

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680041230.6

[43] 公开日 2008年11月12日

[11] 公开号 CN 101304771A

[22] 申请日 2006.10.12

[21] 申请号 200680041230.6

[30] 优先权

[32] 2005.11.2 [33] DE [31] 102005052354.4

[86] 国际申请 PCT/EP2006/009886 2006.10.12

[87] 国际公布 WO2007/051519 德 2007.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.4

[71] 申请人 施乐辉骨科用品股份公司

地址 瑞士罗特克鲁兹

[72] 发明人 R·勒夫 H·施莫泽 S·希格曼

[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

代理人 焦丽雅

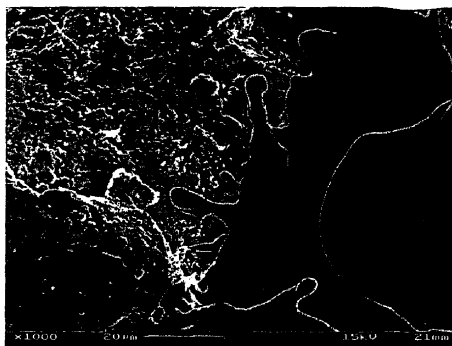
权利要求书6页 说明书15页 附图4页

[54] 发明名称

用于植入物的开孔的生物相容性表层、其生产方法及应用

[57] 摘要

本发明涉及用于植入物的开孔的生物相容性涂层，所述涂层被安置在该植入物的原始表面上，其中连接开孔涂层的孔以形成连贯的孔网络并且所述涂层具有 $\geq 0.6 \mu\text{m} / \mu\text{m}^2$ ，优选地 $\geq 0.035 \mu\text{m} / \mu\text{m}^2$ 并且优选 $= 0.025 \mu\text{m} / \mu\text{m}^2$ 的内表面积，其在100x放大的金相微切片中通过图像分析，以每单位表面积的2D边缘线来测量。本发明另外涉及生产这样的涂层的方法、以及涂敷的植入物和该涂层的可能用途。



1. 用于植入物的开孔的生物相容性表层，所述层被安置在该植入物的原始表面上，其特征在于

- 连接所述开孔表层的孔以形成连贯的孔网络

- 所述表层的内表面积 $\geq 0.06 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ ，优选地 $\geq 0.035 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ 并且特别是 $\geq 0.025 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ ，其在 100x 放大的金相微切片中通过图像分析，以每单位表面积的 2D 边缘线来测量。

2. 根据权利要求 1 的表层，其特征在于在距离植入物的原始表面的 300 μm 处，该表层可抵抗 $\geq 350 \text{N}$ ，优选的 $\geq 500 \text{N}$ 和特别是 $\geq 1000 \text{N}$ 剪切力。

3. 根据以上权利要求任一项的表层，其特征在于在距离该植入物的原始表面的 300 μm 处切掉该层所需的切削处理 $\geq 0.01 \text{J}$ ，优选地 $\geq 0.05 \text{J}$ 并且特别是 $\geq 0.1 \text{J}$ 。

4. 根据以上权利要求任一项的表层，其特征在于所述烧结颈的平均直径 $\geq 5 \mu\text{m}$ ，优选 $\geq 15 \mu\text{m}$ 并且特别是 $\geq 25 \mu\text{m}$ ，其在 100x 放大的金相微切片中通过图像分析，以每单位表面积的 2D 边缘线来测量。

5. 根据以上权利要求任一项的表层，其特征在于通过 Miller 测试，根据 ASTM G75-01 且没有磨损介质情况下测量该表层在 40%-50% 孔隙率和 0.7 mm-1.0 mm 的层厚情况下的相对磨损，其为 $\leq 0.1 \text{mg}/\text{min}$ ，优选地 $\leq 0.05 \text{mg}/\text{min}$ 并且特别是 $\leq 0.01 \text{mg}/\text{min}$ 。

6. 根据以上权利要求任一项的表层，其特征在于所述表层的层厚范围是 0.1 mm-2.5 mm，优选的范围是 0.3 mm-1.9 mm 并且特别的范围是 0.5 mm-1.5 mm。

7. 根据以上权利要求任一项的表层,其特征在于所述孔的最大直径的范围是 $10\ \mu\text{m}$ - $800\ \mu\text{m}$, 优选的范围是 $50\ \mu\text{m}$ - $600\ \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $100\ \mu\text{m}$ - $400\ \mu\text{m}$.

8. 根据以上权利要求任一项的表层,其特征在于所述孔口,即孔向外的开口的范围是 $10\ \mu\text{m}$ - $900\ \mu\text{m}$, 优选的范围是 $75\ \mu\text{m}$ - $680\ \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $150\ \mu\text{m}$ - $500\ \mu\text{m}$.

9. 根据以上权利要求任一项的表层,其特征在于在该植入物的原始表面和该表层之间提供一个中间层,所述中间层包括钛和/或硅。

10. 根据权利要求 9 的表层,其特征在于所述中间层具有层厚 $< 200\ \mu\text{m}$, 优选地 $< 100\ \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $30\ \mu\text{m}$ - $50\ \mu\text{m}$.

11. 根据以上权利要求任一项的表层,其特征在于在所述表层上装备生物活性颗粒,特别是二氧化钛和/或磷酸钙,优选羟基磷灰石和/或磷酸三钙。

12. 根据权利要求 11 的表层,其特征在于所述活性颗粒具有粒径的范围是 $0.01\ \mu\text{m}$ - $5\ \mu\text{m}$, 优选的范围是 $0.1\ \mu\text{m}$ - $3\ \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $0.2\ \mu\text{m}$ - $1\ \mu\text{m}$.

13. 根据以上权利要求任一项的表层,其特征在于所述表层由优选地有角的钛颗粒形成,所述钛颗粒用硅颗粒涂敷,特别是与硅颗粒混合,所述硅颗粒数量的范围是 $0.5\text{w/w}\%$ - $8.5\text{w/w}\% \pm 1.5\text{w/w}\%$, 优选地是 $0.5\text{w/w}\%$ - $3.0\text{w/w}\%$ 并且特别地是 $1.0\text{w/w}\% \pm 0.5\text{w/w}\%$.

14. 根据权利要求 13 的表层,其特征在于用做钛颗粒的钛粉末的

粒径范围是 $90\ \mu\text{m} - <200\ \mu\text{m}$ ，优选地范围是 $150\ \mu\text{m} - <200\ \mu\text{m}$ ，并且用做硅颗粒的硅粉末的粒径范围是 $\leq 80\ \mu\text{m}$ ，优选地 $\leq 40\ \mu\text{m}$ 并且特别地 $\leq 20\ \mu\text{m}$ ，其中所述粒径分布根据 ISO/DIS 13322-1（相对于粒径的体积百分比）定义为对应 D10 是 $90\ \mu\text{m} - 149\ \mu\text{m}$ ，对应 D50 是 $150\ \mu\text{m} - 229\ \mu\text{m}$ ，并且对应 D90 是 $230\ \mu\text{m} - 330\ \mu\text{m}$ 。

