

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61L 27/28
A61L 27/06
A61L 27/50



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01815906.0

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231270C

[22] 申请日 2001.7.24 [21] 申请号 01815906.0
[30] 优先权
[32] 2000. 7.26 [33] CH [31] 1481/00
[86] 国际申请 PCT/CH2001/000456 2001.7.24
[87] 国际公布 WO2002/007792 德 2002.1.31
[85] 进入国家阶段日期 2003.3.19
[71] 专利权人 斯特劳曼协会股份公司
地址 瑞士沃尔登堡
[72] 发明人 J·P·辛普森 S·G·施泰尼曼
审查员 杨金辉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 徐雁漪

权利要求书 7 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 表面修饰的植入体及其制备方法
[57] 摘要

本发明涉及具有改善的骨组织整合性的成骨性植入体。所述植入体由金属钛或钛-基合金构成并且适于植入骨中。植入体具有粗糙表面，在羟基化状态，表面至少部分地被每分子含有至少两个基团的化合物所覆盖，或者至少部分地被该化合物的混合物覆盖，所述基团彼此独立，代表伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 由金属钛或钛-基合金制成的具有至少部分粗糙表面的成骨性植入体，其特征在于：羟基化状态的表面至少部分地被每分子含有至少两个基团的化合物，或者至少部分地被这些化合物的混合物覆盖，所述基团彼此独立，代表伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基和/或羟基。

2. 由金属钛或钛-基合金制成的具有至少部分粗糙表面的成骨性植入体，其特征在于：羟基化状态的表面已经被每分子中含有至少两个基团的化合物或这些化合物的混合物所覆盖，以单分子层覆盖金属表面的最大覆盖度计，5%到70%的表面被所述化合物覆盖，所述基团彼此独立，代表伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、膦酰基和/或羟基。

3. 权利要求1的植入体，其特征在于以单分子层覆盖金属表面的最大覆盖度计，5%至70%的金属表面被所述化合物所覆盖。

4. 权利要求2或3任一项的植入体，其特征在于所述表面的10%至50%被所述化合物覆盖。

5. 权利要求4的植入体，其特征在于以单分子层覆盖金属表面的最大覆盖度计，20%的金属表面被所述化合物覆盖。

6. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于所述金属表面至少部分地具有游离羟基。

7. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于该植入体由钛/锆合金构成，该合金任选地另外含有铌、钽或其它组织相容性金属添加剂。

8. 权利要求1至3中任一项的植入体，其特征在于该植入体具有大的粗糙性和附加在大的粗糙性之上的微粗糙性，其中微粗糙性通过化学侵蚀和/或通过电解处理表面形成，或者用按重量计算比例1:1:5的盐酸、过氧化氢和水处理表面而形成。

9. 权利要求8的植入体，其特征在于所述化学侵蚀通过应用无机酸或无机酸类的混合物进行侵蚀。

10. 权利要求9的植入体，其特征在于所述无机酸为氢氟酸、盐酸、硫酸、硝酸或者这些酸的混合物。

11. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于所述分子中包

括至少两个基团的化合物选自下列化合物：乙二胺、三亚甲基二胺；式 $\text{H}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}]_{1-4}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 的化合物及相关或同系化合物；乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺以及相关或同系化合物。

12. 权利要求11的植入体，其特征在于式 $\text{H}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}]_{1-4}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 的化合物为 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

13. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物选自下列化合物：具有1-12个碳原子的羟基羧酸类；本身已知的氨基酸。

14. 权利要求13的植入体，其特征在于所述羟基羧酸为羟基乙酸、 β -羟基丙酸、 β -羟丁酸、 γ -羟丁酸或6-羟己酸；所述氨基酸为甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、 γ -氨基丁酸和/或氨基水杨酸。

15. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物选自低分子量聚氨基酸。

16. 权利要求15的植入体，其特征在于所述低分子量聚氨基酸为2至10个氨基酸的聚氨基酸。

17. 权利要求16的植入体，其特征在于所述低分子量聚氨基酸为3、5或7个氨基酸组成的聚氨基酸。

18. 权利要求16的植入体，其特征在于所述低分子量聚氨基酸选自 Lys-Lys-Arg, Arg-Gly-Asp, Leu-Gly-Asp, Leu-Asp-Val, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr, Val-Arg-Gly-Asp-Glu, Val-Arg-Gly-Asp-Phe, Arg-Glu-Asp-Arg-Val, Arg-Gly-Asp-Phe-Val, Arg-Gly-Asp-Phe-Lys, Arg-Gly-Asp-Ser-Lys, Arg-Ala-Asp-Phe-Val, Tyr-Ile-Gly-Ser-Asp, Ile-Lys-Val-Ala-Val, Arg-Glu-Asp-Arg-Val, Asp-Gly-Glu-Ala-Lys, Lys-Gln-Ala-Gly-Asp, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Cys, Phe-His-Arg-Arg-Ile-Lys-Ala。

19. 权利要求18的植入体，其特征在于所述聚氨基酸具有序列 Arg-Gly-Asp, 或 Leu-Asp-Val, 或 Arg-Glu-Asp-Arg-Val, 或 Phe-His-Arg-Arg-Ile-Lys-Ala。

20. 权利要求15的植入体，其特征在于所述聚氨基酸表示低分子量蛋白质部分。

21. 权利要求20的植入体, 其特征在于所述聚氨基酸表示在制备植物或动物明胶中产生的低分子量蛋白质部分。

22. 权利要求15的植入体, 其特征在于所述聚氨基酸是环状聚氨基酸。

5 23. 权利要求22的植入体, 其特征在于所述聚氨基酸连接到具有固定基团的线状肽上, 或者连接到间隔基上, 或具有式 $(-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH})$ 的基团作为末端基团。

