

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 548**

51 Int. Cl.:

A61L 27/04 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

C22C 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2010** **PCT/KR2010/002542**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010** **WO10123302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010** **E 10767316 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018** **EP 2422821**

54 Título: **Implante biodegradable y procedimiento para fabricar el mismo**

30 Prioridad:

22.04.2009 KR 20090035267

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2019

73 Titular/es:

U & I CORPORATION (100.0%)
529-1, Yonghyeon-dong
Uijeongbu-siGyeonggi-do 480-050, KR

72 Inventor/es:

KOO, JA-KYO;
SEOK, HYUN-KWANG;
YANG, SEOK-JO;
KIM, YU-CHAN;
CHO, SUNG-YOUN y
KIM, JONG-TACK

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 712 548 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

Implante biodegradable y procedimiento para fabricar el mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un implante biodegradable y a un procedimiento de fabricación del mismo, y más particularmente a un implante biodegradable, cuya velocidad de biodegradación se controla fácilmente, la resistencia y la fuerza interfacial con respecto al tejido óseo del mismo son elevadas, con el que la velocidad de formación ósea se incrementa, y que presenta simultáneamente una resistencia a la corrosión y unas propiedades mecánicas mejoradas, y a un procedimiento de fabricación del mismo.

Antecedentes de la técnica

Los materiales típicos utilizados en implantes que se utilizan en el tratamiento médico incluyen metal, cerámica y polímeros. Entre los mismos, los implantes metálicos presentan unas propiedades mecánicas y una procesabilidad muy buenas. Sin embargo, los implantes metálicos son desventajosos debido a la protección contra tensiones, la degradación de la imagen y la migración del implante. Además, los implantes de cerámica presentan una biocompatibilidad superior en comparación con los otros implantes. Sin embargo, los implantes cerámicos se rompen fácilmente mediante un impacto externo y son difíciles de procesar. Además, los implantes poliméricos presentan una resistencia relativamente débil en comparación con los otros materiales de implante.

Recientemente se han estado desarrollando implantes porosos que pueden acelerar la formación de tejido óseo tras su inserción en el cuerpo humano y pueden reducir el módulo de Young para evitar la protección contra tensiones. Sin embargo, dichos implantes porosos presentan una resistencia mecánica baja y son débiles frente a un impacto externo. Además, se está llevando a cabo actividades de investigación y desarrollo en implantes biodegradables que no es necesario extraerlos después de insertarlos en el cuerpo humano para lograr el propósito deseado de los mismos. El estudio de aplicaciones médicas que utilizan dicho material biodegradable comenzó ya a mediados de la década de 1960 y se centra principalmente en el uso de polímeros tales como poli(ácidos lácticos) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) o un copolímero de los mismos, incluido el PLGA. Sin embargo, los polímeros biodegradables presentan una resistencia mecánica baja, producen ácidos al descomponerse y presentan la desventaja de que es difícil controlar su velocidad de biodegradación y, por lo tanto, tienen aplicaciones limitadas. En particular, los polímeros biodegradables son difíciles de aplicar a implantes ortopédicos que tienen que soportar una carga fuerte o a implantes dentales debido a las propiedades de los polímeros que tienen una baja resistencia mecánica. Por lo tanto, se están estudiando algunos materiales biodegradables para superar los problemas de los polímeros biodegradables. Los ejemplos típicos de los mismos incluyen cerámica tal como fosfato de tricalcio (TCP), materiales de combinación de polímero biodegradable e hidroxiapatita biodegradable (HA), etc.

Sin embargo, las propiedades mecánicas de dichos materiales no son mucho más elevadas que las de los polímeros biodegradables. En particular, la deficiente resistencia al impacto del material cerámico se considera muy desventajosa en un biomaterial. Además, la utilidad real de dichos materiales es cuestionable, dado que es difícil controlar la velocidad de biodegradación.

Paralelamente, los implantes biodegradables deben ser muy fuertes porque parte o la totalidad de los mismos tiene que resistir una carga cuando se usan en el cuerpo humano. A fin de garantizar una alta resistencia, un implante biodegradable se somete además a procesos adicionales que incluyen enfriamiento rápido, extrusión y tratamiento térmico para que la estructura del implante se vuelva fina y se pueda controlar la tensión residual interna. Además, la composición de aleación de un metal utilizado para un implante biodegradable deberá diseñarse adecuadamente cambiando los elementos constituyentes o el contenido de los mismos. Como tal, el cambio en la composición de la aleación se puede realizar típicamente ajustando las cantidades de los elementos que se añaden. A medida que aumentan las cantidades de elementos añadidos a la aleación, se mejora su resistencia mecánica.

Se puede mencionar el documento WO2008/035948, que divulga implantes biodegradables que comprenden una aleación de Mg que contiene bajas cantidades de Zn. Debe apreciarse que el documento WO2008/035948 no divulga la velocidad de corrosión de dicha aleación de Mg en el cuerpo humano.

Sin embargo, cuando las cantidades de elementos añadidos aumentan, el metal para los implantes puede crear fácilmente un circuito galvánico que aumenta la velocidad de corrosión atribuible a un aumento en la falta de uniformidad de la composición del mismo y la falta de uniformidad de una estructura fina, aumentando de forma no deseada la velocidad de corrosión de los implantes. Por lo tanto, es muy difícil diseñar materiales de aleación que tengan una resistencia elevada y una velocidad de biodegradación reducida para su aplicación a implantes.

Divulgación**Problema técnico**

5 En consecuencia, la presente invención se ha realizado considerando los problemas anteriores que se producen en la técnica relacionada, y un objetivo de la presente invención es proporcionar un implante biodegradable cuya velocidad de biodegradación pueda controlarse.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un implante biodegradable que pueda superar los problemas de los implantes porosos convencionales, tales como una resistencia mecánica reducida y una resistencia al impacto deficiente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un implante biodegradable cuya resistencia a la corrosión y propiedades mecánicas se hayan mejorado simultáneamente.

15 Otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un implante biodegradable en el que se pueda aumentar la velocidad de formación ósea, y con el paso de un período de tiempo predeterminado después de la cirugía, haya desaparecido el material metálico biodegradable cargado en los poros y haya tenido lugar un reemplazo óseo.

Solución técnica

20 Para lograr los objetivos anteriores, un aspecto de la presente invención describe un implante biodegradable que comprende magnesio, en el que el magnesio contiene como impurezas manganeso (Mn); y una seleccionada del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni), en el que la cantidad de impurezas es de 1 parte en peso o inferior, pero excediendo las 0 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso de magnesio, y la relación en peso de las impurezas satisface la condición siguiente:

$$0 < \frac{\text{Manganeso (Mn)}}{\text{Uno seleccionado del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni)}} \leq 5$$

30 Además, otro aspecto de la presente invención describe un procedimiento de fabricación de un implante biodegradable, que comprende a) proporcionar magnesio que contiene como impurezas manganeso (Mn); y una seleccionada de entre el grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni), en la que la cantidad de impurezas es de 1 parte en peso o inferior, pero excediendo las 0 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso de magnesio, y la relación en peso de las impurezas satisface la condición siguiente:

$$0 < \frac{\text{Manganeso (Mn)}}{\text{Uno seleccionado del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni)}} \leq 5$$

35 y b) formar el magnesio.

40 Además, otro aspecto de la presente invención proporciona un implante biodegradable, que comprende una aleación de magnesio representada por la fórmula química 1 siguiente que comprende sobre la base del peso total de la misma, el 23% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de Ca; del 0,76% en peso al 10% en peso de X; siendo el resto Mg:

<Fórmula química 1> Mg-Ca-X

45 en la que X es Zn.

Además, otro aspecto de la presente invención describe un procedimiento de fabricación de un implante biodegradable, que comprende i) proporcionar la aleación de magnesio y ii) formar la aleación de magnesio.

50 Además, otro aspecto de la presente invención describe un procedimiento de fabricación de un implante biodegradable, que comprende aplicar ultrasonidos al implante biodegradable que comprende magnesio.

Además, otro aspecto de la presente invención describe un implante biodegradable, que comprende, sobre la base del peso total del mismo, el 10% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de manganeso; el 1% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de hierro; siendo el resto un metal que comprende magnesio.

55 Además, otro aspecto de la presente invención describe un implante biodegradable, que comprende, sobre la

base del peso total del mismo, el 90% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de óxido de magnesio (MgO); siendo el resto un metal que comprende magnesio.

Efectos ventajosos

5 Según la presente invención, un implante biodegradable puede estar presente ventajosamente durante un largo período de tiempo *in vivo* debido a que su velocidad de biodegradación está controlada para que sea muy baja.

10 También según la presente invención, en caso de que el implante biodegradable incluya una estructura porosa, se forman vasos sanguíneos que pasan a través de los poros, aumentando así la velocidad de formación ósea y disminuyendo el módulo de Young, lo que reduce la protección contra el estrés.

15 También según la presente invención, el implante biodegradable puede presentar una resistencia mecánica y una resistencia al impacto mejoradas.

También según la presente invención, el implante biodegradable puede mejorarse simultáneamente en términos de resistencia a la corrosión y propiedades mecánicas.

20 Por lo tanto, el implante según la presente invención está adaptado para su uso en reemplazos óseos o tratamiento óseos, y puede usarse para ortopedia, cuidado dental, cirugía plástica o vasos sanguíneos.

Descripción de los dibujos

25 La figura 1 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión de las muestras de implantes del ejemplo 1 y 2 y el ejemplo comparativo 1;

La figura 2 es un gráfico que representa los resultados de la evaluación de la resistencia mecánica de las muestras de implantes de los ejemplos 3 y 4 y el ejemplo comparativo 3 antes de la extrusión;

30 La figura 3 es un gráfico que representa los resultados de la evaluación de la resistencia mecánica de las muestras de implantes de los ejemplos 3 y 4 y del ejemplo comparativo 3 después de la extrusión;

35 La figura 4 es un gráfico que representa la velocidad de evolución del hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión de las muestras de implantes de los ejemplos de referencia 3 y el ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 3;

La figura 5 es un gráfico que representa la velocidad de evolución del hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión de las muestras de implantes de los ejemplos 4 a 6.

40 La figura 6 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión de las muestras de implantes del ejemplo de referencia 7 y los ejemplos 8 a 11 y los ejemplos comparativos 2 y 4;

45 La figura 7 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al contenido de Zn;

La figura 8 es una imagen de microscopio electrónico que representa la superficie de la muestra de implante del ejemplo 7 sumergida en una solución biomimética durante 61 horas;

50 La figura 9 es una imagen que representa la superficie de la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 sumergida en una solución biomimética durante 61 horas según analizada utilizando EDS;

55 La figura 10 es una imagen que presenta la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 que se ha sumergido en una solución biomimética durante 61 horas y de la cual se ha eliminado un material de corrosión;

La figura 11 es una imagen que representa la sección transversal de la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 sumergida en una solución biomimética durante 61 horas;

60 La figura 12 es una imagen ampliada de la imagen de la figura 11;

La figura 13 es una imagen de WDS (JXA-8500F, disponible de JEOL) que presenta la muestra de implante del ejemplo 7 sumergida en una solución biomimética durante 61 horas;

65 La figura 14 es una imagen que representa la sección transversal de la muestra de implante del ejemplo 8 sumergida en una solución biomimética durante 61 horas;

La figura 15 es una imagen de WDS (JXA-8500F, disponible de JEOL) que presenta la muestra de implante del ejemplo 8 sumergida en una solución biomimética durante 61 horas;

La figura 16 es un gráfico que representa la velocidad de evolución del hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión en dos muestras de implantes del ejemplo 8, una de las cuales se trata con ultrasonidos y la otra no se trata con ultrasonidos y después se sumergen en una solución biomimética;

La figura 17 es un gráfico que representa la cantidad de evolución del hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión en la muestra de implante del ejemplo 8 tratada con ultrasonido y después sumergida en una solución biomimética;

La figura 18 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión de las muestras de implantes de los ejemplos de referencia 12 ~ 14;

La figura 19 es una imagen que representa el tamaño de los granos de cristal de la muestra de implante del ejemplo de referencia 14 antes de la extrusión;

La figura 20 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión antes y después de la extrusión de la muestra de implante del ejemplo de referencia 14; y

La figura 21 es una fotografía que representa la hinchazón debida a la generación de hidrógeno gaseoso en una rata en la que se ha insertado la muestra de implante del ejemplo comparativo 4.

