

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61F 2/28 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680052867.5

[43] 公开日 2009年2月25日

[11] 公开号 CN 101374479A

[22] 申请日 2006.11.10

[21] 申请号 200680052867.5

[30] 优先权

[32] 2005.12.15 [33] US [31] 60/750,557

[86] 国际申请 PCT/US2006/043838 2006.11.10

[87] 国际公布 WO2007/078427 英 2007.7.12

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.15

[71] 申请人 史密夫和内修有限公司

地址 美国田纳西州

[72] 发明人 V·帕瓦 S·C·贾尼 C·维弗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲 林森

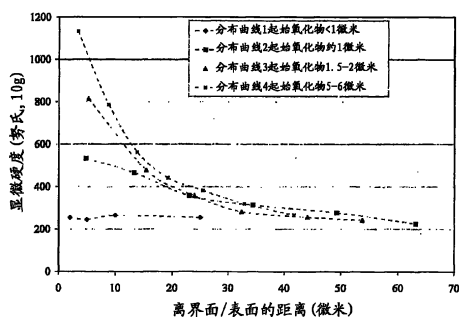
权利要求书 10 页 说明书 31 页 附图 18 页

[54] 发明名称

扩散硬化的医用植入物

[57] 摘要

本发明涉及新型组合物和由其制备的医用植入物，所述组合物包括厚的扩散硬化区，优选进一步包括陶瓷层。本发明涉及包括所述新型组合物的矫形植入物、制备所述新型组合物的方法、以及制备包括所述新型组合物的矫形植入物。



1. 医用植入物，包括：

含锆或锆合金的基材；

与所述基材相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区包含锆或锆合金以及扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于2微米；和

与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层，所述陶瓷层的厚度在0.1-25微米的范围内；且

其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为5微米或更大。

2. 权利要求1的医用植入物，其中

陶瓷层包含第二相；且

扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，该层结构的特征在于：

直接位于陶瓷层下的第一层，其中第一层主要为 α 相锆；

位于第一层与陶瓷层之间的界面；和

直接位于第一层之下的第二层。

3. 权利要求2的医用植入物，其中基材进一步包含钛、钽、钪、铌及其任意组合。

4. 权利要求2的医用植入物，其中所述扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。

5. 权利要求2的医用植入物，其中所述扩散硬化物种包含氧。

6. 权利要求5的医用植入物，其中所述扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自如下的函数限定：误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合。

7. 权利要求5的医用植入物，其中陶瓷氧化物具有大于93%的单斜晶含量。

8. 权利要求2的医用植入物，其中所述扩散硬化区具有由选自如下的函数限定的硬度分布曲线：误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数。

9. 权利要求2的医用植入物，其中所述第一层的厚度大于或等于所述第二层的厚度和任何可能存在的后来层的厚度。

10. 权利要求2的医用植入物，其中所述扩散硬化区的厚度为5-70微米。

11. 权利要求 2 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 10-50 微米。

12. 权利要求 2 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 15-30 微米。

13. 权利要求 2 的医用植入物, 其中扩散硬化区的硬度比基材的大至少 10%。

14. 权利要求 2 的医用植入物, 其中所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。

15. 权利要求 2 的医用植入物, 其中所述基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少 1%(w/w)。

16. 权利要求 15 的医用植入物, 其中所述基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少 10%(w/w)。

17. 权利要求 2 的医用植入物, 进一步包括覆盖位于所述植入物表面上的所述陶瓷氧化物或氮化物的含氧的锆合金, 所述合金处于金属态。

18. 医用植入物, 包括:

含锆或锆合金的基材;

与所述基材相接触的扩散硬化区, 所述扩散硬化区包含锆或锆合金以及扩散硬化物种, 所述扩散硬化区的厚度大于 5 微米; 且

其中扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构, 所述层结构的特征在于:

位于植入物表面上的第一层;

直接位于所述第一层下的第二层, 其中所述第一层主要为 α 相锆;

且

所述层结构具有在基材方向上递减的扩散硬化物种浓度, 所述扩散硬化物种浓度的递减由选自如下的函数限定: 误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合。

19. 权利要求 18 的医用植入物, 其中基材进一步包含钛、钽、钪、铌及其任意组合。

20. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。

21. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述扩散硬化物种包含氧。

22. 权利要求 21 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减, 所述氧浓度的递减由选自如下的函数限定: 误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合。

23. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区具有由选自如下的函数限定的硬度分布曲线: 误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合。

24. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述第一层的厚度大于所述第二层的厚度和任何可能存在的后来层的厚度。

25. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 5-70 微米。

26. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 10-50 微米。

27. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 15-30 微米。

28. 权利要求 18 的医用植入物, 其中扩散硬化区的硬度比基材的大至少 10%。

29. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。

30. 权利要求 18 的医用植入物, 其中所述基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少 1%(w/w)。

31. 权利要求 30 的医用植入物, 其中所述基材包含锆、钛与铌的合金且铌含量为至少 10%(w/w)。

32. 表面硬化的医用植入物的制造方法, 包括步骤:
形成所述锆或锆合金的医用植入物; 和,
通过(a)、(b)或(c)中的任何一个进一步处理所述植入物, 其中(a)、(b)和(c)的限定如下:

(a) 在有陶瓷形成物种的存在下于低于 700°C 的温度处理所述植入物多于 5 分钟; 并

之后在真空或惰性气体下于 500-1000°C 的温度处理所述植入物多于 1 小时;

(b) 在陶瓷形成物种的存在下于 500-1000°C 的温度处理所述植入物; 并

之后在真空或惰性气体下于低于 700°C 的温度处理所述植入物;

(c) 在陶瓷形成物种的存在下于低于 700°C 的温度处理所述植入物;

并

之后在真空或惰性气体下于低于 700°C 的温度处理所述植入物。

33. 权利要求 32 的方法, 在所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤以后进一步包括在陶瓷形成物种的存在下于低于 700°C 的温度处理所述植入物多于 5 分钟的步骤。

34. 权利要求 32 的方法, 其中所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤是在 600-700°C 的温度下进行的。

35. 权利要求 32 的方法, 其中, 所述在陶瓷形成物种的存在下处理所述植入物的步骤进行 5 分钟到 12 小时。

36. 权利要求 32 的方法, 其中所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤进行 15 分钟到 30 小时。

37. 权利要求 32 的方法, 其中所述形成锆或锆合金医用植入物的步骤包括形成具有选自钛、钽、钪、铌及其任意组合的合金化元素的锆合金的所述医用植入物。

38. 权利要求 32 的方法, 其中所述形成步骤包括形成锆和铌的合金的所述医用植入物, 所述合金的铌含量为至少 1%(w/w)。

39. 权利要求 38 的方法, 其中所述形成步骤包括形成锆和铌的合金的所述医用植入物, 所述合金的铌含量为至少 10%(w/w)。

40. 权利要求 32 的方法, 其中所述在陶瓷形成物种的存在下处理所述植入物的步骤和所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤包括用选自氧、氮、硼、碳及其任意组合的扩散硬化物种处理所述植入物。

41. 表面硬化的医用植入物的制造方法, 包括步骤:

形成所述锆或锆合金医用植入物;

在 500-1000°C 的温度在所述植入物的表面上形成氧化物、碳化物、氮化物、硼化物或其组合多于 2 小时;

除去所形成的氧化物、碳化物、氮化物、硼化物或其组合; 和,

之后在 500-1000°C 的温度下在所述植入物的表面上再形成氧化物、碳化物、氮化物、硼化物或其组合多于 5 分钟。

42. 表面硬化的医用植入物的制造方法, 包括步骤:

形成所述锆或锆合金医用植入物；

在低于 0.05 巴的氧或氮分压下于 500-1000°C 的温度将氧或氮扩散到所述植入物中多于 2 小时；和，

之后在 500-1000°C 氧化或氮化植入物多于 10 分钟。

43. 表面硬化的医用植入物的制造方法，包括步骤：

形成所述锆或锆合金医用植入物；

在 500-700°C 的温度氧化或氮化所述植入物以形成至少 2 微米厚的氧化物或氮化物；和，

之后在真空或惰性气体下于低于 700°C 的温度处理所述植入物以保留至少 0.1 微米氧化物，形成至少 0.005 微米的金属硬化层，并形成厚度为至少 2 微米的扩散区。

44. 权利要求 43 的方法，其中基材进一步包含钛、钽、铌、钎及其任意组合。

45. 权利要求 43 的方法，其中在所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤之前氧化物或氮化物的厚度为 2-15 微米。

46. 权利要求 43 的方法，其中在所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤以后氧化物或氮化物的厚度为 0.1-10 微米。

47. 权利要求 43 的方法，其中扩散硬化区为 2-50 微米。

48. 通过包括以下步骤的方法制造的医用植入物：

形成所述锆或锆合金医用植入物；

通过(a)、(b)或(c)中的任何一个进一步处理所述植入物，其中(a)、(b)和(c)的限定如下：

(a) 在陶瓷形成物种的存在下于低于 700°C 的温度处理所述植入物多于 5 分钟；并

之后在真空或惰性气体下于 500-1000°C 的温度处理所述植入物多于 1 小时；

(b) 在陶瓷形成物种的存在下于 500-1000°C 的温度处理所述植入物；并

之后在真空或惰性气体下于低于 700°C 的温度处理所述植入物；

(c) 在陶瓷形成物种的存在下于低于 700°C 的温度处理所述植入物；并

之后在真空或惰性气体下于低于 700°C 的温度处理所述植入物。

49. 医用植入物，包括：

(a) 包含锆或锆合金的第一植入物部分，所述第一植入物部分具有承载面；

(b) 包含锆或锆合金的第二植入物部分，所述第二植入物部分具有承载面；

(c) 其中所述第一植入物部分的承载面和所述第二植入物部分的承载面各自具有与彼此啮合或配合的大小与形状；

(d) 与所述锆或锆合金的至少一部分相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区构成所述第一和第二植入物部分两者的承载面的至少一部分，

所述扩散硬化区包含锆或锆合金和扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于 2 微米；

和

(e) 与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层，所述陶瓷层的厚度在 0.1-25 微米的范围；

其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为 5 微米或更大。

50. 权利要求 49 的医用植入物，其中

陶瓷层包含第二相；且

扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，该层结构的特征在于：

直接位于陶瓷层下的第一层，其中第一层主要为 α 相锆；

位于第一层与陶瓷层之间的界面；和

直接位于第一层之下的第二层。

51. 权利要求 50 的医用植入物，其中基材进一步包含钛、钽、钪、铌及其任意组合。

52. 权利要求 50 的医用植入物，其中所述扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。

53. 权利要求 50 的医用植入物，其中所述扩散硬化物种包含氧。

54. 权利要求 53 的医用植入物，其中所述扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数限定。

55. 权利要求 53 的医用植入物，其中陶瓷氧化物具有大于 93% 的单斜晶含量。

56. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区具有由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数限定的硬度分布曲线。

57. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述第一层的厚度大于或等于所述第二层的厚度和任何可能存在的后来层的厚度。

58. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 5-70 微米。

59. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 10-50 微米。

60. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述扩散硬化区的厚度为 15-30 微米。

61. 权利要求 50 的医用植入物, 其中扩散硬化区的硬度比基材的大至少 10%。

62. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。

63. 权利要求 50 的医用植入物, 其中所述基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少 1%(w/w)。

64. 权利要求 63 的医用植入物, 其中所述基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少 10%(w/w)。

65. 权利要求 50 的医用植入物, 进一步包括覆盖位于所述植入物表面上的所述陶瓷氧化物或氮化物的含氧的锆合金, 所述合金处于金属态。

66. 医用植入物, 其包括:

(a) 包含锆或锆合金的第一植入物部分, 所述第一植入物部分具有承载面;

(b) 包含锆或锆合金的第二植入物部分, 所述第二植入物部分具有承载面;

(c) 其中所述第一植入物部分的承载面和所述第二植入物部分的承载面各自具有与彼此啮合或配合的大小与形状;

(d) 与所述锆或锆合金的至少一部分相接触的扩散硬化区, 所述扩散硬化区构成所述第一和第二植入物部分的承载面的至少一部分,

所述扩散硬化区包含锆或锆合金和扩散硬化物种, 所述扩散硬化区

的厚度大于5微米；

其中扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：

位于植入物表面上的第一层；

直接位于所述第一层下的第二层，其中所述第二层主要为 α 相锆；

且

所述扩散硬化区具有在基材方向上递减的扩散硬化物种浓度，所述扩散硬化物种浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数限定。

67. 权利要求66的医用植入物，其中基材进一步包含钛、钽、钪、铌及其任意组合。

68. 权利要求66的医用植入物，其中所述扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。

69. 权利要求66的医用植入物，其中所述扩散硬化物种包含氧。

70. 权利要求69的医用植入物，其中所述扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数限定。

71. 权利要求66的医用植入物，其中所述扩散硬化区具有由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数限定的硬度分布曲线。

72. 权利要求66的医用植入物，其中所述第一层的厚度大于所述第二层的厚度和任何可能存在的后来层的厚度。

73. 权利要求66的医用植入物，其中所述扩散硬化区的厚度为5-70微米。

74. 权利要求66的医用植入物，其中所述扩散硬化区的厚度为10-50微米。

75. 权利要求66的医用植入物，其中所述扩散硬化区的厚度为15-30微米。

76. 权利要求66的医用植入物，其中扩散硬化区的硬度比基材的大至少10%。

77. 权利要求66的医用植入物，其中所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。

78. 权利要求 66 的医用植入物, 其中所述基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少 1%(w/w)。

79. 权利要求 78 的医用植入物, 其中所述基材包含锆、钛与铌的合金且铌含量为至少 10%(w/w)。

80. 医用植入物, 其包括:

(a) 第一植入物部分, 所述第一植入物部分具有承载面;

(b) 第二植入物部分, 所述第二植入物部分具有承载面;

(c) 其中所述第一植入物部分的承载面和所述第二植入物部分的承载面各自具有与彼此啮合或配合的大小与形状;

(d) 其中医用植入物的所述两个部分的一个或两者包含弹性模量小于 200GPa 的生物相容性合金; 和,

(e) 其中配合部分的半径差大于约 50 微米。

81. 权利要求 80 的医用植入物, 其中所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包含:

基材;

与所述基材相接触的扩散硬化区, 所述扩散硬化区包含扩散硬化物种, 所述扩散硬化区的厚度大于 2 微米; 和

与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层, 所述陶瓷层的厚度在 0.1-25 微米的范围; 且

其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为 5 微米或更大。

82. 权利要求 81 的医用植入物, 其中所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包括:

陶瓷层包含第二相; 且

扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构, 所述层结构的特征在于:

直接位于陶瓷层之下的第一层;

位于第一层与陶瓷层之间的界面; 和

直接位于所述第一层之下的第二层。

83. 权利要求 80 的医用植入物, 其中所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包括:

基材;

与所述基材相接触的扩散硬化区, 所述扩散硬化区包含扩散硬化物

种, 所述扩散硬化区的厚度大于 5 微米; 且

其中扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构, 所述层结构的特征在于:

位于植入物表面上的第一层;

直接位于所述第一层之下的第二层; 且

所述扩散硬化区具有在基材方向上递减的扩散硬化物种浓度, 所述扩散硬化物种浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数限定。

84. 权利要求 80 的医用植入物, 其中所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包括:

基材;

与所述基材相接触的扩散硬化区, 所述扩散硬化区包含扩散硬化物种, 所述扩散硬化区的厚度大于 2 微米; 和

与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层, 所述陶瓷层的厚度在 0.1-25 微米的范围; 且

其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为 5 微米或更大。

85. 权利要求 80 的医用植入物, 其中所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包括:

陶瓷层包含第二相; 且

扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构, 所述层结构的特征在于:

直接位于陶瓷层之下的第一层;

位于第一层与陶瓷层之间的界面; 和

直接位于所述第一层之下的第二层。

扩散硬化的医用植入物

相关申请交叉引用

本申请要求2005年12月15日提交的美国临时申请US60/750,557的优先权。

技术领域

本发明涉及一种新的扩散硬化的氧化的锆组合物。此新的组合物可应用于例如医用植入物的关节表面和非关节表面。本发明还涉及包含此新的组合物的矫形外科植入物，制造此新的组合物的方法以及制造包含此新的组合物的医用植入物的方法。本发明的植入物组合物不仅可用于硬对软应用(例如，本发明的医用植入物部件与聚乙烯接合)，本发明还包括此新的医用植入物组合物在髌、膝、脊椎或其它植入物中的硬对硬应用(例如，本发明的组合物与自己或其它坚硬材料和陶瓷接合)中的使用。

发明背景

医用植入物材料，特别是矫形外科植入物材料，必须结合高强度、耐腐蚀性和组织相容性。植入物的寿命是最重要的，特别是当植入物的接受者较年轻时，因为合意地植入物在患者整个一生中都能工作。某些金属合金由于具有所需的机械强度和生物相容性，成为了制造假体的理想选择。这些合金包括316L不锈钢、铬-钴-钼合金(Co-Cr)、钛合金和近来被证明是制造承载和非承载假体的最合适材料的锆合金。

为此，氧化的锆矫形外科植入物已被显示能显著降低聚乙烯的磨损。扩散硬化的氧化物表面如氧化锆在矫形外科应用中的使用最先是Davidson在美国专利US5,037,438中展示的。人们以前尝试了在锆零件上制造氧化的锆涂层以提高其耐磨性。Watson的美国专利US3,615,885公开了一种这样在Zircaloy 2和Zircaloy 4上制造厚(高达0.23mm)氧化物层的工艺。然而，尤其对于厚度小于约5mm的零件来说此工艺会导致显著的尺寸变化，且制造的氧化物膜没有显示特别高的耐磨性。

