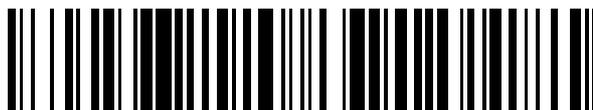


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 631**

51 Int. Cl.:

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 27/04 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10779734 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2493523**

54 Título: **Dispositivo médico implantable biodegradable formado a partir de un material basado en magnesio superpuro**

30 Prioridad:

30.10.2009 EP 09174604

30.10.2009 US 256496 P

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

22.08.2014

73 Titular/es:

ACROSTAK CORP BVI, TORTOLA (100.0%)
Stegackerstrasse 14
8409 Winterthur, CH

72 Inventor/es:

PAPIROV, IGOR ISAKOVICH;
PIKALOV, ANATOLIY IVANOVICH;
SIVTSOV, SERGEY VLADIMIROVICH;
SHOKUROV, VLADIMIR SERGEEVICH y
POPOWSKI, YOURI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 487 631 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

Dispositivo médico implantable biodegradable formado a partir de un material basado en magnesio superpuro

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a un dispositivo médico implantable, en particular a un cuerpo de endoprótesis biodegradable tal como una endoprótesis vascular, formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende magnesio superpuro o una aleación del mismo que además comprende uno o más elementos de aleación superpuros. El material de construcción basado en magnesio superpuro puede incorporarse a una endoprótesis biodegradable implantable como tal, y usarse en diversos sectores técnicos.

Antecedentes de la invención

10 En los últimos años, se ha observado a nivel mundial un interés en endoprótesis biodegradables (biocorrosibles, bioabsorbibles, etc). Por definición, cada uno de los dispositivos son capaces de disolverse lentamente en líquidos corporales de organismos vivos y de desaparecer completamente con el tiempo siempre que tengan la resistencia a la corrosión óptima. La disolución coincide con la realización de su función médica y evita consecuencias no deseadas de su presencia en un organismo como cuerpo extraño. Por el contrario, implantar *in vivo* una endoprótesis "permanente" fabricada de material insoluble requerirá eventualmente una nueva intervención quirúrgica para su extracción (por ejemplo, cirugía óseo o coronaria), ya que de otro modo su continua presencia aumentará la probabilidad de consecuencias adversas para el paciente, tales como inflamación, aneurisma, reestenosis o trombosis, etc., en caso de endoprótesis vasculares. Por lo tanto, el interés en tecnología biodegradable aplicada a endoprótesis es relevante para el cuidado del paciente y la eficacia del tratamiento.

20 Existe una serie de ejemplos tempranos de biomateriales para la fabricación de endoprótesis. Uno de dichos ejemplos describe [1]: "...*Un soporte de las paredes de los vasos ..., en el que el primer componente es al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en magnesio, titanio, circonio, niobio, tántalo, cinc y silicio y el segundo componente es al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en litio, sodio, potasio, manganeso, calcio y hierro*". Más tarde, se usaron materiales de construcción metálicos biodegradables de metales puros (no aleados), incluidos hierro [3-5], cinc, magnesio y molibdeno [5, 6], así como aleaciones: aleaciones de hierro [5-8], aleaciones de cinc [5, 6], aleaciones de wolframio [6] y otras. Sin embargo, los investigadores pusieron énfasis subsiguientemente en aleaciones de magnesio que tenían las características más prometedoras para materiales biodegradables. Se sabe que el magnesio es uno de los elementos más importantes en el ciclo vital de un organismo vivo y que influye en el metabolismo [9]; los iones magnesio son los cuartos iones metálicos más abundantes en el organismo humano. Se sabe que una persona adulta consume diariamente 300-400 mg de magnesio; para contextualizar este asunto, una endoprótesis vascular de magnesio tiene un peso de solo aproximadamente 1 mg; en consecuencia, su degradación no debería influir en el contenido de magnesio del organismo vivo. Recientemente, se ha informado que la presencia de magnesio en la estructura ósea humana es beneficiosa para la fortaleza y el crecimiento de los huesos [10]. Las aleaciones de magnesio tienen una densidad específica (1,7-1,9 g/cm³) y un modulo de Young (41-45 GPa) que están próximos a los del hueso humano (1,8-2,1 g/cm³, 3-20 GPa), lo que implica algunas propiedades adecuadas para aplicaciones fisiológicas.

40 Sin embargo, para aplicaciones de implante médicas, las aleaciones basadas en magnesio tienen una resistencia baja y una plasticidad baja debido a la estructura cristalina hexagonal compacta (h.c.p.). Además, el magnesio tiene una resistencia alta a la corrosión debido a su actividad química fuerte. Por lo tanto, el único modo de usar magnesio como materiales estructurales para endoprótesis biodegradables es crear aleaciones basadas en magnesio con una combinación mejorada de propiedades mecánicas y de corrosión.

45 Según las normas ISO 3116:2007 [11] y BS EN 1753:1997 [12], los principales elementos de aleación para magnesio industrial son los siguientes: aluminio (Al), cinc (Zn), manganeso (Mn), silicio (Si), elementos de tierras raras (TR), circonio (Zr), plata (Ag) e itrio (Y). Según la especificación ASTM para aleaciones de magnesio [13], se han especificado los elementos de aleación siguientes (Al, Ag, Bi, Cu, Cd, Cr, Ca, Fe, Li, Mn, Ni, Pb, TR, Sb, Si, Sn, Sr, Th, Y, Zn, Zr) para la producción de aleaciones de magnesio. Muchas aleaciones basadas en magnesio se han desarrollado durante las últimas décadas para diferentes sectores de aplicación, algunas de las mismas para aplicaciones médicas, pero más frecuentemente como aleaciones resistentes a la fluencia para aplicaciones industriales. Las calidades básicas de aleaciones de magnesio y su modificación para fines diferentes se describen en detalle en solicitudes anteriores [14], [40]. Un procedimiento para la preparación de magnesio de alta pureza se menciona en el documento US 5.698.158 [37].

50 Inicialmente, la mayor parte de los investigadores de endoprótesis biodegradables han seleccionado aleaciones basadas en magnesio industriales como materiales estructurales para endoprótesis: AE21 [15], AZ21 [16], AZ31 [17, 18], AZ63 [19], AZ91 [18, 20], AZ91 D [21], LAE442 [18, 21] y la aleación WE43 [18, 22-25]. No obstante, los intentos de usar aleaciones de magnesio industriales, incluso con propiedades mejoradas, tales como AZ91 D o WE43, para el desarrollo de endoprótesis biosolubles cualitativas no han dado los resultados esperados. Durante ensayos *in vivo*, el corto periodo necesario para la disolución total de endoprótesis vasculares fabricadas incluso de las mejores aleaciones, parece insuficiente. Por ejemplo, en el caso de la aleación AE21 (ensayo en cerdos domésticos) fue inferior a 60 días [11], para la aleación WE43 (endoprótesis vascular Biotronik AMS, ensayo coronario en seres

humanos) fue muy inferior a 4 meses [26, 27]. Una inspección inicial usando ultrasonidos intravasculares (IVUS), llevada a cabo después de 4 meses, no encontró trazas del material de la endoprótesis vascular. Está claro que ambos tipos de endoprótesis vascular pierden integridad mecánica mucho más pronto que el tiempo necesario para su disolución total, a pesar del hecho de que el espesor del puntal se aumentó hasta 150-200 micrómetros [11] para compensar las propiedades mecánicas insuficientes de aleaciones y la alta velocidad de corrosión.

Como consecuencia del aumento de espesor, la flexibilidad de las endoprótesis vasculares con dicha geometría se redujo, y se encontró que dichos dispositivos eran difíciles de suministrar a través del sistema vascular. Por lo tanto, se usaron catéteres de diámetros más amplios (6F) y predilatación de un vaso [28] para introducir la endoprótesis en el segmento dañado de un vaso. Además, fue necesaria más presión en el catéter de globo para expandir la endoprótesis vascular al diámetro necesario. Además, la pérdida temprana de la integridad mecánica de una endoprótesis vascular tuvo como consecuencia, del modo más probable, la oclusión de vasos secundarios mediante colgajos, espasmos o trombosis, y ensayos en seres humanos con la endoprótesis vascular Biotronik AMS se interrumpieron debido a procesos de degradación que comprometían la integridad estructural [29].