15. 根据权利要求 13 或 14 的表层，其特征在于涂敷有硅的钛颗粒是混合颗粒的形式，其粒径是 $\geq 90\ \mu\text{m}$ ，优选地 $\geq 150\ \mu\text{m}$ ，其中所述粒径分布根据 ISO/DIS 13322-1（相对于粒径的体积百分比）定义为对应 D10 是 $90\ \mu\text{m} - 149\ \mu\text{m}$ ，对应 D50 是 $150\ \mu\text{m} - 229\ \mu\text{m}$ ，并且对应 D90 是 $230\ \mu\text{m} - 330\ \mu\text{m}$ 。

16. 根据权利要求 13-15 任一项的表层，其特征在于涂敷有硅颗粒的钛颗粒是具有轴率 $\leq 5:2$ 的混合颗粒的形式。

17. 根据以上权利要求任一项的表层，其特征在于所述表层的孔隙率的范围是 20%-85%，优选的范围是 30%-70% 并且特别的范围是 40%-50%。

18. 根据以上权利要求任一项的表层，其特征在于所述连贯的孔网络扩展到植入物的原始表面和/或中间层。

19. 生产用于植入物，特别是关节置换植入物的开孔的生物相容性表层的方法，其特征在于以下步骤：

-用添加剂，特别是烧结辅料涂敷钛颗粒，特别是将钛颗粒和添加剂，特别是烧结辅料混合，所述烧结辅料与钛或其合金形成比纯钛更低温度下熔化的低共熔混合物，从而生产混合颗粒；

-通过真空等离子喷涂方法将至少一层混合颗粒应用到该植入物的原始表面，从而在该植入物上产生表层。

20. 生产用于植入物，特别是关节置换植入物的开孔的生物相容性表层的方法，其特征在于以下步骤：

-通过真空等离子喷涂方法将至少一层钛颗粒应用到该植入物的原始表面，从而在该植入物上产生表层；

-在该植入物的原始表面，特别是该植入物的表层，和反电极之间产生电弧。

21. 根据权利要求 19 或 20 的方法，其特征在于附加步骤：

-在施用所述钛颗粒和/或混合颗粒期间和/或之后，在该植入物的原始表面，特别是该植入物上的表层和反电极之间形成所述电弧。

22. 根据权利要求 19 或 21 的方法，其特征在于硅或钴用做烧结辅料，优选地使用硅颗粒的量的范围是 $0.5\% (w/w) - 8.5w/w\% \pm 1.5w/w\%$ ，优选地是 $0.5w/w\% - 3.0w/w\%$ 并且特别地是 $1.0w/w\% \pm 0.5w/w\%$ 。

23. 根据权利要求 19-22 任一项的方法，其特征在于具有粒径范围是 $90 \mu m - <200 \mu m$ ，优选地范围是 $150 \mu m - <200 \mu m$ 的有角钛粉末用做钛颗粒。

24. 根据权利要求 22 或 23 的方法，其特征在于粒径范围是 $<80 \mu m$ ，优选地 $<40 \mu m$ 并且特别地 $<20 \mu m$ 的硅粉末用作硅颗粒，其中所述粒径分布根据 ISO/DIS 13322-1（相对于粒径的体积百分比）定义为对应 D10 是 $90 \mu m - 149 \mu m$ ，对应 D50 是 $150 \mu m - 229 \mu m$ ，并且对应 D90 是 $230 \mu m - 330 \mu m$ 。

25. 根据权利要求 19 或 21 或 24 的方法，其特征在于所述钛颗粒以某种方式涂敷有硅颗粒，使得混合颗粒具有粒径是 $\geq 90 \mu m$ ，优选

地 $\geq 150 \mu\text{m}$ ，其中所述粒径分布根据 ISO/DIS 13322-1（相对于粒径的体积百分比）定义为对应 D10 是 $90 \mu\text{m} - 149 \mu\text{m}$ ，对应 D50 是 $150 \mu\text{m} - 229 \mu\text{m}$ ，并且对应 D90 是 $230 \mu\text{m} - 330 \mu\text{m}$ 。

26. 根据权利要求 19 或 21 或 22 的方法，其特征在于以某种方式用硅颗粒涂敷钛颗粒，使得所述被涂敷的钛颗粒（=混合颗粒）的角型周边被基本保留，并且所述混合颗粒具有轴率为 $\leq 5: 2$ 。

27. 根据权利要求 19-26 任一项的方法，其特征在于以某种方式调节所述真空等离子喷涂方法的参数，使得引起所述混合颗粒和/或钛颗粒开始只在表面熔化，并在接触到该植入物的原始表面时，只轻微被压缩，从而其原始几何形状，特别是关于其轴率被最大限度地保留。

28. 根据权利要求 19-27 任一项的方法，其特征在于在用混合颗粒的涂层操作前，用基础层（=中间层）涂敷该植入物的原始表面。

29. 根据权利要求 28 的方法，其特征在于由纯钛和/或涂敷有硅的钛组成的粉末用做所述基础层的材料。

30. 根据权利要求 28 或 29 的方法，其特征在于用所述基础层涂敷所述植入物的原始表层发生在真空等离子喷涂方法作为所述混合颗粒应用的相同步骤中。

31. 根据权利要求 28-30 任一项的方法，其特征在于产生基础层的层厚 $\leq 200 \mu\text{m}$ ，优选地 $\leq 100 \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $30 \mu\text{m} - 50 \mu\text{m}$ 。

32. 根据权利要求 19-31 任一项的方法，其特征在于生物活性颗粒，特别是二氧化钛和/或磷酸钙，优选羟基磷灰石和/或磷酸三钙，

具有粒径的范围是 $0.01\ \mu\text{m} - 5\ \mu\text{m}$ ，优选的范围是 $0.1\ \mu\text{m} - 3\ \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $0.2\ \mu\text{m} - 1\ \mu\text{m}$ ，应用于所述表层。

33. 根据权利要求 32 的方法，其特征在于所述生物活性颗粒通过溶胶-凝胶处理的方法，沉淀和/或电泳的方法应用，并且任选地用水基和/或硅酸盐基粘合剂辅助。

34. 根据权利要求 19-33 任一项的方法，其特征在于对被应用于该植入物的原始表面的至少一层进行烧结，优选地在真空中进行。

35. 根据权利要求 19-34 任一项的方法，其特征在于所述表层的层厚以范围 $0.1\ \text{mm} - 2.5\ \text{mm}$ ，优选的范围是 $0.3\ \text{mm} - 1.9\ \text{mm}$ 并且特别的范围是 $0.5\ \text{mm} - 1.5\ \text{mm}$ 来生产。

36. 具有表层的植入物，特别是关节置换植入物，其特征在于根据权利要求 1-18 任一项形成和/或根据权利要求 19-35 任一项的方法生产所述表层。

37. 根据权利要求 1 - 18 中任一项和/或通过根据权利要求 19 - 35 中任一项的方法生产的表层用于股骨柄、髋关节窝、膝关节置换的股骨部分、膝关节置换的胫骨部分、肩关节置换的部分、肘关节置换的部分、脚趾关节置换的部分、手指关节置换的部分、用于腰椎的脊椎体融合的部分、用于椎间盘替换的部分、用于穿牙龈植入物系统，用于正牙植入物系统和牙齿（替换）植入物的用途。

用于植入物的开孔的生物相容性表层、其生产方法及应用

发明领域

本发明涉及根据专利权利要求 1、19、20、36 和 37 的前序部分的用于植入物的开孔的生物相容性表层和生产这样的表层的方法，以及具有这样的表层的植入物和这样的表层的应用。

