(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5523709号
(P5523709)

(45)発行日　平成26年6月18日(2014.6.18)　(24)登録日　平成26年4月18日(2014.4.18)

(51)Int.Cl.		F I		
A61L 27/00	(2006.01)	A61L	27/00	L
A61K 6/00	(2006.01)	A61K	6/00	C
A61C 8/00	(2006.01)	A61L	27/00	M
		A61L	27/00	J
		A61C	8/00	Z

請求項の数 13　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願2008-540249(P2008-540249)
(86)(22)出願日　平成18年11月10日(2006.11.10)
(65)公表番号　特表2009-515600(P2009-515600A)
(43)公表日　平成21年4月16日(2009.4.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/044000
(87)国際公開番号　WO2007/059038
(87)国際公開日　平成19年5月24日(2007.5.24)
審査請求日　平成21年11月4日(2009.11.4)
(31)優先権主張番号　60/736,269
(32)優先日　平成17年11月14日(2005.11.14)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/797,810
(32)優先日　平成18年5月4日(2006.5.4)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　598041980
バイオメット・３アイ・エルエルシー
アメリカ合衆国フロリダ州３３４１０，パーム・ビーチ・ガーデンズ，リヴァーサイド・ドライブ　４５５５
4555 Riverside Drive, Palm Beach Gardens, Florida 33410, United States of America
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】インプラント表面上に別個のナノ粒子を堆積させる方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

チタン又はチタン合金にて出来た歯科インプラントを製造する方法において、

自然酸化層を除去するため、前記インプラントの少なくともねじ付き底部分をエッチングする工程と、

前記エッチング後に、前記ねじ付き底部分に酸エッチング過程を使用して２０μｍを超えない頂部からの谷への高さを有するマイクロスケールの凹凸部の列を持つ粗面化した面を形成する工程と、

前記粗面化した面を前処理することなく、２－メトキシエタノール溶媒及びヒドロキシアパタイトナノ結晶を含む溶液に曝すことにより、前記粗面化した面上に直接、別個のヒドロキシアパタイトナノ結晶を堆積させる工程とを含み、

前記別個のヒドロキシアパタイトナノ結晶を堆積させる工程により、前記粗面化した面の全体より少ない面を被覆して堆積させる、歯科インプラントを製造する方法。

【請求項２】

請求項１に記載の方法において、前記凹凸部は、１μｍないし１０μｍの頂部から谷への高さを有する、方法。

【請求項３】

請求項２に記載の方法において、前記エッチング、前記酸エッチング及び前記粗面化は、骨又は歯肉と接触するであろう全ての表面にて行われる、方法。

【請求項４】

請求項１から請求項３のいずれか１つに記載の方法において、前記凹凸部は、円錐形形状の要素を含む、方法。

【請求項５】

請求項１から請求項３のいずれか１つに記載の方法において、前記自然酸化層は、第一の酸性溶液により除去され、前記第一の酸性溶液は、水性ふっ化水素酸であり、酸エッチングする工程は、硫酸及び塩酸を混合させる工程を含む、方法。

【請求項６】

ナノ結晶状面を、チタンを含む金属にて出来た金属インプラント上に形成する方法において、

インプラントの少なくとも一部分を粗面化して、粗面化した面を形成する工程と、

前記粗面化した面上にアルコシキドを形成することなく、前記インプラントの曝された外面を溶液と直接接触させることにより、前記粗面化した面上に直接、別個のナノ結晶を堆積させる工程と

を備え、

前記インプラントの前記曝された外面は水酸化チタン及び／又は酸化チタンを含み、前記溶液は、２－メトキシエタノール溶媒と、ヒドロキシアパタイトナノ結晶とを含み、前記ナノ結晶は、２０ｎｍないし１００ｎｍの程度の大きさであり、前記別個のナノ結晶の間の前記曝された粗面化した部分が骨と接触するように前記堆積させる工程により、前記粗面化された面の全体より少ない面を被覆して堆積させる、ナノ結晶状面をインプラント上に形成する方法。

【請求項７】

請求項６に記載の方法において、前記インプラントは歯科インプラントである、方法。

【請求項８】

請求項６又は７に記載の方法において、前記インプラントの表面の前記一部分は、骨との接合を促進するねじ付き底部分である、方法。

【請求項９】

請求項６又は７に記載の方法において、前記インプラントの表面を粗面化する工程は、

自然酸化層を前記インプラントの表面から除去する工程と、

形成される表面を酸エッチングする工程と

を備える、方法。

【請求項１０】

請求項６又は７に記載の方法において、前記インプラントの表面を粗面化する工程において、２０μｍを超えない頂部から谷への高さを有する凹凸部を形成する、方法。

【請求項１１】

請求項６に記載の方法において、前記ヒドロキシアパタイトナノ結晶を堆積させる工程は、別個のヒドロキシアパタイトナノ結晶を所望のように堆積させるために前記溶液のｐＨを調整する工程を更に備える、方法。

【請求項１２】

ナノ結晶状面を、チタン又はチタン合金にて出来たインプラント上に形成する方法において、

前記工程は、

チタン又はチタン合金にて出来た金属被着層を提供する工程と、

コロイド溶液が直接、前記金属被着層の曝された外面と接触するように、１８℃ないし３２℃の温度範囲を有する前記コロイド溶液中に前記被着層の少なくとも一部分を１１．５分ないし２４０分、浸漬して、別個のヒドロキシアパタイトナノ結晶を堆積させる工程とを備え、

前記コロイド溶液は、２－メトキシエタノール溶媒と、溶液の全体に対して０．０１重量パーセントないし１重量パーセントの濃度範囲を有する複数のヒドロキシアパタイトナノ結晶とを含み、

前記コロイド溶液のｐＨを９ないし１１に調整する工程を備え、

前記堆積させる工程により、前記金属被着層の曝された外面の全体より少ない面を被覆して堆積し、前記別個のナノ結晶の間の前記曝された部分が骨と接触するようにする、ナノ結晶状面を形成する方法。

【請求項１３】

請求項６に記載の方法において、前記凹凸部は、１μｍないし１０μｍの頂部から谷への高さを有する、方法。

【発明の詳細な説明】

【関連技術の相互参照】

【０００１】

［００１］　本出願は、２００５年１１月１４日付けで出願された米国仮特許出願番号６０／７３６，２６９及び２００６年５月４日付けで出願された米国仮特許出願番号６０／７９７，８１０の利益を主張するものである。

【技術分野】

【０００２】

［００２］　本発明は、全体として、インプラント、より詳細には、リン酸カルシウムの別個のナノ結晶状粒子がその上に配設された歯科インプラント及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

［００３］　失われた歯を歯科インプラントの上に配置され且つその歯科インプラントに装着される補綴歯にて置換することが益々、一般的なことになっている。歯科インプラントは、チタン（Ｔｉ）及びチタン合金を含む、金属及び金属合金から成ることが多々ある。歯科インプラントは、歯肉及び口の骨組織と接合する人工歯根として作用する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

［００４］　歯科インプラントが良好に機能するためには、十分な骨接合が必要とされる。換言すれば、インプラントと骨との間の直接的な化学的接合が形成され且つ保持されなければならない。骨接合材料は、骨接合過程の促進を助けるため、インプラントの表面に組み込むことができる。骨接合材料の非限定的な例は、特に化学的に安定的で且つ骨伝導性である、ヒドロキシアパタイト（ＨＡ）のような、リン酸カルシウムセラミック材料を含む。

【０００５】

［００５］　表面に骨接合コンパウンドを有するインプラントの十分な長期間の挙動を提供するため、インプラントとコンパウンドとの間に十分な接合強度が存在しなければならない。更に、コンパウンドは、コンパウンドの溶解速度が遅いことを保証するため、十分に生物安定性であることが望ましい。

【０００６】

［００６］　幾つかの既存の技術は、インプラントに対する被覆の接合強度を向上させるため、ＨＡ、その他のリン酸カルシウム、又はその他の骨接合コンパウンドの全体として薄い（例えば、全体として１０μｍ未満の）被覆を形成する工程を含む。プラズマ溶射及びスパッタリングは、例えば、ＨＡをインプラント上に堆積させるため使用されている２つの主要な技術である。しかし、これらの過程のためのＨＡの溶解速度は望ましくない程に速い。更に、ＨＡとインプラントとの境界面は、ＨＡの金属インプラントへの接着が不十分であるため生じることが多々ある、破断を生じ易い。

【０００７】

［００７］　米国特許出願公告番号２００４／０２４９４７２には、インプラントをナノスケールのリン酸カルシウム（例えば、ＨＡ）にて被覆する方法が開示されている。この開示された過程は、効果的ではあるが、極めて可燃性の化学物質を利用することを必要とし且つ有害な副産物（例えば、廃物）を発生させる点にて危険である。更に、この過程