Watson的美国专利US2,987,352公开了一种在锆合金零件上制备深

蓝色氧化物涂层以提供其耐磨性的方法。美国专利US2,987,352和US3,615,885都通过空气氧化在锆合金上制备了氧化锆涂层。美国专利US3,615,885中空气氧化持续地足够久所以能产生比美国专利US2,987,352中的深蓝色涂层厚的米色涂层。此米色涂层不具有所述深蓝色涂层的耐磨性，因此不适用于许多具有两个紧密相邻的工作面的零件。米色涂层的磨损比深蓝色氧化物涂层快得多，结果形成氧化锆颗粒并丧失氧化锆表面的完整性。在失去氧化物表面之后锆金属随后暴露于其环境并会导致锆离子迁移到相邻环境中。

所述深蓝色涂层的厚度小于所述米色涂层，不过深蓝色涂层的硬度大于米色涂层。此更硬的深蓝色氧化物涂层更适合用作例如假体器官的表面。尽管深蓝色涂层比米色涂层更耐磨，但其是相对较薄的涂层。因此人们期望制造出新的能保持现有技术的所述深蓝色涂层的可取性能(例如，提高的耐磨性)的改善的组合物。

如上所述，Davidson的美国专利US5,037,438公开了一种制造具有氧化锆表面的锆合金假体的方法。Watson的美国专利US2,987,352公开了一种制造具有氧化锆表面的锆支承物的方法。所制造的氧化物涂层并不总是厚度均匀的，厚度的不均匀性降低锆合金与氧化物层之间的结合的完整性和氧化物层之内的结合的完整性。美国专利US2,987,352和US5,037,438都通过引用引入如同在此完全陈述一样。

在美国专利US6,447,550、6,585,772和未决美国申请US10/942,464中，Hunter等人记述了获得厚度均匀的氧化锆涂层的方法。Hunter教导了所述涂层是通过应用预氧化处理和通过控制基材显微结构获得的。均匀厚度氧化物层的使用产生了提高的耐体液腐蚀性和其它好处，并且在接受者的寿命内是生物相容和稳定的。美国专利US6,447,550、6,585,772和未决美国申请US10/942,464以此通过引用引入，如同在此完全陈述。

Davidson和Hunter公开的氧化的锆表面(以下称作Davidson型氧化的锆组合物)尽管具有较厚的陶瓷氧化物或氮化物层，但在所述陶瓷氧化物或氮化物下并未显示厚扩散硬化区。Davidson型氧化的锆组合物的扩散硬化区的厚度最多为1.5-2微米，且一般不太取决于用于制造该组合物的条件。图1显示了Davidson型氧化的锆组合物的毫微硬度曲线(图1取自M. Long, L. Reister和G. Hunter, Proc. 24th Annual Meeting of the Society For Biomaterials, 1998年4月22-26日, San Diego, California, USA)。Davidson

型氧化的锆的扩散区在1.5-2微米之间。所述氧化物为约5微米，因此在Davidson氧化物中硬化区总体为约7微米。虽然Davidson和Hunter得到的组合物与现有技术中已有的那些组合物相比显示出高耐磨性，但仍存在改进的空间。

聚乙烯对氧化表面的磨损的明显减少归功于氧化物的陶瓷特性。氧化的锆植入物一般具有5-6微米厚的由在空气中的热驱动扩散过程形成的陶瓷表面(氧化锆)。在氧化锆之下是约1.5-2微米的硬、富氧扩散层。硬化区的总体(氧化物加上扩散硬化的合金)使得植入物能耐微观磨蚀(例如，来自第三体如骨水泥、骨碎片、金属碎片等等的)并使耐宏观撞击(外科工具和与金属髌臼壳脱臼/不全脱臼接触的撞击)能力稍微减弱。这些植入物的较小硬化深度使得它们对于硬对硬的应用来说并不是最理想的。在硬对硬的应用如髌关节中，材料与自身或与另一硬化或非硬化的金属而不是聚乙烯接合。在这类植入物中，磨损速率可能会高达1微米/年。硬化区总体(氧化物和扩散区)厚度小于7微米的Davidson型氧化的锆植入物代表着现有技术水平，其最初植入并仍然很有用，但在这些应用中仍具有改进的余地。Hunter等人(美国专利US6,726,725)教导了Davidson型氧化的锆部件的这种硬对硬应用。Hunter'725教导了对于这些应用，可以将氧化物厚度提高到20微米。但如此中所示，具有这样厚度的Davidson型氧化物组合物尽管具有高耐磨性，但却可能具有相当多的氧化物层缺陷。这些缺陷可能会导致所述氧化物的局部剥落。同样，在所述氧化物下面的Davidson型组合物中，有相对较小的扩散硬化区。因此，Davidson型组合物相对许多常规材料显示出更好的耐磨性，但总有改进的余地。

现在，可商购的硬对硬髌植入物主要有两类，即金属对金属和陶瓷对陶瓷。金属对金属植入物的现用标准材料为高碳Co-Cr合金。金属对金属植入物的主要问题在于从该关节处的金属离子释放和其对人体生理的未知影响。金属对金属植入物的优点在于可以具有较大的尺寸。植入物的尺寸越大，关节活动范围就越大。金属对金属植入物还被证明可用于需要保护骨头的整修表面(resurfacing)类应用。在这类较大的关节中，不优选使用普通聚乙烯或交联聚乙烯，金属对金属植入物可能是唯一可用的选择。较大的尺寸要求聚乙烯衬底较薄。较薄的衬底机械强度可能不足、可能更容易发生蠕变或可能导致增加的磨损和骨质溶解并

最终导致植入物失效。

另一种常用的硬对硬植入物材料是陶瓷对陶瓷。陶瓷对陶瓷植入物的现用标准材料是氧化铝。对于这些植入物来说，金属离子释放通常不是问题。但是由于陶瓷的有限韧性和脆性，这些植入物的尺寸难以作得很大。陶瓷零件具有有限的破裂的概率由此导致潜在的关节破坏和与关节破坏相关的并发症。

许多现有技术的目标是通过结合金属和陶瓷零件来减少金属离子释放和最小化破裂的危险。Fisher等人(美国专利申请2005/0033442)和Khandkar等人(美国专利US6,881,229)教导了使用金属对陶瓷关节。Fisher等人教导了金属零件与陶瓷零件之间的硬度差为至少4000MPa。Khandkar等人具体教导了使用氮化硅陶瓷零件来与金属零件接合。在两种情形下，目的都是为了降低配合对的磨损。但在两种情形下，陶瓷破裂的危险仍然很大。本发明的目的在于消除破裂的危险以及金属离子释放。通过使用具有陶瓷表面和位于该陶瓷表面之下的扩散硬化区的金属零件，可以消除破裂的危险。如本发明的详细说明中所述，本发明的扩散硬化组合物向上述与Davidson型氧化的锆、高碳CoCr(钴-铬)和氧化铝制造的硬对硬支持物有关的问题提供了一种解决方案。根据本发明的一个方面，本发明的组合物适用于需要硬对硬接合的膝关节和椎关节。

与Davidson型氧化的锆不同，本文公开的氧化的锆组合物不太容易受到由脱臼和不完全脱位引起的破坏。由此，虽然扩散硬化氧化物层如Davidson型氧化的锆在矫形外科植入物中的应用代表了植入物材料领域的重大改进，导致耐磨性和使用寿命有显著提高，本发明的新组合物却代表了对Davidson型组合物的改进。

过去已经公开了在锆(及其合金)和钛(及其合金)中制造扩散硬化区。一种由Kemp(美国专利US5,399,207)提出的方法是在426°C(800°F)-871°C(1600°F)的温度范围内氧化锆合金两小时或两小时以上。Kemp的方法是将处理过程进行的更长从而使得在氧化发生时氧更深入地扩散到基材中。这种方法的主要缺点是为形成更厚的扩散区需要更高的温度和更长的时间。更高的温度和更长的时间可能导致基材的显微结构变化和包含相当数量裂纹和气孔的有缺陷的氧化物。Kemp教导了在Zircadyne 702基材上应用其方法。按照Kemp的教导，Zircadyne 702和医用级Zr-2.5Nb (ASTM F 2384)被在800°C氧化。Zircadyne 702样品的氧化

物厚度为10-12微米而Zr-2.5Nb的厚度为约20微米(图2(a)和2(b))。两个样品上的扩散硬化区都厚约25微米(图2(c))。两个样品的氧化物都显示出相当多的裂纹和气孔形式的缺陷。

另一种方法是Davidson(美国专利US5,372,660)教导的氧化含Zr的Ti合金。Zr在Ti中的存在导致了氧化物和更厚的扩散区的形成。按照Davidson的教导,在空气中氧化Ti-Zr-Nb(55%Ti w/w, 35%Zr w/w和10%Nb w/w)合金和医用级Zr-2.5Nb。将所述合金样品在635°C氧化6小时。图3显示了其氧化物和扩散硬化区的金相图像。Ti-Zr-Nb和Zr-2.5Nb的氧化物都有裂纹。Ti-Zr-Nb的氧化物看起来似乎在几个位置与基材分离。图3(c)显示了扩散硬化区的显微硬度。Ti-Zr-Nb合金显示出约10-15微米厚的扩散硬化区。Zr-2.5Nb的扩散硬化区厚度小于5微米。由此按照Kemp和Davidson的教导,可以获得相当深的硬化,但代价是所得氧化物中具有很多缺陷。Kemp教导了在升高温度下的长时间处理,而Davidson教导了改变合金的化学以形成更厚的扩散硬化区。但是,在两种情形下所形成的氧化物都充满缺陷。氧化物中的这类缺陷可能会危害氧化物的完整性并可能导致局部剥落。在这里公开的组合物的一种包括厚扩散区以及基本上无缺陷的氧化物。此处所公开的氧化物与现有技术相比还具有其他区别,这将在详述部分进一步公开。Davidson型和Kemp型氧化的锆产物是主要为单相的氧化物。本发明的氧化物包括陶瓷或富氧金属第二相。本发明的扩散硬化区的实施方案具有层状结构和优选的硬度分布曲线。

另一种制造扩散硬化金属区的方法基本上是通过在富氧气氛中处理在制品表面形成氧化物,接着在贫氧气氛中对制品进行热处理。Takamura提供(Trans JIM, 第3卷,1962,第10页)的一种方法是使钛试样氧化然后在氩气中(即,低氧分压的贫氧环境)对其进行处理。这显然允许氧扩散到基材中并形成厚扩散区。氧在扩散区中的存在导致硬化。Dong等人提出的(美国专利US6,833,197)另一种方法是使用真空或惰性气体混合物来实现贫氧气氛,由此实现氧化之后的扩散硬化。Takamura和Dong等人为氧化指定的优选温度为850°C,为扩散硬化(真空处理)指定的优选温度为850°C。Dong等人建议将此方法用于钛和锆以及钛/锆合金。这些方法存在的一个问题,特别是对于锆合金,在于氧化和扩散硬化的温度非常高且能导致在扩散硬化之后厚和有裂纹(有缺陷)的氧化物以及

于基材内出现裂纹。Dong使用钛合金示范其方法；但并未披露用于锆/铌基或钛/锆/铌基合金的例子。

Takamura和Dong等人推荐的氧化和惰性气体/真空处理的优选温度都为850℃。根据他们的教导，在空气中于850℃对Ti-6Al-4V和医用级Zr-2.5Nb氧化了0.3hr。图4(a)和4(b)显示了氧化之后的金相照片。Ti-6Al-4V上的氧化物厚度小于1微米。该氧化物对基材的附着似乎不好。Zr-2.5Nb上的氧化物厚约12微米且有裂纹。根据Dong的教导，对两种试样都在 10^{-4} 托的压力和850℃的温度下真空处理22小时。图4(c)和4(d)显示了真空处理之后的金相照片。在两种试样中，氧化物都溶入基材中。在Ti-6Al-4V试样中没有可见裂纹。在Zr-2.5Nb试样表面仍存在裂纹。所述裂纹似乎是在真空处理过程中于基材内部扩展的。表面上的这类裂纹会显著降低合金的疲劳强度。本发明的新组合物和方法克服了这些缺陷。

为了进一步显示Ti与Zr合金之间的特性差别，在较低的温度下对Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb试样进行了氧化(600℃，75分钟)。然后在真空下($< 10^{-4}$ 托)于685℃对这些试样处理10小时。如下面所进一步公开的，所述处理以这样一种方式进行以致氧化物被部分地保留在Zr-2.5Nb基材上。图5(a)和5(b)显示了形成在Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb试样上的氧化物的金相图像。Ti-6Al-4V上的氧化物小于0.1微米，而Zr试样上的氧化物为约3微米。两种试样上都看不到裂纹。在真空扩散硬化之后，Ti-6Al-4V试样上的氧化物被完全溶解而Zr-2.5Nb试样上则保留了约1微米氧化物(图5(c)和5(d))。图5(e)显示了扩散区的硬度分布曲线。氧几乎完全扩散过Ti合金试样并由此产生可忽略不计的小硬化深度，而在Zr合金中它确实产生很大的硬化深度。这个例子进一步说明了Zr和Ti合金在Dong工艺中的差异。由这些例子可以明显看出，对于Zr合金可以起作用的温度范围对于Ti合金来说可能不是最适宜的，反之亦然。Dong还教导了S形的扩散硬化金属区硬度分布曲线。S形的扩散硬化区曲线要求氧化物几乎全部溶解在基材内。本发明的发明人发现这并不是必需的。本发明人发现，在本发明的一个方面，在此处理期间优选地将氧化物保留在表面上。这是通过仔细选择氧化和随后的扩散硬化的温度和时间实现的。Dong没有教导或建议在真空处理结尾将氧化物保留在样品表面上和获得除氧化物被几乎完全溶解时的S形曲线之外的不同类型氧浓度或硬度分布曲线。

在另一种现有技术的方法中，Tresco(R. Tresco, J. Electrochem. Soc.,

第109卷,第208页,1962)采用了真空退火的方法来在腐蚀试验后完全溶解形成在Zircalloy-2上的氧化物。Tresco的工作目的是通过真空退火除去氧化物和通过酸洗除去生成的扩散区。Tresco既未公开在扩散过程中保留氧化物的优点也未公开可以使用这种表面的应用。总之,Dong和Tresco都没有公开使用这样一种技术形成陶瓷氧化物和扩散硬化区以制造抗破坏的医用植入物。

发明人发现扩散硬化的医用植入物组合物的抗破坏(即,磨损)能力可以通过增大硬化区总体的厚度来提高。得到的扩散硬化的医用植入物组合物是新颖的,在现有技术中未曾有过公开或暗示。期望的硬化区总体可以通过变化陶瓷氧化物(或氮化物、或混合的氧化物/氮化物)和下面的扩散硬化区(一个或多个)的厚度来实现。另外,扩散硬化区的厚度增加还带来了在硬对硬关节中期望的额外的耐磨性。更厚的扩散硬化区呈现扩散硬化物种的浓度随深度变化的层结构。为实现期望的硬化区总体同时保留(或提高)制品的大部分机械和电学性能,需要仔细考虑选择氧化和扩散硬化的温度和时间。此外,制造所述组合物的工艺的适当条件也与考虑的合金体系有关。这种硬化的合金适用于针对软聚合物(如超高分子量聚乙烯(UHMWPE)、交联聚乙烯(XLPE)、聚氨酯等和在硬对硬支持物应用中针对相同硬化的合金,针对CoCr合金、陶瓷(氧化铝、氮化硅、碳化硅、氧化锆等)、其它硬质材料如金钢石、金刚石一样的碳和陶瓷涂层(金属氧化物、金属氮化物、金属碳化物和金刚石)等等的关节。

上面提到的所有美国专利和公开的美国专利申请都通过引用引入如同在此完全记述一样。

发明概述

在本发明的一个方面,涉及医用植入物,其包括:含锆或锆合金的基材;与所述基材相接触的扩散硬化区,所述扩散硬化区包含锆或锆合金以及扩散硬化物种,所述扩散硬化区的厚度大于2微米;和与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层,所述陶瓷层的厚度在0.1-25微米的范围内;且其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为5微米或更大。在某些实施方案中,陶瓷层包括第二相,且扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构,该层结构的特征在于:直接位于陶瓷层下的第一层,其中第一层主要为 α 相锆;

位于第一层与陶瓷层之间的界面；和直接位于第一层之下的第二层。在某些实施方案中，基材进一步包含钛、钽、钎、铌及其任意组合。在某些实施方案中，扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。优选地，扩散硬化物种包含氧。在某些实施方案中，扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数（near uniform distribution function）及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，陶瓷氧化物具有大于93%的单斜晶含量。在某些实施方案中，扩散硬化区具有由选自如下的函数定义的硬度分布曲线：误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合。在某些实施方案中，所述第一层的厚度大于或等于所述第二层和任何可能存在的后来层的厚度。在某些实施方案中，扩散硬化区的厚度为5-70微米。扩散硬化区的厚度可以为10-50微米。扩散硬化区的厚度可以为15-30微米。在某些实施方案中，扩散硬化区的硬度比基材大至少10%。在某些实施方案中，所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。在某些实施方案中，基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少1%(w/w)。基材可以包含锆与铌的合金且铌含量为至少10%(w/w)。在某些实施方案中，医用植入物进一步包含覆盖位于所述植入物表面上的所述陶瓷氧化物或氮化物的含氧的锆合金，所述合金处于金属态。