Por lo tanto, independientemente de una potencialidad de aleaciones de magnesio que se usan en el sector de las endoprótesis biocorrosibles, las aleaciones basadas en magnesio que se analizaron en ensayos pudieron usarse solo en una medida limitada debido a su baja resistencia a la corrosión y sus reducidas propiedades mecánicas. Para lograr propiedades que serán más adecuadas para materiales de construcción de endoprótesis vasculares biodegradables, se desarrollaron algunas aleaciones nuevas no comerciales basadas en magnesio: Mg-Mn-Zn [30], Mg-Ca [31, 32], Mg-Sc-Y-TR-Zr [14], Mg-In-Sc-Y-TR-Zr [33], Mg-Li-Al-Y-TR [34] y otras. No hay datos disponibles hasta la fecha sobre la aplicación con éxito de estas aleaciones como material de construcción de endoprótesis. En apariencia, estas aleaciones no han proporcionado tampoco características que sean suficientes para la realización con éxito mediante endoprótesis vasculares biosolubles de su función médica principal: evitar el bloqueo repetido (reestenosis) del lumen vascular coronario después de la operación de PTCA con una endoprótesis vascular.

Un análisis de los datos existentes muestra que aleaciones basadas en magnesio modernas tienen una serie considerablemente diferente de propiedades mecánicas y de corrosión. Algunas de las mismas tienen una resistencia elevada y una baja ductibilidad, mientras que otras son menos fuertes y un poco más deformables. De todas las maneras, incluso los valores máximos de una de las propiedades mecánicas (por ejemplo tensión de fluencia (YS), resistencia a la tracción (UTS) y, especialmente, alargamiento de rotura (δ)) para la mejor de las aleaciones basadas en magnesio conocidas, que se consideran como material potencial para endoprótesis, son muy inferiores que las de acero inoxidable 316LVM (YS - 280 MPa, UTS - 400 MPa, $\delta \sim 40$ %), que es uno de los materiales de construcción más extendido para endoprótesis vasculares permanentes. Por ejemplo, sobre datos diferentes, la aleación extrudida AZ31, la aleación LAE442, la aleación extrudida WE43 tienen un alargamiento de rotura de aproximadamente el 15 %, el 18 % y el 17 %, respectivamente, para un nivel de YS sobre los intervalos de 150-200 MPa y una UTS de 250-270 MPa. Nuestras investigaciones de modelos de endoprótesis vascular fabricados de aleaciones que se han desarrollado [14, 33] y cálculos subsiguientes han mostrado que el material de construcción de endoprótesis vasculares basado en aleaciones de magnesio debería tener un alargamiento de rotura mejor que el 23 % y unas propiedades de resistencia en unos niveles de: YS >140 MPa y UTS >170 MPa.

Se sabe que los elementos de aleación, su distribución, así como la composición de los compuestos químicos que forman influyen en la resistencia a la corrosión de la aleación. La velocidad de corrosión de aleaciones de magnesio depende también de la condición estructural de la aleación y de los procedimientos de fabricación.

Es difícil comparar los datos existentes sobre la velocidad de corrosión de diversas aleaciones de magnesio, incluso los recibidos en un tipo de ensayos idéntico (por ejemplo, ensayo de inmersión en agua marina), debido a que diferentes procedimientos de cálculo de la velocidad de corrosión (una pérdida de peso, una evolución de hidrógeno, etc.) tienen diversos errores de medición. Incluso datos del mismo autor sobre la velocidad de corrosión para las mismas aleaciones pueden diferir. Witte [21] proporciona datos nominativos para las aleaciones LAE442 y AZ91D. Las velocidades de corrosión medidas para estas aleaciones fueron, respectivamente: 6,9 mm/año y 2,8 mm/año (en ensayo electroquímico) y 5,535 mm/año y -0,267 mm/año (en ensayo de inmersión). No obstante, en cada caso, las propiedades de corrosión de aleaciones basadas en magnesio modernas parecieron ser las mejores. A los mismos tiempos, en nuestra opinión, la velocidad de corrosión necesaria debería ser de aproximadamente 0,05 mm/año ($\sim 0,025$ mg/cm²/día, a una densidad específica de aleación de Mg =1,8 g/cm³), si se asume que un pilar de endoprótesis vascular de 100- μ m debería disolverse en aproximadamente 6 meses.

Por lo tanto, las propiedades de aleaciones basadas en magnesio existentes, especialmente la plasticidad y la resistencia a la corrosión *in vivo*, son bajas para material de construcción de endoprótesis, en particular, endoprótesis vasculares, biodegradables.

Por lo tanto, es deseable, por ejemplo, desarrollar aleaciones basadas en magnesio que tengan una tensión de fluencia a temperatura ambiente que sea superior a 140 MPa, una resistencia a la tracción superior a 170 MPa, un alargamiento de rotura superior al 23 % y una resistencia a la corrosión en un fluido corporal simulado (SBF) mejor que 0,025 mg/cm²/día. Además, dichas aleaciones no pueden comprender impurezas perjudiciales para organismos vivos (tales como Ag, Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Sr, Th, Zn, etc.) en una concentración superior al 0,0001 % en peso.

Existe la necesidad en la técnica de una aleación de magnesio que tenga parámetros que proporcionen una endoprótesis biodegradable que pueda realizar su función médica eficazmente durante la duración de, y en el periodo de, su vida útil esperada. Por ejemplo, la endoprótesis vascular puede disolverse *in vivo* con una velocidad de corrosión uniforme que mantenga la capacidad estructural requerida durante un periodo de tiempo que sea necesario para el tratamiento y sin fallos mecánicos prematuros debido a la pérdida de resistencia debido a un espesor reducido del pilar.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo médico implantable, en particular a un cuerpo de endoprótesis biodegradable tal como una endoprótesis vascular, formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende magnesio superpuro o una aleación del mismo que además comprende uno o más (de otros) elementos de aleación superpuros. El dispositivo de la invención que se ha formado a partir de dicho material de construcción tiene una conformabilidad excelente a temperatura ambiente, una combinación óptima de resistencia, plasticidad y resistencia a la corrosión *in vivo* en comparación con endoprótesis formadas a partir de aleaciones basadas en magnesio. La alta conformabilidad facilita la fabricación del cuerpo de endoprótesis mediante procedimientos habituales de procesamiento de metales: extrusión, forja, laminación, estirado, trabajo en máquina, etc.

La invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable médico formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros tal como se define en la reivindicación independiente 1. Según una realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que consiste en magnesio superpuro, o a partir de un material de construcción que consiste en una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros. Las limitaciones descritas a lo largo de la solicitud también se aplican a la realización mencionada anteriormente.

El cuerpo de endoprótesis está formado al menos parcialmente a partir del material de construcción, según una realización, está formado en su mayor parte, esencialmente o en su totalidad por el mismo.

El magnesio superpuro, tal como se usa en la presente invención, tiene una pureza no inferior al 99,998 % (p/p). El magnesio superpuro contiene un contenido controlado de cada impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre igual o inferior al 0,0002 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p). En otras palabras, la impureza de magnesio superpuro contiene el 0,0002 % (p/p) o menos de hierro, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de hierro; el 0,0002 % (p/p) o menos de cobalto, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de cobalto; el 0,0002 % (p/p) o menos de níquel, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de níquel; y el 0,0002 % (p/p) o menos de cobre, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de cobre. El nivel de pureza o impureza (% p/p) se expresa como un porcentaje en peso del magnesio superpuro. El hierro, el cobalto, el níquel y el cobre, tal como se usan en el presente documento, se refieren al elemento metálico.

El elemento de aleación superpuro, tal como se usa en la aleación de magnesio descrita en el presente invención, tiene una pureza no inferior al 99,99 % (p/p). El elemento de aleación superpuro tal como se usa en la aleación de magnesio descrita en el presente documento tiene un contenido de cada impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre no superior al 0,00025 % (p/p), preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p).

En otras palabras, el elemento de aleación superpuro contiene, como impureza, no más del 0,00025 % (p/p) de hierro, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) de hierro; el 0,0002 % (p/p) o menos de cobalto, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,00002 % (p/p) de cobalto; no más del 0,00025 % (p/p) de níquel, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) níquel; y no más del 0,00025 % (w/w) de cobre, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) de cobre. El nivel de pureza (% p/p) se expresa como un porcentaje en peso del elemento de aleación superpuro.

Cuando se menciona la pureza o la impureza, solo se consideran componentes metálicos, es decir, los constituyentes no metálicos tales como oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, etc, no se consideran.

El uno o más elementos de aleación superpuros se eligen de indio, escandio, itrio, galio y elementos de tierras raras (TR). Cuando está presente más de un elemento de aleación superpuro, estos pueden ser dos o más TR diferentes.

El escandio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 15 % (aleación p/p).

El itrio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 5 % (aleación p/p).

El galio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 5 % (aleación p/p).

