O)(OH) <sub>2</sub> ], oder -C(O)NHOH,  |
| 55 B     | Methyl, Hydroxyl, Amino (-NH <sub>2</sub> ), Amido (-C(O)NH <sub>2</sub> ), Hydroxymethylen (-CH <sub>2</sub> OH), Hydrosulfid (-SH), |
| n        | eine ganze Zahl von 1 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,   |
| p        | 1, 2 oder 3,  |
| 60 r     | Null, 1, 2 oder 3,  |
| 2n+2-p-r | mindestens 1, vorzugsweise mindestens 2, bedeuten. Vorzugsweise ist (C <sub>n</sub> H <sub>2n+2-p-r</sub> ) ein linearer Rest.        |

65 Geeignet sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und der Formel (IIa):



5 worin

- m Null, oder eine ganze Zahl von 1 bis 10, vorzugsweise Null, 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise Null oder 1, vorzugsweise Null,
- 10 A Carboxyl (-COOH), Phosphono [-P(O) (OH) <sub>2</sub>], oder -C(O)NHOH,  
 D Wasserstoff, Methyl, Amino (-NH<sub>2</sub>), Amido (-C(O)NH<sub>2</sub>), Hydroxymethylen (-CH<sub>2</sub>OH), Hydrosulfid (-SH),
- 15 L und Q unabhängig voneinander die direkte Bindung, oder einen Linker zur Bindung der Substituenten A und/oder D, vorzugsweise -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 8, vorzugsweise -CH<sub>2</sub>-, oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

bedeuten.

20 Beispiele für die Verbindungen der Formel (II) sind solche, worin A eine der angegebenen Bedeutungen hat, und L -CH<sub>2</sub>-, Q die direkte Bindung, D Wasserstoff oder Methyl und m Null bedeuten. Weitere Beispiele sind Verbindungen, worin A eine der angegebenen Bedeutungen hat, L und Q -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, D dieselbe Bedeutung wie A und m Null bedeuten.

Bevorzugte Polyaminosäuren haben ein Molekulargewicht von höchstens 600 und vorzugsweise höchstens 300. Die Grenze ist aber nicht kritisch.

25 Methoden zur Charakterisierung und Analyse von Metalloberflächen sind an sich bekannt. Diese Methoden können auch für die Messung und Kontrolle bzw. Überwachung der Belegungsdichte verwendet werden. Derartige an sich bekannte Analysemethoden sind beispielsweise Infrarot-Spektroskopie, Laser-Desorption-Massen-Spektroskopie (LDMS), Röntgenstrahlen angeregte Photoelektronenspektroskopie (XPS), Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ion-Mass-Spektroskopie (MALDI), Time-of-Flight-Sekundär-Ionen-Massen-Spektroskopie (TOFSIMS), Elektronen und Ionen Mikroanalyse, Optical Waveguide  
 30 Lightmode Spectroscopy (OWLS) oder X-Ray Photoelectron Diffraction (XPD) verwenden. Damit können beispielsweise die auf der Metalloberfläche verfügbaren Titanatome bzw. Hydroxylgruppen gemessen werden. In der Regel ergeben die auf der Metalloberfläche verfügbaren Metallatome bzw. Hydroxylgruppen die maximale Belegungsdichte der Oberfläche mit einer monomolekularen Schicht («monolayer»).  
 35 Mittels der angegebenen an sich bekannten Analysemethoden kann die Konzentration und die Dicke der monomolekularen Schicht, welche insbesondere abhängig ist von der chemischen Zusammensetzung der Metalloberfläche, deren Vorbehandlung und der chemisorbierten Verbindung, gemessen werden. So weist beispielsweise Titanoxid etwa vier bis fünf reaktive, sauer oder basisch reagierende, Gruppen pro nm<sup>2</sup> Oberfläche auf. Dies bedeutet, dass die Oberfläche von Titanoxid mit etwa vier Molekülen einer Aminosäure oder Polyaminosäure pro nm<sup>2</sup> Oberfläche belegt werden kann. Erfindungsgemäss ist es bevorzugt, dass nur etwa 50%–90%, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht der angegebenen Verbindung belegt wird. Insbesondere bevorzugt ist erfindungsgemäss eine Belegung von 60%–80% und insbesondere von etwa 70%, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht. In diesem Sinne  
 45 bleibt die Metalloberfläche durch die verbleibenden «freien» Hydroxylgruppen weiterhin zumindest teilweise hydroxyliert, so dass eine Kombination beider Effekte ein Implantat mit sehr guten Osteointegrations-eigenschaften ergibt.

