

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 890**

51 Int. Cl.:

C22C 23/04 (2006.01)

A61L 31/00 (2006.01)

C22C 23/00 (2006.01)

C22F 1/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/JP2015/004596**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16038892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15839699 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3192886**

54 Título: **Dispositivo para fijar tejido blando biológico, y método para producirlo**

30 Prioridad:

09.09.2014 JP 2014183716
12.03.2015 JP 2015050101

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2019

73 Titular/es:

**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE
UNIVERSITY (100.0%)
1-1 Rokkodai-cho Nada-ku
Kobe-shi, Hyogo 657-8501, JP**

72 Inventor/es:

**MUKAI, TOSHIJI;
IKEO, NAOKO;
GU, EISEI;
FUKUMOTO, TAKUMI y
YABUUCHI, HIKARU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 706 890 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 para fijar tejido blando biológico, y método para producirlo

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para fijar tejido blando biológico usando un material de aleación basada en magnesio.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 Se han usado materiales que son estables *in vivo* tales como materiales de titanio, por ejemplo, en grapas vasculares quirúrgicas, como dispositivos de la técnica anterior para fijar tejido blando biológico. Los dispositivos que usan materiales de titanio no solamente llegan a ser innecesarios después de suturar y curar el tejido con la incisión, sino que causan problemas tales como artefactos metálicos (un fenómeno porque el que aparece ruido artificial en la imagen capturada cuando hay un material altamente denso, altamente absorbente tal como un metal que tiene una alta absorción de rayos X presente en la diana de medición) durante una resonancia magnética (RM) y una tomografía computarizada de rayos X (TAC), interfieren con el pronóstico y similares, porque permanece de forma semipermanente en el organismo.

15 Por otro lado, el magnesio, que es un elemento biológico esencial, está atrayendo la atención como material estructural material porque se obtiene alta resistencia específica con un peso ligero. También tiene excelente biocompatibilidad y es biodegradable y, por lo tanto, se espera que encuentre aplicación como material para dispositivos para fijar tejido blando biológico. El magnesio puro, sin embargo, tiene baja maleabilidad, lo que presenta una preocupación respecto a la rotura del dispositivo cuando se fija tejido blando.

20 En los estudios recientes también, se han desarrollado varios materiales de aleación basada en magnesio como materiales para dispositivos que se degradan *in vivo*. Sin embargo, estos materiales son inadecuados en términos de su deformabilidad para su uso como dispositivo para fijar tejido blando biológico tal como una grapa quirúrgica, laña o similares.

25 Por ejemplo, se conoce un material de aleación de Mg de Mg-Zn-RE que tiene una estructura de apilamiento de largo plazo con Zn y un elemento de tierras raras (RE: uno o más de Gd, Tb, y Tm) contenido en Mg como un material de aleación basada en magnesio convencionalmente conocido (véase el documento de patente 1). El problema, sin embargo, es que los elementos de tierras raras son caros como material y tienen una deformabilidad inadecuada para su uso como dispositivo para fijar tejido blando biológico.

30 También se conoce un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn que es barato ya que no usa elementos de tierras raras y comprende elementos que no tienen problemas de biotoxicidad como material de aleación basada en magnesio convencionalmente conocido (véase el documento de patente 2). No obstante, hay preocupación respecto a la rápida tasa de degradación *in vivo* porque la cantidad de elementos añadida es grande. El material de aleación basada en magnesio divulgado en el documento de patente 2 tiene como objetivo aumentar la resistencia del magnesio, no da importancia a la deformabilidad, y no se forma una estructura periódica que sea una estructura reforzada única salvo que el promedio de tamaño de grano sea 1 μm o menos.

35 Por tanto, las características de los materiales de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn que tienen una estructura de grano cristalino con un promedio de tamaño de grano de 0,3-2 μm (materiales de aleación de Mg que sirven como ejemplos comparativos) se describen con referencia a la FIG. 24 y FIG. 25. La FIG. 24 muestra un gráfico de características de la relación de sobrecarga verdadera-tensión verdadera por compresión para materiales sometidos únicamente a extrusión en caliente que realiza extrusión en caliente a 250 °C y sin atemperado. La relación de sobrecarga verdadera-tensión verdadera por compresión corresponde a la deformación por compresión. Cuatro tipos de materiales de aleación de Mg sirvieron como ejemplos comparativos, y los niveles del contenido de Ca y Zn (% de átomos) de los materiales de aleación de Mg se indican en los gráficos de la FIG. 24(1). Pudo confirmarse que los materiales de aleación de Mg de los ejemplos comparativos 1-4 tienen baja deformabilidad porque todas las aleaciones de rompieron a una tensión verdadera de 0,15 o menos. La FIG. 24(2) muestra una imagen observada por microscopio electrónico de transmisión del material de aleación de Mg del ejemplo comparativo 4. El tamaño de grano cristalino de la aleación de Mg del ejemplo comparativo 4 puede confirmarse en 1 μm o menos basándose en la FIG. 24(2).

40 La FIG. 25 muestra un gráfico de características de la relación de sobrecarga verdadera-tensión verdadera por compresión de un material sometido únicamente a un proceso de extrusión en caliente que realiza extrusión en caliente a 300 °C y sin atemperado. La relación de sobrecarga verdadera-tensión verdadera por compresión corresponde a la deformación por compresión. Los niveles del contenido de Ca y Zn (% de átomos) de los materiales de aleación de Mg son los mismos que los del gráfico de la FIG. 24(1). Pudo confirmarse que los materiales de aleación de Mg de los ejemplos comparativos 5-8 be tienen baja deformabilidad porque todas las aleaciones se rompieron a una tensión verdadera de 0,15 o menos.

55 Además, dependiendo del material de aleación basada en magnesio, el magnesio no es componente principal ya

que la concentración añadida de los elementos de la aleación aumenta, y el problema es que aparece la toxicidad de los iones o compuestos generados por elución de los elementos añadidos. En vista de esto, se sabe que los materiales que aseguran la función como material de metal biodegradable basado en magnesio que seleccionan únicamente un elemento de baja biotoxicidad como un elemento metálico de un segundo componente añadido a Mg, no elevan la concentración del elemento añadido como el segundo componente más de lo necesario, y no incluyen precipitados y compuestos intermetálicos (véase el documento de patente 3). En los materiales de aleación basada en magnesio del documento de patente 3, la toxicidad del compuesto elemental para el organismo depende de la concentración (cantidad) en el organismo, y cuanto menor sea la cantidad del elemento añadido, menor será la posibilidad de que aparezca toxicidad. Por lo tanto, la concentración máxima del contenido del segundo componente se establece a aproximadamente 1/3 de la concentración del límite de solubilidad en estado sólido en el magnesio para cualquier elemento restante, excepto para los elementos con biotoxicidad obvia.

Entonces, como la adición de Ca, Yb, Gd, In y similares, que tienen un radio de enlace metálico grande, reduce la tasa de degradación en equilibrio más que Au, Ag, Al, Zn y similares, que tienen un radio de enlace metálico pequeño, la resistencia a la corrosión del material de aleación se controla mediante el tipo y cantidad del segundo elemento añadido en materiales de aleación basada en magnesio.

Sin embargo, cuando el segundo componente añadido a Mg es Zn o Ca, que son elementos biológicos esenciales, el contenido de los mismos no tiene que establecerse a aproximadamente 1/3 de la concentración del límite de solubilidad en estado sólido en el magnesio. Además, no se menciona nada acerca de materiales de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn en el documento de patente 3.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: publicación de patente japonesa no examinada n.º 2009-221579

Documento de patente 2: folleto de publicación internacional WO 2013/069638

Documento de patente 3: patente japonesa n.º 5333886

Documento de patente 4: WO 2014/001321 A1

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

Como se describe anteriormente, se han desarrollado varios materiales de aleación basada en magnesio como materiales para dispositivos que se degradan *in vivo*. El problema, sin embargo, es que la deformabilidad es inadecuada para su uso como dispositivo para fijar tejido blando biológico tal como una grapa quirúrgica, laña o similares.

En vista de esta situación, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para fijar tejido blando biológico, comprendiendo el dispositivo un material de aleación basada en magnesio, en el que el dispositivo está dotado con resistencia y deformabilidad para usarse como dispositivos para fijar tejido blando biológico (órganos, vasos sanguíneos, etc.) que se ha cortado o separado debido a una incisión o similares durante un procedimiento quirúrgico, y se degrada completamente *in vivo* y se excreta después de suturar el tejido blando o curar el tejido con la incisión.

Medio para resolver los problemas mencionados anteriormente

Como resultado de estudios en profundidad de los contenidos (cantidades) de adición de cinc y calcio, que son elementos biológicos esenciales, añadidos al magnesio y los métodos para preparar aleaciones basadas en magnesio, los autores de la presente invención obtuvieron hallazgos que indican que un dispositivo que comprende un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn de una composición específica es útil como dispositivo para fijar tejido blando biológico.

Específicamente, el dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención es un dispositivo que comprende un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn; el material de aleación de Mg contiene Ca y Zn dentro del límite de solubilidad en estado sólido con respecto al Mg, el resto comprende Mg e impurezas inevitables, el contenido de Zn es de un 0,5 % de átomos o menos, los niveles de contenido de Ca y Zn son tales que Ca:Zn = 1:x (donde x es de 1 a 3) mediante la relación atómica, y la estructura de grano cristalino es equiaxial y tiene un promedio de tamaño de grano cristalino de 20-250 µm.

Dicha configuración proporciona resistencia y deformabilidad como dispositivo para fijar tejido blando biológico, y también se degrada completamente *in vivo* después de suturar el tejido blando o después de curar el tejido con la incisión.

En esta ocasión, cuando el contenido de Zn llega a ser mayor de un 0,5 % de átomos, aumenta la tasa de degradación *in vivo*, y se generan grandes cantidades de gas en asociación con la degradación después del implante en el organismo. Esto se sabe que es una causa de recuperación tisular retardada. El contenido de Zn, por lo tanto, se controla hasta un 0,5 % de átomos o menos. Además, cuando el contenido de Zn llega a ser menor que el contenido Ca y Zn de Ca:Zn = 1:1 en relación atómica, el problema es que no se obtiene la maleabilidad necesaria. Por otro lado, cuando el contenido de Zn llega a ser mayor de Ca:Zn = 1:3, el problema es la rápida tasa de degradación mostrada.

El dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención comprende una estructura de grano cristalino equiaxial que tiene un promedio de tamaño de grano cristalino de 20-250 μm , y no solamente la resistencia, sino también la deformabilidad, pueden mejorarse realizando atemperado. Además, el promedio de tamaño de grano cristalino se mide mediante el método de intersección lineal de una imagen de la estructura de grano cristalino.

Además, el dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención más preferiblemente es un dispositivo que comprende un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn; el material de aleación de Mg contiene Ca y Zn dentro del límite de solubilidad en estado sólido con respecto a Mg, el resto consiste en Mg e impurezas inevitables, el contenido de Zn es de un 0,2 % de átomos a un 0,4 % de átomos, los niveles de contenido de Ca y Zn son tales que Ca:Zn = 1:x (donde x es de 2 a 3), y la estructura de grano cristalino es equiaxial y tiene un promedio de tamaño de grano cristalino de 20-250 μm .

La tasa de degradación *in vivo* es mucho más preferiblemente tal que el tejido se une, y mantenido durante el periodo de 2-8 semanas unifica el tejido blando biológico y, el dispositivo después se degrada completamente en aproximadamente un año. Para conseguir esto, el contenido de Zn debe ser de un 0,2 % de átomos a un 0,4 % de átomos, y la relación Ca:Zn = 1:x (donde x es de 2 a 3).

El dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención comprende una estructura de grano cristalino equiaxial que tiene promedio de tamaño de grano cristalino de 20-250 μm , y no solamente la resistencia, sino también la deformabilidad, pueden mejorarse realizando atemperado. El promedio de tamaño de grano cristalino puede medirse por el método de intersección lineal de una imagen de la estructura de grano cristalino.

Como se requiere alta conformabilidad de flexión el dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención debe comprender un material en que se han formado límites del grano cristalino que tienen una orientación incorrecta cristalina de 15° o más o los límites de subgrano cristalino que tienen una orientación incorrecta cristalina de 3° a menos de 15°, siendo estos límites para dividir la estructura de grano cristalino durante la deformación. Un límite de grano cristalino que tiene orientación incorrecta del cristal de 15° o más es una superficie de contacto llamada límite de grano de alto ángulo, y la estructura de grano cristalino se divide obviamente durante la deformación. Como alternativa, la estructura de grano cristalino se divide durante la deformación incluso si la orientación incorrecta del cristal es de menos de 15° siempre que haya un límite de subgrano cristalino. Además, la razón por la que el valor del límite inferior de la orientación incorrecta del cristal del límite de subgrano cristalino se establece a 3° es porque el valor de límite inferior se define como el valor del límite de la orientación incorrecta del cristal que puede confirmarse por observación de la estructura, y se estableció al valor mínimo (= 3°) que puede observarse por funcionamiento de un rayo de electrones en combinación con un microscopio electrónico de barrido (SEM) y usando los patrones de EBSD (difracción de retrodispersión electrónica) para hacer posible medir la orientación microcristalina y el sistema cristalino.

Debe ejercerse control por tratamiento con calor de modo que se confirme una estructura de grano cristalino equiaxial que tenga un promedio de tamaño de grano cristalino de 20-250 μm después del atemperado, dentro de los granos cristalinos del material de aleación de Mg. Esto está relacionado con la prevención de fracturas debido a la concentración de sobrecarga y hace posible generar la conformabilidad de flexión a temperatura normal. El refinado de la estructura cristalina también tiene la ventaja de aumentar la resistencia después de la formación.

El dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención caracteriza una relación residual de biodegradación de un 50-92 % cuatro semanas después del implante y una cantidad de gas generado en asociación con la degradación de no más de dos veces el volumen del espacio formado durante el bioimplante.

El dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención también caracteriza que la tasa de biodegradación puede controlarse usando los niveles de contenido de Ca y Zn como parámetros.

A continuación, se explicará un método para producir el dispositivo para fijar tejido blando biológico descrito anteriormente.

El método para producir un dispositivo para fijar tejido blando biológico es un método para producir un dispositivo que comprende un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn que realiza las siguientes etapas 1)-7) en orden.