は、インプラントを最初にアルコキシド又は三官能基シラン（すなわち、アミノプロピルトリエトキシシラン）から成る層にて被覆し、正に帯電したインプラントの面を提供することを必要とするため、非効率的である。次に、負に帯電したＨＡナノ粒子から成る第二の被覆層が第一の被覆層上に形成される。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

［００８］　本発明は、インプラントの表面上に堆積させた別個のナノ結晶状リン酸カルシウム（例えば、ＨＡ）を有する改良されたインプラント及びその製造方法に関するものである。

【０００９】

［００９］　本発明は、生きた骨に植え込まれるインプラントを形成する方法に関する。この方法は、インプラントの表面の少なくとも一部分を粗面化してマイクロスケールの粗面化した面を生じさせる工程を含む。この方法は、粗面化した面をナノ粒子を含む溶液に曝すという１工程の過程を通して粗面化した面上に別個のナノ粒子を堆積させる工程を更に含む。ナノ粒子は、骨接合を促進する性質を有する材料から成っている。

【００１０】

［００１０］　別の形態において、チタン又はチタン合金にて出来た歯科インプラントを製造する方法が開示される。該方法は、自然酸化層を除去するため、インプラントの少なくともねじ付き底部分をエッチングする工程を含む。該方法は、ねじ付き底部分を酸エッチングして約２０μｍを超えない頂部からの谷への高さを有するマイクロスケールの凹凸の実質的に均一な列を持つ粗面化した面を形成する工程を更に含む。この方法は、粗面化した面を前処理することなく、２－メトキシエタノール溶媒及びヒドロキシアパタイトナノ結晶から成る溶液に曝すことにより、粗面化した面上に別個のヒドロキシアパタイトナノ結晶を堆積させる工程を含む。

【００１１】

［００１１］　本発明は、また、インプラント上にナノ結晶状面を形成する方法も開示する。この方法は、インプラントの少なくとも一部分を粗面化して粗面化した面を形成する工程を含む。この方法は、粗面化した面上にアルコキシドを形成せずに、粗面化した面上にナノ結晶を堆積させる工程を更に含む。ナノ結晶は、骨接合を促進する性質を有する材料から成っている。

【００１２】

［００１２］　本発明の別の実施の形態に従い、歯科インプラントが開示されている。歯科インプラントは、回転不能な造作部を有するヘッド部分を備えている。歯科インプラントは、ヘッド部分に対向する最下端を更に備えている。歯科インプラントは、ヘッド部分と最下端との間にて骨に係合するねじ付き底部分を更に備えている。ねじ付き底部分は、約２０μｍを超えない頂部から谷への高さを有する凹凸の実質的に均一な列を持つ粗面化した面を含む。ねじ付き底部分は、粗面化した面上に配置された別個のナノ粒子を更に含む。ナノ粒子は、ヒドロキシアパタイトナノ結晶を含む。

【００１３】

［００１３］　本発明の別の実施の形態において、生きた骨内に植え込まれるインプラントを製造する方法が開示される。該方法は、表面を溶液に対して曝す１ステップの過程を通してインプラントの表面上に別個のナノ粒子を堆積する工程を含む。ナノ粒子は、骨接合を促進する性質を有する材料から成っている。

【００１４】

［００１４］　本発明の別の実施の形態に従い、インプラント上にナノ結晶状面を形成する方法が開示される。該方法は、金属被着層を提供する工程を含む。該方法は、約１８℃ないし約３２℃の温度範囲を有するコロイド溶液中に被着層の少なくとも一部分を約１１．５分ないし約２４０分、浸漬する工程を更に含む。コロイド溶液は、２－メトキシエタノール溶媒と、溶液の全体に対して約０．０１重量パーセントないし約１重量パーセントの濃度範囲を有する複数のヒドロキシアパタイトナノ結晶とを含む。この方法は、コロ

イド溶液のｐＨを約９ないし約１１に調整する工程を更に備えている。

【００１５】

［００１５］　本発明の別の実施の形態に従い、生きた骨中に植え込まれるインプラントを製造する方法が開示される。該方法は、インプラントを提供する工程を含む。該方法は、表面を溶液に対して曝す１工程の過程を通して別個のナノ粒子をインプラントの表面上に堆積させる工程を更に含む。ナノ粒子は、骨接合を促進する性質を有する材料から成っている。この方法は、インプラントを洗浄する工程を更に含む。該方法は、インプラントを乾燥させる工程を更に含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】

［００１６］　本発明の上記の概要は、本発明の実施の形態又は各特徴の各々を表すことを意図するものではない。かかることは、図面及び以下の詳細な説明の目的である。

［００１７］本発明の上記及びその他の有利な効果は、以下の詳細な説明を読み且つ図面を参照することにより明らかになるであろう。

【００１７】

［００２９］　本発明は、リン酸カルシウムの別個のナノ結晶状粒子がその上に堆積されたインプラント及びその製造方法に関するものである。本発明の内容によるインプラントは、骨格構造体（例えば、腰部インプラント）と接続し又は身体部分用の固定具（例えば、人口歯の固定具）として作用するよう人体内に配置することを目的とする装置を意味する。この出願は、その他の部分は歯科インプラントを対象とするが、本発明は、その他のインプラント（例えば、医療用）にも適用可能であると考えられる。

【００１８】

［００３０］　図１には、ヘッド部分１２と、最下端１４と、ねじ付き底部分１６とを含む標準的な歯科インプラント１０が示されている。インプラント１０は、例えば、チタン、タンタル、コバルト、クロム、ステンレススチール又はそれらの合金にて出来たものとすることができる。セラミック又はセラミック－チタン組み合わせ体のようなその他の材料も使用可能であると考えられる。以下に説明する図２ａないし図２ｃ、図３ａないし図３ｃ、及び図４ａ及び図４ｂには、本発明と共に使用することもできる代替的なインプラントの設計が示されている。

【００１９】

［００３１］　図１のインプラント１０において、ヘッド部分１２は、回転不能な造作部を含む。図示した実施の形態において、回転不能な造作部は、インプラント１０を骨組織内にねじ込むツールと係合可能である多角形ボス２０を含む。図示した実施の形態において、多角形ボス２０は六角形である。多角形ボス２０は、インプラント１０に装着される修復又は補綴用構成要素における相補的な形状の差込み部と回転不能に係合するため使用することもできる。

【００２０】

［００３２］　ねじ付き底部分１６の外側は、骨又は歯肉との接合を促進する。ねじ付き底部分１６は、インプラント１０の回りにて複数の回転部を形成するねじ部１８を含む。ねじ付き底部分１６は、骨タップを必要とせずにインプラント１０を備え付けることを許容する、漸増的な切刃部１７を有するセルフタッピング領域を更に含むことができる。これらの漸増的な切刃部１７は、その内容の全体を参考として引用し本明細書に含めた、「セルフタッピング、ねじ型歯科インプラント（Ｓｅｌｆ－Ｔａｐｐｉｎｇ，Ｓｃｒｅｗ－Ｔｙｐｅ　Ｄｅｎｔａｌ　Ｉｍｐｌａｎｔ）」という名称の米国特許番号５，７２７，９４３に詳細に記載されている。

【００２１】

［００３３］　図２ａないし図２ｃには、切刃部１７´の詳細の点にて及びねじ付き底部分１６´の外側を画成するねじ部の外形の詳細な点にて図１のインプラント１０と相違するインプラント３６が開示されている。断面（図１ｂ参照）にて見たとき、ねじ付き外面１６´は、ねじ領域及び（又は）ねじ部の間の溝内にて非円形である。この型式のねじ

構造体は、その内容の全体を参考として引用し本明細書に含めた、「摩擦が減少した、ねじ型歯科インプラント（Ｒｅｄｕｃｅｄ　Ｆｒｉｃｔｉｏｎ，Ｓｃｒｅｗ－Ｔｙｐｅ　Ｄｅｎｔａｌ　Ｉｍｐｌａｎｔ）」という名称の米国特許番号５，９０２，１０９に詳細に記載されている。

【００２２】

［００３４］　図３ａないし図３ｃにおいて、ねじ付き底部分４２の領域内にて幅の広い直径を有するインプラント４１が示されている。直径は、約４．５ｍｍないし約６．０ｍｍの範囲にあり、幅の広い直径のインプラントに対して５．０ｍｍの直径がかなり一般的な寸法である。かかるインプラント４１は、特に備え付けた後の期間の間、安定性を向上させるため１つ又は双方の皮質骨と係合するのに有用である。

【００２３】

［００３５］　図４ａ及び図４ｂには、本発明と共に使用可能である別の実施の形態によるインプラント１１０が示されている。インプラント１１０は、歯肉を通って伸びる設計とされた中間部分１１４を含む。好ましくは、平滑面は窒化チタン被覆を含み、このため、歯肉を通して下層のチタン又はチタン合金を容易に見ることができないようにする。インプラント１１０は、色々なねじ構造体を有することができるねじ付き部分１２０も含み、また、骨接合過程を向上させ得るように粗面化されることも好ましい。図１ないし図４に示した以外のインプラントを本発明と共に使用することが可能であると考えられる。