在本发明的另一个方面，涉及医用植入物，其包括：含锆或锆合金的基材；与所述基材相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区包含锆或锆合金以及扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于5微米；且其中扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：位于植入物表面上的第一层；直接位于所述第一层下的第二层，其中所述第一层主要为 α 相锆；且所述层结构具有在基材方向上递减的扩散硬化物种浓度，所述扩散硬化物种浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，基材进一步包含钛、钽、钎、铌及其任意组合。在某些实施方案中，扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。优选地，扩散硬化物种包含氧。在某些实施方案中，扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，扩散硬化区具有由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组

合的函数定义的硬度分布曲线。在某些实施方案中，所述第一层的厚度大于所述第二层厚度和任何可能存在的后来层的厚度。在某些实施方案中，扩散硬化区的厚度为5-70微米。扩散硬化区的厚度可以为10-50微米。扩散硬化区的厚度可以为15-30微米。在某些实施方案中，扩散硬化区的硬度比基材大至少10%。在某些实施方案中，所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。在某些实施方案中，基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少1%(w/w)。基材可以包含锆、钛和铌的合金且铌含量为至少10%(w/w)。

在本发明的另一方面，涉及表面硬化的医用植入物的制造方法，步骤包括：形成所述锆或锆合金医用植入物；和，通过(a)、(b)或(c)中的任何一个进一步处理所述植入物，其中(a)、(b)和(c)的定义如下：(a)在有陶瓷形成物种的存在下于低于700°C的温度处理所述植入物多于5分钟；并之后在真空或惰性气体下于500-1000°C的温度处理所述植入物多于1小时；(b)在有陶瓷形成物种的存在下于500-1000°C的温度处理所述植入物；并之后在真空或惰性气体下于低于700°C的温度处理所述植入物；(c)在有陶瓷形成物种的存在下于低于700°C的温度处理所述植入物；并之后在真空或惰性气体下于低于700°C的温度处理所述植入物。在某些实施方案中，该方法在所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤之后进一步包括在有陶瓷形成物种的存在下于低于700°C的温度处理所述植入物多于5分钟的步骤。在某些实施方案中，所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤是在600-700°C的温度下进行的。在某些实施方案中，所述在有陶瓷形成物种的存在下处理所述植入物的步骤进行5分钟到12小时。在某些实施方案中，所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤进行15分钟到30小时。在某些实施方案中，所述形成锆或锆合金医用植入物的步骤包括形成具有选自钛、钽、钪、铌及其任意组合的合金元素的锆合金的所述医用植入物。在某些实施方案中，所述形成步骤包括形成锆和铌的合金的所述医用植入物，其中所述合金的铌含量为至少1%(w/w)。在某些实施方案中，所述形成步骤包括形成锆和铌的合金的所述医用植入物，其中所述合金的铌含量为至少10%(w/w)。在某些实施方案中，所述在有陶瓷形成物种的存在下处理所述植入物的步骤和所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤包括用选自氧、氮、硼、碳及其任意组合的扩散硬化物种处理所述植

入物。

在本发明的另一方面，涉及表面硬化的医用植入物的制造方法，步骤包括：形成所述锆或锆合金医用植入物；在500-1000℃的温度下处理多于2小时以在所述植入物的表面上形成氧化物、碳化物、氮化物、硼化物或其组合；除去所形成的氧化物、碳化物、氮化物、硼化物或其组合；和，之后在500-1000℃的温度下处理多于5分钟以在所述植入物的表面上再形成氧化物、碳化物、氮化物、硼化物或其组合。

在本发明的另一方面，涉及表面硬化的医用植入物的制造方法，步骤包括：形成所述锆或锆合金医用植入物；在低于0.05巴的氧或氮分压于500-1000℃的温度下处理多于2小时将氧或氮扩散到所述植入物中；和，之后在500-1000℃处理多于10分钟以氧化或氮化植入物。

在本发明的另一方面，涉及表面硬化的医用植入物的制造方法，步骤包括：形成所述锆或锆合金医用植入物；在500-700℃的温度下氧化或氮化所述植入物以形成至少2微米厚的氧化物或氮化物；和，之后在真空或惰性气体下于低于700℃的温度处理所述植入物以保留至少0.1微米氧化物，形成至少0.005微米厚的金属硬化层，并形成厚度为至少2微米的扩散区。在某些实施方案中，基材进一步包含钛、钽、铌、钎及其任意组合。在某些实施方案中，在所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤之前氧化物或氮化物的厚度为2-15微米。在某些实施方案中，在所述之后在真空或惰性气体下处理所述植入物的步骤之后氧化物或氮化物的厚度为0.1-10微米。在某些实施方案中，扩散硬化区为2-50微米。

在本发明的另一方面，涉及通过包括以下步骤的方法制造的医用植入物：形成所述锆或锆合金医用植入物；通过(a)、(b)或(c)中的任何一个进一步处理所述植入物，其中(a)、(b)和(c)的定义如下：(a)在有陶瓷形成物种的存在下于低于700℃的温度处理所述植入物多于5分钟；并之后在真空或惰性气体下于500-1000℃的温度处理所述植入物多于1小时；(b)在有陶瓷形成物种的存在下于500-1000℃的温度处理所述植入物；并之后在真空或惰性气体下于低于700℃的温度处理所述植入物；(c)在有陶瓷形成物种的存在下于低于700℃的温度处理所述植入物；并之后在真空或惰性气体下于低于700℃的温度处理所述植入物。

在本发明的另一个方面，涉及一种医用植入物，其包括：(a)包含锆

或锆合金的第一植入物部分，所述第一植入物部分具有承载面 (bearing surface)；(b)包含锆或锆合金的第二植入物部分，所述第二植入物部分具有承载面；(c)其中所述第一植入物部分的承载面和所述第二植入物部分的承载面各自具有与彼此接合或配合的大小与形状；(d)与所述锆或锆合金的至少一部分相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区构成所述第一和第二植入物部分的承载面的至少一部分，所述扩散硬化区包含锆或锆合金和扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于2微米；和(e)与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层，所述陶瓷层的厚度在0.1-25微米的范围内；其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为5微米或更大。在某些实施方案中，陶瓷层包含第二相；且扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：直接位于陶瓷层下的第一层，其中所述第一层主要为 α 相锆；位于第一层与陶瓷层之间的界面；和直接位于所述第一层之下的第二层。在某些实施方案中，基材进一步包含钛、钽、钎、铌及其任意组合。在某些实施方案中，扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。优选地，扩散硬化物种包含氧。在某些实施方案中，扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，陶瓷氧化物具有大于93%的单斜晶含量。在某些实施方案中，扩散硬化区具有由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义的硬度分布曲线。在某些实施方案中，所述第一层的厚度大于所述第二层的厚度和任何可能存在的后来层的厚度。在某些实施方案中，扩散硬化区的厚度为5-70微米。扩散硬化区的厚度可以为10-50微米。扩散硬化区的厚度可以为15-30微米。在某些实施方案中，扩散硬化区的硬度比基材大至少10%。在某些实施方案中，所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。在某些实施方案中，基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少1%(w/w)。在某些实施方案中，基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少10%(w/w)。在某些实施方案中，医用植入物进一步包含覆盖位于所述植入物表面上的所述陶瓷氧化物或氮化物的含氧的锆合金，所述合金处于金属态。

在本发明的另一个方面，涉及医用植入物，其包括：(a)包含锆或锆合金的第一植入物部分，所述第一植入物部分具有承载面；(b)包含锆或

锆合金的第二植入物部分，所述第二植入物部分具有承载面；(c)其中所述第一植入物部分的承载面和所述第二植入物部分的承载面各自具有与彼此接合或配合的大小与形状；(d)与所述锆或锆合金的至少一部分相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区构成所述第一和第二植入物部分两者的承载面的至少一部分，所述扩散硬化区包含锆或锆合金和扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于5微米；其中扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：位于植入物表面上的第一层；直接位于所述第一层下的第二层，其中所述第二层主要为 α 相锆；且所述扩散硬化区具有在基材方向上递减的扩散硬化物种浓度，所述扩散硬化物种浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，基材进一步包含钛、钽、钪、铌及其任意组合。在某些实施方案中，扩散硬化物种选自氧、氮、硼、碳及其任意组合。优选地，扩散硬化物种包含氧。在某些实施方案中，扩散硬化区的氧浓度在基材方向上递减，所述氧浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，扩散硬化区具有由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义的硬度分布曲线。在某些实施方案中，所述第一层的厚度大于所述第二层的厚度和任何可能存在的后来层的厚度。在某些实施方案中，扩散硬化区的厚度为5-70微米。扩散硬化区的厚度可以为10-50微米。扩散硬化区的厚度可以为15-30微米。在某些实施方案中，扩散硬化区的硬度比基材大至少10%。在某些实施方案中，所述医用植入物选自髌植入物、膝植入物和脊椎植入物。在某些实施方案中，基材包含锆与铌的合金且铌含量为至少1%(w/w)。在某些实施方案中，基材包含锆、钛和铌的合金且铌含量为至少10%(w/w)。

在本发明的另一个方面，涉及医用植入物，其包括：(a)第一植入物部分，所述第一植入物部分具有承载面；(b)第二植入物部分，所述第二植入物部分具有承载面；(c)其中所述第一植入物部分的承载面和所述第二植入物部分的承载面各自具有与彼此接合或配合的大小与形状；(d)其中医用植入物的所述两个部分一个或两个包含弹性模量小于200GPa的生物相容性合金；和，(e)其中配合部分的半径差大于约50微米。在某些实施方案中，所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两

个都进一步包含：基材；与所述基材相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区包含扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于2微米；和与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层，所述陶瓷层的厚度在0.1-25微米的范围；且其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为5微米或更大。在某些实施方案中，所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包括：陶瓷层包含第二相；且扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：直接位于陶瓷层之下的第一层；位于第一层与陶瓷层之间的界面；和直接位于所述第一层之下的第二层。在某些实施方案中，所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个都进一步包括：基材；与所述基材相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区包含扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于5微米；且其中扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：位于植入物表面上的第一层；直接位于所述第一层之下的第二层；且所述扩散硬化区具有在基材方向上递减的扩散硬化物种浓度，所述扩散硬化物种浓度的递减由选自误差函数、指数函数、近似均匀分布函数及其任意顺序组合的函数定义。在某些实施方案中，所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个都进一步包括：基材；与所述基材相接触的扩散硬化区，所述扩散硬化区包含扩散硬化物种，所述扩散硬化区的厚度大于2微米；和与所述扩散硬化区相接触并构成所述医用植入物的表面的基本上无缺陷的陶瓷层，所述陶瓷层的厚度在0.1-25微米的范围；且其中陶瓷层与扩散硬化区的总厚度为5微米或更大。在某些实施方案中，所述第一植入物部分和所述第二植入物部分中的一或两个进一步包括：陶瓷层包含第二相；且扩散硬化区具有在金相分析下包含至少两个不同层的层结构，所述层结构的特征在于：直接位于陶瓷层之下的第一层。位于第一层与陶瓷层之间的界面；和直接位于所述第一层之下的第二层。

上面非常概括地给出了本发明的特征和技术优点以便可以更好地理解后面发明的详细说明。本发明的其它特征和优点将在下文中记述，它们构成本发明的权利要求的主题。应当理解，对于本领域技术人员来说所公开的构思和具体实施方案可以很容易被用作改进或设计用于实现与本发明同样目的的其它结构的基础。本领域技术人员应当明白，这

种等价结构并未脱离由附加权利要求给出的本发明的精神和范围。代表本发明的新的特征（既涉及其组织又涉及其操作方法），以及进一步的优点，将参照附图由以下说明得到更好地理解。但是，应当清楚，各个附图都只用于例证和说明目的，并不用于限定本发明的范围。

附图简述

为了更全面地理解本发明，下面结合附图进行以下说明，其中：

图1显示了Davidson型氧化的锆组合物的硬度分布曲线（hardness profile）。扩散区的厚度为1.5-2微米(Long等)。

图2(a)和(b)是按照Kemp的教导氧化的Zircadyne 702和Zr-2.5Nb的金相图像；(c)是扩散硬化区的显微硬度分布曲线。

图3(a)和(b)是按照Davidson的教导氧化的Ti-Zr-Nb和Zr-2.5Nb的金相图像；(c)是扩散硬化区的显微硬度分布曲线。

图4(a)和(b)分别显示了在850℃氧化0.3小时的Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb试样；(c)和(d)分别显示了在850℃扩散硬化22小时的Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb试样。

图5(a)和(b)分别显示了在600℃氧化75分钟的Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb试样；(c)和(d)分别显示了在685℃扩散硬化10小时的Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb试样，(e)显示了扩散硬化之后的Ti-6Al-4V和Zr-2.5Nb的硬度分布曲线。

图6显示了在真空扩散处理(685℃，10小时)之后的Zr-2.5Nb试样上获得的硬度分布曲线。起始氧化物表示真空扩散处理之前的氧化物厚度。氧化在635℃进行不同的时间以产生不同的起始氧化物厚度。

图7显示了具有图3中获得的硬度分布曲线的试样在635℃再氧化60分钟之后的金相图像。

图8显示了代表Davidson型氧化的锆组合物((a)和(b))以及本发明所公开的总硬化深度为20-25微米的组合物((c)和(d))的抗破坏性的Rockwell压痕。

图9显示了高碳铸造CoCr对自己和一个本发明中公开的氧化的锆组合物对自己(总硬化区厚度为20-25微米)的柱-盘测试磨损结果。

图10显示了扩散区的氧浓度分布曲线。分析使用扫描俄歇显微探针进行，加速电压为10kV，探针电流为18nA，电子束在离试样法线30°。

在真空处理之后氧化物被保留在样品上。

图11显示了Davidson型氧化的锆组合物和本发明公开的一些组合物的显微硬度分布曲线。显微硬度是使用努普氏硬度仪在10g的载荷下进行的。

图12显示了截面金相图像；(a)Davidson型氧化的锆组合物，(b)在635°C氧化75分钟并在585°C扩散硬化10小时，(c)在690°C氧化60分钟并在685°C扩散硬化20小时，和(d)在635°C氧化75分钟并在750°C扩散硬化20小时。图中的虚线表示层的限界。

图13显示了(a)Davidson型氧化的锆和(b)一种本发明的组合物的XRD图案。M(-111)和M(111)来自-111和111面，T(111)来自四方相111面。新组合物的T(111)峰微不足道，说明与Davidson型氧化的锆的氧化物相比氧化物中的四方相相更小。单斜晶相分析使用ASTM F 1873进行。

图14(a)和(b)显示了Davidson型氧化的锆组合物；(c)和(d)显示了一种本发明的组合物。图(c)和(d)中所示的试样被在690°C氧化60分钟并在685°C扩散硬化20小时。氧化物被保留在表面上。这是试样的纵向截面。第二相的取向在横截面内是不同的。所画虚线用于表示第二相在氧化物中存在的深度。试样使用背散射电子模式以20 kV的加速电压成像。

图15显示了(a)Davidson型氧化的锆组合物的氧化物和(b)本发明的氧化物。图(b)中的亮白区域为第二相。

图16显示了Davidson型氧化的锆组合物和本发明公开的组合物中氧的原子浓度对锆的原子浓度之比。深度轮廓分析使用x光光电子分光镜(A1 $k\alpha$ ，逸出角：45°)和用于溅射的离子枪(Ar⁺，3keV，48埃/分钟的二氧化硅溅射速率)进行的。

图17显示了对扩散硬化区中的显微硬度压痕的误差函数拟合用于估计硬化深度。扩散率值的单位为 cm^2/s 且是近似值。时间单位为秒，距离单位为微米。

图18显示了以下试样的显微结构：(a)原样Zr-2.5Nb棒材，(b)在635°C氧化75分钟并在585°C扩散硬化10小时，(c)在690°C氧化60分钟并在685°C扩散硬化20小时，(d)在635°C氧化75分钟并在750°C扩散硬化20小时，和(e)在850°C氧化20分钟并在850°C扩散硬化22小时。试样采用标准的金相技术进行抛光并加热着色以显示晶粒大小。

发明的详细说明

在本文中，“a”或“an”代表一个或多个。除非另外指出，单数都包括复数，复数也都包括单数。

在本文中，“锆合金”被概括地定义为包括具有至少5%(w/w)锆的合金。可以是锆、钛、钎和铌的合金。所述合金可以是多晶或非晶或单晶或它们的组合形式的。

在本文中，“陶瓷”被定义为金属(或合金中的金属组分)与一或多种包括碳、氧、氮、硼及其组合在内的非金属的化合物。虽然本发明的陶瓷的优选方案是氧化物，但本发明的陶瓷包括氧化物、碳化物、氮化物、硼化物及其任意组合。在本文中，“陶瓷层”被定义为一层由陶瓷组合物的构成更大材料的一部分的材料。在本文中，术语“陶瓷涂层”是指位于合金或金属基材上的表面转化层、表面膜、表面氧化物、氮化物、碳化物硼化物(或其组合)。

在本文中，“陶瓷形成物种”被定义为氧、碳、氮、硼及其任意组合。优选地，陶瓷形成物种在陶瓷层的形成过程中处于气相，不过其中陶瓷形成物种处于气相之外的相的情形也是可能的且在本发明的范围之内。一个非气相实施方案的非限制性实施例是其中陶瓷形成物种处于固相并与其将要引入的基材相接触。陶瓷形成物种，除形成陶瓷之外，还在扩散区的形成中充当扩散硬化物种。

“扩散区”被定义为位于陶瓷表面(如果存在陶瓷表面)之下或位于表面本身处(如果不存在陶瓷表面)的包含扩散硬化物种的区域。“扩散硬化物种”被定义为氧、氮、硼、碳或其任意组合。“扩散硬化区”被定义为硬度是基材硬度至少1.1倍大的扩散区部分。

在本文中，“生物相容性合金”被定义为现用于矫形外科业的合金组合。这类合金的例子包括钴-铬-钼、钛-铝-钒、镍-钛和锆-铌。本发明中涉及的其它生物相容性合金是由锆或钛或钽或铌或钎或其组合制造的合金。

在本文中，术语“真空”是指小于约 10^{-2} 托的压力。

包含Davidson型氧化的锆的植入物已知会显著降低聚乙烯的磨损。此磨损的显著降低归功于它的陶瓷表面。氧化的锆植入物一般具有4-5微米厚的由在空气中的热驱动扩散过程形成的陶瓷表面(氧化锆)。在氧化锆之下是约1.5-2微米的硬、富氧扩散层。硬化区的总体(氧化物加上

扩散硬化的合金)使得植入物能耐微观磨蚀(例如,来自第三体如骨水泥、骨碎片、金属碎片等等的)并使耐宏观撞击(外科工具和与金属髌臼壳脱臼/不全脱臼接触的撞击)能力稍微减弱。但是,像所有普通的医用植入物材料一样,Davidson型氧化的锆植入物也容易由脱臼和不全脱臼(宏观的)引起破坏。尽管无意受理论限制,但一般认为此易破坏性是由Davidson型氧化的锆产品中较小的总硬化区厚度(5微米氧化物加上1.5-2微米扩散区)导致的。尽管Davidson型氧化的锆植入物在硬对软应用中的表现比大多数材料好,但对于硬对硬承载应用来说该小的硬化区并不是理想的。氧化的锆及其它普遍植入物合金的耐磨性能通过增大硬化区总体的深度来改善。这种硬化的合金适用于针对软聚合物(如UHMWPE、XLPE、聚氨酯等)的接合和在硬对硬承载应用中针对相同硬化的合金,针对CoCr合金、陶瓷(氧化铝、氮化硅、碳化硅、氧化锆等)及其它硬质材料如金钢石、金刚石一样的碳等等。

图6显示了在使用本发明方法的实施方案的Zr-2.5Nb合金试样上获得的四类硬度分布曲线。所获得的四类曲线为曲线1:单值函数,曲线2:单值函数与指数函数的组合,曲线3:指数函数与误差函数的组合,曲线4:误差函数。如下所详述,硬度分布曲线的最终形状通过氧化物厚度、氧化和真空处理温度与时间小心地控制。在此具体实施例中,通过在635°C的恒温下变化氧化时间改变了起始氧化物厚度。将试样分别氧化5分钟、15分钟、30分钟和60分钟。所有样品都在685°C真空处理10小时。在真空处理之后,所述四个试样产生如图6所示的四种不同曲线。对于曲线4,氧化物被保留在试样上;而对于曲线1-3,氧化物被完全溶解在试样上。这些曲线中每个都能具有优于其它的独特优点。例如,如果在真空处理之后需要重复所述氧化步骤来形成氧化物,则曲线1-3与曲线4相比可以产生高度完整的占主要地位的无缺陷氧化物。图7显示了具有不同曲线的试样上形成的氧化物的金相图像。在所述真空处理之后这些试样在635°C氧化1小时以产生5-6微米厚的氧化物。可以看出,与曲线1-3上形成的氧化物相比曲线4上的氧化物带有裂纹且不均匀。认为这是由于扩散硬化区缺乏塑性从而在再氧化期间不能适应产生的应力而导致的。此实施例举例说明将要公开的本发明的另一种实施方案。如果在扩散硬化处理之后期望对合金试样进行再氧化,则重要的是获得适当的扩散曲线(曲线1-3)。合适的扩散曲线保证了在真空处理之后形成基本上

无缺陷的氧化物。氧化过程通常伴随着表面(氧化物)的体积膨胀。如果在体积膨胀过程中产生的应力不能在基材内被容纳,则其能导致在氧化物中产生诸如裂纹和气孔等缺陷。氧化物中的这类缺陷的例子被显示在图7中(曲线4)。裂纹和气孔会危害氧化物的完整性并可能导致氧化物的剥落。在本公开中预期的另一类缺陷是氧化物-金属界面的均匀性。图7显示了形成在曲线3的试样上的波浪形界面的例子。几乎不存在气孔和裂纹但存在氧化物厚度小于标称氧化物厚度50%的区域。对于医用植入物来说这类波浪形界面可能是不能接受的,因为存在危害氧化物完整性的可能。

在医用植入物应用中,合意地所形成的氧化物(或其它陶瓷层)基本上无缺陷。当氧化物形成在锆合金基材上时,由于氧原子被添加在锆基质中所以存在体积膨胀。此体积膨胀导致需要耗散的巨量应力。如果下面的基材首先就非常脆,则在氧化物中可能会形成气孔和裂纹以耗散应力。其还可能导致氧化物与金属间的波浪形界面。有时它可能还会导致氧化物的剥落。氧化物中的缺陷能被概括地分为气孔和裂纹。气孔可以是圆形或细长形的,且可以在表面上或在界面处。裂纹可以垂直于氧化物金属界面,和/或可以平行于氧化物金属界面。在本公开中预期的另一类缺陷是波浪形氧化物金属界面和剥离或剥落的氧化物。本发明的目的之一在于制造具有更厚扩散硬化区的基本上无缺陷的陶瓷层。如前所述,按照Kemp和Davidson的现有技术的教导,能获得更厚的扩散区,但它产生的氧化物不是基本上无缺陷的。例如,图2(a)显示氧化物是与氧化物金属界面分离的。图2(b)显示了垂直于氧化物金属界面的裂纹。图7(曲线4)显示了具有几个长形孔和平行于界面的裂纹的氧化物。图7(曲线3)显示了氧化物金属界面呈波浪形的另一类缺陷的例子。本发明目的在于形成基本上无这类缺陷的陶瓷层。陶瓷层内的缺陷是对截面金相试样在1000X放大倍数以大约100x80微米的视野进行评价的。本发明的基本上无缺陷的陶瓷层的特征在于:(a)平均孔径小于陶瓷层厚度的15%,(b)平行于陶瓷层/金属界面的平均裂纹长度小于陶瓷层厚度的25%,(c)垂直于陶瓷层/金属界面的平均裂缝开口宽度小于陶瓷层厚度的15%,和(d)平均陶瓷层厚度与最小陶瓷层厚度之差小于标称氧化物厚度的50%。有可能所有上述缺陷可以都出现在一个视野内或仅其中几个出现在一个视野中而所有剩下的都留在另一个视野中。本发明的无缺陷的陶瓷层

定义为在随机选择的5个视野中至少有3个中看不到上述缺陷。基本上不含这些缺陷的陶瓷层被认为是无缺陷的。

在本发明中，涉及医用植入物和制造医用植入物的方法；所述医用植入物具有含第二相的无缺陷陶瓷层以及位于该陶瓷层之下的扩散硬化区。这是通过仔细控制陶瓷形成和扩散硬化的温度来实现的。在本发明的一个方面，这导致了位于陶瓷层之下的硬化区的优选分布。在本发明的另一方面，陶瓷层优先地保留在表面上并包含第二相。在本发明的另一方面，如果在扩散硬化之后要求再形成陶瓷层则获得适当的硬度分布曲线。在本发明的另一方面，扩散区包括层结构。在本发明的另一方面，在陶瓷层表面上形成了硬化的金属膜。

硬化区对破坏容限的影响通过Rockwell压痕和进行磨损试验来评价。图8显示了Davidson型氧化的锆组合物和本发明公开的组合物的压痕的背散射电子图像。破坏是通过用Rockwell压头(金刚石)以150lbf的载荷压印表面产生在平盘上的。图8(a)和8(b)显示了在Davidson型氧化的锆组合物上产生的破坏。应当注意，外加应力比在体内预期的要大得多。压痕导致了氧化物在圆周方向和径向上开裂。中央的光亮区域为暴露的Zr-2.5Nb基材。浅灰区域为氧化物。由于在压印期间诱发的应变的量，在压痕边缘处的氧化物破裂并随基材材料一起被除去。图8(c)和8(d)显示了在本发明的一种组合物上产生的破坏。此试样是在635℃氧化75分钟然后在685℃于 10^{-4} 托的压力下扩散硬化10小时。氧化物(约4微米厚)被保留在此试样上。形成在表面上的硬化金属层在测试之前被通过金刚石抛光除去。此试样的总硬化区为20-25微米。在此试样上的破坏，新组合物明显少于Davidson型氧化的锆组合物。在中央较少量的基材Zr-2.5Nb被暴露。陶瓷层没有被沿试样边缘除去。尽管Davidson型氧化的锆组合物对于医用植入物来说是一个巨大的进步且仍将继续优于其它普通的医用材料，但此实施例显示了在破坏容限上获得的对Davidson型氧化的锆组合物的明显改进。图9显示了在柱-盘测试中当本发明的组合物与自身接合时的磨损研究结果。该测试是在盘式测试仪上的柱上以10N的外加负荷进行1M循环。在约0.5M循环时将载荷增至50N。使用乳酸盐林格溶液(lactated vinger's solution)作为测试介质。盘是平的且柱的半径为100mm。Zr-2.5Nb的盘和柱在635℃氧化120分钟然后在685℃扩散硬化10小时。在扩散硬化处理之后氧化物(约7微米)被保留。在测试之前金属层

和部分氧化物被通过金刚石抛光除去。所述柱被用在所述扩散硬化条件下且包括氧化物上的金属硬化层和位于氧化物之下的层状扩散区。与现在标准的硬对硬支承、高碳铸造CoCr进行比较。新组合物的磨损是CoCr对CoCr配对的大约1/34。柱-盘测试没有考虑在臀、膝或椎关节中会遭遇的几何约束。本发明另一目的在于还考虑关节的几何方面。众所周知，在硬对硬髌关节中磨损是两阶段的。磨损的第一个阶段是磨合期磨损，第二个阶段是稳态磨损。在磨合阶段，配合部件的凹凸不平被磨去。在磨合期磨损之后，根据部件几何形状和部件的刚度，在配合部件之间形成了流体膜。这一般被称作稳态磨损。稳态磨损通常小于磨合期磨损。根据Fisher等人(美国专利申请2005/0033442)和Khandkar等人(美国专利US6,881,229)的教导，降低磨合期磨损和稳态磨损的一种方法是使用金属陶瓷关节。尽管这将减少金属-离子释放，但仍存在陶瓷部件破碎的危险。

在另一种方法中，Lippincott和Medley(美国专利US6,059,830)教导了向配合髌部件施加几何约束。所述'830专利教导了使用使配合部件的半径差小于50微米的部件。这种小的半径差将促进更厚流体膜的形成并由此降低配合金属部件的磨损。这种方法的缺陷在于需要复杂的制造装备来生产具有所述紧凑公差的部件。本发明的发明人发现这种高要求的制造方法并不是必需的。更厚的流体膜也可以通过使用较低弹性模量(E)的合金例如Zr和/或Ti合金(例如 $E < 120 \text{ GPa}$)，而不是使用较高弹性模量的合金如CoCr合金(例如 E 一般大于 200 GPa)来形成。这使得可以在本发明中使用其它弹性模量小于 200 GPa 的金属和金属合金体系(锆和/或钛之外的)作为医用植入物的基材。在本发明的一个方面，本发明的配合部件之间的半径差被保持在高于50微米且根据所用部件的半径可以高达150微米或更大。

尽管大部分讨论都涉及氧化陶瓷组合物，本发明还包含陶瓷组合物(那些包含氧化物、氮化物、硼化物、碳化物及它们的任意组合的组合物)。本发明陶瓷组合物具有比Davidson型氧化的锆组合物厚得多的扩散硬化区。本发明的组合物的扩散区具有不同于现有技术的Davidson型组合物的扩散区的层结构。扩散区的厚度至少等于形成在该类植入物表面上的陶瓷层的厚度。这是通过应用特殊处理和形成新的组合物实现的。图10显示了Davidson型氧化的锆组合物和本发明的组合物的扩散区的氧浓度

分布曲线对比。Davidson型氧化的锆组合物中的富氧扩散区在1-2微米之间。界面(氧化物和扩散硬化区之间)处的氧浓度近似等于在 α 锆中大约9%(w/w)或30原子%的氧的溶解度极限。在图10所示的组合物中,富氧扩散区大于15微米。图11显示了Davidson型氧化的锆组合物和一种本发明的组合物的显微硬度分布曲线对比。与Davidson型组合物相比,本发明的组合物的硬化深度明显大得多。两个分布曲线(585°C-10小时和685°C-10小时)看来似乎遵循指数函数、误差函数类分布曲线。在750°C扩散硬化的试样看来似乎遵循单值和误差/指数函数的组合。这些不同函数的组合看来似乎源于扩散硬化区的层状显微结构并与保留在表面上的氧化物的厚度有关。图12显示了Davidson型氧化的锆组合物和本发明的新扩散硬化组合物的阳极化金相截面图像。图12(a)显示的是Davidson型氧化的锆组合物。其特征在于氧化物和非常小的未分辨出的(unresolved)扩散硬化区。本发明的扩散硬化区的层结构在Davidson型组合物中并不存在。此组合物的总硬化深度为约7微米。图12(b)显示的是本发明的组合物。此具体组合物具有氧化锆,且扩散区的特征在于至少两个层。第一层位于氧化物之下,第二层位于该第一层之下。第二层的厚度小于第一层。总硬化深度为大约12微米。

图12(c)显示了本发明的组合物的另一种实施方案。此具体组合物在表面上具有氧化锆和特征在于至少三个层的扩散区。第一层位于氧化物之下,第二层位于第一层之下而第三层位于第二层之下。第一层的厚度大于第二层,而第二层的厚度大于第三层。总硬化深度为大约30微米。图12(d)显示了本发明的组合物的另一种实施方案。此具体组合物具有厚度小于0.2微米且在光学显微镜下难以分辨的氧化锆层。第一层位于该薄氧化物之下。第二层位于第一层之下,第三层位于第二层之下。在此具体组合物中,所有的层都具有近似的厚度。在本发明的一个方面,在真空处理过程中氧化物优先地被保留在表面上(图12(b)、12(c)和12(d))。此具体方面导致了Davidson型氧化的锆组合物与本发明的组合物之间的进一步的差别。本发明公开的组合物中的单斜晶含量一般大于96%(v/v)。Davidson型氧化的锆组合物中的单斜晶含量一般小于93%(v/v)(V. Benzra, S. Mangin, M. Treska, M. Spector, G. Hunter和L. Hobbs, Materials Research Society Symposium Proceedings,第550卷,1998年11月30日-12月1日举行的讨论会, Boston, Massachusetts, USA, L.