1) Una etapa para preparar un material de aleación de Mg añadiendo Ca y Zn a Mg dentro del límite de solubilidad en estado sólido de modo que el contenido de Zn respecto a Mg sea de un 0,5 % de átomos o menos y los niveles de contenido Ca y Zn establecen la relación Ca:Zn = 1:x (donde x es de 1 a 3) mediante la relación atómica

- 2) Una etapa de producción de lingote para producir un lingote por fusión y moldeo del material de aleación de Mg
- 3) Una etapa de tratamiento con calor de homogeneización para el tratamiento con calor de homogeneización del lingote
- 5 4) Una etapa de extrusión en caliente para realizar extrusión en caliente al menos una vez en un intervalo de temperatura de 250-450 °C
- 5) Una etapa de atemperado para realizar atemperado en un intervalo de temperatura de 350-450 °C
- 6) Una etapa de formación para conformar la forma del dispositivo deseado
- 7) Una etapa de eliminación superficial para retirar las impurezas, incluyendo óxidos sobre la superficie del dispositivo.
- 10 En esta ocasión la etapa de atemperado de 5) anterior puede exponer el lingote a una alta temperatura durante varias decenas de segundos inmediatamente después de la extrusión elevando la temperatura de extrusión en caliente y ralentizando la tasa de extrusión en caliente en la etapa de extrusión en caliente.
- 15 En la etapa de atemperado de 5) anterior, preferiblemente, se realiza hibridación de una a ocho horas a una temperatura cercana a 400 °C cuando el contenido de Zn respecto al contenido de Mg es de un 0,2 % de átomos a un 0,4 % de átomos y los niveles de contenido de Ca y Zn establecen la relación $Ca:Zn = 1:x$ (donde x es de 2 a 3) mediante la relación atómica en el material de aleación de Mg.
- Realizar a extrusión en un intervalo de temperatura de 250-450 °C hace posible formar una estructura de grano cristalino equiaxial que tiene un tamaño de grano del orden submicrométrico hasta aproximadamente 10 μm .
- 20 Además, realizar atemperado en un intervalo de temperatura de 350-450 °C hace posible formar una estructura de grano cristalino equiaxial que tiene un tamaño de grano cristalino de 20-250 μm después del atemperado.
- El atemperado es un tratamiento con calor que elimina la distorsión interna debido al endurecimiento en trabajo, hace crecer la estructura de grano cristalino y mejora la deformabilidad, y se realiza para obtener resistencia y maleabilidad adecuadas para su uso como una grapa. Por ejemplo, se permite que el material repose al aire y se enfría después del calentamiento hasta una temperatura de 400 °C y se mantiene durante un determinado tiempo de
- 25 aproximadamente una a ocho horas. El tamaño de grano cristalino se mide por el método de intersección lineal de una imagen de la estructura de grano cristalino; sin embargo, pueden usarse otros métodos de medición.
- Además, puede realizarse una primera etapa de extrusión en caliente para realizar extrusión en caliente en un intervalo de temperatura de 250-400 °C y una segunda etapa de extrusión en caliente para realizar extrusión en caliente a una temperatura mayor que la temperatura de la primera etapa de extrusión en caliente y en un intervalo de
- 30 temperatura de 350-450 °C, en lugar de la etapa de extrusión en caliente para realizar extrusión en caliente en un intervalo de temperatura de 250-450 °C y la etapa de atemperado para realizar atemperado en un intervalo de temperatura de 350-450 °C. Esto es porque la segunda etapa de extrusión en caliente realizada a una temperatura mayor obtiene los mismos efectos que el atemperado.
- Además, también se puede permitir una etapa de extrusión en caliente de múltiples fases en lugar de dos etapas que comprenden una primero etapa de extrusión en caliente y una segunda etapa de extrusión en caliente. En este caso, se realiza procesamiento a una temperatura mayor en la etapa de extrusión en caliente de la fase final que la temperatura de las etapas de extrusión en caliente de las fases previas.
- 35 La tasa de biodegradación puede controlarse usando los niveles de contenido de Ca y Zn como parámetros en el método para producir un dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención.
- 40 Efecto de la invención
- El dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención se garantiza que es seguro incluso después de la degradación en el organismo, porque está compuesto únicamente de magnesio como componente principal y calcio y cinc, que son elementos biológicos esenciales, como elementos añadidos. También tiene la resistencia y deformabilidad para fijar tejido blando biológico y también tiene el efecto de hacer posible el control apropiado de la
- 45 tasa de degradación.
- Breve descripción de los dibujos
- La FIG. 1 muestra un gráfico de los niveles de contenido de Ca y Zn de los materiales de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn;
- La FIG. 2 es un diagrama de flujo de producción de un dispositivo para fijar tejido blando biológico;
- 50 La FIG. 3 es un mapa de distribución de tensión de una grapa producida;

- La FIG. 4 muestra un gráfico (1) de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas atemperadas;
- La FIG. 5 muestra un gráfico (2) de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas hibridadas;
- La FIG. 6 muestra un gráfico (3) de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas hibridadas;
- 5 La FIG. 7 muestra los resultados del análisis de orientación cristalina de grapas atemperadas;
- La FIG. 8 muestra un gráfico de la biodegradabilidad de grapas atemperadas;
- La FIG. 9 muestra una imagen seccionada de TAC (1) después implantar una grapa atemperada *in vivo*;
- La FIG. 10 muestra una imagen seccionada de TAC (2) después implantar una grapa atemperada *in vivo*;
- 10 La FIG. 11 muestra una imagen seccionada de TAC después de implantar un dispositivo de titanio (ejemplo comparativo 1) *in vivo*;
- La FIG. 12 muestra una imagen seccionada de TAC después de implantar un dispositivo que tiene un alto contenido de Zn (ejemplo comparativo 2) *in vivo*;
- La FIG. 13 muestra una micrografía de estructura de grano cristalino;
- La FIG. 14 muestra un gráfico del tiempo de implante y la relación de volumen residual (ejemplo 3);
- 15 La FIG. 15 muestra imágenes reconstruidas de imágenes seccionada de TAC (ejemplo 3);
- La FIG. 16 muestra gráficos de la medición de la concentración de iones Mg, etc. en la sangre (ejemplo 3);
- La FIG. 17 muestra los resultados de observación de las células y tejidos circundantes (ejemplo 3);
- La FIG. 18 muestra los resultados del análisis de orientación cristalina por EBSD (ejemplo 4);
- La FIG. 19 es imágenes 1 reconstruidas de imágenes seccionadas de TAC de una rata (ejemplo 4);
- 20 La FIG. 20 es imágenes 2 reconstruidas de imágenes seccionadas de TAC de una rata (ejemplo 4);
- La FIG. 21 muestra un gráfico (4) de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas hibridadas;
- La FIG. 22 muestra un gráfico (5) de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas hibridadas;
- 25 La FIG. 23 muestra un gráfico (6) de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas hibridadas;
- La FIG. 24 es un dibujo explicativo (1) de un material de grano cristalino fino convencional;
- La FIG. 25 es un dibujo explicativo (2) de un material de grano cristalino fino convencional;
- 30 La FIG. 26 muestra un gráfico de la relación de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de magnesio puro usado en el cálculo de elementos finitos de grapas de la realización.

Descripción de las realizaciones preferidas

Se explican ejemplos de realizaciones de la presente invención en detalle a continuación con referencia a los dibujos adjuntos. Además, el alcance de la presente invención no está limitado a los siguientes ejemplos y ejemplos ilustrados; son posibles numerosas modificaciones y variaciones.

35 Ejemplo 1

La FIG. 1 es un gráfico de los niveles de contenido de Ca y Zn de materiales de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn. Los resultados obtenidos evaluando la utilidad de las cinco muestras (materiales de aleación de Mg n.º 1-n.º 5) mostradas en la FIG. 1 como dispositivos para fijar tejido blando biológico se explican a continuación. Las cinco muestras (materiales de aleación de Mg n.º 1-n.º 5) fueron como se muestra en la tabla 1 a continuación.

40

[Tabla 1]

| N.º | Mg (% de átomos) | Ca (% de átomos) | Zn (% de átomos) | Fe (% de átomos) | Si (% de átomos) | Ni (% de átomos) | Ca:Zn (relación de contenido) | Comentarios |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| 1 | 99,69 | 0,10 | 0,21 | 0,002 | 0,003 | <0,001 | 1:2 (1:2,10) | Ejemplo A |
| 2 | 99,59 | 0,10 | 0,31 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 1:3 (1:3,10) | Ejemplo B |
| 3 | 99,48 | 0,16 | 0,36 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | 1:2 (1:2,25) | Ejemplo C |
| 4 | 99,39 | 0,31 | 0,30 | 0,003 | 0,004 | <0,001 | 1:1 (1:0,97) | Ejemplo D |
| 5 | 99,10 | 0,29 | 0,61 | 0,002 | <0,001 | <0,001 | 1:2 (1:2,10) | Ejemplo comparativo |

La producción de las cinco muestras (materiales de aleación de Mg n.º 1-n.º 5) y el método para producir dispositivos para fijar tejido blando biológico usando estos materiales de aleación de Mg se explicarán con referencia a la FIG. 2.

5 En primer lugar, se prepara un material de aleación de Mg añadiendo los niveles de contenido de Ca y Zn respecto a Mg en las cantidades mostradas en los n.º 1-5 en la tabla 1 anterior mediante la relación atómica (S01: etapa de preparación de material de aleación de Mg). Después, el material de aleación de Mg se funde y moldea para producir un lingote (S02: etapa de producción de lingote).

10 Después, el ingot se somete a tratamiento con calor de homogeneización (S03: etapa de tratamiento con calor de homogeneización). Después se realiza extrusión en caliente en un intervalo de temperatura de 300 °C (S04: etapa de extrusión en caliente) y se refina la estructura de grano cristalino del interior por trabajo plástico. Después de ello se realiza atemperado en un intervalo de temperatura de 400 °C (S05: etapa de atemperado). Puede obtenerse un material homogéneo por mantenimiento durante un largo periodo de tiempo después de realizar la extrusión en caliente (S04).

15 El material entonces se conforma en la forma de grapa deseada (S06: etapa de formación) y se retiran las impurezas incluyendo óxidos sobre la superficie de la grapa (S07: etapa de eliminación superficial).

El análisis de elementos finitos de la distribución de tensión asociada con la fijación de la grapa se realizó sobre grapas hechas de los modelos de malla producidos.

20 La FIG. 3 es un diagrama de distribución de tensión de plástico equivalente de una grapa 10. El diagrama de distribución de tensión mostrado en la FIG. 3 muestra los resultados obtenidos usando análisis de elementos finitos basado en los datos del material de magnesio puro (promedio de tamaño de grano cristalino: 47 µm). Se muestra en la FIG. 26 un gráfico de la relación de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de magnesio puro usado en el cálculo de elementos finitos de la grapa 10. La línea de puntos en el gráfico de la FIG. 26 es un diagrama que asume que el material alcanza un valor constante sin romperse incluso después de que la tensión haya alcanzado el valor máximo. El dibujo de la izquierda en la FIG. 3 muestra una grapa con forma de V (modelo de malla antes de la deformación, estado abierto antes de clavarla); el dibujo de la derecha muestra la grapa en un estado cerrado. Las ubicaciones marcadas 11-15 en la FIG. 3 muestran cada una, una parte con diferente sombreado en la imagen de la grapa. La parte plegada 11 de la grapa en un estado cerrado es la parte bajo la máxima tensión, y la tensión disminuye en el orden 12, 13, 14. La parte sombreada marcada 15 es una parte bajo prácticamente ninguna tensión. El cálculo mostró que la tensión plástica relativa máxima es de 0,357. Este valor de 0,357 cambia dependiendo del material y la forma de la grapa, pero no cambia por el tamaño de la grapa. Se realizó análisis de elementos finitos sobre los parámetros del material de magnesio puro y las formas de modelo de malla de grapas establecidos y producidos en los ejemplos. Cuando se deforma en la forma del dibujo de la derecha de la FIG. 3, la tensión límite requerida para la deformación se determinó en 0,357 usando el valor de tensión plástica relativa máxima en el modelo de grapa. En otras palabras, se estableció un valor de 0,357 como un indicador diana. Por lo tanto, si se cambia el material usado en el ejemplo, el valor de tensión máxima, es decir, el valor límite que sirve como indicador diana, también cambia ya que la distribución de tensión durante la deformación cambia también. Dado que la forma y el tamaño de la grapa no están limitados, el valor de tensión máxima de una grapa de la forma de modelo de malla usado en el ejemplo sirve como punto de referencia en la presente invención.

Debe usarse un material que no se rompe a una tensión de 0,357 o más en una grapa de la forma de modelo de malla usado en el ejemplo. El tejido puede fijarse sin romper la grapa en la parte 11 que está bajo la máxima tensión en la grapa producida. Como se describirá a continuación, se obtuvieron resultados experimentales que muestran que la aleación de magnesio producida en este ejemplo es un material que no se rompe a una tensión verdadera de 0,357 debido a compresión. De este modo se entiende que el tejido blando biológico puede fijarse usando una grapa hecha de un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn mostrado en la realización.

La FIG. 4 se refiere al material de aleación de Mg n.º 1 (ejemplo A) y muestra un gráfico de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas atemperadas durante una hora u ocho horas a temperaturas de 350 °C, 400 °C, y 450 °C. En el gráfico de la FIG. 4, el eje horizontal es la tensión verdadera y el eje vertical es la sobrecarga verdadera. Se entiende a partir del gráfico de la FIG. 4 que una grapa hecha de un material de aleación de Mg n.º 1 (ejemplo A) no se rompe incluso cuando se eleva la tensión de 0,357 o más, excepto en condiciones de una hora a 350 °C y ocho horas a 450 °C. En otras palabras, el engrosamiento de los granos cristalinos es inadecuado en el tratamiento con calor durante una hora y es necesario tratamiento con calor durante ocho horas cuando la temperatura de atemperado es baja, tal como 350 °C. Además, el tratamiento con calor durante una hora es adecuado y puede obtenerse una estructura cristalina que elimina la tensión del valor requerido de 0,357 o más cuando la temperatura de atemperado es alta, tal como 450 °C. En contraste con esto, la estructura cristalina engrosa más de lo que es necesario en tratamiento con calor durante ocho horas y, por lo tanto, no puede eliminarse la tensión del valor requerido de 0,357 o más. Esto sugirió la existencia de un intervalo de temperatura de atemperado óptimo e intervalo de tiempo de mantenimiento.

La FIG. 5 se refiere al material de aleación de Mg n.º 5 (ejemplo comparativo) y muestra un gráfico de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas atemperadas durante una hora u ocho horas a temperaturas de 350 °C, 400 °C, y 450 °C. Se entiende a partir del gráfico de la FIG. 5 que una grapa hecha de material de aleación de Mg n.º 5 (ejemplo comparativo) carece de reproducibilidad de los datos para eliminar la tensión del valor requerido de 0,357 o más.

La FIG. 6 muestra un gráfico de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas sometidas a cuatro tipos de atemperado (uno hora, dos horas, cuatro horas u ocho horas) a 400 °C en grapas hechas del material de aleación de Mg n.º 1 (ejemplo A). Basándose en el gráfico de la FIG. 6, las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera a veces mejoran y a veces empeoran cuando se realiza atemperado durante ocho horas en una grapa hecha de material de aleación de Mg n.º 1 (ejemplo A). Se cree que el efecto de sujeción de los átomos de soluto sobre los límites del grano cristalino empeora y la estructura cristalina tiende a engrosar parcialmente cuando el tiempo de atemperado es de ocho horas, porque las concentraciones de los átomos de soluto principales, que son calcio y cinc, son bajas en un material de material de aleación de Mg n.º 1. Esto sugiere que hay una posibilidad de que no se satisfaga el valor requerido cuando el tiempo de atemperado es largo cuando la concentración de átomos de soluto es baja. Esto a su vez sugirió la existencia de un intervalo de tiempo de mantenimiento óptimo para el atemperado.

La estructura de grano cristalino de un material que no se rompe incluso cuando se eleva la tensión de 0,357 o más se explicará en esta ocasión. Las FIG. 13(1)-(3), respectivamente, se refieren a material de aleación de Mg n.º 1 (ejemplo A) y muestran micrografías de estructura de grano cristalino de grapas atemperadas durante ocho horas a una temperatura de 350 °C, dos horas 400 °C y una hora a 450 °C. Las grapas atemperadas durante ocho horas a 350 °C, dos horas 400 °C y una hora a 450 °C no se rompen incluso cuando se eleva la tensión de 0,357 o más, como se muestra en la FIG. 4 y la FIG. 6 (véase la FIG. 4 para ocho horas a 350 °C, la FIG. 6 para dos horas a 400 °C y la FIG. 4 para una hora a 450 °C). Las micrografías de estructura de grano cristalino de las FIG. 13(1)-(3) hacen posible confirmar que el tamaño de grano cristalino de las grapas atemperadas es de aproximadamente 20 µm para granos pequeños y de aproximadamente 250 µm para granos grandes.