Mejor modo

A continuación, se proporciona una descripción detallada de la presente invención.

I. Implante biodegradable que contiene impurezas

Un implante biodegradable comprende magnesio (Mg), en el que el Mg contiene, como impurezas, Mn y una seleccionada de entre el grupo que consiste en Fe, Ni y mezclas de Fe y Ni, en el que la cantidad de impurezas es de 1 parte en peso o menos, pero excediendo las 0 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso de magnesio, y la proporción en peso de las impurezas satisface la condición siguiente:

$$0 < \frac{\text{Manganeso (Mn)}}{\text{Uno seleccionado del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni)}} \leq 5$$

Preferentemente, la relación en peso de las impurezas satisface la condición siguiente:

$$0 < \frac{\text{Manganeso (Mn)}}{\text{Uno seleccionado del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni)}} \leq 5$$

Si las impurezas satisfacen la condición, la velocidad de biodegradación está controlada para que sea la más baja posible, lo que aumenta la resistencia a la corrosión. Por lo tanto, los implantes pueden estar presentes durante un período de tiempo más largo *in vivo*.

Cuando existe presencia de Ni y Mn entre las impurezas, el Ni provoca una reacción alérgica en el cuerpo humano y aumenta la velocidad de corrosión del Mg puro. Por lo tanto, el contenido de Ni es preferentemente de 100 ppm o inferior, y de forma más preferida de 50 ppm o inferior.

Además, el Mg puede incluir además aluminio (Al) como impureza.

Según la presente invención, se puede proporcionar un implante biodegradable resultante de cargar Mg que contiene las impurezas anteriores en los poros de una estructura porosa.

Los poros de la estructura porosa tienen preferentemente un tamaño de 200 ~ 500 μm , y el tamaño de los poros se puede ajustar en función del campo de aplicación utilizando procedimientos que se usan generalmente en la técnica. Si el tamaño de los poros se encuentra dentro del intervalo anterior, es fácil permitir que los vasos sanguíneos responsables del suministro de nutrientes, minerales e iones pasen a través de los poros.

La estructura porosa puede tener una porosidad de 5 ~ 95%. La porosidad significa la relación de volumen de poros con respecto al volumen total. En caso de que la resistencia exigida a un objetivo sea elevada, la porosidad puede disminuirse de forma que se mejore la resistencia de la estructura porosa. Por ejemplo, en caso de que una estructura porosa esté fabricada de tantalio que tenga una alta resistencia o simplemente sirva para rellenar las cavidades de hueso perdido, la elevada porosidad del mismo no causa problemas.

La estructura porosa puede comprender uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en un metal, una cerámica y un polímero. En caso de que la estructura porosa esté fabricada de un metal, se pueden utilizar uno o más seleccionados del grupo que consiste en titanio o una aleación de titanio, una aleación de cobalto-cromo y acero inoxidable. En caso de que la estructura porosa esté fabricada de una cerámica, se pueden utilizar una o más seleccionadas del grupo que consiste en fosfato de calcio, alúmina, circonia y magnesia. En caso de que la estructura porosa esté realizada en un polímero, se pueden utilizar uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en polietileno, poli(ácidos lácticos) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) y un copolímero de los mismos que puede incluir PLGA. Como tal, en caso de que la estructura porosa pueda comprender el polímero anterior, se genera un ácido que es biodegradable de forma que el pH pueda disminuir. En el caso de un compuesto polimérico en el que los poros están llenos de Mg, el Mg puede aumentar el pH mientras se está descomponiendo y, por lo tanto, cuando se controla la velocidad de descomposición del polímero y el Mg, puede esperarse un efecto adicional de ajuste arbitrario del pH *in vivo*.

Según la presente invención, el implante biodegradable puede utilizarse para ortopedia, cuidado dental, cirugía plástica o vasos sanguíneos. Específicamente, el implante anterior se puede utilizar para un espaciador intercorporal para la columna vertebral, un relleno óseo, una placa ósea, un pasador óseo, un tornillo óseo, un andamio óseo, una endoprótesis vascular y una raíz dental artificial.

II. Procedimiento de fabricación del implante biodegradable que contiene impurezas

A continuación se muestra una descripción de un procedimiento para fabricar el implante biodegradable de la parte I.

El procedimiento de fabricación del implante biodegradable comprende a) proporcionar Mg que contiene como impurezas Mn y una seleccionada del grupo que consiste en Fe, Ni y mezclas de Fe y Ni, en el que la cantidad de impurezas es de 1 parte en peso o menos, pero excediendo las 0 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso del magnesio, y la relación en peso de las impurezas satisface la condición siguiente:

$$0 < \frac{\text{Manganeso (Mn)}}{\text{Uno seleccionado del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni)}} \leq 5$$

y b) formar el magnesio.

En a), el Mg se proporciona preferentemente en forma de material fundido. Específicamente, a) se realiza fundiendo Mg en una atmósfera de gas inerte como argón (Ar) que no reacciona con Mg o al vacío. Además, el suministro de Mg fundido en a) se puede llevar a cabo utilizando una diversidad de procesos, incluido un proceso de calentamiento por resistencia para generar calor mediante la aplicación de electricidad a una resistencia, un proceso de calentamiento por inducción que permite que la corriente fluya en una bobina de inducción, o un proceso basado en luz o láser. Entre los procesos de fusión anteriores, es particularmente útil un proceso de calentamiento por resistencia. Se prefiere que la aleación fundida (es decir, una masa fundida) se agite de forma que las impurezas se mezclen bien cuando el Mg se funde.

Según otra forma de realización de la presente invención, en caso de que se proporcione un implante biodegradable obtenido rellenando los poros de una estructura porosa con la aleación de Mg, a) puede incluir a-1) preparar una estructura porosa; y a-2) rellenar los poros de la estructura porosa con la aleación de Mg.

En a-1), la estructura porosa puede comprender una seleccionada de entre el grupo que consiste en un metal, una cerámica y un polímero.

a-1) se describe a continuación para el caso en que la estructura porosa se prepare utilizando solo un metal.

Específicamente, un metal se prepara en forma de polvo o alambre. El polvo o alambre metálico se prepara proporcionando una preforma (una preforma verde). Como tal, la preforma se puede obtener usando un proceso de sinterización o un proceso de sinterización modificado.

La producción de la preforma por medio de un proceso de sinterización es la siguiente: en primer lugar se dispone polvo o alambre metálico en un recipiente, o se presiona con una fuerza apropiada de 100 MPa o inferior para que presente una resistencia débil, después de lo cual el metal que presenta una resistencia débil se

mantiene a una temperatura de $2/10 \sim 9/10$ del punto de fusión del metal, de forma que el polvo o el alambre cohesionen respectivamente, obteniéndose así una preforma que presenta resistencia mecánica.

Además, la producción de la preforma por medio de un proceso de sinterización modificado es la siguiente: en primer lugar se dispone polvo o alambre metálico en un recipiente conductor, tal como un recipiente de grafito, y después se aplica una corriente elevada al recipiente conductor para que el calor se genere instantáneamente en la porción de contacto del polvo o alambre metálico, preparando así un cuerpo sinterizado, que posteriormente se conforma dando una preforma.

a-1) se describe a continuación para el caso en que se utilicen un metal y un polímero para preparar la estructura porosa.

Específicamente, se prepara un metal en forma de polvo o alambre. Posteriormente, el polvo o alambre metálico se mezcla con un polímero y, al aumentar la temperatura, el polímero se descompone y desaparece a baja temperatura y el polvo o alambre metálico se sinteriza a alta temperatura, obteniéndose así una preforma que presenta la resistencia mecánica adecuada. Como tales, la porosidad y la resistencia del cuerpo sinterizado están determinadas por la temperatura de sinterización, la presión, la relación entre el polímero y el metal en la mezcla, etc., y se pueden seleccionar las condiciones adecuadas según sea necesario. La temperatura de sinterización puede variar según el tipo de material utilizado para preparar la estructura porosa, y normalmente se ajusta al nivel de aproximadamente $1/2 \sim 9/10$ del punto de fusión de la estructura porosa. Aunque la sinterización puede tener lugar incluso en ausencia de presión, la sinterización puede progresar rápidamente de forma proporcional a un aumento de la presión. Sin embargo, a medida que la presión es mayor, existe la necesidad de costes adicionales que incluyen el coste del dispositivo y el coste del molde, y por lo tanto, se debe seleccionar la presión adecuada.

Además del procedimiento anterior, a-1 se describe a continuación para el caso en que se usen un metal y un polímero para preparar la estructura porosa.

Específicamente, la superficie de un polímero se recubre con un metal precioso, tal como oro, platino y Pd. A continuación, el polímero se elimina, obteniéndose así una estructura porosa metálica que presenta una mejor biocompatibilidad.

a-1) se describe a continuación para el caso de que se usen una sal acuosa y un metal para preparar la estructura porosa.

Específicamente, se mezclan una sal acuosa y un polvo metálico y después se forman a alta temperatura, obteniendo así una preforma. La sal acuosa puede incluir una o más seleccionadas de entre el grupo que consiste en NaNO_2 , KNO_2 , NaNO_3 , NaCl , CuCl , KNO_3 , KCl , LiCl , KNO_3 , PbCl_2 , MgCl_2 , CaCl_2 y BaCl_3 .

A continuación, la preforma se prensa a una temperatura de $2/10 \sim 9/10$ del punto de fusión del polvo metálico. En el transcurso del prensado, el polvo metálico se cohesiona por medio de la migración de los átomos para formar una estructura, con la sal acuosa contenida en la misma, obteniéndose así un compuesto. Cuando el compuesto se sumerge en agua, solo puede disolverse la sal acuosa, dando como resultado una estructura porosa metálica que tiene poros. Además, se puede obtener una estructura metálica porosa fundiendo completamente un material metálico y luego inyectando un agente espumante para generar gas.

a-1) se describe a continuación para el caso en que se utilicen un polímero y un electrolito que tiene iones metálicos para preparar la estructura porosa.

Específicamente, la superficie de un polímero poroso se reviste con un metal utilizando un electrolito que tiene iones metálicos. Como tales, los iones metálicos no están particularmente limitados, pero se pueden utilizar uno o más seleccionados del grupo que consiste en Ti, Co, Cr y Zr. A continuación, se aumenta la temperatura para eliminar el polímero, obteniendo así una estructura porosa metálica.

a-2) se describe a continuación para el caso en que la estructura porosa se prepare utilizando una cerámica.

Específicamente, se mezclan granos de cerámica finos y un polímero aglutinante. La mezcla resultante se aplica sobre la superficie de una estructura de esqueleto fabricada de un agente espumante tal como poliuretano que puede retirarse, y después se seca, preparando de esta forma una estructura porosa. Posteriormente, cuando la temperatura aumenta, el polímero experimenta una combustión y se elimina a una temperatura cercana a la temperatura de combustión del polímero aglutinante. Cuando la temperatura aumenta aún más, los granos de cerámica restantes se sinterizan mutuamente, dando como resultado una estructura porosa que tiene resistencia mecánica.

Como tales, los granos cerámicos finos pueden comprender uno o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxiapatita (HA), circonia y alúmina.

a-1) puede ser una modificación o una combinación de los procedimientos anteriores para producir la estructura porosa, o puede ser un procedimiento para formar una estructura porosa que tenga diferentes porosidades en el interior y en el exterior que se aplica a algunos de los materiales heterogéneos. El último procedimiento permite la producción de una estructura porosa en la que la densidad del interior es alta porque hay pocos o ningún poro y la porosidad del exterior es alta, siendo la porosidad diferente en diferentes posiciones. Este procedimiento puede emplearse en la producción de un implante que puede soportar una elevada tensión exterior en su totalidad, mientras que induce una alta velocidad de formación de hueso en la superficie del implante. Además, la producción de la estructura porosa como anteriormente es solo una ilustración entre una diversidad de procedimientos para producir una estructura porosa, y el alcance de la presente invención no está limitado por variaciones de los procedimientos para producir la estructura porosa.

a-2) puede incluir uno seleccionado de entre el grupo que consiste en sumergir la estructura porosa en una solución de Mg fundido, permitir que una solución de Mg fundido fluya en la estructura porosa fija de forma que los poros se llenen con la misma, y aplicar una presión externa de 1 atm o superior en los dos casos anteriores, de forma que el Mg fundido se cargue más fácilmente en los poros de la estructura porosa. Como tal, para evitar que el Mg fundido se solidifique en el transcurso de llenado de los poros con el mismo, la estructura porosa se puede calentar o se pueden eliminar una diversidad de contaminantes de la superficie para que el Mg fundido se cargue fácilmente en los poros.