【００２４】

［００３６］　本発明に従い、ナノ粒子堆積物はインプラントの表面の少なくとも一部分（例えば、ねじ付き底部分）に重なり合う。１つの実施の形態において、ナノ粒子の堆積物は、インプラントと骨材料（例えば、人間の骨材料）との間の骨接合を促進する材料である。１つの適正な材料は、ヒドロキシアパタイト（ＨＡ）のようなリン酸カルシウム材料である。１つの実施の形態において、ナノ粒子堆積物は、約１０ｎｍないし約１５０ｎｍの範囲の寸法を有するＨＡナノ結晶を含む。別の実施の形態において、ＨＡナノ結晶は、約２０ｎｍないし約１００ｎｍの範囲の寸法を有する。

【００２５】

［００３７］　次に、図５を参照すると、本発明の１つの実施の形態に従い、リン酸カルシウムのナノ粒子をインプラントの表面に堆積させる一般的な方法が示されている。ステップｓ２００にて、インプラントが提供される。インプラント表面の少なくとも一部分はステップｓ２０１にて粗面化される。一例として、図６には、粗面化した面１３０を有する図１のインプラント１０が示されている。次に、ステップｓ２０２にて骨接合を促進する性質を有する材料から成る別個のナノ粒子をインプラントの粗面化した面に堆積させる。

【００２６】

［００３８］　次に、図７ａを参照すると、本発明の別の実施の形態に従って、インプラントを製造する別の一般的な方法が示されている。チタン、チタン合金（例えば、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金）、ステンレススチール、セラミック又は同様のものから成るインプラントがｓステップ２５０にて提供される。次に、ステップｓ２５４にて、骨接合を促進する性質を有する材料（例えば、ＨＡナノ結晶）から成る別個のナノ粒子をインプラントの粗面化した面に堆積させる。次に、ステップｓ２５８にてインプラントは、逆浸透／脱イオン（ＲＯ／ＤＩ）水にて洗浄し、残留する溶媒及びＨＡを除去することができる。次に、ステップｓ２６４にてインプラントは、乾燥させる。

【００２７】

［００３９］　図７ｂを参照すると、本発明の別の実施の形態に従い、ＨＡナノ結晶を歯科インプラントの表面に堆積させるより詳細な方法が示されている。チタン、チタン合金（例えば、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金）、ステンレススチール又は同様のものから成るねじ付き歯科インプラントがステップｓ３００にて提供される。歯科インプラントの表面は全体として清浄で且つ乾燥している。インプラントのねじ付き底部分は、ステップｓ３０１にて自然酸化層をインプラントの表面から除去するようエッチングされる。自

然酸化層は、水性ふっ化水素酸を含むことができる第一の酸性溶液により除去することができる。次に、ねじ付き底部分はステップｓ３０２にて酸エッチングして粗面化した面を形成する。酸エッチングするステップは、硫酸及び塩酸の混合体を含むことができる。粗面化した面は、骨又はその他の生物学的境界面とのインプラントの接合を促進する実質的に均一な列のマイクロスケールの凹凸部を形成する。本明細書にて使用するように、「マイクロスケール」とは、例えば、１μｍないし１００μｍのようなミクロンにて全体的に測定された物品又は造作物を説明するものと理解すべきである。凹凸部は、マイクロスケールの円錐形形状の要素を含み、また、一般に約２０μｍ以上ではなく、好ましくは約１μｍないし１０μｍの頂部から谷への高さを有する。商業的に純粋な（ＣＰ）チタンにて利用されるこの型式の粗面化方法は、その内容の全体を参考して引用し、本明細書に含めた、「インプラント面の処理（Ｉｍｐｌａｎｔ　Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ）」という名称の米国特許番号５，８７６，４５３に詳細に記載されている。また、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金にて利用される追加的な粗面化方法は、その内容の全体を参考として引用し、本明細書に含めた、「チタン合金で出来たインプラント用の表面処理過程（Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　ｆｏｒ　Ｉｍｐｌａｎｔｓ　Ｍａｄｅ　ｏｆ　Ｔｉｔａｎｉｕｍ　Ａｌｌｏｙ）」という名称の米国特許出願公告番号２００４／０２６５７８０に詳細に記載されている。グリットブラスティング及びチタンプラズマ溶射を含むが、これにのみ限定されないその他の表面粗面化技術を使用することができると考えられる。これらの酸エッチングステップの後、次に、ステップｓ３０４にて、インプラントは、熱間脱イオン水（例えば、７０℃ないし１００℃）にて洗浄し、全ての酸残留物を除去し且つ表面におけるチタン水酸化物基を潜在的に向上させることができる。

【００２８】

［００４０］　次に、ステップｓ３０６にて、ＨＡナノ結晶は、インプラントの粗面化した面に堆積させる。ＨＡナノ結晶は、コロイドの形態にてインプラントの粗面化した面まで導入することができる。コロイド中のＨＡの代表的な量は、典型的に約１重量パーセントないし約０．０１重量パーセントの範囲にある（例えば、０．１０重量パーセント）。コロイドを形成するため、ＨＡナノ結晶は溶液中にて２－メトキシエタノール溶媒と組み合わせ且つ超音波にて分散させ、また、脱凝集させることができる。コロイド溶液のｐＨは、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム又は同様のものにて、約７ないし約１３程度に調整することができる。従って、コロイド溶液は、ＨＡナノ結晶、２－メトキシエタノール及びｐＨ調整剤（例えば、水酸化アンモニウム及び（又は）水酸化ナトリウム）を含むことができる。

【００２９】

［００４１］　ＨＡナノ結晶の溶液を作成するとき、未処理のＨＡナノ結晶材料を精製して、結晶の凝集が制限された貯蔵溶液を実現することができる。１つの方法に従い、バークレーアドバンスドバイオマテリアルズ（Ｂｅｒｋｌｅｙ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ）（カリフォルニア州、バークレー）が製造したＢＡＢＩ－ＨＡＰ－Ｎ２０－Ｅ　ＨＡ材料を乾燥させケークを形成する。次に、ケークは、機械的に微細な粉末に粉砕し、その後、２－メトキシエタノール溶液と混合させる。次に、溶液は超音波にて分散させ、ＨＡナノ結晶を脱凝集させる。次に、溶液は、沈澱させ且つ静かに注ぐ。沈澱した溶液の頂部分は、堆積溶液を製造するための貯蔵溶液として使用される。貯蔵溶液は、粒子寸法の分布及びＨＡ濃度を確認すべく試験する。ナノトラック（Ｎａｎｏｔｒａｃｋ）１５０（フロリダ州、ノースラルゴのマイクロトラックインク（Ｍｉｃｒｏｔｒａｃ，Ｉｎｃ．）が表示する適正な粒子寸法の分布（容積）は、１５０ｎｍ未満がＤ１０（１０パーセントの分布）、３００ｎｍ未満がＤ５０（５０パーセントの分布）及び９００ｎｍ未満がＤ９０（９０パーセントの分布）を有する。

【００３０】

［００４２］　堆積溶液は、２－メトキシエタノール中の適正な寸法のＨＡナノ結晶の貯蔵溶液を追加的な２－メトキシエタノールと混合して所望の濃度を実現することにより

作成する。かかる１つの濃度範囲は、２－メトキシエタノール中にてＨＡが約０．０８重量パーセントないし０．１２重量パーセントである。ＨＡの濃度は、その他の変数（例えば、浸漬時間及びｐＨ）がこれに応じて修正されるならば、０．０８重量パーセントより薄くし又は０．１２重量パーセントよりも濃くすることが考えられる。

【００３１】

［００４３］　堆積溶液は、例えば、水酸化アンモニウムにてｐＨを調整することができる。より塩基性溶液であれば、一般に堆積過程は加速され、また、より大きい粒子をインプラント表面に堆積させることを許容する。適正な濃度は、約０．０５重量パーセントないし約０．１重量パーセントの水酸化アンモニウムの範囲とすることができる。ｐＨを調整した堆積溶液の２５重量パーセントを脱イオン水と組み合わせたものは、全体として、約９ないし約１１のｐＨを有する。

【００３２】

［００４４］　次に、ＨＡナノ結晶は、例えば、インプラントをコロイド溶液中に浸漬させることにより、インプラントの表面に堆積させる。溶液は、最初に混合させることができるが、一般に堆積させる間、停留している。インプラントは、例えば、コロイド溶液中に数時間（例えば、２時間ないし４時間）浸漬させることができる。堆積は、一般に周囲温度にて又は周囲温度よりも高く又は低い温度にて実行することができる。ＨＡナノ結晶は、水酸化チタン及び（又は）酸化チタンに直接接合する。