5 El indio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 5 % (aleación p/p).

10 Un elemento de tierras raras superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 5 % (aleación p/p). Cuando hay más de un elemento de tierras raras, la totalidad de elementos de tierras raras puede estar presente en una cantidad del 0,1 al 5 % (aleación p/p).

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis formado al menos parcialmente a partir del material de construcción definido en el presente documento.

15 La presente invención también se refiere a un cuerpo de endoprótesis biodegradables tal como un tornillo, perno, placa, grapa, malla tubular, endoprótesis vascular, espiral, bobina, alambre, marcador y catéter formado al menos parcialmente a partir del material de construcción de la invención.

La presente invención también se refiere al uso de un material de construcción según la invención para la fabricación de una endoprótesis biodegradable tal como un tornillo, perno, placa, grapa, malla tubular, endoprótesis vascular, espiral, bobina, alambre, marcador y catéter. Dichos dispositivos se conocen comúnmente como un cuerpo de endoprótesis o implante.

20 Descripción detallada de la invención

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica (por ejemplo, de 1 a 5 puede incluir 1, 2, 3, 4 cuando se refiere a un número de artículos y puede incluir también 1,5, 2, 2,75 y 3,80 cuando se refiere a, por ejemplo, concentración). La designación de puntos finales también incluye los valores de puntos finales (por ejemplo, de 1,0 a 5,0 incluye tanto 1,0 como 5,0). A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes, cuando se expresa una cantidad, son porcentajes en peso. Cuando se hace referencia en la presente memoria descriptiva a "una realización", significa que un rasgo, una estructura o una característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, la aparición de la frase "en una realización" en diversos sitios a lo largo de la memoria descriptiva no se refiere siempre necesariamente a la misma realización, pero puede hacerlo. Además, los rasgos, las estructuras o las características particulares pueden combinarse de cualquier modo adecuado, como será evidente para un experto en la técnica a partir de la presente divulgación, en una o en más realizaciones. Además, aunque algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen algunos, pero no otros, rasgos incluidos en otras realizaciones, las combinaciones de rasgos de realizaciones diferentes se pretende que estén dentro del alcance de la invención, y formen diferentes realizaciones, como entenderán los expertos en la técnica.

40 La presente invención se refiere a un hallazgo por parte de los inventores de que un material de construcción para una endoprótesis biodegradable que contiene magnesio superpuro o una aleación que comprende magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros proporciona propiedades requeridas tales como tensión de fluencia, resistencia a la tracción, alargamiento de rotura a un nivel que asegura que una endoprótesis formada a partir del mismo sea capaz de mantener su función médica durante la duración de su vida útil esperada.

45 El grado de biodegradabilidad de la endoprótesis se determina mediante la velocidad de corrosión *in vivo* del material de construcción. Los inventores han hallado que la dependencia muy débil o la ausencia de la misma de la velocidad de corrosión del magnesio de la concentración de hierro en el intervalo inferior al 0,001 % que se ha indicado en la técnica no responde a criterios de validez. Los inventores han hallado que, a diferencia de lo que se entiende en la técnica, un aumento adicional de la pureza de magnesio del 99,99 % (pureza alta) a 99,998 % (superpuro), cuando hay una disminución simultánea del contenido de hierro, níquel y cobre en el magnesio a un nivel muy inferior al 0,001 %, tiene como consecuencia una reducción adicional de la velocidad de corrosión en una solución acuosa de cloruro de sodio de tres-cuatro veces. Además, la corrosión del material superpuro es homogénea a lo largo de su superficie y hay ausencia de una corrosión localizada.

50 Debido a la ausencia de corrosión localizada, un cuerpo de endoprótesis biodegradable tal como una endoprótesis vascular formada a partir del material de construcción superpuro se corroe más uniformemente, manteniendo su integridad durante la duración total del tratamiento. Se reducen la reestenosis y la inflamación, debido a que se evita la formación de fragmentos de endoprótesis vascular grandes, liberados cuando la corrosión localizada rompe la endoprótesis vascular en secciones grandes aún no corroídas en su mayor parte. Como consecuencia de la corrosión homogénea, el espesor del pilar puede reducirse, por ejemplo, de 170 micrómetros usados en la técnica, por ejemplo, a, por ejemplo, 90 micrómetros, sin un riesgo de pérdida prematura de la integridad de la endoprótesis vascular. En la técnica, una reducción de la corrosión se logra típicamente usando un recubrimiento hidrófobo, que

se añade a los costes de fabricación de la endoprótesis vascular y requiere compatibilidad con cualquier recubrimiento adicional (por ejemplo, un fármaco).

Simultáneamente, el periodo de disolución total de la endoprótesis se aumenta tres-cuatro veces y también se reduce la cantidad de hidrógeno evolucionado por unidad de tiempo. Esto afecta favorablemente a la reacción de un organismo vivo frente a la introducción de la endoprótesis.

Además, dichos niveles bajos de impurezas no deseadas cambian intensamente no solo la velocidad de corrosión y un grado de homogeneidad de la corrosión, sino que incluso se cambia la composición del producto de corrosión de los materiales de magnesio explorados: en vez de productos de disociación (hidróxidos, cloruros) en flóculos, los inventores observaron una capa superficial firme. Esta capa es protectora y reduce adicionalmente la velocidad de corrosión. El análisis de difracción con rayos X ha mostrado la presencia en esta capa del nuevo compuesto, que no se observaba antes en estudios anteriores de corrosión de materiales de magnesio. Este nuevo compuesto tiene una estructura cristalina rómbica que tiene los parámetros $a=5,864 \text{ \AA}$, $b=2,353 \text{ \AA}$, $c=4,206 \text{ \AA}$.

Una realización de la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable médico, formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros tal como se define en la reivindicación 1.

Otra realización de la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un material de construcción para un cuerpo de endoprótesis biodegradable médico que comprende la etapa de combinar magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros para formar una aleación.

El magnesio superpuro, tal como se usa en la presente invención, tiene una pureza no inferior al 99,998 % (p/p). La pureza se refiere a la cantidad de magnesio en comparación con el contenido metálico total del magnesio superpuro. El magnesio superpuro tiene un contenido controlado de cada impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre igual o inferior al 0,0002 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p). En otras palabras, el magnesio superpuro contiene como impurezas el 0,0002 % (p/p) o menos de hierro, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de hierro; el 0,0002 % (p/p) o menos de cobalto, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de cobalto; el 0,0002 % (p/p) o menos de níquel, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de níquel; y el 0,0002 % (p/p) o menos de cobre, preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p) de cobre. Además, dicho magnesio superpuro no puede comprender impurezas perjudiciales para organismos vivos (por ejemplo, seres humanos o animales) tales como Ag, Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Sr, Th, Zn, etc., en una concentración superior al 0,0001 % (p/p). La impureza se refiere a la cantidad de impureza metálica en comparación con el contenido metálico total del magnesio superpuro. Preferentemente, el magnesio superpuro tiene los niveles de pureza e impureza especificados anteriormente.

Todos y cada uno de los elementos de aleación superpuros presentes en la aleación tiene una pureza no inferior al 99,99 % (p/p). La pureza se refiere a la cantidad de elemento de aleación en comparación con el contenido metálico total del elemento de aleación superpuro. Todos y cada uno de los elementos de aleación superpuros tiene un contenido de cada impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre no superior al 0,00025 % (p/p), preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p).

En otras palabras, la impureza en el elemento de aleación superpuro comprende no más del 0,00025 % (p/p) de hierro, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) de hierro; el 0,0002 % (p/p) o menos de cobalto, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,00002 % (p/p) de cobalto; no más del 0,00025 % (p/p) de níquel, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) níquel; y no más del 0,00025 % (w/w) de cobre, preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) de cobre. La impureza se refiere a la cantidad de impureza metálica en comparación con el contenido metálico total del elemento de aleación superpuro en cuestión. Cuando se menciona la pureza o la impureza, solo se consideran metales; los constituyentes no metálicos tales como oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, etc, no se consideran. Además, cada elemento de aleación superpuro no puede comprender impurezas perjudiciales para organismos vivos (por ejemplo, seres humanos o animales) tales como Ag, Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Sr, Th, Zn, etc., en una concentración superior al 0,0005 % (p/p). La impureza se refiere a la cantidad de impureza metálica en comparación con el contenido metálico total del elemento de aleación superpuro. Preferentemente, el magnesio superpuro tiene los niveles de pureza e impureza especificados anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona una endoprótesis biodegradable formada a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros, en el que los uno o más elementos de aleación superpuros se eligen de indio, escandio, itrio, galio o elementos de tierras raras (TR). En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un material de construcción para una endoprótesis biodegradable, en el que el uno o más elementos de aleación superpuros se elige de indio, escandio, itrio, galio o elementos de tierras raras (TR). Cuando están presentes más de un elemento

de aleación superpuro, dos o más pueden ser TR. El número de elementos de aleación superpuros en la aleación puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más.

