

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 275**

51 Int. Cl.:

A61L 27/04 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 31/02 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
C22C 18/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2016 PCT/EP2016/051720**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120338**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2016 E 16702899 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3250247**

54 Título: **Aleación biodegradable, así como su producción y empleo, en especial para la producción de stents y otros implantes**

30 Prioridad:

28.01.2015 DE 102015101264

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2019

73 Titular/es:

**LIMEDION GMBH (100.0%)
Am Schäferstock 2-4
68163 Mannheim, DE**

72 Inventor/es:

**KOVACS, ADALBERT y
SCHIESTEL, STEFANIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 699 275 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

Aleación biodegradable, así como su producción y empleo, en especial para la producción de stents y otros implantes

5 La presente invención se refiere a una aleación biodegradable, así como a su producción y empleo, en especial para la producción de stents y otros implantes. Por lo demás, la invención se refiere a implantes, preferentemente stents o implantes óseos, que presentan la aleación biodegradable según la invención.

10 Desde hace más de tres décadas se emplean stents metálicos de CoCr, acero refinado o nitinol (una aleación de níquel con memoria de forma) para el tratamiento de vasos sanguíneos estrechados (estenosis). Por regla general, debido a su elevada estabilidad a la corrosión, estos implantes permanecen en el cuerpo durante una vida. No obstante, debido al proceso de curación, la acción de apoyo de las endoprótesis ya no es necesaria tras un determinado tiempo (1-2 años), debido a lo cual se ofrece el empleo de implantes biodegradables (bioreabsorbibles) que evitan los inconvenientes del implante de por vida disolviéndose en el cuerpo una vez cumplida su función.

15 Son estado de la técnica en stents bioreabsorbibles, entre otros, stents de materiales poliméricos, en especial de ácido poliláctico (PLA), y en especial de ácido poli-L-láctico (PLLA). Tales stents son conocidos, a modo de ejemplo, por los documentos WO 2009/155206 A2 y US 2013/0338762 A1. No obstante, los materiales poliméricos, y en especial el ácido poliláctico, entre otras cosas, pueden mostrar inconvenientes en la estabilidad mecánica.

20 Son igualmente conocidos stents bioreabsorbibles constituidos por aleaciones a base de magnesio, a modo de ejemplo por el documento EP 1 886 651 A1. Son asimismo conocidos stents que están fabricados a partir de la aleación de magnesio WE43. Esta aleación se describe, entre otros, en el documento WO 2010/038016 A1. No obstante, debido a una velocidad de disolución demasiado elevada (a modo de ejemplo ya después de 6 meses), a propiedades mecánicas insatisfactorias y también a una liberación de hidrógeno no deseada durante la disolución, las aleaciones a base de Mg resultan desfavorables.

25 En este caso, un posible desprendimiento de hidrógeno crítico y/o una acumulación de hidrógeno en implantes introducidos en un cuerpo vivo se describe en el documento EP 2 014 317 A2 por medio de implantes con una capa que contiene magnesio.

30 Las deficiencias de stents conocidos y materiales empleados a tal efecto conducen a que éstos se revistan con medicamentos de manera generalizada. Un inconveniente de tales productos puede consistir en que éstos liberen medicamentos antiproliferativos, como everolimus o paclitaxel, que hacen absolutamente necesaria una terapia complementaria con ASS y clopidogrel de dos meses. Los medicamentos de revestimiento de stents apropiados son citotóxicos, y se emplean también en la terapia del cáncer o en la inhibición del rechazo de implantes.

Los documentos CN-A-104212998 (XP002756113) y CN-A-104195369 (XP002756120/XP002756121) describen aleaciones de cinc apropiadas para implantes médicos, que contienen magnesio ternario biodegradable, o bien calcio, que contienen, entre otros, plata como microelemento.

La presente invención tomaba como base la tarea de evitar al menos uno de los anteriores problemas.

35 Por lo demás, la presente invención tomaba como base la tarea de indicar una aleación biodegradable mejorada y un procedimiento para su producción.

Además, la invención tomaba como base la tarea de indicar una aleación biodegradable con propiedades mejoradas en el empleo de stents u otros implantes.

40 Finalmente, la invención toma como base la tarea de ofrecer una contribución a un abastecimiento mejorado de stents y/u otros implantes.

La invención se define mediante las reivindicaciones. Una aleación biodegradable con las características de la reivindicación 1 ofrece una contribución a la solución de al menos una de las citadas tareas.

De las reivindicaciones subordinadas a tal efecto resultan acondicionamientos y perfeccionamientos ventajosos de la aleación biodegradable según la invención.

45 Además, un empleo de la aleación según la invención conforme a las características de la reivindicación 6, así como un implante que presenta una aleación según la invención conforme a la reivindicación 7, ofrecen una contribución a la solución de al menos uno de los problemas citados anteriormente.