【００３３】

［００４５］　浸漬時間及びＨＡの濃度は、ＨＡナノ結晶がインプラント表面に堆積する速度及び量に影響を与える幾つかの因子の１つである。インプラントを約０．１重量パーセントのＨＡ濃度及び約１０のｐＨを有する溶液中に、例えば約６０分間浸漬させると、典型的に、インプラント表面の堆積被覆は、約４０％ないし約６０％となる。より長い浸漬時間は、全体としてより大きい被覆範囲を提供し、また、インプラント表面に層又は被覆を形成することができる。これと逆に、より短い浸漬時間は、全体としてインプラント表面に堆積する材料の量を少なくする。ＨＡナノ結晶の濃度がより薄い溶液は、全体としてより長い浸漬時間を必要とする一方、ＨＡナノ結晶の濃度がより濃い溶液は、全体としてより短い浸漬時間で済む。

【００３４】

［００４６］　インプラント表面に対するＨＡナノ結晶の堆積速度及び量に影響を与える別の因子は、堆積溶液のｐＨである。溶液のｐＨは、ある程度までインプラントに堆積されるＨＡナノ結晶の寸法にも影響を与える。酸性ｐＨ（すなわち、７未満）にて、堆積速度は全体として遅く、インプラント表面に堆積した粒子の平均寸法は全体として減少する。中性ｐＨ（約７）のとき、堆積は比較的ゆっくりと行われる。例えば、約０．１重量パーセントのＨＡ濃度を有する堆積溶液が使用される場合、インプラントは、約４０％ないし約６０％の被覆範囲を実現するため、約２時間ないし約４時間浸漬しなければならない。更に、表面に堆積した粒子は、全体としてより小さく（約２０ｎｍ）及びより均一である。増大したｐＨ（すなわち９以上）のとき、堆積したＨＡナノ結晶の寸法は、より大きく、全体として約２０ｎｍないし約１５０ｎｍの範囲となる。約０．１重量パーセントのＨＡ濃度及び約９以上のｐＨを有する溶液の処理時間は、全体としてより短く、６０分の浸漬時間にて約４０％ないし約６０％の堆積の被覆範囲となる。

【００３５】

［００４７］　次に、ステップｓ３０８にて、インプラントは、逆浸透／脱イオン（ＲＯ／ＤＩ）水にて洗浄し、残留溶媒及びＨＡを除去することができる。次に、インプラントは乾燥させる（例えば、加熱炉乾燥させる）。選択随意的なステップｓ３１０にて、次に、インプラントは熱的に硬化させ、ＨＡを約８０℃ないし約５００℃の範囲（例えば約１００℃）の温度にて焼結させることができる。

【００３６】

［００４８］　次に、追加的な工程を実行して、ＨＡナノ結晶をインプラントに堆積させる方法の間に生ずるであろうインプラントの潜在的な審美的脱色を補正することができ

る。例えば、ステップｓ３１２にて、インプラントは、約４０℃ないし約８０℃の範囲の温度にて脱イオン水中にて洗浄し、インプラントに形成されるであろう全ての水の染みを除去する。次に、インプラントは乾燥させることができる。インプラントは、例えば、ステップｓ３１４にて約８０℃ないし約５００℃の範囲の温度にて加熱炉乾燥させることができる。

【００３７】

［００４９］　インプラントの表面は、電界放射型走査電子顕微鏡（ＦＥＳＥＭ）を利用して、特徴を把握することができる。計測器の分解能に依存して、ナノ粒子の堆積は、典型的に１０ｋＸ以上（例えば、３０ｋＸ）の倍率にて観視することができる。別個のナノ結晶の堆積被覆範囲の量をコンピュータソフトウェアを使用してＦＥＳＥＭ像にて位相コントラスト分析を実行することにより分析することができる。ナノ結晶のインプラントの表面への接着は、原子間力顕微鏡及びダイヤモンド被覆したプローブ又は先端によりナノメートル長さのスケールの窒化ケイ素（ＳｉＮ）較正したビームを使用して接着強度（例えば、せん断強度）を試験するといった機能的試験又は新規な技術を通じて検証することができる。

【００３８】

［００５０］　本発明の別の方法に従い、別個のナノ粒子（例えば、ＨＡナノ結晶）は、インプラントの表面を最初に粗面化せずにインプラント表面に堆積させる。この実施の形態において、インプラントは機械加工し、その最終的な表面形態は、上述した酸エッチングステップと比較したとき、全体として平滑である。

【００３９】

［００５１］　以下の実施例１ないし１０にて言及したコロイド溶液は、上記に説明した過程を使用して作成した。ＨＡナノ結晶が実施例１ないし１０にてインプラント表面に堆積された後、インプラントは、約１００℃の温度にて加熱炉乾燥させた。

【００４０】

実施例１

［００５２］　図８ａ、図８ｂは、ＣＰチタンインプラント４００の表面に堆積させた後のＨＡナノ結晶４０２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図８ａの像は、ＦＥＳＥＭを利用して１０ｋＸにて得たものである。図８ｂの像はＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００４１】

［００５３］　図８ａ、図８Ｂに示したインプラント４００の表面は、その内容を参考として引用し本明細書に含めた、米国特許出願番号１１／３６１，２８６に記載されたクエン酸エッチング過程を使用して粗面化し、オッセオタイト（Ｏｓｓｅｏｔｉｔｅ）（登録商標名）面を形成した。粗面化過程の結果、１０μｍ未満の頂部から谷への高さを有する凹凸部４０４となった。ＨＡナノ結晶４０２は、コロイド溶液を使用してインプラント４００の表面に堆積させた。コロイド溶液は、２－メトキシエタノール溶媒中にＨＡを約０．０７重量パーセント含むものとした。インプラント４００は、コロイド溶液中に約４時間浸漬させた。インプラント４００に形成されるＨＡナノ結晶４０２の堆積状態は、図８ａ、図８ｂに示されている。

【００４２】

実施例２

［００５４］　図９ａは、インプラント５００の表面に堆積させた後のＨＡナノ結晶５０２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図９ａの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００４３】

［００５５］　図９ａにて使用したインプラント５００は、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金から成るものとした。図９ａに示したインプラント５００の表面は、その内容を参考として引用し本明細書に含めた、米国特許出願公告番号２００４／０２６５７８０に記載された二重酸エッチング過程を使用して粗面化した。ＨＡナノ結晶５０２は、２－メタ

オキシエタノール溶媒中に約０．１０重量パーセントのＨＡを含む上述したコロイド溶液を使用してインプラント５００の表面に堆積させた。インプラント５００は、周囲温度にて約１５０分間、コロイド溶液中に浸漬させた。インプラント５００にて形成されたＨＡナノ結晶５０２の堆積状態は図９ａに示されている。

【００４４】

実施例３

［００５６］　図９ｂは、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金インプラント５５０の表面に堆積させた後のＨＡナノ結晶５５２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図９ｂの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００４５】

［００５７］　ＨＡナノ結晶５５２をインプラント５５０の表面に堆積させるために使用した手順は、全体として実施例２にて使用した手順と同様である。しかし、図２の手順と異なり、実施例３のコロイド溶液のｐＨは、水酸化アンモニウムを０．１０重量パーセントの水酸化アンモニウムにして調整した。調整した溶液のｐＨは、脱イオン化した$Ｈ_2$Ｏ中にて約２５重量パーセントにて測定したとき、９ないし１０であった。インプラント５５０は、周囲温度にて約６０分間、コロイド溶液に浸漬させた。インプラント５５０上のＨＡナノ結晶５５２の形成される堆積状態は、図９ｂに示されている。

【００４６】

［００５８］　図９ｂに示したように、インプラント５５０の表面上のＨＡナノ結晶５５２の堆積状態は、図９ａのインプラント５００のものと同等である。しかし、インプラント５５０の浸漬時間は著しく短くした。このように、より塩基性の溶液を形成するようｐＨを調整することは、インプラントの表面上のＨＡナノ結晶５５２の堆積に必要な過程時間を短縮することが分かった。

【００４７】

実施例４

［００５９］　図９ｃは、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金インプラント６００の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶６０２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図９ｃの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００４８】

［００６０］　ＨＡナノ結晶６０２をインプラント６００の表面に堆積させるために使用した手順は、全体として実施例３にて使用した手順と同様である。しかし、実施例３のインプラント５５０と相違して、図９ｃに示したインプラント６００の表面は粗面化しなかった。その代わり、インプラント６００の表面は機械加工し、ＨＡナノ結晶６０２を堆積させる前のその最終的な表面形態は、全体として平滑であった。

【００４９】

［００６１］　図９ｃに示したように、インプラント６００の表面上のＨＡナノ結晶６０２の堆積状態は、図９ａ及び図９ｂのインプラント５００、５５０のものと各々、同等である。このように、インプラント表面上のＨＡナノ結晶の十分な堆積状態は、堆積させる前にインプラントの表面を粗面化せずに生じさせることができる。