5 El escandio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad igual al 0, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5 13, 13,5 14, 14,5 o el 15 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente, preferentemente entre el 0,1 y el 15 %, más preferentemente entre el 0,1 % y el 5 %. Según diversos datos, el escandio tiene un límite de solubilidad en el magnesio de hasta el 28 %. La adición de escandio al magnesio dentro de los límites de hasta el 15 % proporciona la creación de una solución sólida de Mg-Sc después de homogeneización en el lingote. Esta aumenta la plasticidad y la resistencia de la aleación y aumenta ligeramente la velocidad de corrosión en la solución de cloruro de sodio (a un contenido de escandio superior al 5 %). El escandio también es un buen modificador de la estructura de grano de lingotes de magnesio. Las adiciones de escandio a aleaciones basadas en magnesio mejoran las características de fundición, la resistencia a la corrosión y/o resistencias mecánicas.

15 El itrio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente. Preferentemente está presente en una cantidad entre el 0,1 y el 5,0 % (p/p de aleación). El itrio tiene el límite de solubilidad en magnesio de aproximadamente el 2 al 6 % a temperatura ambiente. La adición de hasta el 4 % de itrio al magnesio aumenta su resistencia sin una reducción esencial de la plasticidad y la resistencia a la corrosión de la aleación de Mg-Y. El itrio también puede influir en la supresión de la proliferación de células de músculos lisos (prevención de reestenosis), etc., proporcionando, por lo tanto, una función terapéutica adecuada para prótesis vasculares tales como una endoprótesis vascular.

25 El indio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente. Preferentemente está presente en una cantidad entre el 0,1 y el 5,0 % (p/p de aleación). La investigación de los inventores sobre las aleaciones de magnesio de varios componentes han revelado un beneficio adicional del indio superpuro. Por ejemplo, la adición de indio superpuro a un sistema de aleación de Mg-Sc-Y-TR-Zr tiene como consecuencia un refinamiento abrupto del grano durante la cristalización del mismo debido a la creación de fases intermetálicas entre el escandio, el itrio y el indio. Los productos semiacabados que contienen indio formados de este modo después de la extrusión, herrería o extrusión angular en canales iguales posee una característica única para la conformabilidad de aleaciones de magnesio. A temperatura ambiente, la aleación puede soportar, sin fractura, deformaciones de hasta el 90 % mediante estiramiento (algunos pases), y de hasta el 30 % mediante laminado (para un pase) sin recocidos intermedios. Dicha deformabilidad alta solo se conoce para algunas aleaciones binarias de Mg-Li.

35 El ensayo de corrosión (inmersión) ha mostrado que se produce un beneficio adicional cuando se añade indio a una aleación del sistema Mg-Sc-Y-TR; se produce como consecuencia la reducción de la velocidad de corrosión.

40 En lo que respecta a aplicaciones médicas, las presentes aleaciones pueden usarse con seguridad, por ejemplo en implantes tales como endoprótesis vasculares o grapas. Los datos con respecto a la toxicidad y la influencia común de compuestos químicos de indio sobre seres humanos indican su seguridad. El indio está incluido en la lista de GRAS (reconocidos en general como seguros) de la FDA.

Según una realización de la invención, el indio puede reemplazarse en la misma cantidad (p/p) por galio, que ofrece una influencia similar sobre las propiedades de la aleación. Alternativamente, también es posible alear magnesio con indio y galio.

45 El galio superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0, 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente. Preferentemente se encuentra entre el 0,1 y el 5,0 % (p/p de aleación). El indio puede reemplazarse en la misma cantidad (p/p) por galio, que ofrece una influencia similar sobre las propiedades de la aleación. Alternativamente, la aleación de magnesio con una mezcla de indio y galio también entra dentro del alcance de la invención, en cuyo caso el indio y el galio pueden estar presentes en una cantidad del 0, 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos de los valores mencionados anteriormente. Preferentemente, se encuentra entre el 0,1 y el 5,0 % (p/p de aleación).

55 El elemento de tierras raras (TR) superpuro como el único o uno de varios (es decir, dos o más) elementos de aleación superpuros puede estar presente en una cantidad del 0, 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente. Preferentemente se encuentra entre el 0,1 y el 5,0 % (p/p de aleación). Cuando hay más de un elemento de tierras raras, el total de elementos de tierras raras presente puede ser una cantidad del 0, 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 % (p/p de aleación) o un valor en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente, preferentemente entre el 0 y el 5,0 % (p/p de aleación). El TR se elige preferentemente de la serie de lantánidos (es decir, lantano (La), cerio (Ce), praseodimio (Pr), neodimio (Nd), prometio (Pm), samario (Sm), europio

5 (Eu), gadolinio (Gd), terbio (Tb), disprosio (Dy), holmio (Ho), erbio (Er), tulio (Tm), iterbio (Yb) o lutecio (Lu)). La influencia de elementos de tierras raras sobre propiedades de aleaciones de magnesio depende de su solubilidad en aleaciones de magnesio y su punto de fusión. La solubilidad del TR en magnesio sólido varía de prácticamente cero (La) hasta el 7 por ciento (Lu). Los metales del grupo con números atómicos de 64 (Gd) a 71 (Lu) tienen temperaturas de fusión y límites de solubilidad en magnesio superior a metales del grupo del cerio. Mediante la aleación del 5 % de TR con magnesio aumenta la resistencia y la resistencia a la corrosión de la aleación. Además, los metales de tierras raras reducen la microporosidad de aleaciones de magnesio durante la producción de un lingote inicial.

10 El intervalo de concentración de cada elemento de aleación superpuro se ha especificado en el intervalo anterior de concentraciones, que opcionalmente incluye el 0 %. Esto indica que el elemento de aleación indicado puede estar ausente del material formado de este modo. En el caso de un material de un único componente, el material de construcción propuesto contendría solo magnesio superpuro.

15 La aleación contenida en la endoprótesis tiene una combinación mejorada de resistencia, plasticidad y alta resistencia a la corrosión en líquidos corporales, alta conformabilidad a temperatura ambiente en comparación con aleaciones de magnesio existentes. La alta conformabilidad permite realizar determinadas formas mediante procedimientos habituales de procesamiento de metales (extrusión, forja, laminado, estirado, trabajo en máquina, etc.

El material de construcción puede comprender magnesio (Mg) superpuro o una aleación del mismo con uno o más elementos de aleación (Sc, Y, In, Ga, TR) superpuro en las combinaciones siguientes:

- 20 - Material de un único componente: magnesio superpuro.
- Aleación de dos componentes: Mg-Sc, Mg-Y, Mg-In, Mg-Ga o Mg-TR.
- Aleación de tres componentes: Mg-Sc-Y, Mg-Sc-In, Mg-Sc-Ga, Mg-Sc-TR, Mg-Y-In, Mg-Y-Ga, Mg-Y-TR, Mg-In-Ga, Mg- In-TR o Mg-Ga-TR.
- 25 - Aleación de cuatro componentes: Mg-Sc-Y-In, Mg-Sc-Y-Ga, Mg-Sc-Y-Re, Mg-Sc-In-Ga, Mg-Sc-In-TR, Mg-Sc-Ga-TR, Mg-Y-In- Ga, Mg-Y-In-TR, Mg-Y-Ga-TR o Mg-In-Ga-TR.
- Aleación de cinco componentes: Mg-Sc-Y-In-Ga, Mg-Sc-Y-In-TR, Mg-Sc-Y-Ga-TR, Mg-Sc-In-Ga-TR o Mg-Y-In-Ga-TR.
- Aleación de seis componentes: Mg-Sc-Y-In-Ga-TR.

30 Según un aspecto de la invención, el cuerpo de endoprótesis biodegradable está al menos parcialmente formado a partir de un material que comprende magnesio superpuro. Según otro aspecto de la invención, el cuerpo de endoprótesis biodegradable está al menos parcialmente formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de Mg-Sc, Mg-Y, Mg- Sc-In, Mg-Sc-Y, Mg-Sc-Y-In o Mg-Sc-Y-In-TR.

