

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6154884号
(P6154884)

(45) 発行日 平成29年6月28日(2017.6.28)

(24) 登録日 平成29年6月9日(2017.6.9)

(51) Int.Cl.

A 6 1 L 27/30 (2006.01)

F 1

A 6 1 L 27/30

請求項の数 25 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2015-500771 (P2015-500771)	(73) 特許権者	514240460
(86) (22) 出願日	平成25年3月22日(2013.3.22)		イーロス メドゥテック ピノール アー
(65) 公表番号	特表2015-511508 (P2015-511508A)		／エス
(43) 公表日	平成27年4月20日(2015.4.20)		デンマーク国, DK-3330 ガアルー
(86) 国際出願番号	PCT/DK2013/050083		セ, アンヴァイ 33
(87) 国際公開番号	W02013/139345	(74) 代理人	100120592
(87) 国際公開日	平成25年9月26日(2013.9.26)		弁理士 山崎 崇裕
審査請求日	平成28年3月22日(2016.3.22)	(72) 発明者	フォス, モルテン
(31) 優先権主張番号	12161072.9		デンマーク国, DK-8660 スカンデ
(32) 優先日	平成24年3月23日(2012.3.23)		ルボルク, スカンデルボルク バーカー,
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		エリザベス ヴェイヌ 18
(31) 優先権主張番号	61/614, 798	(72) 発明者	アンデルセン, オーレ ゴフマン
(32) 優先日	平成24年3月23日(2012.3.23)		デンマーク国, DK-8000 オーフス
(33) 優先権主張国	米国 (US)		シー, ファルスタスゲーデ 33アー,
			1 ティーヴィー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ボディインプラントのためのストロンチウムを含むコーティング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インプラントのためのコーティングであって、
 酸化ストロンチウム及び酸化チタンを含む層を備え、
 前記層において前記コーティングのストロンチウムの含有量は $5 \text{ at. } \%$ から $25 \text{ at. } \%$ であり、かつ、前記コーティングの厚さは 200 nm から 3000 nm であり、
 前記コーティングは複数の孔を有し、前記複数の孔の少なくとも 50% はその直径が 0.1 nm から 50 nm であり、
 前記インプラント周辺におけるオッセオインテグレーションと治癒を促進させることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
 前記コーティングのストロンチウムの含有量は $8 \text{ at. } \%$ から $15 \text{ at. } \%$ であり、
 前記コーティングの厚さは 1500 nm から 3000 nm であることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
 前記コーティングのストロンチウムの含有量は $8 \text{ at. } \%$ から $9 \text{ at. } \%$ であり、
 前記コーティングの厚さは 1400 nm から 1600 nm であることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記層は、炭酸ストロンチウムをさらに含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記層は、金属系合成物をさらに含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記コーティングは、コーティングが施されるインプラントの表面と酸化ストロンチウム及び酸化チタンを含む前記層との間にインターフェース層をさらに備えることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

10

【請求項 7】

請求項 6 に記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記インターフェース層は、チタン系の層であることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記コーティングは、酸化ストロンチウム及び酸化チタンを含む前記層の上に拡散浸透層をさらに備えることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

20

【請求項 9】

請求項 5 から 8 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記金属系合成物はチタン系合成物であり、かつ、非晶相及び結晶相の少なくとも一方であることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 10】

請求項 9 に記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
前記結晶相である場合の前記チタン系合成物は、100 nm以下の粒度であることを特徴とするインプラントのためのコーティング。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングにおいて、
1 GPaから20 GPaの硬度を有することを特徴とするインプラントのためのコーティング。

30

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングを物理蒸着法技術により供給するインプラントのためのコーティング供給方法であって、
ストロンチウム及びチタンの少なくとも一方を含む1つ以上のターゲットからストロンチウム及びチタンの少なくとも一方を含む層をボディの少なくとも一部分の上に堆積させることを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

【請求項 13】

請求項 12 に記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、
前記1つ以上のターゲットは、SrTiO₃を含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

40

【請求項 14】

請求項 12 又は 13 に記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、
前記1つ以上のターゲットは、SrX₃を含み、このXはハロゲン元素であることを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

【請求項 15】

請求項 12 から 14 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、

50

スパッタリングを用いた物理蒸着法技術によりインプラントのためのコーティングを供給するにあたり、前記堆積は、チタン系ターゲット及びストロンチウム系ターゲットから酸化ストロンチウム及び酸化チタンを含む層を前記ボディの少なくとも一部分の上に共析出させることを含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、

前記共析出は、チタン系ターゲット及びチタンと SrTiO_3 を混合した合成物ターゲットから酸化ストロンチウム及び酸化チタンを含む層を前記ボディの少なくとも一表面の上に共析出させることを含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

10

【請求項 1 7】

請求項 1 2 から 1 6 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、

前記堆積させる処理の前に、前記ボディにチタン系の層を堆積させることをさらに含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 2 から 1 7 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、

前記堆積させる処理の後に、保護層を堆積させることをさらに含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

20

【請求項 1 9】

請求項 1 2 から 1 8 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、

前記ボディと水溶液との接触を 1 分から 1 2 0 分の間行うか、あるいは 1 分から 6 0 分の間行うか、もしくは 2 0 分から 3 0 分の範囲で行うことにより、コーティングされた前記ボディを洗浄することをさらに含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 2 から 1 9 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティング供給方法において、

前記堆積させる処理の前に前処理をさらに含み、

前記前処理は、前記ボディの少なくとも 1 表面の上にマイクロ又はナノ構造を生成することを含むことを特徴とするインプラントのためのコーティング供給方法。

30

【請求項 2 1】

請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティングが施されたボディを備えるインプラントであって、

前記ボディは、請求項 1 2 から 2 0 のいずれかに記載のインプラントのためのコーティング供給方法によりコーティングされていることを特徴とするインプラント。

【請求項 2 2】

酸化ストロンチウムと酸化チタンを含む層に覆われたボディを備え、

前記ボディのコーティングのストロンチウム含有量は 5 at. % から 1 5 at. % であり、

40

前記コーティングの厚さは 2 0 0 nm から 3 0 0 0 nm であり、

前記コーティングは複数の孔を有し、

前記複数の孔の少なくとも 5 0 % はその直径が 0 . 1 nm から 5 0 nm であることを特徴とするインプラント。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 又は 2 2 に記載のインプラントにおいて、

前記ボディはポリマーを含むことを特徴とするインプラント。

【請求項 2 4】

50

請求項 2 1 から 2 3 のいずれかに記載のインプラントにおいて、
前記ボディは構造化された複数の面を有することを特徴とするインプラント。

【請求項 2 5】

請求項 2 1 から 2 4 のいずれかに記載のインプラントにおいて、
前記ボディはセラミック材料を含むことを特徴とするインプラント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、例えばインプラントのようなボディのコーティング方法に関する。また、本発明はインプラントのためのコーティングや、インプラントへの組織反応を最適化する成分で機能化された歯科インプラント又は骨インプラントのようなインプラントに関する。本発明はさらに、基層への組織反応を最適化する成分を含む基層や、そのような基層を生産する方法に関する。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

歯科用のインプラントだけでも、年間 7 0 0 万以上のインプラントの挿入が行われており、そのほとんどは良い結果であるのに対し、3. 5 % 以上は失敗し、患者に痛みと不快感をもたらしている。さらに、大多数の患者は長い治療期間を経験しており、歯冠へのインプラントの挿入からそれが結合し、処理が完了するまでに最大 9 か月を要する。患者は治療期間中、咀嚼力の低下やあごの機能障害、見た目の妥協を強いられるが、これらの多くは目に見える欠損や一時的な処置によるものである。

20

【0 0 0 3】

チタンは、例えば高い腐食抵抗に由来して固有の体適合性を有することから、歯科や整形分野において一般的にインプラント材料として用いられる。機械的に改良されたチタンインプラントを得るために、合金素材が一般的に添加される。実用的な生物学への適用において、T i A l 6 V 4 の合金が処理の容易さから選択される素材である。しかし、T i A l 6 V 4 を生物環境に導入した場合の 1 つの欠点は、人間の骨組織に危害を引き起こしやすい性質を持つアルミニウムやバナジウムを放出する可能性があるということであり、それによってインプラントの骨統合を低下させることとなる。

【0 0 0 4】

30

例えば、純チタンから構成される保護層でインプラント合金を覆うことによって、有害物質が体組織に浸出するのを防ぐ方法がある。しかし、保護層の存在は、インプラントの生産に関するコストや時間ばかりでなく、インプラントの複雑性をも増大させる。

【0 0 0 5】

それゆえ、歯科インプラントや骨インプラントのようなボディインプラントのための改良されたコーティングが有効となり、特に、ボディインプラントのためのより効率的であったり信頼できたりするコーティングがさらに有効となる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 6】

40

本発明の目的は、治癒能力、重圧と不快感の抑制能力、失敗率の低下能力といった能力を有しつつ、改良されてより無痛であるインプラント処理をユーザーに提供可能であるボディインプラントのためのコーティングを提供することである。