La FIG. 21 muestra un gráfico de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas sometidas a cuatro tipos de atemperado (una hora, dos horas, cuatro horas u ocho horas) a 400 °C en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 2 (ejemplo B). El gráfico de la FIG. 21 confirmó que las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera a veces mejoran y a veces empeoran cuando se atempera durante cuatro horas u ocho horas en grapas hechas de material de aleación de Mg n.º 2 (ejemplo B), pero que las características de tensión verdadera mejoran cuando se atempera durante una hora o dos horas. Esto sugirió la existencia de un intervalo de tiempo de mantenimiento óptimo en atemperado en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 2 (ejemplo B).

La FIG. 22 muestra un gráfico de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas sometidas a cuatro tipos de atemperado (una hora, dos horas, cuatro horas u ocho horas) a 400 °C en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 3 (ejemplo C). El gráfico de la FIG. 22 confirmó que las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera a veces mejoran y a veces empeoran cuando se atempera durante cuatro horas y ocho horas en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 3 (ejemplo C), pero las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera mejoran cuando se atempera durante una hora o dos horas. Esto sugirió la existencia de un intervalo de tiempo de mantenimiento óptimo para el atemperado en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 3 (ejemplo C).

La FIG. 23 muestra un gráfico de las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera de grapas sometidas a cinco tipos de atemperado (una hora, dos horas, tres horas, cuatro horas u ocho horas) a 400 °C en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 4 (ejemplo D). El gráfico de la FIG. 23 confirmó que las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera mejoran cuando se atempera durante tres horas en grapas que comprenden material de aleación de Mg n.º 4 (ejemplo D). Además, se confirmó que las relaciones de sobrecarga verdadera-tensión verdadera a veces mejoran y a veces empeoran cuando se atempera durante cuatro horas. Sin embargo, se confirmó que los atemperados durante una hora, dos horas y ocho horas carecen de reproducibilidad de los datos sobre eliminación de la tensión del valor requerido de 0,357 o más. Esto sugirió la existencia de un intervalo de tiempo de mantenimiento óptimo para el atemperado en grapas hechas del material de aleación de Mg n.º 4 (ejemplo D).

Los resultados obtenidos por funcionamiento de un rayo de electrones en combinación con el microscopio electrónico de barrido (SEM), realizando análisis de orientación cristalina usando EBSD que puede medir la orientación cristalina y sistema cristalino, y dilucidando el comportamiento de deformación plástica se explicarán a continuación.

Las FIG. 7(1) y (2) muestran los resultados del análisis de orientación cristalina de piezas de ensayo cilíndricas atemperadas. La FIG. 7(1) muestra la estructura de grano cristalino en el interior de la pieza de ensayo comprimida recuperada cuando se eliminaba la carga después de comprimir un material de aleación de Mg (n.º 1: ejemplo A) hasta una tensión verdadera de 0,123. La figura 7(2) muestra la estructura de grano cristalino en el interior de la pieza de ensayo comprimida recuperada cuando la carga se eliminaba después de comprimir una pieza de ensayo cilíndrico hecha de un material de aleación de Mg (n.º 1: ejemplo A) hasta una tensión verdadera de 0,193. La "relación (curva) de sobrecarga nominal (σ_n)-tensión nominal (ϵ_n)" se determinó a partir de la "relación (curva) de carga-desplazamiento" obtenida por ensayo de compresión de las piezas de ensayo cilíndricas en las condiciones respectivas, y el valor de tensión de la estructura de grano cristalino se calculó mediante la "relación (curva) de sobrecarga verdadera ($\sigma_t = \sigma_n(1 - \epsilon_n)$)-tensión verdadera ($\epsilon_t = -\ln(1 - \epsilon_n)$)". En esta ocasión, la sobrecarga nominal es la carga dividida por el área de sección transversal inicial, y la tensión nominal es la (altura inicial de la pieza de ensayo-altura después de la deformación) dividida por la altura inicial de la pieza de ensayo.

Los límites que tienen orientación incorrecta de varios grados se confirman cada varios micrómetros dentro de los granos cristalinos del material de aleación de Mg en la muestra comprimida correspondiente al estado cerrado de la grapa mostrada en la FIG. 7(2), es decir, durante la deformación. De este modo, se entiende que la tensión acumulada en asociación con la deformación se recupera dinámicamente debido a la formación de subgranos, la formación de grietas (grietas microscópicas) debido a que la concentración de sobrecargas se evita mediante la aparición de "recuperación dinámica" y esto contribuye a mejorar la maleabilidad.

0042 La FIG. 8 muestra un gráfico de la biodegradabilidad de grapas atemperadas. Estos son los resultados de ensayos *in vitro* realizados por inmersión durante un determinado periodo de tiempo en una disolución que simula el líquido corporal (E-MEM: FBS al 10 %, concentración de CO₂: 5 %, 37 °C).

El lado izquierdo del gráfico de la FIG. 8 se refiere a los materiales de aleación de Mg n.º 1-n.º 3 y muestra la relación de volumen residual de la grapa cuando se construía un entorno similar al de dentro del organismo, y la grapa producida se dejó en el entorno estático durante cuatro semanas. El lado derecho del gráfico se refiere a los materiales de aleación de Mg n.º 1 y n.º 2 y muestra la relación de volumen residual de la grapa cuando se construía un entorno de circulación de líquido similar al de dentro del organismo, y la grapa producida se dejó en reposo durante cuatro semanas en la disolución a reflujo lento descrita anteriormente, es decir, se dejó reposar durante cuatro semanas en un entorno de circulación. En esta ocasión, la relación de volumen residual se toma como la relación determinada como resultado de dividir el volumen residual de la aleación de magnesio calculado a partir de las imágenes de observación de TAC por el volumen antes de la inmersión.

Se entiende a partir del gráfico de la FIG. 8 que las relaciones de volumen residual de las grapas después de cuatro semanas en un entorno estático son todas de un 90 % o mayores, las relaciones residuales de las grapas después de cuatro semanas en un entorno de circulación son todas de un 85 % o mayores, y las tasas de biodegradación son apropiadas como dispositivo para fijar tejido blando biológico. Además, como la relación de volumen residual aumentó en el orden material de aleación de Mg n.º 1 (ejemplo A), n.º 2 (ejemplo B), n.º 3 (ejemplo C) de acuerdo con el método de ensayo *in vitro* sumergido durante un determinado periodo de tiempo en una disolución que simula el líquido corporal descrita anteriormente, se entiende que la tasa de biodegradación se prolonga en este orden. También se entiende a partir de esto que la tasa de biodegradación puede ajustarse mediante las concentraciones de Ca y Zn.

Tal como se describe anteriormente, los dispositivos que usan materiales de aleación de Mg n.º 1-n.º 3 se dilucidaron como útiles como dispositivos para fijar tejido blando biológico.

Ejemplo 2

La biodegradabilidad y seguridad del dispositivo para fijar tejido blando biológico producido se confirmaron en el ejemplo 2. A continuación, sigue una explicación.

La FIG. 9 y la FIG. 10 muestran imágenes seccionadas de TAC de un dispositivo con forma de U para fijar tejido blando biológico producido por el mismo método que en el ejemplo 1, es decir, por atemperado, después del implante en el organismo de un ratón.

5 Se confirmó que el dispositivo para fijar tejido biológico, basándose en las imágenes seccionadas de TAC, mantenía su forma en U 7, 14, y 28 días después del implante.

La FIG. 9(1) es una imagen de siete días después del implante en un ratón. La FIG. 9(2) es una imagen de 14 días después del implante en un ratón. En ambos casos, los cambios en el volumen del espacio desde inmediatamente después del implante son muy ligeros. La cantidad de gas generado, por lo tanto, se entiende que es mínima, y no se encuentra generación rápida de gas.

10 La FIG. 10(1) es una imagen reconstruida de una imagen seccionada de TAC de inmediatamente después del implante en un ratón. La FIG. 10(2) es una imagen reconstruida de una imagen seccionada de TAC de 28 días después del implante en un ratón. Aunque se encuentra una disminución en el volumen debida a la degradación uniforme después de 28 días, se entiende que el dispositivo reconstruido mantiene su forma en U. Por tanto se entiende que el dispositivo mantiene su rendimiento de fijación durante este periodo sin perder ninguna parte.
15 Además, se confirmó que no se observaban lesiones, basándose en el TAC o la observación visual de los tejidos circundantes en el momento de la extracción.

La biodegradabilidad de un dispositivo hecho de titanio (ejemplo comparativo 1) y un dispositivo que tiene un alto contenido de Zn (ejemplo comparativo 2) se describirá en esta ocasión como ejemplos comparativos.

20 La FIG. 11 muestra una imagen seccionada de TAC de después del implante de un dispositivo de titanio (ejemplo comparativo 1) *in vivo*. La FIG. 12 muestra una imagen seccionada de TAC después del implante de un dispositivo que tiene un contenido de Zn de un 6 % de átomos (ejemplo comparativo 2) *in vivo*.

Se entiende que el dispositivo de titanio (ejemplo comparativo 1) mantiene su forma sin dragarse incluso 28 días después del implante en un ratón (véase la FIG. 11). Aunque no se muestra en el dibujo, el dispositivo de titanio (ejemplo comparativo 1) tiene un efecto de artefacto grande en la imagen seccionada de TAC y puede decirse que
25 hace difícil la observación del tejido biológico.

Por otro lado, el material de aleación de Mg que incluye una gran cantidad (6 % de átomos) de cinc generaba una gran cantidad de gas (hidrógeno) en asociación con la biodegradación después de siete días debido a su rápida tasa de biodegradación. La FIG. 12(1) muestra una imagen seccionada de TAC de siete días después del implante en un ratón. En la FIG. 12(1), hay una región espacial negra que muestra un rastro de combinación de gas que permanece
30 después de que el dispositivo haya desaparecido, y hay una parte clara en los bordes de la región espacial; fue posible confirmar una estructura metálica, que es la grapa restante, y el hueso.

Además, la estructura metálica se degradó completamente después de 14 días, cambiando a compuestos tales como fosfato de calcio, fosfato de magnesio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, y productos de corrosión del dispositivo permanecieron en el organismo del ratón. La FIG. 12(2) muestra una imagen seccionada de TAC de
35 14 días después del implante en un ratón. Los productos de corrosión son difíciles de discernir cuando están sepultados en el tejido blando, porque su contraste es inferior al del hueso, pero pueden confirmarse partes de productos de corrosión (fosfato de calcio, fosfato de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio) en la FIG. 12(2).

40 En comparación con los cambios a lo largo del tiempo en los materiales de los dos ejemplos comparativos 1 y 2 anteriores, se entiende que el dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención tiene un rendimiento que hace posible evitar la recuperación tisular retardada asociada con la generación de una gran cantidad de gas, tiene rendimiento de fijación y mantenimiento durante un periodo de tiempo adecuado dentro del organismo, y es mínimamente dañino para el organismo.

Ejemplo 3

45 <Ensayo de implante subcutáneo en el abdomen de ratones>

En primer lugar, se explicarán los resultados de un estudio que implantó grapas producidas por el mismo método que en el ejemplo 2 (mencionadas a partir de ahora en la presente memoria grapas del presente ejemplo) por vía subcutánea en el abdomen de ratones. También se ensayaron grapas de titanio (ejemplo comparativo 1) y grapas que tienen un contenido de Zn de un 6 % de átomos (ejemplo comparativo 2) por implante subcutáneo en el
50 abdomen de ratones de la misma manera que los ejemplos comparativos.

Aunque no pudo observarse crecimiento del espacio debido a la generación de gas tras la observación externa con las grapas de la realización o la grapa de titanio (ejemplo comparativo 1) una semana después del implante, se observó crecimiento de un espacio grande con la grapa del ejemplo comparativo 2 que tiene un alto contenido de Zn. La grapa del ejemplo comparativo 2 que tiene un alto contenido de Zn parecía haber generado una gran
55 cantidad de gas (hidrógeno) en asociación con la biodegradación después de una semana debido a su rápida tasa

de biodegradación.

La FIG. 14 muestra un gráfico del tiempo de implante y la relación de volumen residual de grapas de la realización. El gráfico representa la media de los valores de tres ratones usados en el ensayo. Como se muestra en la FIG. 14, las grapas de la realización disminuyeron en volumen a lo largo del tiempo en el organismo del ratón, y alcanzaron un 70 % un mes (cuatro semanas) después del implante y un 50 % tres meses (12 semanas) después del implante.

Las FIG. 15(a)-(e), respectivamente, muestran imágenes reconstruidas de imágenes seccionadas de TAC de grapas de la realización una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas y 12 semanas después del implante en ratones. La FIG. 15 confirmó que las grapas de la realización retienen la forma de la grapa en el momento del imante después de 12 semanas.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos midiendo la concentración de iones Mg y similares en el organismo 12 semanas después del implante. Las dianas de medición se muestran a continuación en la tabla 2. Los datos de ensayo en suero también se analizaron estadísticamente. Además, en el análisis estadístico, se asumió que los datos tenían una distribución normal, la varianza se evaluó por ensayo F, y los de varianza igual se analizaron posteriormente usando en ensayo de la *t* de Student y los de varianza diferente se analizaron por ensayo de la *t* de Welch. El nivel de significación se estableció a $p < 0,05$ en todos los análisis.

[Tabla 2]

| Diana de medición | Explicación |
|-------------------|---|
| Mg (mg/dl) | Nivel de magnesio en sangre |
| CRE (mg/dl) | Creatinina (el valor numérico sube según baja la función renal) |
| AST (UI/l) | Aspartato aminotransferasa (el valor numérico sube en asociación con trastornos del hígado y el miocardio) |
| ALT (UI/l) | Alanina aminotransferasa (el valor numérico sube debido a la destrucción de células en el hígado) |
| ALP (UI/l) | Fosfatasa alcalina (el valor numérico sube debido a anomalías del sistema hepatobiliar, obstrucción y estenosis de las vías biliares) |

La FIG. 16 muestra gráficos de los resultados de medición de la concentración de iones Mg en sangre y similares en el organismo hasta 12 semanas después del implante. Cada uno de los gráficos de las FIG. 16(1)-(5) muestra los valores numéricos de Mg, CRE, AST, ALP y ALT después de una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas y 12 semanas para las grapas producidas (realización), grapas de titanio (ejemplo comparativo 1) y grapas que tienen alto contenido de Zn (ejemplo comparativo 2), respectivamente. En los gráficos de barras, los datos desde después de que haya transcurrido el periodo de tiempo predeterminado están dispuestos en tres barras de izquierda a derecha en el orden ejemplo comparativo 1, ejemplo comparativo 2, realización. La barra más a la derecha de cada gráfico muestra los valores numéricos después de cuatro semanas tomando ratones normales no sometidos a laparoscopia o implante como control. Además, los datos de los gráficos son la media de los datos de tres ratones.

El hecho de que los resultados obtenidos midiendo la concentración de Mg en sangre hasta 12 semanas después del implante no revelara un aumento importante en la concentración hace posible confirmar que el ion eluido se excreta fuera del organismo.

La FIG. 17 muestra los resultados de la observación de las células y tejidos circundantes dos semanas después del implante. Las FIG. 17(1)-(3) muestran los resultados obtenidos tiñendo las células y tejidos circundantes a la grapa producida (realización), la grapa de titanio (ejemplo comparativo 1) y la grapa que tiene un alto contenido de Zn (ejemplo comparativo 2) implantada por tinción con hematoxilina-eosina (tinción HE) y tinción SR por rojo Sirius (las imágenes a la izquierda son de tinción HE; las imágenes a la derecha son de tinción SR).