Finalmente, un procedimiento para la producción de una aleación biodegradable según la reivindicación 9 ofrece una contribución a la solución de al menos uno de los problemas citados anteriormente.

De las reivindicaciones subordinadas a tal efecto en cada caso resultan acondicionamientos y perfeccionamientos ventajosos de los aspectos adicionales de la invención citados anteriormente.

- 5 En el ámbito de la presente invención se propone primero una aleación biodegradable con las características de la reivindicación 1.

Después se propone una aleación biodegradable con una proporción de cinc elevada, estando constituida la aleación según la invención por cinc y plata, y presentando (en % en masa) un 90,0-99,95 % de cinc y un 0,05-10 % de plata. La aleación según la invención es apropiada en especial como material o como material de revestimiento para implantes, preferentemente para stents.

En primer lugar, el cinc se considera biocompatible, y se debe alimentar al cuerpo humano como oligoelemento. Éste presenta acción antiproliferativa y, por consiguiente, reduce el crecimiento de células musculares excedentes, que conduce a la hiperplasia de la íntima y, de este modo, a una nuevo estrechamiento del vaso sanguíneo (restenosis).

- 15 Además de la acción antiproliferativa, el cinc muestra también propiedades antitrombóticas y antibacterianas, con lo cual no se considera necesario dotar a los implantes/stents basados en cinc de un revestimiento de medicamento en el caso general.

Las propiedades mecánicas de la aleación de cinc según la invención se consideran ventajosas en comparación con materiales de stent conocidos, a modo de ejemplo en comparación con PLLA, o también con aleaciones de magnesio conocidas.

Por otro lado, los implantes (stents) constituidos por la aleación de cinc según la invención muestran también mejores propiedades mecánicas que los implantes constituidos por cinc puro.

- 25 Por lo demás, la aleación biodegradable según la invención no muestra un desprendimiento de hidrógeno mencionable en la disolución en el cuerpo, como se describe, a modo de ejemplo, en el documento EP 2 014 317 A2.

La cinética de disolución de la aleación según la invención in vivo se sitúa claramente por debajo de la de aleaciones de Mg, a modo de ejemplo, y se puede poner a disposición habitualmente los 1 – 2 años, deseados generalmente, hasta la disolución del implante.

- 30 Además ha resultado que las aleaciones según la invención, debido a su densidad elevada ($7,1-7,2 \text{ g/cm}^3$) en comparación con Mg ($1,74 \text{ g/cm}^3$) y PLLA ($1,2-1,4 \text{ g/cm}^3$) son muy bien visibles en rayos X. La visibilidad en rayos X es enormemente importante para el médico responsable en la colocación del stent en el punto del vaso estrechado. En el caso de Mg y PLLA, ésta visibilidad se debe conseguir mediante aplicación de un material denso radiopaco en el stent (Au, Pt o Ta), por ejemplo como plaqueta delgada, prensada, lo que puede conducir eventualmente a problemas en la disolución del stent, ya que la plaqueta puede llegar entonces al torrente sanguíneo.

- 35 Con las características de la reivindicación 6 se propone el empleo de una aleación biodegradable según la invención para la producción o el revestimiento de un implante, en especial de un stent o de un implante óseo.

En este caso es especialmente preferente el empleo de una aleación según la invención para la producción de un stent. En este caso, el stent se produce completamente a partir de la aleación según la invención.

- 40 Con las características de la reivindicación 7 se propone además un implante que es producido a partir de una aleación biodegradable según la invención, o está revestido con tal aleación.

El implante propuesto preferentemente según la invención presenta un stent, que se puede producir parcial o completamente, y de modo preferente completamente a partir de la aleación biodegradable según la invención. De modo alternativo, pero igualmente preferente, el implante según la invención puede presentar un implante óseo.

- 45 Con las características de la reivindicación 9 se propone finalmente un procedimiento para la producción de la aleación biodegradable según la invención. Éste comprende los pasos:

- (a) fusión de los componentes de aleación bajo gas de protección
- (b) vibración del molde de colada durante el endurecimiento de la fusión

- (c) calentamiento de la aleación y mantenimiento de la temperatura para tiempos definidos
- (d) enfriamiento brusco de la aleación
- (e) maduración de la aleación a temperaturas definidas
- (f) conformación mecánica.

5 En este caso, con los pasos (a) y (b) se obtiene una solidificación de cristales mixtos, así como una solidificación de límites de grano.

A continuación se discuten ulteriormente los aspectos según la invención, para lo cual se hace referencia parcialmente a ejemplos de realización no limitantes, así como a acondicionamientos y perfeccionamientos ventajosos de la invención. En este caso, los acondicionamientos y perfeccionamientos ventajosos discutidos a continuación se pueden realizar por separado o también, opcionalmente, en cualquier combinación.

En el siguiente párrafo se encuentra además una recopilación de ejemplos de realización complementarios, o bien adicionales, no limitantes, concretos preferentes de la aleación según la invención. Se remite expresamente a esta recopilación.