Die Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, bringt man auf die hydroxylierte Oberfläche des Implantats in einer geeigneten Methode auf, beispielsweise aus wässriger Lösung oder aus einem organischen Lösungsmittel oder auch mittels Besprühen mit der reinen Verbindung oder dem reinen Verbindungsgemisch. Die Verbindung wird so von der hydroxylierten Oberfläche adsorbiert und angebunden. Angebunden bedeutet hier, dass sie durch Spülen mit Wasser nicht ohne weiteres entfernt werden kann. Dabei genügt es, die Verbindung in wässriger oder organischer Lösung  
 55 in sehr geringer Konzentration, je nach Verbindung in einer Konzentration in der Grössenordnung von 0.01 mMol/l (Millimol pro Liter) oder höher, zum Beispiel 0.01 mMol/l bis etwa 100 mMol/l, vorzugsweise 0.1 mMol/l bis etwa 10 mMol/l, vorzugsweise etwa 1 mMol/l, mit der hydroxylierten Metalloberfläche in Kontakt zu bringen, um die gewünschte Belegung herzustellen. Diese Konzentrationsgrenzen sind aber nicht kritisch. Die erreichte Belegungsdichte der Oberfläche mit den genannten Verbindungen wird insbesondere von deren Konzentration im flüssigen Träger, der Kontaktzeit und der Kontakttemperatur, und den verwendeten Säurewerten (pH-Werten) bestimmt.

In diesem Sinn betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemässen Implantats, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, dadurch gekennzeichnet, dass man anschliessend  
 65 (i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemi-

schen Ätzverfahren behandelt, bis eine hydroxylierte Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Flusssäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5; und

- 5 (ii) die Oberfläche mit einer Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, mindestens teilweise belegt.

Die Belegung der hydroxylierten Metalloberfläche mit der Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, kann mit einer Chemisorption bzw. mit einer chemischen Anbindung erklärt werden. Das bedeutet, dass die reaktive Gruppe der zugegebenen Verbindung mit der sich an der Metalloberfläche befindenden Hydroxylgruppe eine Kondensationsreaktion, beispielsweise gemäss der Formel:

15  $\equiv\text{TiOH} + \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH} \rightarrow \equiv\text{TiOC}(\text{O})\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}$  eingeht, wobei  $\equiv\text{Ti}$ - ein Metallion an der Metalloberfläche bedeutet. Man kann der Oberfläche in Abhängigkeit des Säurewertes des die Oberfläche umgebenden Elektrolyten einen amphoteren Charakter zuschreiben, wobei eine Wechselwirkung zwischen der Säure im Elektrolyt und dem basisch reagierenden Hydroxyl auf der Oxidoberfläche bzw. dem Anion im Elektrolyt und dem sauer reagierenden Hydroxyl des Oxids besteht. Zur Erklärung der Oberflächenreaktionen können die Bildung von kovalenten Bindungen, elektrostatische Effekte und/oder die Bildung von Wasserstoffbrücken herangezogen werden. Die vorliegende Erfindung ist aber nicht an diese Erklärungen gebunden. Entscheidend ist die Tatsache, dass die hier beschriebene Oberflächenbehandlung die biologische Wirksamkeit der hydroxylierten Oberfläche bewahrt und verbessert.