No hubo respuesta inflamatoria, las células y tejidos circundantes eran normales y se confirmó que la grapa de la realización era biológicamente segura basándose en la observación celular de las células y tejidos circundantes a la grapa producida (realización) implanta y las células y tejidos circundantes a la células y tejidos circundantes a la grapa de titanio (ejemplo comparativo 1) implantada. Por otro lado, no se observó morfología fibrosa, se destruyó el sustrato intercelular (paredes celulares), no se formaron núcleos en las células y el tejido parecía necrótico al observar las células y tejidos circundantes a la grapa implantada que tiene alto contenido de Zn (ejemplo comparativo 2).

Ejemplo 4

<Ensayo de anastomosis vascular usando ratas>

El ejemplo 4 confirmó la biodegradabilidad y seguridad de grapas producidas, a diferencia de los métodos de producción de grapas de los ejemplos 2 y 3, elevando la temperatura de extrusión en caliente y ralentizando la tasa de extrusión en la etapa de extrusión en caliente para exponer el lingote a un estado de alta temperatura durante varias decenas de segundos inmediatamente después de la extrusión y realizando atemperado inmediatamente después de la etapa de extrusión en caliente. A continuación, sigue una explicación.

Las grapas del ejemplo 4 tiene los contenidos de Zn y Ca del material de aleación de Mg n.º 1 de la tabla 1 descrito anteriormente en el ejemplo 1. Específicamente, se añadió un 0,1 % de átomos de Ca y un 0,21 % de átomos de Zn respecto a un 99,69 % de átomos de Mg, se produjo un lingote por fusión y moldeo, y el lingote se sometió a tratamiento con calor de homogeneización. Después del tratamiento con calor, el lingote se sometió a extrusión en caliente de una fase a 350 °C, y el lingote de 90 mm de diámetro se procesó hasta un diámetro de 22 mm. El diámetro se llevó hasta 20 mm cortante el diámetro de 22 mm, el lingote se sometió a extrusión en caliente de dos fases a 410 °C, y se procesó en una sección transversa con forma de V. El atemperado por exposición a 400-410 °C se realizó inmediatamente después de la extrusión en caliente de dos fases. Las impurezas, incluyendo los óxidos, se retiraron inmediatamente de la superficie de la grapa.

La FIG. 18 muestra los resultados obtenidos por funcionamiento de un rayo de electrones junto con un microscopio electrónico de barrido (SEM) y realizando análisis de orientación cristalina de las grapas producidas usando EBSD, que puede medir la orientación microcristalina y el sistema cristalino. Los resultados del análisis de orientación cristalina mostrados en la FIG. 18 confirmaron que la estructura cristalina de las grapas producidas es una estructura de grano cristalino equiaxial. Además, el promedio de tamaño de grano cristalino de la estructura cristalina de las grapas producidas medido usando el método de intersección fue de 28,8 (µm) cerca del valle de la forma en V de la grapa y de 31,5 (µm) cerca de la parte superior de la forma en V.

Se confirmó que las grapas producidas tienen una estructura de grano cristalino equiaxial que tiene un promedio de tamaño de grano cristalino de aproximadamente 30 (µm). Estas grapas tienen excelente deformabilidad en una forma en V cerrada porque, como se explica en la FIG. 7, aparecen límites que tienen orientación incorrecta de varios grados cada varios micrómetro dentro de los granos cristalinos (se forman subgranos), la tensión acumulada en asociación con el estado deformado se recupera dinámicamente y se evita la formación de grietas debidas a la concentración de sobrecarga (relajación de concentración de sobrecarga).

A continuación, se explicarán los resultados obtenidos por anastomosis de un vaso sanguíneo conectado a parte del hígado y las vías biliares de rata usando las grapas producidas. El abdomen de la rata se cortó y abrió, un vaso sanguíneo conectado a parte del hígado y las vías biliares se colocó conjuntamente y se anastomosó cerrando la grapa con forma de V. El hígado se reseco posteriormente.

La FIG. 19 muestra imágenes reconstruidas de imágenes seccionadas de TAC del tórax de la rata una semana y cuatro semanas (un mes) después de la resección. En la FIG. 19, (1) muestra las imágenes reconstruidas una semana después de la resección y (2) muestra las de cuatro semanas (un mes) después de la resección. En las FIG. 19(1) y (2), (a) se anastomosó mediante una grapa de la realización y (b) se anastomosó mediante una grapa del ejemplo comparativo 1.

Como se muestra en la FIG. 19, puede deducirse que el rendimiento de fijación esperado de la grapa se mantuvo ya que las ratas sobrevivieron incluso cuatro semanas después de la resección hepática, es decir, después de cercenar el vaso sanguíneo y las vías biliares, y el TAC no encontró generación de una gran cantidad de gas o abertura de la grapa.

También se espera que la grapa finalmente se degrade y se excrete después de mantener su rendimiento de fijación durante un determinado periodo de tiempo ya que la degradación avanza uniformemente dentro del organismo de la rata. Esto confirmó la posibilidad de lograr una grapa biodegradable segura.

La FIG. 20 muestra imágenes seccionadas de TAC de una rata. En la FIG. 20, (1) es una imagen seccionada de TAC de una semana después de la resección y (2) es de cuatro semanas (un mes) después de la resección. Las FIG. 20(1) y (2) muestran ambas anastomosis mediante una grapa de la realización. Se entiende que la grapa de la realización es menos probable que genere artefactos metálicos durante un TAC que cuando se usa una grapa de titanio convencional, y hace posible observar el tejido biológico claramente sin corrección de la imagen.

50 Aplicabilidad industrial

El dispositivo para fijar tejido blando biológico de la presente invención es útil en grapas quirúrgicas, lañas y similares porque puede mantener los tejidos unidos durante las 2-8 semanas que tarda el tejido blando biológico en suturar y se excreta después de degradarse completamente en aproximadamente un año.

Clave

55 10: Grapa

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para fijar tejido blando biológico, que comprende un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn, en el que:
- 5 el material de aleación de Mg contiene Ca y Zn dentro del límite de solubilidad en estado sólido con respecto a Mg, el resto comprende Mg e impurezas inevitables, el contenido de Zn es de un 0,5 % de átomos o menos, los niveles de contenido de Ca y Zn son tales que $Ca:Zn = 1:x$ (donde x es de 1 a 3) mediante la relación atómica, caracterizado por que
- la estructura de grano cristalino es equiaxial y tiene un promedio de tamaño de grano cristalino de 20 a 250 μm .
2. El dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de Zn es de un 0,2 % de átomos a un 0,4 % de átomos, los niveles de contenido de Ca y Zn son tales que $Ca:Zn = 1:x$ (donde x es de 2 a 3) mediante la relación atómica.
3. El dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que se forman límites de grano cristalino que tienen orientación incorrecta cristalina de 15° o mayor o límites de subgrano cristalino que tienen orientación incorrecta cristalina de 3° a menos de 15° , que son límites que dividen la estructura de grano cristalino durante la deformación.
4. El dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación residual de biodegradación es de un 50-92 % cuatro semanas después del implante y la cantidad de gas generado en asociación con la degradación es no más de dos veces el volumen del espacio formado durante el bioimplante.
5. El dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la tasa de biodegradación se controla usando los niveles de contenido de Ca y Zn mencionados anteriormente como parámetros.
6. Un método para producir el dispositivo para fijar tejido blando biológico de la reivindicación 1, comprendiendo el dispositivo un material de aleación de Mg ternaria de Mg-Ca-Zn, en el que el método está provisto de:
- 25 una etapa de preparación de un material de aleación de Mg añadiendo Ca y Zn dentro del límite de solubilidad en estado sólido a Mg para establecer un contenido de Zn de un 0,5 % de átomos o menos con respecto a Mg y de modo que los niveles de contenido de Ca y Zn sean tales que $Ca:Zn = 1:x$ (donde x es de 1 a 3) mediante la relación atómica,
- una etapa de producción de lingote para producir un lingote fusionando y moldeando el material de aleación de Mg,
- 30 una etapa de tratamiento con calor de homogeneización para someter el lingote a tratamiento con calor de homogeneización,
- una etapa de extrusión en caliente que realiza extrusión en caliente al menos una vez en un intervalo de temperatura de 250 a 450 $^\circ C$,
- una etapa de atemperado que realiza atemperado en un intervalo de temperatura de 350 a 450 $^\circ C$,
- 35 una etapa de formación para conformar la forma del dispositivo deseada, y
- una etapa de eliminación superficial para retirar las impurezas, incluyendo óxidos sobre la superficie del dispositivo.
7. El método para producir un dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende
- 40 una primera etapa de extrusión en caliente que realiza extrusión en caliente en un intervalo de temperatura de 250 a 400 $^\circ C$,
- una segunda etapa de extrusión en caliente que realiza extrusión en caliente a una temperatura mayor que la temperatura de la primera etapa de extrusión en caliente y en un intervalo de temperatura de 350 a 450 $^\circ C$,
- en lugar de la etapa de extrusión en caliente que realiza extrusión en caliente al menos una vez en un intervalo de temperatura de 250 a 450 $^\circ C$ y la etapa de atemperado que realiza atemperado en un intervalo de temperatura de 350 a 450 $^\circ C$.
- 45 8. El método para producir un dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que la tasa de biodegradación se controla usando los niveles de contenido de Ca y Zn mencionados anteriormente como parámetros.
9. El método para producir un dispositivo para fijar tejido blando biológico de acuerdo con la reivindicación 6, en el

ES 2 706 890 T3

que la etapa de atemperado realiza atemperado durante una a ocho horas a una temperatura cerca de 400 °C cuando el contenido de Zn con respecto a Mg es de un 0,2 % de átomos a un 0,4 % de átomos y los niveles de contenido de Ca y Zn son tales que $\text{Ca:Zn} = 1:x$ (donde x es de 2 a 3) en el material de aleación de Mg mencionado anteriormente.