35 Un aumento general de pureza de magnesio (y de los elementos de aleación) tiene como consecuencia una mejora de propiedades plásticas, por ejemplo alargamiento de rotura, conformabilidad, y en alguna reducción de propiedades de resistencia (YS, UTS). La resistencia y la plasticidad de un metal aumenta abruptamente cuando se reduce el tamaño de grano del metal. La relación entre el esfuerzo cortante (α) y el tamaño de grano (d) se define mediante la ecuación de Hall - Petch - Stroh:

$$\sigma = \sigma (0) + k / \sqrt{d}, \quad (1)$$

(en la que, $\alpha (0)$ y k son constantes).

40 Siendo iguales otras cosas, la resistencia de un material metal aumenta en proporción inversa a la raíz cuadrada del tamaño de grano. No existe una dependencia fuerte de la plasticidad sobre el tamaño de grano del metal, pero se da el hecho de que aumenta con la disminución del tamaño de grano. Un aumento de la relación depende de mecanismos de operación de deformación plástica.

45 Los procedimientos habituales (industriales) de procesamiento de deformación de metales permite lograr un tamaño de grano no inferior a 10-20 micrómetros; esto puede no ser suficiente para aumentar esencialmente la resistencia y las características plásticas. Se sabe que materiales metálicos con la estructura de grano ultrafino (UFG) muestra un nivel más elevado de características mecánicas y tienen una deformabilidad más elevada. Sin embargo, a menudo es difícil crear dichas estructuras en materiales que tienen una plasticidad baja en condiciones iniciales (por ejemplo, en lingotes).

Según una realización de la invención, la endoprótesis biodegradable está al menos parcialmente formada a partir de un material de construcción que tiene el tamaño de grano inferior a 5 micrómetros y que comprende magnesio superpuro o aleación de magnesio superpuro y elementos de aleación superpuros.

5 Los presentes inventores han hallado que la estructura UFG con el tamaño de grano de 0,1 – 3,0 micrómetros puede lograrse mediante un procedimiento de deformación intensiva que comprende la alternancia repetida de extrusión en continuo y una sedimentación (esto proporciona un componente alto de tensión de cizallamiento durante una deformación) en un complejo con el tratamiento térmico programado para dichos materiales no convencionales como berilio y aleaciones superconductoras de niobio-titanio. Los inventores encontraron que la resistencia se aumentó un 30 % y la plasticidad varias veces [35]. También es posible usar una deformación intensiva, es decir, 10 cambiando la dirección de flujo de los materiales durante la creación de tensión de cizallamiento, durante el procesamiento de materiales. Después, el procedimiento desarrollado de deformación intensiva se ha aplicado a magnesio y sus aleaciones.

15 Para la mejora adicional en la combinación de características mecánicas y de corrosión de las presentes aleaciones, la aleación de la invención puede usarse en una condición de grano ultrafino (UFG) con un tamaño de grano de 5 micrómetros o inferior. La estructura de UFG se crea en lingotes forjados (extrudidos) preliminarmente mediante procedimientos de deformación plástica intensiva programada en combinación con un tratamiento térmico programado.

La configuración posterior de cualquier forma de producto necesaria (para uso práctico) puede realizarse según cualquier esquema tecnológico conocido: laminado, extrusión, moldeado por presión, etc.

20 El magnesio (Mg) superpuro y cada elemento de aleación superpuro (elemento de aleación, es decir, escandio, itrio, indio, galio o TR) que puede usarse para la preparación del material de construcción de la presente invención tienen una pureza mucho mayor que la de elementos puros comerciales. Los inventores han producido el magnesio superpuro y componentes necesarios de la aleación del mismo contenidos en el cuerpo de endoprótesis mediante una combinación de procedimientos conocidos para refinar cada metal, a saber, destilación al vacío en varias etapas usando un condensador con un gradiente de temperatura tal como se describe por Ivanov y col. [36]. El 25 procedimiento de purificación que se ha descrito en la patente US 5 698 158 [37] proporciona un contenido de cinc no determinado en el magnesio purificado. Consideramos que este elemento es no deseable en aplicaciones de magnesio y sus aleaciones como material de construcción de endoprótesis biosolubles médicas. El cinc está incluido, por ejemplo, en los primeros diez metales pesados cuyo contenido está limitado en productos alimentarios.

30 El contenido de cada impureza en el material de construcción de endoprótesis biodegradables se midió mediante el procedimiento de espectrometría de masas por láser (EMAL-2) con doble enfoque según el procedimiento de Mattauch-Gerzog [38]. La sensibilidad de dicho instrumento de alta precisión es de aproximadamente $1 \times 10^{-6} \% \text{ p/p}$ para cada elemento que tenga un número atómico superior a 3.

35 La aleación para el material de construcción de una endoprótesis biodegradable se prepara usando los procedimientos conocidos para la preparación de lingotes de aleaciones basadas en magnesio tal como se describe, por ejemplo, por Lipnitsky y Morozov [39]. En general, dicha aleación se prepara mediante la fusión directa de magnesio superpuro con los elementos especificados en un horno de inducción de alta frecuencia que tiene una atmósfera de argón de alta pureza y en crisol de grafito de alta pureza. Para la disolución total de todos los componentes, la aleación se deja en un crisol a la temperatura de 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 40 800, 810, 820 u 830 grados Celsius o una temperatura en el intervalo entre dos valores cualesquiera de los mencionados anteriormente, preferentemente entre 760 y 780 grados Celsius.

El magnesio superpuro, o la aleación superpura del mismo tal como se ha definido anteriormente, es adecuado para usar en cualquier dispositivo médico biodegradable, incluido un cuerpo de endoprótesis o endoprótesis, que se pone 45 en contacto con un fluido corporal y/o tejido de un organismo vivo *in situ*. Un ejemplo de un cuerpo de endoprótesis incluye un tornillo, perno, placa, grapa, malla tubular, endoprótesis vascular, espiral, bobina, alambre, marcador y catéter. Dichos cuerpos de endoprótesis son bien conocidos en la técnica. Cuando el cuerpo de endoprótesis es una endoprótesis vascular, por ejemplo, puede ser un cilindro que se ha perforado con pasajes que son ranuras o de forma ovoide, circular, regular, irregular o similares. También puede estar compuesto por una estructura enrollada helicoidalmente o de alambre en serpentina en la que los espacios entre los alambres forman los pasajes. Una 50 endoprótesis vascular también puede ser una estructura perforada plana que se enrolla subsiguientemente para formar una estructura tubular o estructura cilíndrica que se teje, se envuelve, se perfora, se graba o se corta para formar pasajes. Dicho cilindro o dichos alambres pueden formarse a partir del material estructural definido en el presente documento. Una endoprótesis vascular también puede combinarse con un injerto para formar un dispositivo médico de material compuesto, a menudo denominado un injerto de endoprótesis vascular. Una endoprótesis vascular puede ser susceptible de recubrirse con una composición. El cuerpo de endoprótesis puede ser 55 implantable. Una realización de la invención es un cuerpo de endoprótesis formado al menos parcialmente a partir del material de construcción superpuro definido en el presente documento. Se entenderá que el cuerpo de endoprótesis definido en el presente documento contiene inevitablemente el material de construcción superpuro.

60 Los inventores, en base a las referencias existentes y a sus propias investigaciones, han elegido como realizaciones preferentes un cuerpo de endoprótesis formado al menos parcialmente a partir del material de construcción que

tiene la combinación óptima de características mecánicas y de corrosión a temperatura ambiente (entre las aleaciones basadas en magnesio conocidas).

Algunas realizaciones preferentes

5 Según una realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros tal como se define en la reivindicación independiente 1. Según una realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que consiste en una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros tal como se define en la reivindicación 1. Las limitaciones descritas a lo largo de la solicitud también se aplican a la realización mencionada anteriormente.

15 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y que además comprende uno o más elementos de aleación superpuros, en el que dicho magnesio superpuro tiene una pureza no inferior al 99,998 % (p/p) y en el que el magnesio superpuro contiene una impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre en una cantidad igual o inferior al 0,0002 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p), de cada una de dichas impurezas.

20 Según una realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y que además comprende uno o más elementos de aleación superpuros, en el que dicho magnesio superpuro tiene una pureza no inferior al 99,998 % (p/p) y en el que el magnesio superpuro contiene una impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre en una cantidad igual o inferior al 0,0002 % (p/p), preferentemente entre el 0,0002 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,0002 % y el 0,000002 % (p/p), de cada una de dichas impurezas.

25 Todos y cada uno de los elementos de aleación superpuros que forman las aleaciones mencionadas anteriormente tienen una pureza no inferior al 99,99 % (p/p) y contienen una impureza del grupo de hierro, cobalto, níquel y cobre en una cantidad no superior al 0,00025 % (p/p), preferentemente entre el 0,00025 % y el 0 % (p/p), más preferentemente entre el 0,00025 % y el 0,00002 % (p/p) de cada una de dichas impurezas.