Um die Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, an die Metalloberfläche anzubinden, geht man vorzugsweise so vor, dass man die Verbindung aus wässriger oder organischer Lösung, vorzugsweise aus wässriger Lösung, durch Benetzen, oder mittels Besprühen mit der reinen Verbindung, auf die Oberfläche aufbringt. Gegebenenfalls erhitzt man auf eine Temperatur von etwa 25  $70^\circ\text{C}$  bis  $120^\circ\text{C}$ , gegebenenfalls unter Druck. Ebenso kann mit UV-Strahlung die Anbindung der Verbindung an die Oberfläche gefördert werden. Eine weitere Methode besteht darin, dass man die Verbindung, je nach der Art der Verbindung, aus wässriger saurer oder basischer Lösung auf die Oberfläche aufbringt. Die Lösung weist in diesem Fall vorzugsweise einen Säurewert (pH-Wert) von zwischen 2 und 4 oder zwischen 8 und 11 auf. Anschliessend kann das Implantat gegebenenfalls auf eine Temperatur von etwa  $70^\circ\text{C}$  bis  $120^\circ\text{C}$ , gegebenenfalls unter Druck, erhitzt oder mit UV-Strahlung behandelt werden.

35 Vorzugsweise ist das erfindungsgemässe Implantat, mindestens jedoch dessen erfindungsgemäss belegte Oberfläche, in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Wirksamkeit der Implantatoberfläche beeinträchtigen können. Diese gas- und flüssigkeitsdichte Umhüllung ist vorzugsweise eine verschweisste Ampulle aus Glas, Metall, einem synthetischen Polymeren oder einem anderen gas- und flüssigkeitsdichten Material oder einer Kombination dieser Materialien. Das Metall liegt vorzugsweise als dünne Metallfolie vor, wobei polymere Materialien und metallische Folien, aber auch Glas, in an sich bekannter Weise miteinander zu einer geeigneten Verpackung kombiniert werden können.

Vorzugsweise weist das Innere der Umhüllung eine inerte Atmosphäre auf und/oder ist mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten kann, befüllt. Ein geeigneter Zusatzstoff, welcher dem reinen Wasser erfindungsgemäss für die verbesserte Lagerung des Implantats zugesetzt werden kann, ist insbesondere eine Verbindung oder ein Gemisch solcher Verbindungen, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält bzw. enthalten, und insbesondere dieselbe Verbindung oder dasselbe Verbindungsgemisch, womit die Implantatoberfläche belegt worden ist. Dabei enthält das reine Wasser die genannte Verbindung oder das Verbindungsgemisch vorzugsweise in einer Konzentration im Bereich von etwa  $0.01 \text{ mMol/l}$  bis  $100 \text{ mMol/l}$ , vorzugsweise etwa  $0.1 \text{ mMol/l}$  bis  $10 \text{ mMol/l}$  und vorzugsweise in einer Konzentration von etwa  $1 \text{ mMol/l}$ .

Weitere geeignete Zusätze, welche dem reinen Wasser erfindungsgemäss zugesetzt werden können, sind einwertige Alkalikationen, wie  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , oder ein Gemisch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , mit entsprechenden Anionen in Form anorganischer Salze, wie z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natrium- oder Kaliumchlorat, Natrium- oder Kaliumnitrat, Natrium- oder Kaliumphosphat oder ein Gemisch solcher Salze. Ebenso können auch zweiwertige Kationen mit Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen zugesetzt werden. Geeignete Kationen sind insbesondere  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$  in Form der Chloride oder deren Gemische. Geeignete anorganische Anionen sind auch Phosphat- und Phosphonatanionen, wobei darunter jeweils auch Monoorthophosphat-Anionen und Diorthophosphat-Anionen bzw. Monoorthophosphonat-Anionen und Diorthophosphonat-Anionen zu verstehen sind, in Kombination mit den genannten Kationen.