背景技术

植入物，尤其是关节置换植入物，在康复和治疗医学中越来越重要。在此内容中，在非骨水泥关节置换植入物的情况下，骨骼中植入物的机械性稳定锚定是最重要的，并且对植入物的长期稳定性和耐受性是必要的。既然如此，最重要的是给骨骼以最佳的关节置换植入物表面，使得其最佳地与植入物相结合。关节置换植入物的表面结构和/或表面涂层是至关重要的，因为它们使得-或，在不利的情况下，防止或阻止-骨骼与植入物或与植入物表面的结合。

对于这样的促进向外生长的表层的生产，至今已发现多孔结层构具有优势。已知多种方法可生产多孔层。在此情况中使用的材料是生物相容性材料，尤其是金属，例如钛。所述表层的大部分被安置在骨骼植入物上，从而改善了它们在骨骼中的长期锚定。所需的多孔层可通过例如烧结技术来生产，选择所述结构和烧结条件使得用于表面的金属或钛颗粒之间的空腔得以保留。

对于关节置换植入物的非骨水泥锚定，可区分出两种类型。一种类型涉及骨骼向外生长，另一个涉及骨骼向内生长。

在骨骼向外生长的情况中，骨骼细胞粘附在所述表面上。为产生具有足够强度的骨骼-植入物结合，该表面必须具有一定程度的粗糙度。关于这一点的实例是通过金刚砂轰击的方法而粗糙化的植入物或真空等离子喷涂钛层的植入物，其作为现有技术例如图示说明在图 1

中。图 1 显示生长在由 Ti6Al7Nb 合金组成的假体的被轰击表面的骨小梁。

对于将骨骼结合到植入物的骨骼向外生长，应当注意，在拉伸载荷的情况下，载荷转移可能只有非常有限的程度，因为具有拉伸压力的情况下，骨骼细胞仅仅被长出该表面。

在骨骼向内生长的情况中，骨骼生长入植入物表面上和/或内的空腔中。这样表面的实例是开孔的球形或线形表面，其可通过例如烧结技术来生产。广泛发现的前者的实例中，球形表面被作为珠体涂层的实例。这样的涂层显示在图 2 中，该图显示有骨骼生长在其中的、CoCr 合金的珠体涂层的宏观图。

然而，在许多情况下，骨骼不能在这样的植入物表面稳定生长。而且，向这样的球形或线形表面内的内生长使得拉伸力通过骨骼在表面的互锁性质也被转移到一定的程度，所述互锁性质发生在球形或线形表面，所述内生长比骨骼向外生长需要明显更多的时间。

从文献中已知许多方法可以生产用于骨骼过度生产的表面。

例如 V. Galante 等，JBJS 53A (1971)，第 101-104 页描述了烧结精细钛丝的网到基质上。

两个美国专利 3,855,638 和 5,263,986 公开了一种方法，其中将由多种尺寸的球形颗粒组成的钛粉烧结到基质上。

另一方面，美国专利 4,206,516 使用由有角的颗粒组成的研磨的氢化钛粉，其再次被烧结到表面上。

通过这些方法，可能生产开孔层，骨骼可在其孔中生长。通过烧结技术制作的这些多孔结构可通过控制烧结条件来生产，可能获得用于基质表面的钛颗粒之间的空腔。

还有可能通过烧结方法从热不稳定的位置固定器和钛粉或者位置固定器和氢化钛粉的混合物中产生钛骨架。关于此方面的方法例如被描述在专利说明书 US 5,034,186 或 WO 01/19556 中，相似地，Intermedics 公司，Austin, USA 名为“Cancellous Structured Titanium”的方法阐述了这样的可能性。

然而，在用此种烧结处理产生的所有钛层中，固有的缺点是：之前的钛颗粒或钛纤维的粗糙度由于表面扩散的原因而被磨平。尽管骨骼可以生长到孔内，但在微观尺寸下骨骼细胞很少有可能在光滑的钛表面获得把持力。所述情况显示在图 3 和 4 中。图 3 显示根据上述美国专利 4,206,516 生产的钛涂层的 50x 放大扫描电镜显微照片。图 4 也显示了相同钛涂层的扫描电镜显微照片，但是是 1000x 放大。可清楚看到该表面在显微水平被表面扩散所磨平。

可通过显著降低钛颗粒接触高温的时间来避免该缺点。

从文献中已知多种方法可形成用于骨骼向外生长的表面。如已经提到的，热喷涂处理，特别是真空等离子喷涂构成了工业化生产粗糙钛表面的可能方法。选择在热喷涂中的处理参数使得层材料的颗粒只被简短加热，至多部分地熔化并在接触基质时迅速淬火。以此种方式实施该方法的结果是，在一定程度上保留了喷涂颗粒的粗糙表面，并产生所喷涂层的可见形貌粗糙度。用于生产这方面粗糙表面的解决办法被描述在，例如美国专利 4,542,539 或文章 AESCULAP, Wissenschaftliche Information 22: “Die PLASMAPORE-Beschichtung für die zementlose Verankerung von Gelenkendoprothesen” [“The PLASMAPORE coating for cementless anchoring of joint endoprotheses”] 和 PI Precision Implants AG 的 “Osteointegration, Oberflächen- und Beschichtungen orthopädischer Implantate für den zementfreien Einsatz” [“Osteointegration, surfaces and coatings of orthopaedic implants for cementless use”] 中。

然而使用真空等离子喷涂方法得到的粗糙度被严重的缺点所抵消，因为火焰喷涂或等离子喷涂的钛层事实上不具有对外开放的孔，因此它们阻止了骨骼本身的向内生长。使用以上说明书中提到的方法也不可能克服那些缺点。使用真空等离子喷涂的方法的钛层的实例图示说明在图 5 中。此图显示通过真空等离子喷涂的钛层的金相微切片，是 100x 放大的扫描电镜显微照片。清晰可见应用于基质的钛层的粗糙

度。

另外，已知其它通过化学或电化学的方法产生骨骼可在其上更好生长的粗糙表面的方法。所涉及的方法是蚀刻或阳极电镀方法，其被描述在，例如 P.-I. Branemark 等，DE 3007446 C3 或 S Steinemann 等，US 5,456,723 中。

尽管迄今存在的技术经致力于骨骼向外生长或骨骼向内生长，但最新的进展将在骨骼中的两种非骨水泥型锚定结合在一起。这样的表面是已知的，例如，以 Hedrocel®或“Trabecular Metal”为商标的表面。Hedrocel®是通过其的方法可能锚定骨骼的表面。然而该表面的生产非常精细和昂贵。起始于碳玻璃的高孔隙率泡沫，在 CVD 处理中通过将钽沉积到碳玻璃框架上而获得开孔的钽结构。为将此多孔结构应用到骨骼植入物的表面上，需要另外的 CVD 处理，其中处理温度大于 900℃，此温度会导致该基质结构（即是承重植入物）的破坏。Hedrocel®表面的 2 步生产处理描述在 R. B. Kaplan, US 5,282,861 和 R. C. Cohen 等，US 6,063,442 的说明书中。