En el ámbito del presente procedimiento, respecto a un aumento adicional de la estabilidad mecánica de la aleación se propone un endurecimiento de la aleación en el ámbito de los pasos adicionales (c) a (e):

- (c) calentamiento de la aleación y mantenimiento de la temperatura durante tiempos definidos
- (d) enfriamiento brusco de la aleación
- (e) maduración de la aleación a temperaturas definidas

A éstos sigue un paso ulterior con una deformación, preferentemente una deformación en caliente:

(f) conformación mecánica

En este caso, una forma preferente de realización del procedimiento según la invención conforme al acondicionamiento ventajoso conforme a los anteriores pasos (a) a (f) presenta los pasos (a1) a (f1) concretados indicados a continuación, en especial en el citado orden, considerándose ventajosa también la realización de uno o de una selección de los pasos (a1) a (f1) dentro de un procedimiento de producción según el paso (a) a (f):

(a1) fusión de los componentes de aleación bajo empleo de un gas de protección, preferentemente argón, y preferentemente bajo empleo de una ligera sobrepresión, en especial de 1,1-1,3 bar

(b1) vibración del molde de colada durante la solidificación de la fusión; de este modo se puede obtener una distribución homogénea de los componentes de aleación, así como una reducción del tamaño de grano (afinado de grano)

(c1) calentamiento de la aleación en una atmósfera de argón a 100°C-300°C y un tiempo de permanencia de 0,1 a 10 horas

(d1) enfriamiento brusco de la aleación en un medio refrigerante líquido, por ejemplo agua, preferentemente a temperatura ambiente

(e1) maduración de la aleación en una atmósfera de gas de protección, preferentemente argón, preferentemente a 50°C hasta 150°C, en especial durante 0,1 a 1 hora

(f1) deformación en caliente, preferentemente a 300°C hasta 400°C, preferentemente mediante laminación, extrusión o reducción de sección por rotación.

En un perfeccionamiento ventajoso del procedimiento, entre el paso (a) y el paso (b), o bien entre el paso (a1) y el paso (b1), está prevista la adición de un agente de purificación de cinc como aditivo. Tal aditivo puede contribuir a la purificación de la fusión de cinc. Éste actúa mediante disolución de los óxidos metálicos contenidos en la fusión de cinc a través de reducción. Por lo demás, se puede aumentar la humectabilidad de cinc fundido y la estabilidad a la corrosión. Se puede adquirir un agente de purificación de cinc apropiado a tal efecto, a modo de ejemplo, a través de la firma Dipl.-Ing. Herwig GmbH, 58093 Hagen, DE, bajo la denominación de producto Hega Power®.

ES 2 699 275 T3

A continuación se discuten ya otros aspectos de la aleación propuesta. Según la invención está prevista en primer lugar una aleación biodegradable, estando constituida la aleación por (en % en masa / % en ma.): cinc (Zn): 90,0 - 99,95 %; plata: 0,05 - 10,0%.

5 En un primer perfeccionamiento ventajoso, la aleación biodegradable está constituida por: cinc (Zn): 90,0 - 99,5 %; plata: 0,5 - 10,0 %.

Además, la aleación biodegradable está constituida preferentemente por: cinc (Zn): 90,0 - 99,0 %; plata: 1,0 - 10,0 %; y está constituida en especial por: cinc (Zn): 91,0 - 99,0 %; plata: 1,0 - 9,0%.

10 En un siguiente perfeccionamiento preferente, la aleación biodegradable está constituida por cinc y plata (Ag), en especial con un contenido en plata de un 0,1 - 6,0 % en ma., y especialmente con un contenido en plata de un 0,9 - 4,0 % en ma. En este caso es especialmente preferente un contenido en plata de un 0,1 % en ma.

Una forma preferente de realización de la aleación según la invención está constituida por cinc y plata, con un contenido en plata de un 0,1 - 6,0 % en ma., preferentemente un 0,9 - 4,0 % en ma., de modo especialmente preferente un 1,0 % en ma.

15 Ha resultado especialmente ventajoso un acondicionamiento de la aleación biodegradable, en especial de una aleación de las anteriores formas de realización, que presente una o varias de las siguientes propiedades (a) a (g):

(a) dureza Brinell HBW 2,5/62,5 > 50

(b) límite de elasticidad (Rp 0,2) > 100 MPa

(c) resistencia a la tracción Rm > 200 MPa

(d) alargamiento de rotura > 5%

20 (e) tiempo de disolución en el cuerpo asciende a 1 – 2 años

(f) peligro nulo de una formación de embolia en el cuerpo por desprendimiento de hidrógeno

(g) daño nulo de tejidos en el cuerpo por acumulación de hidrógeno

En este caso, para la definición de un desprendimiento de hidrógeno crítico y/o una acumulación de hidrógeno crítica en un implante introducido en el cuerpo vivo se remite al documento EP 2 014 317 A2.