Hobbs, V. Benezra Rosen, S. Mangin, M. Treska和G. Hunter, International Journal of Applied Ceramic Technology, 2(3), 221-246, 2005和Sprague, J., Aldinger, P., Tsai, S., Hunter, G., Thomas, R., 和 Salehi, A., “Mechanical behavior of zirconia, alumina, and oxidized zirconium modular heads”, ISTA 2003, 第2卷, S. Brown, I. C. Clarke, 和 A. Gustafson(编辑), International Society for Technology in Arthroplasty, Birmingham, AL, 2003.)。图13显示了Davidson型氧化的锆的X射线衍射图案和本发明的组合物的X射线衍射图案。四方晶系相的反射在Davidson型组合物中很明显而在本发明公开的组合物中小到可忽略不计。本发明的组合物中的单斜晶含量通常等于或大于96%(见表1)。Davidson型氧化的锆通过在635°C氧化75分钟制造。通过在635°C氧化150分钟然后在685°C于 10^{-4} 托的压力下真空扩散硬化10小时制得本发明的组合物中的一个实施方案。在所述处理的最后氧化物被保留。在X射线衍射分析之前金属硬化层和部分氧化物被通过机械抛光除去。剩余相多半是立方晶系或四方晶系或非晶态或其组合。

表1: Davidson型氧化的锆组合物和本发明公开的一种组合物的单斜晶百分比含量分析。

试样	Davidson型氧化的锆	本发明的组合物
1	84±2	97±1
2	82±1	98±2
3	82±1	98±1
Hobbs等人	<93	---
Sprague等人	88±3	---

在室温下, 氧化锆是稳定的单斜晶相。一般认为, 导致两种组合物之间的这种差别的原因是在升高温度下的长时间处理。Davidson型组合物与本发明的组合物之间的另一组成差别是陶瓷层的结构。在Davidson型氧化的组合物中, 在氧化物与基材的界面附近看到不同的第二相。此第二相从基材中延伸穿过界面进入氧化物中。此相穿透到氧化物厚度的大约3/4或更少的程度。只有在极少情形下, 在Davidson型氧化的锆组合物的外表面上看到此相。与Davidson型氧化的组合物相反, 本发明的组

合物在陶瓷层的整个厚度显示此不同的第二相。在Davidson型氧化的组合物中,此不同的第二相只在从氧化物-金属界面到氧化物中一定深度处可见。图14是显示了Davidson型氧化的锆组合物的氧化物和本发明的氧化物的横截面扫描电子显微图像。在Davidson型氧化锆组合物中,在从氧化物/金属界面到最多氧化物厚度的3/4处存在第二相(图14(a)和14(b))。有时在氧化物表面上看到它。这与Benezra等人 and Hobbs等人发表的内容一致。而在本发明有组合物中,在贯穿氧化物整个厚度上都存在第二相(图14(c)和14(d))。尽管无意受理论限制,但一般认为这应归因于延长的真空处理。图15显示了氧化物表面的扫描电子显微图像。在Davidson型氧化的锆组合物表面未发现第二相(图15(a))。本发明公开的组合物在表面上清楚显示了第二相的存在(图15(b))。应当注意,当陶瓷层在真空处理结尾被保留在表面上时此差别是可见的。如果在扩散处理之后进行陶瓷层的再形成,则在直至表面可能不存在第二相。如前所述,在陶瓷层之下是扩散区的层结构。Zr-2.5Nb包括两个相, α (六方晶系)和 β (立方晶系)。扩散区主要为 α 相(六方晶系)。在扩散区的第一层内能存在较少量的 β (立方晶系)相(少于7%(v/v))。第一层主要为 α 相,在扩散层内 β 相的体积分数在向基材方向上逐渐增大。如果锆合金主要为单相(α),则扩散区内的 β 相将明显少于基材中的 β 相。

在本发明的组合物的一个实施方案中,当在真空处理过程中陶瓷层被保留在表面上时,根据所采用的压力和温度,在陶瓷层上形成金属硬化表面以及在陶瓷层下形成扩散区。此金属硬化区是陶瓷层/真空界面处的反应的产物。图16显示了Davidson型氧化的锆组合物和本发明公开的一种组合物中氧的原子浓度对锆的原子浓度之比(O/Zr)。如果忽略表面上的有机污染,Davidson型组合物的O/Zr比起始于1.4并似乎在此分析评价的厚度内是恒定的。对于本发明公开的新组合物,O/Zr比起始于0.3并在氧化物中逐渐升高到1.2。图中所示的最顶端的0.2微米层为本发明所述的金属硬化层。此层可以保留也可以不保留在最终的医用植入物上。在此金属硬化层之下为陶瓷层(在这里,为氧化物),且在氧化物之下是扩散区的层结构。本发明公开的氧化物组合物与Davidson型组合物相比似乎稍微更加贫氧。应当注意,此分析是使用X光光电子分光镜(XPS)进行的。在使用离子枪除去(溅射)表面时对其进行分析。深度是近似值,且基于二氧化硅的溅射速率。XPS对表面有机污染(碳-氧)敏感,由此在

表面上显示更高的O/Zr比。可以合理推测，最上面的几个层(0.03微米)为表面污染物。

本发明的扩散硬化的陶瓷层是采用三个过程制造的。所有过程都能以单个或多个步骤执行。所述过程为(1)陶瓷层形成(即氧化、氮化、硼化、碳化或其任意组合)，(2)扩散硬化，和任选地，(3)陶瓷层形成。如果在扩散硬化期间中陶瓷层被保留在表面上，则过程1和2就可能已经足够了。如果最终应用在表面上不需要陶瓷层，则选择温度和时间使过程2完全溶解陶瓷层。或者，可以通过机械、化学或电化学手段除去表面陶瓷层。当陶瓷层被保留在表面上时，其可以在氧化物上形成金属硬化层。在最终产品中此膜可以除去也可以不除去。如果陶瓷层被完全溶入基材且需要再形成陶瓷层，则将获得在陶瓷层形成过程中产生高度完整且无缺陷的陶瓷层的扩散分布曲线。此扩散分布曲线可以为指数函数、误差函数、均一函数、或其任意顺序组合(图6，曲线1-3)。应当注意，这些函数中某些可同时归为线性或更高阶多项式。应当注意，扩散分布曲线和保留的氧化物的结合是通过在陶瓷层形成过程和扩散硬化过程期间仔细控制时间、温度和压力获得的。

对于Zr-Nb基合金，抗破坏性植入物的陶瓷层厚度为0.1-25微米且扩散硬化区(DHZ)远大于2微米。DHZ能为70微米或更大。DHZ被定义为硬度是基材硬度至少1.1倍大的区域。

制造本发明的组合物有三种一般方法。应当清楚在不脱离本发明的精神和范围的基础上由这些一般方法通过替换和变更获得的变体也在本发明的范围之内。因此，下述一般方法仅仅是举例性质的，并非穷举。在提供的每个实施例中，陶瓷层形成步骤都为氧化步骤(由此产生陶瓷氧化物)。应当清楚，这些步骤不局限于氧化和陶瓷氧化物的形成；除氧化步骤之外或作为氧化步骤的替代，可以采用碳化步骤、硼化步骤、氮化步骤或其任意组合(包括氧化与一或多个其它步骤的组合)。因此，如此制造的陶瓷能是氧化物、氮化物、硼化物和碳化物中的任何一个或其组合。

在方法A中，抗破坏性表面上的陶瓷氧化物和厚扩散硬化区是通过执行以下工艺步骤形成的：

1.陶瓷层形成。通过在空气中于低于700°C的温度氧扩散大于5分钟的时间进行氧化。氧化时间能由时间与氧化物厚度的抛物线关系($x^2=kt$,

其中k为常数，t为时间，x为氧化物的厚度。k是温度的函数)估计。在某些情况下，也可能采用立方或更高次多项式关系。

2.扩散硬化。在真空或惰性气体下以500-1000℃的温度范围处理上述植入物，时间大于1小时，在低于大气压压力的真空中(一般低于 10^{-2} 托)。此步骤部分或完全溶解步骤1中所形成的氧化物层。由此释放的氧原子被更深地驱入合金基材中，使材料硬化。获得某一扩散硬化深度所需的时间和温度能由误差函数关系估计。在深度d的硬度(H_d)由下式给出：

$$H_d = H_i + (H_i - H_o) \operatorname{erf} \left[\frac{-d}{2\sqrt{Dt}} \right]$$

其中，H_i是界面处的硬度，H_o是远离扩散区的主体基材的硬度，D是扩散物种在真空处理温度的扩散率，t是处理时间。“erf”是误差函数。所有参数应使用一致的单位。氧的扩散率能由已公开的文献中获得。在此关系式中，假定在所有浓度水平下硬度都与氧成正比，扩散物种的扩散率与浓度无关。这是近似估计硬化深度的一种简化形式。本领域技术人员能假定扩散物种与硬度之间的不同关系并可获得不同的关系式，但总的形状和曲线将符合本发明中的记述。例如，如果关系是指数或单值函数(uniform function)与指数或误差函数的结合，则使用上述公式进行的深度估算将是不准确的。图17显示了同样的例子。图17(a)的试样是在635℃氧化75分钟然后在685℃扩散硬化10小时。在真空扩散处理之后，氧化物被保留在此试样上。误差函数拟合似乎是适合的。图17(b)的试样是在635℃氧化75分钟然后在750℃扩散硬化20小时。极少部分的氧化物被保留在表面上。对此具体试样来说误差函数拟合并不适当。似乎误差函数与单值函数的顺序组合拟合可以模拟该硬化特性。

3.任选的陶瓷层形成。任选地，随后将植入物在低于700℃的温度下于空气中再次氧化多于5分钟。如图6和7所示，在氧化前适合的硬度分布曲线对于制造高度完整且基本无缺陷的氧化物是必要的。

在低于700℃的温度进行陶瓷层形成和扩散硬化有助于保留基材的显微结构。图18显示了在不同温度扩散硬化的试样的基材显微结构。原棒材的晶粒尺寸小于1微米(图18(a))。显微结构显示晶粒沿轧制方向取

向。在585℃扩散硬化的试样的晶粒尺寸显示出轻微的粗化(图18(b))。其显微结构的取向得以保留。图18(c)显示了在685℃扩散硬化20小时的试样的晶粒尺寸。与原棒材相比晶粒尺寸显示出明显粗化。其晶粒的取向仍存在。图18(d)显示了在750℃扩散硬化20小时的试样的显微结构。晶粒有明显粗化。晶粒的取向已经消失且晶粒变得各向等大。晶粒的尺寸大于1微米。图18(e)显示了在850℃扩散硬化22小时的试样的显微结构。可以看到晶粒的显著粗化。晶粒的尺寸高于10微米。或者,可以在能使步骤1中形成的氧化物的一部分被保留在表面上的温度和时间下进行第二步骤。如果任何剩余的陶瓷层是足够的,则第三步骤的陶瓷层形成可以完全略去。应当注意当陶瓷层被保留在表面上时,在表面上形成薄金属硬化膜。此膜的组合物如图16所示。此膜可以保留在表面上或能根据需要通过机械、化学或电化学手段抛光。或者,第二步骤的扩散硬化在惰性气氛如由氩气(或其它惰性气体)构成的气氛,体系中的氧(或其它扩散硬化物种)分压通常小于 0.2×10^{-2} 托,和从500℃到高于800℃的温度范围内进行。或者,如果需要陶瓷层的再形成作为第三步骤,则获得了适当的扩散分布曲线以产生高度完整且主要无缺陷的陶瓷层(图6和7)。

在方法B中,抗破坏性表面上的陶瓷氧化物和厚扩散硬化区是通过执行以下工艺步骤形成的:

- 1.陶瓷层形成。通过在空气中于500-1000℃(优选地低于700℃)的温度范围内氧扩散多于5分钟的时间进行氧化。氧化时间可以由时间与氧化物厚度的抛物线关系($x^2=kt$,其中k为常数,t为时间,x为氧化物的厚度。k是温度的函数)估计。在某些情况下,也可能采用立方或更高次多项式关系。

- 2.扩散硬化。在真空下(即小于约 10^{-2} 托的压力)或惰性气体下于低于700℃的温度处理上述植入物。选择确切的温度和时间使得在真空处理步骤完成后所需的氧化物厚度保留在表面上。此步骤可能部分地消耗步骤1中所形成的氧化物层。由此释放的氧原子被更深地驱入合金基材中,使材料硬化。可以由误差函数关系估计扩散硬化深度。在深度d的硬度(H_d)由下式给出:

$$H_d = H_i + (H_i - H_o) \operatorname{erf} \left[\frac{-d}{2\sqrt{Dt}} \right]$$

其中， H_i 是界面处的硬度， H_o 是远离扩散区的主体基材的硬度， D 是扩散物种扩散率， t 是处理时间。“erf”是误差函数。所有参数应使用一致的单位。氧的扩散率可以由已公开的文献中获得。在此关系式中，假定在所有浓度水平下硬度都与氧成正比，扩散物种的扩散率与浓度无关。这是估计硬化深度的一种简化形式。本领域技术人员能假定扩散物种与硬度之间的不同关系并可获得不同的关系式，但总的形状和分布曲线将符合本发明中的记述。应当注意，此关系式只是估计硬化深度的一种近似方法。如果分布曲线是指数或单值函数与指数或误差函数的组合，则使用上述公式进行的深度估算将是不准确的。图17显示了同样的例子。图17(a)所示试样是在635℃氧化75分钟然后在685℃扩散硬化10小时。氧化物被保留在表面上。误差函数拟合似乎是适合的。图17(b)的试样是在635℃氧化75分钟然后在750℃扩散硬化20小时。一小部分氧化物被保留在表面上。对此具体试样来说误差函数拟合并不适当。似乎误差函数与单值函数的顺序组合拟合可以模拟该硬化特性。

3.任选的陶瓷层形成。任选地，随后将植入物在低于700℃的温度下于空气中再次氧化多于5分钟。如图6和7所示，在氧化前适合的硬度分布曲线对于制造高度完整且基本无缺陷的氧化物是必要的。

通过在较低温度下进行真空(或惰性气体)处理，所需的氧化物厚度保留在表面上并促进了基材显微结构的保存。图18显示了在不同温度扩散硬化的试样的基材显微结构。原棒材的晶粒尺寸小于1微米(图18(a))。显微结构显示晶粒沿轧制方向取向。在585℃扩散硬化的试样的晶粒尺寸显示出轻微的粗化(图18(b))。其显微结构的取向得以保留。图18(c)显示了在685℃扩散硬化20小时的试样的晶粒尺寸。与原棒材相比晶粒尺寸显示出明显粗化。其晶粒的取向仍存在。图18(d)显示了在750℃扩散硬化20小时的试样的显微结构。晶粒有明显粗化。晶粒的取向已经消失且晶粒变得各向等大。晶粒的尺寸大于1微米。图18(e)显示了在850℃扩散硬化22小时的试样的显微结构。可以看到晶粒的显著粗化。晶粒的尺寸大于10微米。或者，如果需要陶瓷层的再形成作为第三步骤，则获得了适当的扩散分布曲线以产生高度完整且主要无缺陷的陶瓷层(图6和

7)。

在方法C中，抗破坏性表面上的陶瓷氧化物和厚扩散硬化区是通过执行以下过程步骤形成的：

1.陶瓷层形成。通过在空气中于低于700℃的温度氧扩散大于5分钟的时间进行氧化。氧化时间可以根据时间与氧化物厚度的抛物线关系($x^2=kt$ ，其中k为常数，t为时间，x为氧化物的厚度。k是温度的函数)来决定。在某些情况下，也可能采用立方关系。

2.扩散硬化。在真空下(即小于约 10^{-2} 托的压力)或惰性气体下于低于700℃的温度处理上述植入物。选择确切的温度和时间使得在真空处理步骤完成后有所需的氧化物厚度保留在表面上。此步骤可能部分地消耗步骤1中所形成的氧化物层。由此释放的氧原子被更深地驱入合金基材中，使材料硬化。获得某一扩散硬化深度所需的时间和温度可以由误差函数关系估计。在深度d的硬度(H_d)由下式给出：

$$H_d = H_i + (H_i - H_o) \operatorname{erf} \left[\frac{-d}{2\sqrt{Dt}} \right]$$

其中， H_i 是界面处的硬度， H_o 是远离扩散区的主体基材的硬度，D是扩散物种的扩散率，t是处理时间。“erf”是误差函数。所有参数应使用一致的单位。氧的扩散率可以由已公开的文献中获得。在此关系式中，假定在所有浓度水平下硬度都与氧成正比，扩散物种的扩散率与浓度无关。这是估计硬化深度的一种简化形式。例如，如果关系是指数或单值函数与指数或误差函数的结合，则该深度估算将是不准确的。图17显示了同样的例子。图17(a)所示试样是在635℃氧化75分钟然后在685℃扩散硬化10小时。氧化物被保留在表面上。误差函数拟合似乎是适合的。图17(b)的试样是在635℃氧化75分钟然后在750℃扩散硬化20小时。一小部分氧化物被保留在表面上。对此具体试样来说误差函数拟合并不适当。似乎误差函数与单值函数的顺序组合拟合可以模拟该硬化特性。

3.任选的陶瓷层形成。任选地，随后将植入物在低于700℃的温度下于空气中再次氧化多于5分钟。如图6和7所示，在氧化前适合的硬度分布曲线对于制造高度完整且基本无缺陷的氧化物是必要的。

通过在较低温度下执行陶瓷层形成和扩散硬化(真空或惰性气体处

理)步骤,如图12和18所示实现了基材的显微结构的保留且所需的陶瓷层厚度保留在表面上。陶瓷层形成和扩散硬化步骤的结合产生了比Davidson型扩散硬化的氧化物和/或氮化物组合物厚得多的扩散硬化区(大于2微米并优选地大于5微米)。此外,陶瓷层和扩散硬化区的总体为5微米或更大。这些性质导致了更抗破坏和耐磨的表面及其它优点。新组合物的性质使其可适用于硬对硬的医用植入物应用。这类应用的非限制性例子包括具有新组合物的一个表面与新组合物的另一个表面相接合的膝和髌假体。

应当清楚,特别是对于不同的基材组合物的情况,温度和时间参数可以与上面所提供的不同。此外,上述过程可以在受控气氛中进行。受控气氛的说明性但非限制性例子包括,受控的氧和氮分压、氧等离子体、在水气体反应存在的情况下、在活性气体如氧和臭氧存在的情况下、在惰性气体如氩气和氮气存在的情况下、在氧化性或还原性盐存在的情况下、在玻璃存在的情况下等等。惰性气体的例子包括氮气、氩气等。活性气体的例子包括氢气、甲烷、其它烃等。本领域技术人员已知的其它受控气氛条件也包括在内。目的是在不会显著改变基材合金的显微结构的条件下形成所述组合物。

或者,陶瓷层形成和扩散硬化过程可以在氧(或其它陶瓷形成物种)含量稀薄(例如氧分压小于0.05巴)气氛中进行。或者,所述过程可以在包含所有上述步骤的单个步骤中以一个过程进行。或者,所述过程可以在臭氧气氛或其中氧化电势由水-气体反应如 $\text{CO}_2 + \text{H}_2 = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}$ 控制或用在惰性气体例如但不限于氦、氮气、氩气和氪中的受控水分控制的气氛中进行。