5

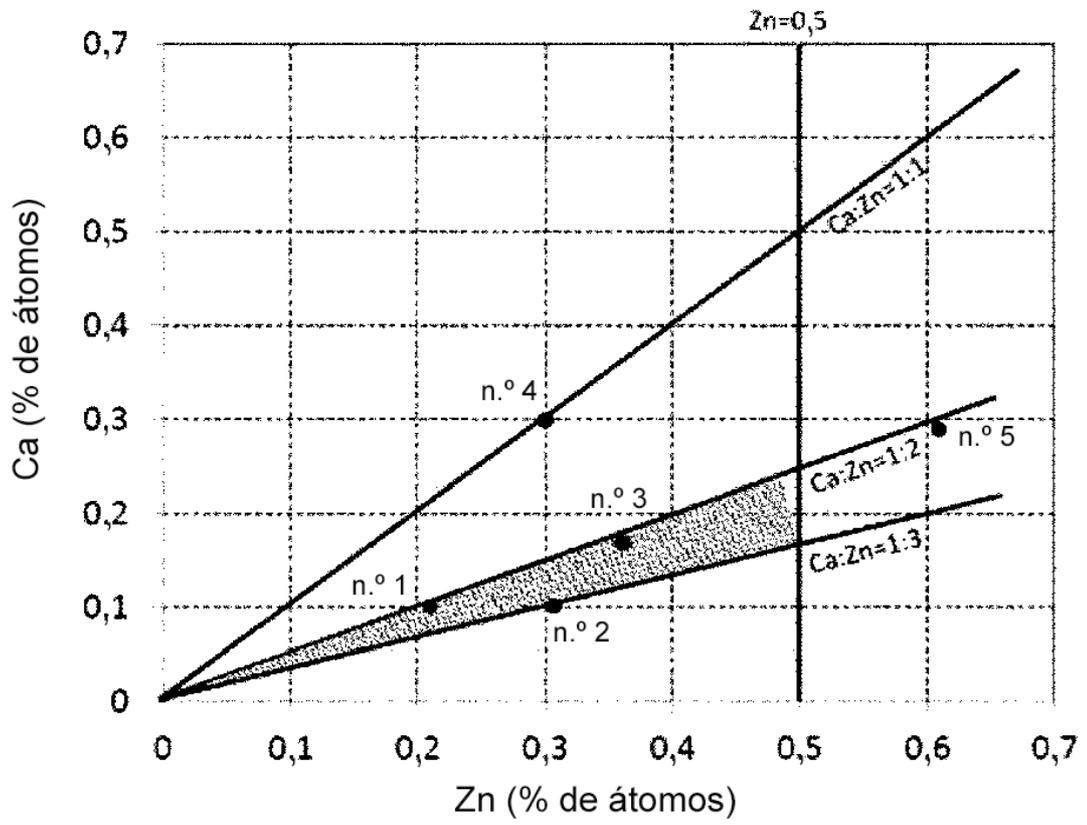


FIG.1

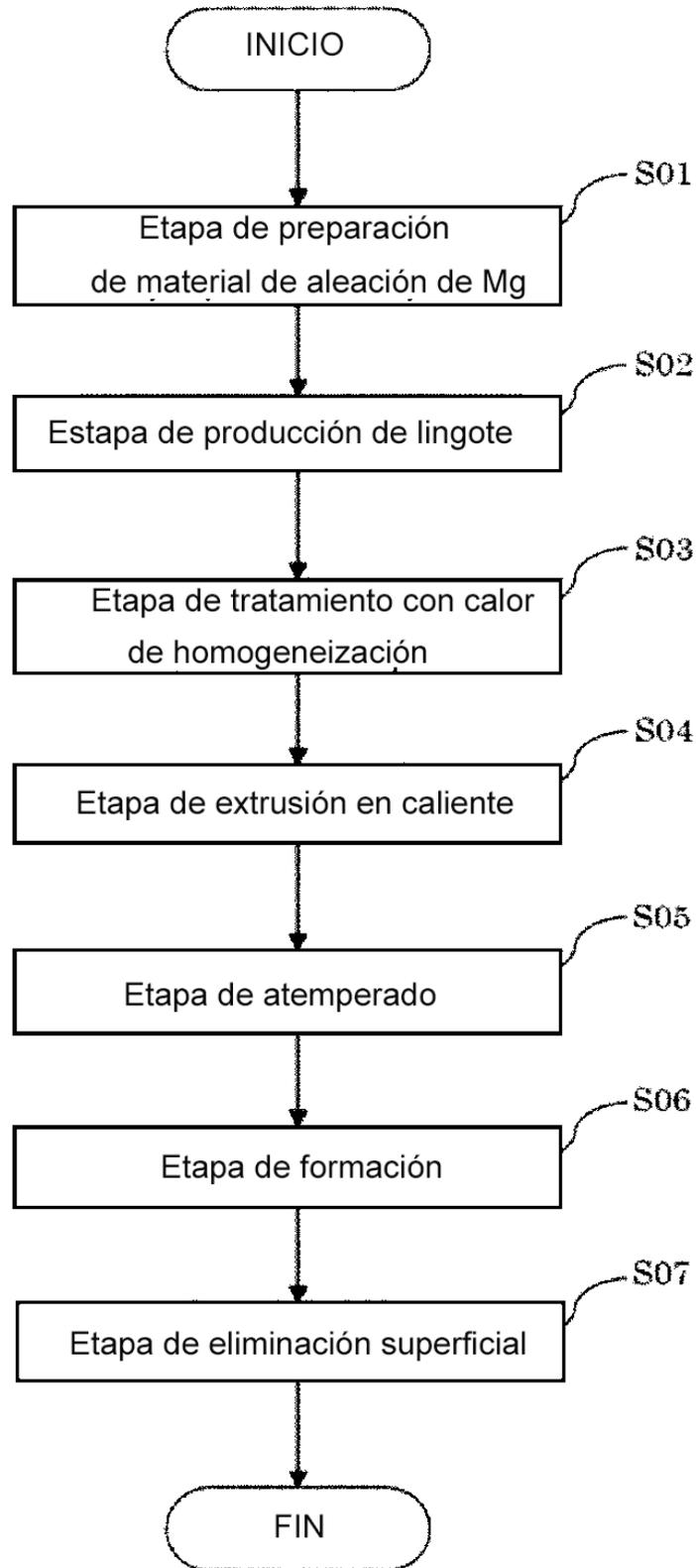


FIG.2

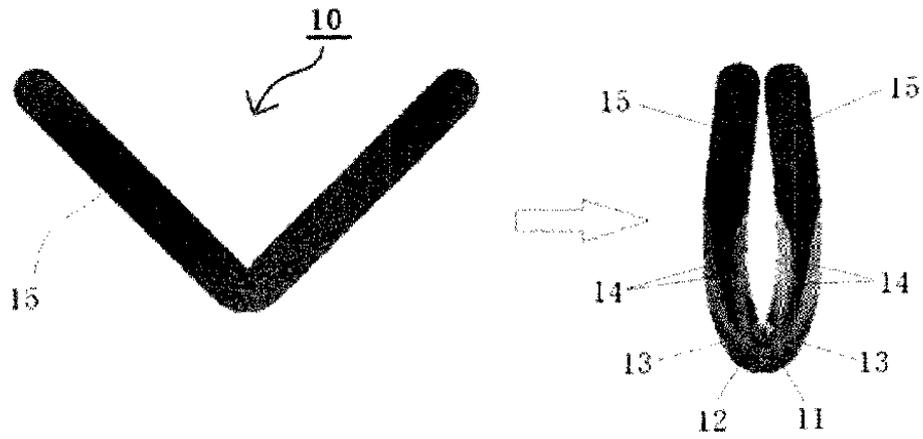


FIG.3

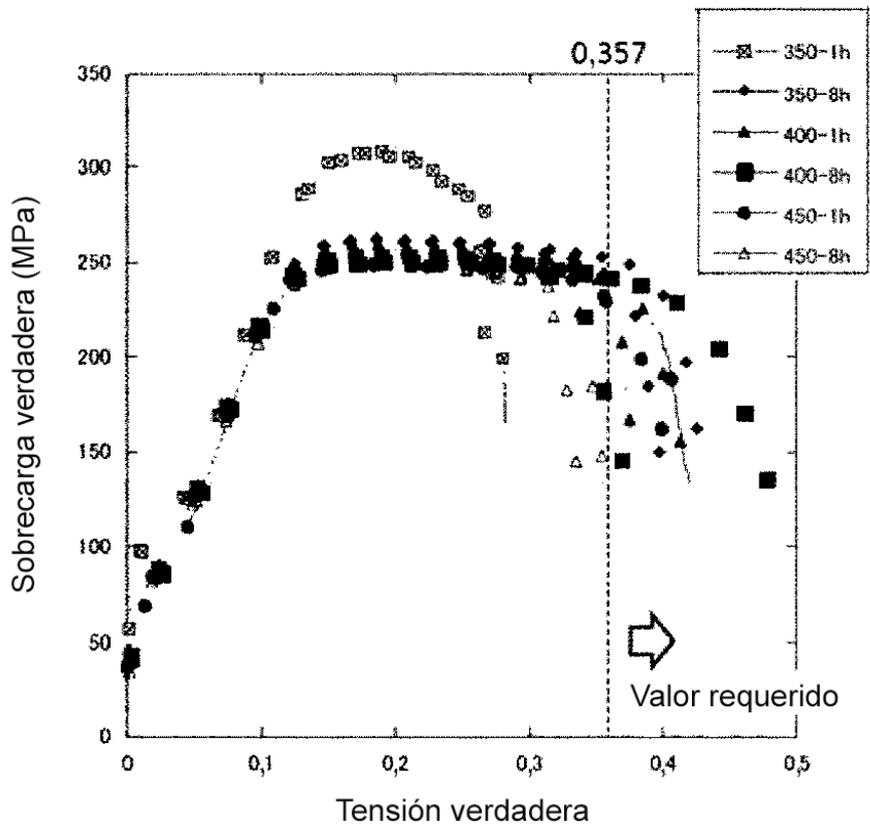


FIG.4

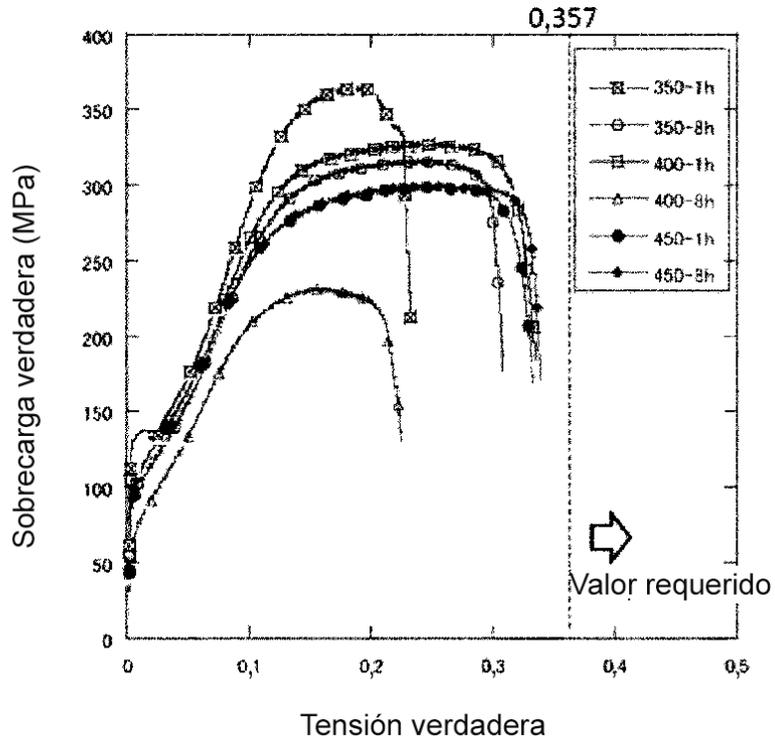


FIG.5

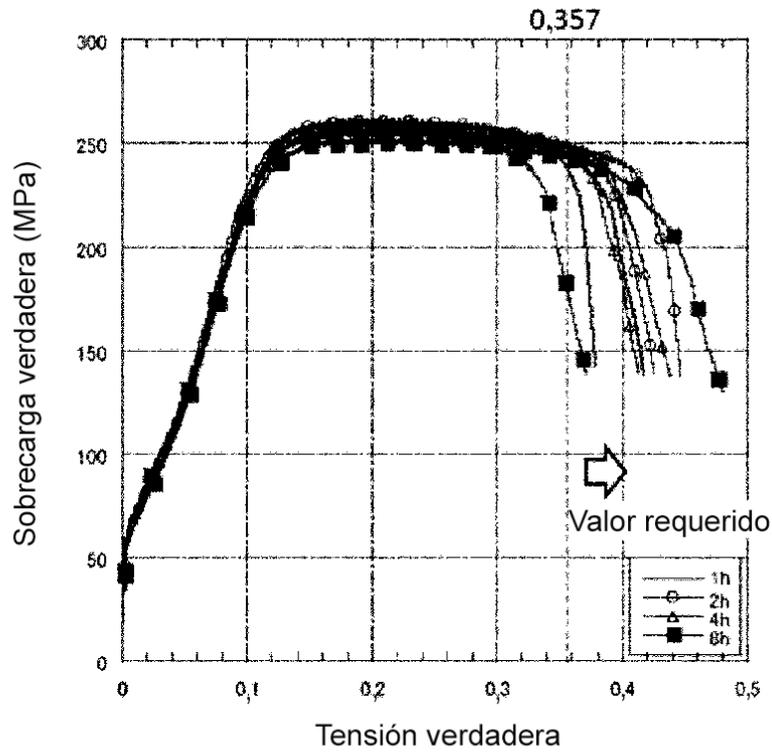


FIG.6

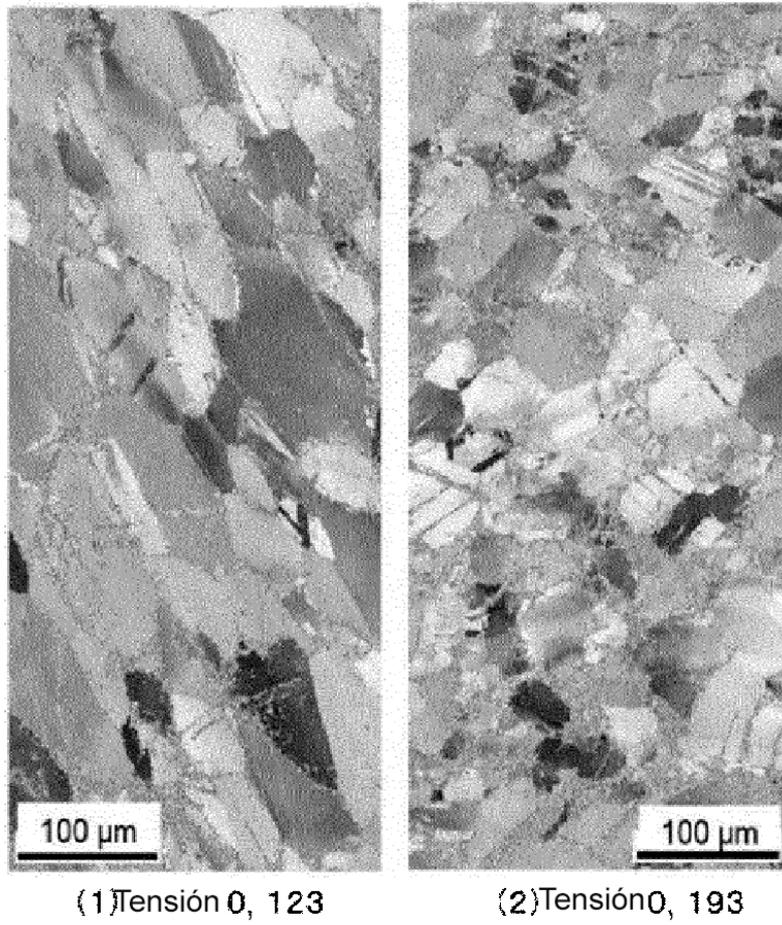


FIG.7

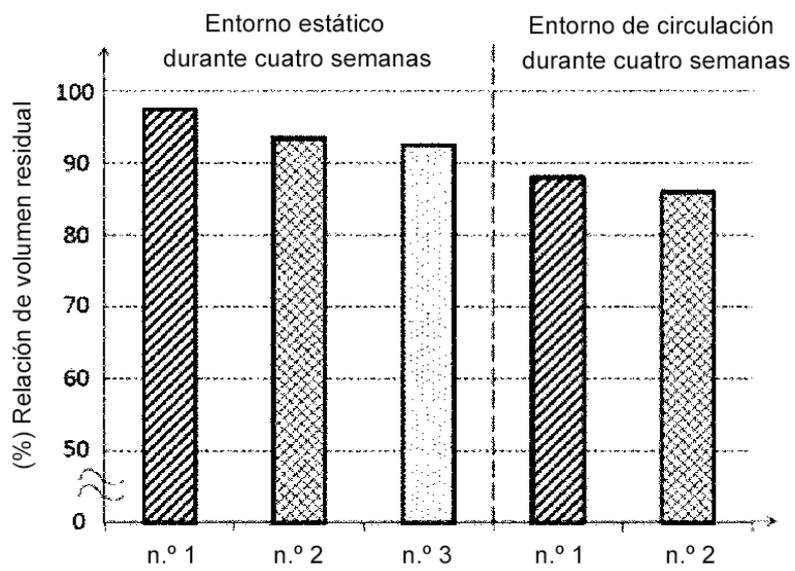


FIG.8

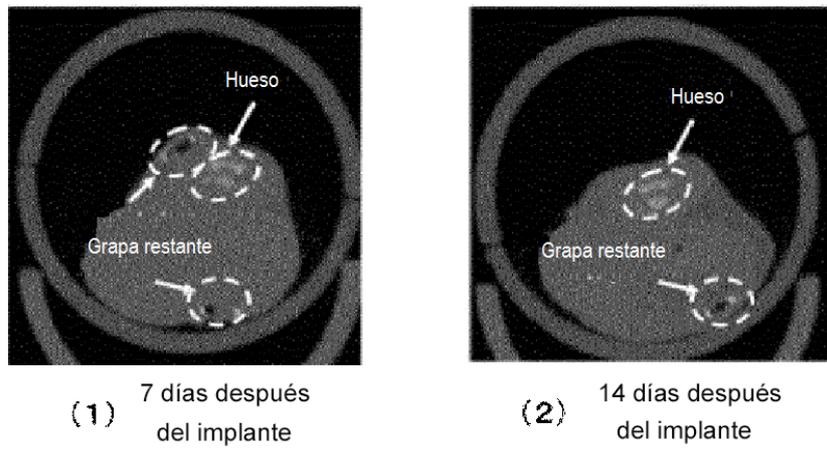


FIG.9

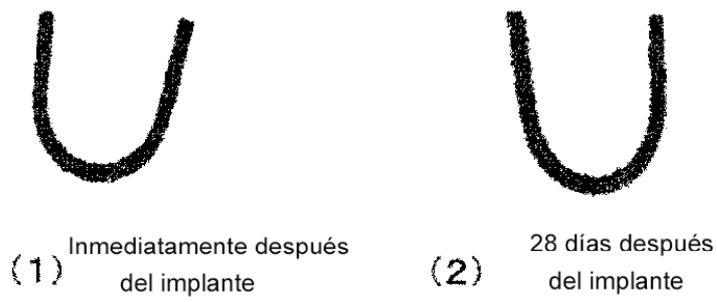


FIG.10

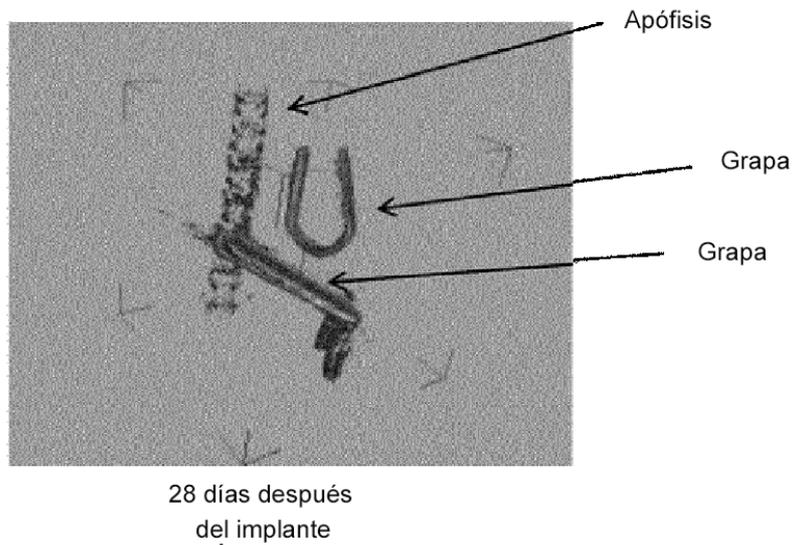
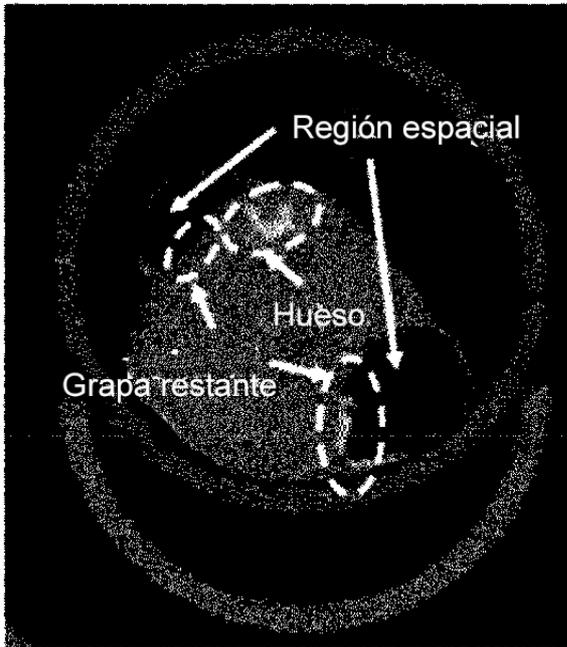
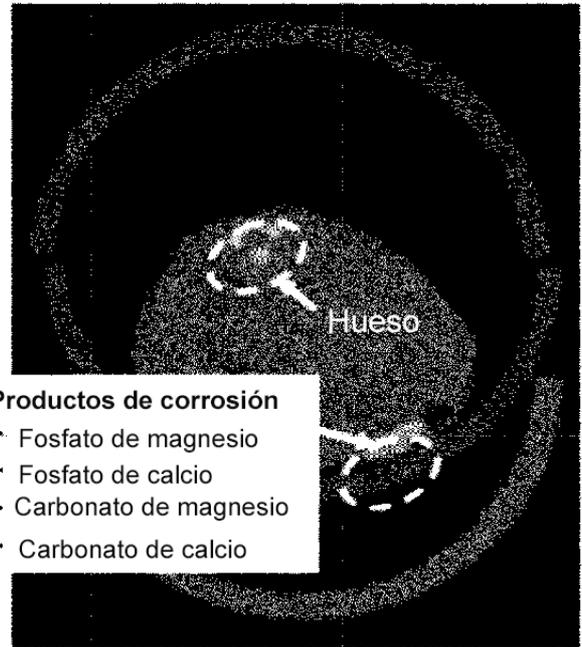


