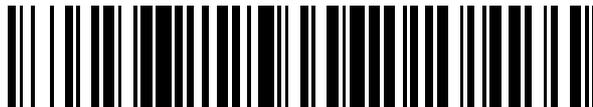


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 499**

51 Int. Cl.:

**C22C 23/04** (2006.01)

**C22F 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2013 PCT/EP2013/063111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001241**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2013 E 13731134 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2864516**

54 Título: **Esta solicitud de patente se refiere a un implante hecho de una aleación de magnesio y a un método para la producción del mismo**

30 Prioridad:

**26.06.2012 US 201261664274 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.12.2020**

73 Titular/es:

**BIOTRONIK AG (100.0%)  
Ackerstrasse 6  
8180 Bülach, CH**

72 Inventor/es:

**MUELLER, HEINZ;  
UGGOWITZER, PETER y  
LOEFFLER, JOERG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 797 499 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Esta solicitud de patente se refiere a un implante hecho de una aleación de magnesio y a un método para la producción del mismo

5 Es sabido que las propiedades de las aleaciones de magnesio quedan definidas decisivamente por el tipo y la cantidad de los elementos de aleación y las impurezas, así como por las condiciones de producción. Los efectos de los elementos de aleación y las impurezas en las propiedades de las aleaciones de magnesio son conocidos desde hace tiempo por los expertos en la técnica e ilustran la compleja naturaleza de la determinación de las propiedades de aleaciones de magnesio binarias o terciarias para su uso como materiales para implantes.

10 El elemento de aleación usado más frecuentemente para el magnesio es el aluminio, que da lugar a una mayor resistencia a la tracción, debido al endurecimiento por solución sólida y precipitación y la formación de grano fino, pero también a microporosidad. Además, en la masa fundida, el aluminio desplaza el límite de precipitación del hierro hacia contenidos de hierro muy inferiores para los cuales las partículas de hierro precipitan o forman partículas intermetálicas junto con otros elementos.

15 El calcio muestra un pronunciado efecto de refinamiento del grano y empeora la colabilidad y la resistencia a la corrosión.

20 Los elementos acompañantes no deseados en las aleaciones de magnesio incluyen hierro, níquel, cobalto y cobre, que causan un aumento considerable de la tendencia a la corrosión debido a su naturaleza electropositiva.

25 El manganeso puede encontrarse en todas las aleaciones de magnesio para fundición y fija hierro en forma de precipitaciones de AlMnFe, con lo que se reduce la formación de elementos locales. Por otro lado, el manganeso no es capaz de fijar todo el hierro y, por tanto, en la masa fundida siempre queda un resto de hierro y un resto de manganeso.

30 El silicio reduce la colabilidad y la viscosidad y, a medida que aumenta el contenido de Si, ha de esperarse peor comportamiento frente a la corrosión. El hierro, el manganeso y el silicio tienen una tendencia muy alta a formar una fase intermetálica.

El potencial electroquímico de esta fase es muy elevado y de este modo puede actuar como cátodo para controlar la corrosión de la matriz de la aleación.

35 Como resultado del endurecimiento por solución sólida, el cinc mejora las propiedades mecánicas y produce un refinamiento del grano, pero también conduce a microporosidad, con tendencia al inicio de la fisuración en caliente para un contenido del 1,5 al 2 % en peso en aleaciones binarias de Mg-Zn y terciarias de Mg-Al-Zn.

40 Las adiciones de aleación a base de circonio aumentan la resistencia a la tracción sin reducir la expansión y conducen al refinamiento del grano, pero también alteran considerablemente la recristalización dinámica, lo que se manifiesta en un aumento de la temperatura de recristalización que, por consiguiente, requiere gran consumo de energía. Además, el circonio no puede añadirse a masas fundidas que contienen aluminio y silicio, porque se pierde el efecto de refinamiento del grano.

45 Las tierras raras tales como Lu, Er, Ho, Th, Sc e In muestran todas un comportamiento químico similar y forman sistemas eutécticos con solubilidad parcial en el lado rico en magnesio de los diagramas de la fase binaria, de tal modo que es posible el endurecimiento por precipitación.

50 Se sabe que la adición de otros elementos de aleación, junto con las impurezas, provoca la formación de diferentes fases intermetálicas en las aleaciones binarias de magnesio. Por ejemplo, la fase intermetálica de Mg<sub>17</sub>Al<sub>12</sub> que se forma en los bordes de los granos es quebradiza y limita la ductilidad. En comparación con la matriz de magnesio, esta fase intermetálica es más noble y capaz de formar elementos locales, con lo que el comportamiento frente a la corrosión empeora.

55 Además de estos factores de influencia, las propiedades de las aleaciones de magnesio también dependen decisivamente de las condiciones de producción metalúrgica. Los métodos de fundición convencionales introducen impurezas automáticamente cuando se añaden los elementos de aleación al formar la aleación. Por consiguiente, la técnica anterior (documento US 5.055.254 A) define límites de tolerancia para las impurezas en las aleaciones de magnesio para fundición, por ejemplo, para una aleación de magnesio-aluminio-cinc que contiene aproximadamente del 8 al 9,5 % de Al y del 0,45 al 0,9 % de Zn, menciona límites de tolerancia del 0,0015 al 0,0024 % de Fe, el 0,0010 % de Ni, del 0,0010 al 0,0024 % de Cu y no menos del 0,15 al 0,5 % de Mn.