或者,陶瓷层形成和扩散硬化也可以在不显著改变基材合金显微结构的两个步骤中进行。陶瓷层形成和扩散硬化的过程可以在两步骤过程中进行。在第一步骤,合金被在高于700°C温度用陶瓷形成物种处理多于12小时以形成较厚的扩散区以及带裂纹的陶瓷层,或者合金如方法A、B和C中所述进行扩散硬化。在第二步骤,陶瓷层或部分扩散区被通过机械、化学或电化学手段除去,且合金随后被在较低的温度和时间下处理以形成陶瓷层以形成具有已经形成的扩散区的粘合陶瓷层并由此得到抗破坏的植入物。

或者,基材材料首先使用稀薄浓度的扩散硬化物种扩散硬化然后形

成陶瓷层(使用浓度更高剂量的陶瓷形成物种来形成该陶瓷层)。

可以采用两步骤过程。在第一步骤材料在其中硬化物种的分压稀薄到不足以与合金形成稳定的陶瓷化合物的受控条件下扩散-硬化(氧、碳、硼或氮)。能按如上所述控制扩散区。继之以如上所述的氧化、碳化、氮化、硼化或其任意组合。

通过在优选地从500°C到高于1000°C的温度以优选地从5分钟到长于6小时的时间形成陶瓷层得到抗破坏的植入物。优选地陶瓷形成温度低于700°C以促进基材显微结构的保留。所述时间和温度可以根据陶瓷层厚度、扩散硬化区厚度和温度之间的Arrhenius和抛物线关系确定。优选地在从500°C到高于1000°C的温度以优选地从15分钟到长于30小时的时间进行真空或惰性气体处理(扩散硬化)。优选地所述扩散硬化处理温度低于700°C以优先地保留步骤1中形成的任何陶瓷氧化物以及促进基材显微结构的保留。如果需要额外的陶瓷层生长,可以在最初的陶瓷层形成步骤之后执行可选的陶瓷层再形成步骤。

得到的表面组合物在扩散硬化步骤之后能经受各种表面处理工艺以形成粘合氧化物。这类工艺包括但不限于本领域已知的那些适用于扩散硬化表面的工艺。预期,由于本发明的组合物具有更大的抗破坏程度所以可对其应用更苛刻的工艺。

在用于本发明的医用植入物的组合物中,陶瓷层与扩散硬化区的厚度总体大于5微米,优选地大于10微米。由于陶瓷层可以存在也可以不存在(其厚度可以为0-25微米),此要求可以通过使扩散硬化区的厚度大于5微米(优选地大于10微米)而在其上没有陶瓷层或只有无限小的陶瓷层来满足。在两个层都存在时,陶瓷层位于表面上并位于扩散硬化区之上。当扩散硬化区为上述两个层中的一个时,扩散硬化区自己由至少两个不同的层(可通过金相分析看到)构成。扩散硬化区的第一层具有相对高的扩散硬化物种浓度(高于主体基材锆或锆合金)且可以用扩散硬化物种饱和。第一层中的锆主要为 α 相锆(扩散硬化区的第一层为最接近陶瓷层的层,或在不存在陶瓷层时,第一层为最接近该组合物的表面的层)。第二层位于第一层之下且扩散硬化物种的含量低于第一层。扩散硬化区的扩散硬化物种浓度分布曲线使得,在扩散硬化区的一或多个横截面内,扩散硬化物种的浓度以误差函数、指数函数、近似均匀分布或其顺序组合的方式降低。在涉及函数曲线的组合的情形,应当清楚这类组合

为顺序组合并不涉及不同函数曲线的叠加。当由于采用长形成时间而使扩散硬化层非常厚时，所述分布可以在扩散硬化区的至少某些部分接近均匀分布。

能够通过本领域技术人员已知的金相分析技术探测扩散硬化区的层结构。这些技术包括但不限于阳极氧化、烘染、X射线衍射、俄歇能谱、深度剖面等等。

如上所述，所述过程可以采用延长的时间以形成厚的带裂纹陶瓷层和厚扩散硬化层。能随后除去所述带裂纹的陶瓷层以保留所述扩散硬化层以随后再形成另一个陶瓷层。

新组合物可应用于所有种类的医用植入物。预期其特别有利于地用于关节植入物中，例如但不限于髌和膝植入物。这种产品也可用于其它生物医学应用如脊椎装置、小关节、肩关节等等。

得到的含本文所述类型的扩散硬化陶瓷层的医用植入物被采用电加热、辐射加热、感应加热或采用诸如火花等离子体烧结或场辅助烧结等技术加热到要求的温度。这是通过使用由特殊工艺制造的能够产生更厚的硬化区总体(陶瓷层和厚扩散硬化区)的Ti、Zr和Nb合金实现的。

本发明的组合物可应用于随便任何医用植入物，特别是用于关节医用植入物例如但不限于髌、膝、肩、肘矫形外科植入物等等。脊椎植入物也可应用本发明。本发明还可应用于随便任何非关节医用植入物。与Davidson型扩散硬化的氧化物，例如Davidson的美国专利US5,037,438和美国专利US6,447,550、US6,585,772以及Hunter的未决美国专利申请10/942,464中记述的那些，相比看出改善的抗破坏性。

尽管已经详细记述了本发明及其优点，但应当清楚在不脱离由附加的权利要求书定义的本发明的精神和范围的基础上可以作出各种改变、替换和变更。此外，本申请的范围并不限于说明书中所记述的过程、机械、制造、物质的组合物、装置、方法和步骤的具体实施方案。如本领域普通技术人员从本发明的公开所将容易知道的，现有或以后开发的执行与本文所记述的相应实施方案基本相同的功能或实现基本相同的结果的过程、机械、制造、物质组合物、装置、方法或步骤可以根据本发明应用。因此，附加的权利要求的范围旨在包括这类过程、机械、制造、物质组合物、装置、方法或步骤。