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable médico, formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro, que además comprende uno o más elementos de aleación superpuros, en el que

30 - el magnesio superpuro tiene una pureza no inferior al 99,998 % (p/p) y contiene un nivel de impurezas de hierro, cobalto, níquel y cobre, en cada caso igual o inferior al 0,0002 % (p/p) de cada una de dichas impurezas;

- uno o más elementos de aleación superpuros tienen cada uno una pureza no inferior al 99,99 % (p/p) y contienen cada uno impurezas de hierro, cobalto, níquel y cobre a un nivel no superior al 0,00025 % (p/p) de cada una de dichas impurezas.

35 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros, en el que el uno o más elementos de aleación superpuros se elige de indio, escandio, itrio, galio y uno o más elementos de tierras raras (TR).

40 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y escandio superpuro, en el que el contenido de escandio superpuro en la aleación es del 0,1 al 15 % (p/p).

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro e itrio superpuro, en el que el contenido de itrio superpuro en la aleación es del 0,1 al 5 % (p/p).

45 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro e indio superpuro, en el que el contenido de indio superpuro en la aleación es del 0,1 al 5 % (p/p).

50 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y galio superpuro, en el que el contenido de galio superpuro en la aleación es del 0,1 al 5 % (p/p).

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y galio superpuro e indio superpuro, en el que el contenido de galio superpuro e indio superpuro combinado en la aleación es del 0,1 al 5 % (p/p).

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado a partir de un material de construcción que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de tierras raras (TR) superpuros, en el que el contenido de elementos de tierras raras (TR) superpuros en la aleación es del 0,1 al 5 % (p/p).

- 5 Según otra realización, la invención proporciona el cuerpo de endoprótesis biodegradable tal como se ha descrito anteriormente, en el que el material de construcción tiene un tamaño de grano inferior a 5 micrómetros.

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable médico formado al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

- 10 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es una endoprótesis vascular médica. Otra realización de la invención es una endoprótesis vascular médica formada al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

- 15 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis vascular médica es una plataforma para endoprótesis vascular médica con elución de fármacos. Otra realización de la invención es una endoprótesis vascular médica con elución de fármacos formada al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es una grapa médica. Otra realización de la invención es una grapa médica formada al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

- 20 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es un perno médico. Otra realización de la invención es un perno médico formado al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

- 25 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es una placa médica. Otra realización de la invención es una placa médica formada al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es una bobina médica. Otra realización de la invención es una bobina médica formada al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

- 30 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es un marcador de rayos X médico. Otra realización de la invención es un marcador de rayos X médico formado al menos parcialmente a partir del material de construcción tal como se define en el presente documento.

- 35 Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es un catéter médico. Otra realización de la invención es un catéter médico formado al menos parcialmente a partir del material de construcción de la invención. Otra realización de la invención es un catéter médico formado a partir de, o que comprende, el material de construcción de la invención.

Según otra realización, la invención proporciona un cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que la denominada endoprótesis es un tornillo médico, una malla tubular médica, un alambre médico o una espiral médica. Otra realización de la invención es un tornillo médico, una malla tubular médica, un alambre médico o una espiral médica, formados al menos parcialmente a partir del material de construcción de la invención.

- 40 Según otra realización, la invención proporciona un uso de un material de construcción tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un cuerpo de endoprótesis tal como se define en el presente documento.

- 45 Según otra realización, la invención proporciona el cuerpo de endoprótesis biodegradable, en el que el denominado material de construcción superpuro es, al menos, una parte de un cuerpo de endoprótesis biocorrosible. Otra realización de la invención es un cuerpo de endoprótesis biodegradable formado al menos parcialmente a partir del material de construcción superpuro de la invención.

El cuerpo de endoprótesis descrito está formado al menos parcialmente a partir del material de construcción, según una realización, puede estar formado en su mayor parte, esencialmente o en su totalidad a partir del mismo.

Otra realización de la invención es un uso de un material de construcción tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un cuerpo de endoprótesis tal como se define en el presente documento.

- 50 Otra realización de la invención es un material de construcción tal como se define en el presente documento, es decir, que comprende magnesio superpuro, o que comprende una aleación de magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Con los datos disponibles, los investigadores han distinguido tres calidades de magnesio: de pureza baja (LP) (~99,9 % de Mg), comercialmente puro (CP) (~99,95 % de Mg) y de alta pureza (HP) (~99,98 % de Mg). El contenido de hierro, cobre y níquel está restringido por los límites siguientes (Tabla 1):

Table 1. Concentraciones terminales de hierro, cobre, cobalto y níquel para diferentes calidades de magnesio.

Calidad de Mg	Pureza total del Mg, % en peso	Contenido, % en peso			
		Fe	Co	Cu	Ni
LP (pureza baja)	~ 99,9	0,028	-	0,001	0,002
CP (comercialmente puro o puro)	~ 99,95	0,020	-	0,002	0,002
HP (pureza alta)	~ 99,98	0,004	-	0,002	0,0009
SP (superpuro, usado en la invención)	> 99,998	< 0,0002	< 0,00002	< 0,0002	< 0,0002

10 Los inventores han llevado a cabo una purificación de magnesio hasta una pureza del 99,998 % y superior (solo se tienen en cuenta impurezas metálicas) mediante una destilación doble (triple) a vacío ultraalto. Dicho procesamiento de magnesio comercialmente puro ha dado como resultado concentraciones reducidas de impurezas adversas para la resistencia a la corrosión (hierro, níquel y cobre) a un nivel igual o inferior al 0,0002 % en peso e inferior para cada impureza especificada. El contenido de cobalto se redujo a un nivel inferior al 0,00002 % p/p.

15 El contenido especificado de hierro, níquel y cobre ha dado como resultado una mejora esencial de resistencia a la corrosión de magnesio superpuro (SP) en comparación con magnesio CP y HP. Las velocidades de corrosión medidas de los grados designados de magnesio (ensayo de inmersión, solución acuosa al 0,9 % de NaCl, el procedimiento de medición de pérdida de peso) fueron: Mg CP - 50 mg/cm²/día, Mg HP - 2 mg/cm²/día, Mg SP (usado en la invención) – menos de 0,01 mg/cm²/día.

20 La purificación posterior de magnesio hasta un contenido de hierro, cobalto, níquel y cobre por debajo del nivel de aproximadamente el 0,00002 % (p/p) da como resultado una reducción adicional de la velocidad de corrosión y el nivel obtenido (inferior a 0,005 mg/cm²/día) para dicho material es inferior al que es necesario para fines prácticos. Además, cuando los niveles impurezas no deseadas son del 0,0002 % (p/p) e inferior, cambian intensamente no solo la velocidad de corrosión y el grado de homogeneidad de la corrosión, sino que incluso se cambia la composición del producto de corrosión de los materiales de magnesio explorados: en vez de productos de disociación (hidróxidos, cloruros) en flóculos habituales, observamos una capa firme en su superficie. Esta capa es protectora y reduce adicionalmente la velocidad de corrosión. El análisis de difracción con rayos X ha mostrado la presencia en esta capa del nuevo compuesto, que no se observaba en estudios anteriores de corrosión de materiales de magnesio. Este nuevo compuesto tiene una estructura cristalina cúbica que tiene los parámetros **a** = 5,864 Å, **b** = 2,353 Å, **c** = 4,206 Å. Las concentraciones preferentes de hierro, cobalto y cobre para magnesio y sus aleaciones pueden encontrarse en el nivel de aproximadamente el 0,0002 al 0,000002 % (p/p) cada uno en peso. Esto asegurará una velocidad de corrosión óptica de endoprótesis biodegradables y la uniformidad necesaria del proceso de corrosión. Simultáneamente, la uniformidad de corrosión puede ser un parámetro relevante también, debido a que incluso a un nivel de velocidad de corrosión comúnmente bajo, se produce una sobrecorrosión (debida a la corrosión localizada) de algunos pilares, por ejemplo, dando como resultado una pérdida de integridad de la endoprótesis vascular y de la posibilidad de proporcionar una función de andamiaje.

35 Para mantener un contenido bajo de impurezas no deseadas en la aleación que comprende magnesio superpuro descrita en el presente documento, los inventores han usado para el material de aleación componentes de aleación que también eran superpuros (99,99 % p/p o con una pureza superior). Han preparado necesariamente elementos de aleación que contienen en cada uno de los mismos no más del 0,00025 % de cada impureza del grupo: hierro, cobalto, níquel y cobre.