60 Por consiguiente, los límites de tolerancia para impurezas en el magnesio y las aleaciones se exponen en diversa bibliografía técnica como sigue:

65

Aleación	Producción	Estado	Fe	Fe/Mn	Ni	Cu
Mg puro	Sin información		0,017		0,005	0,01
AZ91	Fundición a presión	F		0,032	0,005	0,040
	Fundición a alta presión			0,032	0,005	0,040
	Fundición a baja presión			0,032	0,001	0,040
		T4		0,035	0,001	0,010
		T6		0,046	0,001	0,040
	Fundición a presión por gravedad	F		0,032	0,001	0,040
AM60	Fundición a presión	F		0,021	0,003	0,010
AM50	Fundición a presión	F		0,015	0,003	0,010
AS41	Fundición a presión	F		0,010	0,004	0,020
AE42	Fundición a presión	F		0,020	0,020	0,100

Se ha observado que estas definiciones de tolerancia no son suficientes para excluir de manera fiable la formación de fases intermetálicas promotoras de la corrosión, las cuales en cuanto a electroquímica tienen un potencial más noble que la matriz de magnesio.

5 Los implantes biodegradables requieren una función de soporte de carga y, por consiguiente, resistencia, junto con suficiente capacidad de expansión, durante los periodos de soporte fisiológicamente necesarios de los mismos. Sin embargo, especialmente a este respecto, los materiales de magnesio conocidos no pueden ni aproximarse a las propiedades alcanzadas por los implantes permanentes, por ejemplo, de titanio, aleaciones de CoCr y aleaciones de titanio. La tensión de rotura  $R_m$  para implantes es de aproximadamente 500 MPa a >1.000 MPa, mientras que, hasta ahora, la de los materiales de magnesio es <275 MPa y en la mayoría de los casos <250 MPa.

15 Otra desventaja de muchos materiales técnicos de magnesio es que en los mismos solo hay una pequeña diferencia entre la tensión de rotura  $R_m$  y el límite elástico convencional  $R_p$ . En el caso de los implantes que permiten una deformación plástica, tales como los stents cardiovasculares, esto significa que no hay más resistencia contra la deformación después de la deformación inicial del material y que las regiones que ya se han deformado se siguen deformando sin ningún aumento de la carga, lo que puede causar el sobreestiramiento de partes del componente y puede producirse una fractura.

20 Muchos materiales de magnesio, tales como las aleaciones del grupo AZ, por ejemplo, muestran adicionalmente una asimetría mecánica claramente pronunciada, que se manifiesta en la diferencia de las propiedades mecánicas, especialmente del límite elástico convencional  $R_p$  con la carga de tracción y la carga de compresión. Tales asimetrías se crean, por ejemplo, durante los procesos de moldeo, tales como extrusión, laminado y embutición, que se usan para producir productos semiacabados adecuados. Una diferencia demasiado grande entre el límite elástico convencional  $R_p$  durante la tracción y el límite elástico convencional  $R_p$  durante la compresión puede resultar en una deformación heterogénea de un componente, tal como un stent cardiovascular, que posteriormente sufre una deformación multiaxial, y puede causar su fisuración y fractura.

30 A causa del bajo número de sistemas de deslizamiento cristalográfico, en general, las aleaciones de magnesio pueden formar también texturas durante los procesos de moldeo tales como extrusión, laminado y embutición usados para producir productos semiacabados adecuados mediante la orientación los granos durante el proceso de moldeo. Específicamente, esto significa que el producto semiacabado tiene propiedades diferentes en diferentes direcciones en el espacio. Por ejemplo, se obtiene alta deformabilidad o alargamiento de rotura en una dirección en el espacio después del moldeo y se obtiene baja deformabilidad o alargamiento de rotura en otra dirección en el espacio. La formación de tales texturas también debería evitarse, porque un stent está sometido a una gran deformación plástica y un reducido alargamiento de rotura aumenta el riesgo de fallo del implante. Un método para evitar sustancialmente tales texturas durante el moldeo es ajustar un grano tan fino como sea posible antes del moldeo. A causa de la estructura de red hexagonal de los materiales de magnesio, estos materiales tienen baja capacidad de deformación a temperatura ambiente, lo que se caracteriza por un deslizamiento en el plano de base.

40 Si el material tiene adicionalmente una microestructura gruesa, es decir, un grano grueso, se produce forzosamente la denominada maclación en la deformación posterior, en la que tiene lugar una fuerza de cizallamiento, la cual transforma una región del cristal en una posición que es especularmente simétrica a la posición inicial.

Los bordes de grano gemelos resultantes constituyen puntos débiles en el material, donde comienza una fisuración incipiente, especialmente con deformación plástica, que en último término conduce a la destrucción del componente.

5 Si el grano de los materiales del implante es suficientemente fino, el riesgo de fallo de tal implante se reduce considerablemente. Por consiguiente, los materiales para implantes deben tener un grano tan fino como sea posible para prevenir tales fuerzas de cizallamiento no deseadas.

10 Todos los materiales técnicos de magnesio disponibles para implantes están sometidos a alta corrosión en los medios fisiológicos. En la técnica anterior se han realizado esfuerzos para frenar la tendencia a la corrosión proporcionando a los implantes un recubrimiento inhibitor de la corrosión, por ejemplo, a base de materiales poliméricos (documentos EP 2085100 A2, EP 2384725 A1), una solución de conversión acuosa o alcohólica (documento DE 102006060501 A1) o un óxido (documentos DE 102010027532 A1, EP 0295397 A1).

15 El uso de capas de pasivación poliméricas es muy controvertido, ya que virtualmente todos los polímeros apropiados causan también a veces fuertes inflamaciones en el tejido. Las estructuras delgadas sin tales medidas protectoras no alcanzan los periodos de soporte requeridos. La corrosión de implantes traumatológicos de paredes delgadas viene a menudo acompañada de una pérdida excesivamente rápida de la resistencia a la tracción, lo que supone una carga adicional por la formación de excesivas cantidades de hidrógeno por unidad de tiempo. La consecuencia son inclusiones de gas no deseadas en los huesos y el tejido.

20 En el caso de implantes traumatológicos con mayores secciones transversales, es necesario poder controlar deliberadamente el problema del hidrógeno y la tasa de corrosión del implante por medio de la estructura del mismo.

