

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 048**

51 Int. Cl.:

A61L 27/04	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01)
A61L 31/02	(2006.01)
A61L 31/14	(2006.01)
C22C 23/04	(2006.01)
C22F 1/06	(2006.01)
A61B 17/064	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/030477**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14145672**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14765401 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2968656**

54 Título: **Aleaciones de magnesio de elevada resistencia y bioabsorbibles**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361788384 P

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

06.04.2021

73 Titular/es:

**THIXOMAT, INC. (100.0%)
13753 Otterson Court
Livonia, MI 48150, US**

72 Inventor/es:

**DECKER, RAYMOND;
LEBEAU, STEPHEN y
YOUNG, STEVEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 817 048 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

Aleaciones de magnesio de elevada resistencia y bioabsorbibles

5 Antecedentes

1. Campo de la invención

10 La presente invención se relaciona en general con un dispositivo quirúrgico. Más específicamente, la presente invención se relaciona con dispositivos quirúrgicos bioabsorbibles, incluyendo dispositivos implantables para fijar hueso y tejido y dispositivos quirúrgicos no implantables.

2. Técnica relacionada

15 El mercado global de implantes ortopédicos es importante, con \$43 mil millones por año en todo el mundo (estimación de 2012, Frost y Sullivan), de los que \$14 mil millones por año son para dispositivos de reconstrucción y \$4 mil millones por año para dispositivos de fijación para traumatismo. En los EE. UU., se realizan anualmente más de 2,5 millones de procedimientos de implantes y reparación de ligamentos. Solo los procedimientos de reparación de ligamentos se han estimado en más de 700.000 por año. En países más pequeños, tal como en Alemania, hay más de 500.000 por año que requieren fijación con implantes quirúrgicos óseos. De éstos, aproximadamente unos 300.000 necesitan cirugía de rescisión para extraer los implantes, a un costo de \$ 700 millones por año. El costo de las operaciones de extracción secundarias del Departamento de Defensa de EE. UU. se estima en \$500 millones por año. Los ahorros del sistema de salud en el fomento de una recuperación más rápida y la evitación de la infección y tratamiento para la inflamación con una nueva tecnología podrían ser muy significativos.

25 Los cirujanos necesitan medidas más eficaces para corregir el daño de ligamentos y huesos, tales como los que ocurren en las lesiones de hombro, ligamentos cruzados anteriores, músculos isquiotibiales y fracturas óseas de diversos tipos, incluyendo fracturas craneofaciales. En la actualidad, se utiliza una amplia variedad de técnicas en estas cirugías reparadoras, incluyendo implantes permanentes no absorbibles, implantes temporales no absorbibles e implantes poliméricos bioabsorbibles.

30 Se desea una transferencia gradual de la carga de un implante al hueso y tejido que está sanando en estas cirugías reparadoras. Los dispositivos o implantes de fijación metálicos permanentes, si bien son fuertes, no permiten la carga adecuada de los huesos fijados para permitirles crecer nuevamente de manera suficiente. Los dispositivos de fijación de plástico no imitan las propiedades óseas. Ningún tipo de dispositivo de fijación permite la transferencia gradual de la carga. Los dispositivos de fijación metálicos también interfieren con la adquisición de imágenes por resonancia magnética (IRM) postoperatorias y, en algunos casos, los dispositivos de fijación requieren cirugías posteriores para la extracción del dispositivo de fijación. Se pierde tiempo productivo, hay daño fisiológico, amenaza de infección y dolor como resultado de operaciones secundarias para retirar los dispositivos de fijación, particularmente en la extracción de dispositivos de fijación craneofacial y los de ligamentos y huesos pequeños, tales como los de las manos, los dedos de los pies y los tobillos. El costo necesario asociado con dichas extracciones es alto.

45 Los plásticos biodegradables también se usan a veces como dispositivos de fijación para permitir que los ligamentos reparados cicatricen y se fortalezcan. Como se señaló anteriormente, estos dispositivos de fijación de plástico no imitan adecuadamente las características óseas en términos de resistencia. Tampoco estos implantes poliméricos fomentan el crecimiento óseo en su superficie de retracción a medida que se absorben. Para estos procedimientos se necesitan materiales más fuertes, resistentes y rígidos en los plásticos biodegradables actuales.

50 En muchos procedimientos quirúrgicos son comunes los instrumentos metálicos, como los retractores. Durante su uso, es posible que se formen fragmentos de metal que se dejan accidentalmente en el cuerpo del paciente a medida que se cierra el sitio de la cirugía. Si los retractores están fabricados con un material no corrosivo, como el acero inoxidable y el titanio, estos fragmentos metálicos pueden ser perjudiciales para los órganos.

55 De lo expuesto anteriormente, se observa que hay una necesidad de implantes y retractores, de un metal fuerte, duro y disoluble.

60 Al mismo tiempo, la no toxicidad para el cuerpo humano es de suma importancia para los implantes. Como ejemplo de interés, el elemento de aleación más común para las aleaciones con base de magnesio (Mg) para añadir resistencia y resistencia a la corrosión es el aluminio (Al); sin embargo, la presencia de Al en los implantes de aleación de Mg plantea serias preocupaciones con respecto a los posibles efectos de Al sobre la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Otros implantes potenciales de Mg contienen elementos de Tierras Raras (TR) para el fortalecimiento; pero la composición de las aleaciones maestras de TR aditivas es variable, conteniendo una mezcla de elementos de TR - algunos elementos de TR son no tóxicos y otros tóxicos. Además, los elementos de TR tienden a concentrarse en el sitio del implante en disolución; sin ser arrastrados por las funciones del cuerpo como lo es el Mg. Una base de aleación y sus elementos de aleación deben cumplir con los siguientes requisitos de no

5 toxicidad: mínimo burbujeo de gas alrededor del implante; hematología y bioquímica sérica normales; buena osteoconductividad y osteoinductividad; mayor crecimiento óseo nuevo y conectado de densidad y resistencia mejoradas; buena citocompatibilidad; no inflamación; buena adhesión de osteoblastos; distribución uniforme de los elementos de aleación alrededor de los implantes; y la adición de nutrientes esenciales para el cuerpo, pero sin exceder los límites anuales de seguridad.

10 Una aleación de magnesio bioabsorbible para su uso como material implantado en el cuerpo humano se revela en CN 101 629 260 A. La aleación de magnesio tiene componentes de aleación de Zn, Ca y Mn, estando Zn preferentemente en el rango de 1,5% a 3,5% en peso. Por lo tanto, se necesita un nuevo concepto de aleación para recuperar la fuerza perdida al eliminar Al, al tiempo que se mejora la resistencia y se optimiza la velocidad de corrosión; pero no se exceden los límites anuales seguros de toxicidad.

SUMARIO

15 En vista de las desventajas y limitaciones de la tecnología conocida descrita anteriormente, la presente invención proporciona dispositivos de fijación bioabsorbibles y retractores construidos de una aleación de magnesio que cumple con los requisitos antes mencionados. La aleación de magnesio y el procesamiento están específicamente ajustados para la aplicación en los dispositivos de fijación o la aplicación en los retractores. En la aplicación de los dispositivos de fijación, la aleación de magnesio y el proceso en particular se pueden ajustar a los requisitos de tiempo de sanación/resistencia de la reparación quirúrgica en particular. Para la aplicación de los retractores, la aleación de magnesio y el proceso se pueden ajustar para proporcionar la resistencia deseada, permitiendo la absorción rápida de cualquier fragmento de metal retenido dentro del cuerpo del paciente.

25 Con la tecnología de la presente invención no deberían ser considerados el costo, el dolor, el estrés psicológico y la pérdida de tiempo productivo asociados con los procedimientos secundarios de extracción de implantes. Se deben producir fijaciones más rápidas y duraderas de los ligamentos a los huesos, y se debe encontrar un uso particular en lesiones de hombro, craneofacial y LCA. Las fracturas de tobillo, dedo del pie y dedo de la mano deben poderse tratar con menos rigidez que con implantes permanentes. También deberían obviarse los procedimientos posteriores al implante para remediar las infecciones y la inflamación. Además de lo expuesto anteriormente, se reducirían los problemas resultantes del retractor u otros fragmentos de instrumentos quirúrgicos, si no se eliminarían. Las aplicaciones podrían extenderse a dispositivos ortopédicos externos ligeros.

35 Como tal, en un aspecto, la invención proporciona una aleación de Mg que es dura y fuerte, que proporciona durabilidad para todo el proceso de sanación a cualquier dispositivo de fijación fabricado de la aleación de Mg. El magnesio (Mg) es el más ligero de los metales estructurales, con 60% de la densidad de los implantes de Al, 38% de titanio (Ti) y 20% de acero inoxidable o cobalto (Co). El módulo elástico y el límite elástico de las aleaciones de Mg están más cerca del hueso que las aleaciones utilizadas en otros implantes metálicos, por lo que el uso de las aleaciones de magnesio propuestas maximiza la transferencia de tensión en las superficies de contacto. Además, la resistencia a la fractura de las aleaciones de Mg supera la de la cerámica, hidroxiapatita, polímeros e implantes cerámicos. También es importante tener en cuenta que el Mg no es dañino para el cuerpo. El Mg se encuentra naturalmente en el tejido óseo y es esencial para el metabolismo humano. También es el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano, es un cofactor para muchas enzimas, y estabiliza tanto el ADN como el ARN. Durante la bioabsorción, el Mg de las aleaciones de implantes que se disuelven se absorbe en el nuevo hueso adherido. Como resultado, este nuevo hueso es más denso y más fuerte que el hueso previamente fracturado.

45 En un aspecto, la presente invención por lo tanto proporciona un material de magnesio microaleado para la absorción en el cuerpo de un humano o animal, donde el material de magnesio microaleado consiste en: 0,85 a 1,4 por ciento en peso de zinc (Zn), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de calcio (Ca), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de manganeso (Mn) siendo el resto magnesio (Mg) e impurezas inevitables, donde el porcentaje combinado de Zn, Ca y Mn microaleados con Mg está en el rango de 1,4 a 2,4 por ciento, preferentemente en el rango de 1,5 a 2,4 por ciento.

En un aspecto adicional de la invención, el contenido de Zn está en el rango de 0,9 a 1,3 por ciento en peso.