FIG.11

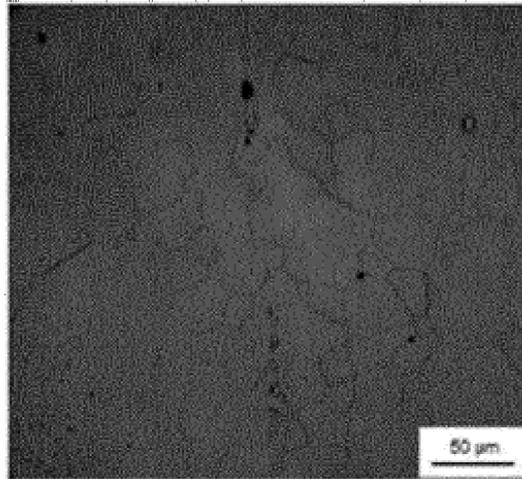


(1) 7 días después del implante

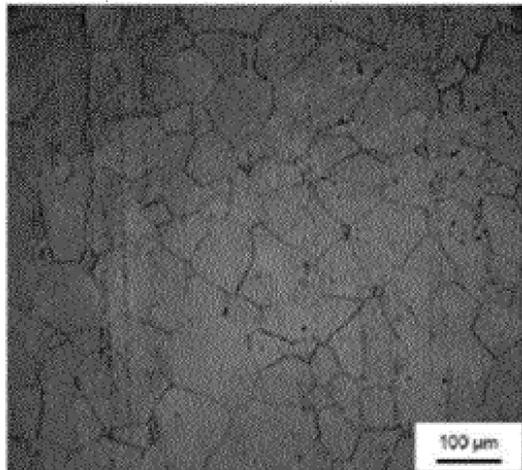


(2) 14 días después del implante

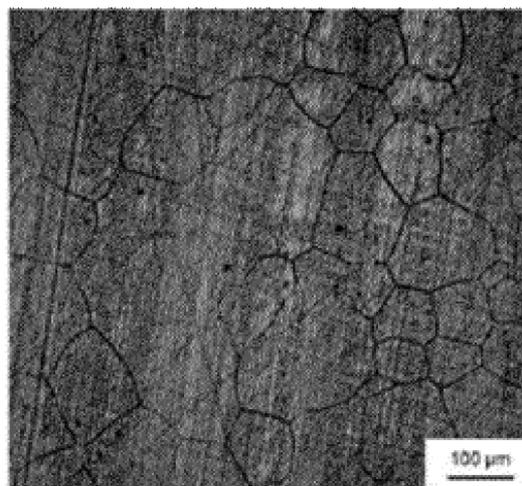
FIG.12



(1) N.º 1 Atemperado material $350^{\circ}\text{C} \times 8$ horas



(2) N.º 1 Atemperado material $400^{\circ}\text{C} \times 2$ horas



(3) N.º 1 Atemperado material $450^{\circ}\text{C} \times 1$ hora

FIG.13

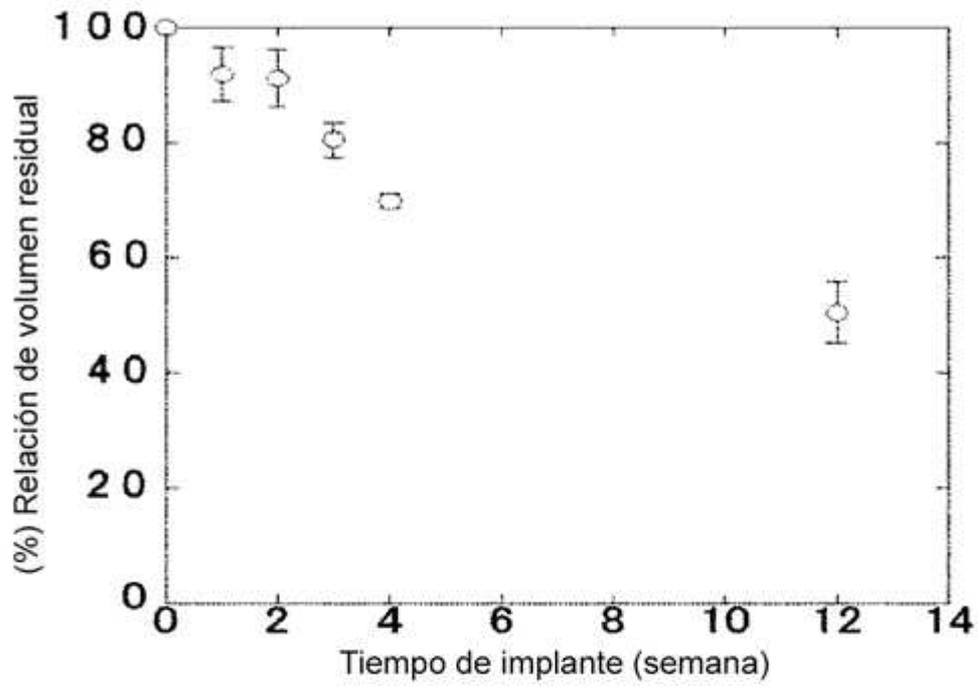


FIG.14

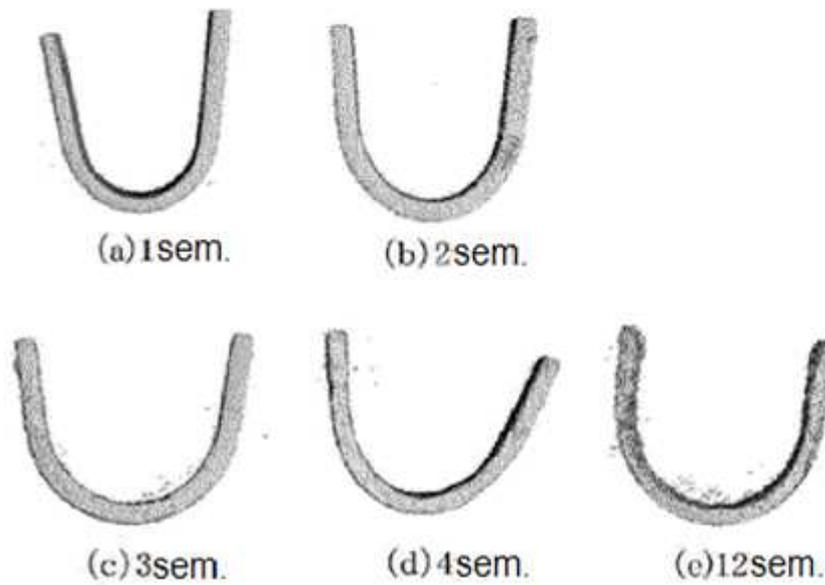


FIG.15

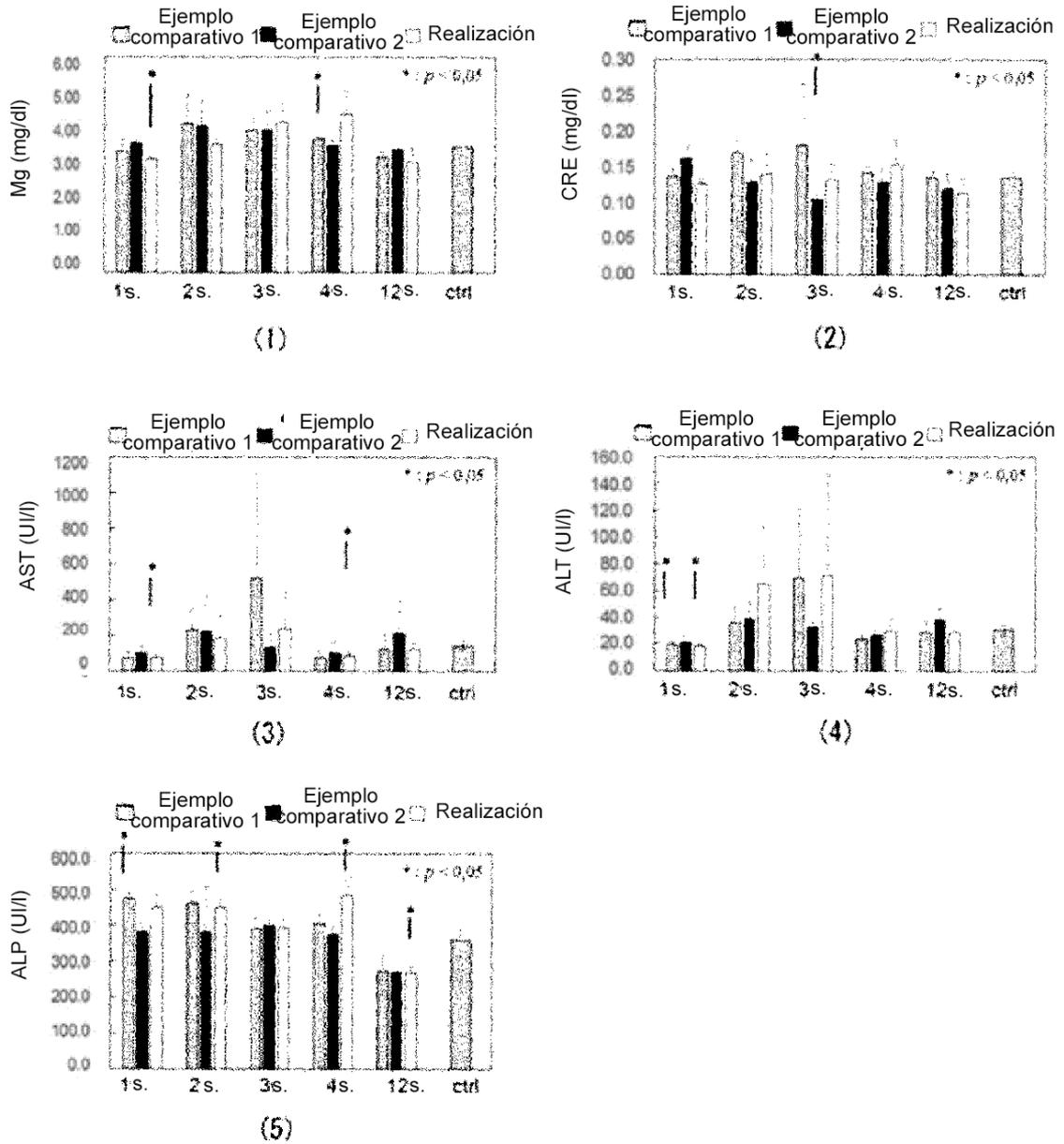
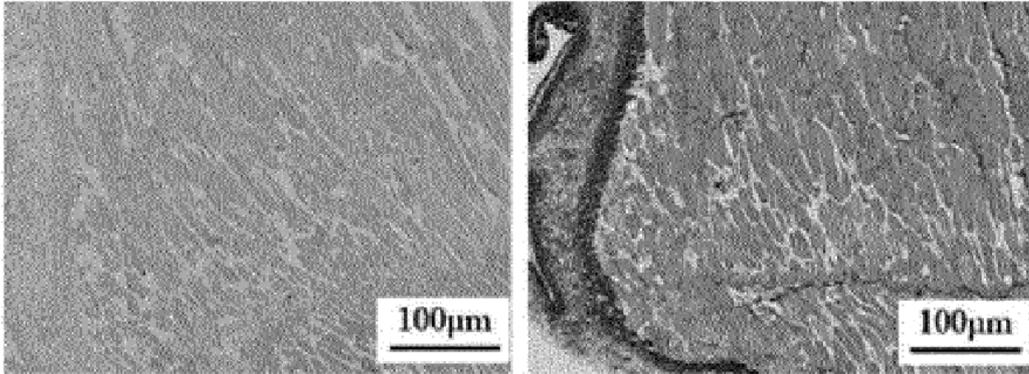
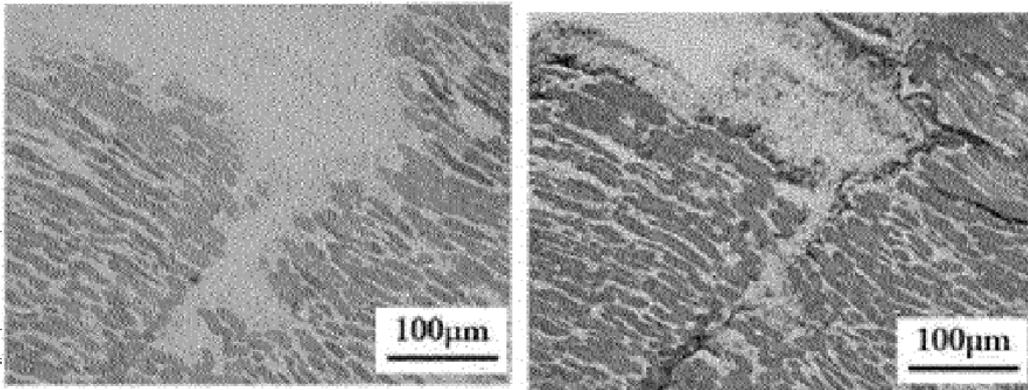