Además, a-2) puede ser de la forma siguiente: el Mg se vaporiza a alta temperatura, preferentemente a 700°C o más, de forma que el vapor de Mg se deposite en la superficie de los poros mientras pasa a través de los poros de la estructura porosa, llenando así los poros de la estructura porosa con Mg.

Además, a-2) puede ser de la forma siguiente: una sal que contiene Mg se funde en un líquido, después de lo cual el Mg se adsorbe en la superficie de los poros de una estructura porosa mientras se hace pasar la estructura porosa a través del líquido.

Como otra modificación, además de los procesos de llenado anteriores, se puede llenar con la aleación de Mg solo una parte de los poros de la estructura porosa, en lugar de llenar todos con la misma. Específicamente, el Mg fundido se carga en la estructura porosa, después de lo cual se sopla gas a alta presión en la estructura porosa o la estructura porosa se hace girar o se agita antes de que el Mg se solidifique completamente. De esta forma, el Mg no solidificado se elimina de la estructura porosa y solo parte del Mg puede quedarse en los poros, obteniéndose así un compuesto en el que parte de los poros están impregnados con Mg. En este caso, puede controlarse la tasa de carga de Mg de forma diferente en las posiciones de los poros de la estructura porosa.

Como otra modificación, la aplicación de Mg se controla de forma que el Mg se aplique solo a la superficie del esqueleto de la estructura porosa y una parte predeterminada de los poros permanezca sin rellenar, y por lo tanto se esperan efectos adicionales, incluyendo que sea más fácil formar hueso por el Mg mientras se mantienen espacios en los que los vasos sanguíneos finos necesarios para formar el hueso pueden formarse fácilmente en el implante.

En el caso de un polímero que presenta un punto de fusión inferior al del Mg, cuando se prepara en primer lugar una estructura porosa y después los poros de la misma se llenan con Mg fundido, la estructura porosa del polímero no puede mantener su forma. Por lo tanto, el polímero biodegradable que presenta un polímero y Mg se puede fabricar mezclando polvo de Mg y el polímero a una relación de volumen de 5:95 a 95:5, aumentando la temperatura a 150 ~ 500°C y aplicando presión en el intervalo de 1 atm a 100 atm. Las condiciones anteriores son preferidas para la fabricación del implante biodegradable de polímero-Mg, pero también se puede formar el implante biodegradable de polímero-Mg en condiciones diferentes de las condiciones anteriores. Así, cambiar las condiciones de fabricación para fabricar el implante biodegradable de polímero-Mg infringirá el alcance de la presente invención.

El procedimiento de fabricación de la estructura porosa fabricada de metal, cerámica y polímero, el procedimiento de llenado de los poros de la estructura porosa con aleación de Mg y el procedimiento de fabricación del implante biodegradable de polímero relleno de Mg son meramente ilustrativos en la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

En el procedimiento de fabricación del implante biodegradable según la presente invención, b) puede formarse la aleación de Mg fundido para controlar la velocidad de biodegradación utilizando una o más operaciones seleccionadas del grupo que consiste en enfriamiento, extrusión y procesamiento de metales.

El proceso de enfriamiento se puede utilizar para mejorar la resistencia mecánica de la aleación de Mg. Específicamente, cuando el Mg se funde en a), se puede utilizar una inmersión de un crisol que incluye Mg fundido en agua. Además, el Mg fundido puede enfriarse pulverizando un gas inerte tal como argón. El proceso de enfriamiento mediante pulverización se realiza a una velocidad mucho mayor, obteniéndose así una estructura muy fina. Sin embargo, en caso de que el Mg se moldee en estado fundido en un tamaño pequeño,

debe apreciarse que se forma una pluralidad de poros (parte negra) en el mismo.

El proceso de extrusión se utiliza para hacer que la estructura de Mg sea uniforme y mejorar el rendimiento mecánico. El proceso de extrusión se puede realizar a 300 ~ 450°C. Además, la extrusión de Mg se puede llevar a cabo a una relación de reducción en el área de la sección transversal antes y después de la extrusión (una relación de extrusión) de 10:1 a 30:1. A medida que aumenta la relación de extrusión, la estructura fina del material de extrusión puede devenir uniforme, y los defectos causados por el moldeo pueden eliminarse fácilmente. En este caso, se prefiere aumentar la capacidad del dispositivo de extrusión.

El procesamiento de metales no está particularmente limitado siempre que sea conocido en la técnica. Por ejemplo, el Mg fundido puede verterse en un molde procesado para que tenga una forma cercana a la forma de un producto final y, por lo tanto, moldearse directamente, o puede prepararse dando un material intermedio tal como una varilla o una lámina y luego someterse a torneado o molido, y también la aleación de Mg se puede forjar a una presión más alta, obteniéndose así un producto final.

III. Implante biodegradable representado por Mg-Ca-X

El implante biodegradable según la presente invención comprende una aleación de Mg que está representada por la fórmula química 1 siguiente y comprende sobre la base de su peso total, el 23% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de Ca, del 0.76% en peso al 10% en peso de X, siendo el resto Mg.

<Fórmula química 1> Mg-Ca-X

En la fórmula química 1, X es Zn.

Cuando la aleación de Mg se encuentra dentro del intervalo anterior, se puede proporcionar un implante biodegradable en el que las propiedades mecánicas y la resistencia a la corrosión mejoran simultáneamente y no se producen fracturas por fragilidad.

Además, la aleación de Mg comprende, sobre la base del peso total de la misma, el 23% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de Ca, el $0.76 \pm 5\%$ en peso de X, siendo el resto Mg, y más preferentemente el 23% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de Ca, el $0.76 \pm 3\%$ en peso de X, siendo el resto Mg. Cuando se realiza con la misma velocidad de corrosión, el caso en que la cantidad de impurezas es baja es favorable por temor a que las impurezas causen efectos secundarios.

Según la presente invención, se puede proporcionar un implante biodegradable obtenido rellenando poros de una estructura porosa con la aleación de Mg representada por la fórmula química 1, que comprende, sobre la base de su peso total, menos del 23% en peso, pero excediendo el 0% en peso, de Ca, del 0.76% en peso al 10% en peso de X, siendo el resto Mg.

El tamaño de los poros de la estructura porosa es preferentemente de 200 ~ 500 μm . El tamaño de los poros se puede ajustar dependiendo del campo de aplicación utilizando procedimientos típicos de la técnica. Cuando el tamaño de los poros se encuentra dentro del intervalo anterior, es fácil permitir que los vasos sanguíneos responsables del suministro de nutrientes, minerales e iones pasen a través de los poros.

La estructura porosa puede tener una porosidad del 5 ~ 95%. La porosidad es la relación de volumen de poros con respecto al volumen total. En caso de que la resistencia exigida a un objetivo sea alta, la porosidad se reduce de forma que pueda aumentar la resistencia de la estructura porosa. Por ejemplo, el caso en el que la estructura porosa es un metal como el tantalio que tiene una alta resistencia o simplemente sirve para rellenar las cavidades del hueso perdido, su alta porosidad no causa problemas.

La estructura porosa puede estar formada por uno o más seleccionados del grupo que consiste en un metal, una cerámica y un polímero. El metal puede incluir uno o más seleccionados del grupo que consiste en titanio o una aleación de titanio, una aleación de cromo-cobalto y acero inoxidable. La cerámica puede incluir uno o más seleccionados del grupo que consiste en fosfato de calcio, alúmina, circonia y magnesia. El polímero puede incluir uno o más seleccionados del grupo que consiste en polietileno, poli(ácidos lácticos) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) y un copolímero de los mismos, tal como PLGA. En caso de que la estructura porosa se fabrique con el polímero anterior, se puede producir un ácido biodegradable, reduciéndose así el pH. Como tal, en el caso de un compuesto polimérico que comprende poros rellenos con la aleación de Mg, el Mg puede aumentar el pH mientras se está descomponiendo, y por lo tanto puede esperarse un efecto adicional de ajuste arbitrario del pH *in vivo* por medio del control de la velocidad de descomposición del polímero y Mg.

El implante biodegradable según la presente invención se puede usar para ortopedia, cuidado dental, cirugía plástica o vasos sanguíneos. Específicamente, el implante anterior se puede utilizar para un espaciador intercorporal para la columna vertebral, un relleno óseo, una placa ósea, un pasador óseo, un tornillo óseo, un andamio óseo y una raíz dental artificial.

IV. Procedimiento de fabricación del implante biodegradable representado por Mg-Ca-X

A continuación se muestra una descripción de un procedimiento para fabricar el implante biodegradable según la presente invención.

El implante biodegradable según la presente invención se fabrica: i) proporcionando una aleación de Mg representada por la fórmula química 1 siguiente, que comprende sobre la base de su peso total menos del 23% en peso, pero excediendo el 0% en peso, de Ca, del 0.76% en peso al 10% en peso de X, y menos del 100% en peso, pero excediendo el 67% en peso, de Mg; y ii) formando la aleación de Mg.

<Fórmula química 1> Mg-Ca-X

En la fórmula química 1, X es Zn.

La descripción de la aleación de Mg es la anterior y se omite en este caso.

i) se realiza proporcionando preferentemente la aleación de Mg en un estado fundido. La descripción de i) es la misma que la de a) y, por lo tanto, se omite.

Según otra forma de realización de la presente invención, en caso de que se proporcione un implante biodegradable que es resultado del llenado de los poros de una estructura porosa con la aleación de Mg anterior, i) puede comprender i-1) preparar una estructura porosa y i-2) rellenar los poros de la estructura porosa con la aleación de Mg.

La descripción de i-1) y i-2) es la misma que la de a-1) y a-2) y, por lo tanto, se omite.

En el procedimiento de fabricación del implante biodegradable según la presente invención, en ii) se puede formar la aleación de Mg fundido para controlar la velocidad de biodegradación utilizando una o más operaciones seleccionadas del grupo que consiste en enfriamiento, extrusión y procesamiento de metales.

La descripción de ii) es la misma que la de b) y, por lo tanto, se omite.

V. Procedimiento de fabricación de implantes biodegradables mediante ultrasonido

La presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de un implante biodegradable, que comprende aplicar ultrasonidos al implante biodegradable que comprende Mg. Cuando se aplica ultrasonidos al implante biodegradable que comprende Mg, la velocidad de corrosión puede aumentar *in vivo*, de modo que el implante puede desaparecer en un período de tiempo más corto.

Se describe un implante biodegradable que comprende Mg que puede ser una estructura porosa, en el que Mg contiene como impurezas (i) Mn y (ii) una seleccionada del grupo que consiste en Fe, Ni y mezclas de Fe y Ni, en el que la cantidad de impurezas es de 1 parte en peso o menos, pero excediendo las 0 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso del magnesio, y la proporción en peso de las impurezas satisface la condición siguiente:

$$0 < \frac{\text{Manganeso (Mn)}}{\text{Uno seleccionado del grupo que consiste en hierro (Fe), níquel (Ni) y mezclas de hierro (Fe) y níquel (Ni)}} \leq 5$$

El implante biodegradable de la invención incluye una aleación de Mg representada por la fórmula química 1 siguiente, que comprende sobre la base de su peso total menos del 23% en peso, pero excediendo el 0% en peso, de Ca, del 0.76% en peso al 10% en peso de X, y menos del 100% en peso, pero excediendo el 67% en peso, de Mg.

<Fórmula química 1> Mg-Ca-X

En la fórmula química 1, X es Zn.

El implante biodegradable según la presente invención puede estar presente ventajosamente *in vivo* durante un largo período de tiempo debido a que la velocidad de biodegradación está controlada para que sea muy baja. Además, en caso de que el implante biodegradable según la presente invención incluya una estructura porosa, se forman vasos sanguíneos que pasan a través de los poros, aumentando así la velocidad a la que se forma el hueso y disminuyendo el módulo de Young para reducir así la protección contra el estrés. Además, el implante biodegradable según la presente invención puede tener una resistencia mecánica y una resistencia al impacto

mejoradas. Además, el implante biodegradable según la presente invención puede estar simultáneamente mejorado en términos de resistencia a la corrosión y propiedades mecánicas. Por lo tanto, el implante según la presente invención está adaptado para su uso en reemplazos óseos o tratamiento óseo y se puede usar en ortopedia, cuidado dental, cirugía plástica o vasos sanguíneos.

VI. Implante biodegradable que presenta un contenido de Mn controlado

El implante biodegradable descrito en la presente memoria comprende, sobre la base del peso total del mismo, el 10% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de Mn; el 1% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de Fe; y del 99% en peso a menos del 100% en peso de un metal que comprende Mg. Como tal, el contenido de Mn se puede establecer en el 0.3 ~ 0.6% en peso.

En el implante biodegradable, el Fe se incluye también como impureza.

El implante biodegradable incluye Mn en el intervalo de contenidos anterior, que está unido con el Fe contenido en el metal que comprende Mg, lo que disminuye la diferencia de potencial para reducir así la corrosión galvánica. Además, el Fe contenido en el metal que comprende Mg está encerrado con Mn, de forma que el contacto entre Mg y Fe se bloquea, lo que evita o reduce la corrosión.

En la presente memoria, el metal que comprende Mg puede ser Mg puro, Mg que presenta una cantidad muy pequeña de impurezas, o una aleación de Mg. Esta impureza X se puede seleccionar del grupo que consiste en circonio (Zr), molibdeno (Mo), niobio (Nb), tantalio (Ta), titanio (Ti), estroncio (Sr), cromo (Cr), manganeso (Mn), cinc (Zn), silicio (Si), fósforo (P) y níquel (Ni).

VII. Implante biodegradable que contiene óxido de magnesio

El implante biodegradable descrito en este documento comprende, sobre la base del peso total del mismo, el 90% en peso o menos, pero excediendo el 0% en peso, de óxido de magnesio (MgO); y del 10% en peso a menos del 100% en peso de un metal que comprende Mg.

Cuando está contenido MgO en la cantidad anterior en el implante biodegradable según la presente invención, las propiedades de corrosión del implante biodegradable están controladas, evitando así que se genere hinchamiento debido al hidrógeno después de la inserción del implante biodegradable *in vivo*.

Como la cantidad de MgO es mayor en el implante biodegradable según la presente invención, la corrosión del metal que comprende Mg puede reducirse. Sin embargo, es muy preferido que el MgO esté contenido en el intervalo de cantidades anterior.

El metal que comprende Mg puede ser Mg puro, Mg que presenta una cantidad muy pequeña de impurezas, o una aleación de Mg. Esta impureza X se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en circonio (Zr), molibdeno (Mo), niobio (Nb), tantalio (Ta), titanio (Ti), estroncio (Sr), cromo (Cr), manganeso (Mn), cinc (Zn), silicio (Si), fósforo (P) y níquel (Ni).

VIII. Implante biodegradable que presenta unas propiedades de corrosión controladas mediante extrusión

El implante biodegradable según la presente invención puede prevenir la PCP (corrosión por picadura cristalográfica preferida) causada por los granos de cristales gruesos en el mismo, utilizando extrusión. Específicamente, cuando los granos de cristal son gruesos, la probabilidad de corrosión entre los granos de cristal es alta. El tamaño de los granos cristalinos disminuye mediante extrusión, de forma que los intervalos entre los granos cristalinos se reducen, lo que evita dicha corrosión.

Como tal, la relación de reducción en el área de la sección transversal antes y después de la extrusión (la relación de extrusión) no está particularmente limitada siempre que sea de 2:1 o superior, pero preferentemente excede de 25:1 o de 20:1.

Modo para la invención

Los siguientes ejemplos que se exponen a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención, pueden proporcionar una mejor comprensión de la presente invención, que se refiere a la fabricación de implantes biodegradables que comprenden Mg o una aleación de Mg para controlar la velocidad de biodegradación.

Ejemplos de referencia 1, 2 y ejemplo comparativo 1: Fabricación de implantes biodegradables que comprenden una aleación de Mg para controlar la velocidad de biodegradación que comprende 1 parte en peso o menos, pero excediendo las 0 partes en peso, del total de impurezas que incluyen Mn, Fe y Ni sobre la base de 100 partes en peso de Mg, y en la que las impurezas satisfacen la condición siguiente: $0 < \{Fe + Ni\} / Mn \leq 5$

Se cargaron Fe, Ni, Al, Mn y Mg en las cantidades que se muestran en la tabla 1 siguiente en un crisol con un diámetro interno de 50 mm fabricado de acero inoxidable (SUS 410). Subsiguientemente, permitiendo mientras que circule gas Ar alrededor del crisol de forma que Fe, Ni, Mn, Al y Mg presentes en el crisol no entren en contacto con el aire, la temperatura del crisol se aumentó a aproximadamente 700 ~ 750°C dentro de un horno de calentamiento por resistencia para que Fe, Ni, Al, Mn y Mg se fundan. El crisol se agitó de forma que Fe, Ni, Al, Mn y Mg fundidos se mezclaran bien. La aleación de Mg completamente fundida se enfrió, preparando así una aleación de Mg en fase sólida. También al enfriar, el crisol se sumergió en agua para mejorar la resistencia mecánica del Mg, por lo que la aleación de Mg fundida se enfriara rápidamente.

La aleación de Mg en fase sólida se extruyó a 400°C en condiciones de la relación de reducción en el área de la sección transversal antes y después de la extrusión (la relación de extrusión) se estableció en 15:1.

Tabla 1

	Fe (partes en peso)	Ni (partes en peso)	Al (partes en peso)	Mn (partes en peso)	Mg (partes en peso)	(Fe + Ni)/Mn
Ej. de referencia 1	0.0014	0.0002	0.0021	0.0015	100	2.26
Ej. de referencia 2	0.0092	0.0027	0.0043	0.0380	100	0.313
Ej. c. 1	0.0214	0.0027	0.0053	0.0036	100	6.69

Ejemplo de ensayo 1: Evaluación de la velocidad de corrosión de un implante biodegradable que comprende una aleación de Mg

Los implantes biodegradables de los ejemplos de referencia 1 y 2 y el ejemplo comparativo 1 se sumergieron en una solución que presentaba la composición de la tabla 2 siguiente, y de este forma se evaluó la velocidad de corrosión basándose en la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión. Los resultados se muestran en la figura 1.

Tabla 2

	Concentración molar [mM/l]	Masa [g]
CaCl ₂ 2H ₂ O	1.26	0.185
KCl	5.37	0.400
KH ₂ PO ₄	0.44	0.060
MgSO ₄ 7H ₂ O	0.81	0.200
NaCl	136.89	8.000
Na ₂ HPO ₄ 2H ₂ O	0.34	0.060
NaHCO ₃	4.17	0.350
D-Glucosa	5.55	1.000

Haciendo referencia a la figura 1, en el ejemplo de referencia 1, el hidrógeno comenzó a aparecer después de 50 horas, y en el ejemplo de referencia 2, el hidrógeno casi no se generó desde la inmersión inicial hasta después de 200 horas, y por lo tanto el implante se corroyó ligeramente. Sin embargo, en el ejemplo comparativo 1, se generó hidrógeno a partir de la inmersión inicial. Por lo tanto, la velocidad de biodegradación de los implantes biodegradables de los ejemplos de referencia 1 y 2 que satisfacen la condición siguiente: $0 < \{Fe + Ni\} / Mn \leq 5$ fue más lenta que la del ejemplo comparativo 1 que cumple la condición siguiente: $\{Fe + Ni\} / Mn > 5$

Ejemplos de referencia 3, 7, ejemplos 4 a 6 y 8 a 11 y ejemplos comparativos 2 a 5: Fabricación de implantes biodegradables

Se cargaron Mg, Ca, Mn y Zn en las cantidades que se muestran en la tabla 3 siguiente en un crisol con un diámetro interno de 50 mm realizado en acero inoxidable (SUS 410). A continuación, mientras se permitía que circulara gas Ar alrededor del crisol de forma que Mg, Ca, Mn y Zn presentes en el crisol no entraran en contacto con el aire, la temperatura del crisol se aumentó a aproximadamente 700 ~ 750°C dentro de un horno de calentamiento por resistencia para que el Mg, Ca, y Mn se fundieran. El crisol se agitó de modo que el Mg, Ca y Mn fundidos se mezclaran bien. La aleación de Mg completamente fundida se enfrió, preparando así una aleación de Mg en fase sólida. También al enfriar, el crisol se sumergió en agua para mejorar la resistencia mecánica del Mg, por lo que la aleación de Mg fundida se enfrió rápidamente.

La aleación de Mg en fase sólida se extruyó a 400°C en condiciones en las que la relación de reducción en el área de la sección transversal antes y después de la extrusión (la relación de extrusión) se estableció en 15:1.

5 Tabla 3

	Mg (% en peso)	Ca (% en peso)	Mn (% en peso)	Zn (% en peso)
Ej. de referencia 3	89	10	1	-
Ej. 4	88.98	9.99	-	1.03
Ej. 5	86.29	10.8	-	2.91
Ej. 6	84.42	10.7	-	4.88
Ej. de referencia 7	94.88	4.62	-	0.50
Ej. 8	94.52	4.72	-	0.76
Ej. 9	93.86	4.51	-	1.63
Ej. 10	92.44	4.56	-	3.00
Ej. 11	91.23	4.65	-	4.12
Ej. c. 2	95	5	-	-
Ej. c. 3	89.9	10.1	-	-
Ej. c. 4	100			
Ej. c. 5	AZ91: Al: 8.5~9.5%, Zn: 0.45~9%, Mg: el resto			
Mg: pureza 99.98% de Mg, MP21-31-31 (disponible de TIMMINCO)				

Ejemplo de ensayo 1: Evaluación de la resistencia mecánica de un implante biodegradable utilizando aleación de Mg

10

La figura 2 representa los resultados de la evaluación de la resistencia mecánica del implante biodegradable antes de la extrusión, y la figura 3 representa los resultados de la evaluación de la resistencia mecánica del implante biodegradable antes de la extrusión.

15

Haciendo referencia a las figuras 2 y 3, antes de la extrusión, el ejemplo 3 tenía un límite elástico de 180 Mpa, que era ligeramente inferior a 220 MPa del ejemplo comparativo 3, y también después de la extrusión, el ejemplo de referencia 3 tenía 280 MPa, que era ligeramente inferior a 320 MPa del ejemplo de referencia comparativo 3. Sin embargo, debido a que 280 MPa es un valor que se puede aplicar con suficiencia a productos de implantes que se someten a cargas, el implante correspondiente puede aplicarse razonablemente a los productos. Además, el alargamiento no alcanzó el 7 ~ 10% antes de la extrusión y se aumentó a 12 ~ 16% después de la extrusión. Esto significa que el rendimiento en términos de soportar un impacto externo fuerte es superior.

20

El ejemplo 4 tenía una resistencia de 170 Mpa que era inferior a 220 MPa, pero mantenía 320 MPa igual a la del ejemplo comparativo 3 después de la extrusión. El alargamiento aumentó del 12% antes de la extrusión al 17% después de la extrusión y, por lo tanto, las propiedades mecánicas eran iguales o mejores que las del ejemplo comparativo 3.

25

En la presente memoria, el límite elástico se refiere a la resistencia en el punto temporal en el que el gradiente cambia en cada gráfica.

30

Ejemplo de ensayo 2: Evaluación de la velocidad de corrosión de un implante biodegradable utilizando una aleación de Mg

35

Los implantes biodegradables del ejemplo de referencia 3 y los ejemplos 4 a 11 y los ejemplos comparativos 3 a 6 se sumergieron en una solución biomimética que presenta la composición de la tabla 2, y así se evaluó la velocidad de corrosión basándose en la velocidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión. Esto se debe a que la velocidad de corrosión de un implante se determina típicamente a partir de la velocidad de evolución del hidrógeno en la solución biomimética porque el hidrógeno se genera con la biodegradación del Mg.

40

La figura 4 es un gráfico que representa la velocidad de evolución del hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión en el ejemplo de referencia 3 y el ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 3. La figura 5 es un gráfico que representa la velocidad de evolución del hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión en los ejemplos 4 a 6 antes de la extrusión. La figura 6 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al tiempo de inmersión en el ejemplo de referencia 7 y los ejemplos 8 a 11 y ejemplos comparativos 2 y 4 antes de la extrusión. La figura 7 es un gráfico que representa la cantidad de evolución de hidrógeno con respecto al contenido de Zn.

45

Haciendo referencia a la figura 4, en el ejemplo comparativo 3, la descomposición rápida comenzó a producirse después de 5 horas, pero en el ejemplo de referencia 3 la descomposición rápida comenzó a producirse después

50

de 17 horas. En el ejemplo 4, 30 días después de la inmersión, no se produjo ninguna corrosión drástica. Por lo tanto, los implantes biodegradables según la presente invención mostraron una resistencia superior a la corrosión en comparación con el ejemplo comparativo 3.

- 5 Haciendo referencia a las figuras 5 y 6 que muestran la velocidad de corrosión con respecto al contenido de Zn, la velocidad de corrosión se incrementó en proporción a un aumento en el contenido de Zn.

Haciendo referencia a la figura 7, la velocidad de corrosión con respecto al contenido de Zn se representó cuando la cantidad de evolución de hidrógeno era de 0.5 ml/cm^2 . En términos de la velocidad de corrosión, la composición óptima de la presente aleación fue de $0.76 \pm 5\%$ y preferentemente de $0.76 \pm 3\%$. La razón es que la zona de la velocidad de corrosión es la misma, pero el bajo contenido de Zn se considera satisfactorio suponiendo la misma velocidad de corrosión a la luz de los efectos secundarios que el Zn tiene en el cuerpo humano.

- 10 En el eje x, 0.5 designa el ejemplo de referencia 7, 0.76 designa el ejemplo 8, 1.63 designa el ejemplo 9, 3 designa el ejemplo 10, y 4.12 designa el ejemplo 11.

La figura 8 es una imagen de microscopio electrónico que representa la superficie de la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 sumergida en la solución biomimética durante 61 horas, y la figura 9 es una imagen EDS que representa la superficie de la muestra de implante del ejemplo de referencia 7. La figura 10 es una imagen que representa la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 del que se ha eliminado el material de corrosión.

- 20 Haciendo referencia a las figuras 8 y 9, el material de corrosión se produjo en la superficie. Los componentes del material de corrosión se proporcionan en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Componente	Masa (%)	Atomo (%)
O	33.076	52.0767
Mg	5.580	5.7816
P	19.398	15.7781
Ca	41.946	26.3635
Total	100.000	100.0000

- 30 Como se evidencia a partir de la tabla 4, el oxígeno se midió como un componente del material de corrosión, a partir del cual se oxidó la muestra de implante del ejemplo de referencia 7, y el fósforo y el calcio se derivaron de la solución biomimética. Por lo tanto, debido al material de corrosión que incluye el fósforo y el calcio, los efectos de unión a los huesos podrían aumentar.

- 35 La figura 10 presenta la muestra de implante de la que se eliminó el material de corrosión mostrado en las figuras 8 y 9. Los resultados del análisis de la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 que no tiene material de corrosión se muestran en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

40

Componente	Masa (%)	Atomo (%)
O	7.749	11.4133
Mg	90.178	87.4252
P	0.521	0.3968
Ca	0.903	0.5305
Zn	0.649	0.2342
Total	100.000	100.0000

Haciendo referencia a la tabla 5, incluso después de eliminar el material de corrosión, el fósforo y el calcio permanecen. De esta forma, el fósforo y el calcio derivados de la solución biomimética no se eliminaron fácilmente.

45

La figura 11 es una imagen que representa la sección transversal de la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 sumergida en la solución biomimética durante 61 horas, la figura 12 es una imagen ampliada de la imagen de la figura 11, y la figura 13 es una imagen de WDS (JXA-8500F, disponible de JEOL) que presenta la muestra de implante del ejemplo de referencia 7 sumergida en la solución biomimética de la tabla 2 durante 61 horas.

50

Haciendo referencia a las figuras 11 a 13, la región de la línea brillante en Mg designa Mg_2Ca , y la región de la

línea oscura designa una parte corroída. Se observó que la corrosión progresaba mientras la línea negra penetraba gradualmente en Mg.

La figura 14 es una imagen que representa la sección transversal de la muestra de implante del ejemplo 8 sumergida en la solución biomimética durante 61 horas.

La figura 15 es una imagen de WDS (JXA-8500F, disponible de JEOL) que presenta la muestra de implante del ejemplo 8 sumergida en la solución biomimética durante 61 horas.

Haciendo referencia a las figuras 14 y 15, Mg₂Ca (Zn) se adjuntó con el compuesto Mg-Ca-Zn. Cuando se aumentó el contenido de Zn, Zn estaba además contenido en Mg₂Ca.

Ejemplo de ensayo 3: Evaluación de la velocidad de corrosión de implantes biodegradables utilizando aleación de Mg

El límite elástico, la resistencia a la fractura y el alargamiento de las muestras de implantes del ejemplo de referencia 7, se midieron los ejemplos 8 a 11 y el ejemplo comparativo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 6 siguiente.

Tabla 6

	Límite elástico / Resistencia a la fractura	Alargamiento (%)
Ej. de referencia 7	84 ± 3/180 ± 10	11.8 ± 0.4
Ej. 8	107 ± 2/240 ± 15	13.9 ± 1.5
Ej. 9	97 ± 2/203 ± 10	9.5 ± 1
Ej. 10	103 ± 2/255 ± 14	12.2 ± 0.6
Ej. 11	109 ± 2/247 ± 11	14.6 ± 2
Ej. c. 2	87 ± 3/180 ± 10	10.5 ± 0.3

Ejemplo de ensayo 4: Evaluación de la velocidad de corrosión al aplicar ultrasonidos a implantes biodegradables utilizando aleación de Mg

La muestra de implante del ejemplo 8 se cortó a una anchura de 9.65 cm, una longitud de 19.66 cm y un espesor de 1.18 cm, preparando así dos muestras. Se aplicó ultrasonidos a dos muestras, y después las muestras se sumergieron en la solución biomimética de la tabla 2 durante 3 horas y se midió la cantidad de evolución de hidrógeno. Los resultados se muestran en las figuras 15 y 16.

Haciendo referencia a las figuras 16 y 17, la muestra a la que se aplicaron los ultrasonidos generó una gran cantidad de hidrógeno y, por lo tanto, se corroyó más rápidamente.

Ejemplos de referencia 12 a 14: Fabricación de implantes biodegradables

Se cargaron Mg y Mn en las cantidades que se muestran en la tabla 7 siguiente en un crisol que tenía un diámetro interno de 50 mm que estaba fabricado de acero inoxidable (SUS 410). Subsiguientemente, mientras se permitía que circulara gas Ar alrededor del crisol para que el Mg y el Mn en el crisol no entraran en contacto con el aire, la temperatura del crisol se aumentó a aproximadamente 700 ~ 750°C dentro de un horno de calentamiento por resistencia, de forma que el Mg y el Mn se derritieran. El crisol se agitó de forma que el Mg y el Mn fundidos se mezclaran bien. La aleación de Mg completamente fundida se enfrió, preparando así una aleación de Mg en fase sólida. También al enfriar, el crisol se sumergió en agua para mejorar la resistencia mecánica del Mg, por lo que la aleación de Mg fundida se enfrió rápidamente, proporcionando como resultado un implante biodegradable.

Tabla 7

	Mg (% en peso)	Mn (% en peso)
Ej. de referencia 12	Resto	0.0015
Ej. de referencia 13	Resto	0.097
Ej. de referencia 14	Resto	0.51
Mg: pureza 99.98% de Mg, MP21-31-31 (disponible en TIMMINCO)		

Ejemplo de ensayo 5: Evaluación de la velocidad de corrosión del implante biodegradable con respecto al contenido de Mn controlado

Las muestras de implantes de los ejemplos de referencia 12 a 14 se cortaron a una anchura de 9.65 cm, una

longitud de 19.66 cm y un espesor de 1.18 cm, preparando así dos muestras. Se aplicaron ultrasonidos a las dos muestras, después de lo cual las muestras se sumergieron en la solución biomimética de la Tabla 2 durante 3 horas, y se midió la cantidad de evolución de hidrógeno. Los resultados se muestran en la figura 18.

- 5 Haciendo referencia a la figura 18, cuando se añadió Mn en una cantidad del 1% en peso o inferior, pero excediendo el 0% en peso, la corrosión comenzó a producirse después de 50 horas. Las propiedades de corrosión fueron las que se controlaron de forma más eficaz cuando se añadió Mn en una cantidad del 0.5% en peso o superior.

10 **Ejemplo de ensayo 6: Evaluación de la velocidad de corrosión de un implante biodegradable extrudido**

El implante biodegradable del ejemplo de referencia 14 se extruyó a 400°C y la relación de reducción en el área de la sección transversal antes y después de la extrusión (la relación de extrusión) se estableció en 25:1.

- 15 El implante biodegradable del ejemplo de referencia 14 antes y después de la extrusión se sumergió en la solución biomimética de la tabla 2 durante 3 horas y se midió la cantidad de evolución de hidrógeno.

La figura 19 es una imagen que representa los granos de cristal cuando el implante biodegradable del ejemplo de referencia 14 no se extruyó.

- 20 Haciendo referencia a la figura 19, tuvo lugar PCP a lo largo de los granos de cristal.

La figura 20 es un gráfico que representa las propiedades de corrosión del implante biodegradable del ejemplo de referencia 14 antes y después de la extrusión.

- 25 Haciendo referencia a la figura 20, cuando no se realizó la extrusión, las propiedades de corrosión se deterioraron.

30 **Ejemplo de referencia 15: Fabricación de implantes biodegradables**

Se cargaron Mg y MgO en las cantidades que se muestran en la tabla 8 siguiente en un crisol con un diámetro interno de 50 mm fabricado de acero inoxidable (SUS 410). A continuación, mientras se permitía que circulara gas Ar alrededor del crisol para que el Mg y el MgO presentes en el crisol no entraran en contacto con el aire, la temperatura del crisol se aumentó a aproximadamente 700 ~ 750°C dentro de un horno de calentamiento por resistencia, de forma que el Mg y el MgO se derritieran. El crisol se agitó de forma que el Mg y el MgO fundidos se mezclaran bien. La aleación de Mg completamente fundida se enfrió, preparando así una aleación de Mg en fase sólida. También al enfriar, el crisol se sumergió en agua para mejorar la resistencia mecánica del Mg, por lo que la aleación de Mg fundida se enfrió rápidamente, proporcionando como resultado un implante biodegradable.

- 40 Tabla 8

	Mg (% en peso)	MgO (% en peso)
Ej. de <u>referencia</u> 15	Resto	10
Mg: pureza 99,98% de Mg, MP21-31-31 (disponible en TIMMINCO)		

45 **Ejemplo de ensayo 7: Evaluación de la cantidad de evolución de hidrógeno del implante biodegradable que comprende MgO *in vivo***

Las muestras de implantes biodegradables del ejemplo de referencia 15 y el ejemplo comparativo 4 se insertaron en una rata para evaluar la cantidad de evolución de hidrógeno *in vivo*.

- 50 La figura 21 es una fotografía que representa la rata que presenta la muestra de implante biodegradable del ejemplo comparativo 4 insertada en la misma.

Haciendo referencia a la figura 21, se generó hidrógeno en la rata, causando así hinchamiento.

- 55 Sin embargo, cuando la muestra de implante biodegradable del ejemplo 15 se insertó en la rata, no se produjo hinchamiento.

REIVINDICACIONES

1. Implante biodegradable, que comprende una aleación de magnesio representada por la fórmula química 1 siguiente que comprende sobre la base del peso total de la misma,
5 23% en peso o menos pero excediendo 0% en peso de Ca;
de 0.76% en peso a 10% en peso de X;
y un resto de Mg:
10 $Mg-Ca-X$ <Fórmula química 1>
en el que X es Zn.
2. Implante biodegradable según la reivindicación 1, en el que la aleación de magnesio comprende, sobre la
15 base del peso total de la misma, de 0.76% en peso a 5% en peso de X.
3. Implante biodegradable según la reivindicación 1 o 2, en el que la aleación de magnesio comprende, sobre la base del peso total de la misma, de 0.76% en peso a 3% en peso de X.
- 20 4. Implante biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la aleación de magnesio se carga en poros de una estructura porosa.
5. Implante biodegradable según la reivindicación 4, en el que la estructura porosa presenta una porosidad de 5 ~ 95%.
- 25 6. Implante biodegradable según la reivindicación 4, en el que la estructura porosa comprende uno seleccionado de entre el grupo que consiste en un metal, una cerámica y un polímero.
7. Implante biodegradable según la reivindicación 6, en el que el metal comprende uno o más seleccionado(s)
30 de entre el grupo que consiste en titanio o una aleación de titanio, una aleación de cobalto-cromo y acero inoxidable.
8. Implante biodegradable según la reivindicación 6, en el que la cerámica comprende uno o más seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en fosfato de calcio, alúmina, circonia y magnesita.
- 35 9. Implante biodegradable según la reivindicación 6, en el que el polímero comprende uno o más seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en polietileno, poli(ácidos lácticos) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) y un copolímero de los mismos que incluye PLGA.
- 40 10. Implante biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se utiliza para uno seleccionado de entre el grupo que consiste en ortopedia, cuidado dental, cirugía plástica y vasos sanguíneos.

FIG. 1

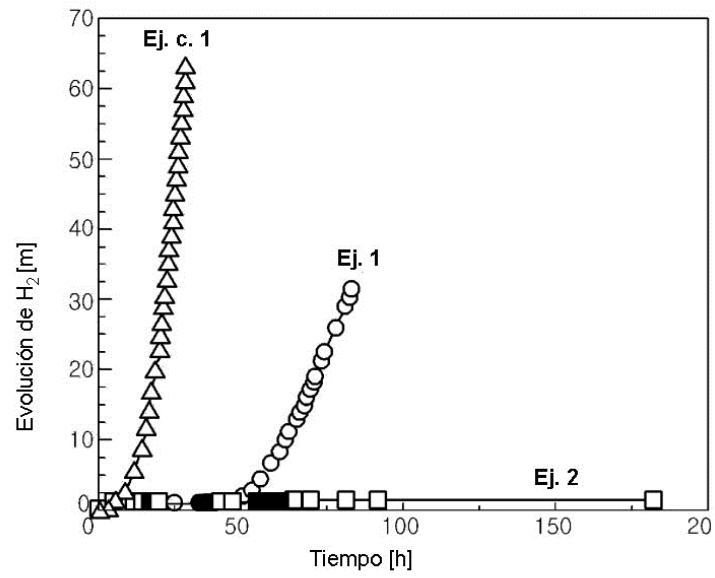


FIG. 2

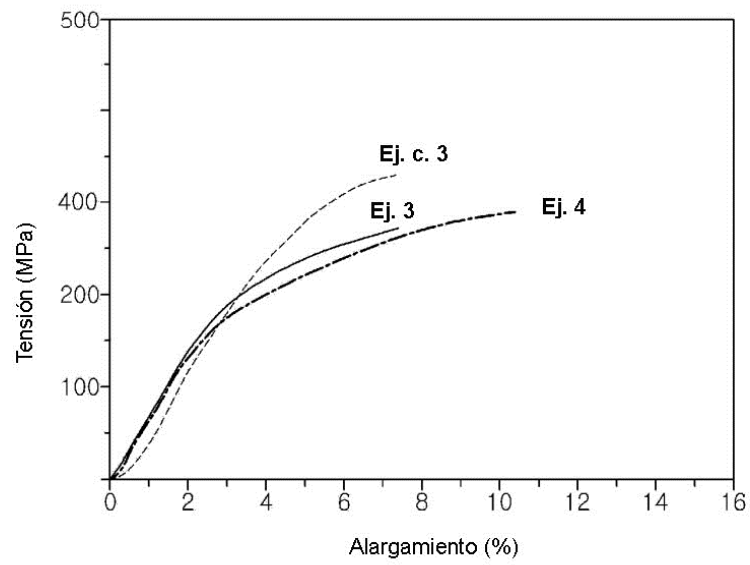


FIG. 3

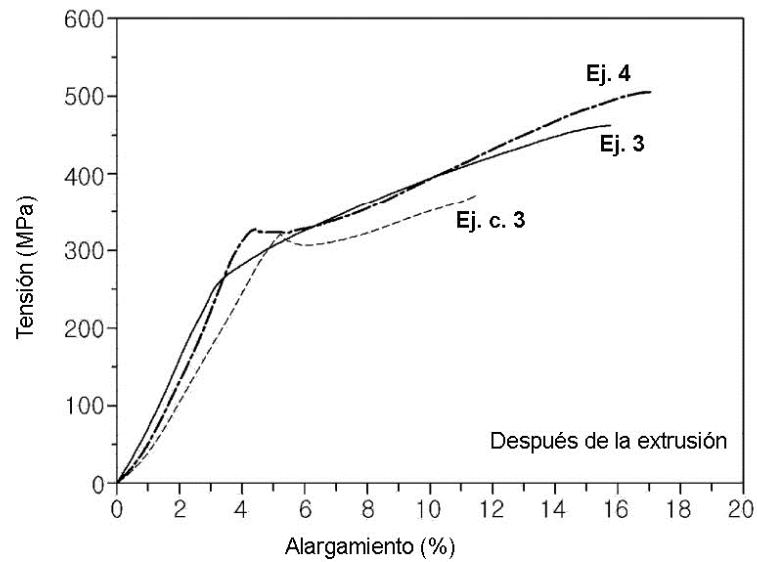


FIG. 4

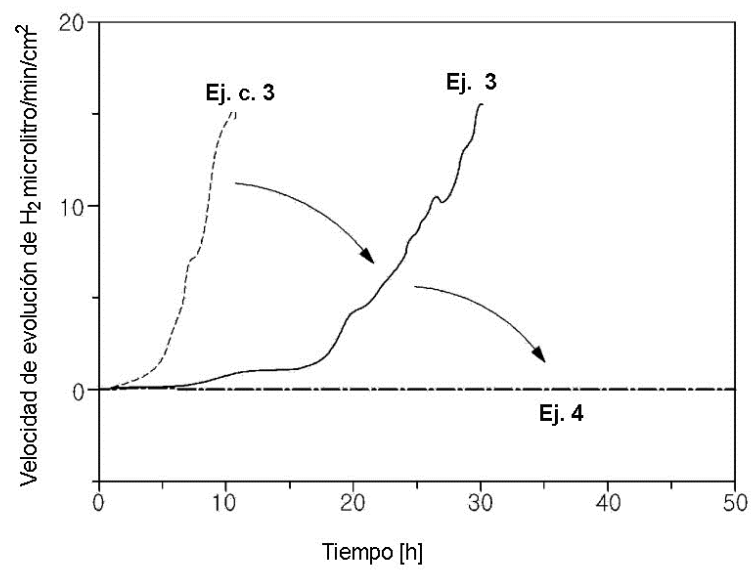


FIG. 5

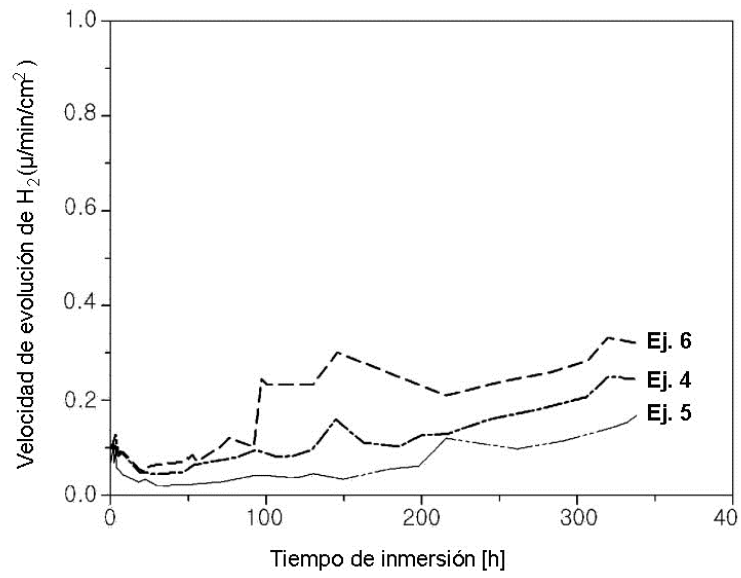


FIG. 6

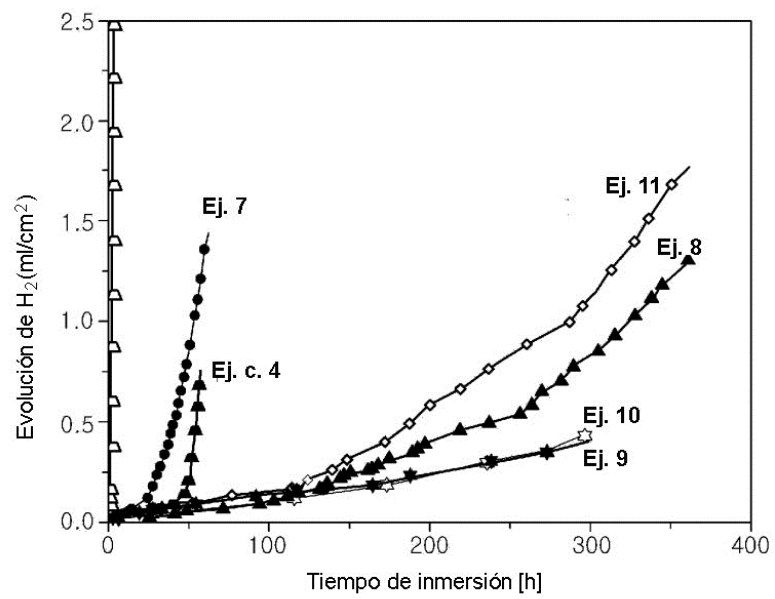


FIG. 7

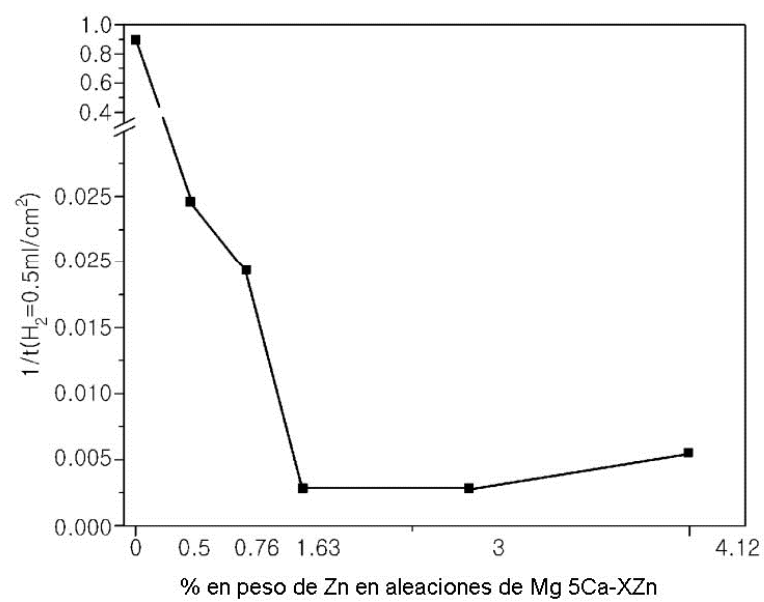


FIG. 8

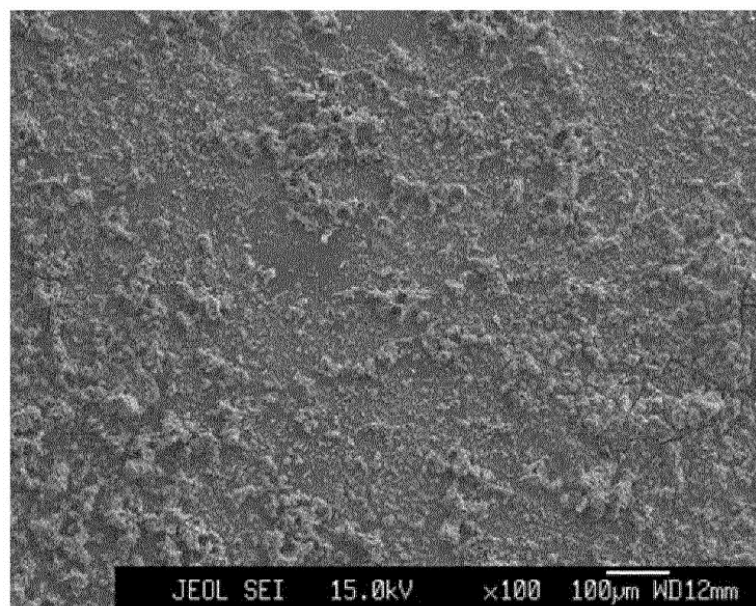


FIG. 9

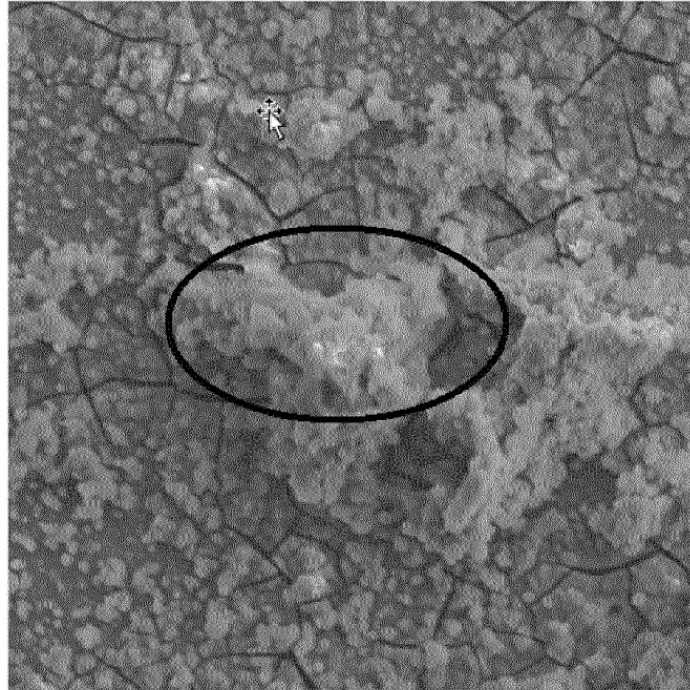


FIG. 10

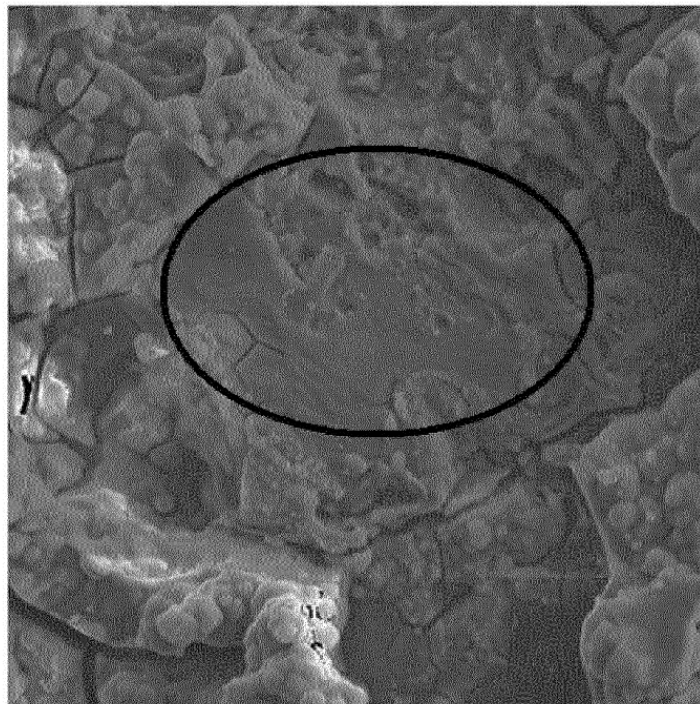


FIG. 11

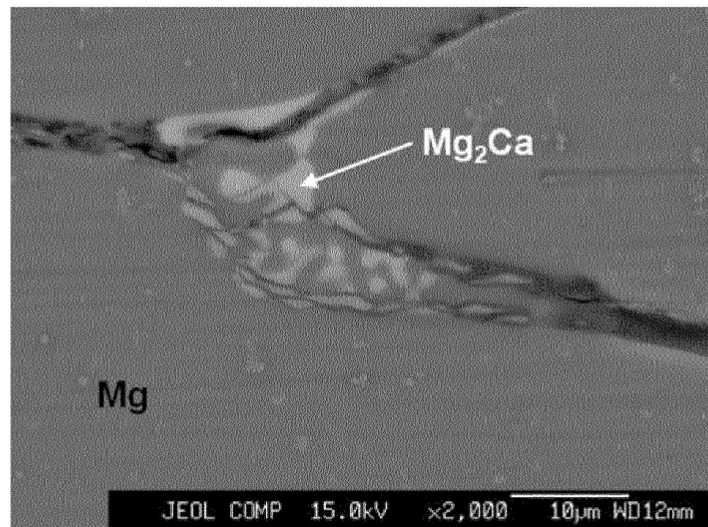


FIG. 12

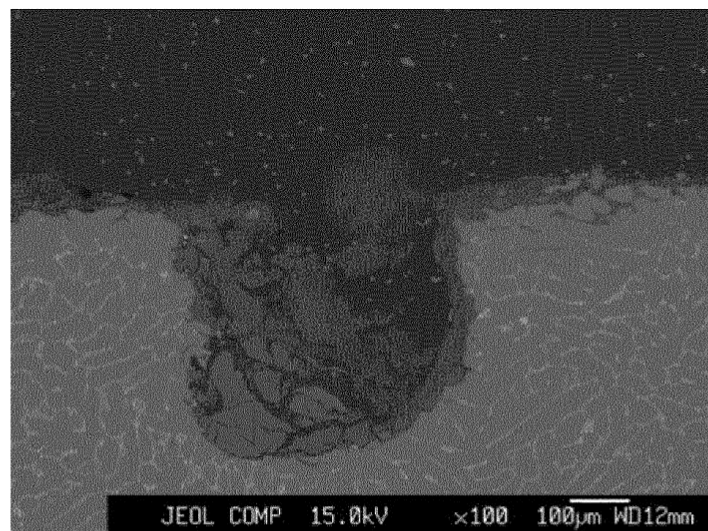


FIG. 13

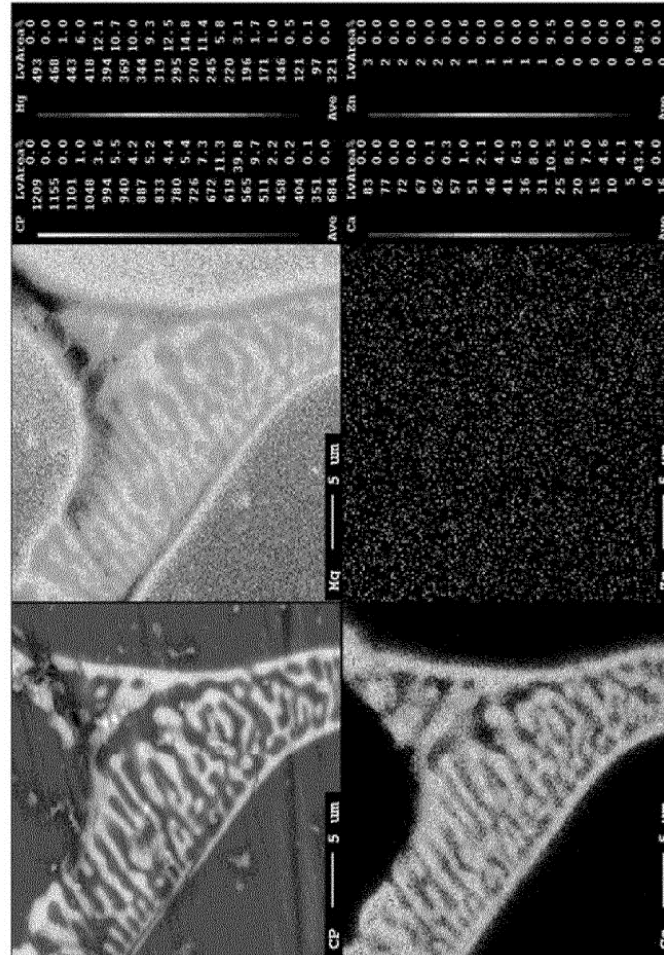


FIG. 14