【0 0 0 7】

また、本発明の目的は、より高い硬度を有するボディインプラントのためのコーティングを提供することである。

【0 0 0 8】

また、本発明の目的は、先行技術の代替案となるコーティングを提供することである。

【0 0 0 9】

特に、本発明の目的は、金属酸化物コーティングのような金属系コーティングを用いた

50

先行技術の上記問題を解決するボディインプラントのための機能的なコーティングを提供することでもある。

【0010】

また、本発明の目的は、このコーティングを生成する方法を提供することである。

【0011】

さらに、本発明の目的は、基層への組織反応を最適化する材料から構成されている基層を提供することである。

【0012】

また、本発明の目的は、その基層の生産方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

10

【0013】

このように、上述した目的やその他の目的は、本発明の第1の特徴として、例えば、インプラント周辺における治癒促進に関する酸化ストロンチウムから構成される層を含むインプラントのためのコーティングを提供することを意図している。

【0014】

いくつかの実施形態において、酸化ストロンチウムや酸化チタニウムを含む層があり、これによりインプラント周辺における治癒が促進される。

【0015】

本発明は、例えばインプラント周辺の組織治癒を促進することによりインプラントへの組織反応を最適化してコーティングを堆積させる方法や、そのようなコーティングの提供を意図している。

20

【0016】

インプラントが骨インプラントである場合、本発明のコーティングは骨の成長を開始させたり、又は刺激したりする特性を有している。このように、酸化ストロンチウムと酸化チタンから構成される層はインプラント周辺の骨の再生を刺激する。

【0017】

インプラントが歯科インプラントである場合、本発明のコーティングは組織の成長を開始させたり、又は刺激したりする特性を有している。このように、酸化ストロンチウムと酸化チタンから構成される層はインプラント周辺の組織の再生を刺激する。

【0018】

30

インプラントの特性は、ストロンチウムの徐放性によるものである。ストロンチウムの放出は Sr^{2+} イオンの形態で発生する。高濃度で放出される際、ストロンチウムは有毒である場合がある。しかし、例えば、骨を形成する細胞の活性化や、骨の再生を刺激することでインプラントの固定化を改善するといった治癒特性を有している。

【0019】

本発明のコーティングは、有毒物質を放出させないことに適した構造を有しており、言い換えれば、有毒な濃度のストロンチウムを放出しない。例えば、インプラント周辺での Sr^{2+} イオンの形態ではストロンチウムを放出しない。周辺とは、例えば、インプラントから0～20mmの範囲内といった非常に近い場所である。

【0020】

40

一般的にストロンチウムイオンの放出と言え、本願においてもストロンチウムを含むイオンや合成物として解釈されうる。このように、ストロンチウムイオンの放出は、ストロンチウムを含む合成物やイオンの放出と解釈されることがある。

【0021】

生産方法によっては、例えばイオンの注入又は物理蒸着により金属原子としてストロンチウムの堆積が行われる際に、コーティングよりも基層の方が適していることがある。

【0022】

上述した目的やその他の目的は、本発明の第2の特徴として、基層を提供することを意図しており、その基層は酸化ストロンチウムや酸化チタンを含む層から構成されるコーティングの特徴と特性を有しており、それゆえインプラント周辺での治癒が促進されること

50

となる。

【0023】

本発明の第3の特徴として、本発明の第1の特徴によるコーティングで覆われたボディから構成されるインプラントが提供される。

【0024】

本発明の第4の特徴として、本発明の第2の特徴による基層から構成されたボディから構成されるインプラントが適用される。

【0025】

本発明の第5の特徴として、スパッタリング法によりボディをコーティングする方法を提供し、その方法として、ボディの少なくとも一部において酸化ストロンチウムや酸化チタンを含む層をチタン系ターゲットやストロンチウム系ターゲットから共析出する方法がある。

10

【0026】

本発明の第6の特徴として、スパッタリング法によりボディをコーティングする方法を提供し、その方法として、ボディの少なくとも一部の表面上において酸化ストロンチウムや酸化チタンを含む層をチタン系ターゲットやチタンとSrTiO₃との混合系ターゲットから共析出する方法がある。

【0027】

本発明のその他の特徴として、本発明の第2の特徴による基層の生成方法を提供する。

【0028】

20

一般的に、本発明の第1の特徴に関連する「コーティング」といった記載は、発明の第2の特徴による「基層」といった記載に関連することを意図している。このように、全ての記載を通して「前記コーティング」に言及することは、「前記基層」と解釈することもできる。

【0029】

ここで、ボディとは歯科インプラントや骨インプラントといったインプラントを表している。

【0030】

たとえば本発明の特性がコーティングされるインプラントに関して説明されとしても、これらは試験管内の応用も可能である。例えば、試験管内においてボディ、例えば本発明の第1の特徴によるコーティング又は本発明の第2の特徴による基層から構成されるコーティングで覆われた骨格は、ストロンチウムイオンを局所的に放出することがあり、それゆえ、例えば試験管内に含まれる骨組織といった骨の再生を活発化させる。このように、本発明は例えば骨組織の生成等の試験管内の応用にも関連性がある。

30

【0031】

いくつかの具体例では、本発明のコーティングは、ストロンチウムイオン又はストロンチウムを含むイオン又はストロンチウム原子又はストロンチウムを含む合成物を放出するのに適した構造を有している。

【0032】

さらに他の具体例では、本発明のコーティングは、インプラント後の最初の治癒期間においてストロンチウムイオン又はストロンチウム原子の要素からなるイオン又はストロンチウム原子又はストロンチウムを含む合成物を徐放するのに適した構造を有している。この最初の治癒期間は最大3か月にも及ぶことがある。

40

【0033】

いくつかの具体例では、本発明のコーティングは、最大9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度でストロンチウムイオン又はストロンチウム原子の要素からなるイオンを蓄積して放出するのに適した構造を有している。

【0034】

いくつかの他の具体例では、本発明のコーティングは、最大12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度でストロンチウムイオン又はストロンチウム原子の要素からなるイオンを蓄積して放出する

50

のに適した構造を有している。

【0035】

いくつかの他の具体例では、本発明のコーティングは、最大 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度でストロンチウムイオン又はストロンチウム原子の要素からなるイオンを蓄積して放出するのに適した構造を有している。

【0036】

いくつかの他の具体例では、本発明のコーティングは、 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上の濃度でストロンチウムイオン又はストロンチウム原子の要素からなるイオンを蓄積して放出するのに適した構造を有している。

【0037】

いくつかの他の具体例では、本発明のコーティングは、ストロンチウムイオンを長期にわたって放出するのに適した構造を有している。

【0038】

本発明の主要な概念は、ストロンチウムを非常に長い期間にわたり放出する歯科インプラントのようなインプラントのためのコーティングを提供することである。これは、結合するストロンチウムの含有量(%)、コーティングの厚さ、及び、コーティングの多孔性により実現され、そして、ストロンチウムに望まれる放出特性、すなわち、非常に長い期間にわたる放出が実現される。

【0039】

ゆっくりとした速度での放出を行うことで、そのコーティングによりインプラント周辺、例えば、 20mm の範囲内で有毒でない放出が行われる。

【0040】

ここで、有毒でない放出とは、インプラント周辺の細胞への実質的な損傷を与えない放出を表しており、すなわち、有毒レベルよりも低い、もしくは、低い有毒レベルに適応している濃度での放出を表している。

【0041】

また、有毒でない放出とは、インプラント周辺の組織に有毒でない濃度のストロンチウムイオンを吸収させる放出を表している。

【0042】

ゆっくりとした速度でのストロンチウムイオン又はストロンチウムを含むイオンの放出は、骨の恒常性機能に影響しており、例えば骨の成長を開始したり、刺激する特性を有したり、骨吸収を減らしたりする。

【0043】

例えば、ストロンチウムが $40\text{mg}/\text{kg}$ 程度の有毒濃度である場合、マウスにストロンチウムアセテートの静脈注射をすると同時に死亡することがある。

【0044】

一般的に、 Sr^{2+} の放出は骨形成細胞の活性化を増大させ、刺激された骨再生によるインプラントの固定を改善し、破骨細胞の吸収活性を抑制する。

【0045】

いくつかの具体例において、例えば、 TiO_2 、 TiO 、 Ti_2O_3 のような Ti_xO_y といった異なる化学量論を有する酸化チタンから層が構成されている。

【0046】

いくつかの具体例において、層は異なる化学量論を有する酸化ストロンチウムから構成されている。

【0047】

いくつかの具体例において、さらに層は炭酸ストロンチウムから構成される。

【0048】

通常、コーティングを生産する方法は、炭素を含まずストロンチウム、チタン及び酸素のみにより構成されるコーティングを提供する。しかし、空気との接触を通して、例えば、 CO_2 、 O_2 、又は N_2 といった他の気体がコーティングの外面で吸収され、表面の領

10

20

30

40

50

域に結合しただけの外層を形成することもある。

【0049】

炭素、酸素、及び、窒素は空気への露出の前に、構造内にも存在しうる。また他の元素もコーティングの生成方法において、例えばチタンや炭酸ストロンチウムから構成されるスパッタリングターゲットを用いたコーティングで、使われることがある。

【0050】

さらにいくつかの実施例において、層は硝酸ストロンチウム又はストロンチウムリン酸塩といったストロンチウム塩から構成されている。

【0051】

さらにいくつかの実施例において、層はさらに金属系合成物から構成されている。例えば、金属及び合金の両方またはいずれか一方、又は塩類といった形態のチタンから層が構成され、この形態のチタンには例えば、窒化チタン (TiN)、炭窒化チタン (TiCN)、又は、窒化チタンアルミニウム (TiAlN) といった陶製材料がある。