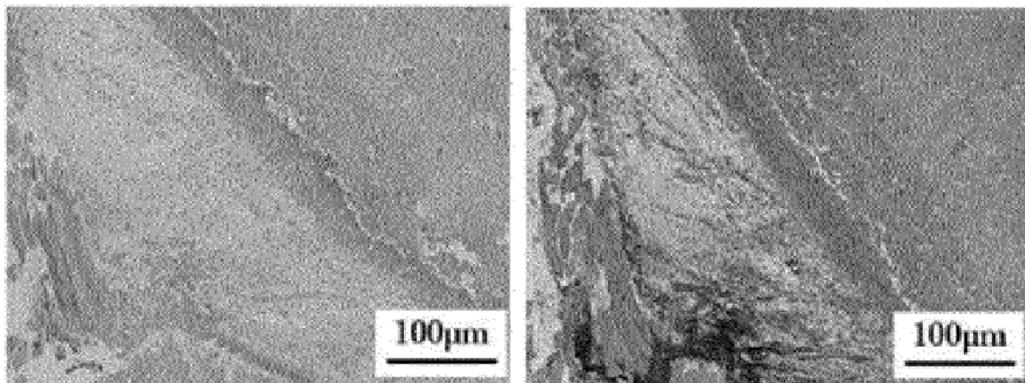
FIG.16



(1) Realización



(2) Ejemplo comparativo 1



(3) Ejemplo comparativo 2

FIG.17

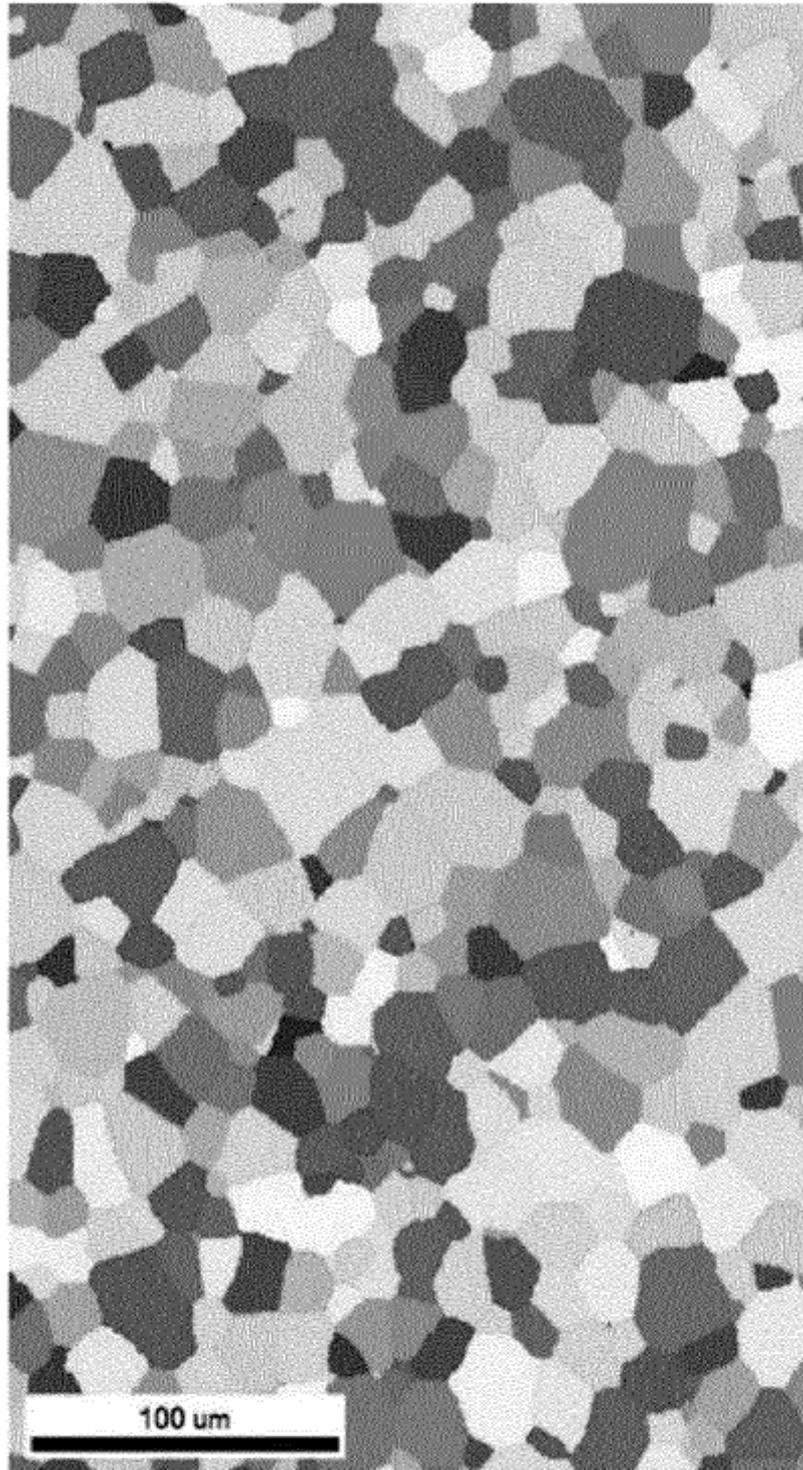
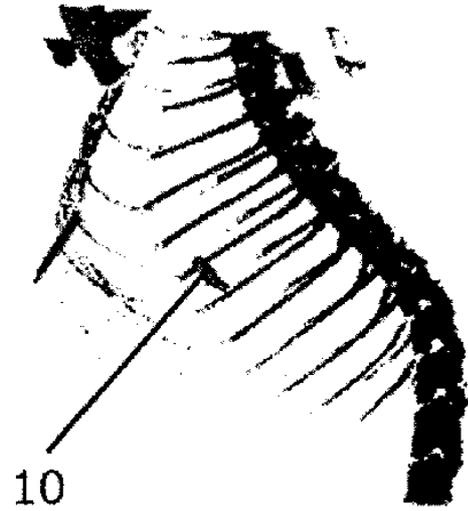
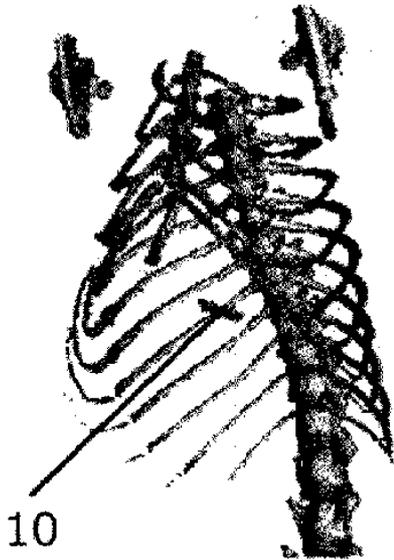


FIG.18

(1) 1 semana



(2) 4 semanas

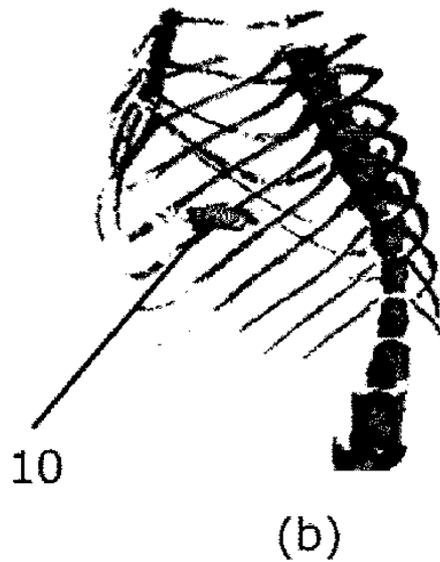
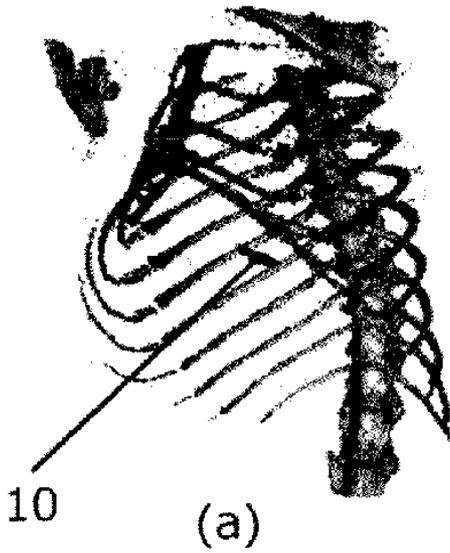
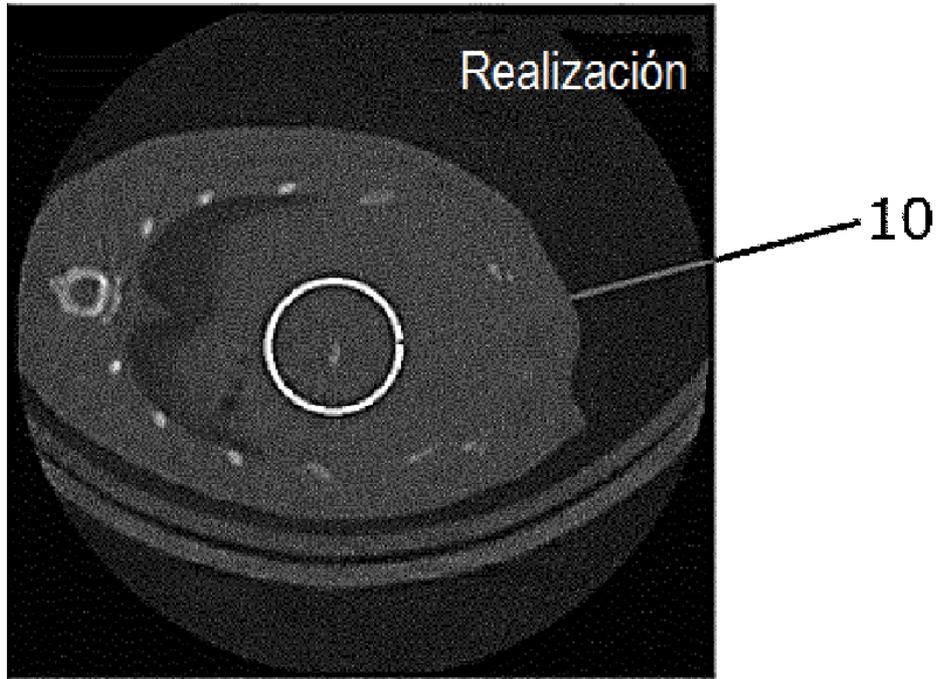
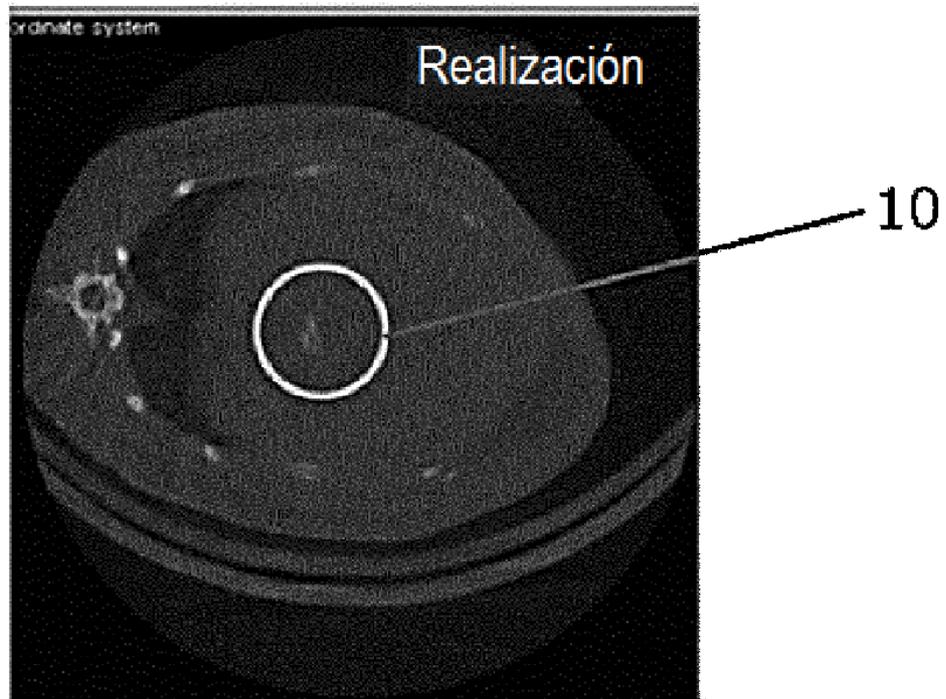