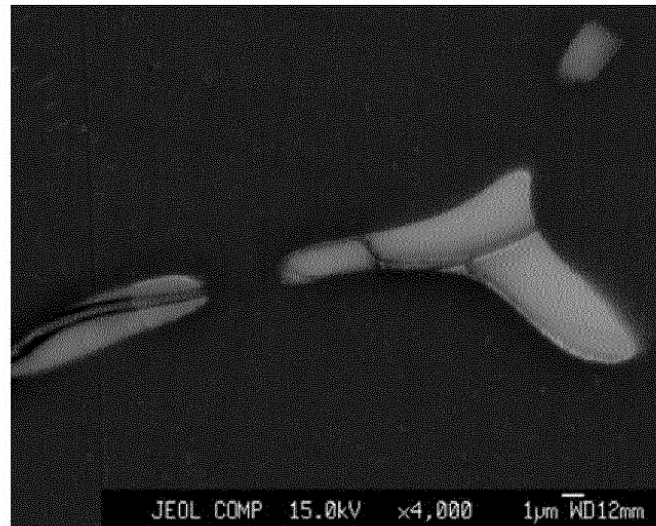


FIG. 15

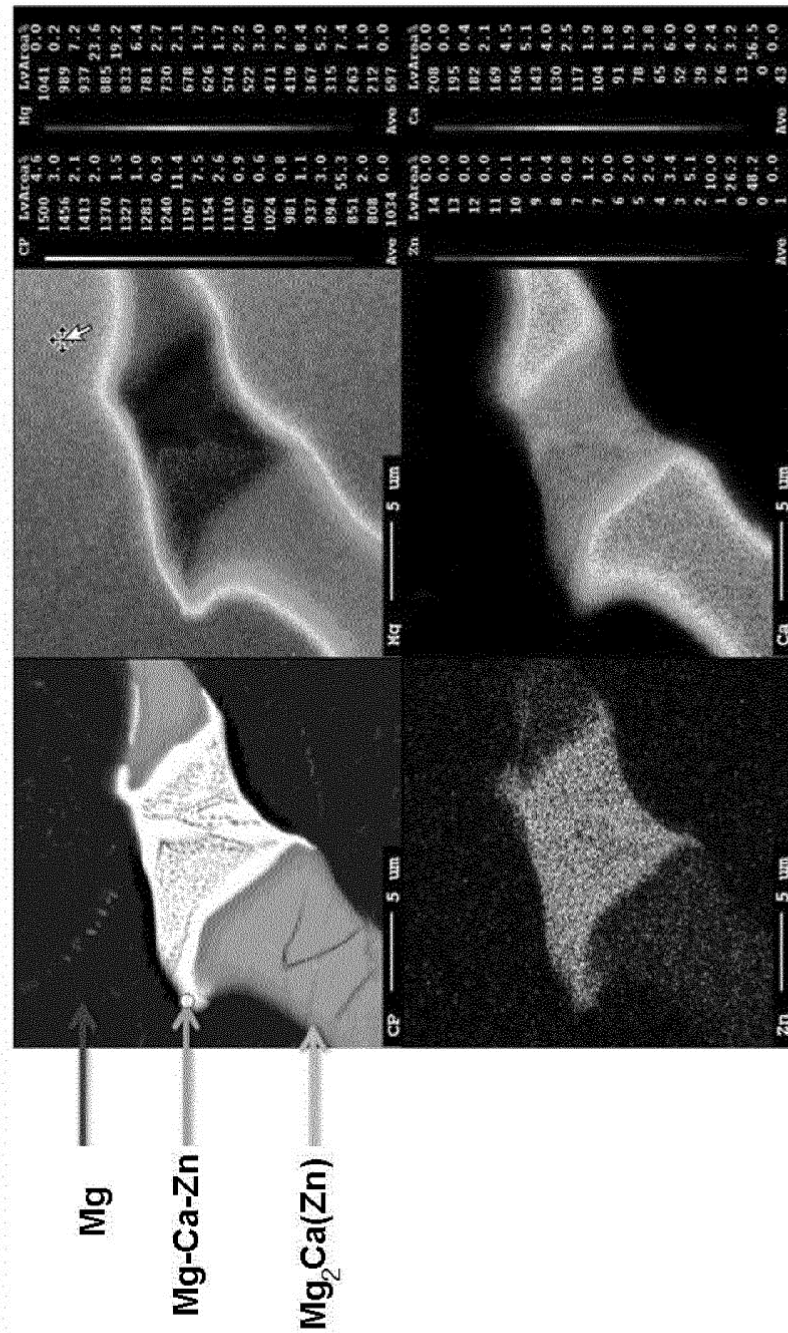


FIG. 16

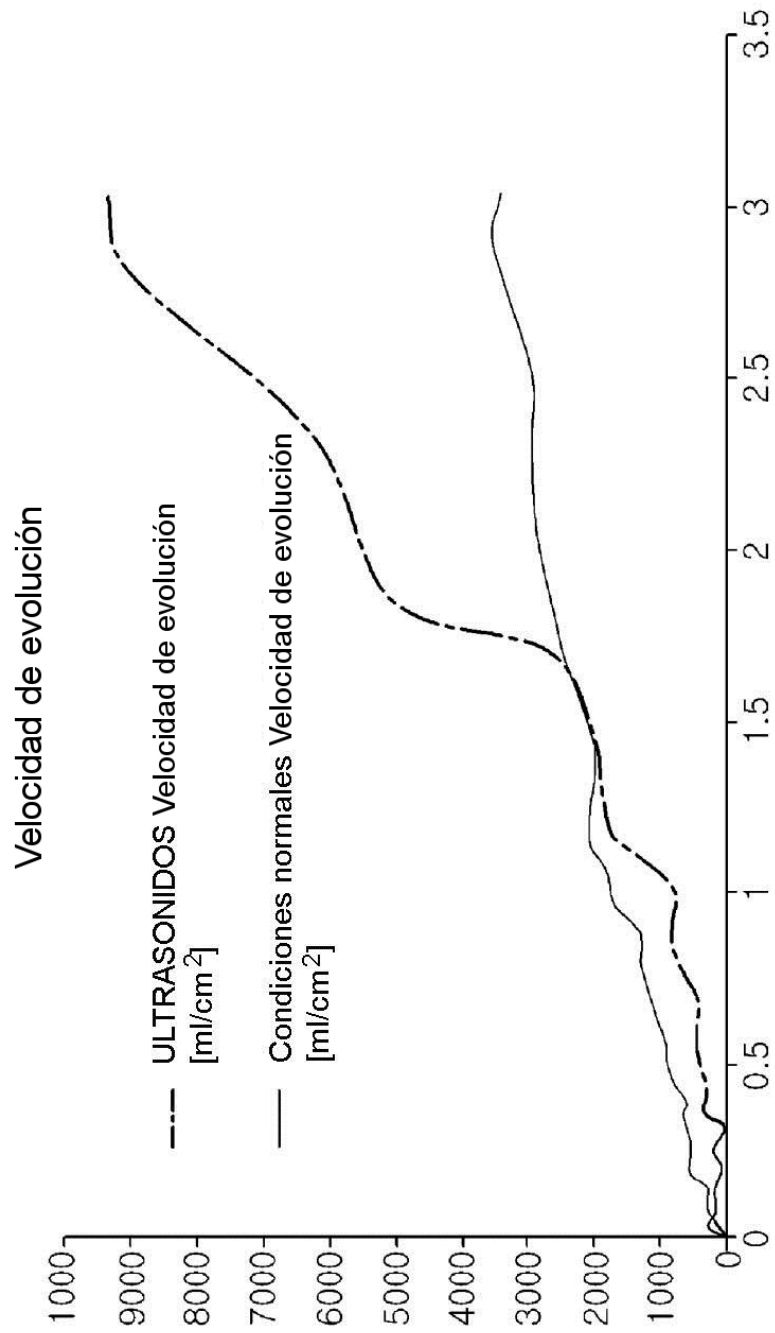


FIG. 17

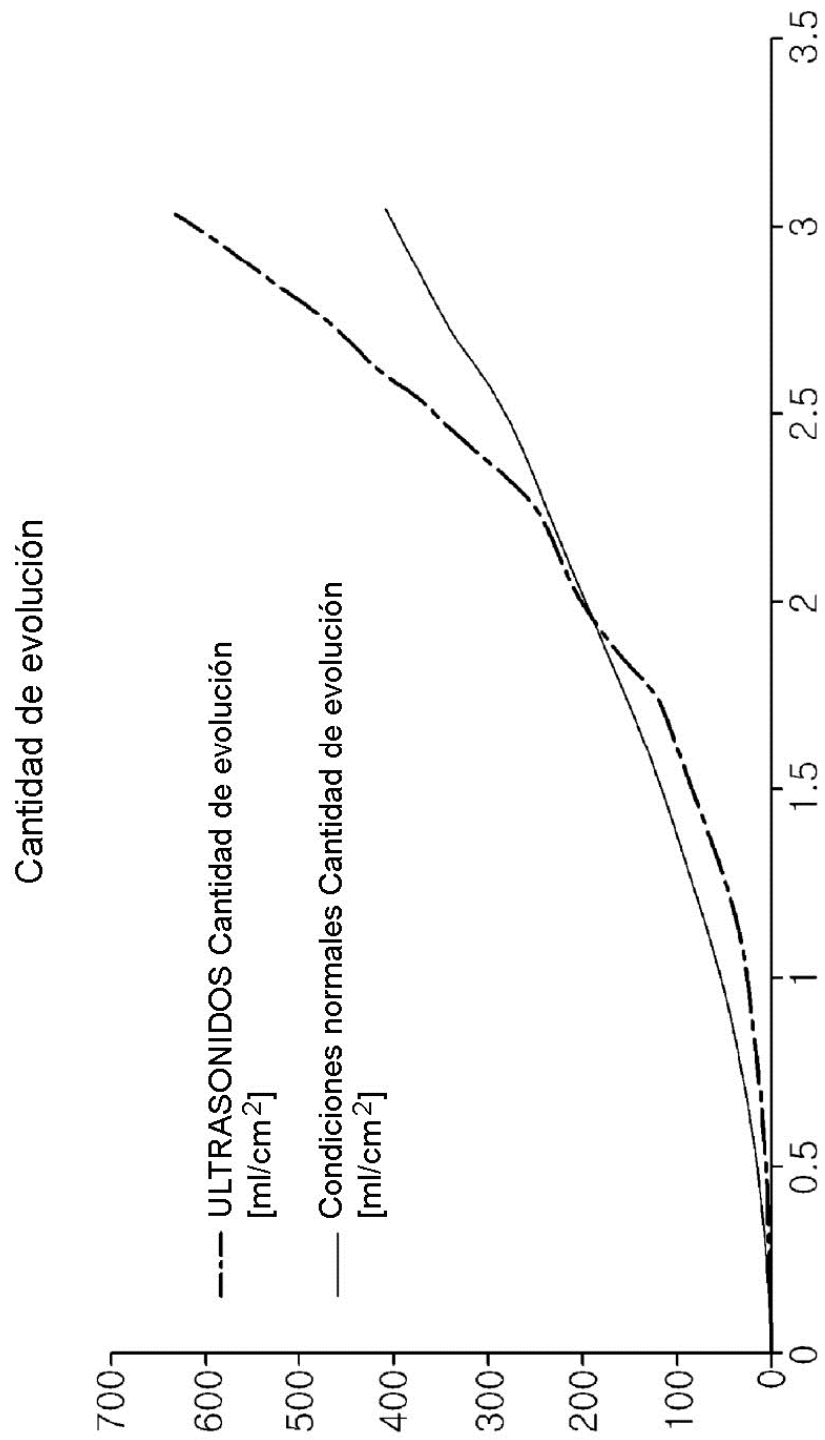


FIG. 18

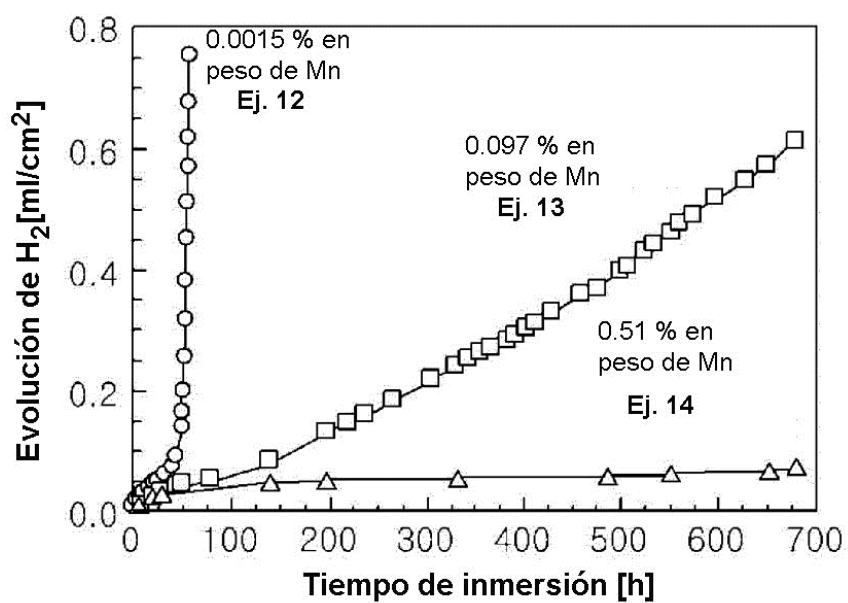


FIG. 19

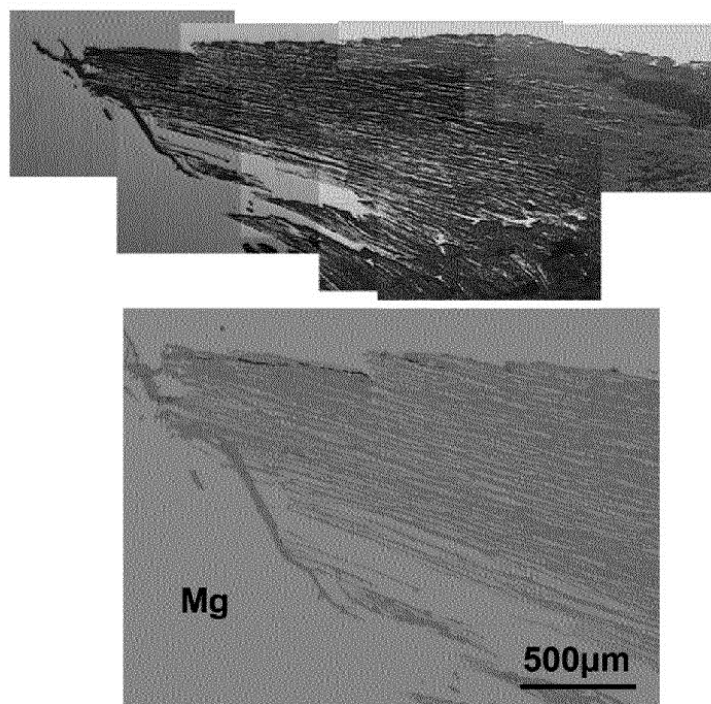


FIG. 20

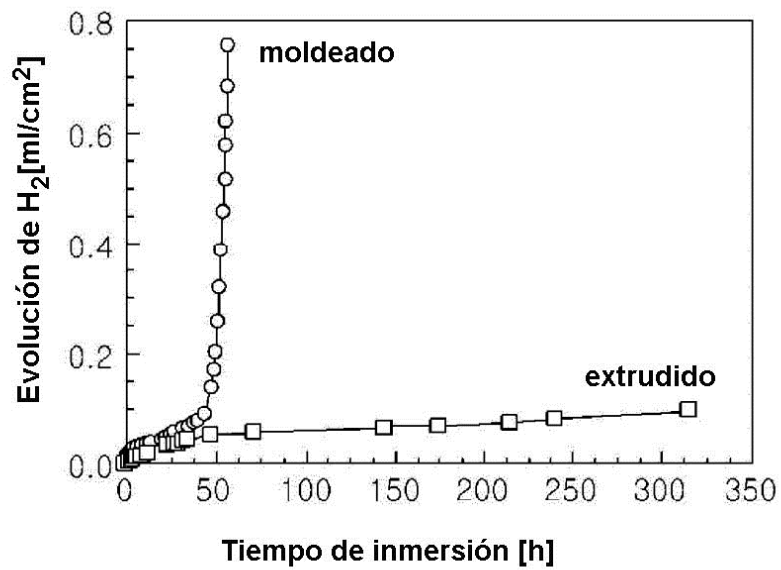


FIG. 21