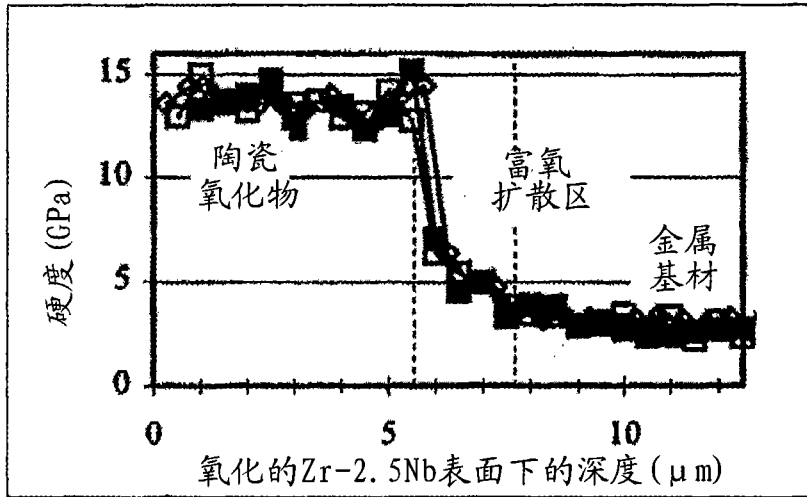


图 1

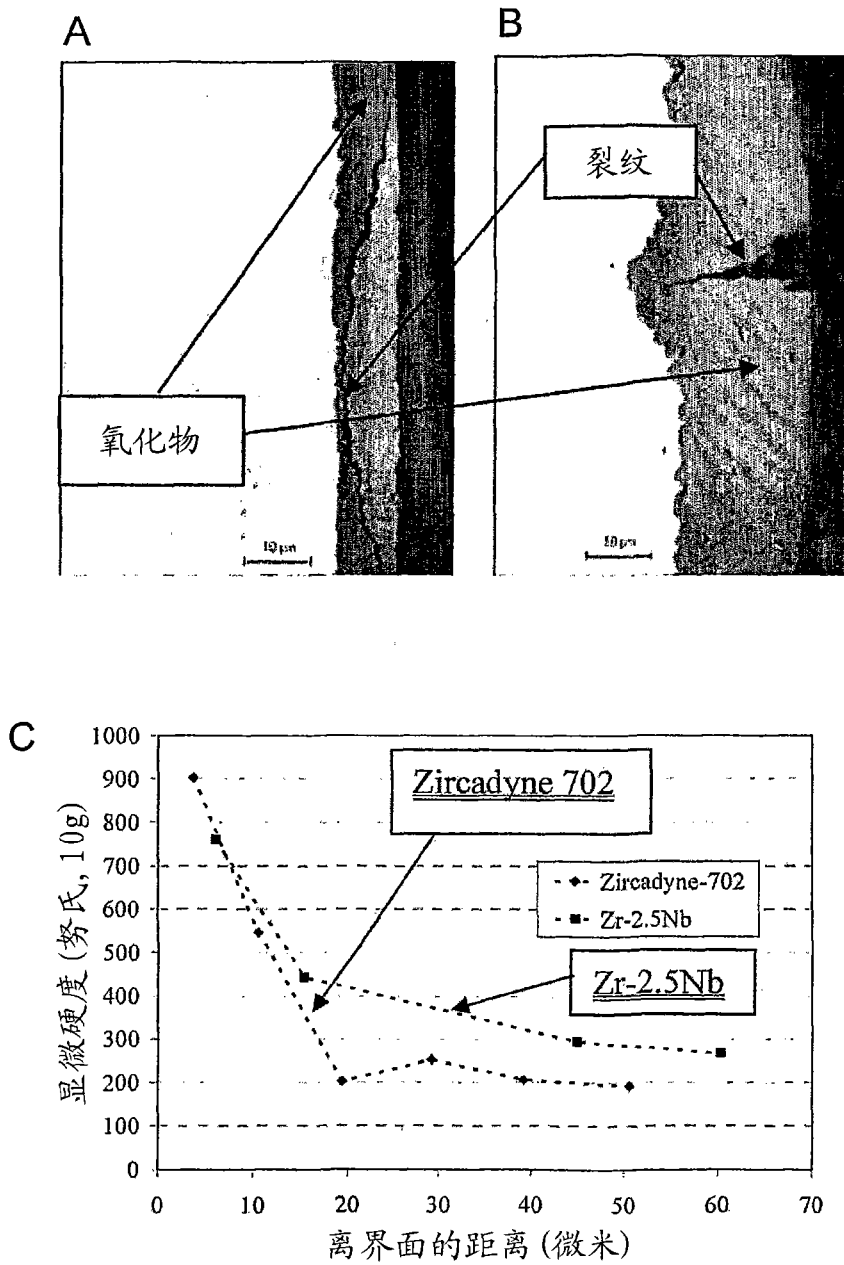


图 2

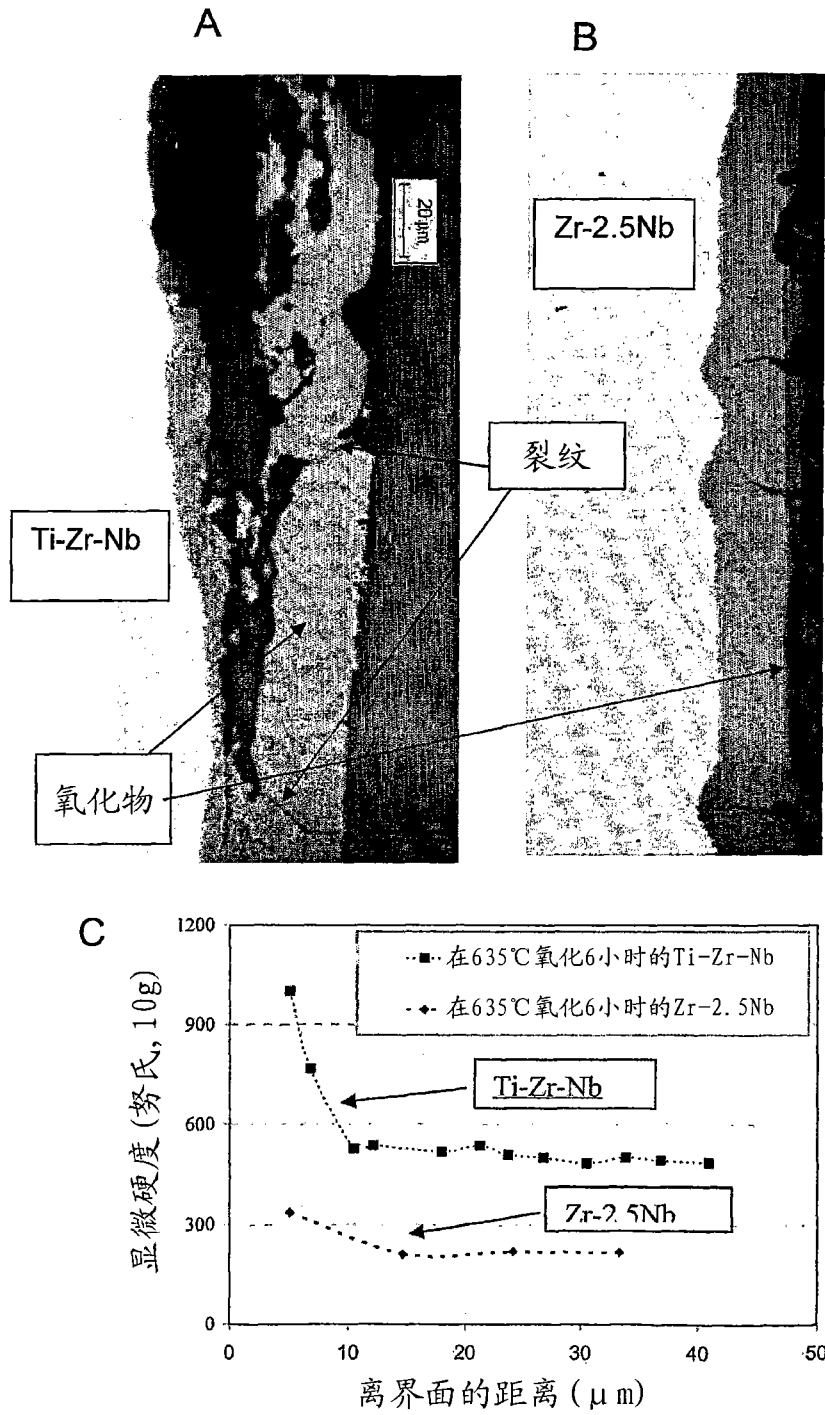


图 3

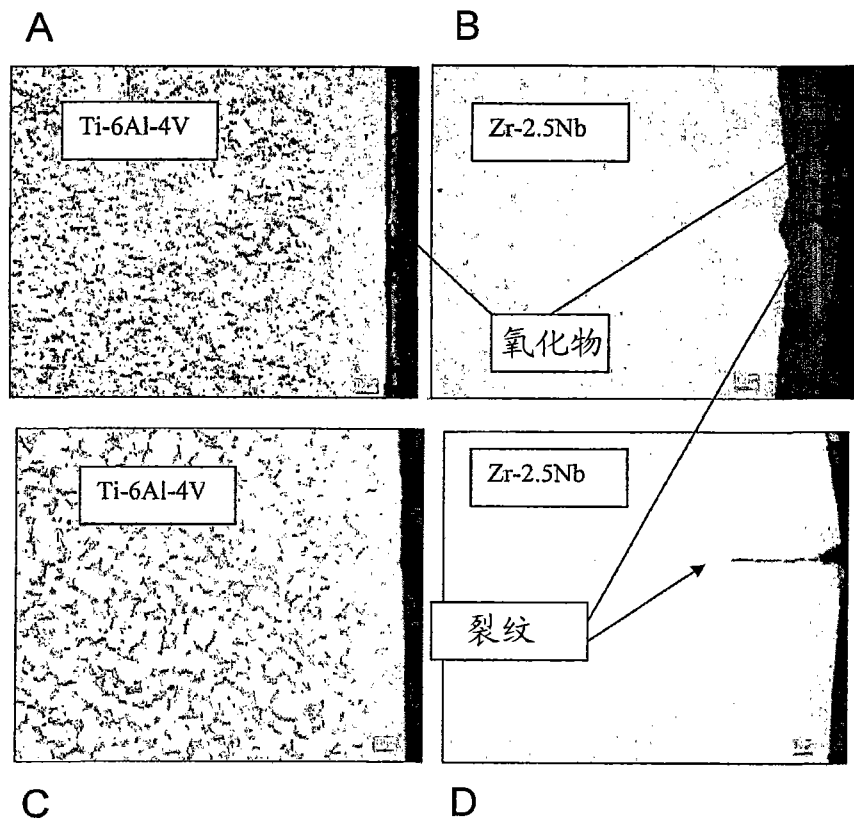


图 4

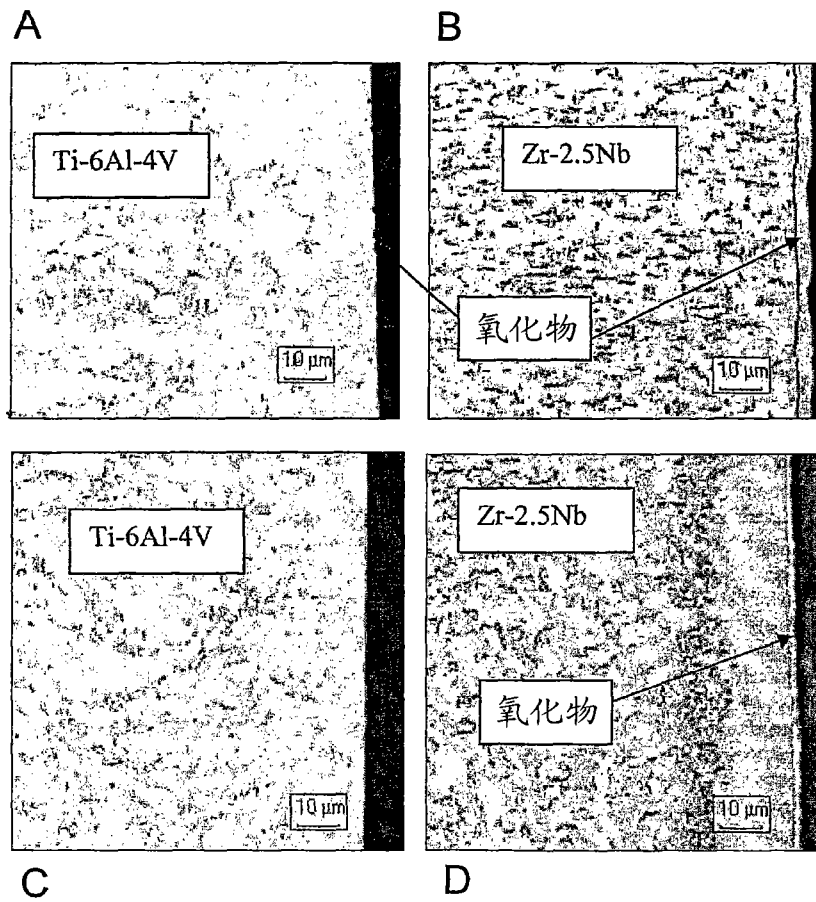


图 5

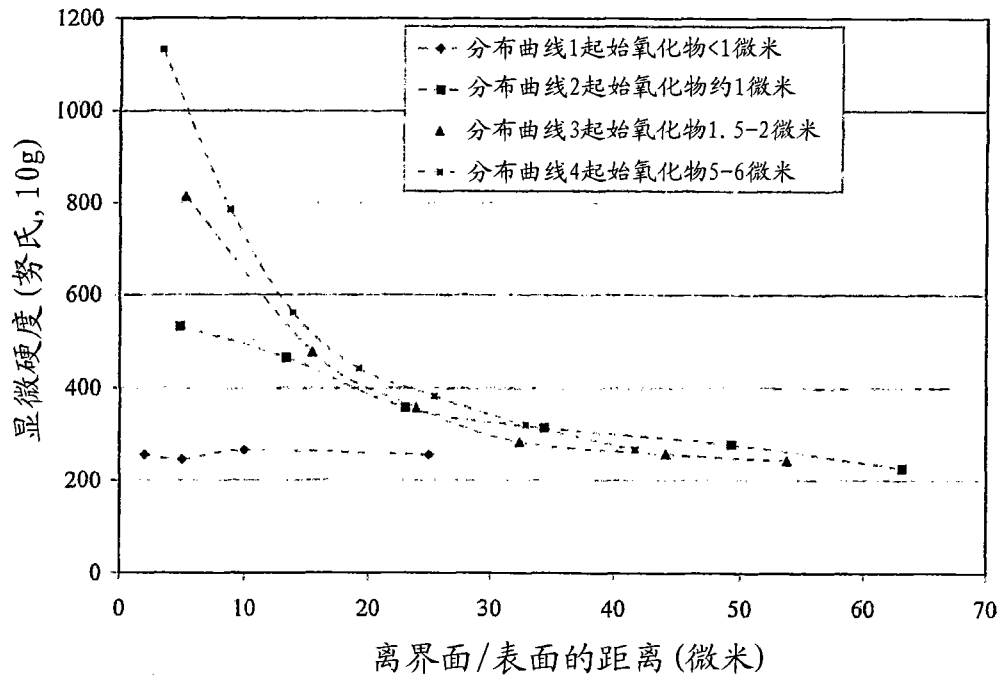


图 6

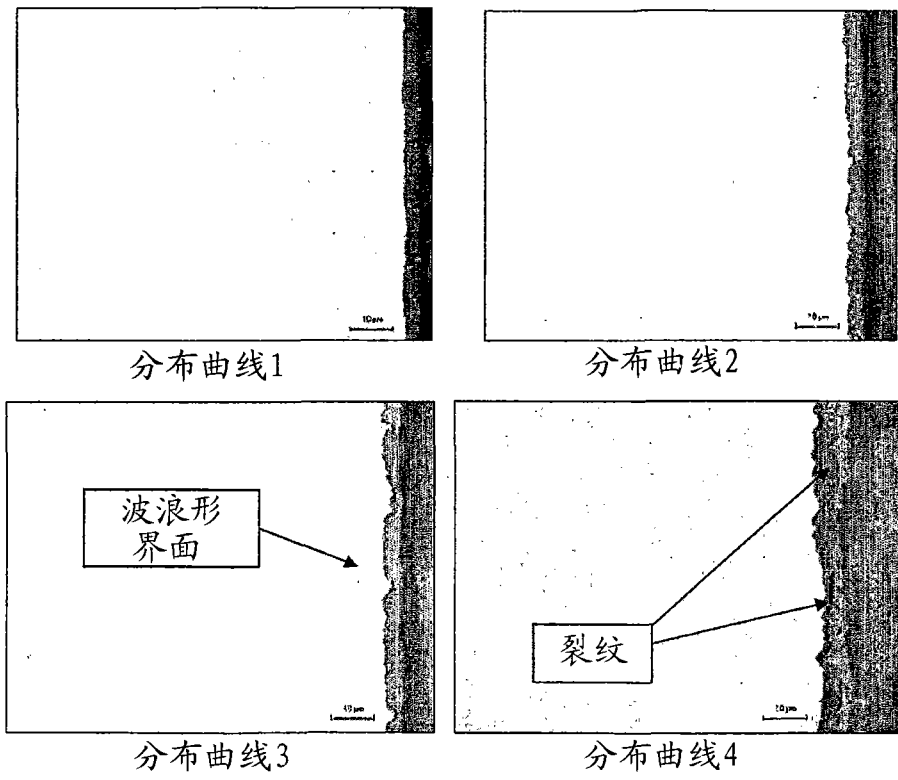


图 7

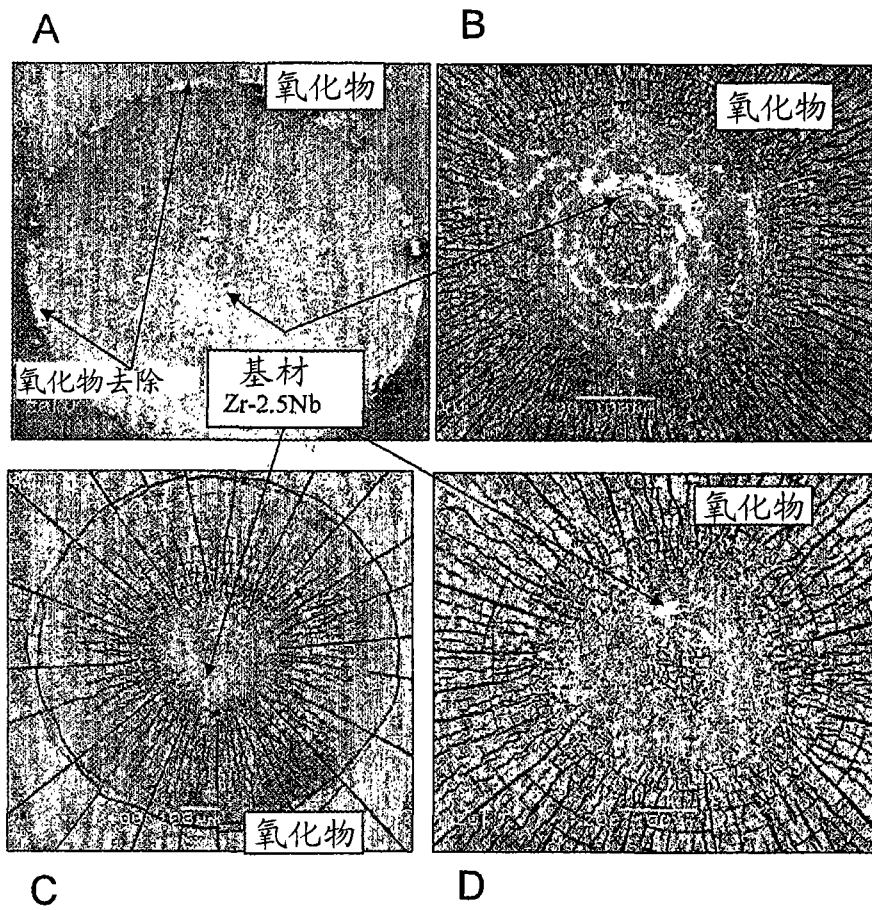


图 8

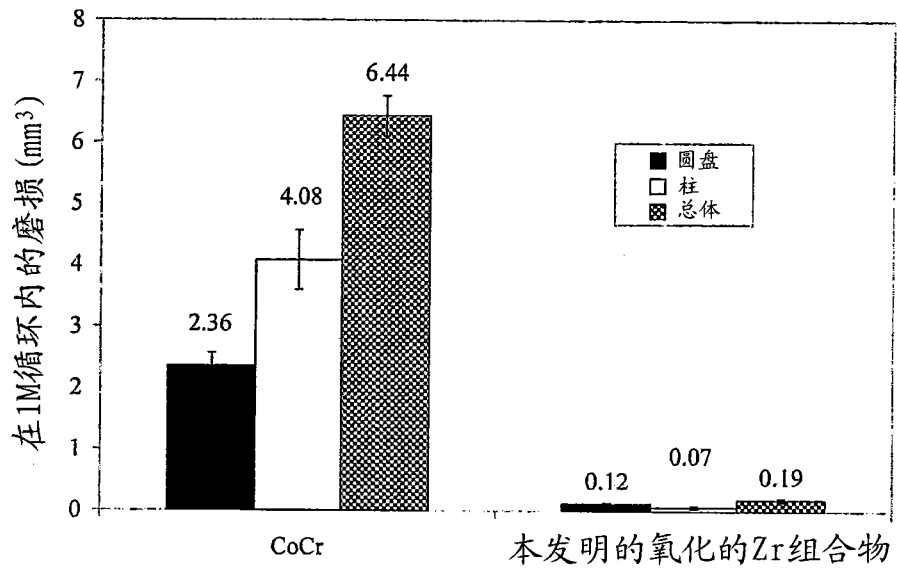


图 9