10

【0052】

いくつかの具体例において、覆われているインプラントの表面と、酸化ストロンチウム及び酸化チタンから構成されている層との間に、インターフェース層をさらに含むコーティングがある。

【0053】

そのインターフェース層は、最表面のコーティングに適した優れた粘着力特性を有している。一般的に、インターフェース層の機能は、優れた機械的強度のコーティングを確保

20

【0054】

いくつかの具体例において、インターフェース層は少なくとも構造化された表面から構成される。この構造化された表面は、マクロ、マイクロ、又は、ナノ構造であり、コーティングの多孔性を発展させるテンプレートの働きをすることがある。

【0055】

いくつかの具体例において、インターフェース層はチタンベースの層である。

例えば、インターフェース層はチタン酸化物層である。

【0056】

いくつかの他の実施例において、インターフェース層は窒化チタン又は純チタンである

30

【0057】

優れた機械的強度を最表面のコーティング層に提供している他の既知のインターフェース層もまた使用される。

【0058】

いくつかの他の実施例において、コーティングはさらに層の最表面が酸化ストロンチウムや酸化チタンにより形成された拡散浸透層を含む。

【0059】

拡散浸透層の機能の1つは、ストロンチウムイオンの放出をコントロールするもしくは遅らせることである。拡散浸透層は、インプラント周辺に炎症を引き起こし得るストロンチウムの初期段階での充満を防ぎ、有害でないストロンチウムの放出を確実なものとする。ストロンチウムのこうした初期放出の可能性を回避するために、インプラントの洗浄処理が有効であると想定される。従って拡散浸透層がなくても洗浄により初期放出の可能性を回避しうる。しかしながら、洗浄と拡散浸透層とは両立し得る。

40

【0060】

拡散浸透層の更なる機能は、他のイオンまたは合成物、例えば前述の層やコーティングの他の層に含まれる薬を拡散させることである。

【0061】

拡散浸透層のもう一つの機能は、インプラントが埋め込まれてから Sr²⁺ の放出を開始する前の例えば数時間あるいは数日といった所定の期間にわたり、表面を保護すること

50

である。

例えば、拡散浸透層は生分解性ポリマーといったポリマー層である。

【0062】

さらにいくつかの実施例として、コーティングは、拡散浸透層をカバーしている表層を更に含む。

【0063】

いくつかの実施例として、チタン系合成物は、非晶相及び結晶相の両方またはいずれか一方の状態にある。

例えば、チタン系合成物は、非晶相に埋められるチタン結晶粒から構成されている。

【0064】

さらにいくつかの実施例として、結晶相のチタン系合成物は100nm以下の粒度である。

【0065】

いくつかの具体例として、チタンの粒度は50nm以下である。さらにいくつかの具体例として、チタンの粒度は10～50nmの間である。いくつかの具体例として、チタンの粒度はより好ましくは20nm以下である。さらにいくつかの実施例として、チタンの粒度は、より好ましくは10nm以下である。

【0066】

粒度は粒子の横断面を表している。

一般的に、純ストロンチウムターゲットや純チタンターゲットからの共析出は、コーティング内のチタンナノ結晶の粒度を小さくする効果を有する。

【0067】

コーティング内のストロンチウム含有量の増加は、チタンの非晶相の量を増加させる。ストロンチウム含有量を12%以上に増加させることにより、コーティングはX線的に非晶質となる。

【0068】

ストロンチウム含有量とコーティングの硬度には相関関係があることが分かっている。

【0069】

このように、本発明のコーティングは、堅固で耐摩耗性を有する構造と或る制御下でストロンチウムイオンを放出する能力とを両立させるという長所を有している。或る制御下とは、所望の比率とすることであり、これによりコーティングされたインプラントの周囲を治癒しオッセオインテグレーション（骨統合）を確立させることができる。

【0070】

いくつかの実施例として、コーティングのストロンチウム含有量は0.1～50%の間である。

【0071】

いくつかの実施例として、コーティングのストロンチウム含有量は1～40%の間である。

好ましくは、コーティングのストロンチウムの含有量は5%以上である。

より好ましくは、コーティングのストロンチウムの含有量は0.5～15%の間である。

【0072】

ここで、at.%という表記も含め%で言及される元素含有量は、コーティングを構成する他の元素との関係における元素の割合で表される。

【0073】

したがって、コーティング内のストロンチウムの存在は、元素としてのストロンチウムの%という観点で示される。しかし、ストロンチウムは酸化物の形でだけではなく遊離したイオン、すなわち、 Sr^{2+} のような他の形、もしくは、酸素以外のものと結合して、又は、ストロンチウムのナノクラスターとしても、コーティング内に存在する。

【0074】

10

20

30

40

50

いくつかの実施例として、コーティングは50～5000nmの厚さを有している。

【0075】

いくつかの実施例として、コーティングは100～3000nmの厚さを有している。

好ましくは、コーティングは少なくとも1000nmの厚さを有している。

より好ましくは、100～3000nmである。

【0076】

いくつかの実施例として、コーティングの非晶相は50～90%である。

【0077】

いくつかの実施例として、酸化ストロンチウムや酸化チタンから構成される層の非晶相は50～90%である。

10

【0078】

さらにいくつかの実施例として、酸化ストロンチウムや酸化チタンから構成される層の結晶相は1～50%である。

【0079】

一般的に、コーティングは非晶質基質に埋め込まれたナノ結晶の構造を有している。

コーティングは1～20GPaの硬度を有している。

【0080】

いくつかの実施例として、コーティングは3～8GPaの硬度を有している。

より好ましくは、コーティングは5～7GPaの硬度を有している。

【0081】

コーティングの硬度はコーティングの電子密度と関連している。

硬度を異ならせると、コーティングの微細構造の機能に現れる。

20

【0082】

硬度やストロンチウムの放出割合の最適化は、コンピュータシミュレーション及び実験の両方又はいずれか一方により実行することができる。

【0083】

例えば、所望の硬度を得るために最適なストロンチウム含有量、すなわち所望の放出をなすストロンチウム含有量に調整される。あるいは、所望の放出を得るために最適なストロンチウム含有量、すなわち、所望の硬度をなすストロンチウム含有量に調整される。

【0084】

コーティングはある程度の多孔性を有しており、例えば、コーティングはメソ多孔性、マイクロ多孔性、又は、ナノ多孔性である。このように、コーティングは直径が0.1～100nm、好ましくは0.1～50nmの複数の孔を有している。

30

【0085】

このように、1つの特徴として、本発明はインプラントのための以下の構成を含むコーティングを提供している。すなわち、酸化ストロンチウムや酸化チタンから構成される層を有しており、そこでのコーティングのストロンチウム含有量は5～25%であり、例えば、5～20%であり、5～15%でもあり、また、コーティングの厚さは200～3000nmであり、例えば、400～2600nmであり、600～2400nmであり、そして、コーティングは多孔性であり、全孔の少なくとも50%は0.1～50nmの直径を有する孔であり、例えば、2～40nmであり、3～35nmであり、もしくは、例えば、0.1～35nmであり、それらによって、インプラント周辺のオッセオインテグレーションの促進や回復が行われる。

40

【0086】

コーティングの多孔性、すなわち、効果的な表面領域は、ストロンチウムの放出に強い影響を及ぼし、その結果、オッセオインテグレーションにおける効果に関連するコーティングの特性にも強く影響する。

【0087】

いくつかの実施例として、コーティングのストロンチウム含有量は8～15%であり、コーティングの厚さは1500～3000nmである。

50

【0088】

いくつかの他の実施例として、前記コーティングのストロンチウム含有量は8～9%であり、コーティングの厚さは1400～1600nmである。

【0089】

さらにいくつかの実施例として、前記孔の少なくとも70%は0.1～50nmの直径を有し、例えば、2～40nmであり、3～35nmである。

【0090】

上記のように、コーティングのストロンチウム含有量は0.1～50%であり、例えば、最大30%であり、コーティングの厚さは50～5000nmである。

【0091】

しかし、ストロンチウムの最も長期間の放出を目指すインプラントのためのコーティングを生産する上では、特別な多孔性を有する間隔は所定の範囲であることが好ましい。これは、ストロンチウムの含有量(%)、コーティングの厚さ、及び、コーティングの多孔性を結びつけることで達成され、その結果、コーティングは機械的な特性を持続させることを可能とし、同時にストロンチウムの望ましい放出、すなわち最も長期間の放出を実現することができる。

【0092】

多孔性の所望の度合いは、堆積法パラメータを最適化することによって実現される。好ましくは、堆積法は物理蒸着法(PVD)である。この場合、例えば、900～1300mPaの高圧下で堆積させることによって、孔の少なくとも50%が0.1～50nmの直径を有するような高い度合いの多孔性が実現される。

【0093】

ストロンチウムの放出が調整可能であることがわかっており、例えば、コーティングの堆積における変化、あるいは、堆積圧を上げることによって増加する。例えば、体内テストのために使われるインプラントは、450～3000mPaの圧力範囲で、例えば、900～1300mPaの範囲で、又は1100mPaでコーティングされる。これらのコーティングの多孔性は、450mPa又はそれ以下で堆積された他のインプラント上のコーティングのものよりも高かった。