另一个在欧洲专利申请 EP 1 449 544 A1 中描述的方法针对对烧结颗粒表面的随后粗糙化。通过湿化学蚀刻处理方法进行该粗糙化操作，从而粗糙化表面的生产再次产生了 2 步式的方法，即烧结颗粒先应用于基质上及其后的湿化学蚀刻。该方法也具有不希望的，而实际上经常是危险的，来自蚀刻处理的残留物，将残留在所应用的表层的孔中。

其他技术的目标是另外提供多孔层，例如通过烧结技术产生的多孔层，其具有非常薄的基质来促进骨骼向外生长。该基质经常是羟基磷灰石，这是骨骼的矿物组成成分。这种方法被描述在，例如 US 5,279,831 中，在本文中明确要求保护对已经制成多孔型的表面的应用。US 6,426,114 描述通过溶胶-凝胶处理方法对这种涂层的应用。作为惯例，这样获得的羟基磷灰石的厚度小于 1 μm，并因此可以应用于任何所需的表面，从而包括多孔表面。

根据上述，可总结为至此已经有许多不同的尝试以生产在关节置

换植入物中的表面，其以对骨骼向内生长令人满意的方式构建。然而，迄今为止，其仅在以下方面是可能的：

-产生开孔的涂层，骨骼可生长到其内，但在微米尺度下，不能以比现有技术快或者更好的方式为成骨细胞粘附和其后的向外生长提供形貌上的刺激；

-使表层方法可行，该方法提供几微米和亚微米结构的粗糙化，为成骨细胞的更好粘附，但这些表面不具有骨骼可向其内生长的开孔结构；

-产生在几十微米的区域具有高粗糙度的涂层，其具有有限的孔隙率，但其也不具有事实上合适的结构，例如亚微米结构；

-产生骨骼可向其内生长的开孔的涂层，并且其表面具有亚微米粗糙化，但不具有足够高程度的宏观粗糙度并且不能随后“抓住”骨骼；

发明内容

因此本发明的目的是填补上述空白，本发明的技术问题属于以某种方式形成关节置换植入物的表面使得该表面具有稳定的空腔，所述空腔向外开放并具有足够的尺寸使得血管化骨骼组织能够在其内生长，具有非常优异生物相容性的表面是指具有生物惰性或轻微的生物活性性质，并且也具有特异可调节的亚微米尺寸，其可以为成骨细胞提供锚定位点，所述表面的生产可能以简单、一步式的方法进行并且待涂层的基质只承受轻微热负载。

本发明的另一个问题是使具有这种表层的植入物及其应用成为可能。

通过根据权利要求 1、19、20、36 和 37 的开孔的生物相容性表层，通过产生它的方法，通过具有所述表层的植入物以及通过所述表层的用途来解决这个技术问题。

本发明的技术问题特别通过用于植入物的开孔的生物相容性表面来解决，其被安置在植入物的初始表面，其中连接开孔表层的孔以形成连贯的孔网络并且所述表层具有 $\geq 0.06 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ ，优选地 ≥ 0.035

$\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ 并且特别是 $\geq 0.025 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ 的内表面积, 其在 100x 放大的金相微切片中通过图像分析, 以每单位表面积的 2D 边缘线来测量。

本发明的一个重要方面是开孔的生物相容性表层具有孔网络, 其孔被构建成也在该层内连贯, 结果是生长入该表层的骨骼组织能完全穿透该孔网络并以此形式形成横穿该孔网络的骨骼结构, 并且其扩展到形成该孔网络的表层以及该表层内的通道内。以此方式, 向内生长的骨骼组织穿过并在所述表层和连贯的孔网络之下, 并且某种方式的连贯的孔网络确保了该表层与骨骼组织的紧密结合, 并防止了骨骼组织从所述表层上的脱落, 例如在拉伸负载下。

本发明的另一个重要方面是所述表层的内部构建及其宽大的内表面积, 其表现出高度的粗糙度, 由此产生对该表面上的骨骼组织向外生长的额外促进。应当提到的是, 在这一点上, 该表层的外表面当然也具有如此程度的粗糙度。

尤其是, 具有宽大内表面积的表层和在所述开孔表层中形成的根据本发明的连贯的孔网络相组合, 这确保骨骼与该表层的最佳结合, 其组织生长到该表层内并在其中很大程度地扩展从而也进入位于该表层之下的该孔网络的通道内。

因此, 根据本发明的表层具有向外开放的稳定的空腔, 其所具有的尺寸使得血管化骨骼组织能够在其中生长, 并且其平均直径在大约 200 μm 的范围内。

根据本发明的一个实施方式, 在距离植入物的原始表面的 300 μm 处, 该表层具有 $\geq 350 \text{ N}$, 优选的 $\geq 500 \text{ N}$ 和特别是 $\geq 1000 \text{ N}$ (根据 S. Siegmann, M. Dvorak, H. Grutzne, K. Nassenstein 和 A. Walter: Shear testing for characterizing the adhesive and cohesive coating strength without the need of adhesives; Proceedings of ITSC 2005 Thermal Spray connects: Explore its surfacing potential! (2005), p. 823-829, ISBN 3-87155-793-5 测量) 的剪切力。

而且, 在距离该植入物的原始表面 300 μm 处切掉该层所需的切

削处理 ≥ 0.01 J, 优选 ≥ 0.05 J 并且特别是 ≥ 0.1 J。

另外, 基于 Miller 测试, 根据 ASTM G75-01 且没有磨损介质情况下测量该表层在 40%-50%孔隙率和 0.7 mm-1.0 mm 层厚时的相对磨损, 其为 ≤ 0.1 mg/min, 优选 ≤ 0.05 mg/min 并且特别是 ≤ 0.01 mg/min。

另外, 所述表层表现出形成表面的颗粒彼此间的连接和颗粒与基质的连接, 即是连接到该植入物的原始表面, 其被称为烧结颈。根据本发明的表层的烧结颈的平均直径 > 5 μm , 优选 > 15 μm 并且特别是 > 25 μm 。这种表层的显微照片示例显示在, 例如图 6。在此图中, 清晰可见这些烧结颈的性质和尺寸。通过测量最薄的横截面切片, 定量确定所述烧结颈的上述尺寸。例如, 在该程序中测量出 $39 \mu\text{m} \pm 16 \mu\text{m}$ 的数值。

根据本发明, 所述表层的厚度范围是 0.1 mm-2.5 mm, 优选的范围是 0.3 mm-1.9 mm 并且特别的范围是 0.5 mm-1.5 mm。

最大孔直径的范围是 10 μm -800 μm , 优选的范围是 50 μm -600 μm 并且特别的范围是 100 μm -400 μm 。

根据本发明, 所述孔的孔口, 即其向外的开口, 其范围是 10 μm -900 μm , 优选的范围是 75 μm -680 μm 并且特别的范围是 150 μm -500 μm 。

所述表层的孔隙率的范围是 20%-85%, 优选的范围是 30%-70% 并且特别的范围是 40%-50%, 再次强调: 所述连贯的孔网络扩展到植入物的原始表面和/或任选的中间层, 所述中间层被安置在根据本发明的表层和该植入物的原始表面之间。

根据本发明的优选实施方式, 所述表层由优选地由有角的钛颗粒形成, 所述钛颗粒用硅颗粒涂层, 特别是与硅颗粒混合。用于混合的硅颗粒数量的范围是 $0.5\text{w/w}\% - 8.5\text{w/w}\% \pm 1.5\text{w/w}\%$, 优选地是 $0.5\text{w/w}\% - 3.0\text{w/w}\%$ 并且特别地是 $1.0\text{w/w}\% \pm 0.5\text{w/w}\%$ 。