24. 权利要求23的植入体, 其特征在于所述聚氨基酸通过与 ϵ -氨基己酸或该酸的聚合物反应, 或者通过与3-巯基丁酸反应而连接。

10 25. 权利要求24的植入体, 其特征在于所述酸的聚合物为二聚物或三聚物

26. 权利要求22的植入体, 其特征在于所述环状聚氨基酸是环 $(\text{Arg-Gly-Asp-[D-苯丙氨酸]}-\text{Lys})$, 或环 $(\text{Arg-Gly-Asp-[D-缬氨酸]}-\text{Lys})$ 或环 $[\text{D-Val-Arg-Gly-Asp-Glu}(-\epsilon\text{Ahx-Tyr-Cys-NH}_2-)]$ 。

15 27. 权利要求15的植入体, 其特征在于在植入体表面与活泼的端基之间所述聚氨基酸具有至少3.5 nm的最小间距。

28. 权利要求1至3任一项的植入体, 其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物选自下列化合物: 具有1-12个碳原子的羟基羧酸类; 具有膦酰基的化合物。

20 29. 权利要求28的植入体, 其特征在于具有膦酰基的化合物为式 $\text{R}_1-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 的化合物, 其中 R_1 是 $[\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-4}(\text{CH}_2)_{1-4}]$ -; 具有1-12个碳原子的羟基羧酸类为式 $\text{R}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, 其中 R 是 $[\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-4}(\text{CH}_2)_{1-4}]$ -。

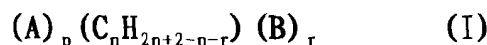
25 30. 权利要求28的植入体, 其特征在于具有膦酰基的化合物为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; 所述具有1-12个碳原子的羟基羧酸为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 。

31. 权利要求1至3任一项的植入体, 其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物的分子量不大于2000。

30 32. 权利要求31的植入体, 其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物的分子量在60至1500范围内。

33. 权利要求31的植入体, 其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物的分子量在200至1100的范围内。

34. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于分子中包括至少两个基团的化合物是通式(I)的化合物：



其中

5 -同一分子中的各个取代基A彼此独立，是羧基、磷酰基、-C(O)NHOH、苯基、羟苯基、4-咪唑基、胍基和/或3-吡啶基；

-同一分子中的各个取代基B彼此独立，是羟基、氨基(-NH-/NH₂)、酰胺基(-C[O]NH-)、羟甲基(-CH₂OH)和/或氢硫化物(-SH-)；

n是1至12的整数；

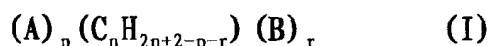
10 p是0、1、2或3；

r是0、1、2或3；

[p+r]的总和是2至6的整数；

2n+2-p-r至少是1。

15 35. 权利要求34的植入体，其特征在于分子中包括至少两个基团的化合物是通式(I)的化合物：



其中

-同一分子中的各个取代基A彼此独立，是羧基、磷酰基、苯基、羟苯基、4-咪唑基、胍基和/或3-吡啶基；

20 -同一分子中的各个取代基B彼此独立，是羟基、氨基和/或酰胺基；

n是1至8的整数；

[p+r]的总和是2、3或者4；

2n+2-p-r至少是2。

25 36. 权利要求35的植入体，其特征在于n为1、2、3或4。

37. 权利要求1至3任一项的植入体，其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物是通式(II)或通式(IIa)的化合物：



30 其中

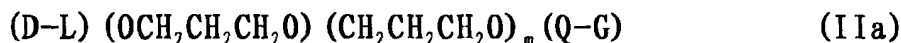
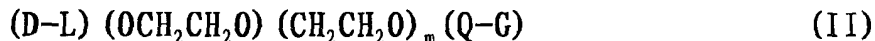
-同一分子中的各个取代基D彼此独立是羧基、磷酰基或者-C(O)NHOH，或者G的含义之一；

-同一分子中的各个取代基G彼此独立是氢、氨基(-NH₂)、酰胺基(-C(O)NH₂)、羟甲基(-CH₂OH)、氢硫化物(-SH-)或者D的含义之一;

-L和Q彼此独立表示直接连接或是连接取代基D和/或G的连接子;

-m是0或者1至8的整数。

- 5 38. 权利要求37的植入体, 其特征在于所述分子中包括至少两个基团的化合物是通式(II)或通式(IIa)的化合物:



其中

- 10 -同一分子中的各个取代基D彼此独立是羧基、膦酰基, 或者-C(O)NHOH;

-同一分子中的各个取代基G彼此独立是氢、氨基、酰胺基、羟甲基或氢硫化物;

- 15 -L和Q彼此独立表示直接连接或是连接取代基D和/或G的连接子, 为-(C_nH_{2n})-, 其中n是1到8的整数;

-m是0、1、2、3、4或5。

39. 权利要求37的植入体, 其特征在于

所述连接子-(C_nH_{2n})-为-CH₂-或-CH₂CH₂-;

m是0或者1。

- 20 40. 权利要求1至3中任一项的植入体, 其特征在于该植入体, 至少其覆盖着的表面装入充满对于植入体表面惰性的气体的气密和液密封袋中, 和/或至少部分充有任选地含有添加剂的纯水的氣密和液密封袋中。

- 25 41. 权利要求40的植入体, 其特征在于所述对于植入体表面惰性的气体为氮气、氧气或惰性气体。

42. 权利要求40的植入体, 其特征在于: 封袋的纯水中含有每分子含有至少两个基团的化合物, 所述基团彼此独立, 表示伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、膦酰基和/或羟基, 或者这些化合物的混合物。

- 30 43. 权利要求42的植入体, 其特征在于封袋的纯水中含有的每分子含有至少两个基团的化合物或者这些化合物的混合物与覆盖植入体表面的化合物或相同混合物相同。

44. 权利要求42的植入体, 其特征在于纯水含有浓度0.01 μmol/l

至100 $\mu\text{mol/l}$ 的分子中包含至少两个基团的化合物或化合物的混合物。

45. 权利要求44的植入体, 其特征在于所述浓度为0.1 $\mu\text{mol/l}$ 至10 $\mu\text{mol/l}$ 。

5 46. 权利要求45的植入体, 其特征在于所述浓度为1 $\mu\text{mol/l}$ 。

47. 权利要求40的植入体, 其特征在于纯水含有以单价碱金属阳离子, 与合适的阴离子形式的无机盐和/或水溶性无机盐形式的二价阳离子。

10 48. 权利要求47的植入体, 其特征在于单价碱金属阳离子为 Na^+ 或 K^+ , 或 Na^+ 和 K^+ 的混合物。

49. 权利要求47的植入体, 其特征在于水溶性无机盐形式的二价阳离子为以氯化物、氯酸盐、硝酸盐、磷酸盐和/或膦酸盐形式的 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Sr^{+2} 和/或 Mn^{+2} 。

15 50. 权利要求40的植入体, 其特征在于在所有情况下纯水含有总量为50 mEq/l至250 mEq/l所述阳离子和阴离子的无机盐。

51. 权利要求50的植入体, 其特征在于所述无机盐含量为100 mEq/l至200 mEq/l。

52. 权利要求50的植入体, 其特征在于所述无机盐含量为150 mEq/l。

20 53. 制造权利要求1至39任一项植入体的方法, 通过喷珠、喷砂处理和/或利用等离子体技术使植入体表面粗糙, 其特征在于随后

(i) 用电解或化学侵蚀方法处理已经用机械方法或者通过等离子体技术使得粗糙的表面直至形成羟基化的表面, ; 以及

25 (ii) 以单分子层覆盖金属表面的最大覆盖度计, 5%-70%的所述表面被包含至少一个伯氨基和/或仲氨基和/或一个羧基和/或一个酰胺基和/或膦酰基的化合物所覆盖。

54. 权利要求53的方法, 其中化学侵蚀使用无机酸或无机酸的混合物或者用盐酸、过氧化氢和水按重量计约1:1:5的比例进行侵蚀。

30 55. 权利要求54的方法, 其中无机酸或无机酸类的混合物为氢氟酸、盐酸、硫酸、硝酸或者这些酸类的混合物。

56. 权利要求53的方法, 其特征在于: 通过润湿而将任选酸性或碱性含水溶液所含的每分子含有至少两个基团的化合物或化合物的混

合物施加到表面上或通过喷雾纯化合物而加到表面上，随后任选在减压力下任选加热至80℃到120℃的温度，所述基团彼此独立，代表伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基。

57. 权利要求56的方法，其特征在于在浓度至少10 $\mu\text{mol/l}$ (微摩尔每升)的水溶液中使化合物与羟基化了的金属表面接触。

58. 按权利要求53至57任一项权利要求所制造的植入体。

59. 插入权利要求1至39任一项的植入体的方法，所述植入体贮存于权利要求40至50中所述的封袋中，其特征在于插入之前即刻除掉封袋。

表面修饰的植入体及其制备方法

技术领域

- 5 本发明涉及表面修饰的、用于插入骨中并且显示相当大改善的骨组织整合（Osteointegration）性的成骨性植入体，并涉及植入体的生产方法。

背景技术

- 10 用于插入骨的植入体，例如髌或膝关节修复体或者被旋入颌中以安装假牙的销，本来是已知的。这些植入体优选由钛或者钛-基合金例如钛/锆合金构成，钛-基合金可另外包含铌、钽或者其它组织-相容性金属添加剂。这些植入体的主要性质是在骨中的固定强度和在骨中达到整合的时间。相应地，骨组织整合指植入体表面和骨组织之间的摩擦性坚固性和永久性连接。

- 15 通过机械法测量，换句话说，通过测定为了从其固定位抽出或者拧松固定在骨中的植入体，即造成植入体表面同与之相连接的骨质之间的粘合中断所必要的力量，无论是拉、推、切变或者扭矩，可以确定骨中植入体的坚实度。该测定方法本身已知并且例如在Brunski, Clinical Materials, Vol. 10, 1992, pp. 153-201中作了描述。测定显示，钛植入体与骨中光滑表面结构仅很少量固定，而植入体与粗糙表面则提供显著改善的与韧性有关的骨-植入体连接性。
- 20

- 于是，EP 0 388 575提出，在第一步通过喷砂处理使植入体表面呈大的粗糙状，随后通过酸浴处理而在大的粗糙面上叠加微粗糙面。因此，通过喷砂处理并且随后用侵蚀剂例如氢氟酸或者盐酸/硫酸混合物处理，可以使植入体变粗糙。然后，用溶剂和水洗净由上述方式提供的粗糙表面，并且进行杀菌处理。
- 25

- 钛和钛-基合金表面的化学态是复合物。作如下假设：金属钛的表面在空气和水中自发地氧化，并随后因此而在表面上也就是氧化物的最外原子层与水发生反应，伴有羟基形成。含有羟基的表面在文献中是指“羟基化的”表面。参见H.P. Boehm, Acidic and Basic Properties of Hydroxylated Metal Oxide Surfaces, Discussions Faraday Society, Vol. 52, 1971, pp. 264-275。
- 30

发明内容

- 现已发现，氧化金属钛或氧化钛-基合金表面的羟基化表面具有生物活性，因为金属异物与骨组织形成摩擦连接，也就是说发生骨组
- 35

织整合。

当羟基化的表面已经用化合物或者该化合物的混合物处理过，或者羟基化的表面已经至少部分地被化合物或该化合物的混合物所覆盖时，该羟基化的生物活性表面令人惊奇地显现出，在更长的期间保持其活性并且与骨质结合，从而带来较没有按照本发明进行过处理、通常处于空气中干燥状态的相同表面显著更快速的强连接，所述化合物分子中包括至少两个彼此独立的基团，它们是伯氨基(-NH₂)、仲氨基(-NH-)、羧基(-COOH)、酰胺基(-C(O)NH-)、磷酰基(-P(O)(OH)₂)和/或羟基。这样即得到具有改善的骨组织整合性质、尤其是也具有加速固定反应的成骨性植入体，而且，根据本发明处理的羟基化植入体表面的生物活性基本上保持不变直至植入体被插入。

本发明由权利要求限定。更具体而言，本发明涉及具有改善的骨组织整合性质或具有改善的骨组织整合的表面-修饰的成骨性植入体，该植入体由钛金属或钛-基合金构成并且具有至少部分粗糙的表面，其特征在于，羟基化状态的表面已经至少部分地被分子中含有彼此独立的至少两个基团的化合物所覆盖，或者至少部分地被化合物的混合物覆盖，所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基。所述化合物优选具有不超过2 000的分子量。

所述表面优选装入气密和液密的封袋中并且在对于植入体表面惰性的气氛中贮存，就是说没有能够削弱封袋内所装植入体表面生物活性的化合物。

封袋内优选充满对于植入体表面惰性的气体，例如氧、氮、惰性气体或者这些气体的混合物。然而，封袋内也可同时至少部分地充满纯水，水中任选地含有添加剂，在后者情况下，存在的水量至少要确保粗糙植入体表面润湿。封袋内剩余的体积可以充满对于植入体表面惰性的气体，例如氧、氮、惰性气体或者这些气体的混合物。

封袋内的纯水优选含有至少一种化合物或这类化合物的混合物作为添加剂，该化合物分子中含有至少两个彼此独立的基团，所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基，也就是说，至少一种化合物可被用于根据本发明的处理并且至少部分覆盖植入体表面。

本发明也涉及生产本发明植入体的方法，以及涉及根据本发明生

产的植入体。

本发明植入体优选由钛-基合金、优选钛/锆合金构成，对此，钛-基合金可另外包含铌、钽或者其它组织-相容性金属添加剂。这些植入体优选用作髌或膝关节修复体，或者象在安装假牙时被用螺钉旋入颌中那样作为销。此类植入体，其特性以及用于生产植入体的金属材料本身是已知的，并描述在例如J. Black, G. Hastings, Handbook of Biomaterials Properties, 第135-200页, Chapman & Hall出版社, London, 1998一书中。

研究已经证明，骨中植入体的足够固定在相当程度上依赖于植入体的表面特性，尤其依赖于粗糙性。根据本发明，按照本发明处理的表面的生物活性协同地增加表面粗糙性的基本物理效应，导致骨组织整合的相当大的改善。本发明牙齿植入体优选具有大的粗糙性，例如通过机械处理和结构处理、喷珠(Kugelstrahlen)处理或者喷砂处理而制得的表面螺纹或者凹穴。另外，粗糙表面优选具有叠加在上面的微粗糙性，此微粗糙性优选通过化学侵蚀表面或者通过电化学(电解作用)处理或者通过这些方法综合处理表面而产生。这样产生羟基化的、同时又亲水性的表面。按照本发明，用分子中含有彼此独立的至少两个基团的化合物或者化合物的混合物处理该羟基化的表面，所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基。

羟基化的表面可以通过例如下列方法产生：提供具有所需粗糙性或者纹理的表面，特别是通过首先喷珠、喷砂处理和/或利用等离子体技术使植入体表面粗糙，随后用电解作用或者化学处理已经用机械方法致粗糙的表面，直至产生羟基化了的、亲水性表面。优选地，用无机酸或无机酸的混合物侵蚀植入体，优选用氢氟酸、盐酸、硫酸、硝酸或者这些酸的混合物进行侵蚀，或者也可以用盐酸、过氧化氢和水以按重量计约1:1:5的比例活化表面。

优选如下述进行：

-喷珠处理植入体，随后在室温下用稀的氢氟酸侵蚀，并用蒸馏的、不含CO₂的纯水进行洗涤；或者

-喷砂处理植入体，例如用平均粒度0.1-0.25 mm或0.25-0.5 mm的氧化铝颗粒处理，随后用盐酸/硫酸混合物在高温下处理，并用蒸馏

的、不含CO₂的纯水洗涤；或者

-用粗粒喷砂处理植入体，例如用前述定义的颗粒混合物处理，随后用盐酸/硝酸混合物处理，并用蒸馏的、不含CO₂的纯水洗涤；或者

5 -用按重量计约1:1:5比例的盐酸、过氧化氢和水的混合物处理植入体，并用蒸馏的、不含CO₂的纯水洗涤；或者

-利用等离子体技术使植入体粗糙，随后在按重量计约1:1:5比例的盐酸、过氧化氢和水的混合物中将植入体羟基化，并用蒸馏的、不含CO₂的纯水洗涤；或者

10 -用电解法处理植入体，所述植入体表面任选已经预先用适当的机械方法粗糙处理过，随后用蒸馏的、不含CO₂的纯水洗涤。

在任何情况下，按照本发明，直接用分子中含有彼此独立的至少两个基团的化合物或者化合物的混合物处理该植入体或其羟基化的表面，所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基。
15 特别是，植入体或其羟基化表面不用乙醇、丙酮或其它有机溶剂或消毒剂进行处理，或者不暴露于对于羟基化的、亲水性表面不是惰性的而且减少或破坏例如亲水性表面性质的氛围或气态物质例如烃类。本方法所用“纯”水，既不含有二氧化碳也不含有烃类的蒸气，而且不含有醇类例如甲醇或乙醇，也不含丙酮或相关酮类。然而，它可以含有在下文中描述的具体添加剂。

洗涤所用的“纯”水，优选是已经蒸馏了若干遍的水，或者通过反向渗透制备的水，优选在惰性气体氛围中制备，即例如在氮或惰性气体氛围中减压制备。特别是，纯水具有至少2 mohmcm的电阻(电阻>2 mohmcm)，有机碳总含量(总有机碳，TOC)不超过10 ppb (<10 ppb)。

25 在洗涤之后，优选将制得的植入体贮存于可以任选地含有添加剂的纯水中。优选将制得的植入体贮存于充满对于植入体表面而言惰性的气体的密封袋内，所述气体例如氮、氧或惰性气体如氩，和/或贮存于任选地含有添加剂的纯水中，直至按照本发明做进一步的加工。封袋优选几乎不能透过气体和液体。

30 按照本发明，将所述植入体贮存于封袋中，并在插入之前即刻除掉封袋。

按照本发明，在羟基化状态用分子中含有彼此独立的至少两个基团的化合物或者化合物的混合物处理该具有羟基化表面的植入体或植入体的羟基化表面，并且用这类化合物或其混合物至少部分地覆盖，

35

所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基。这些化合物也可进一步包括一个或多个巯基(-SH)。此类化合物必须是对意欲的药学目的而言已获准药用的。

用于处理羟基化的植入体表面的优选化合物，在分子中包括彼此独立的至少两个基团，所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基和/或磷酰基。进一步优选的化合物，是那些在分子中包括彼此独立的至少两个基团，所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基和/或酰胺基。特别优选的化合物是那些在分子中包括彼此不相同的至少两个这类基团的化合物。优选磷化合物、氨基酸和聚氨基酸，尤其优选氨基酸和聚氨基酸。如已经提到的那样，这些化合物的分子量优选在最高达2000的范围内，优选60至1500，优选200至1100。

具有至少一个伯氨基和/或至少一个仲氨基的化合物是，例如乙二胺、三亚甲基二胺、式 $H_2N[(CH_2)_{1-3}NH]_{1-4}(CH_2)_{1-3}NH_2$ 的化合物，如 $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$ ，以及相关或同系化合物。具有至少一个伯氨基和/或至少一个仲氨基和至少一个羟基的化合物是例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺和相关或同系化合物。

具有至少一个羧基和至少一个羟基的化合物是，例如具有1-12个C-原子的羧酸类，如羟基乙酸、 β -羟基丙酸、 β -羟基丁酸、 γ -羟基丁酸或6-羟基己酸。

具有至少一个羧基和至少一个氨基的化合物是例如本身已知的氨基酸，如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、色氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、组氨酸和其它本身已知的氨基酸。进一步的实例是 γ -氨基丁酸或氨基水杨酸。

具有至少一个酰胺基的化合物是例如低分子量聚氨基酸(多肽)，优选由例如2至10个氨基酸，优选3、5或7个氨基酸组成的低分子量聚氨基酸。大量此类聚氨基酸是已知的，例如，Lys-Lys-Arg, Arg-Gly-Asp, Leu-Gly-Asp, Leu-Asp-Val, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr, Val-Arg-Gly-Asp-Glu, Val-Arg-Gly-Asp-Phe, Arg-Glu-Asp-Arg-Val, Arg-Gly-Asp-Phe-Val, Arg-Gly-Asp-Phe-Lys, Arg-Gly-Asp-Ser-Lys, Arg-Ala-Asp-Phe-Val, Tyr-Ile-Gly-Ser-Asp, Ile-Lys-Val-Ala-Val, Arg-Glu-Asp-Arg-Val, Asp-Gly-Glu-Ala-Lys,

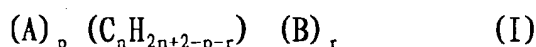
Lys-Gln-Ala-Gly-Asp, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Cys, Phe-His-Arg-Arg-Ile-Lys-Ala. 优选的聚氨基酸具有序列Arg-Gly-Asp, 或Leu-Asp-Val, 或Arg-Glu-Asp-Arg-Val, 或Phe-His-Arg-Arg-Ile-Lys-Ala. 适宜5 的聚氨基酸也可以是像那些用于制备植物或动物明胶的低分子量蛋白部分。特别适宜的多肽在植入体表面与反应性端基之间具有至少约3.5 nm (纳米)的最小间距。

环状聚氨基酸, 例如环(Arg-Gly-Asp-[D-苯丙氨酸]-Lys), 或环(Arg-Gly-Asp[D-缬氨酸]-Lys)或环[D-Val-Arg-Gly-Asp-Glu (-εAhx-Tyr-Cys-NH₂-)], 也是适宜的, 其例如连接到具有固定(Anker)基团的线状肽上。聚氨基酸也可连接到其它间隔基上, 例如通过与ε-氨基己酸或该酸的聚合物如二聚物或三聚物反应, 或者通过与3-巯基丁酸、或与乙二醇单元或二乙二醇单元反应。式(-NH-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂C(O)OH)的基团和类似的基团也适宜作为末端基团。

也适宜的是式R-C(O)NHOH的异羟肟酸, 其中R是[HO(CH₂CH₂O)₁₋₄(CH₂)₁₋₄]-。本发明中, 异羟肟酸包括在具有酰胺基(-C(O)NH-)的化合物中。具有磷酰基的化合物, 是例如式R₁-P(O)(OH)₂的化合物, 其中R₁是[HO(CH₂CH₂O)₁₋₄(CH₂)₁₋₄]-。此类化合物的实例是式HOCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₂C(O)NHOH或HOCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₂P(O)(OH)₂。

以上所述的化合物分子中优选含有彼此独立的至少两个基团, 所述基团是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基, 其具有不大于2000的分子量, 优选在60至1500的范围, 优选为200至1100。

许多上述的化合物可以描述为通式(I)的化合物:



其中

25 -同一个分子中的各个取代基A彼此独立, 是羧基、磷酰基、-C(O)NHOH、苯基、羟苯基、4-咪唑基、胍基和/或3-吡啶基; 优选羧基、磷酰基、苯基、羟苯基、4-咪唑基、胍基和/或3-吡啶基;

-同一分子中的各个取代基B彼此独立, 是羟基、氨基(-NH-/NH₂)、酰胺基(-C(O)NH-)、羟甲基(-CH₂OH)和/或氢硫化物(-SH-); 优选羟基、氨基和/或酰胺基;

n是1至12的整数, 优选1至8, 优选1、2、3或4;

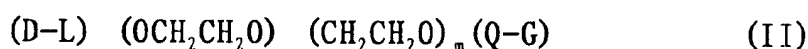
p是0、1、2或者3;

r是0、1、2或者3;

[p+r]的总数是2至6的整数, 优选2、3或者4;

$2n+2-p-r$ 至少是1, 优选至少是2。基团($C_nH_{2n+2-p-r}$)优选是直链的或者异丙基。

5 也适宜的是通式(II)和(IIa)的化合物,



其中

10 -同一分子中的各个取代基D彼此独立, 是羧基、膦酰基或者- $C(O)NHOH$, 或者G的含义之一; 优选羧基、膦酰基, 或者- $C(O)NHOH$; 优选羧基或者膦酰基;

-同一分子中的各个取代基G彼此独立, 是氢、氨基($-NH_2$)、酰胺基($-C(O)NH_2$)、羟甲基($-CH_2OH$)、氢硫化物($-SH$)或者D的含义之一; 优选氢、氨基、酰胺基、羟甲基、氢硫化物; 优选氢、氨基或者酰胺基;

-L和Q彼此独立, 是直接连接或者连接取代基D和/或G的连接链, 优选 $-(C_nH_{2n})-$, 其中n是1至8的整数, 优选 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

-m是0或者1至8的整数, 优选0、1、2、3、4或5, 优选0或者1, 优选0。

20 L和Q是直接连接, 优选对于G=氢或者羟甲基。对于D和G的其它含义, L和Q优选是 $-(C_nH_{2n})-$ 。

式(II)化合物的实例已经在前述部分提到。

优选的是氨基酸和聚氨基酸, 尤其是具有序列Arg-Gly-Asp的聚氨基酸, 如Arg-Gly-Asp本身, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser或Arg-Gly-Asp-Arg-Gly-Asp。

表征和分析金属表面的方法本身是已知的。这些方法也可用于测定和检查或者监测覆盖密度。本身已知的分析方法是, 例如使用红外光谱分析、激光解吸质谱分析(LDMS)、X光-激发的光电子光谱(XPS)、基质-相关的激光解吸离子质谱分析(MALDI)、飞行时间次级离子质谱法(time of flight secondary ion mass spectroscopy) (TOFSIMS)、电子和离子微量分析、光波导管光学模式分光术(OWLS)或者X光光电子衍射(XPD)。由此可用于测定例如金属表面的钛原

子或者羟基。金属表面的金属原子或者羟基通常为表面提供单分子层(“单层”)的最大覆盖密度。通过所述本身已知的分析方法可用于测定单分子层的浓度和厚度,所述单分子层特别依赖于金属表面的化学成分、其预处理以及化学吸附的化合物。因此,例如,二氧化钛每 nm^2 表面具有约4至5个活泼的酸性或者碱性反应基。这是指二氧化钛表面可以被每 nm^2 表面约4个分子的氨基酸或者聚氨基酸覆盖。根据本发明,以所述单分子层化合物对金属表面的最大覆盖度为基准,优选只有约5%-70%的覆盖度。根据本发明,以所述单分子层化合物对金属表面的最大覆盖度为基准,特别优选10%-50%、尤其约20%的覆盖度。在这种意义上讲,金属表面通过剩余的“游离”羟基而继续保留至少部分羟基化的表面,以便两方面作用结合而提供具有很好骨组织整合性质的植入体。

把分子中含有至少两个基团的化合物或者化合物的混合物以适宜的方法,例如从水溶液或者有机溶剂,或者也可通过喷射纯化合物或者纯化合物混合物,而施加到植入体的羟基化表面,所述基团彼此独立的是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、膦酰基和/或羟基。由此化合物被吸附并且被羟基化表面结合。结合是指不能直接用水冲洗而去除掉的连接。在此连接中,为了产生所需覆盖度,在水或者有机溶液中极低浓度的化合物接触到羟基化金属表面就足够了,所述浓度取决于化合物,范围在 $0.01 \mu\text{mol/l}$ (微摩尔/升)或者更高数量级,例如 $0.01 \mu\text{mol/l}$ 至约 $100 \mu\text{mol/l}$,优选 $0.1 \mu\text{mol/l}$ 至约 $10 \mu\text{mol/l}$,优选约 $1 \mu\text{mol/l}$ 。然而,这些浓度界限不是至关重要的。利用所述化合物所达到的表面覆盖密度特别是由化合物在液体载体中的浓度、接触时间和接触温度以及使用的酸度(pH值)决定。

在这种意义上讲,本发明也涉及生产本发明植入体的方法,通过喷珠、喷砂处理和/或利用等离子体技术使植入体表面粗糙,其特征在于,接着

(i)

用电解或化学侵蚀方法处理已经用机械方法或者通过等离子体技术使得粗糙的表面直至形成羟基化表面,优选无机酸或无机酸类的混合物,优选氢氟酸、盐酸、硫酸、硝酸或者这些酸类的混合物,或者用盐酸、过氧化氢和水按重量计约1:1:5的比例进行侵蚀;以及

(ii)

用上述分子中包含至少两个基团的化合物或这些化合物的混合物至少是部分覆盖该表面。

用所述化合物或用所述化合物混合物对羟基化的金属表面覆盖，
5 可以用化学吸附或化学结合来解释。这是指加上的化合物的反应性基团参与与金属表面存在的羟基的缩合反应，例如按式： $\equiv\text{TiOH} + -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH} \rightarrow \equiv\text{TiOC}(\text{O})\text{CH}_2- + \text{H}_2\text{O}$ 发生反应，其中 $\equiv\text{Ti}-$ 是金属表面的金属离子。两性特征可以归因于取决于包裹表面的电解液酸度值的表面，在表面上，电解液中的酸同氧化物表面带有碱性反应性羟基相互
10 作用，或者电解液的阴离子与氧化物表面的酸性反应性羟基相互作用。表面反应可以解释为共价键的形成、静电效应和/或氢键形成。然而，本发明不受此解释束缚。决定性的事实是，本文所述表面处理保持并改善羟基化表面的生物活性。

因此，为了使分子中含有至少两个基团的所述化合物或者化合物的
15 混合物与金属表面结合，优选通过润湿而将化合物从水溶液或有机溶液中（优选水溶液）加到表面上，或者把纯化合物喷射到表面上。在适当的压力下，任选加热到温度约70℃至120℃。通过UV辐射同样可以促进化合物与表面的结合。另一方法是，取决于化合物的性质，把化合物从含水的酸性或碱性溶液中加入到表面。在这种情况下，溶
20 液优选具有2-4或8-11的酸度（pH值）。随后，在适当的压力下，任选将植入体加热到约70℃至120℃，或者用UV辐射处理植入体。

将本发明的植入体，至少其按本发明覆盖的表面，优选装入气密且液密的封袋中，封袋内没有能够削弱植入体表面生物活性的化合物，即对于植入体表面是惰性的。气密和液密封袋优选是密封的由玻
25 璃、金属、合成聚合物或者其它气密和液密材料或者此类材料联合制成的安瓿。金属优选是薄的金属板形式，对此，聚合材料和金属板，但也可以是玻璃可按本身已知的方式相互联合制成适宜的包装。

优选的是，封袋内部是惰性环境而且充满惰性气体和/或至少部分充有任选地含有添加剂的纯水。按照本发明，可以加入纯水中的、
30 对于改善植入体的贮存而言适宜的添加剂特别是，分子中含有至少两个基团的化合物或者化合物的混合物，所述基团彼此独立是伯氨基、仲氨基、羧基、酰胺基、磷酰基和/或羟基，而且，尤其是与已被用

于覆盖植入体表面相同的化合物或者相同的化合物的混合物。在这种情况下，纯水所含所述化合物或者化合物混合物的浓度为约0.01 $\mu\text{mol/l}$ 至100 $\mu\text{mol/l}$ ，优选约0.1 $\mu\text{mol/l}$ 至10 $\mu\text{mol/l}$ ，优选约1 $\mu\text{mol/l}$ 的浓度。

在本发明的另一方面，优选在浓度至少10 $\mu\text{mol/l}$ （微摩尔每升）的水溶液中使化合物与羟基化了的金属表面接触。

根据本发明，可以加入纯水的其它适宜的添加剂是单价碱金属阳离子，如 Na^+ 或 K^+ ，或者 Na^+ 和 K^+ 的混合物，与合适阴离子以无机盐的形式，如氯化钠、氯化钾、氯酸钠或氯酸钾、硝酸钠或硝酸钾、磷酸钠或磷酸钾或者此类盐的混合物。同样地，也可加入水溶性无机盐形式的二价阳离子。适宜的阳离子特别是氯化物、氯酸盐、硝酸盐或其混合物形式的 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Sr^{+2} 和/或 Mn^{+2} 。适宜的无机阴离子也可是磷酸根和磷酸根阴离子，对此，在所有情况下，也应理解是指一正磷酸根（Monoorthophosphat）阴离子和二正磷酸根阴离子，以及一正磷酸根阴离子和二正磷酸根阴离子，与提到的阳离子结合。

优选的无机阳离子和阴离子是体液中已经存在的那些，特别是在各自的生理浓度和优选4-9的生理酸度范围，优选酸度范围为6-8。优选的阳离子是 Na^+ ， K^+ ， Mg^{+2} 和 Ca^{+2} 。优选的阴离子是 Cl^- 。在所有情况下，所述阳离子和阴离子的总量优选约50 mEq/l至250 mEq/l，优选约100 mEq/l至200 mEq/l，以及优选约150 mEq/l。这里，Eq/l是指（化学式）当量重量，或者Eq/l相当于化学式单位的原子量除以化合价。mEq/l是指每升毫克当量重量。如果封袋含有单独或在与提到的一价阳离子结合状态下的二价阳离子（特别是 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Sr^{+2} 和/或 Mn^{+2} ），那么所含二价阳离子的总量优选为1 mEq/l至20 mEq/l。同样地，上述有机化合物可与所述无机盐混合以溶解的形式存在于纯水中，在这种情况下，对于存在的添加剂所述浓度仍然适用而且通常是足够的。

测定金属体有效表面积的方法本身是已知的。因此，例如，电化学测定方法是已知的并且详细描写在P.W. Atkins, Physical Chemistry, Oxford University Press, 1994一书中。也可以从粗糙度测量得到用混合参量 L_r 的平方表示的有效表面积，即切面-长度比的平方。参数 L_r 在标准化DIN 4762中定义为平面延伸长度与实测距离的比值。然而，后一测定方法的前提是，测定方法的纵向和横向分辨率小于1 μm ，甚至接近于0.1 μm 。

所有这些测定方法的参比面（reference area）是平面抛光金属

表面。粗糙表面的测定值与平的抛光面的测定值相比较，表明粗糙表面比平的抛光面大多少。用骨细胞进行的体外研究和在本发明植入体上进行的体内组织形态学研究表明，当粗糙表面优选至少1.5倍并且优选至少2倍于可比的平抛光面时，本发明植入体的成骨性性能特别高。与平的抛光面相比，粗糙的植入体表面优选至少2-12倍大，并优选约2.5-6倍大。

工业上生产的钛和钛合金表面对于实验室和临床研究而言，通常含有基本上由碳化合物和痕量氮、钙、硫、磷及硅构成的杂质。这些杂质集中在最外层的金属氧化物层上。用分光镜方法如XPS或AES或其它本来已知的分光镜方法测得羟基化的、亲水性植入体表面优选含有至多20原子%碳。