【0094】

このように、最初のテストすなわち450mPaの場合と比較すると、堆積圧を上げて製造したコーティングの表面から放出されるストロンチウムは、コーティングの高い度合いの多孔性と関係することがわかる。それゆえに、堆積圧を上げることによって、より高い多孔性と、これに伴いより望ましいストロンチウムの放出が成し遂げられる。

【0095】

しかし、この方法は、堆積圧における変化がコーティングの機械的安定性を危うくする恐れがあり、容易ではない。

【0096】

コーティングの下に構造化された表面を提供することで、望ましい多孔性が成される。

【0097】

構造化された表面はマクロ、ミクロ、又は、ナノ構造であり、多孔性のコーティングを形成するテンプレートの機能を有する。

【0098】

望ましい機械的安定性と多孔性を有するコーティングを追究し、発明者は、ストロンチウムの望ましい放出、すなわち、最も長期間にわたる放出を実現できるように、ストロンチウムの含有量(%)、コーティングの厚さ、及び、コーティングの多孔性を結合させる発明を完成させた。

【0099】

本発明のさらなる特徴として、本発明の他の特徴に沿ったコーティング方法によって本発明の第1の特徴によるコーティングで覆われたボディを有するインプラントが提供される。

10

20

30

40

50

【0100】

もう一つの特徴として、本発明は以下の構成を有するインプラントを提供する。すなわち、酸化ストロンチウムや酸化チタンから構成された層で覆われたボディを有するインプラントが提供され、その覆われたボディのコーティングのストロンチウムの含有量は5～15%であり、そのコーティングの厚さは200～3000nmであり、そのコーティングの複数の孔を有し、少なくともその孔の50%は直径が0.1～50nmである。

【0101】

本発明の第3及びさらなる特徴によるいくつかの実施例として、ボディは構造化された表面から構成されている。

【0102】

本発明の第3及びさらなる特徴によるいくつかの実施例として、ボディは金属合成物から構成されている。

【0103】

本発明の第3の特徴によるいくつかの実施例として、ボディはチタン系合成物から構成されている。前述の合成物も含めてこれらの合成物は、TiAl6V4のようなチタン系合金からも構成されうる。いくつかの他の実施例として、ボディはCo/Cr又はNi/Cr合金のような他の種類の金属合金から構成される。

【0104】

いくつかのさらなる実施例として、ボディはポリマーから構成されている。例えば、ボディはポリエーテルエーテルケトン（PEEK）のような熱可塑性ポリマーから構成されている。

【0105】

PEEKは、優れた機械的及び化学的な耐性を有する半結晶質の熱可塑性ポリマーであり高温においても保持されるため、インプラントのための良い候補材料となる。

【0106】

ポリマーの他の例として、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）が使われる。さらにいくつかの実施例として、ボディはポリマー複合物のような複合物から構成されている。

【0107】

いくつかの実施例として、ボディはセラミック材料から構成されている。

使われるセラミック材料は、ZrO₂やMgO、又は骨様鉱物、例えば、CaCO₃やヒドロキシアパタイトである。

【0108】

本発明の第1の特徴のコーティング又は第2の特徴による基層は、いくつかの方法又は方法の組み合わせにより生産される。

【0109】

例えば、電気化学的処置、水溶性／非水溶性分離からの沈殿によるゾルゲル、及び、化学蒸着のような化学的方法、もしくは、スパッタリング、レーザー切断、電子ビーム蒸着、及びイオン注入のような物理蒸着方法が使われる。

【0110】

好ましくは、沈殿方法はスパッタリングのような物理蒸着法（PVD）である。

一般に、「スパッタリング」とは、本発明の文脈において「物理蒸着法」を指すものと解釈される。

【0111】

特に本発明の第2の特徴による基層は、イオン注入により生成される。

【0112】

さらなる特徴として、本発明は、イオン注入による本発明の第2の特徴による基層の生成方法を提供する。

【0113】

ストロンチウムのイオン注入は、イオン加速器を用いて行われ、そこでは例えばSr（

10

20

30

40

50

OH) 2、ストロンチウム、又は、他のストロンチウムを含む化学組成といったイオン源から行われ、蒸発や加速された結果、イオン注入される。本発明の基層を生成するためにストロンチウムの注入を利用することの長所の1つは、ストロンチウム放出のより優れた制御を行えることである。

【0114】

イオン注入の最大の利点はボディが覆われておらずコーティングが層間剥離するリスクを回避できるようストロンチウムがボディにインプラントされる点である。基本的な考えは、イオン注入によるストロンチウムがボディの基層に深く浸透することである。さらにまた、入ってくるイオンエネルギーを変えることによって、埋め込まれるイオンの深さは緻密に制御される。

10

【0115】

さらなる特徴として、本発明は物理蒸着法によるインプラントをコーティングする方法を提供し、その方法はストロンチウム及びチタンの両方又はいずれか一方から構成される1つ以上のターゲットからボディの少なくとも一部分の上にストロンチウム及びチタンの両方又はいずれか一方から構成される層を堆積させることである。

【0116】

第4及び他の更なる特徴によると、覆われたインプラントは真空容器にもたらされ、そこで、材料はターゲットと呼ばれる源から除去され、ボディすなわちインプラントの表面上に堆積する。これが基層と呼ばれる。

【0117】

材料が源から除去される方法は、使われる物理蒸着法のタイプを決定する。例えば、真空セットアップにおいて源を熱することによって、基層の上の沈殿が熱の蒸発によって提供される。

20

【0118】

スパッタリングのような他のPVD処理では、エネルギー粒子によるターゲットの衝撃により源の材料から原子が放出される。

【0119】

本発明のコーティングとインプラントを提供する堆積のパラメータの例は以下の通りである。

- ・圧力は200～2500mPaである。
- ・温度は25～550℃である。
- ・基層に印加される負のバイアス電圧は0～110Vである。

30

これらの範囲の中で、望ましいコーティングが生成される。

【0120】

一般的に、チタン系ターゲット及びストロンチウム系ターゲットは、ここで、チタン及びストロンチウムから各々構成されるターゲットと定義される。

【0121】

本発明の第4及び他の更なる特徴によるいくつかの実施例において、一つ以上のターゲットはSrTiO₃からなる。

【0122】

他のいくつかの実施例において、一つ以上のターゲットはSrX₂からなり、ここでXはハロゲン要素を表している。

40

【0123】

さらにいくつかの実施例において、一つ以上のターゲットはSrCO₃からなる。

このように、使われるターゲットは、SrO又はSrCl₂又はSrF₂又はSrCO₃又はその組み合わせからなる。

【0124】

通常、空気と発熱反応を起こすストロンチウムの高い反応性のため、ストロンチウムターゲットは空气中で安定していない。

【0125】

50

純ストロンチウムターゲットからのスパッタリングは可能であるが、例えば、ロードロックのようなスパッタリングシステムから或る特別な要件が必要となる。このように、適当なセットアップで、純ストロンチウムターゲットからのスパッタリングは達成できる。

【0126】

本発明の第4及びさらなる特徴による方法は、空气中で安定した伝導力があるストロンチウムを含むターゲットを使うことの唯一の利点を有する。いくつかの例として、これは、チタンとSrTiO₃の混合物から作られる合金／合成ターゲットと結合された純チタンターゲットからスパッタリングされることで達成される。

【0127】

本発明の第4及びさらなる特徴によるいくつかの実施例において、その方法は、堆積ステップの前にボディにチタン系の層を堆積させるステップをさらに含む。

10

【0128】

本発明の第4及びさらなる特徴によるいくつかの実施例において、インプラントをコーティングする方法は堆積ステップの後に保護層を堆積させるステップをさらに含む。

【0129】

第5の特徴によると、本発明は、スパッタリングのような物理蒸着法技術によるボディを覆う方法を提供し、その方法は、チタン系ターゲット及びストロンチウム系ターゲットから、ボディの少なくとも一部分の上の酸化ストロンチウム及び酸化チタンからなる層を共析出するステップを含む。

【0130】

20

ここで、共析出とは、2つの異なる源から2つの異なる材料を堆積させることを表している。2つの異なる材料の共析出とは、同時に堆積されること、又は、2つの異なる材料が時間をずらして堆積されることを意味している。ここで、スパッタリングとは、例えば、マグネトロンスパッタリングのように、エネルギー粒子からターゲットが受ける衝撃により固体のターゲット材料から原子が放出されることによる処理に関することを意味している。

【0131】

大電流パルスマグネトロンスパッタリング(HiPIMS)及び高周波(RF)スパッタリングといったあらゆるスパッタリング法を含むスパッタリングという点で、いくつかの実施例として、発明の第5の特徴に基づく方法は、共析出ステップの前にボディにチタン系の層を堆積させるステップをさらに含む。

30

【0132】

チタン系の層は、本発明の第1の特徴に関するインターフェース層としてあるものの1つである。

【0133】

いくつかのさらなる実施例として、本発明の第5の特徴及び他の特徴に基づく方法は、ストロンチウムを含む層を堆積した後、又は、共析出ステップの後に、保護層を堆積させるステップをさらに含む。

【0134】

本発明の第5の特徴に基づくいくつかの実施例において、保護層はポリマー層である。

40

【0135】

ここで、本発明の第3の特徴に関連して開示されたように、保護層は拡散浸透層でもある。

【0136】

いくつかの実施例において、本発明の第5の特徴に基づく方法は、本発明の第3の特徴によるボディを覆う方法である。

【0137】

第6の特徴において、本発明は、例えばスパッタリングのような物理蒸着法技術によってボディを覆う方法を提供し、その方法とは、チタン及びSrTiO₃の合成ターゲット及びチタン系ターゲットから、ボディの少なくとも1つの表面の上に酸化ストロンチウム

50

及び酸化チタンからなる層を共析出させることである。

【0138】

いくつかの実施例において、本発明の第6及びその他の特徴に基づく方法は、ストロンチウムを含む層を堆積させる前又は共析出ステップの前にボディにチタン系の層を堆積させることを含む。

【0139】

チタン系の層は、本発明の第1の特徴に関するインターフェース層としてあるものの1つである。

【0140】

いくつかの実施例において、本発明の第6及びその他の特徴に基づく方法は、堆積又は共析出するステップの後に保護層を堆積させるステップを含む。

10

【0141】

ここで、本発明の第1の特徴に関連して開示されたように、保護層は拡散浸透層を表すこともある。

【0142】

本発明の第6の特徴に基づくいくつかの実施例において、保護層はポリマー層である。

【0143】

いくつかの実施例において、本発明の第6の特徴に基づく方法は、本発明の第3の特徴によるボディを覆う方法である。

【0144】

20

通常、コーティングを生成する方法は炭素なしでストロンチウム、チタン及び酸素のみから成るコーティングを提供する。しかし、堆積容器からコーティングされたインプラントを取り出す際に、空気やCO₂、O₂又はN₂のようなその他のガスと接触するため、コーティングの外面にこれらのガスが吸着してストロンチウム／チタン合成物のさらなる層が形成される場合がある。これらが形成されるため、すなわち、堆積ステップの後のこれらの層は、通常、コーティングの外領域にのみ制限される。これらの層もまた、容器を空気に開放する前や、堆積処理の間又は処理後に、堆積容器にもたらされるガスと反応することによって形成されうる。

【0145】

本発明のいずれの特徴にも基づくいくつかの実施例において、酸化ストロンチウムや酸化チタンから構成されている層は多孔質層であり、層が有する孔のうち少なくとも50%は直径が0.1～50nmである。

30

【0146】

本発明の第4、第5、第6及び他の特徴に基づくいくつかの実施例において、インプラントを覆う方法は、1～120分の間、好ましくは1～60分、さらに好ましくは20～30分の範囲で、水溶液とボディとを接触させ、それによって覆われたボディを洗浄する。

【0147】

本発明の第4、第5、第6のいずれかの特徴に基づくいくつかの実施例において、方法は堆積処理の前に前処理をさらに含み、その前処理は、ボディの少なくとも1つの表面上にマイクロ又はナノ構造を生成することである。

40

【0148】

これらの方法の実装は、例えば、酸素、窒素又は炭素のような他の化学種を有するターゲットを含む他のストロンチウムの使用に、向けられる。これらの種は、例えば、N₂、CO₂又はO₂のような異なるプロセスガスを用いて、堆積処理において取り込まれる。

【0149】

しかし、ストロンチウムの取り込みやインプラント表面上への堆積形成についての他の既知の方法がこの発明においても使われうる点に注意しなければならない。

【0150】

例えば、ストロンチウムは、化学蒸着(CVD)、プラズマ支援CVD、サーマルCVD

50

D、原子層堆積、プラズマ噴霧、反応スパッタリング、熱蒸発、レーザー切除、電子ビーム蒸着、又は、アーク放電堆積によって取り入れられる。あるいは、ストロンチウムはインプラントボディにインプラントされるイオンである。

【0151】

本発明の第1、第2、第3及びその他の特徴はそれぞれ他の特徴と相互に結合されうる。本発明のこれら及びその他の特徴は以下に記述される実施形態を参照することにより明らかとなる。

【0152】

本発明に基づくコーティング、基層、インプラント及び方法は、添付の図面に関してさらに詳細に記述される。図面は、本発明を実行する1つの方法に明らかにするものであって、請求項の範囲内に表現された他の実施形態に制限して解釈されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0153】

【図1】図1は、純チタン膜（メイン）のXPSスペクトルを表し、点線は、畳み込みが解かれたピークを表している。挿入図は、それぞれ0.0、1.0及び11.9 at. %のストロンチウムを含むチタンコーティングからのチタンの2p領域を示している。

【図2】図2は、それぞれ1.0及び11.9 at. %のストロンチウムを含むチタンコーティングのXPSスペクトルのチタンの3d領域を示している。ストロンチウムのみを含むコーティングは参考として掲載されている。点線は、畳み込みが解かれたピークを表している。

【図3】図3は、それぞれ0.0、1.0及び11.9 at. %のストロンチウムを含むチタンコーティングのXPSスペクトルのチタンの酸素の1s領域を示している。ストロンチウムのみを含むコーティングは参考として掲載されている。点線は、畳み込みが解かれたピークを表している。それぞれ、重ね合わされた模様は、（*）水酸化チタンと（*＊）物理吸収された水を表している。

【図4】図4は、異なるストロンチウム含有量による2つのコーティングの断面SEM画像（傾斜角：10度）を示し、（a）は1.0 at. %のストロンチウム、（b）は11.9 at. %のストロンチウムである。縮尺は両方の画像に適用する。

【図5】図5は、0.0～11.9 at. %の範囲のストロンチウムを含有するチタンコーティングの $\theta-2\theta$ のX線回折図である。インデックスが付けられたピークは、hcpチタンと一致する。対数で表されている点に注意を要する。

【図6】図6は、チタンの00.2回折ピークから得られるストロンチウム含有量に対する粒度（■）を示す。髭部分（エラーバー）は、偽フォークト関数にX線のデータをフィットさせたときの推定される標準偏差を表している。△は、TEM画像から推定された粒度を表している。

【図7】図7は、ストロンチウム含有量に対するコーティング硬度と相対電子密度をプロットしたグラフである。線は見易くするためにガイドとして記した。

【図8】図8は、相対電子密度に対するコーティング硬度を示す。

【図9】図9は、本発明の1つの特徴による方法のフローチャートである。

【図10】図10は、本発明の一実施形態におけるコーティングの構造を示す。

【図11】図11は、誘導結合プラズマ発光分光法を用いて測定された時間経過に伴うストロンチウム放出量がプロットされたグラフである。

【図12】図12は、コーティングの様々な元素組成（ストロンチウム／チタン）につき発光分光分析法を用いて測定された時間経過に伴うストロンチウム放出量がプロットされたグラフである。

【図13】図13は、ネズミへのインプラントのテストの結果を示す。

【図14】図14は、ネズミへのインプラントのテストの結果を示す。

【図15】図15は、5週間後のネズミへの2回目のインプラントのテストの結果を示す。

【図16】図16は、5週間後のネズミへの2回目のインプラントのテストの結果を示す

10

20

30

40

50

。

【発明を実施するための形態】

【0154】

コーティングにおけるストロンチウムの含有量は、スパッタされたチタン-ストロンチウムコーティングの形態、結晶化度、及び、ナノ構造に影響する。特に、その影響はコーティングにおけるチタンのナノ結晶の寸法が小さくなり、非晶質物質の量が増加してストロンチウム含有量が増加するという形で表れる。このように、望ましいレベルの硬度を有しストロンチウムの放出率が調整されうるコーティングが提供される。

【0155】

例1

純元素のターゲットからマグネトロンスパッタリングにより堆積されるコーティング。

【0156】

本発明のコーティングは、マグネトロンスパッタリングによって堆積する。

例えば、堆積は基準圧が 1×10^{-5} Pa よりも小さい高真空システムで2インチのチタン (99.8%) とストロンチウム (99%) のターゲットからのマグネトロンスパッタリングにより行われた。チタンターゲットは直流電源モードで操作される一方、ストロンチウムターゲットは電流調整モードで動作され、自然に形成された酸化ストロンチウム層を取り除くために、両極性パルスDC供給源 (Advanced Energy M D X 1 kW + Sparc-le V unit) により電力供給された。すべての堆積の間、全てのターゲット電力は一定の200Wであった。

【0157】

ターゲットと基層の間におかれる気圧制御シャッターは、堆積の前にターゲットのスパッタクリーニングを許容する。マグネトロンは、ターゲットと基層との距離が20cmに設定される通常の基層から25度傾けられた。完全なターゲット電力に従い、注入ガスとしてアルゴン (99.9997%) を用い0.5Paの作動圧力において4~6nm/分の堆積率が得られた。コーティングの厚さは堆積時間を変えることによって250nm以下に調整された。

【0158】

この例で示されるコーティングは、自然酸化物でシリコン (001) ウエハの上に堆積され、これらの基層は真空容器に入れられる前に、アセトンとエタノールの中で超音波によって洗浄された。堆積の間、基層は電氣的に浮いており、基層の加熱は使用されなかった。

【0159】

しかし、覆われたインプラントは、チタン系合成物、PEEK等のようなポリマー又はセラミック材料のような金属でできたボディの基層を使用する。

【0160】

コーティングの厚さは、断面走査電子顕微鏡検査 (SEM) から測定された。コーティングはX線回折 (XRD) により分析された。粒度と粒内ひずみに関するミクロ構造的な情報は、シングル線形分析により得られた。X線反射率測定から得られるそれぞれの臨界角から、コーティングの電子密度が抽出された。