40 A pesar el hecho de que todos los elementos de aleación usados por los inventores son más nobles con respecto al magnesio (en potencial de hidrógeno) y, por lo tanto, se esperaría un aumento de la velocidad de corrosión de la aleación formada, los inventores han hallado que, el contrario de lo esperado, no ha ocurrido un aumento apreciable de la velocidad de corrosión de una aleación como se describe en el presente documento: la velocidad de corrosión fue aproximadamente de 0,020 mg/cm²/día.

45 La influencia de elementos de aleación en las propiedades mecánicas y de corrosión de aleaciones de magnesio está bien estudiada para sistemas binarios, pero en aleaciones de varios componentes su influencia mutua y agregada puede tornarse compleja e impredecible. Por lo tanto, la elección de los elementos de aleación básicos y sus interrelaciones en una aleación son el factor controlador de sus propiedades futuras.

Los inventores, cuando se consideran los elementos de aleación, discriminan el grupo de elementos de tierras raras (TR) - elementos con números atómicos del 57 hasta el 71 en la Tabla periódica – del itrio y del escandio. Aunque el itrio y el escandio tienen una estructura de capa electrónica externa que es idéntica a la de TR, y una similitud con algunas de las propiedades químicas de los TR, se esperaba que difirieran de los TR en composiciones de aleación, según la norma ASTM, debido a su diferencia en la influencia en las propiedades de las aleaciones.

Los elementos de aleación básicos para las aleaciones basadas en magnesio usadas en el cuerpo de endoprótesis de la invención, es decir, indio, galio, escandio, itrio y TR, proporcionan aleaciones con características favorables (por ejemplo, plasticidad) y no cambian ya esencialmente otras características (por ejemplo, resistencia a la corrosión). Las aleaciones de la invención contienen elementos de aleación en cantidades mucho menores a su solubilidad en magnesio. También es deseable no tener en una composición de aleación los elementos que tienen una influencia negativa sobre el cuerpo de un organismo vivo. Este requerimiento se cumple con la pureza general alta de las aleaciones ofrecidas.

Ejemplo 2

Un lingote de magnesio superpuro (99,999 % de magnesio, siendo el contenido de hierro, cobre y níquel de aproximadamente del 0,00016 % en peso, de cada uno; el contenido de cobalto era inferior al 0,00001 % p/p) se extruyó desde un diámetro de 50 mm a un diámetro de 30 a la temperatura de 290 °C. Después, el producto semiacabado obtenido se sometió a deformación mediante extrusión angular en canales iguales a la temperatura de 270-240 °C, número de ciclos de extrusión: 6, con recocido intermedio a la temperatura de 280 °C en 2 - 3 ciclos. Las muestras se cortaron del extrudado obtenido para el ensayo de tracción a temperatura ambiente y se analizaron para determinar la corrosión (en solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %).

Resultados del ensayo 2

Propiedades mecánicas (después de recocido a la temperatura de 150 °C en un periodo de una hora): YS=142 MPa, UTS=165 MPa, alargamiento=28 %.

La velocidad de corrosión (calculada a partir de la pérdida de peso de especímenes y mediante definición cuantitativa del magnesio, que ha pasado a la solución, en los intervalos de tiempo fijados): 0,008 mg/cm²/día.

Los resultados de los ensayos muestran que este material de la invención tiene las mejores propiedades contra la corrosión conocidas en comparación con las aleaciones de magnesio industriales ampliamente extendidas.

Ejemplo 3

Una aleación contenía esencialmente magnesio con pureza de 99,998 % con adición (% en peso) del 8 % de escandio y del 2,7 % de itrio. Los contenidos de hierro, níquel y cobre en la aleación no excedían el 0,00024 % en cada caso, y los contenidos de elementos secundarios e impurezas no excedían el 0,0002 %. Esta aleación se preparó mediante un modo de fusión directa de magnesio con la aleación maestra preparada preliminarmente con los elementos especificados en un horno de inducción de alta frecuencia que tienen una atmósfera de argón de alta pureza y en un crisol de grafito de alta pureza.

Para la disolución completa de componentes de aleación, la aleación se mantuvo en el crisol a la temperatura de 770 °C durante un periodo de 30 minutos y después se vertió en un molde de acero enfriado con un embadurnado especial mediante el procedimiento de colada de fondo.

El lingote obtenido se extruyó desde un diámetro de 50 mm a un diámetro de 30 a la temperatura de 360 °C. Después, el producto semiacabado obtenido se sometió a deformación mediante extrusión angular en canales iguales a la temperatura de 350-320 °C, número de ciclos de extrusión: 8, con recocido intermedio a la temperatura de 360 °C en 2 - 3 ciclos (para lograr una microdureza H μ de 90 kg/mm²).

Las muestras se cortaron del extrudado obtenido para el ensayo de tracción a temperatura ambiente y se analizaron para determinar la corrosión (en solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %).

Resultados del ensayo 3

Propiedades mecánicas (después de recocido a la temperatura de 460 °C en un periodo de una hora): YS=150 MPa, UTS=175 MPa, alargamiento=23 %.

La velocidad de corrosión (calculada como en el ejemplo 1): 0,022 mg/cm²/día.

Los resultados de los ensayos muestran que esta aleación tiene la combinación óptima de propiedades mecánicas y contra la corrosión en comparación con las aleaciones de magnesio industriales ampliamente extendidas.

Ejemplo 4

Una aleación que contenía esencialmente magnesio con pureza de 99,998 % con adición (% en peso) del 3 % de escandio, del 4 % de itrio y del 2 % de indio. Los contenidos de hierro, níquel y cobre en la aleación no excedían el 0,00022 % en cada caso, y los contenidos de elementos secundarios e impurezas no excedían el 0,0002 %.

Se preparó un lingote como en el ejemplo 2.

- 5 El lingote obtenido se extruyó desde un diámetro de 50 mm a un diámetro de 30 a la temperatura de 370 °C. Después, el producto semiacabado obtenido se sometió a deformación mediante extrusión angular en canales iguales a la temperatura de 350-330°C, el número de ciclos de extrusión fue 8, con recocido intermedio a la temperatura de 360 °C en 2 - 3 ciclos (para lograr una microdureza H μ de 95 kg/mm²).

- 10 Las muestras se cortaron del extrudado obtenido para el ensayo de tracción a temperatura ambiente y los ensayos para determinar la corrosión.

Resultados del ensayo 4

Propiedades mecánicas (después de recocido a la temperatura de 460 °C en un periodo de una hora): YS=165 MPa, UTS=195 MPa, alargamiento=25 %.

La tasa de corrosión (calculada como en el ejemplo 1): 0,02 mg/cm²/día.

- 15 Los resultados de los ensayos muestran que esta aleación tiene la combinación óptima de propiedades mecánicas y contra la corrosión en comparación con las aleaciones de magnesio industriales ampliamente extendidas.

Referencias

- [1] Bolz, Armin, Popp, Thomas. Implantable, bioresorbable vessel wall support, in particular coronary stent. Patente de Estados Unidos N° 6287332, fecha de publicación: 09/11/2001
- 20 [2] Peuster M, Fink C, Wohlsein P, Bruegmann M, Gunther A, Kaese V y col. Degradation of tungsten coils implanted into the subclavian artery of New Zealand white rabbits is not associated with local or systemic toxicity. *Biomaterials* 2003;24:393-399.
- [3] M. Peuster, P. Wohlsein, M. Brüggmann, M. Ehlerding, K. Seidler, C. Fink, H. Brauer, A. Fischer, G. Hausdorf. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits. *Heart* 2001; 86: páginas 563-569.
- 25 [4] Waksman R, Pakala R, Baffour R, Seabron R, Hellinga D, Fermin O. Short-term effects of biocorrosible iron stents in porcine coronary arteries. *J Interv Cardiol* 2008;21:15-20.
- [5] B. Heublein, G. Hausdorf. Metallic implant which is degradable in vivo. Documento US 2002 0 004 060 A1, 10 de enero de 2002,
- 30 [6] N. Adden, A Borck. Stent having a coating. Documento US 2009 0 076 596, 19 de marzo de 2009.
- [7] H. Mueller, J. Loeffler, P. Uggowitz. Implant with a base body of a biocorrosible iron alloy. Solicitud de patente publicada con el número US 2009/0198320 A1, 6 de agosto de 2009.
- [8] H. Hermawan, D. Dube, D. Mantovani. Development of degradable Fe-35Mn Alloy for biomedical application. *Adv Mater Res* 2007; 15-17: páginas 107-112.
- 35 [9] Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med* 2003;24:27-37.
- [10] H. Zreiqat, C.R. Howlett, A. Zannettion, P. Evans, G. Schulze-Tanzil y C. Knabe, J. Biomed. Mater. Res. 62 (2002), página 175.
- [11] ISO-3116. Magnesium and magnesium alloys - wrought magnesium alloys. Organización Internacional de Normalización; 2007.
- 40 [12] BS EN 1753. Magnesium and magnesium alloys. Magnesium alloy ingots and castings. 1997.
- [13] ASTM-B275. Standard practice for codification of certain nonferrous metals and alloys, cast and wrought. Libro anula de normas ASTM, *Annual book of ASTM standards*. Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos: Sociedad Estadounidense para Pruebas y Materiales, *American Society for Testing and Materials*; 2005.
- 45 [14] Y. Popowski, I. Papiro, A. Pikalov, S. Svitsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloy with improved combination of mechanical and corrosion characteristics. Documento EP 1 835 042 A1 Fecha de publicación: 19-09-2007
- [15] B. Heublein, R. Rohde, V. Kaese, M. Niemeyer, W. Hartung, A. Haverich. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart* 2003;89: páginas 651-656.