具体实施方式

下列实施例举例说明本发明。

实施例1

A) 制造直径4 mm、长10 mm的传统样式的螺钉式牙齿植入体。用本来已知的方法，通过车削和铣削切削圆柱状的毛坯得到粗制品。然后，按照EP 0 388 575描述的那样，用平均粒度0.25-0.50 mm的颗粒进行喷砂处理而提供具有大的粗糙性的将被插入骨中的表面。然后，在80℃以上的温度，用比例为2:1:1的含水的盐酸/硫酸混合物处理粗糙表面(大的粗糙性)约5分钟，使粗糙植入体表面与可比的抛光面的比值为3.6，在0.15M NaCl水电解质中用伏安法测定(相当于在0.1摩尔Na₂SO₄电解液中用阻抗光谱测定法测定的比值为3.9)。用纯水洗涤如此形成的植入体。

B) 随后，在氮气下，将步骤A)得到的植入体在索格利特萃取器中、在由含有浓度100 μmol/l的化合物(HO)₂(O)P(CH₂)₄-COOH(用本来已知的方法制备)的纯水构成的溶液的酸性溶液中煮沸2小时。在氮气下取出植入体并用纯水洗涤。测定显示，金属表面的覆盖度约30%。接着把植入体

a) 直接密封在充满纯水的玻璃安瓿中，4周后打开并植入；
b) 直接密封在充满纯水的玻璃安瓿中，纯水中含有浓度1 μmol/l的五肽Gly-Arg-Gly-Asp-Ser并用0.2M碳酸氢钠调整pH = 9。4周后打开玻璃安瓿，在等渗盐水中略微冲洗一下，并植入。

c) 完成步骤A)的处理后，在空气中干燥并植入(对比试验)。

把试验a)、b)和c)中得到的植入体植入小猪(minipig)的上颌中。用植入小猪上颌的螺钉的松开转矩测量在骨中的固定情况。得到的结果见表1。

5 表1

	固定* 2周后 (Ncm)	固定* 3周后 (Ncm)	固定* 4周后 (Ncm)
试验a)	30	70	120
试验b)	40	90	130
对比试验 c)	20	60	100

*用单位为Ncm 的松开转矩(均值)表示固定情况。

10 试验a)和b)(本发明植入体)的结果表明,所述整合时间的相应松开转矩显然高于相同的试验c)。这些结果表明更短的整合时间和加速的骨整合。

实施例 2

A)按照实施例1步骤A)描述的方法加工植入体的表面。

15 B)随后,氮气下,将步骤A)得到的植入体在索格利特萃取器中、在由含有浓度 $10\text{ }\mu\text{mol/l}$ 的化合物 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ (用本来已知的方法制备)的纯水构成的溶液的酸性溶液中煮沸2小时。在氮气下取出植入体并用纯水洗涤。测定显示,金属表面的覆盖度约20%。接下来,

d)把植入体直接密封在充满纯水的玻璃安瓿中,4周后打开并植入;

20 e)直接密封在充满纯水的玻璃安瓿中,纯水中含有浓度 $0.1\text{--}1\text{ }\mu\text{mol/l}$ 的五肽 $\text{Asp-Ser-Lys-Arg-Gly}$ 并用 0.2M 碳酸氢钠调 $\text{pH} = 9$ 。4周后打开玻璃安瓿,在等渗盐水中略微冲洗一下,并植入。

f)完成步骤A)的处理后,在空气中干燥并植入(对比试验)。

把试验d)、e)和f)中得到的植入体植入小猪的上颌中。用植入小

猪上颌的螺钉的松开转矩测量在骨中的固定情况。得到的结果几乎与表1给出的值一致。

实施例3

重复实施例1，但是在步骤B)中化合物 $(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ 被五肽
5 Gly-Arg-Gly-Asp-Ser。得到类似于表1中那些值的结果。

实施例4

重复实施例2，但是用环状五肽 Asp-Ser-Lys-Arg-Gly 替代步骤B) 的化合物 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 。得到类似于表1中那些值的结果。

10 实施例5

重复实施例1至4 [在所有情况下的步骤A)和B)]，但是，制造粗糙植入体表面与可比的磨光面比值为1.9 (在0.1M的 Na_2SO_4 电解液中用阻抗光谱测定法)的植入体。为此目的，仅仅用机械方法通过车削切割植入体表面，接着按照实施例1中指示的方法进行侵蚀。用纯水洗
15 涂如此得到的植入体。随后，把植入体

g) 直接密封在充满纯水的玻璃安瓿中，纯水中含有浓度0.1-1 $\mu\text{mol/l}$ 的五肽Gly-Arg-Gly-Asp-Ser并用0.2M碳酸氢钠调整 $\text{pH} = 9$ 。4周后打开玻璃安瓿，在等渗盐水中略微冲洗一下，并植入。

h) 在大气中干燥并植入(对比试验)。

20 把试验g)和h)中得到的植入体植入小猪的上颌中。用植入小猪上颌的螺钉的松开转矩测量在骨中固定的情况。得到的结果见表2。

表2

	固定* 2周后 (Ncm)	固定* 3周后 (Ncm)	固定* 4周后 (Ncm)
试验g)	25	45	70
对比试验h)	15	30	60

*用单位为Ncm的松开转矩(均值)表示固定情况。

试验g)(本发明植入体)的结果表明,所述整合时间的相应松开转矩显然高于试验h)。如果假定至少35 Ncm的松开转矩被认为对于构建超结构的口腔外科来说是绝对必要的话,那么本发明植入体最迟3周后达到该值。

5 实施例6

进行类似于实施例1和2的试验,每种情况下用甘氨酸(分子量
[MW] : 75.07)、丝氨酸(MW:105.09)、lys.lys.arg (MW : 466.58)、
氨基水杨酸、乙二胺和乳酸替换化合物(HO)₂(O)P(CH₂)₄COOH(实施例1)
和HOCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₂C(O)NHOH(实施例2)。在这些情况下,得到类
10 似于表1所示的结果。