【００５０】

実施例５

［００６２］　図９ｄは、インプラント６５０の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶６５２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図９ｄの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００５１】

［００６３］　ＨＡナノ結晶６５２をインプラント６５０の表面上に堆積させるために使用した手順は、全体として実施例３にて使用した手順と同様である。しかし、図９ｄにて使用したインプラント６５０は、例えば、皮質ねじにて使用することができるよう、３１６ステンレススチールにて成るものとした。被着層の表面は、堆積させる前に粗面化しなかった。インプラント６５０は、周囲温度にて約１２０分間、コロイド溶液中に浸漬さ

せた。インプラント６５０上のＨＡナノ結晶６５２の形成される堆積状態は、図９ｄに示されている。

【００５２】

［００６４］　図９ｄに示したように、インプラント６５０の表面上に堆積させたＨＡナノ結晶６５２の量は、図９ａないし図９ｃの量と同等である。このように、インプラントの表面上のＨＡナノ結晶の十分な堆積状態は、チタン及びチタン合金以外の金属（例えば、ステンレススチール）から成るインプラントにて生じるようにすることができる。

【００５３】

実施例６

［００６５］　図１０は、インプラント７００の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶７０２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１０の像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００５４】

［００６６］　図１０にて使用したインプラント７００は、チタン6ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金にて成るものとした。図１０に示したインプラント７００の表面は、その内容を参考として引用し本明細書に含めた、米国特許出願公告番号２００４／０２６５７８０に記載された二重酸エッチング過程を使用して粗面化した。ＨＡナノ結晶７０２は、２－メトキシエタノール溶媒中にて約０．８０重量パーセントのＨＡを含むコロイド溶液を使用してインプラント７００の表面上に堆積させた。コロイド溶液のｐＨは、水酸化アンモニウムを０．０１重量パーセントの水酸化アンモニウムにして調整した。調整した溶液のｐＨは、脱イオン化したH_2Ｏ中で約２５重量パーセントにて測定したとき、８及び9であった。インプラント７００は、約１８℃の温度にて約５５分間、コロイド溶液に浸漬させた。インプラント７００上のＨＡナノ結晶７０２の形成される堆積状態は、図１０に示されている。

【００５５】

［００６７］　実施例６の手順は、より低濃度（すなわち、０．０８重量パーセント）のＨＡナノ結晶及び比較的低濃度（すなわち、０．０１重量パーセント）の水酸化アンモニウムを利用した。しかし、インプラント７００の表面上のＨＡナノ結晶７０２のＨＡの堆積状態は、図９ａないし図９ｄのものと同等である。

【００５６】

実施例７

［００６８］　図１１は、インプラント７５０の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶７５２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１１の像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００５７】

［００６９］　図１１にて使用したインプラント７５０は、チタン6ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ合金にて成るものとした。図１１に示したインプラント７５０の表面は、その内容を参考として引用し本明細書に含めた、米国特許出願公告番号２００４／０２６５７８０に記載された二重酸エッチング過程を使用して粗面化した。ＨＡナノ結晶７５２は、２－メトキシエタノール溶媒中に約０．１２重量パーセントのＨＡを含むコロイド溶液を使用してインプラント７５０の表面上に堆積させた。コロイド溶液のｐＨは、水酸化アンモニウムを０．３０重量パーセントの水酸化アンモニウムにして調整した。調整した溶液のｐＨは、脱イオン化したH_2Ｏ中で約２５重量パーセントにて測定したとき、１０及び１１であった。インプラント５５０は、約３０℃の温度にて約７０分間、コロイド溶液に浸漬させた。インプラント７５０上のＨＡナノ結晶７５２の形成される堆積状態は、図１１に示されている。

【００５８】

［００７０］　実施例７の手順は、実施例６の濃度（すなわち、０．０８重量パーセント）よりも高濃度（すなわち、０．１２重量パーセント）のＨＡナノ結晶を利用した。実施例７の手順は、また、実施例６の手順と比較して水酸化アンモニウムの濃度を実質的に

増大させた（すなわち、０．３０重量パーセント）。しかし、インプラント７５０の表面上のＨＡナノ結晶７５２の堆積状態は、上述した実施例のものと同等である。
【００５９】
実施例８
［００７１］　図１２ａは、インプラント７７５の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶７８０を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１２ａの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。
【００６０】
［００７２］　図１２ａにて使用したインプラント７７５は、ＣＰチタンから成るものとした。図１２ａに示したインプラント７７５の表面は、その内容を参考として引用し本明細書に含めた、米国特許番号５，８７６，４５３に記載された二重酸エッチング過程を使用して粗面化した。ＨＡナノ結晶７８０は、２－メトキシエタノール溶媒中に約０．１重量パーセントのＨＡを含むコロイド溶液を使用してインプラント７７５の表面に堆積させた。コロイド溶液のｐＨは、水酸化アンモニウムを０．０５重量パーセントの水酸化アンモニウムにして調整した。調整した溶液のｐＨは、脱イオン化したH_2Ｏ中で約２５重量パーセントにて測定したとき、９ないし１０であった。インプラント７７５は、周囲温度にて約１１．５分間、コロイド溶液に浸漬させた。１１．５分の浸漬時間は、それ以前の実施例の浸漬時間と比較して比較的短い。従って、インプラント７７５の表面上に堆積したＨＡナノ結晶７８０の量は、全体としてそれ以前の実施例のものよりも少ない。
【００６１】
実施例９
［００７３］　図１２ｂは、ＣＰチタンインプラント８００の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶８０２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１２ｂの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。
【００６２】
［００７４］　ＨＡナノ結晶８０２をインプラント８００の表面上に堆積させるために使用した手順は、実施例８にて使用した手順と同様である。しかし、図１２ｂにて使用した浸漬時間は、約６０分とした。このように、浸漬時間は実施例８の場合よりも長い。従って、インプラント８００の表面上に堆積させたＨＡナノ結晶８０２の量は、実施例８の場合よりも全体として多量である。
【００６３】
実施例１０
［００７５］　図１２ｃは、ＣＰチタンインプラント８２５の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶８３０を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１２ｃの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。
【００６４】
［００７６］　ＨＡナノ結晶８３０をインプラント８２５の表面上に堆積させるために使用した手順は、実施例８及び実施例９にて使用した手順と同様である。しかし、図１２ｃにて使用した浸漬時間は、約２４０分とした。このように、浸漬時間は、実施例８及び実施例９の場合よりも著しく長い。従って、インプラント８２５の表面上に堆積したＨＡナノ結晶８３０の量は、実施例８及び実施例９の場合よりも全体として多量である。
【００６５】
実施例１１
［００７７］　図１３ａは、インプラント８５０の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶８５２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１３ａの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。
【００６６】
［００７８］　図１３ａにて使用したインプラント８５０は、チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩから成るものとした。図１３ａに示したインプラント８５０の表面は、その内容を参考として引用し本明細書に含めた、米国特許出願公告番号２００４／０２６５７８０に記

載された二重酸エッチング過程を使用して粗面化した。ＨＡナノ結晶８５２は、２－メトキシエタノール溶媒中に約０．１０重量パーセントのＨＡを含むコロイド溶液を使用してインプラント８５０の表面上に堆積させた。コロイド溶液のｐＨは、水酸化アンモニウムを０．０５重量パーセントの水酸化アンモニウムにして調整した。インプラント８５０は、周囲温度にて約１１．５分間、コロイド溶液に浸漬させた。

【００６７】

［００７９］　インプラント８５０上に形成されるＨＡナノ結晶８５２の堆積状態は、図１３ａに示されている。１１．５分の浸漬時間は、それ以前の実施例の浸漬時間と比較して比較的短い。従って、インプラント８５０の表面上に堆積させたＨＡナノ結晶８５２の量は、それ以前の実施例のものよりも全体として少量である。

【００６８】

実施例１２

［００８０］　図１３ｂは、チタン６ＡＬ－ＥＬＩ合金インプラント８７５の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶８８０を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１３ｂの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００６９】

［００８１］　ＨＡナノ結晶８８０をインプラント８７５の表面上に堆積させるために使用した手順は、実施例１１にて使用した手順と同様である。しかし、図１３ｂにて使用した浸漬時間は、約６０分とした。このように、浸漬時間は、実施例１１の場合よりも長い。従って、インプラント８７５の表面上に堆積させたＨＡナノ結晶８８０の量は、実施例１１の場合よりも全体として多量である。

【００７０】

実施例１３

［００８２］　図１３ｃは、チタン６Ａｌ－４Ｖ　ＥＬＩ合金インプラント９００の表面上に堆積させた後のＨＡナノ結晶９０２を示す走査型電子顕微鏡の像である。図１３ｃの像は、ＦＥＳＥＭを利用して３０ｋＸにて得たものである。