25 Además se propone el empleo de una aleación biodegradable según la invención, en especial de una aleación según una o varias de las anteriores formas de realización para la producción o el revestimiento de un implante, en especial de un stent o de un implante óseo.

Un implante según la invención se produce a partir de una aleación biodegradable según la invención, en especial de una aleación según una o varias de las anteriores reivindicaciones, o está revestido con tal aleación.

30 Un perfeccionamiento ventajoso del implante según la invención presenta un stent o un implante óseo.

Ejemplos

35 Los ejemplos de realización de la invención, que, no obstante, no limitan la invención a los ejemplos presentados, se muestran en el ámbito de la siguiente tabla de composiciones ejemplares de la aleación según la invención en visión de conjunto con ejemplos comparativos no según la invención, conforme al estado de la técnica. Las composiciones ejemplares según la siguiente Tabla 1 reflejan simultáneamente – de manera adicional o complementaria al objeto de las reivindicaciones subordinadas – formas especialmente preferentes de realización de la aleación según la invención. Los ejemplos 2-6 son ejemplos comparativos y no según la invención.

Ejemplo	Composición	Valor de dureza HBW 2,5/62,5	Límite de elasticidad Rp0,2 [MPa]	Resistencia a la tracción Rm [MPa]	Alargamiento de rotura [%]
V1	Zinc	33	47	80	8
V2	WE43	80	162	220	2
V3	PLLA	-	60	28-70	2-6
1	ZnAg1	60	138	196	25
2	ZnTi1	56	212	259	10
3	ZnAl4Cu3	130	361	397	6
4	ZnAl8Cu1	110	319	387	8
5	ZnAg0,9Mg0,9	70	230	265	9
6	ZnMg1,0Al1,0	85	234	260	10

5 Para la caracterización de todas las demás aleaciones, en especial de las aleaciones según la invención, en este caso y dentro del documento total se emplea siempre una fórmula de aleación según la norma DIN 1310. En este caso, en primer lugar se cita el metal base, seguido del componente o de los componentes adicionales como abreviatura para el metal con número adjunto, que refleja la proporción ponderal respectiva en % en masa (% en ma.) en la aleación.

10 Los valores de dureza Brinell indicados en la Tabla 1 se han determinado según el procedimiento de ensayo HBW 2,5/62,5 (dato según la norma EN ISO 6506-1). Los ensayos de tracción para la determinación de los valores mecánicos límite de elasticidad, resistencia a la tracción y alargamiento de rotura se han llevado a cabo según la norma EN ISO 6892-1.

15 Los valores de medida para las propiedades mecánicas de la aleación según la invención conforme al Ejemplo 1, así como de las aleaciones no según la invención conforme a los Ejemplo 2 a 6, representados en la Tabla 1, en comparación con los valores para los Ejemplos comparativos V1 a V3 no según la invención en particular, muestran la siguiente apariencia:

20 respecto a los valores de dureza Brinell, los resultados del Ejemplo 1 según la invención, así como de todos los Ejemplos 2 a 6 no según la invención, se sitúan claramente por encima del valor que se mide para cinc puro. Las aleaciones ZnAg1, así como ZnTi1 (Ejemplos 1 y 2) muestran en este caso valores de dureza que están situados ligeramente por debajo del valor para la aleación de Mg WE43 (Ejemplo comparativo V2). Los valores de dureza para ZnAg0,9Mg0,9 (Ejemplo 5), así como ZnMg1,0Al1,0 (Ejemplo 6) se sitúan en el intervalo del valor para WE43. Por el contrario, las aleaciones ejemplares no según la invención ZnAl4Cu3, así como ZnAl8Cu1 (Ejemplos 3 y 4) muestran valores de dureza que se sitúan claramente por debajo del valor para WE43.

25 Los resultados mostrados en la Tab. 1 respecto a los valores de dureza están además representados gráficamente de manera parcial en la Figura 1. Los resultados para el Ejemplo 1 según la invención, así como para los Ejemplos 2-4 no según la invención, se representan en este caso en comparación con los Ejemplos comparativos V1 y V2 no según la invención. En este caso se evidencia de nuevo que todos los valores de dureza del Ejemplo 1 según la invención, así como de los ejemplos no según la invención mostrados, se sitúan claramente por encima del valor para cinc puro. En este caso, los valores de dureza representados en la Fig. 1 se sitúan al menos en el intervalo del valor de la aleación WE43 conocida, obteniendo los Ejemplos 3 y 4 incluso un valor de dureza mucho más elevado.