根据本发明使用的钛颗粒优选地是钛粉末, 其颗粒具有的粒径范围是 90 μm - $< 200 \mu\text{m}$, 优选地范围是 150 μm - $< 200 \mu\text{m}$ 。所使用的硅颗粒优选地是硅粉末, 其粒径范围是 $\leq 80 \mu\text{m}$, 优选地 $\leq 40 \mu\text{m}$ 。

m 并且特别地 $\leq 20 \mu\text{m}$ ，这样用硅颗粒涂层的钛颗粒以具有轴率 $\leq 5:2$ 的混合颗粒形式存在。根据 ISO/DIS 13322-1，相对于粒径的体积百分比测量的粒径分布在下表中给出：

粒径分布 [体积%]	颗粒体积 [μm]
D10	90-149
D50	150-229
D90	230-330

用硅颗粒涂层的所述钛颗粒，以混合颗粒的形式存在，具有粒径 $\geq 90 \mu\text{m}$ ，优选地 $\geq 150 \mu\text{m}$ ，也具有上述定义的颗粒尺寸。

根据优选地实施方式，在该植入物的原始表面和该表层之间提供中间层。例如，当待涂敷的该基质的基础材料不能立即适用于使用真空等离子喷涂方法涂敷时，或者当需要极高的强度（其被例如特定的应用所控制）时，这样的中间层是有优势的。在这种情况下，该植入物的原始表面可首先用可透过的基础层覆盖，所述基础层优选地由生物惰性材料（优选地是金属）构成。根据其生物惰性特性和其非常高的强度及相对低的密度，钛是优选的金属。然而，也考虑硅和与硅混合的钛。其他生物惰性金属例如钽、铂或其他贵金属也可考虑作为基础层材料。

所述中间层具有层厚度 $\leq 200 \mu\text{m}$ ，优选地 $\leq 200 \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $30 \mu\text{m}-50 \mu\text{m}$ 。

根据本发明的另一个实施方式，也可在所述表层上装备生物活性颗粒，特别是二氧化钛和/或磷酸钙，优选羟基磷灰石和/或磷酸三钙。所述生物活性颗粒具有粒径的范围是 $0.01 \mu\text{m}-5 \mu\text{m}$ ，优选的范围是 $0.1 \mu\text{m}-3 \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $0.2 \mu\text{m}-1 \mu\text{m}$ ，在特别的情况下也可能使用 $\leq 0.01 \mu\text{m}$ 的颗粒。可通过使用水基或硅酸盐基的粘合剂的溶胶-凝胶处理，通过沉淀或通过电泳的方法应用这些粉末，只要涉及应用的方法便没有限制，并且所有已建立的和/或合适的待用的应用程序都是可能的。

通过本发明的表层，从而提供确保将骨骼最佳锚定在植入物和其

内或其表层上，从而导致骨骼向内生长和骨骼向外生长的可能性。根据本发明的表层任选地以最佳方式与植入物的原始表面结合，通过中间层赋予稳定性和强度，从而可能提供在简单的、一步式方法生产的骨骼锚定，并且因此该植入物的基础材料只承受非常小的热负载。

由于所述表层从彼此结合的单独金属颗粒形成，所以该金属颗粒的性质和尺寸或体积的变化很容易调整到所需的特别性质，因为该颗粒以层叠层的方式应用并且通过热处理的方法彼此结合。在那种方式下，可能生产具有非常优异的生物相容性的表面，即具有生物惰性或轻微的生物活性特性，其具有固有的宽大内表面积以及非常优异的机械强度和稳定性，并且其甚至在磨损压力下对磨损只表现出极小的损耗，从而其决定性地延长并改善了使用寿命以及植入物的舒适度，特别是与本领域现有状况相比更是如此。

而且，该问题可以通过产生植入物的开孔的生物相容性表层的方法来解决，所述植入物特别是关节置换植入物，其中进行下述步骤：

-用添加剂，特别是烧结辅料涂敷钛颗粒，特别是将钛颗粒和添加剂，特别是烧结辅料混合，所述烧结辅料与钛或其合金形成比纯钛更低温度下熔化的低共熔混合物，从而生产混合颗粒。

-通过真空等离子喷涂方法将至少一层混合颗粒应用到该植入物的原始表面，从而在该植入物上产生表层。

该问题还可以通过为植入物产生开孔的生物相容性层的方法来解决，所述植入物特别是关节置换植入物，其中进行下述步骤：

-通过真空等离子喷涂方法将至少一层钛颗粒应用到该植入物的原始表面，从而在该植入物上产生表层。

-在该植入物的原始表面，特别是该植入物的表层，和反电极之间产生电弧。

该问题还可以通过为植入物产生开孔的生物相容性表层的方法来解决，所述植入物特别是关节置换植入物，其中进行下述步骤：

-用添加剂，特别是烧结辅料涂敷钛颗粒，特别是将钛颗粒和添加剂，特别是烧结辅料混合，所述烧结辅料与钛或其合金形成比纯钛更

低温度下熔化的低共熔混合物，从而生产混合颗粒。

-通过真空等离子喷涂方法将至少一层混合颗粒应用到该植入物的原始表面，从而在该植入物上产生表层。

-在该植入物的原始表面，特别是该植入物的表层，和反电极之间产生电弧。

根据本发明，可在将所述钛颗粒和/或混合颗粒应用于该植入物期间，在该植入物的原始表面，或该植入物上的表层和反电极之间直接形成所述电弧；然而备选地，可在应用所述钛颗粒和/或混合颗粒后形成所述电弧。另一个备选是在应用所述钛颗粒和/或混合颗粒期间和之后使用所述电弧。

在第一种情况下，即是，在同时应用所述颗粒和使用所述电弧的情况下，除了所述涂层方法的内部、等离子形成回路之外，可在等离子管或等离子枪和所述组分之间连接第二回路，从而可通过导电等离子体形成转移电弧。为产生所述的电弧，而不是从等离子管或喷枪产生该电弧，可能通过可用的反电极的方法产生该电弧。

在所述钛颗粒和/或混合颗粒施用到植入物的原始表面期间和之后使用所述电弧具有在高接触电阻下的焦耳热的显著优点，即是在此情况下在所述钛颗粒和/或混合粒子或颗粒之间的接触点，因为这些构成限制性位点，并且其后产生升高的电阻。除此之外，特别是在混合颗粒的情况下，在随后被涂敷的所述钛颗粒上的烧结辅料的覆盖层产生比钛颗粒自身更高的电阻，结果是产生了太多焦耳热，其导致只限定在颗粒接触点上的局部化加热，特别是在覆盖层上更是如此，这种加热增强了烧结颈与所述颗粒的连接。

总之，热从此处释放并产生附加的、局部化烧结，结果是增强了所述钛颗粒之间的烧结颈，然而并没有引起所述颗粒的剩余区域和基质表面的相同时间的烧结和/或磨平。此有益效果在涂层中产生了剪切力的很大升高，与在生产过程中相同的涂层参数但没有转移电弧相比提高了 2-3 个系数。与传统涂层方法相比，通过组合应用烧结辅料和转移电弧比使用纯开孔的钛层可以达到 6-7 倍的剪切力提高。

在这一点上，应当提到电弧应当被理解为任何形式的能量作用，尤其是电性质，利用它可以在限制的位点获得焦耳加热。然而应用电弧的显著优点是其可以在应用所述钛颗粒和/或混合颗粒期间直接被应用，结果是涂层处理最终成为一步式处理并且不需要另外的处理步骤，尽管通过应用电弧随后来增强烧结颈是可能的。

另外应当指出的是可根据本发明通过烧结辅料及其层厚度的选择影响由烧结辅料引起的接触电阻，从而可得到特异的、非常高集成度的具有连贯的孔网络的开孔表层。

根据本发明，硅或钴可用做烧结辅料，并且在使用硅的情况下，优选地使用硅颗粒的量的范围是 $0.5\% (w/w) - 8.5w/w\% \pm 1.5w/w\%$ ，优选地是 $0.5w/w\% - 3.0w/w\%$ 并且特别地是 $1.0w/w\% \pm 0.5w/w\%$ 。

此外，所使用的钛颗粒是有角的钛粉末，其具有的粒径范围是 $90 \mu m - <200 \mu m$ ，优选地范围是 $150 \mu m - <200 \mu m$ ，其优选地已被研磨，并且根据本发明优选地通过氢化阶段生产。

所使用的硅颗粒是具有粒径范围是 $\leq 80 \mu m$ ，优选地 $\leq 40 \mu m$ 并且特别地 $\leq 20 \mu m$ 的硅粉。至于所述粒径分布，注意前述评述。

所述钛颗粒以某种方式用硅颗粒涂层，使得所述被涂敷的钛颗粒（下文被引用为混合颗粒）具有粒径 $> 90 \mu m$ ，优选地 $\leq 150 \mu m$ ，必须再次考虑在本文上文中定义的粒径分布。

由于那些尺寸比率，可能用硅颗粒对所述钛颗粒涂敷并以方式提供大的表面积，当随后在真空等离子涂敷处理期间熔化时，其可用于颗粒的结合和颗粒与基质的结合。

此外，保持上述粒径，可能以某种方式用硅颗粒涂敷钛颗粒，使得所述被涂敷的钛颗粒（即所述混合颗粒）的角型周边被基本保留，并且所述混合颗粒具有轴率为 $\leq 5: 2$ 。

另外，以某种方式调节所述真空等离子喷涂方法的参数，使得引起所述混合颗粒只在表面熔化，和开始在接触到该植入物的原始表面时或者如果有中间层时，只轻微被压缩，从而其原始几何形状，特别是关于其轴率被最大限度地保留。在此方式下，可能通过与基质表面

接触的有角的颗粒来形成实质上只通过个体有角的颗粒的点和边而结合在一起的结构，从而产生一种笼状结构，从中形成连贯的孔网络，并且骨骼基质可以在其空腔上和内生长。

如前文所述，可能在使用混合颗粒的涂层操作前，用基础层，即用可根据原始植入物的基础材料构建的中间层，其优选地由纯钛和/或用硅涂敷的钛组成，对该植入物的原始表面涂层。

根据优选的实施方式，中间层的应用作为实际表层的应用一样发生在相同的真空等离子喷涂操作中，所述中间层的应用当然在该表层的应用之前发生。

生产基础或中间层的层厚度是 $\leq 200 \mu\text{m}$ ，优选地 $\leq 100 \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $30 \mu\text{m} - 50 \mu\text{m}$ 。

根据本发明另外提供的生物活性颗粒，特别是二氧化钛和/或磷酸钙、优选的是羟基磷灰石和/或磷酸三钙，其具有粒径的范围是 $0.01 \mu\text{m} - 5 \mu\text{m}$ ，优选的范围是 $0.1 \mu\text{m} - 3 \mu\text{m}$ 并且特别的范围是 $0.2 \mu\text{m} - 1 \mu\text{m}$ ，应用于该表层。

通过应用这样的颗粒，可加速和改善骨骼向外生长和向所述表层的开孔通道内的生长。这些生物活性颗粒优选地如上所述以粉末的形式使用并且可与水基和硅酸盐基粘合剂一起通过沉淀或电泳方法用于溶胶-凝胶处理。

另外在本发明范围内的，对被应用于该植入物的原始表面的至少一层进行烧结，优选地在真空中进行。以此方式，如需要则可能通过增强所述烧结颈来改善单个颗粒之间和单个颗粒与该基质之间的结合。然而，应当提及这样的烧结以尽可能非常简短的时间进行，以避免所述表面涂层的微结构的磨平。作为一个常规，因为根据本发明的混合颗粒的使用，这样的简短烧结不是必须的，但可在特定的情况下使用以增强所述烧结颈。

根据本发明，生产所述表层的层厚范围是 $0.1 \text{mm} - 2.5 \text{mm}$ ，优选的范围是 $0.3 \text{mm} - 1.9 \text{mm}$ 并且特别的范围是 $0.5 \text{mm} - 1.5 \text{mm}$ 。

此外，使用植入物，特别是关节置换植入物解决根据本发明的问

题，所述植入物具有相应于上述说明书的和/或通过根据权利要求 19 - 35 任一项的方法生产的表层。

另外，使用根据上述说明书的和/或根据上述生产方法的表层解决根据本发明的问题，所述表层适用于，例如股骨柄、髋关节窝、膝关节置换的股骨部分、膝关节置换的胫骨部分、肩关节置换的部分、肘关节置换的部分、脚趾关节置换的部分、手指关节置换的部分、用于腰椎的脊椎体融合的部分、用于椎间盘替换的部分、用于穿牙龈植入物系统，用于正牙植入物系统和牙齿（替换）植入物。

如上文已经提到的，根据本发明的表层特别适用于上述应用领域，因为通过根据本发明的表层的优异特性确保了骨骼在该植入物上的非骨水泥锚定，其确保了骨骼向所述表层内和在所述表层上的最佳生长以及因此在该植入物上的生长。