【００７１】

［００８３］　ＨＡナノ結晶９０２をインプラント９００の表面上に堆積させるために使用した手順は、実施例９にて使用した手順と同様である。しかし、図１３ｃにて使用した浸漬時間は、約２４０分とした。このように、浸漬時間は、実施例１１及び実施例１２の場合よりも著しく長い。従って、インプラント９００の表面上に堆積したＨＡナノ結晶９０２の量は、実施例１１及び実施例１２の場合よりも全体として多量である。

【００７２】

動物実験室試験

［００８４］　ＨＡナノ結晶を堆積させた幾つかのインプラントの性能を試験するため、動物での研究を行った。この研究は、２つの対照群と、６つの試験群との結果を比較する骨対インプラントの引っ張り強度試験を利用した。対照群は、オッセオタイト（登録商標名）エッチングしたチタン合金（６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ）インプラント及び商業的に純粋な（ＣＰ）チタンインプラントを含むものとした。試験群の３つは、ＨＡナノ結晶を堆積させたオッセオタイト（登録商標名）エッチングしたＣＰチタンインプラントを含むものとした。残る３つの試験群は、ＨＡナノ結晶を堆積させたオッセオタイト（登録商標名）エッチングしたチタン合金（６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ）インプラントを含むものとした。試験群は、それぞれのインプラントにおけるＨＡナノ結晶の被覆範囲レベル（軽、中間及び重）と相違するものとした。１２のインプラントを６つの試験群及び２つの対照群の各々に対して試験した。

【００７３】

［００８５］　図１２ａないし図１２ｃに示し且つ上記の実施例８、９、１０にて説明したインプラント７７５、８００、８２５と同様のＣＰチタンインプラントは、また、研究中に試験したインプラント中のものとした。実施例８（図１２ａ）に従って形成したインプラントは、軽被覆範囲を有するオッセオタイト（登録商標名）ＣＰチタンインプラン

トの群中のものとした。実施例９（図１２ｂ）に従って形成したインプラントは、中間被覆範囲を有するオッセオタイト（登録商標名）ＣＰチタンインプラントの群中のものとした。実施例１０（図１２ｃ）に従って形成したインプラントは、重被覆範囲を有するオッセオタイト（登録商標名）ＣＰチタンインプラントの群中のものとした。

【００７４】

［００８６］　図１３ａないし図１３ｃに示し且つ上記の実施例１１、１２、１３にて説明したインプラント８５０、８７５、９００と同様のチタン合金インプラントは、研究中に試験したインプラント中のものとした。実施例１１（図１３ａ）に従って形成したインプラントは、軽被覆範囲を有するオッセオタイト（登録商標名）チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩインプラントの群中のものとした。実施例１２（図１３ｂ）に従って形成したインプラントは、中間被覆範囲を有するオッセオタイト（登録商標名）チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩインプラントの群中のものとした。実施例１３（図１３ｃ）に従って形成したインプラントは、重被覆範囲を有するオッセオタイト（登録商標名）チタン６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩインプラントの群中のものとした。

【００７５】

［００８７］　引っ張り強度試験の研究は、試験対象としてネズミを利用して実行した。インプラントは、皮質の両側に植え込む仕方にて実験対象の両方の大腿骨内に外科的に植え込んだ。次に、植込み箇所を閉じ且つ９日間、治癒するのを許容し、その後、実験対象は犠牲にした。次に、実験対象の大腿骨を除去し、引っ張り強度試験のため、骨／インプラントの断面を作成した。次に、ワイヤーをインプラントの両側部の髄腔を通して挿入した。インプラントは、その後、インストロンコーポレーション（Ｉｎｓｔｒｏｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）（登録商標名）（オンタリオ州、バーリントン）が製造するインストロン（Ｉｎｓｔｒｏｎ）（登録商標名）万能試験システム（Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｔｅｓｔｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）に固定した。骨がインプラントから裂断する迄、力を増大させつつワイヤーを垂直に引っ張った。破断前の最大の力の量をニュートンにて測定した。次に、インプラントを１８０°回転させ、インプラントの反対側にて試験を繰り返した。このため、インプラントの各々に対し２回の試験を行うことができた。

【００７６】

［００８８］　試験結果は、対照群の平均値と相応する試験群の各々との間にて統計学的に有意義な差（９５％の信頼水準）を示した。オッセオタイト（登録商標名）チタン合金６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩインプラントの試験群（軽、中間及び重被覆範囲）の各々の平均値は、骨をインプラントから裂断させるため、それぞれ１０．８Ｎ（ｎ＝２３、標準偏差＝５．３２）、１４．１Ｎ（ｎ＝２４、標準偏差＝５．９８）及び１２．８Ｎ（ｎ＝２３、標準偏差＝４．７８）の力を必要とした。オッセオタイト（登録商標名）ＣＰチタン試験群（軽、中間、中被覆範囲）の平均値は、骨をインプラントから裂断させるため、それぞれ８．２Ｎ（ｎ＝２４、標準偏差＝４．２１）、１０．５Ｎ（ｎ＝２４、標準偏差＝４．３８）及び１１．６Ｎ（ｎ＝２４、標準偏差＝４．８９）のより大きい力を必要とした。オッセオタイト（登録商標名）チタン合金６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩインプラントの試験群（軽、中間及び重被覆範囲）の各々の平均値は、骨をインプラントから裂断させるため、相応する対照群の力よりも、それぞれ１５７％、２３５％及び２０４％より大きい力を必要とした。オッセオタイト（登録商標名）ＣＰチタン試験群（軽、中間、中被覆範囲）の平均値は、骨をインプラントから裂断させるため、相応する対照群の力よりも、それぞれ９０１％、１１７８％及び１３１９％より大きい力を必要とした。このように、任意の量のＨＡナノ結晶の被覆範囲（すなわち軽、中間及び重）は、インプラントの性能にとって有益であることが判明し、中間及び重ＨＡナノ結晶堆積状態を有するインプラントは、軽堆積状態のものよりも僅かに優れた性能を有することが分かった。

【００７７】

人間に対する臨床試験の最初の結果

［００８９］　人間による研究は、ＨＡナノ結晶を堆積させたインプラントの性能をＨＡナノ結晶を堆積させないインプラントの性能と比較するため実行した。この研究にて使

用したインプラントの全ては、上述したように粗面化したエッチング面を含む、２ｍｍ×１０ｍｍのオッセオタイト（登録商標名）チタン合金６ＡＬ－４Ｖ　ＥＬＩ現場評価インプラント（ＳＥＩ）として特製のものとした。対照群は、更なる処理を行わない（対照－ＳＥＩ）１６のＳＥＩを含むものとした。試験群は、粗面化した面上に別個のＨＡナノ結晶が堆積した１６のＳＥＩを含むものとした（試験－ＳＥＩ）。

【００７８】

［００９０］　臨床試験の間、使用した手順は、キエーティーペスカラ大学の倫理委員会により承認されたものであり、全ての患者は書面による同意書を提出していた。骨密度と患者の生態学との釣り合いを保証し且つその両者の間の差を最小にするため、１５人の患者の各々に１つの対照－ＳＥＩ及び１つの試験－ＳＥＩを配置した。１５人の患者の１人は、１つの追加的な対照－ＳＥＩ及び試験－ＳＥＩを受け、合計４つのＳＥＩを持つものとした（表１の患者番号１１）。ＳＥＩは、上顎後方部の同一側部又は反対側の箇所の何れかの互いに近接する位置にてランダム化方法を使用して配置した。８±１週間の治癒後、ガイドポストをＳＥＩの各々に装着し、ＳＥＩは内径４ｍｍのトレフィンを使用して除去した。次に、光顕微鏡及び共焦点レーザ走査顕微鏡法（ＣＬＳＭ）に基づいてＳＥＩを評価した。

【００７９】

［００９１］　対照－ＳＥＩと試験－ＳＥＩとの間にて顕著な相違が観察された。例えば、対照－ＳＥＩの組織学的観察の結果、常時、インプラントのねじ部の全周と、直接接触しているとは限らないインプラントの表面の回りに新たな骨が形成されることが分かった。他方、試験－ＳＥＩにて新たに形成された骨は、インプラントの表面と密着しており、インプラント表面の微細な凹凸部に完全に適応し得るようにされていた。

【００８０】

［００９２］　対照－ＳＥＩ及び試験－ＳＥＩの各々に対し骨対インプラント（ＢＩＣ）接触の組織学的分析を実行した。分析の結果は、以下の表１にまとめてある。

【００８１】

表１

患者の番号	％ＢＩＣ（対照群）	％ＢＩＣ（試験群）
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（ケース１）	９．８	１９．０
１１（ケース２）	１９．８	１３．５
１２	５３．１	２２．０
１３	１３．０	７．１
１４	１８．１	１９．０
１５	０	１６．３
まとめ（「０」値の患者を除く）		
Ｎ	１４	１４
平均値	１９．０	３２．２
標準偏差	１４．１８	１８．４９
最小値	３．０	７．１
最大値	５３．１	６５．１