65 Bevorzugt sind solche anorganische Kationen und Anionen, welche bereits in der Körperflüssigkeit vorkommen, insbesondere in der jeweiligen physiologischen Konzentration und bei einem physiologischen Säurewert im Bereich von vorzugsweise 4 bis 9 und vorzugsweise bei einem Säurewert im Be-

reich von 6 bis 8. Bevorzugte Kationen sind  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  und  $\text{Ca}^{+2}$ . Das bevorzugte Anion ist  $\text{Cl}^-$ . Bevorzugt liegt die Äquivalenzkonzentration der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von 50 mMol/l bis 250 mMol/l, vorzugsweise 100 mMol/l bis 200 mMol/l und vorzugsweise bei etwa 150 mMol/l. Enthält die Umhüllung zweiwertige Kationen, insbesondere  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$ , alleine oder in Kombination mit den erwähnten einwertigen Kationen, so liegt die Gesamtmenge der anwesenden zweiwertigen Kationen vorzugsweise im Bereich von 1 mMol/l bis 20 mMol/l. Ebenso können die oben angegebenen organischen Verbindungen im Gemisch mit den angegebenen anorganischen Salzen gelöst im reinen Wasser vorliegen, wobei die angegebenen Konzentrationen für die anwesenden Zusätze weiterhin gelten und in der Regel genügen.

Methoden zur Messung von Metalloberflächen sind an sich bekannt. So sind beispielsweise elektrochemische Messmethoden bekannt, welche ausführlich in P.W. Atkins, Physical Chemistry, Oxford University Press, 1994, beschrieben sind. Auch aus Rauigkeitsmessungen kann die effektive Oberfläche als Quadrat des hybriden Parameters  $L_r$ , d.h. dem Quadrat des Profilängenverhältnis erhalten werden. In der Norm DIN 4762 ist der Parameter  $L_r$  definiert als das Verhältnis der Länge des gestreckten zweidimensionalen Profils und der vermessenen Distanz. Letztere Messung hat aber zur Voraussetzung, dass die vertikale und laterale Auflösung der Messvorrichtung kleiner ist als  $1\mu\text{m}$  und sogar nahe bei  $0.1\mu\text{m}$  liegt.

Die Referenzfläche für alle diese Messmethoden ist die flache polierte Metalloberfläche. Die gemessenen Werte der aufgerauten Oberfläche im Vergleich zu den an der flachen und polierten Oberfläche, geben an, um wie viel grösser die aufgeraute Oberfläche ist, verglichen mit der flachen und polierten Oberfläche. In-vitro-Untersuchungen mit Knochenzellen und in-vivo-histomorphometrische Untersuchungen an erfindungsgemässen Implantaten weisen darauf hin, dass die osteogenen Eigenschaften der erfindungsgemässen Implantate besonders hoch sind, wenn die aufgeraute Oberfläche vorzugsweise mindestens 1.5-mal und vorzugsweise mindestens zweimal so gross ist wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche. Bevorzugt ist die aufgeraute Implantatoberfläche mindestens 2- bis 12-mal so gross und vorzugsweise etwa 2.5 bis 6-mal so gross wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche.

Industriell hergestellte Oberflächen von Titan und Titanlegierungen für die Bearbeitung in Laboratorien und Kliniken weisen in der Regel Verunreinigungen auf, welche im Wesentlichen aus Kohlenstoff-Verbindungen und Spuren von Stickstoff, Kalzium, Schwefel, Phosphor und Silizium bestehen. Diese Verunreinigungen konzentrieren sich in der äussersten Metalloxidschicht. Vorzugsweise enthält die hydroxylierte und hydrophile Implantatoberfläche höchstens 20 Atom-% Kohlenstoff, gemessen mit spektroskopischen Methoden wie XPS oder AES oder anderen an sich bekannten spektroskopischen Methoden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