根据从属权利要求，本发明的其它实施方式会更清楚。

在下文中通过示例性实施方式对本发明进行描述，所述实施方式对应附图进行详细描述，其中：

图 1 显示根据现有技术，在通过金刚砂轰击粗糙化的 Ti6Al7Nb 合金假体的植入物表面上生长的骨小梁。

图 2 显示根据现有技术，以 CoCr 合金涂敷的珠体，其具有向内生长的骨骼的宏观图。

图 3 是根据现有技术，通过烧结处理方法产生的钛涂层的 50 x 放大的扫描电子显微照片。

图 4 显示图 3 的钛涂层的 1000 x 放大。

图 5 显示 100 x 放大的真空等离子喷涂的钛层的金相学微切片，其清楚可见高度粗糙度，但几乎没有空腔。

图 6 显示 20 x 放大的根据本发明的真空等离子喷涂的钛层的金相学微切片。

图 7 是 1000 x 放大的根据本发明的真空等离子喷涂的钛层中钛颗粒表面的扫描电子显微照片。

图 8 是根据本发明的电弧处理的概略示例性图示。

开始于通过氢化阶段产生的研磨的有角钛粉末，在第一步中与少量精细硅粉末混合。所述钛粉末在此情况下具有粒径小于 $200\ \mu\text{m}$ ，并且所述硅粉末最大 $65\ \mu\text{m}$ 。这样生产的可喷涂粉末或混合颗粒如上所述由具有最大轴率为 5:2 的有角颗粒构成。然后，此混合粉末作为开孔结构应用于该植入物的表面。所述开孔层本身具有层厚为 $0.5\text{--}1.5\ \text{mm}$ 及多孔率为 $40\% - 50\%$ 。确定为最大直径的孔的尺寸是 $100\ \mu\text{m}\text{--}400\ \mu\text{m}$ 。这些孔向外的开口的范围是 $150\ \mu\text{m}\text{--}500\ \mu\text{m}$ 。通过真空等离子喷涂方法和使用同时的电弧应用该层。调节在此方法中的等离子喷涂参数使得即使引起所述钛颗粒开始轻微熔化，但当它们碰撞在基质上时只被轻微地压缩，所述基质被称为该植入物的原始表面。通过所使用的电弧的方法，另外将所应用的钛颗粒彼此结合，并且增强连接它们的烧颈及其与基质（即该植入物表面）的结合。同时获得相互连接的钛颗粒的连贯网络和连贯的内在孔隙率。这以 $20\times$ 放大的金相微切片示例性显示在图 6 中，其中金属显示浅色而空腔显示深色。

通过真空等离子喷涂方法应用的根据本发明的钛层的孔隙率贯串整个基质并达基质之上。

将表征根据本发明的层的几何学测量结合在下述总结表中：

	层厚度 [μm]	孔隙率[%]	孔尺寸 [μm]	孔开口 [μm]	烧颈 [μm]	内表面积 [μm]
根据本发明的 Ti-VPS	1120	46.0 ± 1.7	185 ± 60	312 ± 162	39 ± 16	0.0289

在图 7 中，其显示钛颗粒的表面的扫描电子显微照片，所述钛颗粒通过真空等离子喷涂方法根据本发明应用在根据本发明的钛层中，图中清晰可见与硅（其至少在区域内形成共晶）混合的钛颗粒，在喷涂期间只在表面熔化，甚至只是部分地熔化。它们保留了相似尺寸轴长的其原始几何形状。另一方面，即非熔化方面，所述混合钛颗粒的粗糙程度被保留。与通过烧结技术，例如根据美国专利 4,206,516 产生的层相比较，根据本发明的层具有显著更大的比表面积。比内表面积的测量是在 $100\times$ 放大的显微照片显微切片中测量的内边缘线，其标准化至详细图象。所述表中给出的层厚根据 ASTM F 1854 来测定。

通过图象分析测定其它测量值。

图 8 是所使用的电弧的示例性图示，其中所述颗粒（显示为圆形）应用于的基质作为电极或接地。偶联到所使用颗粒的电弧在其彼此连接和与基质连接的位点（其产生高接触电阻），产生焦耳加热从而引起这些连接点的局部化烧结，同时不影响基质和所应用的颗粒的所剩区域的孔隙率和粗糙程度。由于使用该电弧处理，最适于骨骼组织向内生长的粗糙程度和连续孔隙率从而以可持续的方式被保留，而所述颗粒的强度和彼此间及和基质间的粘附以可持续的方式被改善。

所述真空等离子喷涂的层，特别是与电弧处理相结合，显示与基质以及颗粒之间的良好粘附，并且在层内具有良好的剪切力。在粘附拉伸强度测试中，所述层达到 22.1 ± 4.1 Mpa 的值。

在修改的 Miller 测试中测定个别颗粒的粘附。该测试过程描述在 ASTM G 75-01 中。作为 ASTM 标准的修改，分散一种磨损混悬液，并且所涂敷的样品直接在弹性垫（氯丁橡胶）上以 22.4 N 的负载牵拉而没有敷料。根据本发明的表面的个别颗粒的所得磨损标准化至该层的孔隙率，其小于并因此优于根据现有技术的钛层。因此，根据本发明的表层中的个别颗粒的粘附也更好。这是因为作为烧结敷料应用在所述钛颗粒上的硅颗粒促进了该表面的特异熔化，并通过简短液相烧结处理的方法使颗粒与基质之间以及彼此之间的稳定结合成为可能。

总结，可以说用于为植入物产生开孔的生物相容性表层的，根据本发明的方法是有效的一步式处理，通过该方法可以生产具有大内表面积、良好剪切力、最佳孔尺寸和层厚度，以及高生物相容性的连贯的孔网络，其使得与本领域之前状况相比的骨骼在植入物内和上有效、快速的向内生长和向外生长成为可能，并且其明显地改善了骨骼向内生长和向外生长的能力，明显地延长了根据本发明的表层的耐用性，结果是植入的关节置换物可在体内保留比之前更长的时间。

关于这一方面，应当指出所有在上文中描述的部分，单独地或任意组合地，以及特别是在附图中示例性显示的详细内容作为发明意义被要求保护。其修改在本领域技术人员的理解范围内。