【００８２】
［００９３］　表１にて示したように、試験の最初の結果は、対照－ＳＥＩ及び試験－ＳＥＩの平均ＢＩＣの値間にて統計学的に有意義な相違を示した。その双方を周囲の骨を伴わずに（ＢＩＣ＝０）除去した、１つの対照－ＳＥＩ（患者番号１５）及び１つの試験－ＳＥＩ（患者番号２）にて切断によると思われる人為的欠陥が疑われた。これらの患者を除いて、対照－ＳＥＩの平均ＢＩＣ値は、１９．０（ｎ＝１４、標準偏差１４．１８）及び試験－ＳＥＩに対する平均ＢＩＣ値は、３２．２（ｎ＝１４、標準偏差１８．４９）であった。このように、別個のＨＡナノ結晶を堆積させた試験－ＳＥＩは、対照－ＳＥＩよりも実質的に良好に機能することが分かった。
【００８３】
［００９４］　本発明の方法に従い、リン酸カルシウムのナノ粒子は、インプラントの表面上に形成された酸化チタン及び（又は）水酸化チタン層に直接、接合する。このように、本発明の利点の１つは、ナノ粒子をインプラントに接合するため、中間の分子（例えば、アミノプロピルトリエトキシシランのようなアルコキシド又は三官能基性のシラン）を必要としない点である。これと異なり、ナノ粒子は、インプラントの粗面化した面をナノ粒子を含むコロイド溶液に露呈させる１ステップの過程を使用して堆積させる。
【００８４】
［００９５］　本発明は、全体として骨組織を接触するインプラントの部分に関して説明したが、インプラントの全体に対して本明細書に記載したエッチング、酸エッチング、粗面化及び堆積の工程を実行することも考えられる。
【００８５】
［００９６］　本発明は、１つ又はより多くの特定の実施の形態に関して説明したが、当該技術の当業者は、本発明の精神及び範囲から逸脱せずに、多数の変更例を為すことが可能であることが認識されよう。これらの実施の形態及びその明白な変形例の各々は、特許請求の範囲に記載された本発明の精神及び範囲に属するものと考えられる。
【図面の簡単な説明】
【００８６】
【図１】１つの実施の形態に従ったインプラントの側面図である。
【図２ａ】第二の実施の形態に従ったインプラントの側面図である。
【図２ｂ】第二の実施の形態に従ったインプラントの挿入端部の図である。
【図２ｃ】第二の実施の形態に従ったインプラントの歯肉端部の図である。
【図３ａ】第三の実施の形態に従ったインプラントの側面図である。
【図３ｂ】第三の実施の形態に従ったインプラントの挿入端部の図である。
【図３ｃ】第三の実施の形態に従ったインプラントの歯肉端部の図である。
【図４ａ】第四の実施の形態に従ったインプラントの側面図、端面図である。
【図４ｂ】第四の実施の形態に従ったインプラントの断面図である。
【図５】本発明の１つの実施の形態に従ったインプラントを製造する方法の詳細を示すフロー図である。
【図６】粗面化した外面を有する図１のインプラントの側面図である。
【図７ａ】本発明の別の実施の形態に従ったインプラントを製造する方法の詳細を示すフロー図である。
【図７ｂ】本発明の更に別の実施の形態に従ったインプラントを製造する方法の詳細を示すフロー図である。
【図８ａ】ヒドロキシアパタイトのナノ粒子を１０ｋＸにて示す電界放射型走査電子顕微鏡（ＦＥＳＥＭ）の像である。
【図８ｂ】ヒドロキシアパタイトのナノ粒子を３０ｋＸにて示す、ＦＥＳＥＭの像である。
【図９】本発明の色々な方法を使用して、インプラントの表面上に堆積させたヒドロキシアパタイトを３０ｋＸにて示すＦＥＳＥＭの像である。
【図１０】本発明の色々な方法を使用してインプラントの表面上に堆積させたヒドロキシ

アパタイトを３０ｋＸにて示すＦＥＳＥＭの像である。
【図１１】本発明の色々な方法を使用してインプラントの表面上に堆積させたヒドロキシアパタイトを３０ｋＸにて示すＦＥＳＥＭの像である。
【図１２】本発明の色々な方法を使用してインプラントの表面上に堆積させたヒドロキシアパタイトを３０ｋＸにて示すＦＥＳＥＭの像である。
【図１３】本発明の色々な方法を使用してインプラント表面上に堆積させたヒドロキシアパタイトを３０ｋＸにて示すＦＥＳＥＭの像である。

【図１】

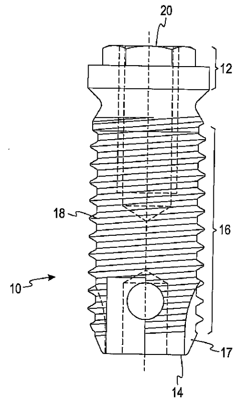


Fig. 1

【図２ａ】

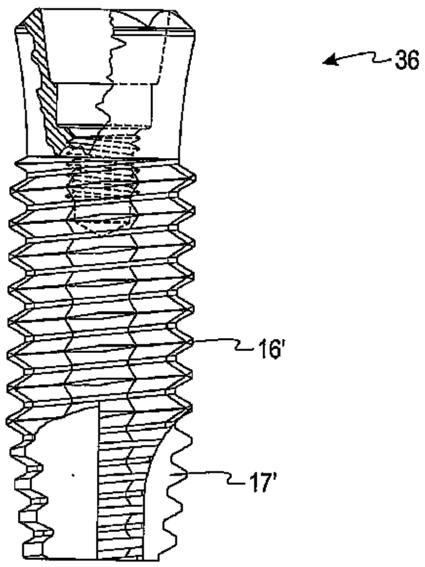


Fig. 2a

【図２ｂ】

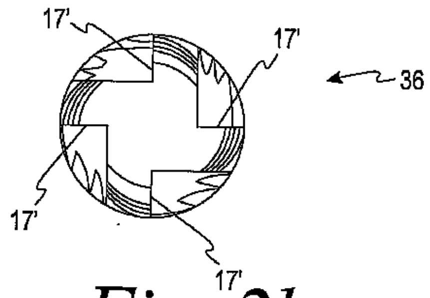


Fig. 2b

【図２ｃ】

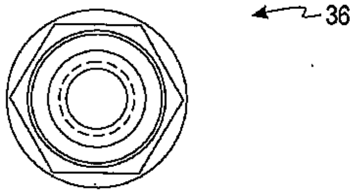


Fig. 2c

【図３ａ】

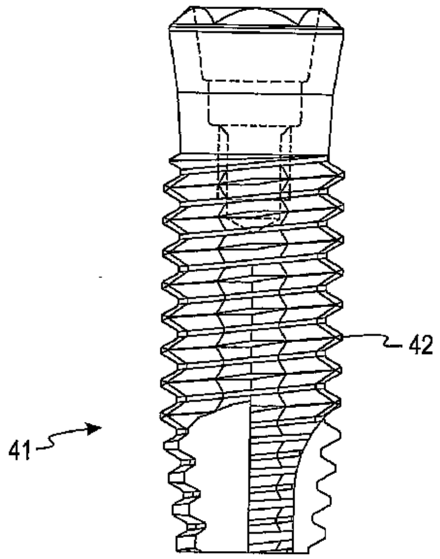


Fig. 3a

【図３ｂ】

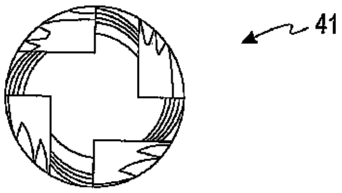


Fig. 3b

【図３ｃ】

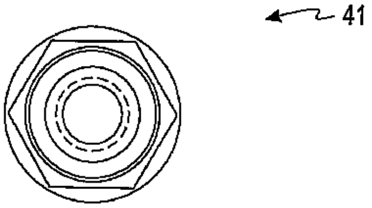


Fig. 3c

【図４ａ】

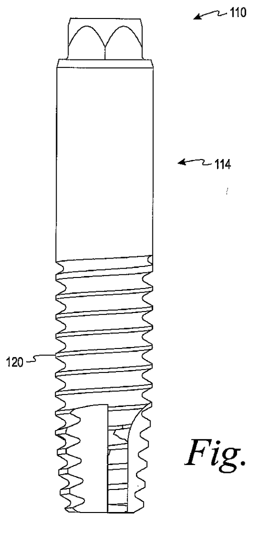


Fig. 4a

【図４ｂ】

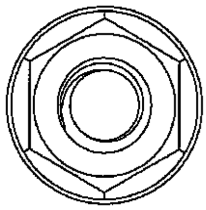
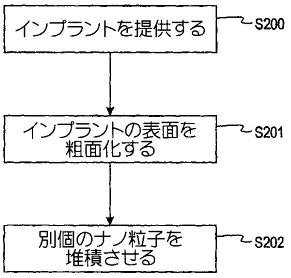