FIG.19



(1) 1 semana



(2) 4 semanas

FIG.20

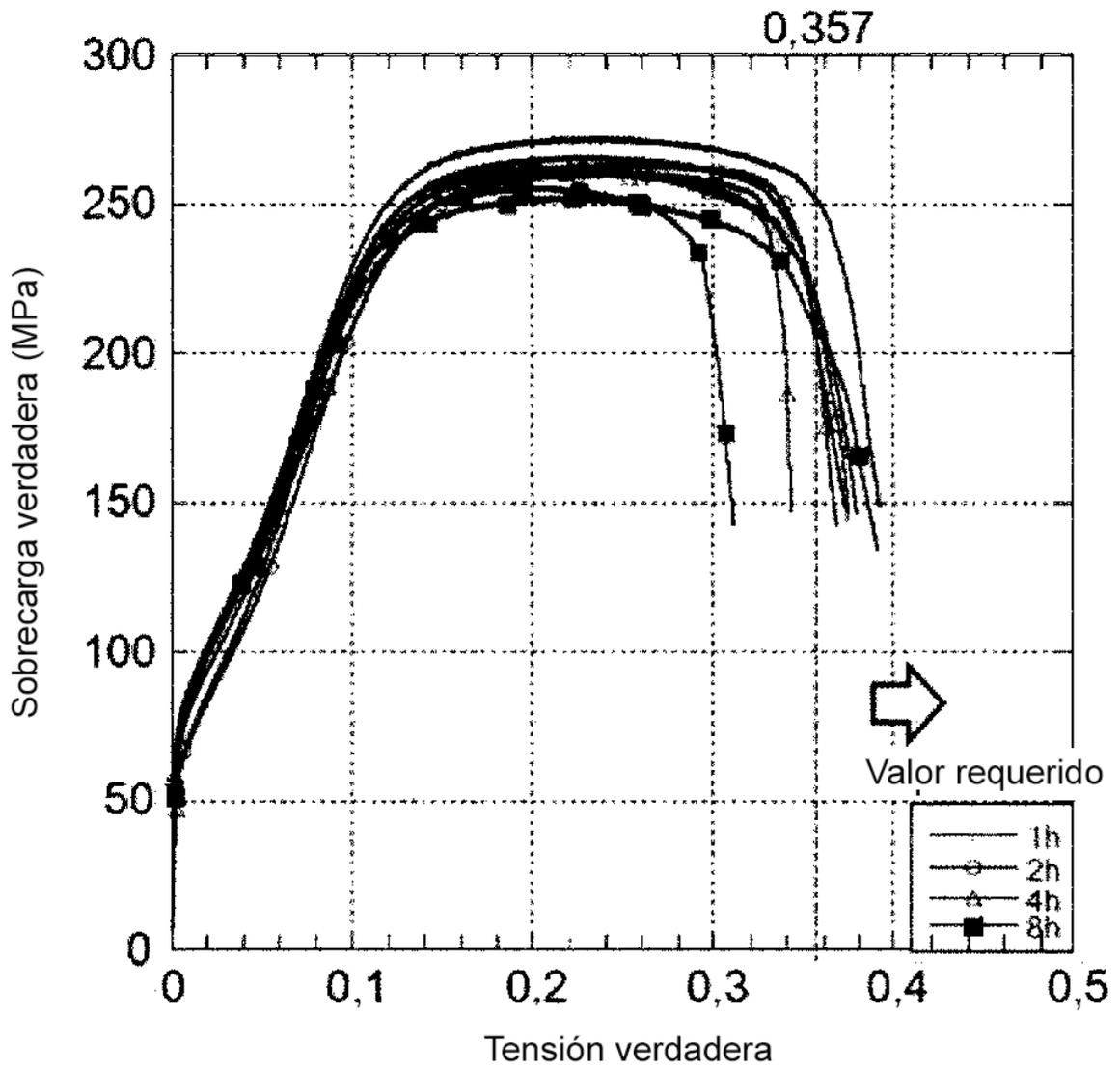


FIG.21

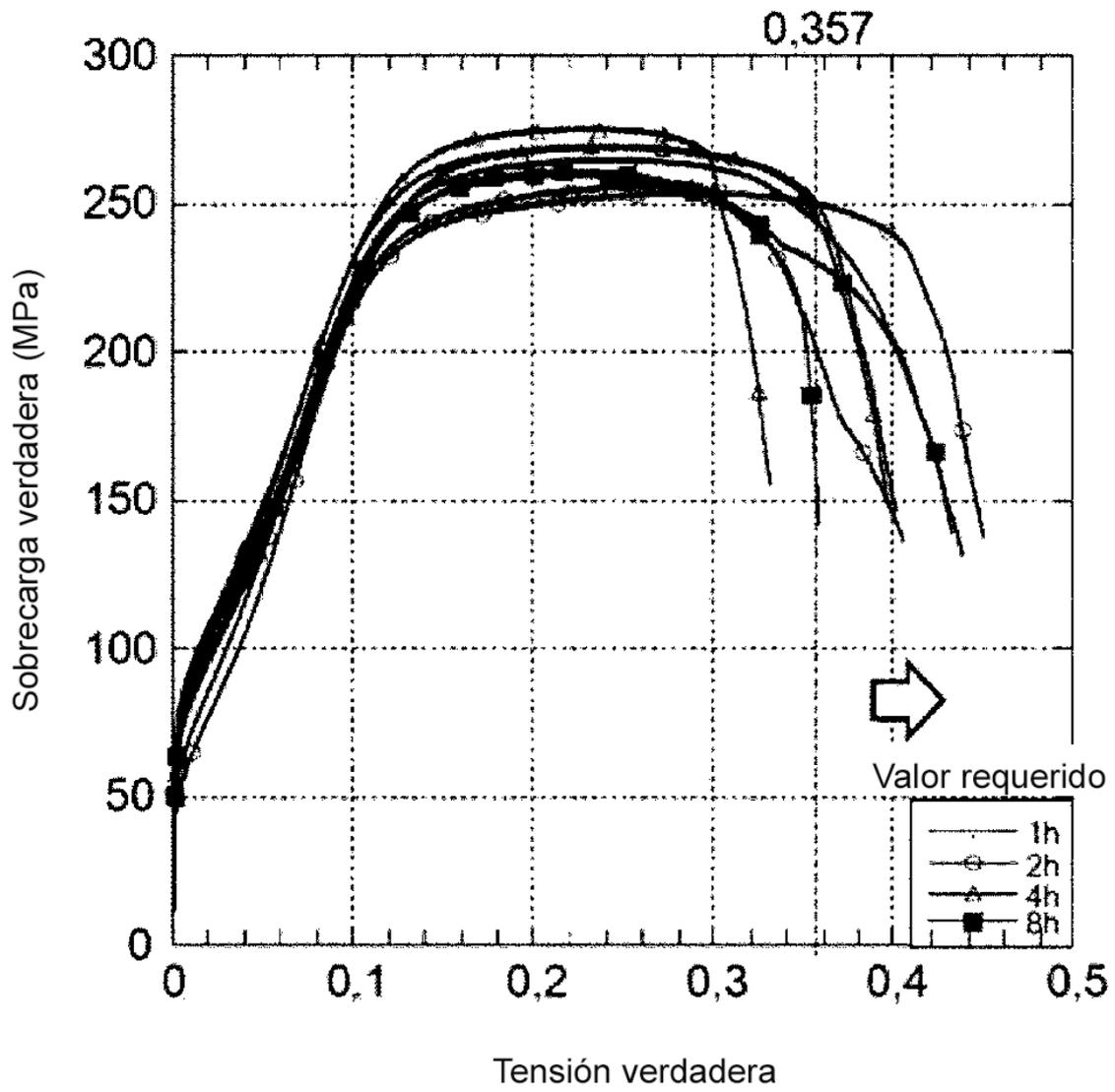


FIG.22

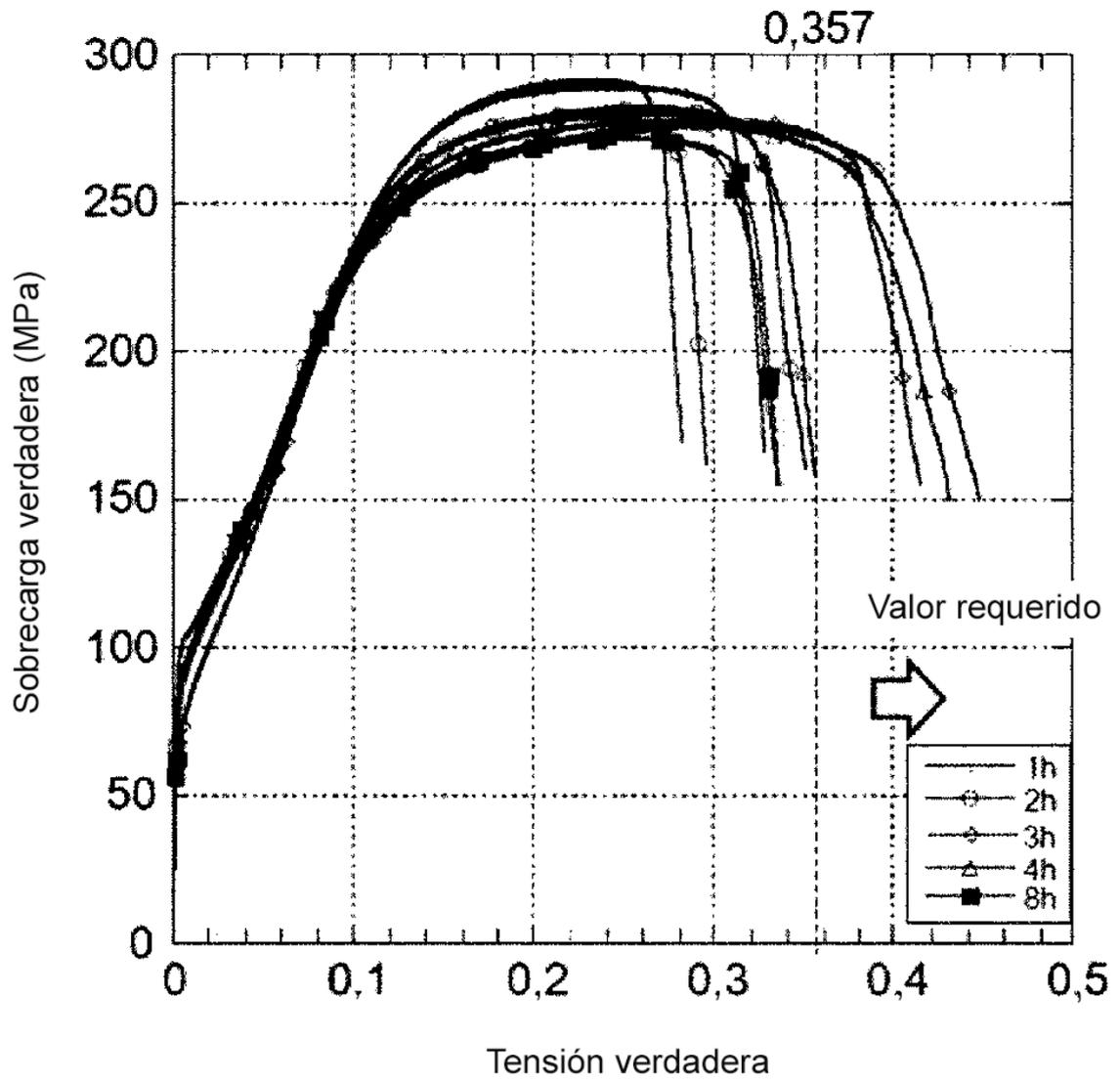
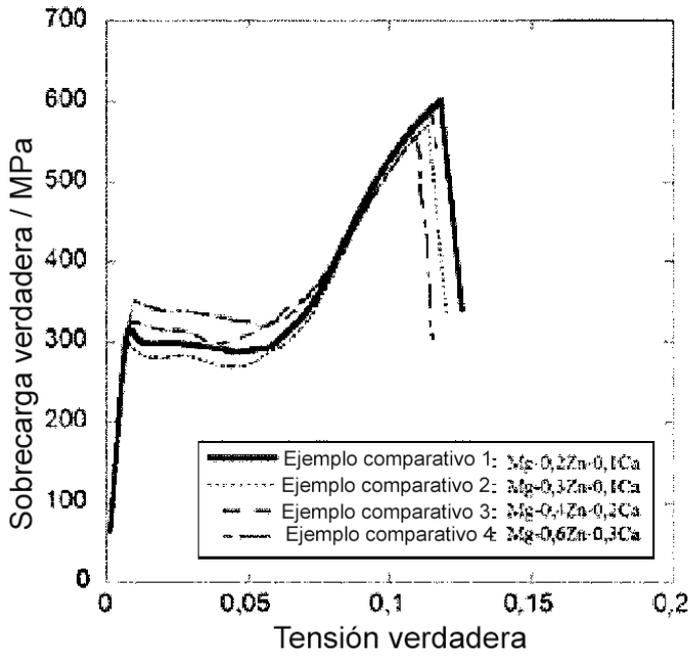
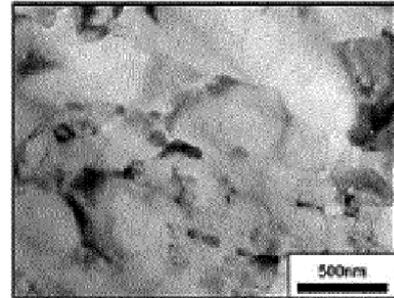


FIG.23



(1)



Ejemplo comparativo 4

(2)

FIG.24

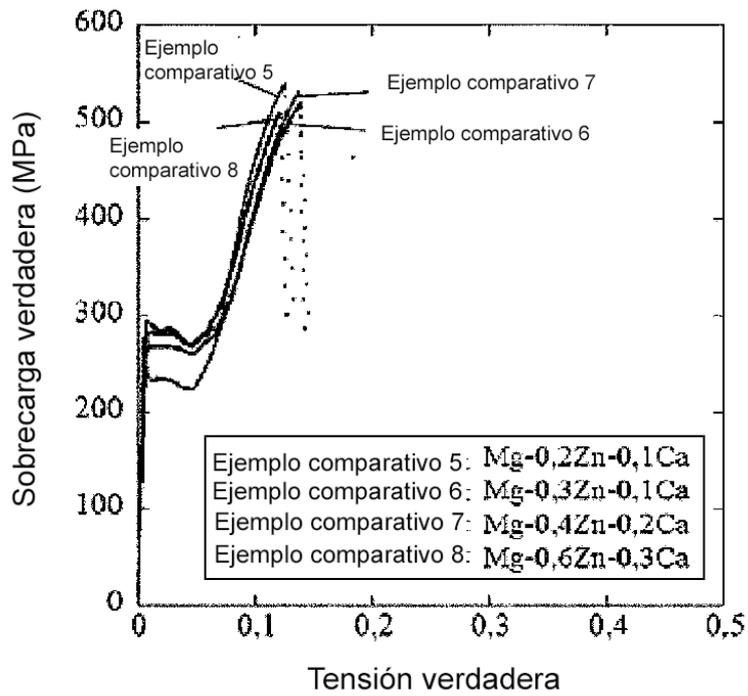


FIG.25

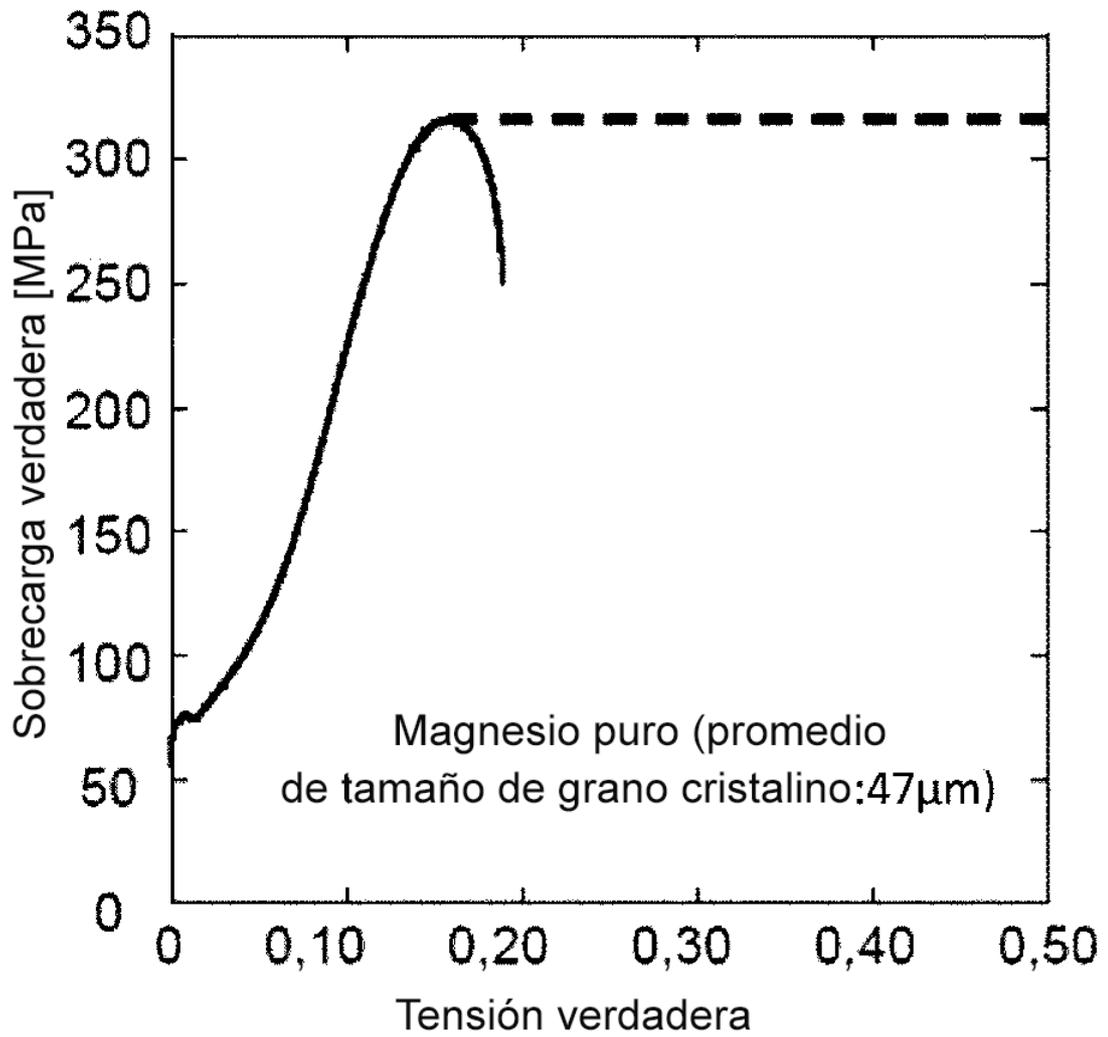


FIG.26