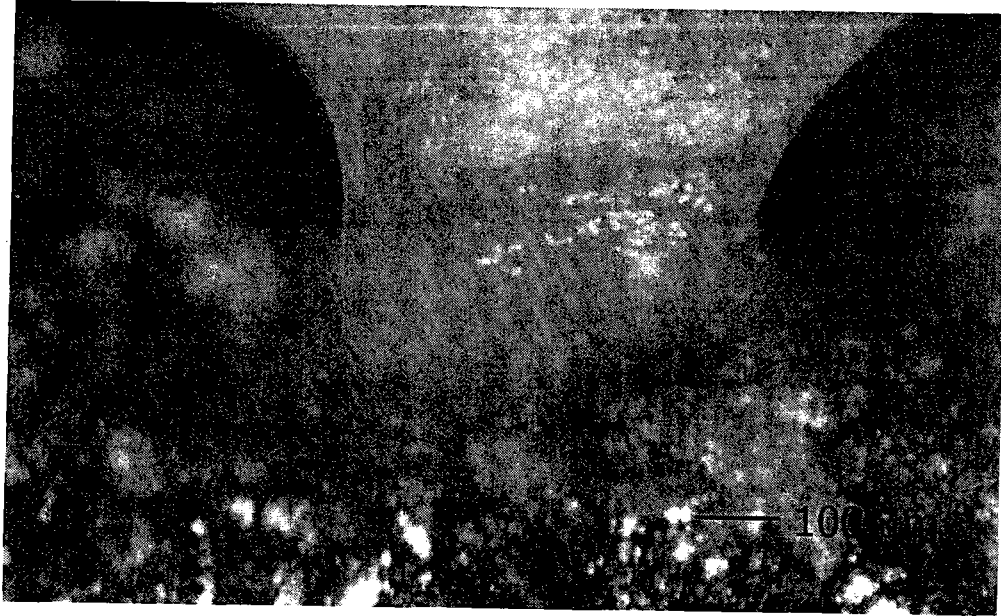


图1

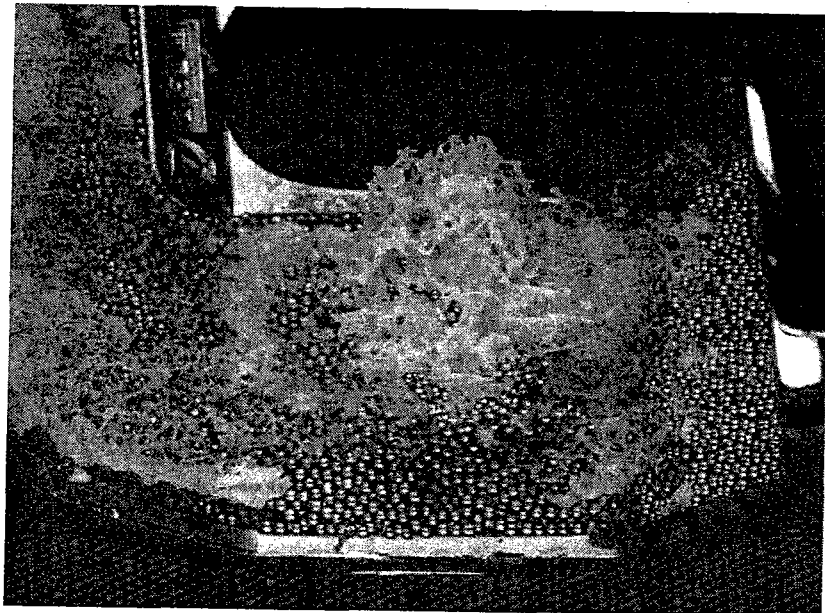


图2

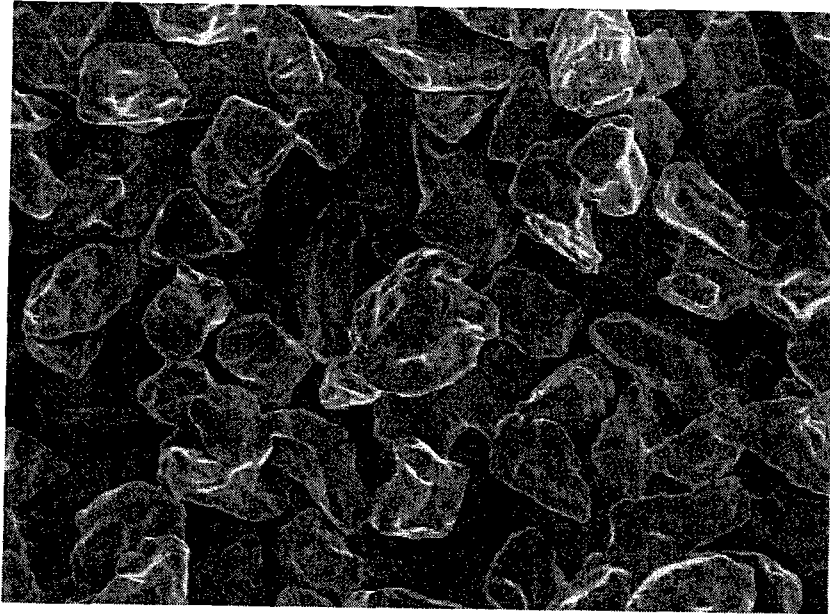


图 3



图 4

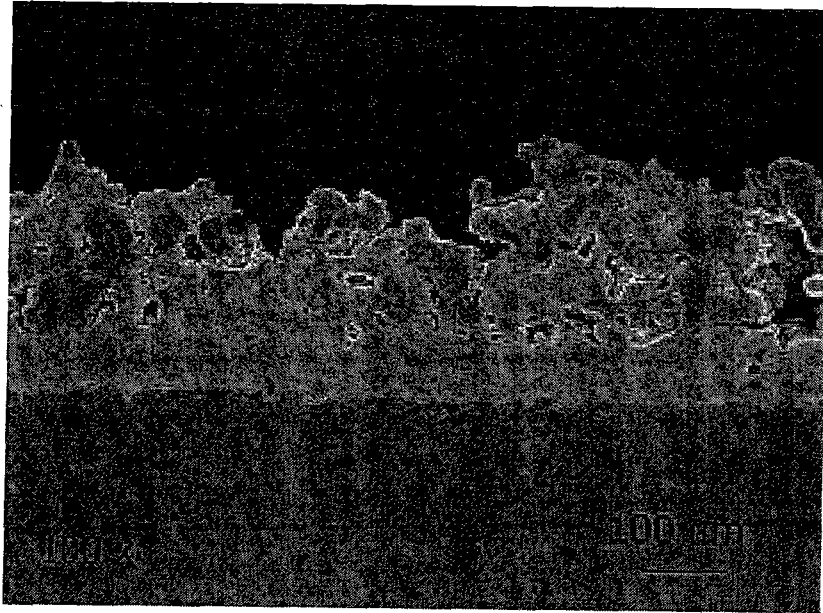


图5



图6

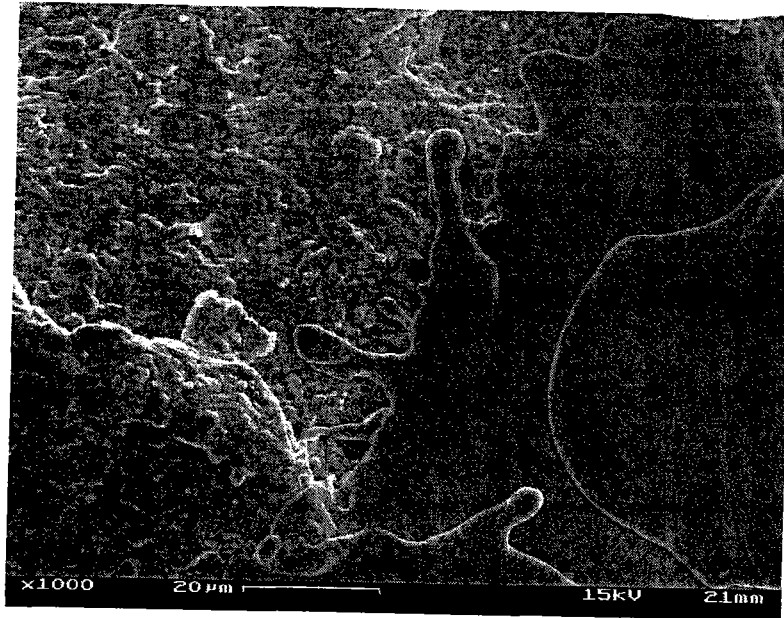


图7

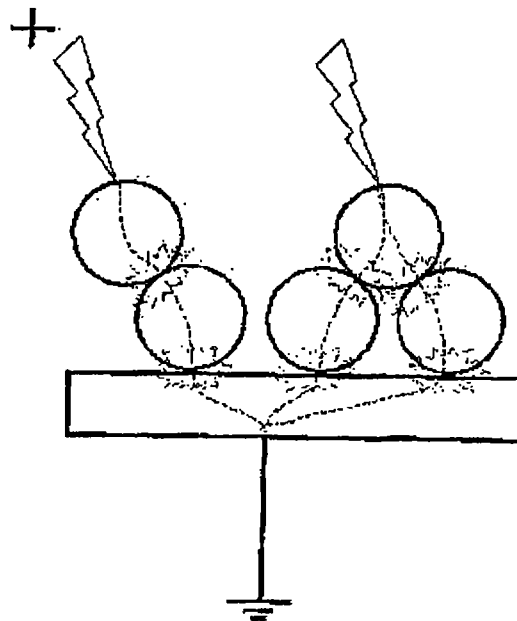


图8