Fig. 4b

【図５】



【図６】

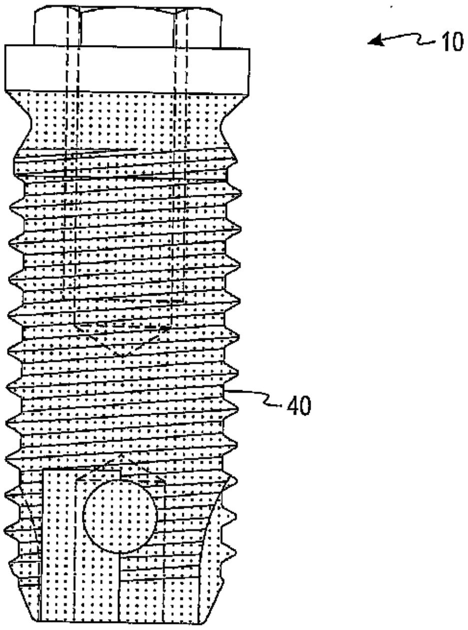
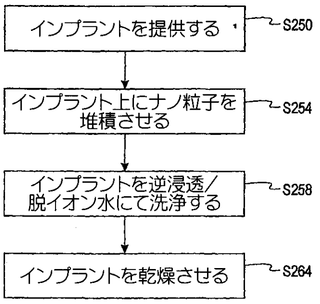
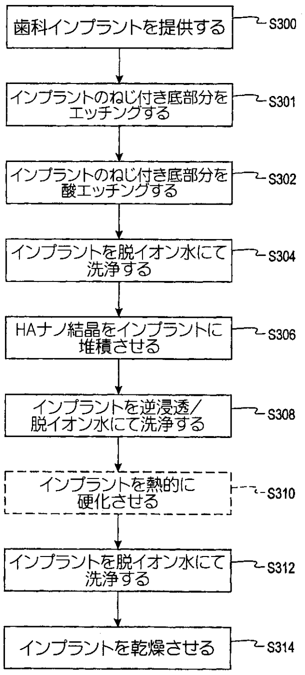


Fig. 6

【図７ａ】



【図７ｂ】



【図８ａ】

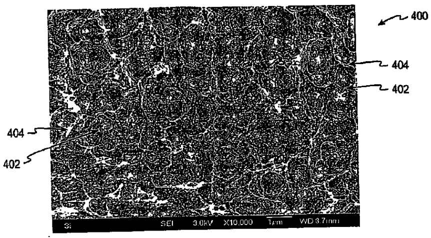


Fig. 8a

【図８ｂ】

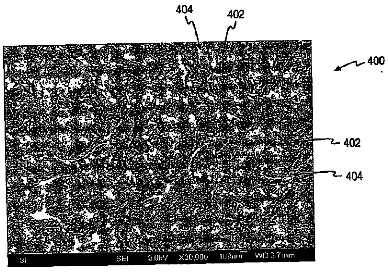


Fig. 8b

【図９ａ】

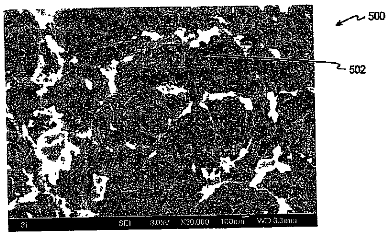


Fig. 9a

【図９ｂ】

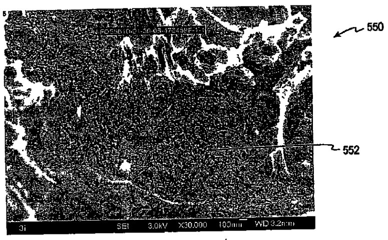


Fig. 9b

【図９ｃ】

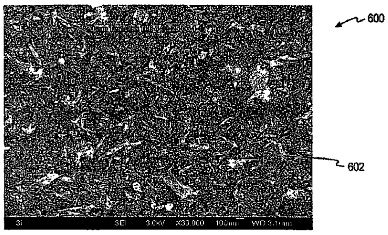


Fig. 9c

【図９ｄ】

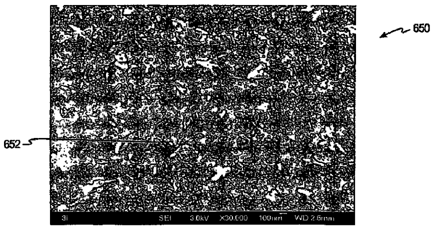


Fig. 9d

【図１０】

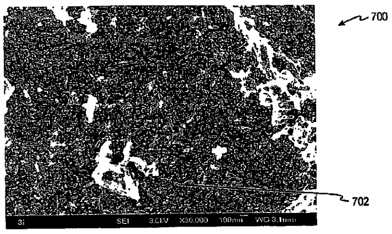


Fig. 10

【図１１】

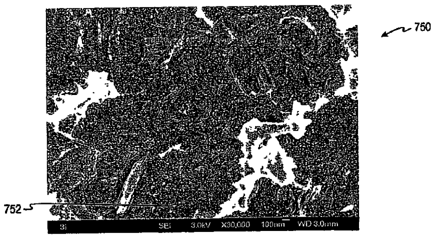


Fig. 11

【図１２ａ】

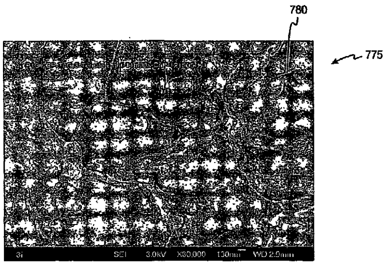


Fig. 12a

【図１２ｂ】

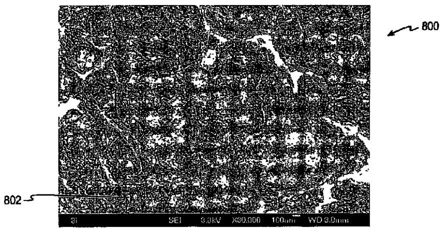


Fig. 12b

【図１２ｃ】

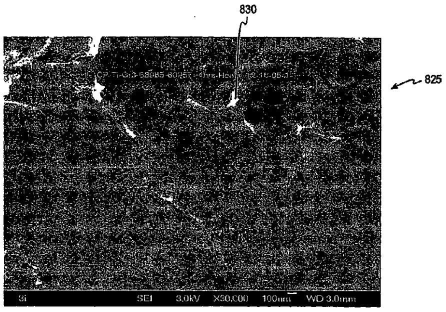


Fig. 12c

【図１３ａ】

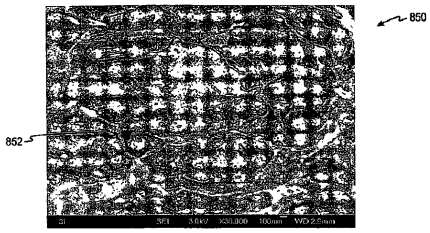


Fig. 13a

【図１３ｂ】

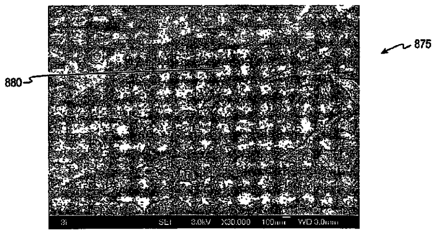


Fig. 13b

【図１３ｃ】

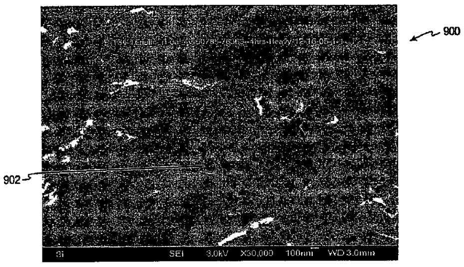


Fig. 13c

フロントページの続き

(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行
(74)代理人　100106644
弁理士　戸塚　清貴
(72)発明者　バークマンズ，ザ・サード，ブルース
アメリカ合衆国フロリダ州３３４１０，パーム・ビーチ・ガーデンズ，カントリー・オークス・レイン　２４２６
(72)発明者　タウス，ロス・ダブリュー
アメリカ合衆国フロリダ州３４９９０，パーム・シティー，サウスウェスト・ラパロマ・ドライブ　４４２５
(72)発明者　メイフィールド，ロバート・エル
アメリカ合衆国フロリダ州３３４７８，ジュピター，ハンドレッドシックスティーフィフス・ロード・ノース　１１２６４

審査官　関　景輔

(56)参考文献　特表平１１－５１１６６２（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００４／０２４９４７２（ＵＳ，Ａ１）
Journal of Materials Science: Materials in Medicine，１９９６年，vol.7，p.355-357

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｌ　２７／００
Ａ６１Ｃ　８／００
Ａ６１Ｋ　６／００
ＣＡ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩ）