



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104661615 B

(45)授权公告日 2018.09.21

(21)申请号 201380050396.4

(22)申请日 2013.09.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104661615 A

(43)申请公布日 2015.05.27

(30)优先权数据

12006714.5 2012.09.26 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.03.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/002853 2013.09.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/048555 EN 2014.04.03

(73)专利权人 斯特劳曼控股公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S.伯纳 H.比伊里

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄登高 黄希贵

(51)Int.Cl.

A61C 8/00(2006.01)

(56)对比文件

JP 200899953 A,2008.05.01,

EP 0404123 A2,1990.12.27,

CN 102000359 A,2011.04.06,

US 5071434 ,1991.12.10,

CN 102223904 A,2011.10.19,

CN 1775309 A,2006.05.24,

WO 0240073 A1,2002.05.23,

CN 1557277 A,2004.12.29,

WO 2011098269 A1,2011.08.18,

审查员 李伟超

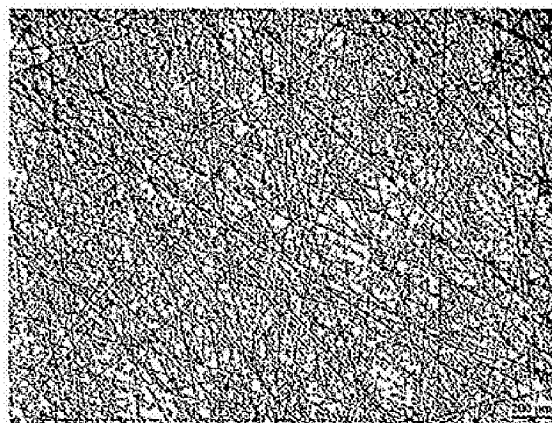
权利要求书2页 说明书12页 附图2页

(54)发明名称

包含覆盖有单分子磷酸盐层的陶瓷主体的牙科植入物或基牙

(57)摘要

本发明涉及一种包含具有表面的陶瓷主体的牙科植入物或基牙,所述陶瓷主体包含氧化锆作为主要成分。陶瓷主体的至少第一表面积覆盖有厚度小于1.0 nm的至少基本上单分子磷酸盐层。所述磷酸盐层含有选自正磷酸盐、多磷酸盐、环磷酸盐和它们的混合物的磷酸盐。此外,公开了其中所述牙科植入物或基牙在所述容器内储存的包含气体密封容器和液体密封容器的试剂盒以及用于制备所述牙科植入物或基牙的方法。



1. 包含具有表面的陶瓷主体的牙科植入物或基牙,所述陶瓷主体包含氧化锆作为主要成分,其中陶瓷主体的至少第一表面积覆盖有厚度小于1.0 nm的至少基本上单分子磷酸盐层,其中所述至少基本上单分子磷酸盐层指的是厚度为0.7-1.3个磷酸盐分子,且其中所述磷酸盐层含有选自正磷酸盐、多磷酸盐和环磷酸盐中的任一种磷酸盐,或者正磷酸盐、多磷酸盐和环磷酸盐的任意混合物。

2. 根据权利要求1所述的牙科植入物或基牙,其中所述陶瓷主体覆盖有单分子磷酸盐层。

3. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物或基牙,其中所述磷酸盐层的厚度为0.5 nm。

4. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物或基牙,其中所述磷酸盐选自正磷酸盐、二磷酸盐、三磷酸盐和三偏磷酸盐中的任一种,或者正磷酸盐、二磷酸盐、三磷酸盐和三偏磷酸盐的任意混合物。

5. 根据权利要求4所述的牙科植入物或基牙,其中所述磷酸盐是正磷酸盐。

6. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物,其中所述牙科植入物包含骨接触表面积以及任选的软组织接触表面积,并且其中至少骨接触表面积覆盖有磷酸盐层。

7. 根据权利要求6所述的牙科植入物,其中所述软组织接触表面积也覆盖有磷酸盐层。

8. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物,其中所述牙科植入物包含锚定部分和安装部分,所述锚定部分用于在颌骨中锚定牙科植入物和所述安装部分用于连接上面的结构,并且至少所述锚定部分覆盖有磷酸盐层。

9. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物或基牙,其中所述陶瓷主体的整个表面覆盖有磷酸盐层。

10. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物或基牙,其中所述陶瓷主体由稳定的氧化锆制成。

11. 根据权利要求10所述的牙科植入物或基牙,其中所述陶瓷主体由三氧化二钇-稳定的氧化锆、二氧化铈-稳定的氧化锆、氧化镁稳定的氧化锆或氧化铝-稳定的氧化锆制成。

12. 根据权利要求11所述的牙科植入物或基牙,其中所述陶瓷主体由三氧化二钇-稳定的氧化锆制成。

13. 根据权利要求1或2所述的牙科植入物或基牙,其中所述牙科植入物或基牙在任选含有一种或多种添加剂的水中储存。

14. 根据权利要求13所述的牙科植入物或基牙,其中所述牙科植入物或基牙在含水磷酸盐溶液中储存。

15. 根据权利要求14所述的牙科植入物或基牙,其中所述牙科植入物或基牙在含水磷酸盐缓冲溶液中储存。

16. 试剂盒,所述试剂盒包含气体和液体密封容器和根据权利要求1-15中任一项所述的牙科植入物或权利要求1-5或9-15中任一项所述的基牙,其中所述牙科植入物或基牙在容器中储存。

17. 根据权利要求16所述的试剂盒,其中所述容器的至少一部分其余体积填充有水和/或惰性气体。

18. 根据权利要求17所述的试剂盒,其中所述容器的至少一部分其余体积填充有含水磷酸盐缓冲溶液。

19. 用于制备根据权利要求1-15中任一项所述的牙科植入物或权利要求1-5或9-15中任一项的基牙的方法,其中所述牙科植入物或基牙的陶瓷主体用含水磷酸盐缓冲溶液处理,随后用水或不含磷酸盐的含水溶液漂洗。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中在漂洗之前或之后,所述牙科植入物或基牙进一步经历热处理。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中在漂洗之前或之后,所述牙科植入物或基牙进一步经历水热处理。

22. 根据权利要求19或21所述的方法,其中在用含水磷酸盐缓冲溶液处理之前,使所述陶瓷主体的表面变粗糙和/或使得亲水。

包含覆盖有单分子磷酸盐层的陶瓷主体的牙科植入物或基牙

[0001] 本发明涉及一种包含陶瓷主体的牙科植入物或基牙(abutment)、包含容器和牙科植入物或基牙的试剂盒以及用于制备所述牙科植入物或基牙的方法。

[0002] 植入物(例如牙科植入物)为本领域公知的。它们通常由生物相容并且另外具有低弹性模量和高强度的材料组成。

[0003] 除了其生物相容性及其机械性质以外,植入物的骨整合性质通常是很重要的。术语“骨整合”指定在活的骨与携带载荷的植入物的表面之间直接的结构和功能连接。良好的骨整合意味着通过将植入物拧入骨中达到初级稳定性之后,植入物在短的治愈时间内安全地骨化,使得在植入物和骨之间得到永久结合。

[0004] 目前使用的牙科植入物和基牙通常由金属(例如,钛)或陶瓷(例如,基于氧化锆的陶瓷)组成,由于这些材料的生物相容性和有利的机械性质。

[0005] 与通常暗色的金属植入物相反,陶瓷材料具有颜色可与天然牙齿的颜色密切匹配的优点。因此已进行努力来提供牙科植入物,特别是基牙,其中至少在放置在患者的颌中后可见的那些部分由陶瓷材料制成。

[0006] 为了实现植入物的优化的骨整合,已开发若干表面处理:

[0007] EP 1 450 722涉及一种由氧化锆陶瓷制成的牙科植入物,在磨料喷砂后,使用磷酸、硫酸、盐酸或它们的混合物对其进行处理。

[0008] EP 1 982 670公开了一种用于提供具有表面粗糙度的植入物的方法,即通过喷沙、研磨和/或注塑技术,接着使用氢氟酸溶液蚀刻。

[0009] 作为以上减去方法(Subtractive process)的备选,还公知提供具有合适的涂层的植入物表面,以改进其骨整合性质。这样的涂层包括,例如,金属或陶瓷涂层、羟磷灰石涂层或包含生物活性因子(例如骨生长增强因子或骨形态发生蛋白质)的涂层。

[0010] US 2003/0157349涉及一种包括金属或氧化物陶瓷基底和基底表面上的金属氧化物层的骨传导生物材料,其在一部分氧化物层上至少含有包含磷酸二氢盐、氢氧化钛、氢氧化锆、氢氧化铌、氢氧化钽或氢氧化硅的涂层。通过在磷酸盐缓冲液或类似的溶液中浸泡基底,和在100℃或更高的温度和0.1 MPa或更高的压力下使其经历水热处理,形成所述涂层。在这样得到的表面中,已施用的化学物类通常在约0.1-0.8 μm的深度范围发现。

[0011] 当提供具有这样的涂层的陶瓷主体时,重要的是不会由于涂层而失去陶瓷材料的良好性质。另外,一旦在人体中植入,施用的涂层材料必须不具有任何不期望的副作用。出于该原因,在过去已选择薄的基于磷的涂层。

[0012] US 2006/0194008公开了由具有多个表面功能性的钛制成的装置,其已提供有基于磷的涂层。该涂层具有多个与可植入基底的氧化物表面共价结合的磷酸盐部分、多个磷酸盐部分或二者。根据一个优选的实施方案,这些基于磷的涂层的厚度小于约10 nm。

[0013] 根据US 2006/0194008的一个实施方案,在小于3的pH下,装置表面用磷酸处理。由于这些相当苛刻的条件,装置的钛表面部分溶解,并且形成三维磷酸钛复合物。由于在这些条件下陶瓷表面为惰性的,不可能向陶瓷表面施用类似的涂层。此外,通过施用磷酸钛复合物,显著改变装置的表面结构。

[0014] US 4,962,073涉及包含金属氧化物/氢氧化物的经表面处理的多孔陶瓷膜。与膜的金属氧化物/氢氧化物表面化学结合的是一种或多种磷酸酯的单分子层。

[0015] 另外,WO 02/40073公开了骨内植入物,其表面已用至少一种携带至少一个磷酸基的有机化合物或其盐处理。假定这些磷酸酯与植入物的表面形成共价结合。

[0016] US 2010/0131062涉及一种在植入物的表面上施用结晶纳米颗粒的方法,以在其表面上产生具有结晶纳米颗粒层的植入物。对于植入物,发现磷酸钙和羟磷灰石纳米颗粒为合适的。然而,所述纳米颗粒在表面上形成结晶层,其可在机械应力下剥离。

[0017] 对于牙科植入物的良好整合,不仅重要的是与骨形成强结合(即,良好的骨整合),而且植入物对软组织不具有不利的作用。关于这一点,还已发现在放置牙科植入物之后,植入物或基牙的软组织整合对整体治愈起到决定性作用。

[0018] 结果是,牙科植入物和基牙还已经历各种表面处理,以改进软组织整合。例如,已发现变粗糙的、羟基化的和亲水的表面对软组织整合具有积极效果(参见例如,EP 1 825 828、EP 1 825 829或EP 1 825 830)。

[0019] 本发明的问题是提供一种由陶瓷制成的牙科植入物或基牙,其特征为特别良好的整合。

[0020] 通过以下方案解决该问题: 1. 包含具有表面的陶瓷主体的牙科植入物或基牙,所述陶瓷主体包含氧化锆作为主要成分,其中陶瓷主体的至少第一表面积覆盖有厚度小于1.0 nm的至少基本上单分子磷酸盐层,其中所述磷酸盐层含有选自正磷酸盐、多磷酸盐和环磷酸盐的磷酸盐,并且所述磷酸盐可以是正磷酸盐、多磷酸盐和环磷酸盐的任意混合物。2. 试剂盒,所述试剂盒包含气体密封容器和液体密封容器和上述的牙科植入物或基牙,其中所述牙科植入物或基牙在容器中储存。3. 用于制备上述牙科植入物或基牙的方法,其中所述牙科植入物或基牙的陶瓷主体用含水磷酸盐缓冲溶液处理,随后用水或不含磷酸盐的含水溶液漂洗。优选的实施方案为从属权利要求的主题。

[0021] 本发明的特征为包含具有表面的陶瓷主体的牙科植入物或基牙。所述陶瓷主体包含氧化锆(即,锆氧化物)作为主要成分。所述牙科植入物或基牙的特征在于陶瓷主体的至少第一表面积覆盖有厚度小于1.0 nm的至少基本上单分子磷酸盐层。因此,陶瓷主体的至少一部分表面积覆盖有相对薄的磷酸盐层。磷酸盐层含有至少一种选自正磷酸盐、多磷酸盐、环磷酸盐和它们的混合物的磷酸盐。因此,本发明涉及一种具有基于氧化锆的陶瓷主体的牙科植入物或基牙,其表面至少部分覆盖有厚度小于1.0 nm的至少基本上单分子磷酸盐层。

[0022] 在本申请中从始至终使用的“牙科植入物”为在牙科领域使用的植入物,用于置换一个或多个牙齿或牙齿的至少一部分。总的来说,牙科植入物包含至少锚定部分和安装部分,所述锚定部分用于在颌骨中锚定植入物和所述安装部分用于连接基牙、牙冠或类似部件。本发明的牙科植入物不局限于任何具体的形状,并且可特别是单一部分或两一部分的植入物,如本领域通常已知的。

[0023] 在本申请中从始至终使用的“基牙”为用于牙科植入物的单独安装部分,其旨在与牙科植入物和牙冠连接。同样,本发明的基牙不局限于任何具体的形状。

[0024] 本发明的牙科植入物或基牙的陶瓷主体包含氧化锆作为主要成分。因此,陶瓷主体由基于氧化锆的材料制成。氧化锆显示与其它牙科材料没有相互作用,并且为电中性的。

因为友好的牙龈反应并且由于牙斑似乎较少与该材料连接的事实,其还具有低炎症风险。此外,氧化锆具有浅颜色,因此可密切适应天然牙齿颜色。另外,本发明的陶瓷主体为高度抗性、生物相容的,并且可加工成为期望的形状用于牙科植入物或基牙。

[0025] 在本申请中从始至终使用的“至少基本上单分子层”为覆盖陶瓷主体表面的材料薄层,层的厚度不大于约一个分子。例如,这样的磷酸盐层的厚度可为约0.7-约1.3个磷酸盐分子。因此,在平面方向,磷酸盐层可具有任何尺寸,但是在正交方向局限于约一个分子。此外,磷酸盐层可为均匀或不规则的,并且在侧向还可具有小的缝隙。因此,磷酸盐分子不必然在陶瓷表面上占据每一个单一吸附部位。为了使植入物或基牙表面亲水,认为在陶瓷主体的表面上仅约10%的吸附部位需要被占据,与 3×3 超点阵可比。然而,优选在陶瓷表面上磷酸盐分子的更致密的排列。

[0026] 优选,本发明的牙科植入物或基牙包含覆盖有单分子磷酸盐层的陶瓷主体。在该情况下,在测量精度内,磷酸盐层具有一个磷酸盐分子的厚度。

[0027] 在本申请中从始至终使用的“磷酸盐”为不包含任何有机取代基的磷酸基团。特别是,本发明的磷酸盐不包括磷酸酯或磷酸酯。

[0028] 意想不到地,已发现具有这样的薄磷酸盐层的陶瓷牙科植入物或基牙具有格外良好的骨整合性质。这可至少部分由以下发现解释:陶瓷主体表面的亲水性通过磷酸盐覆盖而提高,由于良好的亲水性通常同时具有良好的骨整合。

[0029] 此外,认为在表面上的磷酸盐导致与周围骨组织有益的相互作用,从而进一步改进在骨和植入物表面之间形成结合。另外,与US 4,962,073的磷酸酯形成对比,例如,在本发明的覆盖层中的磷酸盐直接可用于掺入到新形成的骨中,而磷酸酯需要事先水解。

[0030] 另外,已发现周围软组织和植入物/基牙之间的相互作用是有益的,可能是由于在陶瓷表面上的磷酸盐层。

[0031] 由于所述层薄,认为周围骨或软组织能与磷酸基团和陶瓷材料二者相互作用,导致在陶瓷主体和骨/软组织之间特别良好的连接。此外,本发明的涂层不易于剥离,这是较厚涂层公知的问题。另外,即使涂层在患者的身体中降解,在植入物或基牙和周围骨/软组织之间基本上不存在缝隙,使得总是能保证稳定性。

[0032] 作为其它优点,本发明的薄磷酸盐层不改变下面的陶瓷表面的外形。因此,在陶瓷主体已提供有专门的表面结构(例如光滑的或变粗糙的表面)的情况下,当施用磷酸盐层后将保持该结构。

[0033] 另外,已发现本发明的牙科植入物或基牙在软组织中非常好地整合,从而在植入后进一步增强良好的治愈性质。

[0034] 通过表面的X-射线光电子光谱学(XPS)分析,已显示陶瓷材料通过薄磷酸盐涂层可见。对于要求保护的基于氧化锆的陶瓷,已发现仍检测到约20(原子)%锆。因此,最外表面层仍受到陶瓷材料的影响,其对周围组织的连接具有积极效果。

[0035] 此外,在陶瓷表面和其上的磷酸盐层之间存在强结合,使得在运输或储存期间磷酸盐层不分层。因此,本发明的陶瓷主体也非常稳定。

[0036] 在较早的现有技术中,已讨论相当厚的磷酸盐涂层。这些磷酸盐涂层通常有几微米厚,这比本发明的单分子磷酸盐层多几个数量级。先前已知的厚磷酸盐涂层具有若干缺点:磷酸盐层和陶瓷表面之间的连接不是非常强,因此在运输或储存期间磷酸盐涂层可能

剥离。另外,这些磷酸盐涂层的厚度不均匀。

[0037] 此外,当在骨中插入陶瓷主体时,高磷酸盐浓度可导致刺激周围(软)组织,从而甚至引起炎症。因此,周围区域中的生理条件受到严重干扰,这可削弱骨整合并且最终导致植入物丧失。

[0038] 此外,厚的磷酸盐涂层还显著改变陶瓷主体的表面形态,而本发明的非常薄的层基本上保持表面形态(参见图1a-c和2a-c)。

[0039] 与本发明形成对比,在钛表面上和在非常低的pH下形成US 2006/0194008的基于磷的涂层。通过所描述的程序,表面部分腐蚀并且形成磷酸钛复合物。

[0040] 另一方面,US 4,962,073和WO 02/40073公开了仅具有携带有机取代基(即,分别为磷酸酯和膦酸酯)的磷酸盐的涂层。

[0041] 并且US 2010/0131062的结晶纳米颗粒层的厚度为2 nm-500 nm。

[0042] 因此,US 2006/0194008、US 4,962,073、WO 02/40073和US 2010/0131062的涂层不能与本发明的那些可比,并且不提供期望的改进的整合性质。

[0043] 在本发明的一个优选的实施方案中,单分子磷酸盐层的厚度为约0.5 nm。已发现在这种情况下牙科植入物或基牙的骨整合特别良好。此外,该至少基本上单分子层与植入物或基牙表面的结合特别强。另外,至少基本上单分子磷酸盐层能形成从氧化锆表面到周围骨的优化的过渡。

[0044] 根据一个优选的实施方案,磷酸盐选自正磷酸盐、二磷酸盐、三磷酸盐、三偏磷酸盐和它们的混合物。特别优选使用正磷酸盐。如以上提及的,所有这些磷酸盐不具有任何有机取代基,即,它们通过简单去质子化直接衍生自相关的磷酸。正磷酸盐(PO_4^{3-})例如为衍生自正磷酸(H_3PO_4)的磷酸盐。

[0045] 总的来说,植入物具有骨接触区域和/或软组织接触区域。骨接触区域为植入物表面的那部分,其旨在在植入后与骨(对于牙科植入物:颌骨)接触;软组织接触区域为植入物表面的那部分,其旨在在植入后与软组织接触。在现代牙科植入物中,至少一部分骨接触区域通常提供有线(thread),而软组织接触区域通常没有线。骨接触区域和/或软组织接触区域可为变粗糙的或光滑的,其中骨接触区域优选为变粗糙的,而软组织接触区域优选为光滑的。另外,在骨接触区域和软组织接触区域之间可存在过渡区域,其可具有接触区域的相同的特性,或者在骨接触区域和软组织接触区域不同的情况下,过渡区域可形成从一种状态到另一种状态的过渡,或者一个特性相应于骨接触区域,而另一个特性相应于软组织接触区域。

[0046] 取决于牙科植入物的类型,其包含骨接触区域和软组织接触区域二者或仅包含骨接触区域。在任一种情况下,优选至少陶瓷主体的骨接触区域覆盖有薄磷酸盐层。从而,实现优化的骨整合。

[0047] 根据一个优选的实施方案,牙科植入物的骨和软组织接触区域二者覆盖有磷酸盐层。意想不到地发现,由于根据本发明实现的改进的亲水性,不仅在骨/植入物界面上可得到积极效果。而且,已发现改进植入物的软组织接触区域与软组织的接触,但是假定该改进潜在的机理与骨整合潜在的那些机理不同。

[0048] 牙科植入物系统通常包含锚定部分和安装部分,所述锚定部分用于在颌骨中锚定牙科植入物和所述安装部分用于连接上面的结构,例如牙冠。根据一个优选的实施方案,至

少锚定部分的表面覆盖有磷酸盐层。更优选,锚定部分和安装部分二者的表面覆盖有磷酸盐层。

[0049] 特别优选陶瓷主体的整个表面覆盖有磷酸盐层。这允许均匀处理牙科植入物或基牙的整个表面。

[0050] 在一个优选的实施方案中,陶瓷主体由稳定的氧化锆制成。更优选,陶瓷主体由三氧化二钇-稳定的氧化锆、二氧化铈-稳定的氧化锆、氧化镁稳定的氧化锆或氧化铝-稳定的氧化锆(ATZ)制成。然而,包含氧化锆的另外的其它陶瓷材料是可能的,例如氧化锆-稳定的氧化铝,或包含多于一种稳定剂的基于氧化锆的材料。

[0051] 根据最优选的实施方案,本发明的牙科植入物或基牙的陶瓷主体由三氧化二钇-稳定的氧化锆制成。总的来说,三氧化二钇-稳定的氧化锆为正方晶相(tetragonal in phase)。三氧化二钇-稳定的氧化锆显示非常高的强度、高韧性和良好的耐磨性。

[0052] 在一个特别优选的实施方案中,根据ISO 13356,陶瓷主体由三氧化二钇-稳定的氧化锆制成。优选的三氧化二钇-稳定的氧化锆的一个实例为级别TZ-3YSB-E的Tosoh氧化锆粉末(Tosoh Corporation,其包含4.95-5.35重量% Y_2O_3 、0.15-0.35重量% Al_2O_3 、至多0.02重量% SiO_2 、至多0.01重量% Fe_2O_3 、至多0.04重量% Na_2O ,并且包含其量相应于Ig-损失为2.7-3.9重量%的粘合剂,百分数基于氧化锆粉末的总重量。

[0053] 在一个优选的实施方案中,本发明的牙科植入物或基牙在可任选还含有一种或多种添加剂的水中储存。合适的添加剂包括,例如, Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Cl^- 、 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 和 $H_2PO_4^-$ 。优选,这些添加剂以它们相应的盐形式加入到水中。另外或备选地,水还可含有合适的气体,例如氧、惰性气体和/或 CO_2 。

[0054] 更优选,本发明的牙科植入物或基牙在含水磷酸盐溶液中储存,优选在含水磷酸盐缓冲溶液中储存。所述含水磷酸盐溶液含有磷酸盐,通常浓度为1 mM-3 M,优选20 mM-1 M,更优选50 mM-0.5 M,并且通常pH为4-10,优选5-9,更优选6-8。

[0055] 在其它方面,本发明还涉及包含气体密封容器和液体密封容器和本发明的牙科植入物或基牙的试剂盒。在该试剂盒内,牙科植入物或基牙在容器中储存,即,其在容器内排列。

[0056] 通常将牙科植入物和基牙包装,随后储存和递送至外科医师,以避免牙科植入物或基牙的污染。此外,通过在气体密封容器和液体密封容器中储存牙科植入物或基牙,可保持植入物或基牙的性质,特别是在陶瓷主体的表面上至少基本上单分子磷酸盐层。

[0057] 在一个优选的实施方案中,所述容器至少一部分的其余体积填充有水和/或惰性气体。合适的惰性气体为例如稀有气体(优选Ar、Ne和/或Kr)、 N_2 、 O_2 和/或 N_2O 。已发现通过在水和/或惰性气体中储存本发明的牙科植入物或基牙,可保持其表面的亲水性。例如,水可为纯水或可含有一种或多种添加剂,例如 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Cl^- 、 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 和/或 $H_2PO_4^-$ 。

[0058] 优选,所述容器至少一部分的其余体积填充有含水磷酸盐溶液,优选填充有含水磷酸盐缓冲溶液。所述含水磷酸盐溶液含有磷酸盐,通常其浓度为1 M-3 M,优选20 mM-1 M,更优选50 mM-0.5 M,并且通常pH为4-10,优选5-9,更优选6-8。对于在植入物或基牙表面上的至少基本上单分子磷酸盐层,这是特别有利的。

[0059] 在其它方面,本发明还涉及一种用于制备上述牙科植入物或基牙的方法。根据该方法,牙科植入物或基牙的陶瓷主体用含水磷酸盐缓冲溶液处理,随后用水或不含磷酸盐

的含水溶液漂洗。应理解的是,在使用以上提及的漂洗流体漂洗之前,可用例如醇实施任选的预漂洗。

[0060] 用于处理的含水磷酸盐缓冲溶液含有磷酸盐,通常其浓度为10 mM-3 M,优选20 mM-1 M,更优选50 mM-1 M,并且通常pH为4-10,优选5-9,更优选6-8。

[0061] 包含在含水磷酸盐缓冲溶液中的磷酸盐选自正磷酸盐、多磷酸盐、环磷酸盐和它们的混合物。更优选,包含的磷酸盐选自正磷酸盐、二磷酸盐、三磷酸盐、三偏磷酸盐和它们的混合物。最优选,缓冲溶液含有正磷酸盐。

[0062] 已发现漂洗时间不会显著影响得到的磷酸盐层的厚度,只要观察到某一最低漂洗时间。通常,将表面漂洗约5秒-10分钟。

[0063] 通过实施这些步骤,在主体的陶瓷表面上得到厚度小于1.0 nm的至少基本上单分子磷酸盐层。同时,基本上保持陶瓷主体的表面形态。

[0064] 在一个优选的实施方案中,在用纯水漂洗之前或之后,牙科植入物或基牙进一步经历热处理或水热处理。这改进在陶瓷主体上的磷酸盐层的稳定性。同时,牙科植入物或基牙通过热处理灭菌,鉴于放置在患者的骨中的预期用途,这特别有利。

[0065] 在一个优选的实施方案中,在用含水磷酸盐缓冲溶液处理之前,将陶瓷主体的表面变粗糙和/或使得亲水。因此,将磷酸盐涂层施用于变粗糙的和/或亲水的陶瓷表面。

[0066] 例如,通过本领域通常已知的方法可得到变粗糙的表面,例如磨料喷砂或化学蚀刻。

[0067] 例如,通过本领域通常已知的方法可得到亲水表面,例如化学蚀刻、UV辐射或激光处理。

[0068] 特别优选陶瓷表面为变粗糙的且亲水的。可例如通过喷砂和随后的酸蚀刻,得到这样的表面,如在EP 1 450 722中描述的。关于制备变粗糙的和亲水表面的EP 1 450 722的公开内容通过引用结合到本文中。如在以下实施例中显示的,如果主体已事先经历变粗糙处理(例如以上提及的一种),通过本发明的磷酸盐层可实现特别长效的亲水性。

[0069] 优选,随后将本发明的植入物或基牙放置在气体密封容器和液体密封容器中。这在运输和储存期间保护植入物或基牙。

[0070] 通过以下实施例来进一步表征本发明:

[0071] 实施例1:制备厚的磷酸盐涂层(现有技术)

[0072] 制备样品

[0073] 具有抛光表面的直径为14 mm的光滑ZrO₂圆盘(Tosoh,得自Ceramtec)用碱性不含磷酸盐的清洁剂(Deconex 15PF,得自Max F. Keller GmbH,Mannheim)清洁,经历超声处理达5分钟并且经历氧等离子体清洁(使用“Femto”型的设备,Diener Electronics GmbH + Co. KG,Ebhausen,德国;35 W,6 sccm (“标准立方厘米/分钟”;在正常压力(即,1013 mbar)下1 cm³/分钟) O₂气流,p约等于0.1 mbar,时间=2.5分钟)。

[0074] 在玻璃测试管中将已清洁的圆盘浸没在10 ml 0.5 M磷酸钠缓冲液(pH=7.2)中,并且在高压釜中经历水热处理(121°C,20分钟)。

[0075] 未经漂洗,通过加热至60°C达1小时,将圆盘干燥。

[0076] 表面形态

[0077] 使用光学显微镜研究圆盘的表面形态。以50倍放大获取图像。图1a、1b和1c显示采

用上述方式处理的三种不同圆盘的表面。

[0078] 由这些图像清楚可见,在陶瓷表面上已形成相对厚的不均匀的磷酸盐涂层,并且完全覆盖该表面。

[0079] 磷酸盐层的厚度

[0080] 磷酸盐涂层的厚度测定为微米范围。使用共焦显微术对三种样品实施测定,得到以下结果:

[0081] 样品1:约等于4-5 μm

[0082] 样品2:约等于20-25 μm

[0083] 样品3:约等于15 μm

[0084] 实施例2:制备基本上单分子正磷酸盐层(通过浸没来漂洗)

[0085] 制备样品

[0086] 具有抛光表面的直径为14 mm的光滑 ZrO_2 圆盘(Tosoh,得自Ceramtec)用碱性不含磷酸盐的清洁剂(Deconex 15PF,得自Max F. Keller GmbH,Mannheim)清洁,经历超声处理达5分钟并且经历氧等离子体清洁(使用“Femto”型的设备,Diener Electronics GmbH + Co. KG,Ebhausen,德国;35 W,6 sccm O_2 气流,p约等于0.1 mbar,时间=2.5分钟)。

[0087] 在玻璃测试管中将已清洁的圆盘浸没在10 ml 0.5 M磷酸钠缓冲液(pH=7.2)中,并且在高压釜中经历水热处理(121 $^{\circ}\text{C}$,20分钟)。

[0088] 经处理的圆盘随后用超纯水漂洗:两个玻璃烧杯填充有水(各300 ml),将圆盘在每一个烧杯中浸没约5秒,同时实施缓慢旋涡运动。

[0089] 表面随后在Ar流中吹干。

[0090] 表面形态

[0091] 使用光学显微镜研究圆盘的表面形态。以50倍放大获取图像。图2a、2b和2c显示采用上述方式处理的三种不同圆盘的表面。

[0092] 在这些图像中,在陶瓷表面上的磷酸盐层不可见,并且陶瓷表面的形态基本上未变。

[0093] 表面组成

[0094] 通过XPS测定表面的化学组成,并且表示如下:

#	Zr [%]	P [%]	Y [%]	C [%]	N [%]	O [%]	Si [%]	Al [%]
3	23.4	2.7	1.5	14.7	0.3	54.4	2.0	0.9
4	23.7	2.8	1.4	18.6	0.9	50.7	0.8	0.8

[0095] 磷酸盐层的厚度

[0096] 基于以上原子浓度,基于以下假定来计算磷酸盐层的厚度:

[0097] - ZrO_2 的四方形结构,(101)表面(晶胞 $3.6 \text{ \AA} \times 3.6 \text{ \AA} \times 5.18 \text{ \AA}$;2 Zr,4 O)

[0098] $\rightarrow n_{\text{Zr},101}=7.58$ 个原子/ nm^2 ;层间距离 $d_{\text{Zr},101}=0.254 \text{ nm}$

[0099] - 磷酸盐结合部位的数量等于表面上Zr原子的数量

[0100] $\rightarrow n_{\text{P},101}=7.58$ 个原子/ nm^2 (结合部位的数量等于表面上Zr原子的数量)

[0101] - 电子平均自由程: $\lambda=3.47 \text{ nm}$ 。

[0102] 随后使用以下等式计算磷酸盐层的厚度:

$$[0103] \quad z = \lambda \cdot \cos \theta \cdot \ln \left(\frac{I_{\text{Zr}} \cdot n_{\text{Zr}}}{I_{\text{O}} \cdot n_{\text{O}}} + 1 \right) \cdot \frac{1}{d_{\text{Zr},101}}$$

[0104] (θ 为电子发射角度;在此情况下, $\theta=45^\circ$)

[0105] 基于以上两种样品的平均值,测定磷酸盐层的厚度为1.1个单层。

[0106] 实施例3:制备基本上单分子正磷酸盐层(在流动的水下漂洗)

[0107] 制备样品

[0108] 具有抛光表面的直径为14 mm的光滑ZrO₂圆盘(Tosoh,得自Ceramtec)用碱性不含磷酸盐的清洁剂(Deconex 15PF,得自Max F. Keller GmbH,Mannheim)清洁,经历超声处理达5分钟并且经历氧等离子体清洁(使用“Femto”型的设备,Diener Electronics GmbH + Co. KG,Ebhausen,德国;35 W,6 sccm O₂气流,p约等于0.1 mbar,时间=2.5分钟)。

[0109] 在玻璃测试管中将已清洁的圆盘浸没在10 ml 0.5 M磷酸钠缓冲液(pH=7.2)中,并且在高压釜中经历水热处理(121℃,20分钟)。

[0110] 经处理的圆盘随后在流动的水下漂洗约30秒,并且在Ar流中吹干。

[0111] 表面组成

[0112] 通过XPS测定表面的化学组成,并且表示如下:

#	Zr [%]	P [%]	Y [%]	C [%]	N [%]	O [%]	Si [%]	Al [%]
5	23.8	2.6	1.4	19.4	1.2	49.9	0.7	1.0
6	22.7	2.1	1.2	19.4	0.1	51.4	2.0	0.7

[0113] 磷酸盐层的厚度

[0114] 根据在实施例2中描述的方法计算磷酸盐层的厚度。基于以上两种样品的平均值,测定磷酸盐层的厚度为0.9个单层。

[0115] 实施例4:制备基本上单分子正磷酸盐层(漂洗和超声处理)

[0116] 制备样品

[0117] 具有抛光表面的直径为14 mm的光滑ZrO₂圆盘(Tosoh,得自Ceramtec)用碱性不含磷酸盐的清洁剂(Deconex 15PF,得自Max F. Keller GmbH,Mannheim)清洁,经历超声处理达5分钟并且经历氧等离子体清洁(使用“Femto”型的设备,Diener Electronics GmbH + Co. KG,Ebhausen,德国;35 W,6 sccm O₂气流,p约等于0.1 mbar,时间=2.5分钟)。

[0118] 在玻璃测试管中将已清洁的圆盘浸没在10 ml 0.5 M磷酸钠缓冲液(pH=7.2)中,并且在高压釜中经历水热处理(121℃,20分钟)。

[0119] 经处理的圆盘随后用超纯水漂洗:两个玻璃烧杯填充有水(各300 ml),将圆盘在每一个烧杯中浸没约5秒,同时实施缓慢运动。随后,在室温下,在水中,圆盘经历超声处理达5分钟,接着如上所述进行另一轮漂洗。

[0120] 表面组成

[0121] 随后在Ar流中吹干表面。

[0122] 通过XPS测定表面的化学组成,并且表示如下:

#	Zr [%]	P [%]	Y [%]	C [%]	N [%]	O [%]	Si [%]	Al [%]
7	24.6	2.1	1.6	19.8	0.4	50.8	0.9	1.0
8	25.0	2.2	1.6	17.0	0.3	52.6	0.9	0.7

[0123]

[0124] 磷酸盐层的厚度

[0125] 根据在实施例2中描述的方法计算磷酸盐层的厚度。基于以上两种样品的平均值，测定磷酸盐层的厚度为0.80个单层。

[0126] 实施例5：具有薄磷酸盐层的样品的接触角测量（在磷酸盐涂布之前，HF蚀刻陶瓷基底）

[0127] 根据实施例1-4清洁直径为15 mm的ZrO₂圆盘（MZ111，得自Ceramtec）。已清洁的样品随后如下处理：

[0128] A（根据本发明）：

[0129] 用HF蚀刻，接着用纯水漂洗，和

[0130] I) 在测试玻璃中在0.5 M磷酸钠缓冲液（pH=7.2）中浸没

[0131] 或者

[0132] II) 在测试玻璃中在0.1 M磷酸钠缓冲液（pH=7.2）中浸没

[0133] B（参考）：

[0134] 用HF蚀刻，接着用纯水漂洗，和在纯水中储存。

[0135] 表面组成

[0136] 对于XPS表征，将样品在磷酸盐缓冲液中储存2天，随后在超纯水中漂洗，接着在Ar流中吹干。

[0137] 对于根据本发明的样品（对于每一种浓度，两个样品），通过XPS已测定以下表面组成：

#	Zr [%]	P [%]	Y [%]	C [%]	N [%]	O [%]	F [%]
A.I, 01	31.5	2.3	1.4	7.0	0.3	56.8	0.8
A.I, 02	31.4	2.2	1.2	8.9	0.7	56.7	0.8
A.II, 01	28.6	2.1	1.2	18.4	0.7	50.4	0.8
A.II, 02	29.8	2.2	1.3	12.6	0.4	53.0	0.8

[0139] 磷酸盐层的厚度

[0140] 根据在实施例2中描述的方法计算磷酸盐层的厚度。基于以上样品的平均值，对于样品A.I，测定磷酸盐层的厚度为0.7个单层，对于样品A.II，测定磷酸盐层的厚度为0.7个单层。

[0141] 接触角

[0142] 使用超纯水（EasyDrop DSA20E，Krüss GmbH），使用静滴试验（sessile drop test），实施接触角测量。在磷酸盐缓冲液中，在1天和22天不同的浸没时间后，分析样品。1天后分析的样品随后干燥储存，并且在后来的时间点（在空气中6天、13天、21天储存）再次测量。在液体中储存的样品用超纯水漂洗（两个玻璃烧杯填充有水，通过浸没样品并且实施缓慢运动，在每一个烧杯中漂洗约5秒），并且恰好在分析前在Ar流中吹干。

[0143] 接触角测量的结果在以下显示。将参考样品保持在水中，直至第一次分析（0天），以避免空气暴露，并且具有与根据本发明具有磷酸盐层的样品相同的起始点。

样品	储存时间段	接触角1	接触角2
B（参考）	0天	0°	0°

B (参考)	6天;空气	4.6°	5.4°
B (参考)	13天;空气	17.6°	11.6°
B (参考)	21天;空气	65°	24.7°
A. II	22天;液体	0°	0°
A. I	1天;液体	0°	0°
A. I	22天;液体	0°	0°
A. I	6天;空气	0°	0°
A. I	13天;空气	0°	2°
A. I	21天;空气	1.6°	1.5°

[0144] 对于每一种处理方法和时间点,已测量两种不同样品的接触角(分别为接触角1和2)。

[0145] 所有样品在刚制备后是亲水的;它们显示完全润湿,因此接触角为0°。

[0146] 参考样品的接触角随着在空气中另外的储存时间而增加。

[0147] 比较而言,覆盖有磷酸盐层的根据本发明的样品保持超亲水,接触角低于5°,即使在空气中在21天储存时间段后。

[0148] 实施例6:基本上单分子正磷酸盐层(喷砂和酸蚀刻)的制备和初始表面接触角

[0149] 制备样品

[0150] 具有机械加工的表面的直径为5 mm的光滑ZrO₂圆盘(Y-TZP,三氧化二钇稳定的氧化锆)用碱性不含磷酸盐的清洁剂(Deconex 15PF,得自Max F. Keller GmbH,Mannheim)清洁,经历超声处理达5分钟(没有氧等离子体清洁)。

[0151] 随后使用刚砂,对圆盘进行喷砂,并且用HF酸处理以使表面变粗糙。

[0152] 在25 ml Schott Glass (Duranglas)中,将经处理的圆盘浸没在20 ml 0.1 M磷酸钠缓冲液(pH=7.2;3.37 ml 85% H₃PO₄,3.4 g NaOH,使用1 M NaOH进行pH调节),并且经历水热处理(121°C,20分钟)。

[0153] 经处理的圆盘随后在流动的水中漂洗,并且在N₂流中吹干。

[0154] 表面组成

[0155] 通过XPS测定表面的化学组成,并且表示如下:

[0156]

#	Zr	P	Y	C	N	O	Na	Al	Mg	Cl	F	Ca
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
9	26.1	3.8	0.9	11.3	0.6	54.6	0.0	1.9	0.1	0.0	0.5	0.2
10	25.0	3.9	0.9	11.3	0.8	55.1	0.6	1.6	0.0	0.0	1.1	0.0
11	26.0	3.6	0.9	9.5	1.2	54.8	0.5	1.7	0.2	0.0	0.8	0.8

[0157] 磷酸盐层的厚度

[0158] 根据在实施例2中描述的方法计算磷酸盐层的厚度。基于以上三种样品的平均值,测定磷酸盐层的厚度为1.3个单层。

[0159] 初始表面接触角

[0160] 使用超纯水,使用静滴试验,用EasyDrop DSA20E (Krüss GmbH) 实施接触角测量。对于每一个表面类型,测量三个样品。在测量前,将在液体中储存的样品在Ar流中吹干。在测量接触角后,所有样品在流动的水下适当漂洗,用Ar吹干,并且再次测量。对于所有样品,接触角测量的液滴尺寸为0.1 μl 。使用在软件中执行的圆拟合程序(使圆弓形函数与放置在表面上的液滴的轮廓拟合),测定接触角。

[0161] 如上所述制备样品“磷酸盐”(本实施例);样品“比较”为来自相同来源的 ZrO_2 圆盘,其经过喷砂和酸蚀刻,但是未使用磷酸盐缓冲液处理。

[0162] 接触角(CA)测量的结果在下表中汇编。表的左边部分代表在吹干在液体中储存的那些样品后的接触角测量的结果。表的右边部分代表在用水漂洗所有样品并且用Ar吹干后的结果。

	样品1	样品2	样品3		样品1	样品2	样品3
	CA [°]	CA [°]	CA [°]		CA [°]	CA [°]	CA [°]
磷酸盐	0	0	0		0	0	0
比较	53.5	66.7	8.7		20.3	30.0	7.6

[0163] 实施例7:基本上单分子正磷酸盐层(经喷砂和酸蚀刻)的制备和表面接触角

[0164] 制备样品

[0165] 具有机械加工的表面的直径为5 mm的光滑 ZrO_2 圆盘(Y-TZP,三氧化二钇稳定的氧化锆)用碱性不含磷酸盐的清洁剂(Deconex 15PF,得自Max F. Keller GmbH,Mannheim)清洁,经历超声处理达5分钟(没有氧等离子体清洁)。

[0166] 随后使用刚砂,对圆盘进行喷砂,并且用HF酸处理以使表面变粗糙。

[0167] 在25 ml Schott Glass (Duranglas)中,将已清洁的圆盘浸没在20 ml 0.1 M磷酸钠缓冲液(pH=7.2;3.37 ml 85% H_3PO_4 ,3.4 g NaOH,使用1 M NaOH进行pH调节),并且经历水热处理(121°C,20分钟)。

[0168] 表面接触角

[0169] 使用超纯水,使用静滴试验,用EasyDrop DSA20E (Krüss GmbH) 实施接触角测量。对于每一个表面类型,测量两个样品。在测量前,将在液体中储存的样品在Ar流中吹干。在测量接触角后,所有样品在流动的水下适当漂洗,用Ar吹干,并且再次测量。对于所有样品,接触角测量的液滴尺寸为0.1 μl 。使用在软件中执行的圆拟合程序(使圆弓形函数与放置在表面上的液滴的轮廓拟合),测定接触角。

[0170] 如上所述制备样品“磷酸盐”(本实施例);样品“比较”为来自相同来源的 ZrO_2 圆盘,其经过喷砂和酸蚀刻,但是未使用磷酸盐缓冲液处理。

[0171] 初始接触角(CA)测量的结果在以下第一个表中汇编。第一个表的左边部分代表在将在液体中储存的那些样品吹干后的接触角测量的结果。表的右边部分代表在用水漂洗所有样品并且用Ar吹干后的结果。

	样品1	样品2		样品1	样品2
	CA [°]	CA [°]		CA [°]	CA [°]
磷酸盐	0	0		0	0
比较	45.2	50.2		32.2	12.2

[0172] 在空气中储存经漂洗和吹干的样品19天后,再次测量相同样品的接触角。19天空

气储存后接触角测量的结果示于以下第二个表：

	样品1	样品2
	CA [°]	CA [°]
磷酸盐	31.4	18.9
比较	99	103.7

[0173] 由以上结果可见，覆盖有基本上单分子磷酸盐层的氧化锆圆盘的表面在初始阶段不仅显著更亲水，而且即使在空气中延长的储存期间，该亲水性稍微保持。没有磷酸盐涂层的氧化锆圆盘在这19天内变得完全疏水。

[0174] 附图

[0175] 图1a、1b和1c显示具有几微米的磷酸盐涂层的氧化锆圆盘（现有技术）的表面形态。

[0176] 图2a、2b和2c显示根据本发明具有基本上单分子磷酸盐层的氧化锆圆盘的表面形态。



图 1a

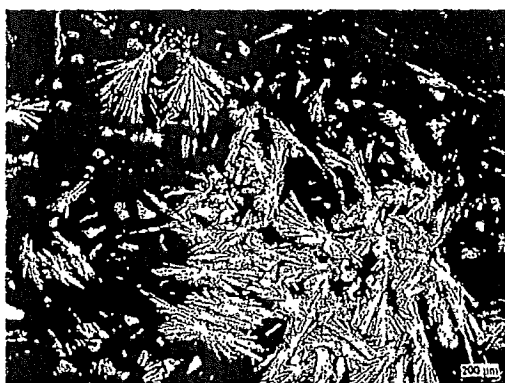


图 1b



图 1c

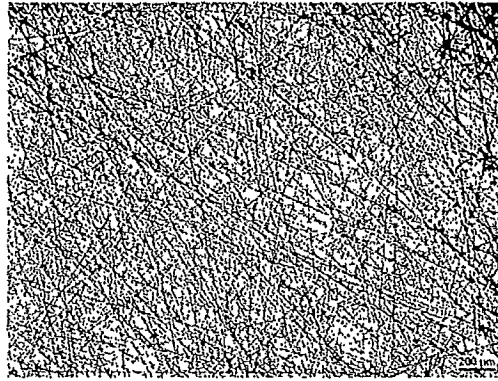


图 2a

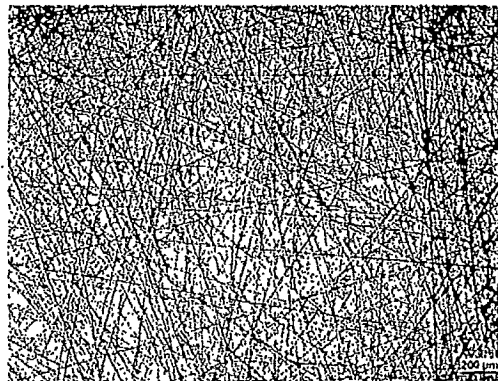


图 2b

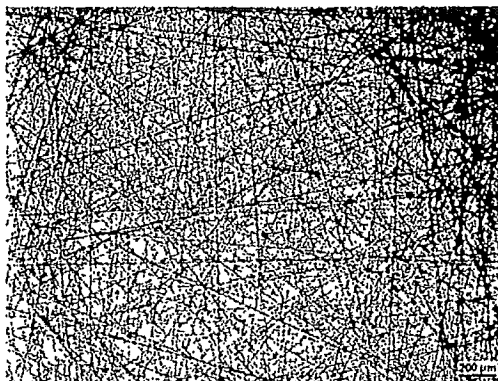


图 2c