25 Específicamente con implantes biodegradables, se desea la máxima biocompatibilidad de los elementos, ya que todos los elementos químicos contenidos son absorbidos por el cuerpo después de su descomposición. En cualquier caso, deberán evitarse elementos de gran toxicidad tales como Be, Cd, Pb, Cr y similares.

30 Las aleaciones de magnesio degradables son especialmente adecuadas para la implementación de implantes que han sido empleados de muy diversas formas en la tecnología médica moderna. Los implantes se usan, por ejemplo, para el soporte de vasos sanguíneos, órganos huecos y sistemas venosos (implantes endovasculares tales como stents) y para la sujeción y fijación temporal de implantes de tejidos y trasplantes de tejidos, pero también con fines ortopédicos, tales como clavos, placas o tornillos. Una forma de implante usada de manera particularmente frecuente es el stent.

35 La implantación de stents ha quedado establecida como una de las medidas terapéuticas más eficaces para el tratamiento de enfermedades vasculares. Los stents tienen la finalidad de asumir una función de soporte en los órganos huecos de un paciente. Para este fin, los stents de diseños convencionales tienen una estructura de soporte afiligranada que comprende una armadura metálica, que está presente inicialmente en forma comprimida para su introducción en el cuerpo y que se expande en el sitio de la aplicación. Una de las principales áreas de aplicación de tales stents es ensanchar y mantener abiertas de manera permanente o temporal constricciones vasculares, particularmente constricciones (estenosis) de los vasos sanguíneos coronarios. Además, se conocen stents para aneurismas que se usan fundamentalmente para cerrar el aneurisma. La función de soporte se proporciona adicionalmente.

45 El implante, notablemente el stent, tiene un cuerpo basal hecho de un material para implantes. Un material para implantes es un material no vivo que se emplea para aplicaciones en medicina e interacciona con sistemas biológicos. Un requisito previo básico para el uso de un material como material para implantes, el cual está en contacto con el entorno corporal cuando se usa como se prevé, es la compatibilidad del mismo con el cuerpo (biocompatibilidad). Para los fines de la presente invención, la biocompatibilidad deberá entenderse como la capacidad de un material para inducir una reacción apropiada de los tejidos en una aplicación específica. Esto incluye una adaptación de las propiedades químicas, físicas, biológicas y de morfología superficial de un implante al tejido del receptor, con el fin de obtener una interacción clínicamente deseada. La biocompatibilidad del material para implantes también depende del proceso temporal de la reacción del biosistema en el que se implanta. Por ejemplo, pueden producirse irritaciones e inflamaciones en un plazo relativamente breve, que pueden conducir a cambios en los tejidos. Por tanto, en función de las propiedades del material para implantes, los sistemas biológicos reaccionan de modos diferentes. Según la reacción del biosistema, los materiales para implantes pueden dividirse en materiales bioactivos, bioinertes y degradables o reabsorbibles.

60 Los materiales para implantes comprenden polímeros, materiales metálicos y materiales cerámicos (como recubrimientos, por ejemplo). Los metales y aleaciones metálicas biocompatibles para implantes permanentes comprenden, por ejemplo, aceros inoxidables (tal como 316L), aleaciones a base de cobalto (tales como aleaciones de fundición de CoCrMo, aleaciones de forja de CoCrMo, aleaciones de forja de CoCrWnI y aleaciones de forja de CoCrNiMo), titanio técnicamente puro y aleaciones de titanio (tales como titanio cp, TiAl<sub>6</sub>V<sub>4</sub> o TiAl<sub>6</sub>Nb<sub>7</sub>) y aleaciones de oro. En el campo de los stens biocorrosibles, se propone el uso de magnesio o hierro técnicamente puro, así como aleaciones básicas biocorrosibles de los elementos magnesio, hierro, cinc, molibdeno y tungsteno.

El uso de aleaciones biocorrosibles de magnesio para implantes temporales con estructuras afligranadas se ve dificultado en particular por el hecho de que la degradación del implante avanza muy rápidamente *in vivo*. Para reducir la tasa de corrosión, que es la velocidad de degradación, se proponen diferentes estrategias. Por un lado, se ha intentado ralentizar la degradación por parte del material para implantes desarrollando aleaciones apropiadas. Además, los recubrimientos contribuyen a una inhibición temporal de la degradación. Aunque las estrategias existentes son prometedoras, ninguna de ellas se ha traducido hasta ahora en un producto comercialmente disponible. A pesar de los esfuerzos realizados hasta el momento, más bien sigue existiendo la necesidad de soluciones que hagan posible reducir al menos temporalmente la corrosión de las aleaciones de magnesio *in vivo*, a la vez que se optimizan las propiedades mecánicas de las mismas.

Yu Sun y col. "Preparation and characterization of a new biomedical MgZnCa alloy" MATERIALS AND DESIGN, Londres, vol. 34, 24 de julio de 2001, págs. 58-65, describen las propiedades mecánicas, la degradación *in vitro* y la citotoxicidad de una aleación de Mg – 4,0 Zn – 0,2 Ca.

El documento US 5698158 describe materiales de gran pureza, particularmente materiales metálicos tales como magnesio y materiales de volatilidad similarmente alta, producidos por un método de destilación al vacío y un aparato para aumentar la pureza aproximadamente 500 veces en una sola etapa. Por ejemplo, la pureza del magnesio, con exclusión del contenido de cinc, se incrementa desde el 99,95 % hasta más del 99,9999 %.

A la luz de esta técnica anterior, los objetivos de la invención son proporcionar un implante hecho de una aleación biodegradable de magnesio y un método para la producción del mismo, que permita a la matriz de magnesio del implante mantenerse en un estado electroquímicamente estable durante el periodo de soporte requerido, con grano fino y alta resistencia a la corrosión sin capas protectoras, y utilizar la formación de fases intermetálicas, que son electroquímicamente más nobles que la matriz de magnesio, mientras que también se mejoran las propiedades mecánicas tales como el aumento de la resistencia a la tracción y el límite elástico convencional, a la vez que se reduce la asimetría mecánica, para así ajustar la tasa de degradación de los implantes.

Estos objetivos se consiguen mediante un implante que comprende una aleación de magnesio con las características de la reivindicación 1 y un método con las características de la reivindicación 10.

Las características expuestas en las reivindicaciones subordinadas permiten perfeccionamientos ventajosos de la aleación de magnesio según la invención, del método para la producción de la misma según la invención y del uso según la invención.

La solución según la invención se basa en la comprensión de que la resistencia a la corrosión y la deformabilidad de la matriz de magnesio del implante deben quedar aseguradas durante el periodo de soporte, de tal manera que el implante sea capaz de absorber una carga multiaxial permanente sin fracturas ni fisuras y también de utilizar la matriz de magnesio como medio para la descomposición activada por los líquidos fisiológicos.

Esto se consigue mediante una aleación de magnesio que comprende: del 3 al 5 % en peso de Zn y del 0,2 al 0,4 % en peso de Ca, siendo el resto magnesio con un contenido total de impurezas, que propician diferencias de potencial electroquímico y/o la formación de fases intermetálicas, en una cantidad total no superior al 0,0048 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0045 % en peso y aún más preferiblemente no superior al 0,0036 % en peso, en donde el contenido total de impurezas incluye:

- impurezas individuales seleccionadas del grupo formado por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu, Al, Zr y P, en una cantidad no superior al 0,0038 % en peso; y
- elementos de aleación seleccionados del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 39, 57 a 71 y 89 a 103, en una cantidad no superior al 0,001 % en peso.

La aleación de magnesio según la invención tiene una resistencia a la corrosión extraordinariamente alta, la cual se consigue reduciendo drásticamente el contenido de las impurezas individuales de la misma en la matriz de magnesio y también añadiendo elementos endurecibles por precipitación y solución sólida que deben estar presentes en una solución totalmente sólida. La microestructura que se obtiene no presenta diferencias de potencial electroquímico entre las fases individuales de la matriz después de los procesos de moldeo y tratamiento térmico y, por consiguiente, estas diferencias no pueden acelerar la corrosión en los medios fisiológicos.

El solicitante encontró sorprendentemente que la matriz de la aleación, que tiene un contenido del 3 al 5 % en peso de Zn y del 0,2 al 0,4 % en peso de Ca, tiene un potencial electroquímico más noble que la fase intermetálica de  $\text{Ca}_2\text{Mg}_6\text{Zn}_3$ , mientras que la fase de MgZn, que puede precipitarse por el tratamiento térmico, es considerablemente más noble que la matriz de la aleación, con lo que la fase de MgZn puede precipitarse de la red de la matriz de la aleación mediante un tratamiento térmico dirigido y puede actuar como cátodo para la matriz de la aleación. Esto proporciona la opción de influir deliberadamente en la tasa de degradación de la matriz de la aleación.

Otro resultado sorprendente es que, a pesar de la ausencia de Zr o de contenidos de Zr considerablemente inferiores a los expuestos en la técnica anterior, puede conseguirse un efecto de refinamiento del grano que se

atribuye a la fase intermetálica de  $\text{Ca}_2\text{Mg}_6\text{Zn}_3$ , que bloquea los movimientos de los bordes de los granos, limita el tamaño del grano durante la recristalización y de este modo impide un crecimiento indeseable del grano, mientras también aumentan los valores del límite elástico convencional y la resistencia a la tracción.

5 Dentro del significado de las propiedades mecánicas mencionadas anteriormente, el contenido de Zr es  $<0,0003$  % en peso. Un contenido de Zr preferiblemente  $<0,0001$  % es ventajoso para la aleación de magnesio según la invención.

10 Los límites de tolerancia conocidos previamente para las impurezas individuales dentro del contenido total de impurezas no tienen en cuenta que las aleaciones de magnesio forjado frecuentemente se someten a un tratamiento termomecánico, y más particularmente a un prolongado proceso de recocido, que crea estructuras próximas al equilibrio. Los elementos metálicos se unen por medio de difusión y forman lo que se conoce como fases intermetálicas que tienen un potencial electroquímico diferente, notablemente un potencial considerablemente superior al de la matriz de magnesio y, por tanto, estas fases intermetálicas actúan como cátodos y pueden activar procesos de corrosión galvánica.

15 El solicitante encontró que puede prevenirse con fiabilidad una formación de tales fases intermetálicas si se cumplen los límites de tolerancia siguientes para las impurezas individuales dentro del contenido total de impurezas: Fe, Si, Mn, Ni, Co y Cu, respectivamente,  $<0,0005$  % en peso; Zr y Al, respectivamente,  $<0,0003$  % en peso; y P  $<0,0002$  % en peso.

20 Se señala que, en esta realización, el contenido total de impurezas incluye adicionalmente impurezas individuales seleccionadas del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103, en un total  $<0,001$  % en peso, preferiblemente no superior al  $0,0005$  % en peso y aún más preferiblemente no superior al  $0,0003$  % en peso.

25 Preferiblemente, la matriz de la aleación estable a la corrosión incluye un contenido total de impurezas en una cantidad total no superior al  $0,0036$  % en peso, con impurezas individuales seleccionadas del grupo formado por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Al, Zr y P en un total no superior al  $0,0026$  % en peso, en donde la cantidad total puede alcanzarse si se cumplen los límites de tolerancia siguientes para las impurezas individuales en % en peso: Fe, Si y Mn, respectivamente  $<0,0005$ ; Co, Ni y Cu, respectivamente  $<0,0002$ ; Zr  $<0,0003$ ; y P y Al, respectivamente  $<0,0001$ .

30 Adicionalmente el contenido total de impurezas incluye la cantidad preferida de tierras raras con los números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103, en total  $<0,001$ .

35 De manera particularmente preferida, la matriz de la aleación estable a la corrosión incluye un contenido total de impurezas en una cantidad total no superior al  $0,00215$  % en peso, con impurezas individuales seleccionadas del grupo formado por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Al, Zr y P en un total no superior al  $0,00115$  % en peso, en donde la cantidad total puede alcanzarse si se cumplen los límites de tolerancia siguientes para las impurezas individuales en % en peso: Fe, Si y Mn, respectivamente,  $<0,0002$ ; Co, Ni, Cu, Zr y P, respectivamente,  $<0,0001$ ; y Al  $<0,00005$ .

40 Adicionalmente, el contenido total de impurezas incluye la cantidad preferida de tierras raras con los números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103, en total  $<0,001$ .

45 Cuando se combinan las impurezas individuales, se suprime la formación de fases intermetálicas, que son más nobles que la matriz de la aleación, si la suma de las impurezas individuales formadas por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu y Al no es superior al  $0,0033$  % en peso, preferiblemente no superior al  $0,0022$  % en peso, aún más preferiblemente no superior al  $0,00095$  % en peso, el contenido de Al no es superior al  $0,0003$  % en peso, preferiblemente no superior al  $0,0001$  % en peso, de manera particularmente preferida no superior al  $0,00005$  % en peso y el contenido de Zr no es superior al  $0,0003$  % en peso, preferiblemente no superior a  $0,0001$  % en peso.

50 Existen diferentes mecanismos de acción por los que las impurezas individuales mencionadas anteriormente alteran la resistencia a la corrosión del material.

55 Si en la aleación se forman pequeñas partículas de Fe debido a un alto contenido de Fe, estas partículas actuarán como cátodos para un ataque corrosivo; lo mismo se aplica a Ni y Cu.

60 Además, especialmente Fe y Ni con Zr, pero también Fe, Ni y Cu con Zr pueden precipitar como partículas intermetálicas en la masa fundida; estas también actuarán como cátodos muy eficaces para la corrosión de la matriz.

Las partículas intermetálicas que tienen gran diferencia de potencial en comparación con la matriz y una tendencia de formación muy elevada incluyen las fases de Fe y Si y Fe, Mn y Si, que es por lo que las contaminaciones que contienen estos elementos deben minimizarse.

El contenido de P deberá minimizarse en la medida de lo posible, ya que los fosfuros de Mg se forman incluso cuando hay presentes cantidades mínimas de P y alteran considerablemente las propiedades mecánicas de la estructura.

5 Estas concentraciones reducidas aseguran así que la matriz de magnesio ya no contenga fases intermetálicas, que tienen un potencial electroquímico más positivo que la matriz.

10 En la aleación de magnesio según la invención, la suma de los contenidos de los elementos de las tierras raras y escandio (números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103) es inferior al 0,001 % en peso, preferiblemente inferior al 0,0005 % en peso y aún más preferiblemente inferior al 0,0003 %.

15 Estas adiciones hacen posible aumentar la resistencia a la tracción de la matriz de magnesio y elevan el potencial electroquímico de la matriz, con lo que se consigue una acción reductora de la corrosión, notablemente con respecto a los medios fisiológicos. Las precipitaciones tienen un tamaño no superior a 5 µm, preferiblemente no superior a 1 µm, y se localizan en los bordes de los granos y en el interior de los granos, con lo que se dificulta el movimiento de los bordes de los granos durante el tratamiento térmico, así como se impiden dislocaciones durante la deformación y se aumenta la resistencia de la aleación de magnesio.

20 La aleación de magnesio según la invención alcanza una resistencia a la tracción >275 MPa y preferiblemente >300 MPa, un límite de elasticidad >200 MPa y preferiblemente >225 MPa y un límite de alargamiento <0,8 y preferiblemente <0,75, en donde la diferencia entre la resistencia a la tracción y el límite de elasticidad es >50 MPa y preferiblemente >100 MPa y la asimetría mecánica es <1,25.

25 Estas propiedades mecánicas significativamente mejoradas de las nuevas aleaciones de magnesio aseguran que los implantes, por ejemplo, stents cardiovasculares, sean capaces de resistir la carga multiaxial permanente en el estado implantado durante todo el periodo de soporte, a pesar del comienzo de la degradación de la matriz de magnesio debida a la corrosión.

30 Para minimizar la asimetría mecánica, es particularmente importante que la aleación de magnesio tenga una microestructura particularmente fina, con un tamaño de grano no superior a 5 µm.

Los objetivos de la invención se alcanzan además mediante un método para producir un implante biodegradable que comprende una aleación de magnesio con propiedades mecánicas y electroquímicas mejoradas. El método comprende las etapas siguientes:

- 35
- a) generar un magnesio de gran pureza mediante destilación al vacío;
  - b) generar una barra redonda de la aleación mediante síntesis del magnesio según la etapa a) con Zn y Ca de gran pureza en una composición del 3 al 5 % en peso de Zn y del 0,2 al 0,4 % en peso de Ca, siendo el resto magnesio con un contenido total de impurezas, que propician diferencias de potencial electroquímico y/o la formación de fases intermetálicas, en una cantidad no superior al 0,0048 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0045 % en peso y aún más preferiblemente no superior al 0,0036 % en peso, en donde el contenido total de impurezas incluye impurezas individuales seleccionadas del grupo formado por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu, Al, Zr y P, en una cantidad no superior al 0,0038 % en peso; y en donde los elementos de aleación se seleccionan del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 39, 57 a 71 y 89 a 103, en una cantidad total no superior al 0,001 % en peso; y en donde el contenido de Zr es <0,0003 % en peso;
  - 40 c) homogeneizar la aleación mediante recocido a una temperatura de entre 350 °C y 450 °C, con un periodo de mantenimiento de 4 a 40 horas;
  - 45 c) al menos un moldeo único de la aleación homogenizada en el intervalo de temperaturas entre 250 °C y 350 °C; y
  - 50 d) aplicar opcionalmente un tratamiento térmico a la aleación moldeada en el intervalo de temperaturas entre 100 °C y 300 °C con un periodo de mantenimiento de 1 minuto a 3 horas.

55 Un contenido del 3 al 5 % en peso de Zn y un contenido del 0,2 al 0,4 % en peso de Ca aseguran la creación de contenidos en volumen de hasta el 2 % de la fase intermetálica y la fase precipitable de MgZn, respectivamente, en la red de la matriz. Los potenciales electroquímicos de las dos fases difieren considerablemente, siendo la fase de MgZn más noble que la matriz y la fase de Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub> menos noble que la matriz. Por medio del tratamiento térmico puede provocarse la precipitación de la fase de MgZn en el grado deseado en un régimen preseleccionado por la temperatura y el periodo de mantenimiento, con lo que puede ajustarse la tasa de degradación de la matriz de la aleación.

60 Además de la acción inhibitoria de la corrosión, la fase intermetálica de Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub> también presenta el sorprendente efecto del refinamiento del grano creado por el proceso de moldeo, lo que resulta en un considerable aumento de la resistencia a la tracción y del límite elástico convencional. Esto permite prescindir del Zr como elemento de aleación y reducir las temperaturas para la recristalización.

65

La destilación al vacío se usa preferiblemente para producir un material de partida para una aleación de magnesio-cinc-calcio de gran pureza con los valores umbral requeridos.

5 La suma de las impurezas y el contenido de los elementos de adición que activan el endurecimiento por precipitación y solución sólida y elevan el potencial de la matriz pueden ajustarse selectivamente y son los siguientes en % en peso:

a) Para las impurezas individuales:

10 Fe, Si, Mn, Co, Ni y Cu, respectivamente, <0,0005 % en peso;  
Al y Zr, respectivamente, <0,0003 % en peso; y  
P <0,0002 % en peso.

15 Se señala que en esta realización el contenido total de impurezas incluye adicionalmente impurezas individuales seleccionadas del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103, en total <0,001 % en peso.

aa) Para las impurezas individuales en una cantidad preferida de impurezas no superior al 0,0026 % en peso:

20 Fe, Si y Mn, respectivamente, <0,0005;  
Co, Ni y Cu, respectivamente, <0,0002;  
Zr <0,0003; y  
Al y P, respectivamente, <0,0001.

25 En esta realización preferida, la cantidad total de impurezas, que es la suma de las impurezas individuales y las impurezas seleccionadas del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103, es en total <0,0036 % en peso.

ab) Para las impurezas individuales en una cantidad particularmente preferida de impurezas no superior al 0,00115 % en peso:

30 Fe, Si y Mn, respectivamente, <0,0002;  
Co, Ni, Cu, Zr y P, respectivamente, <0,0001; y  
Al <0,0001.

35 En esta realización preferida, la cantidad total de impurezas, que es la suma de las impurezas individuales y las impurezas seleccionadas del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 57 a 71 y 89 a 103, es en total <0,00215 % en peso.

b) Para la combinación de impurezas individuales en total:

40 Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu y Al en una cantidad no superior al 0,0033 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0022 % en peso, aún más preferiblemente del 0,00095 % en peso, siendo el contenido de Al no superior al 0,0003, preferiblemente no superior al 0,0001 % en peso, de manera particularmente preferida no superior al 0,00005 % en peso y el contenido de Zr no superior al 0,0003 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0001 % en peso.

45 c) Para los elementos de adición que también están incluidos en el contenido total de impurezas: tierras raras en una cantidad total no superior al 0,001 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0005 % en peso.

50 Es particularmente ventajoso que el método según la invención solo requiera un pequeño número de etapas de moldeo. Por tanto, pueden emplearse preferiblemente extrusión, extrusión en canal angular constante y/o forjado múltiple, lo que asegura la obtención de un grano fino sustancialmente homogéneo de <15 µm.

55 Debido al tratamiento térmico, las precipitaciones de MgZn con un tamaño de grano de 1 nm a 50 nm en una estructura de grano fino con un tamaño de grano preferiblemente <7,5 µm se distribuyen de forma dispersa en los bordes de los granos y en el interior de los granos, con lo que la resistencia a la tracción de la aleación alcanza valores >275 MPa y preferiblemente >300 MPa, que son considerablemente superiores a los de la técnica anterior.

60 La invención se refiere al uso de la aleación de magnesio que tiene la composición y estructura mencionadas anteriormente en la tecnología médica, notablemente para la producción de implantes, por ejemplo, implantes endovasculares tales como stents, para la sujeción y fijación temporal de implantes de tejidos y trasplantes de tejidos, para implantes ortopédicos y dentales y para implantes neuronales.

65 Todos los implantes en el sentido de esta solicitud de patente corresponden al campo cardiovascular, el campo de la osteosíntesis u otras áreas.

El campo cardiovascular en el sentido de esta solicitud significa

- el campo del diagnóstico, la prevención y el tratamiento de todas las enfermedades del sistema cardiovascular, es decir, el corazón y el sistema vascular,
- 5 - por medio de implantes activos y no activos usados para el soporte de vasos sanguíneos y sistemas venosos,
- incluidos implantes coronarios, cerebrales y vasculares periféricos como stents, válvulas, dispositivos de cierre, oclusores, pinzas, espirales, grapas, dispositivos implantables de suministro regional de fármacos,
- electroestimuladores implantables (como marcapasos y desfibriladores), dispositivos de monitorización implantables, electrodos implantables,
- 10 - sistemas para la sujeción y fijación temporal de implantes de tejidos y trasplantes de tejidos,
- el campo también incluye cualquier tipo de stent como elemento de reparación mecánica o armazón temporal para el soporte de órganos (¿o cuerpos?) huecos, incluidos huesos y discos intervertebrales.