A) Eine gängige Form eines Zahnimplantats in Form einer Schraube von 4 mm Durchmesser und 10 mm Länge wurde hergestellt. Die Rohform wurde zerspanend durch Drehen und Fräsen des zylindrischen Rohlings in an sich bekannter Weise erhalten. Die in den Knochen einzusetzende Oberfläche wurde nun gemäss EP 0 388 575 mit einer Makrorauigkeit versehen, indem diese mit einem Korn der mittleren Korngrösse 0.25–0.5 mm sandgestrahlt wurde. Anschliessend wurde die aufgeraute Oberfläche (Makrorauigkeit) mit einem wässrigen Salzsäure/Schwefelsäuregemisch mit einem Verhältnis von  $\text{HCl}:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}$  von 2:1:1 bei einer Temperatur von über  $80^\circ\text{C}$  während etwa fünf Minuten behandelt, so dass ein Verhältnis der aufgerauten Implantatoberfläche zur vergleichbaren polierten Oberfläche von 3.6, gemessen mittels Voltmetrie im wässrigen Elektrolyten mit 0.15M NaCl, (entsprechend einem Verhältnis von 3.9, gemessen mit Impedanzspektrometrie im 0.1 molaren  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Elektrolyten), erhalten wurde. Das so geformte Implantat wurde mit reinem Wasser gewaschen.

B) Anschliessend wurde das im Abschnitt A) erhaltene Implantat in eine Lösung bestehend aus reinem Wasser, welches die Verbindung  $(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$  (hergestellt in an sich bekannter Weise) in einer Konzentration von 100 mMol/l enthielt, in der sauren Lösung in einem Soxhlet-Apparat unter Stickstoff während zwei Stunden gekocht. Das Implantat wurde unter Stickstoff entnommen und mit reinem Wasser gewaschen. Messungen ergaben eine Belegung der Metalloberfläche von etwa 72%. Anschliessend wurde das Implantat

a) direkt in einer Glasampulle, welche mit reinem Wasser gefüllt war, verschweisst, nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

b) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, welches mit 0.2 M Natriumbikarbonat auf  $\text{pH}=9$  eingestellt war, und das Pentapeptid Gly-Arg-Gly-Asp-Ser in einer Konzentration von 0.1 bis 1 mMol/l enthielt. Die Glasampulle wurde nach 4 Wochen geöffnet, kurz in isotoner Kochsalzlösung gewaschen und implantiert;

c) nach Abschluss der Behandlung gemäss Abschnitt A) in atmosphärischer Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen a), b) und c) erhaltenen Implantate wurden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung im Knochen wurde als Lösedrehmoment der im Oberkiefer des Minischweins implantierten Schraube gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

	Verankerung* nach 2 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 3 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 4 Wochen (Ncm)
5			
	Versuch a)	30	70
	Versuch b)	40	90
10	Vergleichsversuch c)	20	60
			120
			130
			100

\* die Verankerung ist als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) angegeben.

Die Ergebnisse gemäss den Versuchen a) und b) (erfindungsgemässe Implantate) zeigen, dass die entsprechenden Lösedrehmomente für die angegebenen Einheitszeiten deutlich über denjenigen von Versuch c) liegen. Diese zeigen kürzere Einheitszeiten und eine beschleunigte Osteointegration an.

#### Beispiel 2

A) Die Oberfläche des Implantats wurde, wie in Beispiel 1, Abschnitt A) beschrieben, vorbereitet.

B) Anschliessend wird das im Abschnitt A) erhaltene Implantat in eine Lösung bestehend aus reinem Wasser, welches die Verbindung  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$  (hergestellt in an sich bekannter Weise) in einer Konzentration von 100 mMol/l enthält, in der sauren Lösung in einem Soxhlet-Apparat unter Stickstoff während zwei Stunden gekocht. Das Implantat wurde unter Stickstoff entnommen und mit reinem Wasser gewaschen. Messungen ergaben eine Belegung der Metalloberfläche von etwa 70%. Anschliessend wurde das Implantat

a) direkt in einer Glasampulle, welche mit reinem Wasser gefüllt war, verschweisst, nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

b) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, welches mit 0.2 M Natriumbikarbonat auf pH=9 eingestellt war, und das cyclische Pentapeptid Asp-Ser-Lys-Arg-Gly in einer Konzentration von 0.1 bis 1 mMol/l enthält. Die Glasampulle wurde nach 4 Wochen geöffnet, kurz in isotoner Kochsalzlösung gewaschen und implantiert;

c) nach Abschluss der Behandlung gemäss Abschnitt A) in atmosphärischer Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen d), e) und f) erhaltenen Implantate wurden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung im Knochen wurde als Lösedrehmoment der im Oberkiefer des Minischweins implantierten Schraube gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse stimmten praktisch mit den in der Tabelle 1 gegebenen Werten überein.

#### Beispiel 3

Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass die Verbindung  $(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$  in Abschnitt B) ersetzt wurde durch das Pentapeptid Gly-Arg-Gly-Asp-Ser. Analoge Resultate zu denjenigen der Tabelle 1 wurden erhalten.

#### Beispiel 4

Beispiel 2 wurde wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass die Verbindung  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$  in Abschnitt B) ersetzt wurde durch das cyclische Pentapeptid Asp-Ser-Lys-Arg-Gly. Analoge Resultate zu denjenigen der Tabelle 1 wurden erhalten.

#### Beispiel 5

Die Beispiele 1 bis 5 [jeweils Abschnitte A) und B)] wurden wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass ein Implantat mit einem Verhältnis der aufgerauten Implantatoberfläche zur vergleichbaren polierten Oberfläche von 1.9 (gemessen mit Impedanzspektrometrie im 0.1 molaren  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Elektrolyten) hergestellt wurde. Hierzu wurde die Implantatoberfläche nur mechanisch, durch Drehen, geschnitten und anschliessend wie in Beispiel 1 angegeben geätzt. Das so erhaltene Implantat wurde mit reinem Wasser gewaschen. Anschliessend wurde das Implantat

d) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, welches mit 0.2 M Natriumbikarbonat auf pH=9 eingestellt war, und das Pentapeptid Gly-Arg-Gly-Asp-Ser in einer Konzentration von 0.1 bis 1 mMol/l enthält. Die Glasampulle wurde nach 4 Wochen geöffnet, kurz in isotoner Kochsalzlösung gewaschen und implantiert;

e) mit atmosphärischer Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen g) und h) erhaltenen Implantate wurden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung im Knochen wurde als Lösedrehmoment der im Oberkiefer des Minischweins implantierten Schraube gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 angege-

ben.

Tabelle 2

	Verankerung* nach 2 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 3 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 4 Wochen (Ncm)
5 Versuch g)	25	45	70
10 Vergleichsversuch h)	15	30	60

\* die Verankerung ist als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) angegeben.

Die Ergebnisse gemäss Versuch g) (erfindungsgemässes Implantat) zeigen, dass die entsprechenden Lösedrehmomente für die angegebenen Einheitszeiten deutlich über denjenigen von Versuch h) liegen. Geht man davon aus, dass in der Zahnchirurgie für den Aufbau der Suprastruktur ein Lösedrehmoment von mindestens 35 Ncm als unbedingt nötig erachtet wird, so wird dieser Wert vom erfindungsgemässen Implantat spätestens nach drei Wochen erreicht.

#### Beispiel 6

Analoge Versuche zu den Beispielen 1 und 2 werden durchgeführt, indem man die Verbindung  $(HO)_2(O)P(CH_2)_4COOH$  (aus Beispiel 1) und die Verbindung  $HOCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCH_2C(O)NHOH$  (aus Beispiel 2) jeweils ersetzt wurden durch Glycin, Lys-Lys-Arg, Aminosalicylsäure, Ethylendiamin, Propionsäure, Milchsäure, N-Methylacetamid, Methylphosphonsäure. Dabei werden analoge Resultate zu den in der Tabelle 1 angegeben, erhalten.

#### Patentansprüche

1. Osteophiles Implantat mit Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und geeignet ist für die Implantation in Knochen, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat eine aufgeraute Oberfläche aufweist, welche im hydroxylierten Zustand mit einer Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt wurde.