【0161】

10mAの放出電流と15kVの加速電圧で操作されるX線光電子分光法 (XPS) によって、コーティング面の化学組成と含まれる要素の結合構造が分析された。除電装置は、サンプルの充電を補償するのに用いられた。調査走査は、160eVのパスエネルギーで、 $700 \times 300 \mu\text{m}^2$ の領域から集められた。20eVのパスエネルギーを用いたエネルギー関心領域で、高解像度スペクトルが得られた。非対称の線形LA (1, 1, 5, 7) が使われたTi (0) 2p金属ピークを除き、高解像度ピークはガウスローレンツ線形GL (30) を使って畳み込みが解かれた。それぞれの高解像度XPSスペクトルは、シャリー法によって修正された。結合エネルギースケールは、不定のカーボンに由来するC 1 sの結合エネルギー (285eV) を使用して調整された。XPS分析の前に、サ

10

20

30

40

50

ンプルは30分の間紫外線オゾン中で扱われたが、スパッタクリーニングは実行されなかった。1.7 MeVの4He⁺イオンと17度の散乱角を使っているラザフォード後方散乱分光学(RBS)から、より大きいコーティング深度を有する化学組成が得られた。

【0162】

コーティング硬度の値は、ナノインデンテーションで測定された。各々のサンプルのために、100~1000 μNの負荷範囲で64のインデントが作られた。いくつかの基層の寄与を回避するために、データは50 nmの浸入の深さでカットされたが、これはコーティングの厚さの20%以下に相当する。硬度Hと減少した弾性率E_rは、オリバーフェーの手法によって測定された。

【0163】

RBSスペクトルとXPS調査走査により、チタン、ストロンチウム及び酸素がコーティングの主要な要素であり、炭素と窒素（そして恐らく酸素も）が表面の汚染物質として存在すると分かった。RBS分析で、調査されたチタンコーティングが0.0~11.9 at.%のストロンチウムを含むことが分かった。

【0164】

図1から図3は、選ばれたストロンチウムを含有するチタンコーティングから得たチタン2p、ストロンチウム3d、及び、酸素1s領域の高解像度XPSスペクトルを表している。図2及び3には、完全に空気反応したストロンチウム層の各々のスペクトルが参考として掲載されている。図1の主要部は、純チタンコーティングのためのチタン2p領域のスペクトルを示している。含まれる畳み込みが解かれたピークは、様々な酸化状態のチタンに対応する。主な寄与はTi(IV)O₂と金属Ti(0)に割り当てられており、それは458.7 eV (Ti(IV) 2p_{3/2})と453.7 eV (Ti(0) 2p_{3/2})にピークが位置し、それぞれ5.7と6.1 eVの二重項分裂に一致していることから分かる。図1の挿入図は、0.0、1.0及び11.9 at.%のストロンチウムを含んでいるサンプルのチタン2pスペクトルを示している。チタン2pのピーク強さは、コーティングのストロンチウム含有量を増やすことで減少する。さらにまた、11.9 at.%のストロンチウムによるサンプルはTi(O) 2pの金属ピークが全く現れていないが、これは厚い酸化物表層が形成されたことを示している。図2は、1.0と11.9 at.%のストロンチウムを含むサンプルのストロンチウム3dのXPSスペクトルに加え、参考としてストロンチウムコーティング（チタンでない）のスペクトルを示している。

【0165】

図3は、ストロンチウム含有量が0.0、0.1及び11.9%のサンプルの酸素1sのスペクトル及び参考としてストロンチウムコーティングのスペクトルを示している。2つの異なった特徴が図3から得られる。すなわち、529.9 eVのピークはTi(IV)O₂と一致しており、531.7 eVのピークはストロンチウム結合した酸素(SrO_x)に起因している。図3から、主に純チタンコーティングのチタン結合した酸素から主に11.9 at.%のストロンチウムを含有するコーティングのストロンチウム結合した酸素へとシフトしていることが分かる。11.9 at.%のストロンチウムを含んでいるサンプルの畳み込みが解かれたピーク（図3）の領域から、酸素のおよそ60%が最表面層でストロンチウムと結合しているの見積もられる一方で、チタン結合した酸素はわずか20%である。このことから、推定された酸素含有量がなぜ、純チタンコーティング中の最大8~11.9 at.%のストロンチウムを含有するコーティング中の最大19 at.%まで増加したのかが分かる。つまり、ストロンチウムの酸化は表面領域に限定されないということである。さらに、図1、図2及び図3は、チタンとストロンチウムが相互に全く結合しないことを示している。

【0166】

図4は、異なるストロンチウム含有量の2つのコーティングの破断面のSEM画像を示している。1.0 at.%のストロンチウムによるコーティング（図4(a)）は、純チタンコーティングの形態に似ている円柱のような形態を示している。図4(b)から分か

10

20

30

40

50

るように、非円柱で濃いコーティング形態は、11.9 at. %のストロンチウムを含有するサンプルのために得られる。

【0167】

図5は、RBS分析から決定されるように、0.0～11.9 at. %までの幅を持たせたストロンチウム濃度のチタンコーティングの θ — 2θ のX線の回折図である。すべてのピークは、六方晶(hcp)チタンに起因している。しかし、2.4 at. %以下のストロンチウムを取り込んだサンプルは純チタンコーティングと比較して結晶化度が低く、選択配向の程度も低い。より多くのストロンチウムがコーティングに取り込まれると共に、低い 2θ の角度での非常に広帯域の信号が現れて増加する。この信号はチタンナノ結晶を囲んでいる非晶相と解釈され、非晶質物質の量はストロンチウム含有量と共に増加する。図5から、7.2及び11.9 at. %のストロンチウムを含有するコーティングは、完全にX線的非晶質であることが分かる。非晶相は、取り込まれたストロンチウムの濃度が固体の可溶性平衡制限をはるかに上回ることから、堆積の初期の間に形成されやすい。

10

【0168】

図6は、図5で示された0.0、0.5、1.0、1.4及び2.4 at. %のストロンチウムを含有する各コーティングにおける、チタン002回折ピークから測定される粒度(黒塗り四角■)を示している。白抜き三角形(△)は、1.0 at. %のストロンチウム(図示されていない)及び7.2 at. %のストロンチウムを含有するサンプルのTEM画像から推定される粒度を示している。粒内ひずみにより広がっているピークはX線データの定量分析に含まれており、粒内ひずみが純チタンコーティング中の1.2%からストロンチウムを含有するコーティング中の0.6%以下の一定レベルに低下したのがわかる。図7から、純チタンコーティング中の34 nm以下から0.5、1.0及び1.4 at. %のストロンチウムを含有するコーティング中の16 nm以下にチタンの粒度が特に低下し、さらに、2.4 at. %のストロンチウムを含有するサンプル中の9 nm以下にまで低下していることが分かる。7.2 at. %のストロンチウムを含有するX線的非晶質なコーティングの平均粒度は、TEMイメージから6 nm以下であると推定されていた。ストロンチウム濃度の上昇を伴うチタンナノ結晶の粒度の低下は、核形成及び非晶相に沈殿するナノ結晶の成長率の変化として現れる。

20

【0169】

図7は、ストロンチウムの濃度の機能として、コーティングの硬度(黒塗り記号■)と相対電子密度(白抜き記号○)を示している。ここで、相対電子密度は、表に示されたバルクのチタンの電子密度に対するコーティングの実測の電子密度と定義される。コーティングの硬度は、初期段階で純チタンコーティングの5.4 GPaから、2.4 at. %のストロンチウムを含有するコーティングの最大6.8 GPaまで上昇することが分かる。7.2及び11.9 at. %のより高いストロンチウム濃度で、その硬度は4.6 GPa以下の一定のレベルまで低下する。図7から、電子密度が硬度と同様にストロンチウム含有量に依存していることが分かる。純チタンコーティングの電子密度は、バルクのチタンの電子密度と比較して92%以下である。バルクのチタンの電子密度の94%以下に相当する最大電子密度は、1.0、1.4及び2.4 at. %のストロンチウムを含有するサンプルに見受けられる。バルクのチタンの電子密度の91%以下に相当する低めの電子密度は、7.2及び11.9 at. %のストロンチウム含有率が最も高いサンプルに見受けられる。図8では、コーティング硬度は相対電子密度に対してプロットされており、硬度が電子密度に対して直線的に変化することがはっきりと示されている。

30

40

【0170】

初期の密度が上昇しているように見えるが、すなわち、図7は、チタンコーティングにストロンチウムが取り込まれることによる構造的及び形態的な変化を反映している。

【0171】

このように、マグネトロンとの共スパッタリングにより実現されるストロンチウムを含有するチタンコーティングの堆積は、ストロンチウムの含有量と堆積方法がその結果として得られる硬度及び電子密度と同様に結果として生じるナノ構造と形態にも影響すること

50

を示している。

【0172】

この例は、コーティングの非晶相がストロンチウム濃度の上昇に伴って増加することを示している。これに対応して、堆積するチタンナノ結晶の寸法がより高いストロンチウム濃度で減少することが見られた。

【0173】

さらに、コーティングの硬度は、相対電子密度に対して直線的に値が変化することが見られた。マグネトロンスパッタリングにより少量のストロンチウムが取り込まれることにより、電子密度と硬度の上昇がもたらされた。