La osteosíntesis en el sentido de esta solicitud significa

- 15 - el campo del tratamiento de fracturas óseas para su fijación y estabilización interna mediante dispositivos mecánicos tales como placas, pernos, varillas, alambres, tornillos, pinzas, clavos y grapas metálicos, con exclusión de la tecnología de stents.

20 Algunos ejemplos de áreas fuera del campo de la osteosíntesis y el campo cardiovascular son:

- dispositivos para el tratamiento de enfermedades de los tendones, las articulaciones, los músculos y los cartílagos,
- implantes orales (incluidos los dentales) y maxilofaciales (excluidos los medios de osteosíntesis),
- 25 - implantes estéticos,
- herramientas de soporte fuera del cuerpo (¿ejemplos?)
- ingeniería de tejidos
- implantes de tejido blando,
- dispositivos para el cuidado de heridas,
- 30 - material de sutura y grapas,
- neurocirugía,
- suministro local de fármacos (excluido cardiovascular, es decir, hígado),
- aplicaciones renales.

### 35 **Ejemplo**

Se ha de generar una aleación de magnesio compuesta por el 5 % en peso de Zn y el 0,15 % en peso de Ca, siendo el resto Mg, y que contiene las impurezas individuales siguientes en % en peso:

- 40 Fe: <0,0005; Si: <0,0005; Mn: <0,0005; Co: <0,0002; Ni <0,0001; Cu: <0,0002, en donde la suma de las impurezas individuales formadas por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu y Al no debe ser superior al 0,0015 % en peso, el contenido de Al <0,001 % en peso y el de Zr <0,0003 % en peso, y el contenido de las tierras raras con los números de orden 21, 39, 57 a 71 y 89 a 103 en total debe ser inferior al 0,001 % en peso, lo que se traduce en una aleación con un contenido total de impurezas no superior al 0,0035 % en peso.

45 Esta aleación, producida usando destilación de magnesio al vacío, se somete a un recocido de homogeneización a una temperatura de 350 °C durante 12 horas y posteriormente a procesos de extrusión múltiples a una temperatura de 300 °C para así producir un tubo de precisión para un stent cardiovascular.

50 El tratamiento térmico posterior se llevó a cabo a una temperatura de 250 °C con un periodo de mantenimiento de 0,1 horas. El tamaño del grano fue <7,5 µm.

La aleación de magnesio alcanzó una resistencia a la tracción de 310 a 320 MPa y un límite elástico convencional <250 MPa [sic]. El límite de elasticidad fue de 0,7 y la asimetría mecánica fue de 1,2.

55 En un líquido corporal artificial, la fase de  $Ca_2Mg_6Zn_3$  se degradó más rápidamente que la matriz y por tanto es menos noble que la matriz. Esto significa que estas partículas intermetálicas no pueden actuar como cátodos para la matriz de la aleación. La fase de MgZn aceleró la degradación en el líquido corporal artificial y por tanto es más noble electroquímicamente que la matriz de la aleación, con lo que es capaz de inducir la corrosión.

60 Debido al tratamiento térmico posterior, es posible por tanto precipitar la fase de MgZn de la matriz de la aleación, lo que hace que la matriz de la aleación sea menos noble.