2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dieses aus einer Titan/Zirkonlegierung, besteht, welche gegebenenfalls zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthält.

3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dieses eine der Makrorauigkeit überlagerte Mikrorauigkeit aufweist, wobei die Mikrorauigkeit durch chemische Ätzung der Oberfläche und/oder mittels elektrolytischer Behandlung hergestellt wurde, vorzugsweise durch Ätzen mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Flusssäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder einem Gemisch solcher Säuren oder durch Behandlung der Oberfläche mit Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5.

4. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung mit mindestens einer primären und/oder sekundären Aminogruppe und/oder einer Carboxylgruppe und/oder einer Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe ausgewählt ist aus der Gruppe der folgenden Verbindungen: Propylamin und Amine mit einem Molekulargewicht von höchstens 1000; Ethylendiamin, Trimethylendiamin und verwandte Verbindungen; Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin; alifatische Säuren mit 1–12 C-Atomen, vorzugsweise Essigsäure, Propionsäure und die homologen Säuren; Glykolsäure; Milchsäure; Aminosäuren, vorzugsweise Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Serin, Cystein, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin, Lysin sowie weitere Aminosäuren; Aminosalicylsäure; niedermolekulare Polyaminosäuren, welche vorzugsweise aus 2, 3, 4 oder 5 Aminosäuren zusammengesetzt sind, vorzugsweise Lys-Lys, Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Arg-Gly-Asp, Gly-Asp-Gly-Asp, Asp-Ala-Asp-Ala, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, cyclisches Asp-Ser-Lys-Arg-Gly.

5. Implantat nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung mit mindestens einer primären und/oder sekundären Aminogruppe und/oder einer Carboxylgruppe und/oder einer Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe ausgewählt ist aus der Gruppe der folgenden Verbindungen: Formamid, N-Methylformamid, Acetamid, N-Methylacetamid, Propionamid, Butyramid, und die homologen Amide oder entsprechenden N-Alkylamide; Hydroxamsäuren der Formel  $R-C(O)NHOH$ , worin R einen gegebenenfalls durch Hydroxyl substituierten  $(C_1-C_6)$ -Alkylrest bedeutet; Proteine mit einem Molekulargewicht von höchstens 1000, vorzugsweise pflanzliche oder tierische Gelatine; Verbindungen der Formel  $R_x-P(O)(OH)_2$ , worin  $R_x$   $(C_1-C_6)$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl, bedeutet.

6. Implantat nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung ein Molekulargewicht von höchstens 1000, vorzugsweise höchstens 600 und vorzugsweise höchstens 300, aufweist.

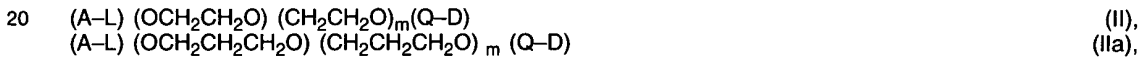
7. Implantat nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung mit mindestens einer primären und/oder sekundären Aminogruppe und/oder einer Carboxylgruppe und/oder einer Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe eine Polyaminosäure darstellt oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin

A Carboxyl (-COOH), Phosphono [-P(O) (OH)<sub>2</sub>], oder -C(O)NHOH,  
 10 B Methyl, Hydroxyl, Amino (-NH<sub>2</sub>), Amido (-C(O)NH<sub>2</sub>), Hydroxymethylen (-CH<sub>2</sub>OH), Hydrosulfid (-SH),  
 n eine ganze Zahl von 1 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,  
 p 1, 2 oder 3,  
 r Null, 1, 2 oder 3,  
 2n+2-p-r mindestens 1, vorzugsweise mindestens 2, bedeuten.