55 En aún otro aspecto de la invención el contenido de Ca está en el rango de 0,2 a 0,4 por ciento en peso.

En aún otro aspecto de la invención, el contenido de Mn está en el rango de 0,2 a 0,35 por ciento en peso.

60 En aún otro aspecto de la invención, el contenido de Mn está en el rango de 0,2 a 0,35 por ciento en peso.

En un aspecto adicional de la invención, incluyendo zonas ordenadas con tamaño de nanómetros (miniprismas de 1-3 capas atómicas) de 10 x 0,5 nanómetros.

65 En otro aspecto, la invención proporciona un dispositivo quirúrgico formado por un material para la absorción en el cuerpo de un humano o animal, comprendiendo el dispositivo quirúrgico: un cuerpo formado por magnesio (Mg) microaleado con zinc (Zn), Calcio (Ca) y manganeso (Mn) para formar un material de magnesio microaleado, donde

ES 2 817 048 T3

- 5 el material de magnesio microaleado consiste esencialmente en 0,85 a 1,4 por ciento en peso de zinc (Zn), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de calcio (Ca), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de manganeso (Mn) siendo el resto magnesio (Mg) e impurezas inevitables, donde el porcentaje combinado de Zn, Ca y Mn microaleados con Mg está en el rango de 1,4 a 2,4 por ciento, preferentemente en el rango de 1,5 a 2,4 por ciento.
- 10 En otro aspecto de la invención, el cuerpo es uno de un tornillo, una placa, una endoprótesis, un grapa, un alambre o un dispositivo de implante.
- 15 En otro aspecto de la invención, el cuerpo es parte de una pinza, un retractor, fórceps o un dispositivo sin implante.
- 20 En otro aspecto de la invención, el material de magnesio microaleado tiene un límite elástico en el rango de 150 a 220 MPa.
- 25 En aún otro aspecto de la invención, el material de magnesio microaleado tiene un porcentaje de alargamiento en el rango de 15 a 35 por ciento.
- 30 En aún otro aspecto de la invención, el material de magnesio microaleado tiene una dureza de 60 a 84 Hv.
- 35 En un aspecto adicional de la invención, el material de magnesio microaleado tiene un tamaño de grano de menos de 5 μm .
- 40 Aún en un aspecto más de la invención, el material de magnesio microaleado tiene una tasa de evolución H_2 de 50 a 150 ml por 21 días en fluido corporal simulado a 37°C.
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de un dispositivo quirúrgico formado por lo menos en parte de un material para la absorción en el cuerpo de un humano o animal, comprendiendo el método las etapas de: suministrar una colada de material de magnesio que consiste esencialmente en 0,85 a 1,4 por ciento en peso de zinc (Zn), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de calcio (Ca), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de manganeso (Mn), siendo el resto magnesio (Mg), donde la colada forma un material de magnesio microaleado; formar una fundición a partir del material de magnesio microaleado; deformar la pieza fundida mediante un proceso termomecánico por el cual el espesor de la pieza fundida se reduce en una cantidad superior al 30 por ciento para formar un producto forjado de espesor reducido; recocer el producto forjado de espesor reducido para formar un producto forjado recocido; someter el producto forjado recocido a al menos uno de enfriamiento y endurecimiento; y formar el producto forjado en al menos parte del dispositivo quirúrgico.
- 50 En un aspecto adicional de la invención, la etapa de deformación incluye laminación de la pieza fundida. En un aspecto adicional de la invención, la etapa de deformación incluye la extrusión de la pieza fundida.
- 55 En aún otro aspecto de la invención, la extrusión de la pieza fundida reduce el espesor de la pieza fundida en más del 50 por ciento.
- 60 En aún otro aspecto de la invención, la etapa de recocido incluye el recocido en el rango de 300°C a 400°C.
- 65 En un aspecto adicional de la invención, la etapa de recocido incluye recocido por hasta 4 horas.
- En aún otro aspecto de la invención, el enfriamiento incluye el enfriamiento con agua.
- En aún otro aspecto de la invención, el endurecimiento se realiza por microaleación por solución sólida de Zn, Ca y Mn con Mg.
- En un aspecto adicional de la invención, el endurecimiento se realiza mediante la formación de zonas ordenadas con tamaño de nanómetros (miniprismas de 1-3 capas atómicas) de 10 x 0,5 nanómetros.
- En otro aspecto de la invención, el endurecimiento incluye endurecimiento por envejecimiento en el rango de 175°C a 225°C durante 10 minutos a 3 horas.
- En otro aspecto de la invención, la etapa de formación le da forma a la pieza fundida de un tornillo, una placa, una endoprótesis, un grapa, un alambre y un dispositivo de implante.
- En otro aspecto de la invención, la etapa de formación le da forma a la pieza fundida de uno de una pinza, un retractor, fórceps o un dispositivo sin implante.
- En aún otro aspecto de la invención, el porcentaje combinado de Zn, Ca y Mn en el material de magnesio microaleado está dentro del rango de 1,4 a 2,4 por ciento.
- 65 En aún otro aspecto de la invención, el porcentaje combinado de Zn, Ca y Mn en el material de magnesio

microaleado está en el rango de 1,5 a 2,4 por ciento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La Figura 1 es un gráfico que presenta la evolución de diversas aleaciones en el fluido corporal simulado;
 La Figura 2 es un gráfico que presenta los efectos de la reducción de la laminación en la evolución de H₂ de una de las aleaciones presentadas en la FIG. 1;
 La Figura 3 es una micrografía electrónica de una aleación que muestra un límite de grano grueso en ella;
 La Figura 4 es un patrón de difracción de electrones de la aleación que se ve en la Figura 3;
 10 La Figura 5 es un gráfico que presenta los efectos del contenido de zinc sobre la evolución de H₂ de diversas aleaciones;
 La Figura 6 es un gráfico de las velocidades de corrosión de una aleación con respecto a dos aleaciones disponibles comercialmente;
 La Figura 7 es una presentación de datos histológicos de una forma de implante a partir de una aleación de acuerdo con los principios de la presente invención;
 15 La Figura 8 es un gráfico que presenta los datos de corrosión del implante después de varias semanas de implantación;
 La Figura 9 muestra tanto las imágenes de histología como las de TC de rayos X de un implante después de 24 semanas; y
 20 La Figura 10 es un gráfico que presenta la pérdida de volumen de un implante en función de la exposición in vivo durante el transcurso de algunas semanas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 25 El Mg tiende a corroerse en el cuerpo. Esta corrosión es una ventaja con la presente invención. Cuando la aleación de Mg se utiliza en la formación de implantes, los implantes se vuelven temporales y no requieren una operación secundaria para su extracción. Más bien, la aleación de Mg, y por lo tanto los implantes, será absorbida por el cuerpo. Esta corrosión puede utilizarse además de manera beneficiosa para proporcionar un mecanismo electroquímico dentro del cuerpo para la administración de medicamentos. Las infecciones y la inflamación se
 30 reducirán aún más como resultado de la reducción de las cirugías secundarias.

- De conformidad con la presente invención, los elementos de la aleación, como reemplazos para Al y TR, se seleccionaron para fortalecer y endurecer la base de Mg, mientras que sirven como nutrientes y tienen velocidades de corrosión ajustadas. El concepto de microaleación con pequeñas adiciones ternarias de aleación - en vez de adiciones singulares o binarias más grandes - fue perseguido para a) intensificar el mecanismo de fortalecimiento, b) no amenazar la tolerancia de toxicidad del cuerpo para elementos individuales de aleación, c) evitar fases excesivas que dañan la ductilidad y la resistencia, y d) evitar las velocidades excesivas de corrosión que se generan con adiciones excesivas de aleación. Un criterio de microaleación fue la selección de pequeñas adiciones ternarias, todas las cuales son fuertes endurecedores por solución sólida a niveles bajos. Tal es el caso del zinc (Zn), el calcio (Ca) y el manganeso (Mn), como se observa en la Tabla I.

Tabla I. Potencia de Endurecimiento por Solución Sólida para Elementos Añadidos a Mg

Elemento de Aleación	Potencia por Solución Sólida, MPa
Zn	33
Ca	84
Mn	121

- 45 Además, mediante microaleación con múltiples elementos, se pueden generar zonas de tamaño nanómetro (miniprismas de 1-3 capas atómicas) de unos 10 x 0,5 nanómetros (nm) a partir de una solución sólida de Mg-Zn-Ca-Mn mediante procesamiento termomecánico (PTM) y/ o tratamiento térmico. Estas zonas ordenadas contienen contenidos enriquecidos de Zn, Ca y Mn en un arreglo atómico ordenado en la matriz de Mg de hcp. Estos elementos informan a las zonas ordenadas con el fin de reducir los desajustes como resultado de su diferencia en el
 50 tamaño atómico y la electronegatividad del átomo de Mg. Por lo tanto, el estado de energía de la aleación se reduce y el estado de estabilidad de la aleación aumenta. Se descubrió que se pueden diseñar resultados mejorados combinando las adiciones de un átomo grande (Ca) con dos átomos pequeños (Zn y Mn). La mezcla de dos átomos pequeños asegura el acceso y suministro de tiempo corto de esas especies a la zona. Las zonas son desarrolladas por tratamientos de envejecimiento atérmico y/o isotérmico que se adaptan, con respecto al tiempo y la temperatura, para permitir la atracción de los átomos de Zn, Ca y Mn a los sitios cristalinos en el reticulado del Mg, donde asumen este arreglo ordenado. Los elementos ternarios se seleccionan para aumentar al máximo sus fuerzas sinérgicas de atracción como consecuencia de su imparidad en tamaño atómico y electronegatividad (ver Tabla II). Para un fortalecimiento óptimo en tiempos de envejecimiento cortos, la microaleación acelera el endurecimiento y reduce al mínimo el envejecimiento excesivo o la aleación excesiva que podrían formar Ca₂Mg₆Zn₃ intermetálica excesiva

(catódica a la matriz de Mg) y/o Mg_2Ca (anódica a esa matriz) o Mg_2Zn . Si en la aleación de la pieza fundida se producen fases gruesas de Mg_2Zn , $Ca_2Mg_6Zn_3$ y/o Mg_2Ca , estas fases están dispersas en un arreglo desconectado por las siguientes etapas de homogeneización, procesamiento termomecánico y tratamiento térmico. Por lo tanto, los roles anódicos o catódicos y generadores de hidrógeno de estas fases gruesas se reducen; dando como resultado una vida útil suficiente en el cuerpo para cumplir su misión de soporte óseo, antes de que el grado de absorción del implante los torne ya no funcionales como elemento de soporte. Sin embargo, en el caso de los dispositivos externos en los que se puedan generar fragmentos y dejarlos en la abertura quirúrgica, la composición y el procesamiento de la aleación pueden adaptarse para añadir estas fases gruesas para acelerar la corrosión.