65 De este modo, la tasa de degradación posterior en condiciones de uso fisiológicas puede ajustarse por medio del tratamiento térmico.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un implante biodegradable que comprende una aleación de magnesio con propiedades mecánicas y electroquímicas mejoradas, que comprende: del 3 al 5 % en peso de Zn y del 0,2 al 0,4 % en peso de Ca, siendo el resto magnesio que incluye un contenido total de impurezas, que propician diferencias de potencial electroquímico y/o la formación de fases intermetálicas, en una cantidad total no superior al 0,0048 % en peso, en donde el contenido total de impurezas incluye:
- 10 - impurezas individuales seleccionadas del grupo formado por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu, Al, Zr y P en una cantidad no superior al 0,0038 % en peso; y  
 - elementos de aleación seleccionados del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 39, 57 a 71 y 89 a 103 en una cantidad no superior al 0,001 % en peso,
- 15 en donde la aleación contiene una fase intermetálica de  $\text{Ca}_2\text{Mg}_6\text{Zn}_3$  y opcionalmente una fase precipitable de MgZn, respectivamente en un contenido en volumen de aproximadamente el 0 al 2 %, y en donde las precipitaciones tienen un tamaño  $<5 \mu\text{m}$  y están distribuidas de forma dispersa en los bordes de los granos,
- 20 y en donde el contenido de Zr es  $<0,0003 \%$  en peso.
2. El implante según la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido total de impurezas incluye una cantidad total no superior al 0,0045 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0036 % en peso.
- 25 3. El implante según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque las impurezas individuales en la suma total de impurezas ascienden a lo siguiente en % en peso: Fe  $<0,0005$ ; Si  $<0,0005$ , Mn  $<0,0005$ ; Co  $<0,0005$ ; Ni  $<0,0005$ ; Cu  $<0,0005$ ; Al  $<0,0003$ ; Zr  $<0,0003$ ; P  $<0,0002$ .
- 30 4. El implante según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque cuando se combinan los elementos de las impurezas individuales Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu y Al, la suma de estas impurezas individuales no es superior al 0,0033 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0022 % en peso, de manera particularmente preferible no superior al 0,00095 % en peso, el contenido de Al no es superior al 0,0003 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0001 % en peso, de manera particularmente preferible no superior al 0,00005 % en peso y el contenido de Zr preferiblemente no es superior al 0,0001 % en peso.
- 35 5. El implante según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque los elementos individuales del grupo de las tierras raras representan una cantidad no superior al 0,001 % en peso, preferiblemente el 0,0005 % en peso y aún más preferiblemente el 0,0003 % en peso en la suma total.
- 40 6. El implante según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 5, caracterizado porque la aleación tiene una microestructura de grano fino con un tamaño de grano inferior a  $7,5 \mu\text{m}$ , preferiblemente  $<5 \mu\text{m}$  y de manera particularmente preferible  $<2,5 \mu\text{m}$ , sin diferencias de potencial electroquímico considerables entre las fases individuales de la matriz.
- 45 7. El implante según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la fase intermetálica de  $\text{Ca}_2\text{Mg}_6\text{Zn}_3$  es al menos igual de noble o menos noble, y la fase precipitable de MgZn es más noble que las fases de la matriz.
- 50 8. El implante según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 7, caracterizado porque las precipitaciones tienen un tamaño  $<1 \mu\text{m}$ .
- 55 9. El implante según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 8, caracterizado porque la aleación tiene una resistencia a la tracción  $>275 \text{MPa}$  y preferiblemente  $>300 \text{MPa}$ , un límite de elasticidad  $>200 \text{MPa}$  y preferiblemente  $>225 \text{MPa}$  y un límite de alargamiento  $<0,8$  y preferiblemente  $<0,75$ , en donde la diferencia entre la resistencia a la tracción y el límite de elasticidad es  $>50 \text{MPa}$  y preferiblemente  $>100 \text{MPa}$  y la asimetría mecánica es  $<1,25$ .
- 60 10. Un método para producir un implante biodegradable que comprende una aleación de magnesio con propiedades mecánicas y electroquímicas mejoradas, que comprende las etapas siguientes:
- 65 a) generar un magnesio de gran pureza mediante destilación al vacío;  
 b) generar una barra redonda de la aleación mediante síntesis del magnesio según la etapa a) con Zn y Ca de gran pureza en una composición del 3 al 5 % en peso de Zn y del 0,2 al 0,4 % en peso de Ca, siendo el resto magnesio con un contenido total de impurezas, que propician diferencias de potencial electroquímico y/o la formación de fases intermetálicas, en una cantidad no superior al 0,0048 % en peso, en donde el contenido total de impurezas incluye impurezas individuales seleccionadas del grupo formado por Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu, Al, Zr y P, en una cantidad no superior al 0,0038 % en peso; y en

donde los elementos de aleación se seleccionan del grupo de las tierras raras con los números de orden 21, 39, 57 a 71 y 89 a 103, en una cantidad total no superior al 0,001 % en peso; y en donde el contenido de Zr es <0,0003 % en peso;

c) homogeneizar la aleación mediante recocido a una temperatura de entre 350 °C y 450 °C, con un periodo de mantenimiento de 4 a 40 horas;

c) al menos un moldeo único de la aleación homogenizada en el intervalo de temperaturas entre 250 °C y 350 °C; y

d) aplicar opcionalmente un tratamiento térmico a la aleación moldeada en el intervalo de temperaturas entre 100 °C y 300 °C con un periodo de mantenimiento de 1 minuto a 3 horas.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
11. El método según la reivindicación 10, caracterizado porque la fase de MgZn, que es más noble que la matriz de la aleación, se precipita de la matriz de la aleación por el tratamiento térmico y la diferencia de potencial que existe entre la matriz de la aleación y las precipitaciones de MgZn se usa para ajustar la tasa de degradación de la matriz de la aleación.
  12. El método según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, caracterizado porque el refinamiento del grano durante el moldeo es generado por el  $\text{Ca}_2\text{Mg}_6\text{Zn}_3$  intermetálico en vez de por Zr.
  13. El método según la reivindicación 10, caracterizado porque el contenido total de impurezas incluye una cantidad total no superior al 0,0045 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0036 % en peso.
  14. El método según la reivindicación 10 o la reivindicación 13, caracterizado porque las impurezas individuales en la suma total de impurezas ascienden a lo siguiente en % en peso: Fe <0,0005; Si <0,0005, Mn <0,0005; Co <0,0005; Ni <0,0005; Cu <0,0005; Al <0,0003; Zr <0,0003; P <0,0002.
  15. El método según la reivindicación 10, la reivindicación 13 o la reivindicación 14, caracterizado porque cuando se combinan los elementos de las impurezas individuales Fe, Si, Mn, Co, Ni, Cu y Al, la suma de estas impurezas individuales no es superior al 0,0033 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0022 % en peso, aún más preferiblemente no superior al 0,00095 % en peso, el contenido de Al no es superior al 0,0003 % en peso, preferiblemente no superior al 0,0001 % en peso, aún más preferiblemente no superior al 0,00005 % en peso y el contenido de Zr preferiblemente no es superior al 0,0001 % en peso.
  16. El método según la reivindicación 10 o la reivindicación 13, caracterizado porque los elementos individuales de las tierras raras representan una cantidad no superior al 0,001 y preferiblemente no superior al 0,0005 % en peso en la suma total.
  17. El método según la reivindicación 10, caracterizado porque el proceso de moldeo es un proceso de extrusión, extrusión en canal angular constante (ECAE) y/o forjado múltiple.
  18. El método según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, caracterizado porque las precipitaciones de MgZn después del tratamiento térmico están presentes en un tamaño de 1 nm a 50 nm en una estructura de grano fino con un tamaño de grano preferiblemente <7,5  $\mu\text{m}$ , distribuidas de forma dispersa en los bordes de los granos y en los granos.
  19. Implante según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el implante se elige del grupo de los implantes endovasculares tales como stents, implantes para sujeción y fijación temporal de implantes de tejidos y trasplantes de tejidos, implantes ortopédicos y dentales e implantes neuronales.