



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104434539 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

---

(21) 申请号 201410566363. 1 *A61K 6/02*(2006. 01)  
(22) 申请日 2014. 09. 12 *A61L 27/50*(2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61L 27/06*(2006. 01)  
PR2013A000068 2013. 09. 13 IT *A61L 27/04*(2006. 01)  
(71) 申请人 克里斯蒂亚诺·乌戈·奇兰尼 *A61L 27/02*(2006. 01)  
地址 意大利摩德纳 *G23C 22/07*(2006. 01)  
申请人 卡洛·博罗兹诺 富里奥·鲁杰里  
(72) 发明人 克里斯蒂亚诺·乌戈·奇兰尼  
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038  
代理人 陈季壮  
(51) Int. Cl.  
*A61K 6/04*(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

---

(54) 发明名称

可植入人或动物体内的装置的表层的制备方法

(57) 摘要

本发明的目的是一种由钛或钛合金、锆、氧化锆、氧化铝、或氧化锆 / 氧化铝化合物、医用不锈钢以及医用钴基超合金制成的装置的表层制备方法 ; 所述装置可植入人或动物体内, 并与由相同材料制成的体外部分相连接, 特别是用于牙科和矫正外科移植物。该可植入装置因而做如下处理 : 将所述装置的至少一部分表层暴露于包含氢氟酸、磷酸、至少一种表面活性剂物质和水的溶液, 暴露须持续一段时间并满足一定条件以使植入物的表层达到预期的表层粗糙度和自产生表层二氧化钛的生成, 保持装置的结构完整性, 且将装置尺寸的变化控制在百分之一以内。经过处理的装置表层用软化水清洗和超声波处理以防止金属病现象的发生。与植入到骨中的装置互补的骨的其他部分附着了小于 20 纳米的矿物微量元素的纳米颗粒及特别是 99. 9% 纯度的银, 这种银有自洁功能并可在不使用粘合剂的情况下附着于经上述方法处理过的表层。

1. 用于牙科或矫形外科的植入物表层的制备方法,该植入物由钛或钛合金、锆、氧化锆、氧化铝、或氧化锆 / 氧化铝化合物、医用不锈钢以及医用钴基超合金制成;该方法赋予所述植入物的表层纳米级粗糙度以促进植入之后的骨组织生长;该方法的特征在于,上述植入物的至少一部分表层暴露在一种溶液中,该溶液包含:

- a. 氢氟酸;
- b. 磷酸;
- c. 至少一种表面活性剂物质;
- d. 水;

所述暴露持续一段时间并在一定条件下,以足以使植入物表面具有所需的表面粗糙度,并保持牙科或矫形外科植入物的结构完整性。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,在上述溶液中暴露后,将所述的经处理的表层浸入蒸馏水并在所述植入物浸入后继而应用超声波;超声波频率范围为 22 至 35 千赫并且应用的时长为 5 至 10 分钟。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,重复操作超声波几次,每次超声波应用之后用流水冲洗植入物。

4. 如权利要求 1 和 2 任一项所述的方法,其特征在于,在至少包含水和碳酸氢钠的溶液中冲洗完成后进行干燥。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,在所述的溶液中进行所述的暴露之前,至少将要经处理的表层浸入蒸馏水,并对浸入后的所述植入物应用超声波;所述超声波频率范围为 22 至 35 千赫。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,溶液中的所述磷酸所占的百分比在 5 至 10% 之间。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,溶液中的所述氢氟酸所占的百分比在 1 至 7% 之间。

8. 如权利要求 1 至 4 任一项所述的方法,其特征在于,在干燥步骤结束时,将至少一部分植入物浸入纯度 99% 的胶体银溶液中,区间在 1000 至 10000PPM 之间,以小于 20 纳米的纳米颗粒形式,浸入时间少于 30 秒。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于,在低于 100℃ 的温度下对浸入的植入物干燥。

10. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于,至少一部分植入物在所述溶液中浸入 2 至 10 分钟。

## 可植入人或动物体内的装置的表层的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及牙科和矫形外科植入领域,特别是用于人或动物体内的牙科和 / 或矫形外科装置的表层的制备方法。

[0002] 植入物由钛或钛合金、锆、氧化锆、氧化铝、氧化锆 / 氧化铝化合物、医用不锈钢以及医用钴基超合金制成。

[0003] 这样,由于它具有生物相容性及特别的硬度,可以用最优的方式替代缺失部分,例如牙齿。

[0004] 一旦被植入骨骼中,起根基作用的固定植入物的装置部分和骨骼融为一体,要能够成为一体,在骨骼和牙科植入物表层之间形成一种直接连接,不仅是功能水平,而且是结构水平。

[0005] 确实,良好的骨结合是牙科和矫形外科植入成功的基础。

### 背景技术

[0006] 如上所述,通过手术将装置成功植入活体骨骼主要依赖于在接触的表层,即假体和宿主骨骼之间获得并保持持久的结合。

[0007] 众所周知,由钛或钛合金、锆、氧化锆、氧化铝、或氧化锆 / 氧化铝化合物、医用不锈钢以及医用钴基超合金制成的植入物的骨结合也依赖于成骨细胞在矫形外科植入物的表层的植入,即扩散。

[0008] 另外,研究表明,相对于平滑表面,这些细胞更容易附着于粗糙或多孔的表面。

[0009] 一些现有技术的实施例描述于文件 US7901462、US20040167632、US5571188、US5876453、US6969474、US7501073、US8221499、US8221639、US8251700。

[0010] 上述文件提供了可植入的装置的表层制备方法,以用酸,一般为氢氟酸,侵蚀的方式来产生多孔的纳米级表层并便于上述的移植物植入。

[0011] US20040167632 通过如下方式用以获得一种纳米粗糙度级别的表层(以利于植入后的骨组织生长):

[0012] - 所述的金属植入物的表层的至少一部分暴露在一种溶液下,所述溶液包含

[0013] - 至少一种氟化物盐,

[0014] - 至少一种酸,(选自盐酸、硝酸、硫酸、乙酸、乳酸、高氯酸、草酸、酒石酸、磷酸及它们的混合物组成的组)和

[0015] - 水。

[0016] 暴露持续一段时间并在一定条件下,以足以使植入物具有微米或纳米级的表面粗糙度和二氧化钛的新生,以利于骨结合并保持可植入的装置的结构完整性。

[0017] 接下来,清洁暴露在侵蚀溶液下的至少表层处理部分和金属部件。

[0018] 然后进行可植入装置的干燥。

[0019] 除了上述溶液,该方法也可以使用硫酸盐。

[0020] 上述方法及现有技术普遍存在的问题基于两个方面:

[0021] - 第一方面涉及所获得的最优表面。表面粗糙度的改进与可控以及表层二氧化钛的生成的改善是非常必要的；

[0022] - 第二方面涉及处理过程结束时完善的清洁程序。仅有多孔的表面是不够的，完全清洁以及没有金属残留也是非常必要的。

### 发明内容

[0023] 本发明的第一个目的是公开了一种在刚性应用程序下，使用酸与表面活性剂的特定而精确比例的混合物获得的用于牙科或矫形外科的可植入装置表层制备的改进方法。按此方式，可得到能植入人体或动物骨骼的装置，其具有纳米级的表面粗糙度和自产生的表面氧化物包衣，以促进骨组织的接纳和生长或对合情况，以保持装置的结构完整性。

[0024] 本发明的第二个目的是在所述并要求保护的处理结束时获得完全清洁的表层。

[0025] 其优点很明晰：

[0026] - 一旦植入宿主骨骼，完善的表层制备有利于骨组织植入牙科或矫形外科用的植入物植入；

[0027] - 完善的表层清洁防止了不良金属成分或操作残留物暴露于骨结构或相邻组织，以及防止非粘合金属的释放现象；另外

[0028] - 完善的表层清洁确保了对可能的包衣步骤提供改善的操作条件，同样确保了抗菌和抗微生物物质的妥善加入；

[0029] - 可将由此获得的表层或至少一部分表层浸入抗微生物和 / 或抗菌物质中，例如纯度 99% 的胶体银；覆盖层附着于经处理的表层，不需要粘合剂，就确保了所述的性质。

[0030] 所述目的和优点均通过牙科或矫形外科可植入装置的表层制备方法实现，本发明主题的特征将在下面报告的权利要求中呈现。

[0031] 该特征和其他特征将更为清楚地描述在接下来的几个实施方式中。

### 具体实施方式

[0032] 本方法提供操作一种用于医疗或矫形外科的装置，该装置可植入人或动物骨骼，例如，但不限于，牙科或矫形外科假体。

[0033] 本方法适用于由钛或钛合金、锆、氧化锆、氧化铝、或氧化锆 / 氧化铝化合物、医用不锈钢以及医用钴基超合金制成的植入物。

[0034] 本方法适用于可能已经经过前期处理如喷砂的、用于医疗或矫形外科的植入物。

[0035] 根据一项实施方案，本方法要求将用于医疗或矫形外科的植入物的至少一部分浸入一种溶液，该溶液包含：

[0036] a. 氢氟酸；

[0037] b. 磷酸；

[0038] c. 至少一种表面活性剂物质；

[0039] d. 水。

[0040] 暴露持续一段时间并在一定条件下，以使植入物的表层具有预期的表面粗糙度，并促进自产生的表面氧化物的生成，同时保持装置的结构完整性。

[0041] 溶液中的上述两种酸的存在能促进表层的粗糙度达到合适的水平并促使自产生

表层氧化物的生成（如由钛制成的植入物情况下的二氧化钛），同时，表面活性剂的存在则改善了润湿性并促进溶液中其他物质的混合。

[0042] 至少一部分植入物在上述溶液中浸入 2 至 10 分钟的时间。

[0043] 根据一种实施方案，本方法另外要求超声波清洗的应用，这是处理的一项基本部分。

[0044] 至少要于上述水 - 酸 - 表面活性剂溶液中浸渍结束的时候使用超声波。

[0045] 在此情形，暴露后，在所述溶液中进行如下步骤：

[0046] - 将至少一部分经处理的表层浸入蒸馏水；

[0047] - 对经上述浸入处理后的植入物应用超声波，超声波频率范围是 22 至 35 千赫，并且超声波的使用时间在 5 至 10 分钟之间。

[0048] 重复几次上述超声波应用，每次应用结束后用流水冲洗植入物。

[0049] 用蒸馏的软化水冲洗能去除在装置表层没有很好地附着的二氧化钛和其他金属，防止金属病现象的发生。

[0050] 根据进一步的实施方案，本方法要求在至少包含水和碳酸氢钠的溶液中完成冲洗。

[0051] 这之后是后续的干燥程序。

[0052] 根据进一步的实施方案，为了去除尤其是在可植入装置中适于联接其他额外的骨用装置（例如用于牙科假体的固定座）的螺纹状（中空）内部部件中产生的操作残渣或附着的尘土，本方法要求甚至在已经描述过的于酸 - 水 - 表面活性剂溶液中浸入过程之前进行超声波清洁。

[0053] 特别地，要求至少要对在蒸馏水中处理的表层进行浸入和对所述浸渍过的植入物进行超声波应用；所述的超声波频率范围在 22 至 35 千赫。

[0054] 根据进一步的实施方案，在干燥过程结束后，将至少一部分植入物浸入纯度 99.9% 的胶质银溶液中，以 1000 至 10000PPM 的范围，以小于 20 纳米的纳米颗粒形式；浸入持续少于 30 秒。

[0055] 然后将经浸入处理的植入物在低于 100°C 的温度下干燥。

[0056] 至少一部分植入物在上述溶液中浸渍，历时 2 至 10 分钟。

[0057] 根据一种变通的实施方案，银沉积可通过真空沉积方法 / 植入物（物理气相沉积）实现。

[0058] 方法实施例

[0059] 取由钛或钛合金、锆、氧化锆、氧化铝、氧化锆 / 氧化铝化合物、医用不锈钢以及医用钴基超合金制成的牙科或矫形外科用装置，所述装置可利用前述系统例如喷砂等处理或不处理。

[0060] 将植入物在蒸馏水中清洗，之后将其置于 Pyrex 容器和超声波槽中，该超声波槽能发射 22 至 35 千赫频率的超声波。

[0061] 然后用流动的水冲洗。

[0062] 在 Pyrex 容器中引入包含氢氟酸、磷酸、至少一种表面活性剂和水的溶液的溶液。

[0063] 磷酸浓度为 5-10%，氢氟酸浓度为 1-7%。

[0064] 将植入物放入溶液，随后使它们相互作用 2 至 10 分钟。

- [0065] 移出植入物并用流动的水冲洗。
- [0066] 在 Pyrex 容器中注入蒸馏软化水,并至少将先前经处理过的那部分浸入溶液。
- [0067] 施加 22-35 千赫的超声波 5 至 10 分钟。
- [0068] 操作重复几次,每次操作都冲洗。
- [0069] 最后用碳酸氢钠和水的溶液冲洗。
- [0070] 放在经消毒的瓷盘上干燥。
- [0071] 将经处理的植入物可能受到侵袭的部分浸入具有自洁性的纯度 99.9% 的胶质银溶液中,以百分比为 1000 至 10000PPM 的范围。浸渍持续几秒,优选在 30 秒内。
- [0072] 萃取并在最高 100°C 的温度下干燥。
- [0073] 分析和结果
- [0074] 按照 UNI EN ISO 10993-5 :2009 和 ISO 10993-12 :2012 所进行的实验方法的目的是根据上面所记述的过程实施例中经处理的植入物。
- [0075] 实验方法说明如下:使细胞在培养板上生长到基本形成融合的单层。每个样本需要制备 3 个细胞培养板。另外,制备 3 个培养板以用作阴性对照,3 个用作阳性对照,3 个用作提取液对照。在需用样本处理的培养板上,吸出培养基并用样本提取液代替。在用提取物孵育 24 和 48 小时后,用显微镜检查细胞培养情况,并对可能存在的由样本提取液引起的细胞毒性影响进行评价。
- [0076] 获得如下结果:在孵育 24 和 48 小时后,对细胞进行显微镜检查,和指示的正常形态相比,定性评估未发现显著差异。