Tabla II. Radios Atómicos y Electronegatividad

Elemento	Tamaño, Radio Atómico, pm	Diferencia de Tamaño de la Matriz de Mg, %	Electronegatividad	Diferencia de Electronegatividad de la Matriz de Mg, %
Mg Matriz	160	--	1,2	--
Ca	197	+23	1,0	-17
Zn	133	-27	1,7	+42
Mn	137	-24	1,6	+33

La atracción cooperativa de los átomos de Ca, Zn y Mn a la zona ordenada es aumentada por una mayor diferencia en la electronegatividad entre los átomos grandes y pequeños. Por lo tanto, el Ca tiene una afinidad para compartir arreglos ordenados con Zn debido a su diferencia de 59 en electronegatividad; igualmente con Mn debido a la diferencia de electronegatividad de Ca-Mn de 50. Con la presente invención, un nuevo concepto de microaleación es el uso de dos átomos pequeños (Zn y Mn) para su efecto de fortalecimiento sinérgico; pero también para proporcionar contenidos más bajos de cada uno para disminuir sus amenazas individuales a los límites de toxicidad. También esta microaleación por Zn y Mn reduce la presencia de partículas gruesas de Mg_2Zn que serían perjudiciales para la tenacidad y la resistencia a la corrosión. Además, la microaleación con Mn contrarresta el efecto negativo del contenido de Fe traza sobre la corrosión.

La selección de la base de Mg y los elementos de la microaleación también se basa en sus funciones nutricionales en los seres humanos. En primer lugar, el Mg, Zn, Ca y Mn son todos elementos traza esenciales en el cuerpo humano. Por ejemplo, el Mg está implicado en al menos 300 reacciones enzimáticas en el cuerpo y es necesario para la transmisión neuromuscular, para las reacciones que implican ATP, para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos y la transmisión de señales nerviosas. El Mg se regula en el riñón, con el exceso de Mg excretado en la orina. El Ca acelera el crecimiento óseo. El Zn también es reconocido como un elemento altamente esencial para los seres humanos. En la deficiencia de Zn, casi todas las funciones fisiológicas están fuertemente perturbadas. El Mn desempeña un papel primordial en la activación de sistemas multienzimáticos activador- hidrolasas, quinasas, transferasas, descarboxilasas y respiración micondrial. Los niveles de ingesta diaria recomendada (IDR) son de 310-420 mg/d para Mg, 1000-1300 mg/d para Ca y 8-11 mg/d para Zn.

Sin embargo, permanecer dentro de su rango de tolerancia a la toxicidad es un factor primordial en la adopción de elementos de microaleación. El Mn puede tolerarse al 0,5% en implantes de 25 g que se disuelven en 1 año; el Zn hasta el 1,4% en implantes de 87 g y el Ca al 0,5% en implantes más grandes. La microaleación de los tres elementos permitió el fortalecimiento sinérgico sin exceder los límites de toxicidad.

Un tercer mecanismo de fortalecimiento según las realizaciones de la presente invención es el refinamiento de grano. Un poco de refinamiento es proporcionado por la microaleación; pero un refinamiento mayor es por el procesamiento termomecánico - específicamente por extrusión.

A pesar de la racionalidad del fortalecimiento de estas tres metodologías básicas mencionadas anteriormente, las metodologías distan mucho de predecir la combinación óptima y rango de elementos de aleación y el proceso óptimo. La interacción de estos tres mecanismos no ha sido modelada o determinada en la técnica anterior o en la ciencia. Faltan la ciencia y los modelos para la corrosión y la ductilidad. En los estudios de corrosión de sistemas binarios de Mg, los tres elementos de aleación han mostrado resultados mixtos que impiden la predicción de los resultados microaleados. Por lo tanto, esta imprevisibilidad requiere experimentación para descubrir las combinaciones específicas y el rango de estos tres elementos de microaleación y las etapas de procesamiento necesarias para crear la fase de endurecimiento y optimizar las fases de Mg/Ca-Zn para la resistencia, la velocidad de corrosión y la toxicidad.

Ejemplo 1. Siguiendo los conceptos mencionados anteriormente y aplicados a los implantes, se prepararon y ensayaron diversas aleaciones a base de Mg (identificadas como aleaciones no. 1-6 en la Tabla III) con adiciones de aleación no tóxicas. Después del derretimiento en horno de resistencia bajo gas Ar y fundición en moldes de acero, las aleaciones se homogeneizaron durante 24 horas a 400°C para disolver grandes partículas tal como se encuentran después de haber sido fundidas en fases Mg/Ca-Zn y luego se laminaron en caliente a 250°C con una reducción superior al 50% para refinar la estructura del grano. En este Ejemplo I, las propiedades de tensión

después del remojo y laminación también se enumeran en la Tabla III. El límite elástico y la ductilidad fueron bajos y erráticos, se cree que se deben a las fases intermetálicas del límite del grano.

Tabla III. Propiedades de Tensión de Aleaciones Homogeneizadas y Laminadas N.º 1-6

N.º de Aleación y Composición	Límite Elástico, MPa	Resistencia a la Tensión Final, MPa	Alargamiento, %
Nº 1 Mg-1,0Zn-0,6Ca-0,24Mn	170	182-268	1-9
Nº 2 Mg-2,1 Zn-0,3 Ca-0,27 Mn	68	223	1
Nº 3 Mg-1,3 Zn-0,3 Ca-0,27 Mn	172-204	213-247	1-5
Nº 4 Mg-3,0 Zn-0,3 Ca-0,48 Mn	53-235	224-263	0-6
Nº 5 Mg-2,1 Zn-0,6 Ca-0,36 Mn	51	228	1
Nº 6 Mg-1,2 Zn-0,36 Ca-0,21 Mn	123	123	1

5 Ejemplo 2. Como se señaló en el Ejemplo 1, el límite elástico y la ductilidad de las aleaciones en cuestión eran bajos y erráticos. Se descubrió que una aplicación de un tratamiento térmico especial corrige esta falla en la Aleación N.º 6. Se descubrió que el recocido de la solución post-laminación a 400°C, seguido por el enfriamiento con agua disuelve las fases Mg/Ca-Zn del límite de grano y retiene los elementos ternarios en solución sólida en una condición suave. Al envejecer a 200°C, el proceso activó el ordenamiento de las fases nanoestructuradas para impartir alta resistencia y alargamiento a la aleación (ver Tabla IV).

15 Tabla IV. Efectos de Ciertos Tratamientos Posteriores a la Laminación en la Aleación N.º 6 (Mg-1,2 Zn-0,36 Ca-0,21 Mn)

Tratamiento	Dureza, Hv	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %
Tal como se laminaron	58	123	123	1
Recocido 4 hr/400°C.	44			
Recocido y envejecido 2 hr/200°C	56	167	236	18

20 Ejemplo 3. Los tratamientos de recocido y de envejecimiento que resultaron beneficiosos en el Ejemplo 2 (recocido durante 4 horas a 400°C, seguido por enfriamiento con agua y luego envejecimiento durante 2 horas a 200°C) se expandieron a las Aleaciones No. 1-5 del Ejemplo I. No solo la resistencia y las ductilidades de las Aleaciones N.º 2-5 eran típicamente superiores a su condición tal como se encontraban luego de su laminación, sino que también eran superiores a la aleación de Mg comercial más ampliamente utilizada, AZ91. La resistencia de estas aleaciones era también más del doble que la de los implantes de polímeros bioabsorbibles comerciales conocidos. La aleación N.º 1, con 0,6 de Ca, no recuperó buena resistencia y ductilidad. Estos resultados se presentan en la Tabla V.

25 Tabla V. Propiedades de Tensión de las Aleaciones Post Laminación después del Recocido (4 horas a 400°C), Enfriamiento con Agua y Envejecimiento (2 horas a 200°C)

N.º de Aleación y Composición	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %
Nº 1 Mg-1 Zn-0,6 Ca-0,24 Mn		198	5
Nº 2 Mg-2 Zn-0,3 Ca-0,36 Mn	175	247	18
Nº 3 Mg-1,3 Zn-0,3 Ca-0,27 Mn	171	250	18
Nº 4 Mg-3 Zn-0,3 Ca-0,48 Mn	154	239	16
Nº 5 Mg-2,1. Zn-0,6 Ca- 0,36 Mn	177	241	13
Nº 6 Mg-1,2 Zn-0,36 Ca-0,21Mn	167	236	18
AZ91D Mg-9 Al-1 Zn (tal y como se encontraban luego del moldeado)	140	220	6
Implante de Polímeros		80	

Ejemplo 4. Las aleaciones antes mencionadas, tras el recocido y el envejecimiento, se ensayaron in vitro en solución

salina tamponada con fosfato, Fluido Corporal Simulado (FCS), a 37°C para simular la velocidad de bioabsorción in vivo. En estas pruebas, la evolución de H₂ es una medida directa de la corrosión de las aleaciones de Mg, y los resultados se presentan en la Tabla VI.

5 Como se observa gráficamente en la Figura 1, las velocidades de corrosión y la evolución in vitro de H₂ en fluidos corporales sintéticos (FCS) fueron muy dependientes de la composición. La aleación 1 demostró la velocidad de corrosión más baja, mientras que la aleación 4 tuvo la más alta. En la Tabla VI, estos resultados se correlacionan aún más con los tiempos objetivo para un dispositivo de fijación/implante que necesita sostener el hueso durante un tiempo de sanación de ocho semanas, y también necesita ser absorbido completamente en seis meses. Como se indica en la tabla, las aleaciones N.º 1 y 3, que tienen bajas cantidades de Zn, del 1,0% y 1,3% respectivamente, logran estos objetivos. Se consideró que la macroaleación con 2% de Zn o más era perjudicial para la velocidad de corrosión, es decir, que era demasiado rápida para permitir el desarrollo adecuado y la sanación de los huesos.

Tabla VI. Velocidades de Absorción Proyectadas de Aleaciones de Mg

Nº de Aleación y Composición	H ₂ , ml en 5 semanas	Velocidad de Absorción para Implantes
Nº 1 Mg-1 Zn-0,6 Ca-0,24 Mn	90	En Objetivo
Nº 2 Mg-2 Zn-0,3 Ca-0,36 Mn	430	Demasiado Rápida
Nº 3 Mg-1,3 Zn-0,3 Ca-0,27 Mn	250	Cerca del Objetivo
Nº 4 Mg-3 Zn-0,3 Ca-0,48 Mn	>>740	Demasiado rápida
Nº 5 Mg-2,1 Zn-0,6 Ca- 0,36 Mn	740	Demasiado rápida
AZ91D Mg-9 Al-1 Zn -0,3 Mn	<10	Demasiado lenta, contiene Al

15 Ejemplo 5. Para examinar el efecto de la práctica de laminación en las aleaciones, se ensayó la corrosión de la aleación Nº 3 en FCS en función del porcentaje de reducción. Como se muestra en la Figura 2 y se presenta en la Tabla VII, las menores reducciones de laminación (37-53%) mostraron menores velocidades de corrosión que las mayores reducciones de laminación (77%). Además del efecto beneficioso sobre la corrosión, para la Aleación Nº 3, la reducción del 53% de la laminación proporcionó la mejor combinación de resistencia y ductilidad.

Tabla VII. Efecto del % de Reducción de Calor sobre las Propiedades de Tensión y la Corrosión de la Aleación Nº 3

Reducción, %	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %	H ₂ , ml en 3 semanas
37	149	226	8	100
53	181	239	25	90
77	174	238	30	200

25 Por lo tanto, se determinó que la velocidad de bioabsorción podría ser modificada mediante la manipulación tanto de la composición como del procesamiento para que coincida con los objetivos de los dispositivos implantables y los componentes o instrumentos externos.

30 Ejemplo 6. Las fases gruesas de Mg/Ca-Zn se identificaron en una aleación de Zn elevado de Mg-4,1 Zn-0,34 Ca-0,62 Mn, en la presente denominada Aleación Nº 7, donde las partículas gruesas resultantes se observan en los límites de grano en la micrografía electrónica de la Figura 3. Su alto contenido de Ca y Zn se confirmó con patrones de difracción de electrones, como se muestra en la Figura 4. Estas fases gruesas de los límites de grano, que son anódicas o catódicas a la matriz de aleación de Mg, se cree que son la causa de las velocidades de corrosión más rápidas que se observan cuando Zn se aumenta a 2% y más.

35 Por lo tanto, se determinó además que las velocidades de corrosión pueden ser manipuladas en dispositivos de fijación/implantes formados a partir de la aleación a base de Mg. Con el procesamiento termomecánico específico y el envejecimiento, la aleación a base de Mg puede ser manipulada de tal manera que la cantidad y distribución de las fases de Mg/Ca-Zn intermetálicas, tanto anódicas como catódicas, gruesas adaptan las velocidades de corrosión para adaptarse a la vida deseada de cualquier objeto incrustado formado a partir de la aleación, ya sea que el objeto sea un dispositivo de fijación/implante u otro dispositivo.

45 Ejemplo 7. Para determinar el efecto de Mn sobre la resistencia y ductilidad, se prepararon, laminaron y trataron (4 hr/400°C, WQ (enfriamiento con Agua) + 2hr/200°C) una serie de caldas de microaleaciones ternarias, variando el contenido de Mn. En las caldas, la base de la aleación se componía de Mg-1 Zn-0,45 Ca, mientras que Mn variaba de 0,2 a 0,6%. Como se observa en la Tabla VIII, el aumento de las cantidades de Mn disminuyó el tamaño del

grano, al tiempo que aumentó la resistencia, dureza y ductilidad. Se observó una resistencia y dureza óptimas al 0,4% de Mn.

5 Tabla VIII. Efecto del contenido de Mn sobre la aleación de Mg-1 Zn-0,45 Ca, 4 hr/400°C, WQ (Enfriamiento con Agua) + 2 hr/200°C

Aleación N° - % de Mn	Tamaño de grano, µm	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %	Dureza, H _B
N° 8 - 0,2%	>50	124	137	10	53
N° 9 - 0,3%	32	129	227	12	53
N° 10 - 0,4%	19	141	230	12	58
N° 11 - 0,6%	12	140	242	14	56

10 Ejemplo 8. Para afirmar aún más el efecto del contenido de Mn, en una segunda serie de aleaciones preparadas, laminadas y tratadas (4hr/400°C, WQ (Enfriamiento con Agua) + 2hr/200°C), el contenido de Mn varió del 0,1 al 0,6 % en las Aleaciones N° 12-16. Como se observa en la Tabla IX, nuevamente, se encontró una buena resistencia y dureza al 0,4% de Mn, con una dureza que disminuye a un nivel más alto de Mn del 0,6%. Por lo tanto, el Mn puede ser limitado al 0,5 % para reducir al mínimo cualquier amenaza de toxicidad, ya que Mn tiene los niveles más bajos de IDR de los elementos de aleación utilizados.

15 Tabla IX. Efecto del Contenido de Mn sobre la aleación de Mg-1 Zn-0,45 Ca, 4 hr/400°C, WQ (Enfriamiento con Agua) + 2 hr/200°C

Aleación N° - % de Mn	LE, MPA	RTF, MPa	Alargamiento, %	Dureza, H _B
N° 12 - 0,1%	132	208	6	48
N° 13 - 0,3%	137	238	20	52
N° 14 - 0,4%	145	242	13	57
N° 15 - 0,5%	141	221	8	55
N° 16 - 0,6%	142	246	18	53

20 Ejemplo 9. Para afirmar aún más el efecto negativo de la macroaleación con Zn, como ya se ha visto en la Figura 1, se prepararon aleaciones adicionales N.° 19 y 20 con mayor contenido de Zn (ver Tabla X y Figura 5) y se compararon con una aleación de implante, Aleación N.° 3. Es notable que el mayor contenido de Zn demostrara una menor resistencia y/o ductilidad, junto con una corrosión acelerada, que se cree que se debe a la presencia de fases gruesas de Mg/Ca-Zn. Por lo tanto, Zn está limitado al 1,4%.

25 Tabla X. Propiedades de las aleaciones de mayor contenido de Zn (4hr/400°C, WQ (Enfriamiento con Agua) + 2hr/200°C)

Aleación N.° %	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %	H ₂ , en 16 días, ml
N.° 19 Mg-3 Zn-0,25 Ca-0,48 Mn	175	198	Alargamiento, %	290
N.° 20 Mg-4 Zn-0,34 Ca-0,62 Mn	147	241	1	465
N.° 3 Mg-1,3 Zn-0,3 Ca-0,27 Mn	171	250	18	40

30 Ejemplo 10. Para determinar el efecto del contenido de Ca sobre la resistencia, ductilidad y dureza, se prepararon y laminaron una serie de aleaciones, las aleaciones N° 26, 27 y 28, como se ha indicado anteriormente, y posteriormente se trataron con dos tratamientos diferentes. A 0,6% de Ca, se formó una escoria excesiva en la colada, pero el exceso de escoria no se formó a 0,2% y 0,4% de Ca. Como prueba crítica, las propiedades mecánicas en la dirección transversal a la laminación se enumeran en la Tabla XI. (Las propiedades en la dirección transversal a la laminación suelen ser más bajas que en la dirección longitudinal a la laminación, la última de las cuales se presenta en las otras Tablas). Tanto en la condición de recocido y recocido + envejecido, se observó una dureza óptima y una respuesta al envejecimiento al 0,4% de Ca. También se observó una resistencia y alargamiento óptimos al 0,4% de Ca. Por lo tanto, el Ca se limitó al 0,5%, con un mínimo del 0,2%.

35 Tabla XI. Efecto del Contenido de Ca sobre las Propiedades, Base de Mg - 1,2 Zn - 0,46 Mn

Aleación N.° - Ca %	Condición de Recocido + Envejecimiento	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %	Dureza, Hv
---------------------	--	---------	----------	-----------------	------------

N.º 26 - 0,2%	4hr/400C/WQ				58
N.º 26 - 0,2%	4hr/400C/WQ + 2hr200C	89	130	2	60
N.º 27 - 0,4%	4hr/400C/WQ				61
N.º 27 - 0,4%	4hr/400C/WQ + 2hr200C	107	206	7	74
N.º 28 - 0,6%	4hr/400C/WQ				54
N.º 28 - 0,6%	4hr/400C/WQ + 2hr200C	90	106	2	59

5 Ejemplo 11. Para probar un proceso alternativo a la laminación, se fundió y se sometió a extrusión la Aleación N° 21, compuesta por Mg-0,91 Zn-0,32 Ca-0,38 Mn a 300°C con una relación de reducción de 20/1 y una velocidad de 152,4 centímetro/minuto (60 pulgadas/minuto) en el producto de salida. Con la extrusión, el tamaño del grano se redujo en gran medida a menos de 5 µm, lo que, como se observa en la Tabla XII, permitió una mayor resistencia y alargamiento en comparación con los ejemplos previamente laminados de la Tabla V.

Tabla XII. Propiedades de tensión de la aleación extruida de Mg-0,91 Zn-0,32 Ca-0,38 Mn

Condicionado	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %	Área Red., %
Tal como se encontraba cuando se extruyó	210	265	18	24
Tal como se encontraba cuando se extruyó + 2 hr/200°C.	208	263	22	29

10 Ejemplo 12. Para probar los límites inferiores de microaleación se sometió a extrusión una aleación adicional, la Aleación N° 22 compuesta por Mg-0,67 Zn-0,22 Ca-0,30 Mn (microaleación del 1,19%, la cantidad combinada de Zn, Ca y Mn), de la misma manera que la Aleación N° 21. La respuesta al envejecimiento de esta extrusión se compara con la de la Aleación N.º 21 de la Tabla XIII. Mientras que la Aleación N° 21, con Mg-0,91 Zn-0,32 Ca-0,38 Mn (microaleación del 1,61%) fue sensible al envejecimiento, la microaleación inferior de la Aleación N° 22 no respondió al endurecimiento por envejecimiento. El envejecimiento aumentó la dureza de la Aleación N.º 21 en 5 Hv, dentro de los 10 a 30 minutos siendo un tiempo suficiente de envejecimiento ya que el envejecimiento más largo no se vio que aumente la dureza. Dado que la dureza de la Aleación N° 22 solo aumentó mínimamente con el envejecimiento inicial, se necesita un contenido mínimo de Zn superior al 0,67% y más cercano al 0,91% de Zn de la Aleación 21 y se fija en el 0,85%.

20

Tabla XIII. Efecto del Envejecimiento a 175°C sobre la Dureza de las Aleaciones Extruidas N° 21 y 22

Aleación N.º - % de Microaleación	Dureza Recocida	Tiempo de Envejecimiento y Dureza, Hv			
		10 min	30 min	1 hr	3 hr
N.º 21 - 1,61%	61	66	66	65	66
N.º 22 - 1,19%	56	57	56		56

25 Ejemplo 13. Para promover la definición del procesamiento y confirmar la viabilidad de la producción a mayor escala, se produjeron las Aleaciones N° 23 y 24 en la planta de producción comercial de la empresa Dead Sea Magnesium Ltd., situada en Israel. Se fundieron las aleaciones bajo el gas de cubierta SF₆ y se vaciaron en moldes de acero como lingotes de 45 Kg y 20,32 cm (8 pulgadas) de diámetro. Luego, se extruyeron los lingotes a 300°C en acero en barras redondas de 1,9 cm y 4,44 cm (0,75 y 1,75 pulgadas). Las composiciones de ambas aleaciones se enumeran en la Tabla XIV y las propiedades de tensión y los resultados de corrosión de la Aleación N.º 23 se presentan en la Tabla XV.

30

Tabla XIV. Composición de las Aleaciones N° 23 y 24

N.º de Aleación	Zn	Ca	Mn	Fe	Si	Ni	Cu	Microaleación - % de Zn+Ca+Mn
N.º 23	1,33	0,40	0,46	0,008	0,01	0,001	0,001	2,19%
N.º 24	1,33	0,38	0,45	0,008	0,01	0,001	0,001	2,16%

Tabla XV. Propiedades de Tensión y Resultados de FCS en la Aleación N° 23

Condición	LE, MPa	RTF, MPa	Alargamiento, %	H ₂ , en 16 días, ml
-----------	---------	----------	-----------------	---------------------------------

Tal como se encontraba cuando se extruyó	168	244	30	50
--	-----	-----	----	----

Con un grano fino de menos de 5 µm de tamaño permitido por la extrusión de la Aleación N.º 23, la velocidad de enfriamiento después del recocido tuvo un efecto pronunciado sobre la dureza (Tabla XVI), abriendo el camino a altas resistencias con tratamientos simples de recocido. El enfriamiento rápido dio como resultado una mayor dureza. Se encontró que los límites de grano de la muestra enfriada con agua estaban libres de precipitados gruesos, mientras que las muestras enfriadas con aire, aisladas con Kaolite y enfriadas por horno contenían precipitados gruesos en los límites de grano. Además, en la muestra enfriada (enfriada por horno) más lenta, los precipitados sobrevenidos eran evidentes dentro de los granos.

10 Tabla XVI. Efecto de la Velocidad de Enfriamiento después del Recocido (4hr/400°C) sobre la Dureza de la Aleación N.º 23, extrusión de 10 mm

Medio de Enfriamiento	Dureza, Hv
Enfriamiento con Agua	84, 81
Enfriamiento con Aire	78
Aislamiento con Kaolite	58
Enfriamiento por Horno	51

15 Ejemplo 14. Se realizó una comparación de una aleación microaleada libre de Al y TR N.º 25 de Mg-1,2 Zn-0,36 Ca-0,21 Mn, a dos aleaciones disponibles comercialmente, las aleaciones ZK60 (6 Zn) y AZ91D (9 Al-1 Zn). Los resultados de la comparación se muestran en la Figura 6 y se presentan en la Tabla XVII. El tiempo de absorción estimado para la placa es diferente al del tornillo en que el tiempo de absorción depende del área expuesta del implante, y la placa comparada tenía un área de superficie expuesta mayor que el tornillo comparado.

20 Tabla XVII. Tiempos de Absorción Estimados de la Aleación N.º 25, ZK60 y AZ91D

Aleación	Tiempo para la placa, semanas	Tiempo para el tornillo, semanas
ZK60	15	20
Aleación N.º 25	61	78
AZ91D	676	856

25 Utilizando los conceptos anteriores de aleación, para una limpieza óptima de la colada, resistencia y ductilidad y velocidades de absorción de implantes, se ha descubierto que el contenido de los tres elementos investigados (Zn, Ca y Mn) en implantes estructurales se encuentra en los siguientes rangos, que se dan en % en peso: microaleación de Zn+Ca+Mn en el rango superior al 1,4% e inferior al 2,6%; Zn en el rango del 0,85-1,4%; Ca en el rango del 0,2-0,5%; y Mn en el rango del 0,2-0,5%

30 Ejemplo 15. Estudio In Vivo con Animales: Se realizaron experimentos con animales de la Aleación N.º 25 (Mg-1,2 Zn-0,36 Ca- 0,21 Mn) de acuerdo con el protocolo aprobado de acuerdo con las directrices de bienestar animal del Departamento de Agricultura de EE. UU. (USDA, por sus siglas en inglés) y la política de garantía de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) sobre cuidado humano y uso de animales de laboratorio a través del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales del NCAT. Cada uno de los 12 conejos (cruces blancos de Nueva Zelanda y rojos de Nueva Zelanda), mayores de 6 meses y que pesaban típicamente en el rango de 4 kg - 5 kg, se sometieron a cirugía para colocar varillas de muestra en agujeros perforados en el cóndilo femoral. En concreto, se implantaron implantes de aleación de Mg construidos a partir de la Aleación N.º 25 en la rodilla derecha y se implantaron implantes estériles a base de polímero PLGA en la rodilla izquierda. El implante a base de PLGA se utilizó como grupo de control, ya que el objetivo del estudio en animales fue establecer que la reacción histológica que rodeaba el implante de aleación de Mg no causó más daño que el implante a base de polímero PLGA comercial.

40 Cada animal fue sedado con una mezcla de ketamina (clorhidrato de ketamina 50 mg/kg) y Rompum (xilacina, 5 mg/kg) administrada por vía intramuscular. Se intubaron los animales y se les administró anestesia por inhalación de isoflurano a una concentración de 0 - 5% según lo necesario. Una vez que el animal estaba en el plano adecuado de la anestesia, se realizó cirugía en ambas rodillas.

45 Después de obtener el acceso a la articulación de la rodilla mediante osteotomía, se perforó un orificio de 8 mm de profundidad a través del cartílago en la parte esponjosa del cóndilo femoral lateral. A continuación, se insertaron

implantes (3 mm de diámetro por 5 mm de altura) en los orificios perforados de las rodillas mediante una técnica de ajuste a presión. Se cerraron las heridas por sutura de tres capas. Antes de la implantación, los implantes de la Aleación N° 25 se esterilizaron mediante la inclusión en un envío gamma estándar a un centro de esterilización externo, donde la esterilización se llevó a cabo en el rango de 25-40 kGy. A los conejos se les administró Buprenorfina (0,01-0,05 mg/kg) por vía intramuscular, 3 a 4 veces, cada 12 horas para controlar el dolor. Los conejos también recibieron 3 dosis profilácticas del antibiótico Baytril (enrofloxacin 2,5 - 5 mg/kg). Se examinaron los conejos para determinar cojera, hinchazones, dehiscencia de suturas y estado general de salud cada día. Las suturas se removieron en 7 - 10 días. Antes de la recuperación de las muestras, los animales fueron sacrificados por una sobredosis intravenosa de 2ml/4,5kg de dosis de 240 mg/ml de pentobarbital después de la sedación. Una vez creado un neumotórax, se diseccionaron los cóndilos mediales como un bloque de la articulación de la rodilla y se colocaron en formalina tamponada neutra (NBF, por sus siglas en inglés) para su conservación. Los animales fueron sacrificados a las 2, 4, 12, 24 y 36 semanas (n=12) después de la cirugía.

Todos los conejos en este estudio se recuperaron sin incidentes. Todas las incisiones quirúrgicas sanaron sin infección. Todos los conejos se manejaron de manera completamente ambulatoria, se mantuvo el rango completo de movimiento, y se realizaron movimientos completos de carga de peso sin una cojera. Ninguno de los conejos exhibió ningún comportamiento inusual tales como lametones o masticado en exceso en los sitios quirúrgicos. La respiración y la frecuencia cardíaca permanecieron normales. En resumen, no hubo signos de dolor o malestar como resultado de las cirugías. Las cirugías tampoco alteraron ninguna de las actitudes o la marcha del conejo.

Los explantes del cóndilo se tomaron de sus soluciones metanólicas al 10% y se deshidrataron por etapas en soluciones de isopropanol/agua y finalmente se incrustaron en polímero. El seccionamiento del tejido óseo se realizó con un micrótopo. Las muestras se tiñeron y analizaron. La Figura 7 presenta diversos puntos de tiempo de los datos de tinción histológica de los explantes de conejo. Para esta tinción, los huesos se tiñeron azul profundo, el tejido conectivo y la médula se tiñeron con tonos de rosa a rojo, y las células se tiñeron de rojo oscuro a negro. Se observó crecimiento de hueso nuevo en el implante de Mg.

Se realizó la caracterización de la tomografía computarizada por rayos X de alta resolución con Nanotom-m (GE Sensing & Inspection Technologies GmbH). Se construyeron imágenes 3D para medir la pérdida de volumen en el implante y estudiar las características morfológicas del proceso de corrosión. Se utilizó el análisis de la pila de cortes 2D para comparar el volumen del implante después de la exposición con el volumen definido por las dimensiones originales. (Consulte la Figura 8)

Tras la generación de datos de histología, el volumen presentado en 3D se orientó utilizando los detalles del corte tisular teñido, de modo que un corte virtual de datos de TC pudiera compararse casi directamente con la histología. De esta manera, las imágenes de la TC se volvieron más informativas a medida que los tonos de gris se vuelven más reveladores. Un ejemplo de esta técnica se muestra en la Figura 9, a continuación. El hueso esponjoso tiene un patrón similar en ambas imágenes.

Como se muestra, hay diversas áreas de precisión percibida que se pueden aplicar para analizar los volúmenes de anclaje. El gráfico presentado en la Figura 10 muestra un volumen cualitativo del tornillo de magnesio usando el paquete de herramientas de software 3D. Utilizando esta tendencia de datos y modelado de corrosión¹, se determinó una velocidad de disolución de ~0,9 mm/año. Esto es cercano a la velocidad objetivo para el uso de la Aleación N° 25 para tornillos implantados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material de magnesio microaleado para la absorción en el cuerpo de un humano o animal, donde el material de magnesio microaleado consiste en: 0,85 a 1,4 por ciento en peso de zinc (Zn), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de calcio (Ca), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de manganeso (Mn) siendo el resto magnesio (Mg) e impurezas inevitables, donde el porcentaje combinado de Zn, Ca y Mn microaleados con Mg está en el rango de 1,4 a 2,4 por ciento, preferentemente en el rango de 1,5 a 2,4 por ciento.
- 10 2. El material de magnesio microaleado de la reivindicación 1, donde el contenido de Zn está en el rango de 0,9 a 1,3 por ciento en peso o el contenido de Ca está en el rango de 0,2 a 0,4 por ciento en peso o el contenido de Mn está en el rango de 0,2 a 0,35 por ciento en peso.
- 15 3. El material de magnesio microaleado de la reivindicación 1, que incluye además zonas ordenadas con tamaño de nanómetros (miniprismas de 1-3 capas atómicas) de 10 x 0,5 nanómetros.
- 20 4. Un dispositivo quirúrgico formado por un material de absorción en el cuerpo de un humano o animal, comprendiendo el dispositivo quirúrgico:
un cuerpo formado por magnesio (Mg) microaleado con zinc (Zn), calcio (Ca) y manganeso (Mn) para formar un material de magnesio microaleado de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores.
- 25 5. El dispositivo quirúrgico de la reivindicación 4, donde el cuerpo es uno de un tornillo, una placa, una endoprótesis, una grapa, un alambre o un dispositivo de implante o el cuerpo es parte de uno de una pinza, un retractor, fórceps o un dispositivo sin implante.
- 30 6. El dispositivo quirúrgico de la reivindicación 4, donde el material de magnesio microaleado tiene un límite elástico en el rango de 150 a 220 MPa o un porcentaje de alargamiento en el rango de 15 a 35 por ciento.
- 35 7. El dispositivo quirúrgico de la reivindicación 4, donde el material de magnesio microaleado tiene una dureza de 60 a 84 Hv.
8. El dispositivo quirúrgico de la reivindicación 4, donde el material de magnesio microaleado tiene un tamaño de grano inferior a 5 μm .
9. El dispositivo quirúrgico de la reivindicación 4, donde el material de magnesio microaleado tiene una tasa de evolución de H_2 de 50 a 150 ml por 21 días en fluido corporal simulado a 37°C.
- 40 10. Un método para fabricar un dispositivo quirúrgico formado, al menos en parte, por un material de absorción en el cuerpo de un humano o animal, comprendiendo el método las etapas de:
proporcionar una colada de un material de magnesio que consiste esencialmente en 0,85 a 1,4 por ciento en peso de zinc (Zn), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de calcio (Ca), 0,2 a 0,5 por ciento en peso de manganeso (Mn), siendo el resto magnesio (Mg), donde la colada forma un material de magnesio microaleado;
45 formar una pieza fundida a partir del material de magnesio microaleado;
deformar la pieza fundida dando lugar a un proceso termomecánico por el cual el espesor de la pieza fundida se reduce una cantidad superior al 30 por ciento para formar un producto forjado de espesor reducido;
recocer el producto forjado de espesor reducido para formar un producto forjado recocido;
someter el producto forjado recocido a al menos uno de enfriamiento y endurecimiento; y
50 formar el producto forjado en al menos parte del dispositivo quirúrgico.
- 55 11. El método de fabricación de un dispositivo quirúrgico de acuerdo con la reivindicación 10, donde la etapa de deformación incluye la laminación de la pieza fundida o extrusión de la pieza fundida, donde preferentemente la extrusión de la pieza fundida reduce el espesor de la pieza fundida en más del 50 por ciento.
- 60 12. El método de fabricación de un dispositivo quirúrgico de acuerdo con la reivindicación 10, donde la etapa de recocido incluye recocido en el rango de 300°C a 400°C, y preferentemente recocido por hasta 4 horas.
- 65 13. El método de fabricación de un dispositivo quirúrgico de acuerdo con la reivindicación 10, donde el enfriamiento incluye el enfriamiento con agua.
14. El método de fabricación de un dispositivo quirúrgico de acuerdo con la reivindicación 10, donde el endurecimiento se realiza por microaleación por solución sólida de Zn, Ca y Mn con Mg o formando zonas ordenadas de tamaño de nanómetros (miniprismas de 1-3 capas atómicas) de 10 x 0,5 nanómetros o donde el endurecimiento incluye endurecimiento por envejecimiento en el rango de 175°C a 225°C durante 10 minutos a 3

horas.

5 15. El método de fabricación de un dispositivo quirúrgico de acuerdo con la reivindicación 10, donde la etapa de formación forma la pieza fundida en un tornillo, una placa, una endoprótesis, una grapa, un alambre y un dispositivo de implante o en una pinza, un retractor, fórceps o un dispositivo sin implante.

10 16. El método de fabricación de un dispositivo quirúrgico de acuerdo con la reivindicación 10, donde el porcentaje combinado de Zn, Ca y Mn en el material de magnesio microaleado está en el rango de 1,4 a 2,4 por ciento, preferentemente en el rango de 1,5 a 2,4 por ciento.

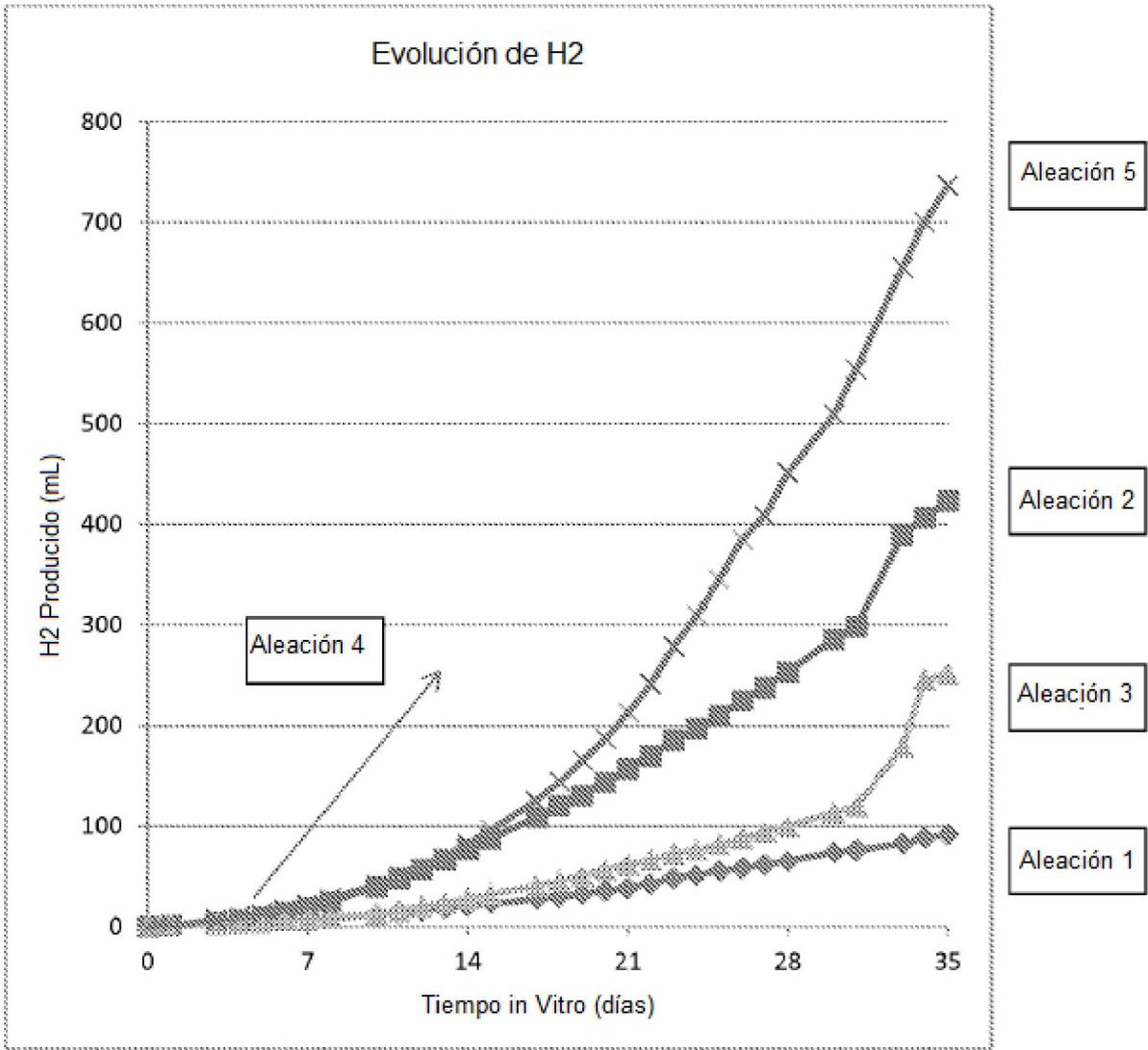


FIG. 1 - evolución de H₂ en la corrosión de aleaciones experimentales en FCS a 37°C

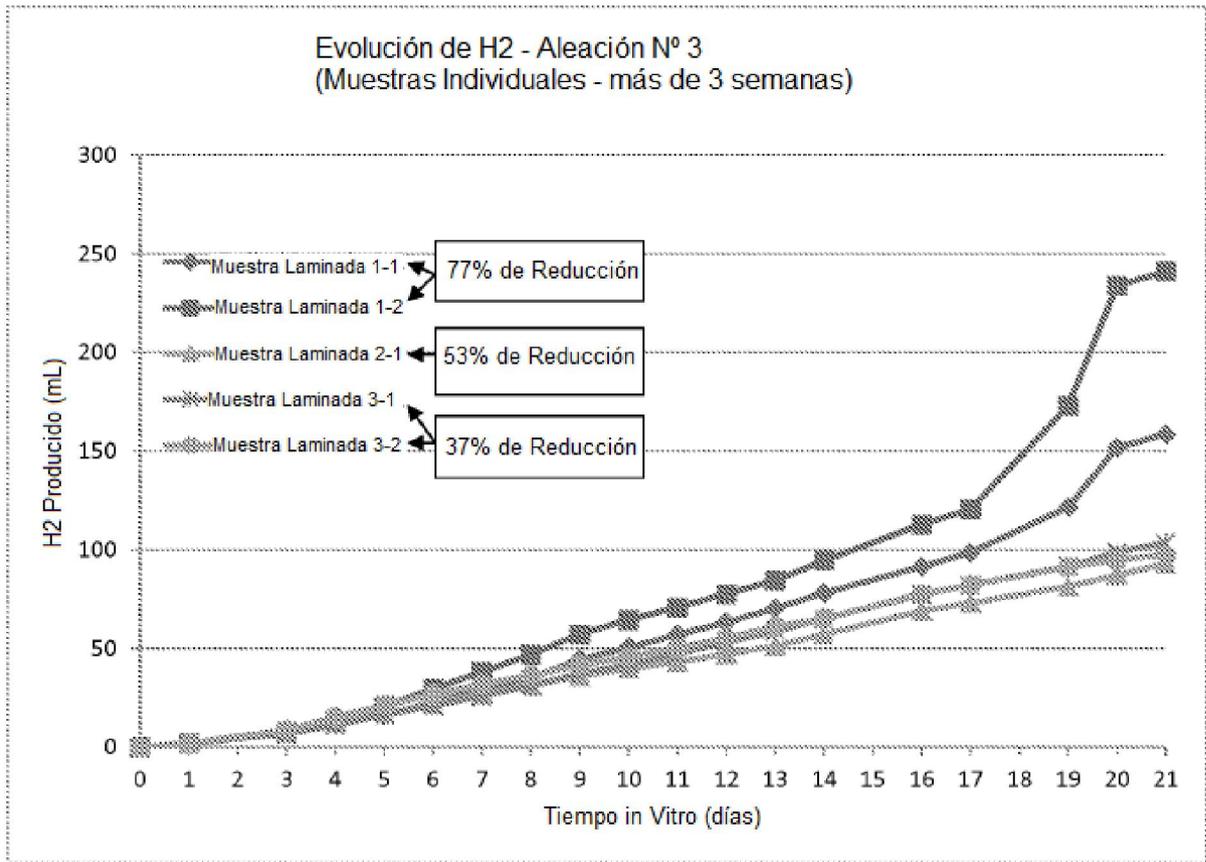


FIG. 2 - Efecto del % de reducción de la laminación sobre la liberación del H₂ de la Aleación Nº 3 en FCS a 37°C

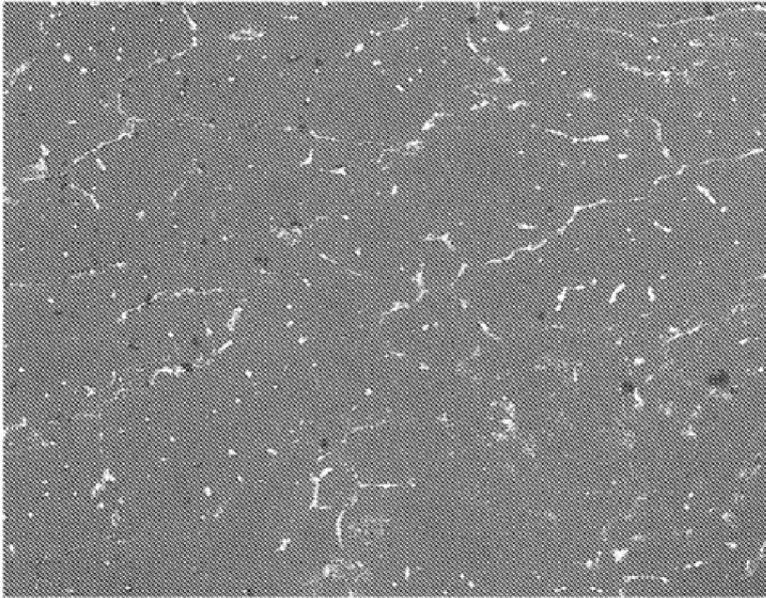


Figura 3 - Micrografía electrónica de la Aleación N° 7, Mg-4,1Zn-0,34Ca-0,62Mn, que muestra las fases intermetálicas de Mg/Ca-Zn de los límites de grano grueso

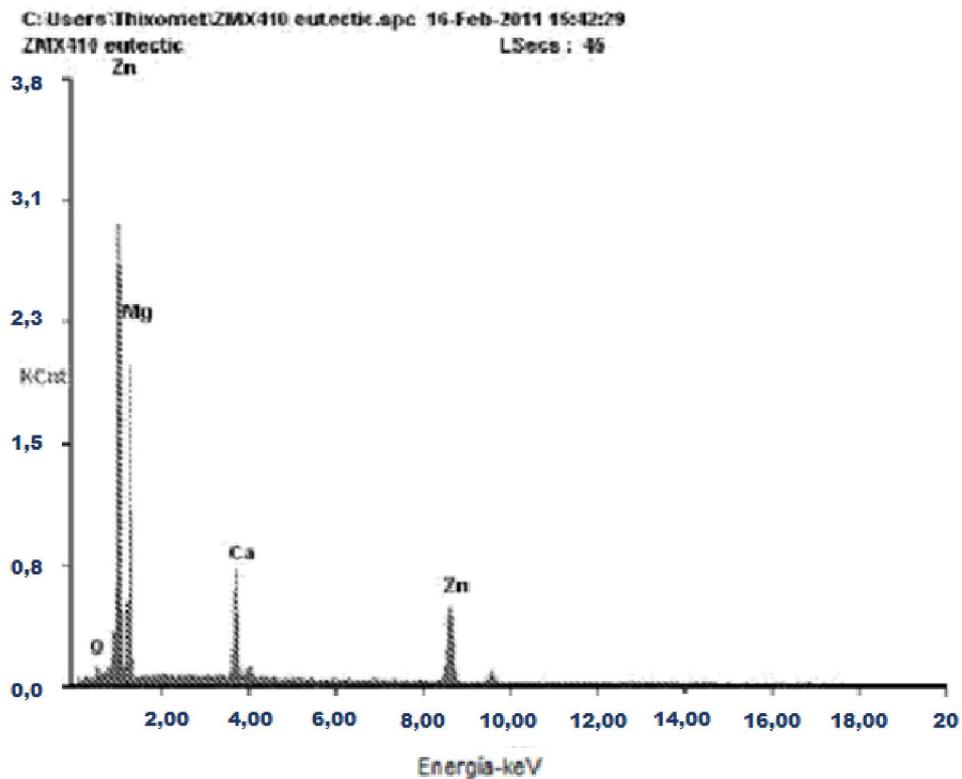


FIG. 4 - Patrón de difracción de electrones de las fases de límites de grano en la Figura 3, que muestra un contenido elevado de Ca y Zn.

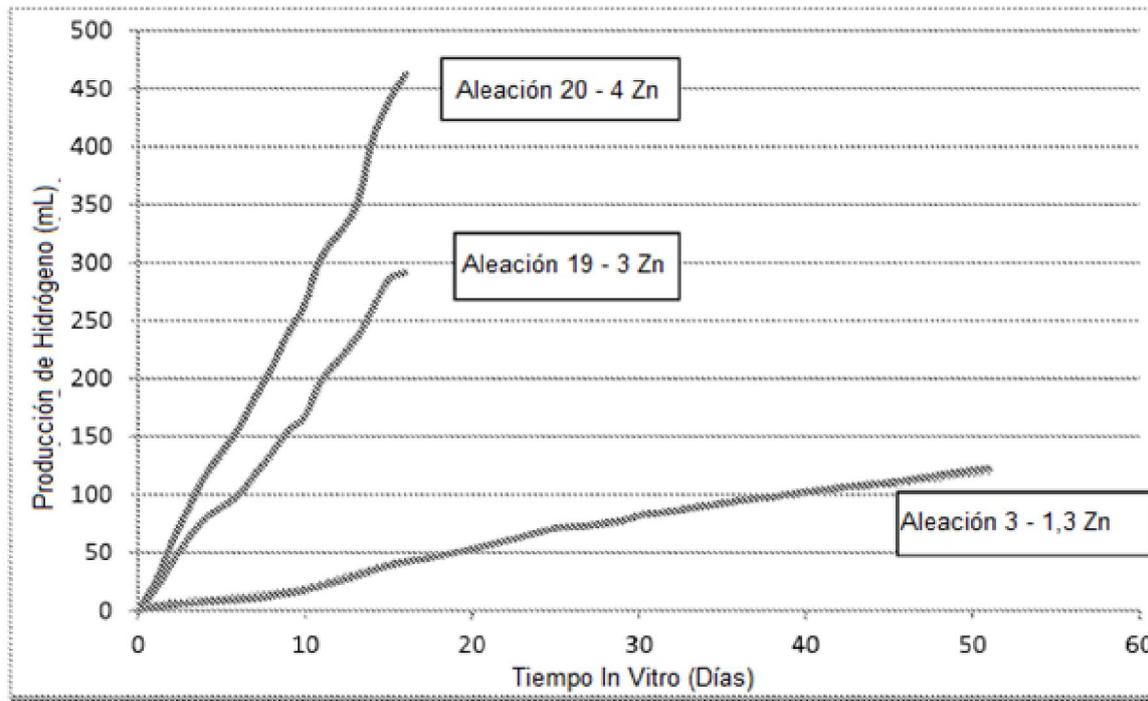


FIG. 5 - Efecto del contenido de Zn sobre la Evolución del H₂ de la aleación de Mg-Zn-Ca-Mn