15 8. Implantat nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung mit mindestens einer primären und/oder sekundären Aminogruppe und/oder einer Carboxylgruppe und/oder einer Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder der Formel (IIa) darstellt:



worin

m Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 10, vorzugsweise Null, 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise Null oder  
 25 1, vorzugsweise Null,

A Carboxyl (-COOH), Phosphono [-P(O) (OH)<sub>2</sub>], oder -C(O)NHOH,  
 D Wasserstoff, Methyl, Amino (-NH<sub>2</sub>), Amido (-C(O)NH<sub>2</sub>), Hydroxymethylen (-CH<sub>2</sub>OH), Hydrosulfid (-SH),

L und Q unabhängig voneinander die direkte Bindung, oder einen Linker zur Bindung der Substituenten  
 30 A und/oder D, vorzugsweise -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 8, vorzugsweise -CH<sub>2</sub>- oder  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, bedeuten.

9. Implantat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (II) und (IIa), worin A eine der angegebenen Bedeutungen hat, und L -CH<sub>2</sub>-, Q die direkte Bindung, D Wasserstoff oder Methyl und m Null; oder worin A eine der angegebenen Bedeutungen hat, L und Q -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, D dieselbe Bedeutung wie A und m Null bedeuten.  
 35

10. Implantat nach einem der Ansprüche 1–9, dadurch gekennzeichnet, dass die Metalloberfläche mit der Verbindung zu 50%–90%, vorzugsweise zu 60%–80% und insbesondere etwa 70%, belegt ist, bezogen auf die maximale Belegung einer Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht.

11. Implantat nach einem der Ansprüche 1–10, dadurch gekennzeichnet, dass dieses, mindestens jedoch dessen belegte Oberfläche, in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen ist, welche mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten kann, befüllt ist.  
 40

12. Implantat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser in der Umhüllung eine Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe aufweist, oder ein Gemisch solcher Verbindungen, enthält, vorzugsweise dieselbe Verbindung oder dasselbe Verbindungsgemisch, womit die Implantatoberfläche belegt ist.  
 45

13. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser die Verbindung oder das Verbindungsgemisch in einer Konzentration im Bereich von 50 mMol/l bis 250 mMol/l, vorzugsweise 100 mMol/l bis 200 mMol/l und vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 150 mMol/l, enthält.  
 50

14. Implantat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser anorganische Salze in Form von einwertigen Alkalikationen, vorzugsweise Na<sup>+</sup> oder K<sup>+</sup>, oder ein Gemisch von Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup>, mit entsprechenden Anionen und/oder zweiwertige Kationen mit Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen, vorzugsweise Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>, Sr<sup>+2</sup> und/oder Mn<sup>+2</sup> in Form der Chloride, Phosphaten und/oder Phosphonaten, enthält.  
 55

15. Implantat nach Anspruch 11 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser anorganische Salze in einer Äquivalenzkonzentration der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von 50 mMol/l bis 250 mMol/l, vorzugsweise 100 mMol/l bis 200 mMol/l und vorzugsweise in einer Äquivalenzkonzentration von etwa 150 mMol/l enthält.  
 60

16. Verfahren zur Herstellung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1–15, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, dadurch gekennzeichnet, dass man anschließend

(i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren behandelt, bis eine hydroxylierte Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer  
 65

anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Flusssäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5; und

5 (ii) die Oberfläche mit einer Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, mindestens teilweise belegt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung, welche mindestens eine primäre und/oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine Carboxylgruppe und/oder eine Amidgruppe und/oder Phosphonogruppe enthält, aus wässriger, gegebenenfalls saurer oder basischer, Lösung durch Benetzen, oder mittels Besprühen mit der reinen Verbindung, auf die Oberfläche aufbringt und anschliessend gegebenenfalls auf eine Temperatur von etwa 80°C bis 120°C, gegebenenfalls unter Druck, erhitzt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung in wässriger Lösung in einer Konzentration von mindestens 40 mMol/l (Millimol pro Liter) mit der hydroxylierten Metalloberfläche in Kontakt bringt.

19. Die nach einem der Ansprüche 16 bis 18 hergestellten Implantate.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65