- [16] Pietak A, Mahoney P, Dias GJ, Staiger MP. Bone-like matrix formation on magnesium and magnesium alloys. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19(1): páginas 407-415.
- 5 [17] Muller WD, Nascimento ML, Zeddies M, Corsico M, Gassa LM, Lorenzo de Mele MAF. Magnesium and its alloys as degradable biomaterials corrosion studies using potentiodynamic and EIS electrochemical techniques. *Mater Res* 2007;10: páginas 5-10.
- [18] Witte F, Kaese V, Switzer H, Meyer-Lindenberg A, Wirth CJ, Windhag H. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials* 2005;26: páginas 3557-3563.
- [19] Liu CL, Xin YC, Tang GY, Chu PK. Influence of heat treatment on degradation behavior of biodegradable die cast AZ63 magnesium alloy in simulated body fluid. *Mater Sci Eng A* 2007;456: páginas. 350-357.
- 10 [20] Kannan MB, Raman RKS. In vitro degradation and mechanical integrity of calcium-containing magnesium alloys in modified-simulated body fluid. *Biomaterials* 2008;29:páginas 2306-2314.
- [21] Witte F, Fischer J, Nellesen J, Crostack H, Kaese V, Pischd A y col. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials* 2006;27:páginas 1013-1018.
- [22] Endoprosthesis. H. Claus; G. Bodo; H. Mueller; B. Heublein. Documento US 2004 098108, 20 de mayo de 2004
- 15 [23] Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M y col. Drugeluting bioabsorbable magnesium alloys. *J Interv Cardiol* 2004;17(6):391-5.
- [24] Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, Weyand M. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:590-4.
- 20 [25] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellinga D, Seabron R y col. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:607-17.
- [26] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J y col. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* (2007), 369(9576):1869-1875.
- [27] R. Waksman. Biodegradable stents: They do their job and disappear. *Journal of Invasive Cardiology* 2006; 18(2): 70-74
- 25 [28] R. Waksman. Promise and Challenges of Bioabsorbable Stents. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 70:407-414 (2007)
- [29] Biodegradable stents could be the ideal stent. *Healthcare Tech Guide, Coronary Stents Portal*, Author: Chris Kaiser, domingo, 08, marzo, 2009.
- 30 [30] Xu L, Yu G, Zhang E, Pan F, Yang K. In vivo corrosion behavior of Mg-Mn-Zn alloy for bone implant application. *J Biomed Mater Res* 2007;83A(3):703-11.
- [31] Li Z, Gu X, Lou S, Zheng Y. The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials* 2008;29:1329-44.
- 35 [32] T. Hassel, Fr.-W. Bach, A. Golovko, C. Krause, Investigation of the mechanical properties and the corrosion behaviour of low alloyed magnesium-calcium alloys for use as absorbable biomaterial in the implant technique, in: M.O. Pekguleryuz, L.W.F., Mackenzie (Eds.), *Magnesium Technology in the Global Age, 45^a Conferencia anual de metalúrgicos del ICM, 45th Annual Conference of Metallurgists of CIM*, Montreal, Quebec, Canadá 2006, páginas 359-370.
- [33] I. Papirov, A. Pikalov, S. Svitsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloys. Documento EP 2 000 551, Fecha de publicación: 12 de diciembre de 2008
- 40 [34] A. Meyer-Lindenberg, Andrea y col. Medical implant for the human or animal body. Patente de Estados Unidos N° 2004 0241036 A1, 2 de diciembre de 2004.
- [35] O.V.Chernyi, N.F.Andrievskaya, V.O.Ilicheva, G.E.Storozhilov, P.J.Lee, A.A.Squitieri. The Microstructure and Critical Current Density of Nb-48wt.%Ti Superconductor with Very High Alpha-Ti Precipitate Volume and Very High Critical Current *Advances in Cryogenic Engineering*, 2002, vol. 48B, páginas 883-890.
- 45 [36] V.E. Ivanov, I.I. Papirov y col. Pure and high-pure metals. *M. Metallurgija*, 1965, página 152, (en ruso).
- [37] Raymond K.F. Lam. Vacuum distillation apparatus for producing ultra high purity material, Patente de Estados Unidos N° 5 698 158, Fecha de publicación: 16 de diciembre de 1997.

[38] A.I. Boriskin, Y.S.Bruchanov y col. Mass-spectrometers with double focusing and a laser source of ions. Science Devices. 1981, N° 24, páginas 28-30 (en ruso).

[39] A.M. Lipnitsky, I.V. Morozov. Technology of nonferrous castings. L: Mashgiz ,1986 (en ruso). Página 224.

5 [40] Y. Popowski, I. Papirov, A. Pikalov, S. Sivtsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloy with improved combination of mechanical and corrosion characteristics. Documento EP 1 835 043 A1. Fecha de publicación: 19-09-2007.

REIVINDICACIONES

- 1.** Cuerpo de endoprótesis biodegradable médico, formado al menos parcialmente a partir de un material de construcción de una aleación que comprende magnesio superpuro y uno o más elementos de aleación superpuros, en el que
- 5 - el magnesio superpuro tiene una pureza no inferior al 99,998 % (p/p) y contiene un nivel de impurezas de hierro, cobalto, níquel y cobre, cada uno igual o inferior al 0,0002 % (p/p) de cada una de dichas impurezas;
- uno o más elementos de aleación superpuros que tiene cada uno una pureza no inferior al 99,99 % (p/p) y contiene cada uno impurezas de hierro, cobalto, níquel y cobre a un nivel no superior al 0,00025 % (p/p) de cada una de dichas impurezas, en el que el uno o más elementos de aleación superpuros se elige de escandio, itrio, indio, galio o uno o más de los elementos de tierras raras (TR).
- 10 **2.** El cuerpo de endoprótesis según la reivindicación 1, en el que el contenido de escandio superpuro en la aleación se encuentra entre el 0,1 y el 15 % (p/p).
- 3.** El cuerpo de endoprótesis según la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido de itrio superpuro en la aleación se encuentra entre el 0,1 y el 5 % (p/p).
- 15 **4.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el contenido de indio superpuro en la aleación se encuentra entre el 0,1 y el 5 % (p/p).
- 5.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el contenido de galio superpuro en la aleación se encuentra entre el 0,1 y el 5 % (p/p).
- 6.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el contenido de una o más TR superpuras en la aleación se encuentra entre el 0,1 y el 5% (p/p).
- 20 **7.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material de construcción tiene un tamaño de grano inferior a 5 micrómetros.
- 8.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es una endoprótesis vascular médica.
- 25 **9.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es una endoprótesis vascular médica con elución de fármacos.
- 10.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es una grapa médica.
- 11.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es un perno médico.
- 12.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es una placa médica.
- 30 **13.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es una bobina médica.
- 14.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es un marcador de rayos X.
- 15.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es un catéter médico.
- 16.** El cuerpo de endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es un tornillo médico, una malla tubular médica, un alambre médico o una espiral médica.
- 35 **17.** Uso de un material de construcción tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un cuerpo de endoprótesis tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16.
- 18.** Un material de construcción que comprende magnesio superpuro tal como se ha definido en la reivindicación 1 y uno o más elementos de aleación superpuros tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 40 **19.** Un procedimiento de fabricación de un material de construcción para un cuerpo de endoprótesis biodegradable médico que comprende la etapa de combinar magnesio superpuro tal como se ha definido en la reivindicación 1 y uno o más elementos de aleación superpuros tal como se han definido en la reivindicación 1 para formar una aleación.
- 20.** Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el uno o más elementos de aleación superpuros se combinan en la aleación en la cantidad definida en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.