【0174】

図9は、本発明の1つの特徴に基づく方法のフローチャートである。

スパッタリングによってボディをコーティングする方法は、堆積又は共析出させるステップ(S2)の前に、ボディにチタン層を堆積させるステップ(S1)からなる。ステップ(S2)は、チタン系ターゲット及びストロンチウム系ターゲットから酸化ストロンチウム及び酸化チタンを含む層をボディの少なくとも1つの表面上に堆積又は共析出させる。ステップ(S3)は、共析出させるステップ(S2)の後に保護層を堆積させる。

【0175】

図10は、発明の実施形態によって、コーティングの構造を示している。

【0176】

コーティング1は、例えば、チタン層のような金属系合成物からなる層3で、例えば、チタンインプラントのようなボディ2をコーティングすることを表している。機能化層4は、チタン層の上に位置している。層4は、酸化ストロンチウムと酸化チタンを含む。例えばポリマー層のような任意の保護層5が、層4の上に配置されてもよい。

【0177】

本発明が特定の実施形態に関連して記述されたが、示された例にどんな形であれ制限されるものとして解釈されてはならない。本発明の範囲は、記述された他の請求項も併せて設定される。請求項の文脈中、「構成される」、または、「成る」という言葉は、他の考えられうる要素またはステップを除外するものではない。また、「ある」や「一つの」等のような参照表現は、複数を除外するものとして解釈されてはならない。図面に示された要素に関する請求項における参照符号の使用もまた、発明の範囲を制限するものとして解釈されてはならない。さらにまた、異なる請求項に記載された個々の特徴は有利に結合されうると同時に、異なる請求項においてこうした特徴に言及することは特徴の組み合わせが不可能又は不都合であるとするものを除外しない。

【0178】

図11は、洗浄実験を通して測定された時間経過に伴うストロンチウムの累積放出量を表している。これらの洗浄実験は、1.1mmの直径の形状を有するグレード4のチタンインプラント形状上に準備されたチタン-ストロンチウム-酸素コーティングにおいて行われた。各インプラント上のコーティングされた総表面積は、1cm²に相当した。端的に言うと、ストロンチウムの放出は、1ml/cm²の濃度のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に基層を浸漬させることによって調査された。これらは37℃の定温器の中に1日間放置された後、PBSは取り出されて、分析のために保管された。そして新たに1ml/cm²のPBSが再びに基層に加えられて、さらに2日間(day3)放置された。この段階で、PBSは取り出されて、再び保管され、そして、新しいPBSがサンプルに適用された。最後のサンプルは、全14日の期間の後に取り出された。取り出されたサンプルは、誘導結合プラズマ発光分析(ICP-OES)を用いて分析された。分析のために使われた器具は、AMETEK Spectro Arcos(AMETEK社、ドイツ)であった。合計3件の分析は各々のサンプルに対して行われ、そして、分析に用いられたサンプルの総量はおおよそ8mlであった。ストロンチウム放出率のピーク値が調節されるものであり、長期間に亘り放出させることが可能であることが分かった。

【0179】

さらにまた、図11は、より厚くコーティングされたサンプルが、ストロンチウムの最も長期間の放出、すなわち2週間を超える期間にわたる $9\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下の放出をもたらすことを明らかに示している。最適な長期放出は、図に示されるサンプルの範囲のために測定された値より高いことがある。

【0180】

図12は、シリコンウエハの上に備えられたコーティングの様々な元素組成(at.%)における、ICP-IESにより測定された時間経過に伴うストロンチウムの累積放出量を示している。ストロンチウムの累積放出量は、放出期間にわたるストロンチウムの累積と定義され、従って3日目のデータは1日目と3日目のデータの合計と一致する。

【0181】

濃度と放出率のようなこれらの値は、堆積方法やストロンチウム濃度、コーティング層の構造やその厚みを調整することにより望ましい値に調整される。

【0182】

例2

齧歯類のインプラントのために堆積されたコーティング

【0183】

合計40のインプラントが20匹のネズミでテストされた。これらのうちの10は、コーティングのない参考のインプラントであった。

【0184】

インプラントは、1.1mmの直径と6mmの長さを有していた。インプラントに堆積されたコーティングは、5.5at.%のストロンチウム濃度と50~1500nmの間の異なる厚さを有していた。

【0185】

インプラントは圧入によって骨に固定された、つまりインプラントを定位置に維持させている唯一の力はインプラントと骨の間の摩擦であった。

【0186】

図13及び図14は、4週間後のテストの結果を示している。

【0187】

一般に、コーティングの厚みが表面積を増やすことが分かっており、従って表面積の拡張は新しい骨形成のために有益である。また、より薄くてより多孔性の高いコーティングによっても同様の結果が得られる。

【0188】

コーティングの存在が骨形成を向上させることもでき、そして、特に、1500nmの厚さのコーティングの存在によって50%の新しい骨形成が実現できる。

【0189】

より高いレベルのストロンチウム放出に対応してコーティングを厚くすることにより、骨とインプラントとの接触を平均的に向上させることができた。

【0190】

例3

齧歯類のインプラントのために堆積されたコーティング

【0191】

合計60のインプラントが30匹のネズミでテストされた。インプラントは、1.1mmの直径と5mmの長さを有していた。インプラントに堆積されたコーティングは、5.5at.%及び8~9at.%のストロンチウム濃度と1500nmの厚さを有していた。

【0192】

コーティングされたインプラントは、コーティング表面のストロンチウムを最終的に除去するために60分又は22分の洗浄処理にさらされる。洗浄処理は、例えば表面に分離されたSrOのような異なる形のストロンチウムを除去するが、チタン酸ストロンチウムそれ自体は除去しない、すなわちコーティングは破壊されない。洗浄処理の間、部分的な

10

20

30

40

50

イオン交換が起こることがある。

【0193】

インプラントの生体内テストは、インプラントの微小移動により生じ得る炎症の危険性を避けるために前のテストとはわずかに異なるデザインを使用した。この生体内テストで使われたインプラントはより短く 6 mm の代わりに 5 mm とし、また骨により定着しやすくするために筋を設けた。

【0194】

図 15 及び図 16 は、ネズミへの 2 回目のインプラント実験の 5 週間後の結果を示している。

【0195】

コーティングを追究した結果、ストロンチウムの放出時期を遅らせる、すなわちインプラントが埋め込まれてから数日経過後においても放出できるインプラントができ、これによりコーティングが最も長期間にわたりストロンチウムを放出させることが可能となった。図 15 から分かるように、最高濃度、すなわち 8 ~ 9 % の濃度と最短の洗浄時間、すなわち 22 分の洗浄により形成されたコーティングは、求められる洗浄データに沿って最良の骨の成長とストロンチウムの長期間にわたる最も高い放出を提供する。

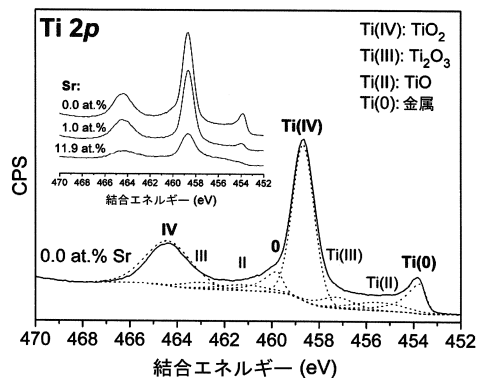
【0196】

図 16 は、骨のインプラントへの接触率を示している。これは、インプラントの近くで骨の成長を評価するもう一つの方法である。図 16 に報告された値は、骨のインプラントへの接触%、つまり、インプラント導入 5 週間後のインプラントと成長した骨との間の接触率を示している。

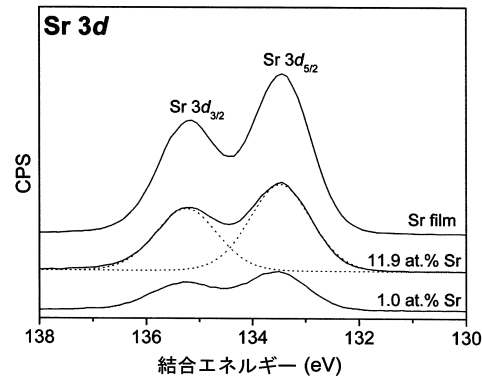
【0197】

結論として、テストの結果は、より高いストロンチウム濃度で、かつ限定的な洗浄処理を行う又は洗浄処理を行わない場合に、良好な結果を示している。

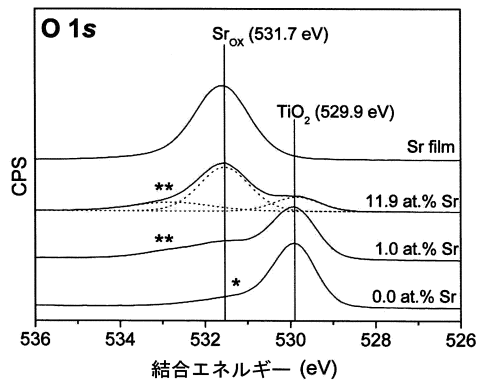
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