Respecto a los valores de medida de límite de elasticidad reflejados en la Tab. 1 se puede determinar que el Ejemplo de realización 1 según la invención, así como los Ejemplos de realización 2 a 6 no según la invención, obtienen valores que se sitúan bastante por encima del valor para cinc (V1) o PLLA (V3). Además, de los Ejemplos 1 a 6, únicamente el Ejemplo 1 según la invención muestra un valor de límite de elasticidad que se sitúa ligeramente por debajo del valor de WE43 (V2). Por el contrario, todos los demás Ejemplos 2-6 no según la invención muestran valores para el límite de elasticidad que se sitúan claramente, o incluso bastante por encima del valor comparativo para WE43.

En la Figura 2 se muestra además una representación gráfica comparativa de una selección de los valores para el límite de elasticidad discutidos anteriormente. En este caso, como se muestra en la Fig. 1, los valores de medida para el Ejemplo 1 según la invención, así como para los Ejemplos 2 a 4 no según la invención, se comparan con aquellos para los Ejemplos comparativos V1 (cinc) y V2 (WE43).

Los valores de resistencia a la tracción obtenidos con la aleación del Ejemplo 1, así como las aleaciones de los Ejemplos 2 a 6, se pueden extraer de la quinta columna de la Tab. 1 en comparación con los correspondientes valores de los ejemplos comparativos V1 a V3. Con todas las aleaciones de los ejemplos mostradas se obtienen valores de resistencia a la tracción que se sitúan muy por encima de los valores para PLLA (V3) y también cinc (V1). En comparación con la aleación conocida WE43 (V2), únicamente la aleación según la invención conforme al Ejemplo 1 se sitúa poco por debajo del valor comparativo, todas las demás aleaciones superan la resistencia a la tracción de WE43. Los ejemplos 3 y 4 muestran en este caso valores de resistencia a la tracción que se sitúan muy por encima del valor para WE43 (V2).

En la Fig. 3 se muestra además una representación gráfica comparativa de una selección de valores comparativos discutidos anteriormente para la resistencia a la tracción según la Tab. 1. En este caso, como en las Fig. 1 y 2, se comparan valores de medida para el Ejemplo 1 según la invención, así como para los Ejemplos 2 a 4 no según la invención, con los de los Ejemplos comparativos V1 (cinc) y V2 (WE43). Además, en la Fig. 3 se ha incluido el correspondiente valor para el ejemplo comparativo V3 (PLLA).

Los valores de alargamiento de rotura en comparación con los correspondientes valores de los Ejemplos comparativos V1 a V3, obtenidos con la aleación del Ejemplo 1 según la invención, así como con las aleaciones de los ejemplos 2 a 6 no según la invención, se pueden extraer de la columna derecha de la Tab. 1. Con todas las aleaciones de los ejemplos mostradas se obtienen valores de alargamiento de rotura que se sitúan claramente por encima del valor comparativo para WE 43 (V2). Además, al menos los ejemplos 1, 2 y 4-6 muestran valores de alargamiento de rotura que superan claramente el valor para PLLA (V3). Los valores de alargamiento de rotura obtenidos con todos los Ejemplos 1-6 se sitúan al menos en el intervalo del comportamiento de cinc (V1), y se sitúan en parte claramente sobre este valor comparativo. Los elevados valores de alargamiento de rotura comprobados para el Ejemplo 1 según la invención, así como para los Ejemplos 2 a 6 no según la invención, influyen muy positivamente sobre la aptitud de la aleación como material de stent, ya que en la dilatación del stent no se producen grietas, y el stent se puede llevar muy convenientemente a deformaciones de vasos.

En la Figura 4 se muestra además una representación gráfica comparativa de una selección de valores comparativos para el alargamiento de rotura según la Tab. 1 discutidos anteriormente. En este caso, como en la Fig. 3, se comparan valores de medida para el Ejemplo 1 según la invención, así como para los Ejemplos 2 a 4 no según la invención, con los de los Ejemplos comparativos V1 (cinc), V2 (WE43), así como V3 (PLLA).

Por lo demás, las Figuras 5 y 6 muestran resultados representados gráficamente de ensayos para la determinación de la cinética de disolución, tanto para metales puros como también para aleaciones conocidas anteriormente, una aleación según la invención y aleaciones no según la invención. Estos resultados no se reflejan por separado en forma tabular.

La Fig. 5 muestra una comparación de la cinética de disolución de los metales puros hierro cinc (V1), así como de la aleación de magnesio WE43 (V2) ya discutida, conocida anteriormente. En este caso se refleja la cantidad de sustancia de metal disuelto en milimoles, referida a un centímetro cuadrado y un día.

Para la determinación de la cinética de disolución reflejada en la Fig. 5, a partir de los metales hierro, cinc (V1) y la aleación de magnesio WE43 (V2) se producen respectivamente muestras plantas de 1 cm² de tamaño. La superficie de estas muestras metálicas se pulió con papel de lija hasta granulación 1000 y después se almacenó en isopropanol. En un recipiente de plástico cerrable se envasaron 100 ml de disolución de sal común isotónica (0,9 g de cloruro sódico / 1 l de agua), se dotó de un agitador magnético y se sumergieron las muestras en la disolución suspendidas de la tapa. Estos depósitos de muestra se colocaron en una cámara de temperado sobre un agitador magnético multipunto. La velocidad de agitación ascendía a 300 rpm, la temperatura a 37°C. A intervalos de tiempo regulares se sumergió el medio, y se determinó la concentración de los cationes disueltos con la espectroscopía de absorción atómica.

5 Los resultados mostrados en la Fig. 5 demuestran una cinética de disolución de hierro (Fe) muy elevada, que es inapropiada, como es sabido, para un empleo en los implantes aquí discutidos. En comparación con hierro, la aleación conocida WE 43 (V2) muestra aproximadamente la mitad de velocidad de disolución, aunque también la cinética de disolución en WE43 es relativamente elevada. Por el contrario, cinc (V1) muestra una velocidad de disolución que está situada aproximadamente en 1/10 del valor para hierro y en 1/5 del valor para WE43 (V2). Este resultado demuestra una aptitud inicial de cinc para la producción de implantes, que mostrarán una degradación in vivo de duración relativamente larga. Sin embargo, los valores de medida para cinc puro (V1) discutidos en la Tab. 1 muestran por otra parte inconvenientes considerables en las propiedades mecánicas.

10 La Figura 6 muestra una comparación de la cinética de disolución de los metales puros magnesio y cinc (V1), de la aleación según la invención conforme al Ejemplo 1 (ZnAg1), así como de la aleación no según la invención conforme al Ejemplo 2 (ZnTi1). En este caso se refleja de nuevo la cantidad de sustancia de metal disuelto en milimoles, referida a un centímetro cuadrado y un día.

15 Para la determinación de los valores de cinética de disolución reflejados en la Fig. 6 se procedió como se describe anteriormente con la misma disposición de ensayo. Sin embargo, los ensayos según la Fig. 6 se han llevado a cabo en "fluido corporal simulado" (T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surfacestructure changes in bioactive glass-ceramic A-W", J. Biomed. Mater. Res., 24, 721-734 (1990)) en lugar de disolución de sal común isotónica, ya que esta disolución contiene una concentración de iones comparable a la del plasma sanguíneo.

20 Para la producción de esta disolución se emplearon las siguientes sales: NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄ * 3H₂O, CaCl₂, Na₂SO₄, (CH₂OH)₃CNH₂, HCl. No se añadió MgCl₂ * 6H₂O, ya que Mg es un componente de algunas aleaciones producidas, y con el mismo se falseó la determinación de la concentración de magnesio.

25 Los resultados para la cinética de disolución representados en la Fig. 6 demuestran de nuevo las ventajas de las aleaciones según la invención. La cinética de disolución del Ejemplo 1 según la invención aquí mostrado y del Ejemplo 2 no según la invención aquí mostrado en el líquido corporal simulado se sitúa al menos un orden de magnitud por debajo de la correspondiente para magnesio puro. Las aleaciones de los Ejemplos 1 y 2 muestran una cinética de disolución aproximadamente comparable a la de cinc puro, pero se muestran bastante superiores al cinc puro respecto a las propiedades mecánicas, como se pudo mostrar ya anteriormente por medio de la Tab. 1, así como de las Figuras 1 a 4.

REIVINDICACIONES

1.- Aleación biodegradable, estando constituida la aleación por cinc y plata, y presentando (en % en masa):

Cinc (Zn):	90,0 - 99,95%
Plata (Ag):	0,05 - 10,0%

5 2.- Aleación biodegradable según la reivindicación 1, caracterizada por un contenido en plata de un 0,1-6,0 % en masa.

3.- Aleación biodegradable según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por un contenido en plata de un 0,9-4,0 % en ma.

4.- Aleación biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un contenido en plata de un 1,0 % en ma.

10 5.- Aleación biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por una o varias de las siguientes propiedades (a) a (g):

(a) dureza Brinell HBW 2,5/62,5 > 50

(b) límite de elasticidad (Rp 0,2) > 100 MPa

(c) resistencia a la tracción Rm > 200 MPa

15 (d) alargamiento de rotura > 5%

(e) tiempo de disolución en el cuerpo asciende a 1 – 2 años

(f) peligro nulo de una formación de embolia en el cuerpo por desprendimiento de hidrógeno

(g) daño nulo de tejidos en el cuerpo por acumulación de hidrógeno

20 6.- Empleo de una aleación biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción o el revestimiento de un implante, en especial de un stent o un implante óseo.

7.- Implante, caracterizado por que el implante se produce a partir de una aleación biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 5 o está revestido con tal aleación.

8.- Implante según la reivindicación 7, caracterizado por que el implante es un stent o un implante óseo.