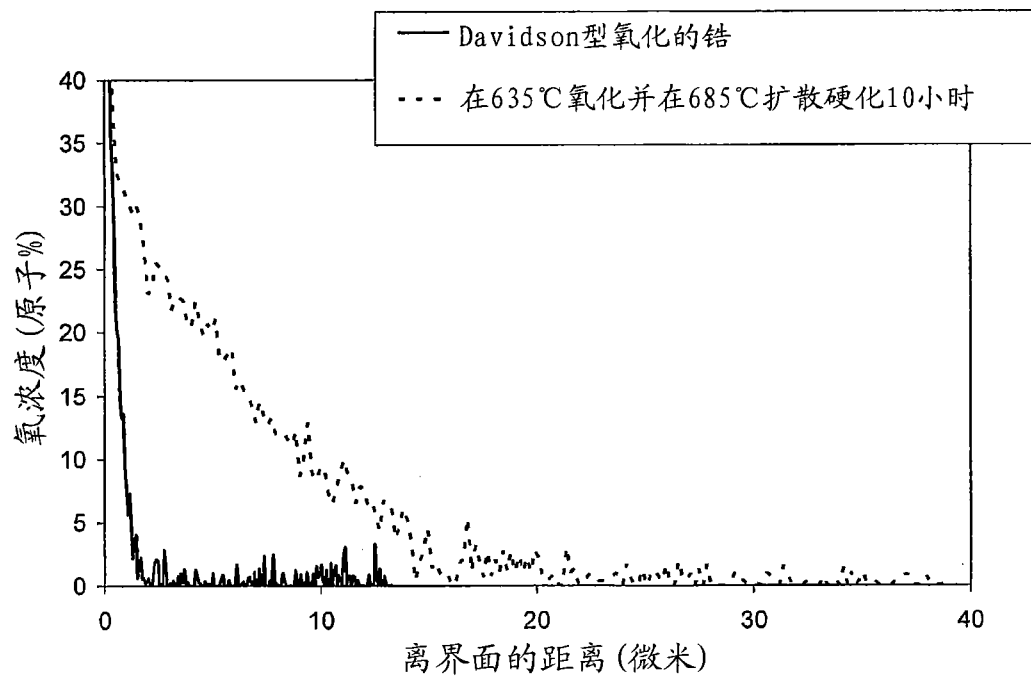


图 10

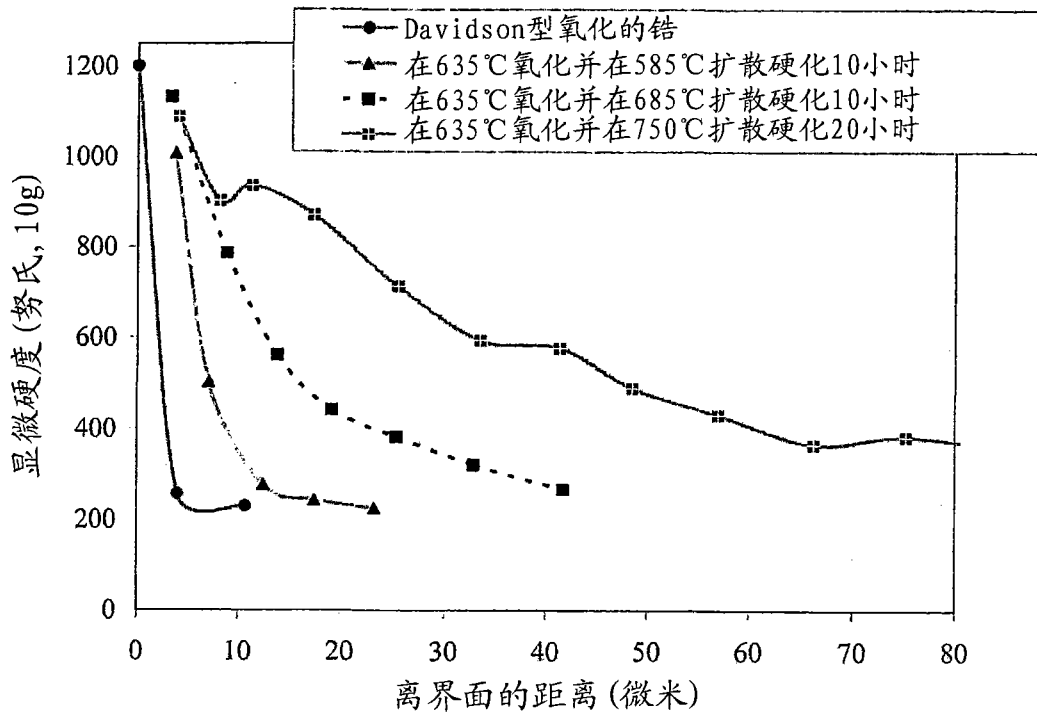


图 11

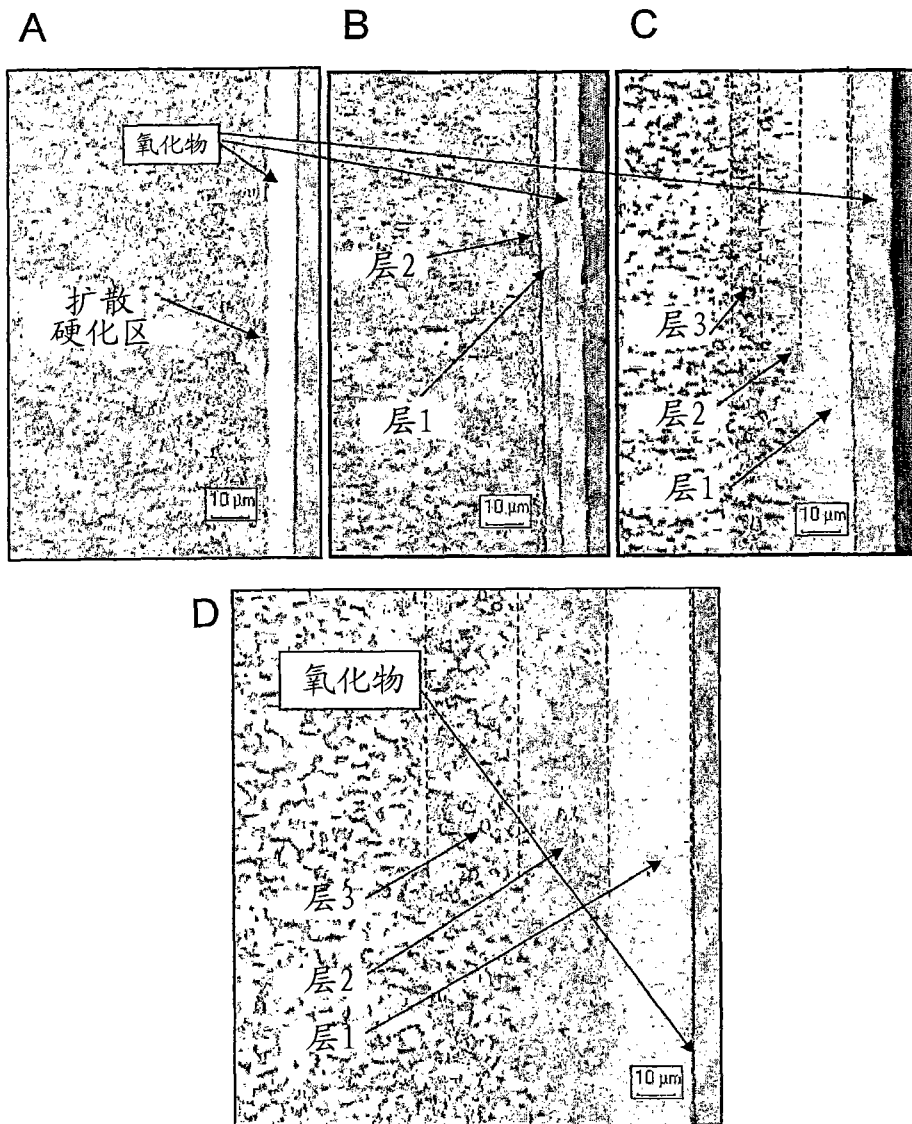


图 12

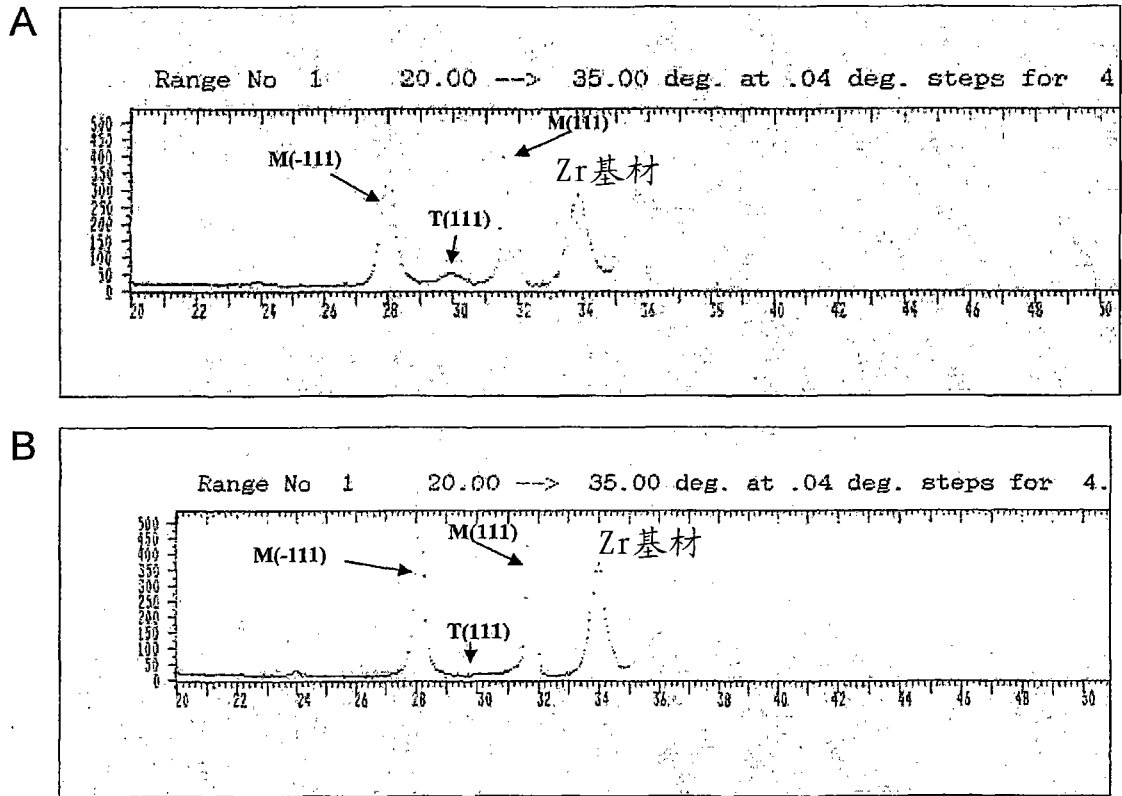


图 13

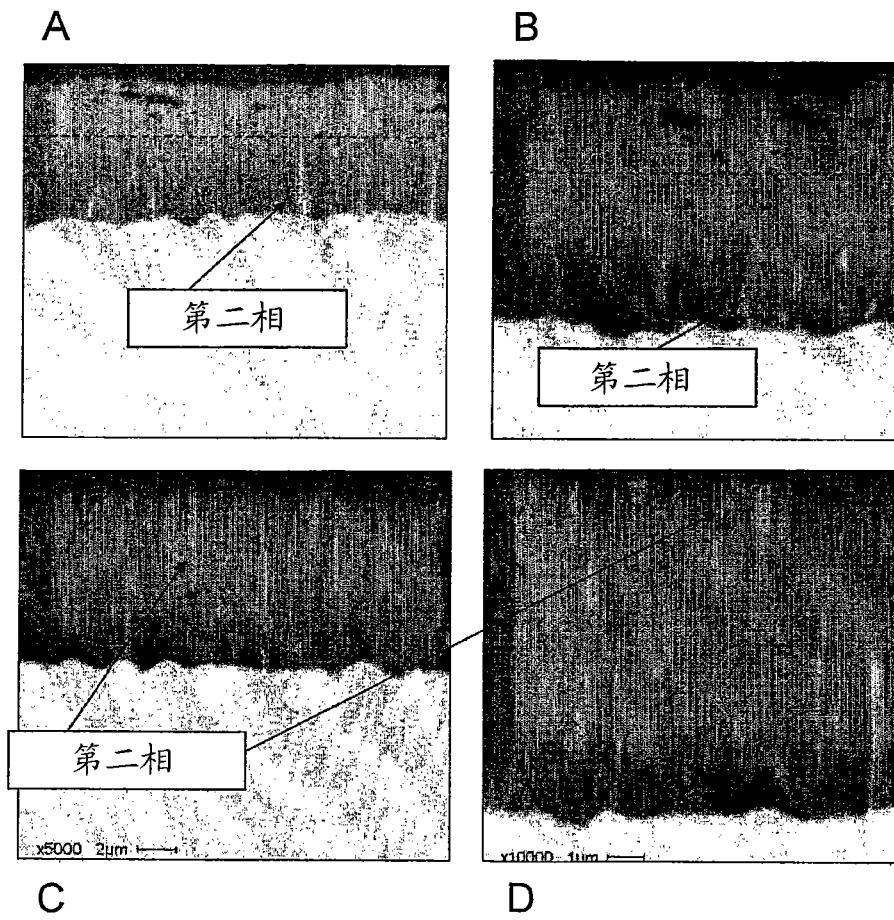


图 14

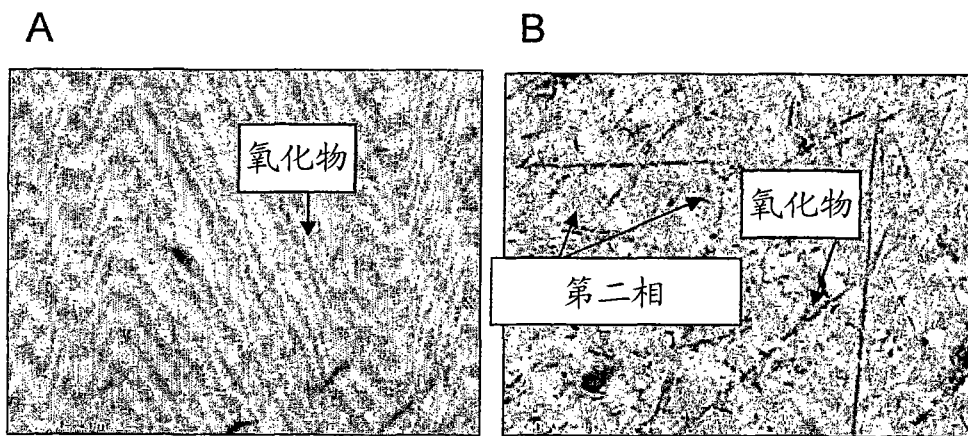


图 15

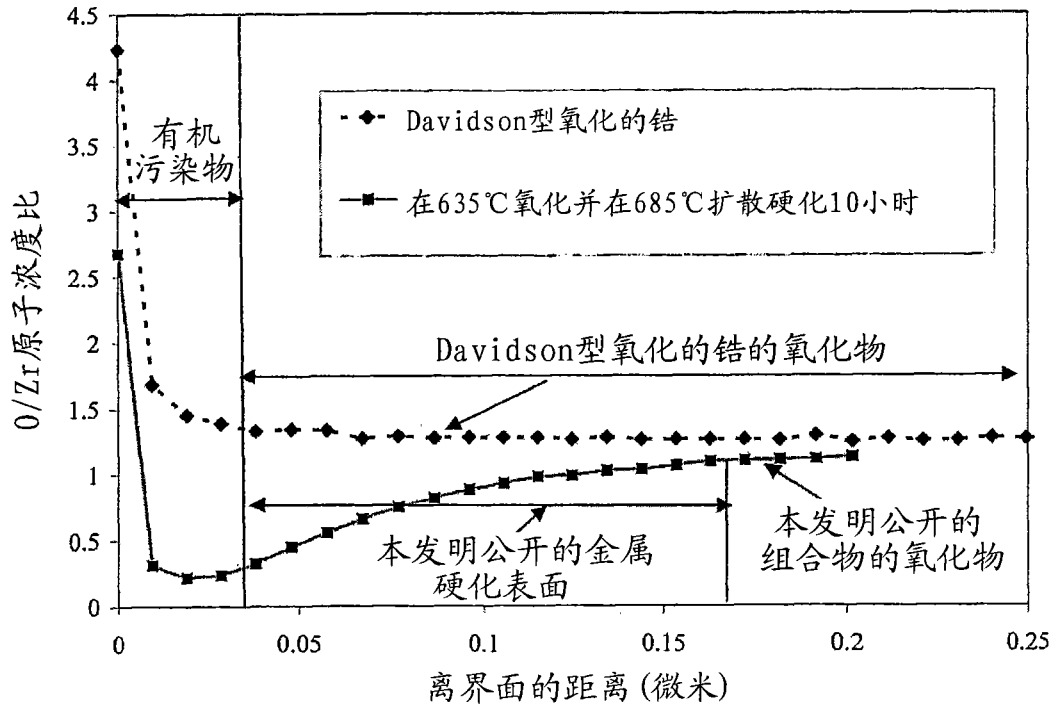


图 16

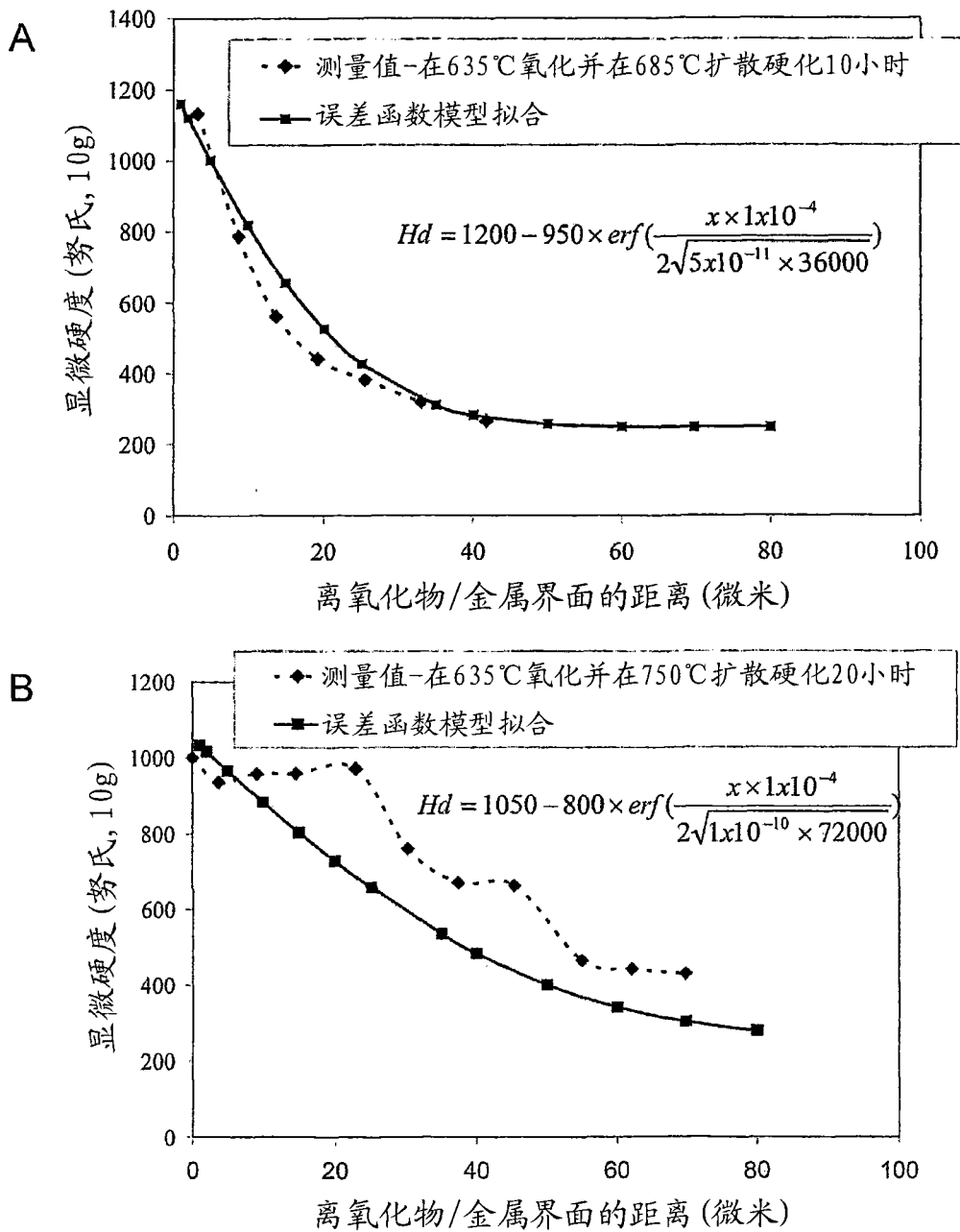


图 17

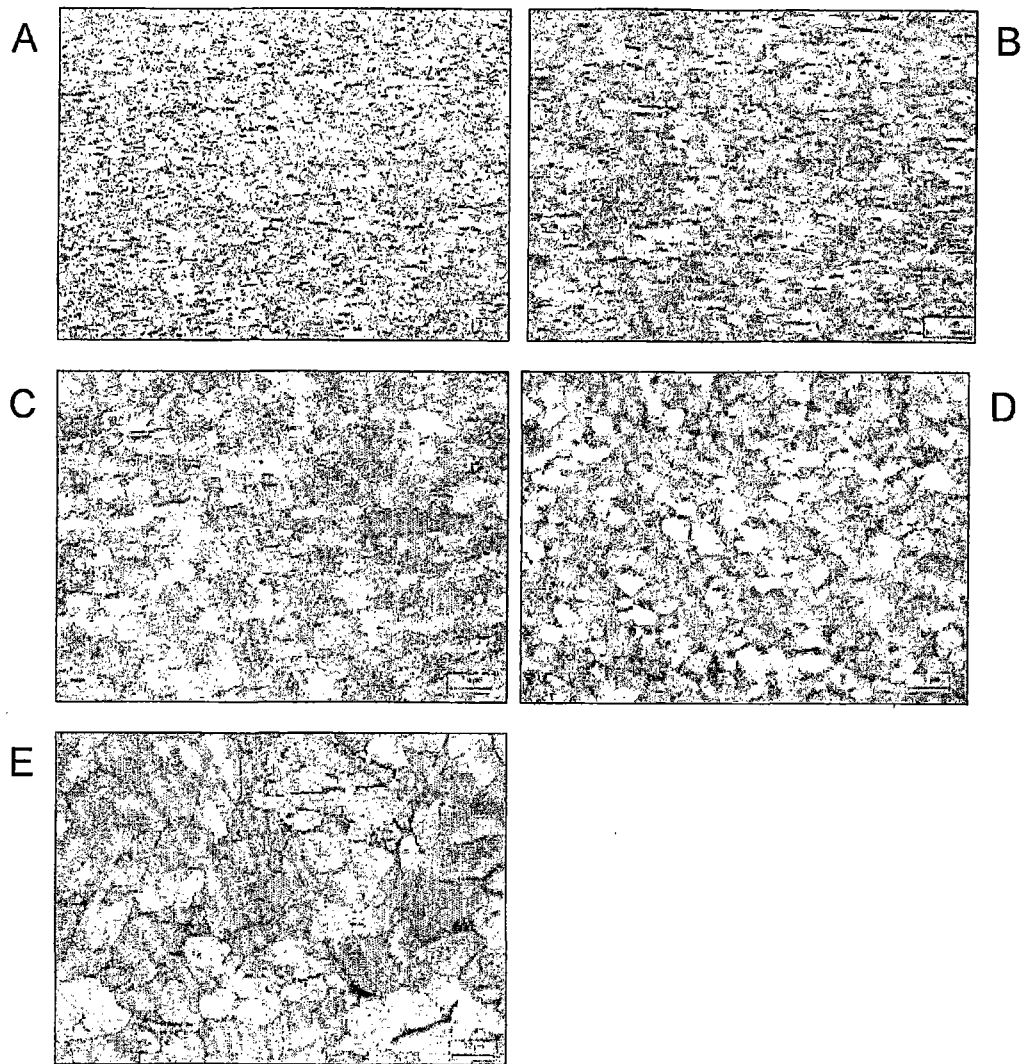


图 18