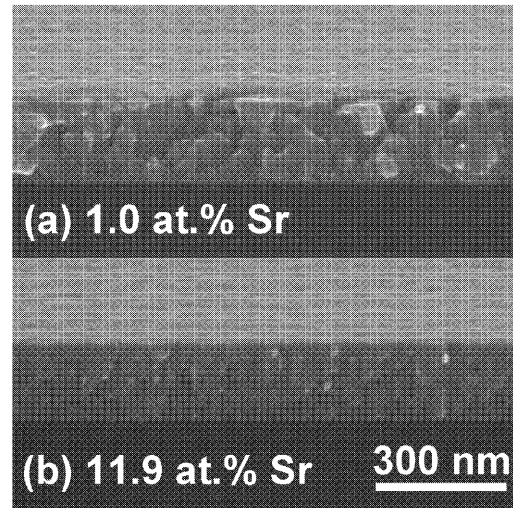
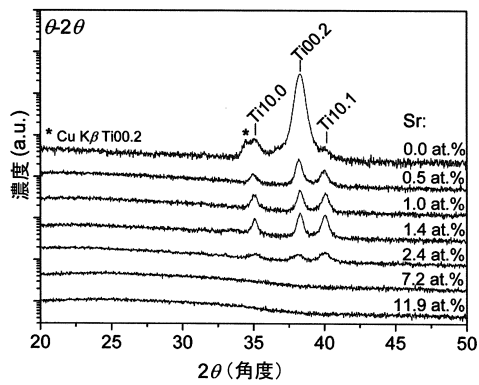
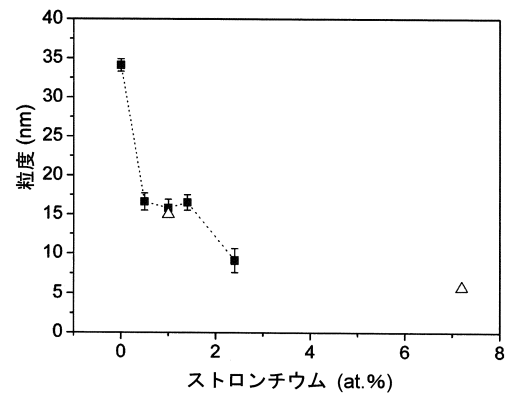


Fig. 4

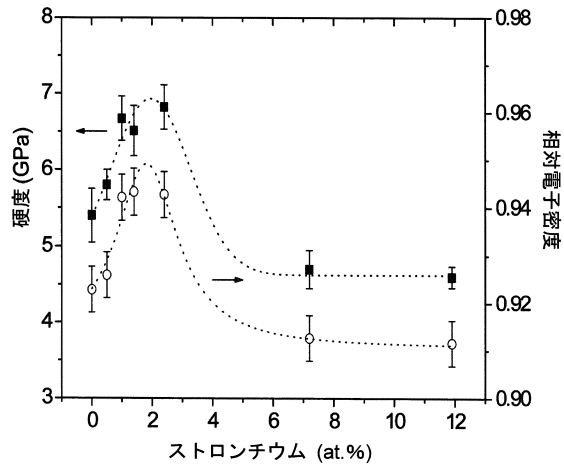
【図 5】



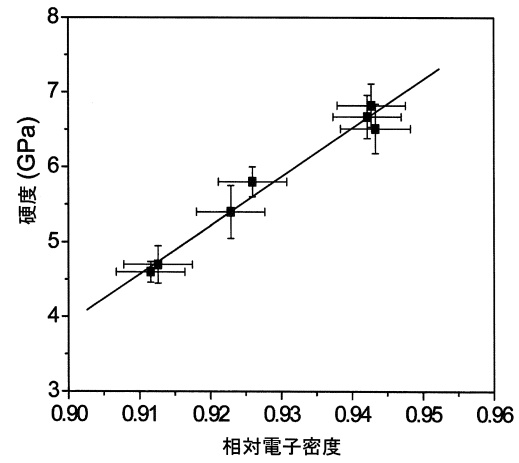
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【図 9】

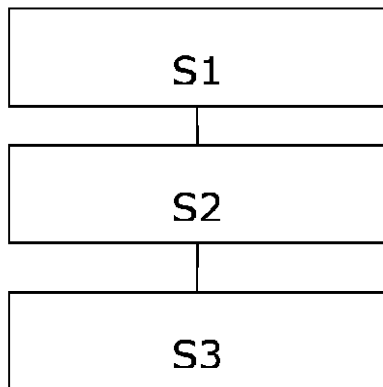
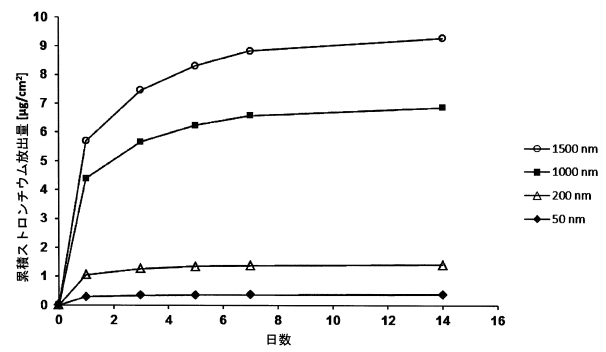
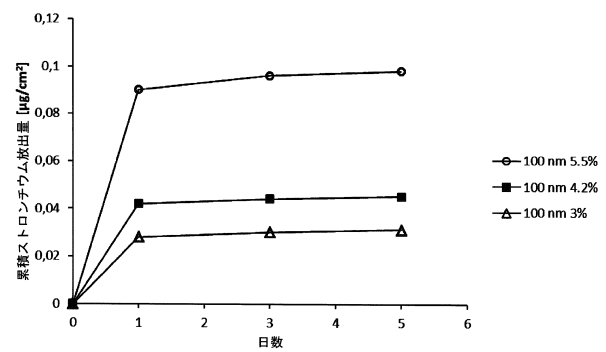


Fig. 9

【図 11】



【図 12】

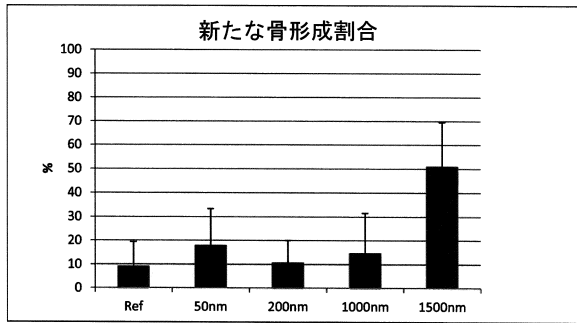


【図 10】

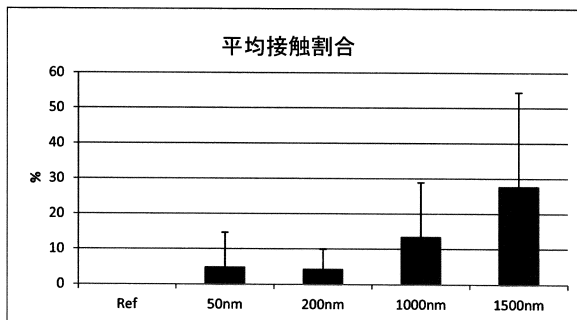


Fig. 10

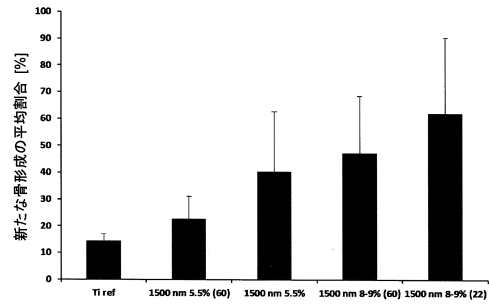
【図 1 3】



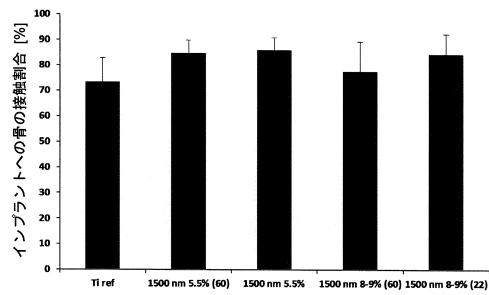
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



フロントページの続き

- (72)発明者 シーラセン, ミケール ブラーマ
デンマーク国, DK-8000 オーフス シー, スーリストゲーデ 52, 1
- (72)発明者 ブーティア, ヤアン
デンマーク国, DK-8355 ソールビェア, ケールゴルスヴァイ 29
- (72)発明者 アンデルセン, インゲ ハルド
デンマーク国, DK-8240 リスコフ, ブリュゲヴァイ 9
- (72)発明者 アルムトフト, クラウス ペーイ
デンマーク国, DK-8355 ソールビェア, アイヴァウン 21
- (72)発明者 ニールセン, ラース プレス
デンマーク国, DK-8520 リストルプ, ヒブンヘーブン 5
- (72)発明者 トムセン, クリスチャン シャルフェ
デンマーク国, DK-2200 コペンハーゲン エヌ, プリンヒルデゲーデ 10 エスティー
、ティーヴィー

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表2010-533012 (JP, A)
特表2011-512959 (JP, A)
特表2008-504104 (JP, A)
KUNG KUAN-CHEN, SURFACE AND COATINGS TECHNOLOGY, NL, ELSEVIER, 2010年12月15日
、V205 N6, P1714-1722

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 27/30