25 9.- Procedimiento para la producción de una aleación biodegradable según una de las reivindicaciones 1 a 5, presentando el procedimiento los pasos:

(a) fusión de los componentes de aleación bajo gas de protección

(b) vibración del molde de colada durante el endurecimiento de la fusión

(c) calentamiento de la aleación y mantenimiento de la temperatura para tiempos definidos

30 (d) enfriamiento brusco de la aleación

(e) maduración de la aleación a temperaturas definidas

(f) conformación mecánica.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que el gas de protección se emplea en el paso (a) con una sobrepresión de 1,1-1,3 bar.

35 11.- Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que la aleación se calienta en el paso (c) a 100°C-300°C y un tiempo de permanencia de 0,1 a 10 horas en una atmósfera de gas de protección.

ES 2 699 275 T3

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que la aleación se almacena en el paso (e) en una atmósfera de gas de protección a 50°C hasta 150°C.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que la aleación se almacena durante 0,1 a 1 hora.

5 14.- Procedimiento según las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado por que la conformación mecánica en el paso (f) es una deformación en caliente y se lleva a cabo a 300°C hasta 400°C.

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que la deformación en caliente se lleva a cabo mediante laminación, extrusión o reducción de sección por rotación.

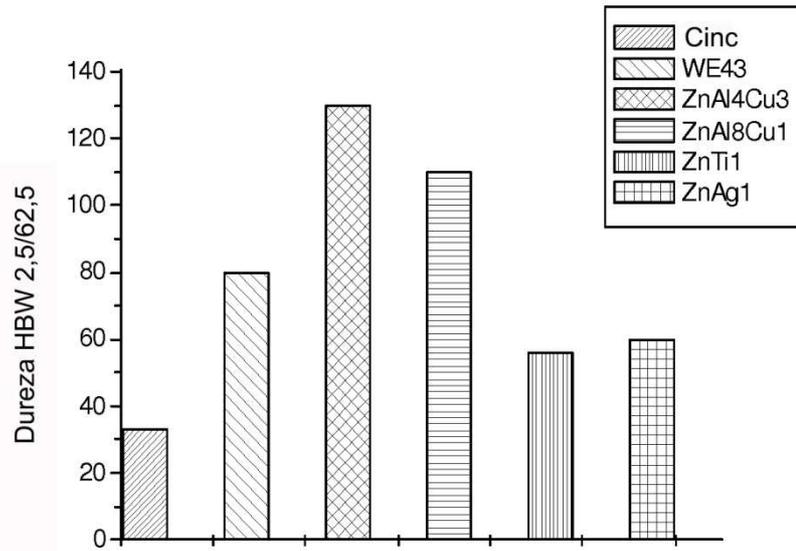


Fig. 1

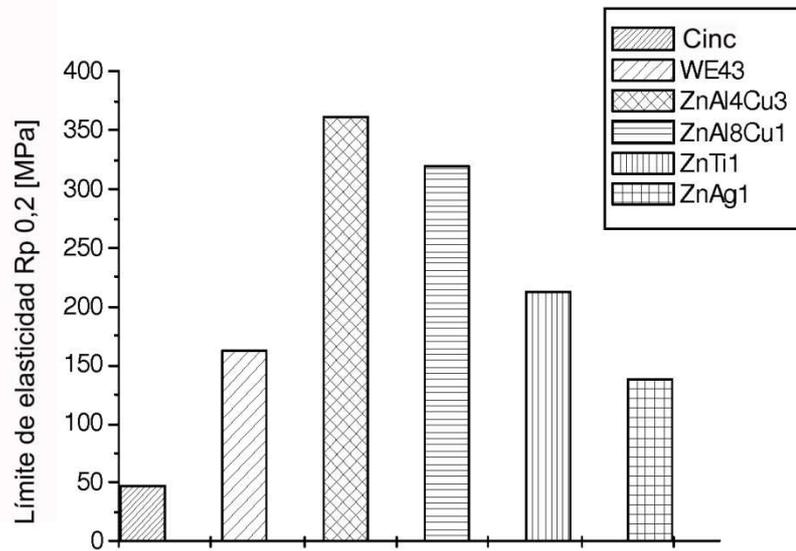


Fig. 2

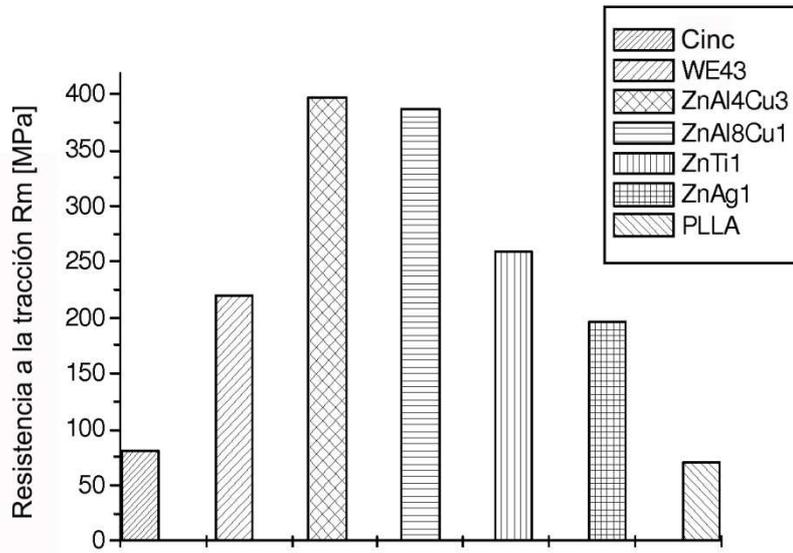


Fig. 3

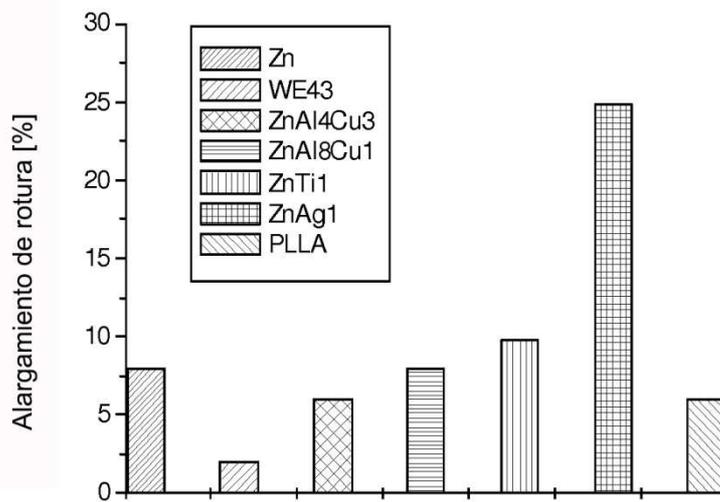


Fig. 4

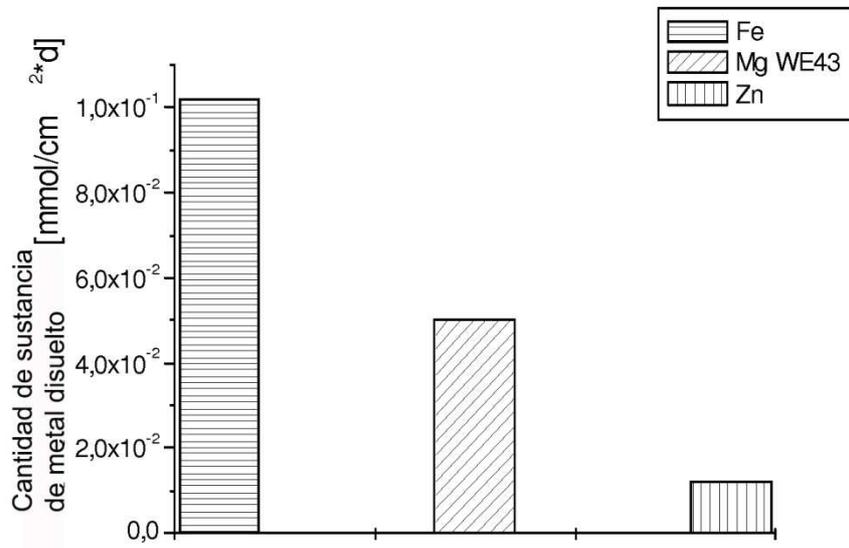


Fig. 5

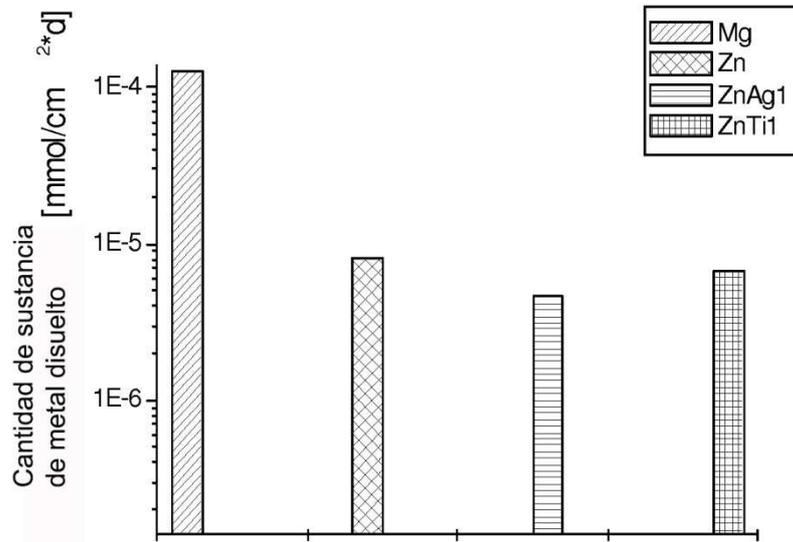


Fig. 6