Evolución del Hidrógeno en Función de la Composición de la Aleación

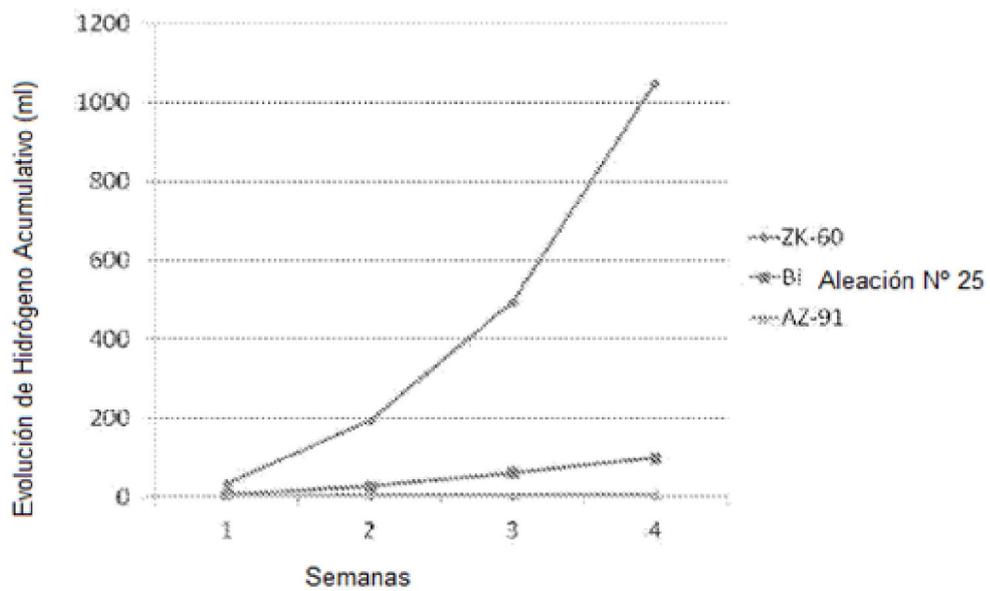


FIG. 6 - Comparación de la velocidad de corrosión de la Aleación N° 25 microaleada con ZK60 y AZ91D disponibles comercialmente

Contorno del dispositivo en rojo

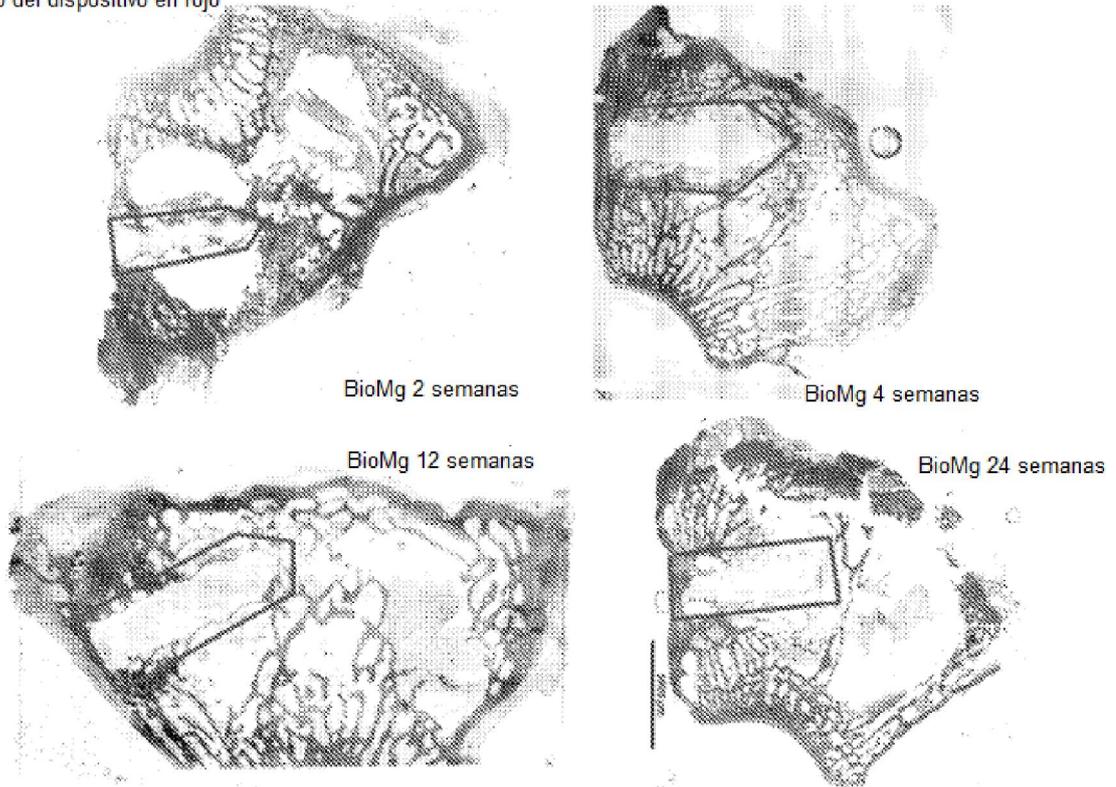


FIG 7 - Datos histológicos para diversas cohortes con el implante de la Aleación Nº 25

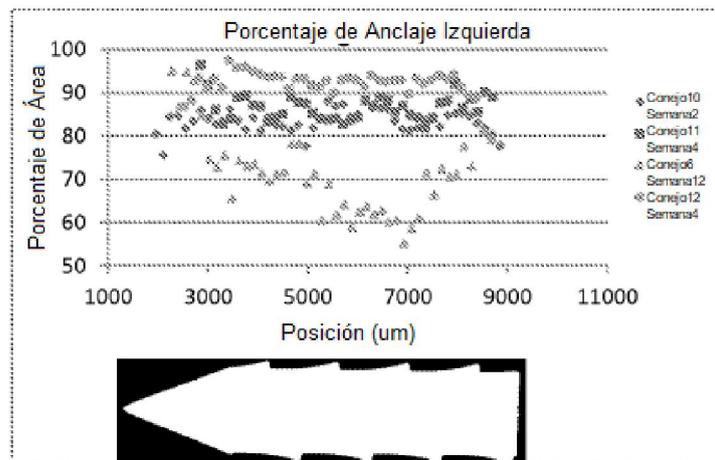


FIG 8 - Gráfico del comportamiento de corrosión según lo determinado en el análisis de cortes 2d para muestras de diversas cohortes

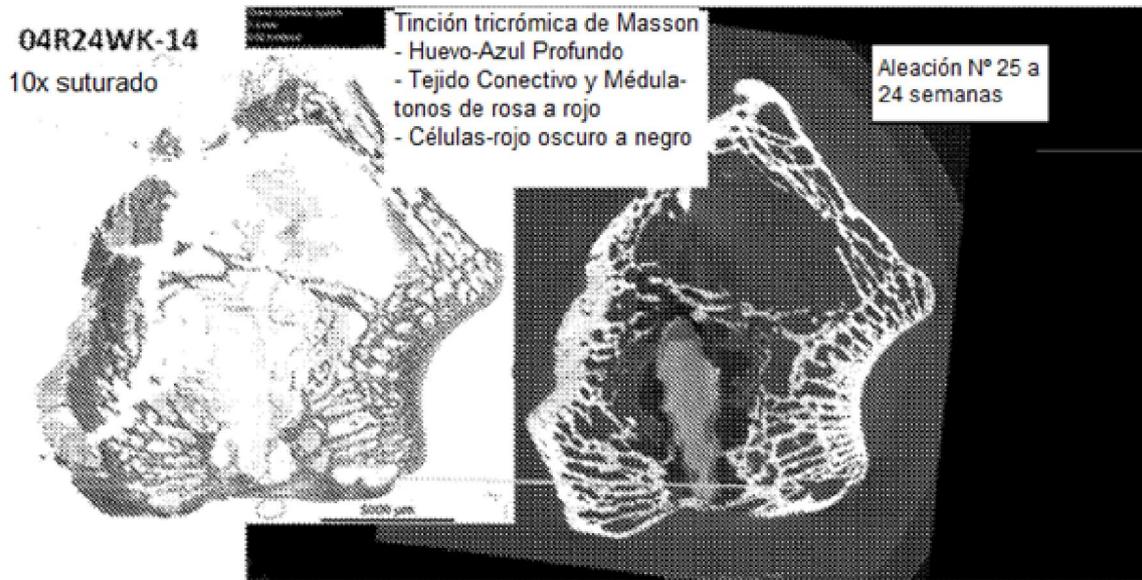


FIG 9 - Datos colocalizados: histología (izquierda) y TC de rayos X (derecha) para explante de semana 24

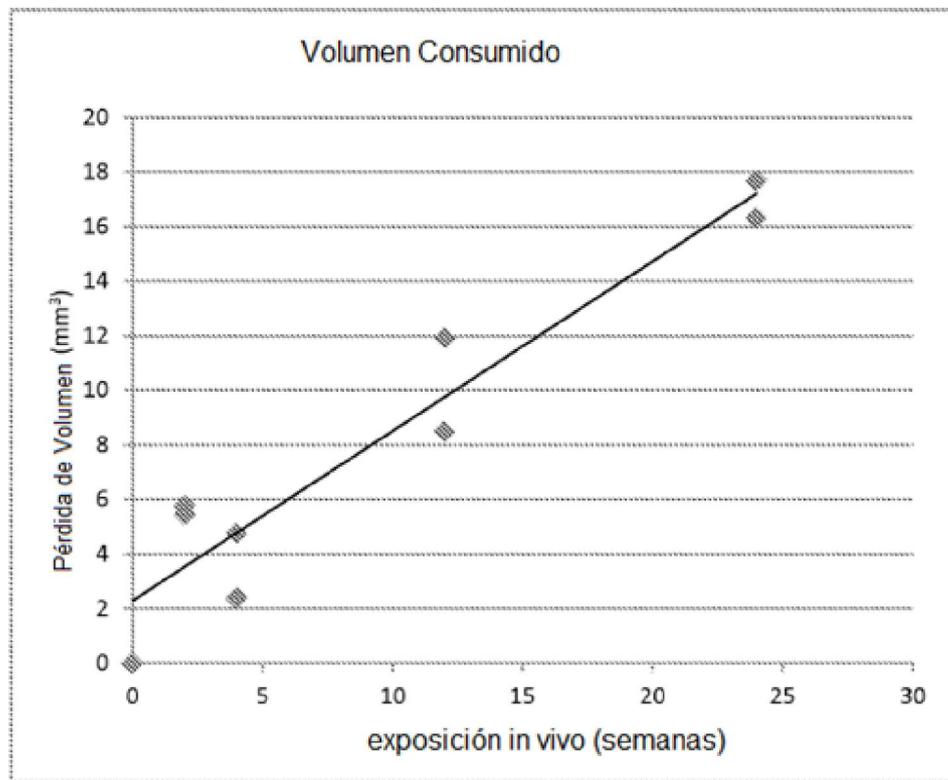


FIG. 10 - Gráfico de la pérdida de volumen estimada (+/- 15%) frente a la exposición in vivo