

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 745**

51 Int. Cl.:

A61L 31/02	(2006.01)
A61L 31/08	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)
A61L 31/14	(2006.01)
A61L 31/16	(2006.01)
C25D 9/10	(2006.01)
C25D 11/36	(2006.01)
A61F 2/82	(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009** **E 09170896 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 2172580**

54 Título: **Implante y procedimiento para la preparación del mismo**

30 Prioridad:

06.10.2008 DE 102008042602
29.04.2009 DE 102009002709

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

18.06.2020

73 Titular/es:

BIOTRONIK AG (100.0%)
Ackerstrasse 6
8180 Bülach, CH

72 Inventor/es:

BAYER, ULLRICH;
BECHER, BÄRBEL;
BLOCK, BERND;
VÖGELE, ROBERT y
DECKER, PATRICIA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 767 745 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 y procedimiento para la preparación del mismo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un implante, en particular una endoprótesis intraluminal, con un cuerpo que presenta principalmente hierro, en particular una aleación de hierro, así como a un implante correspondiente.

10 Las endoprótesis o los implantes médicos para las aplicaciones más diversas se conocen en gran variedad del estado de la técnica. Por implantes en el sentido de la presente invención se entienden prótesis endovasculares u otras endoprótesis, por ejemplo, stents, elementos de fijación para huesos, por ejemplo, tornillos, placas o clavos, material de sutura quirúrgico, pinzas intestinales, pinzas vasculares, prótesis en zonas de tejidos duros y blandos, así como elementos de anclaje para electrodos, en particular de marcapasos o desfibriladores.

15 Hoy día se emplean especialmente a menudo como implantes los stents, que sirven para el tratamiento de estenosis (estrechamientos de vasos sanguíneos). Estos presentan un cuerpo en forma de una rejilla básica, en su caso perforada, con forma de tubo o cilindro hueco, que está abierta por los dos extremos. La rejilla básica en forma de tubo de una endoprótesis semejante se coloca en el vaso que ha de tratarse y le sirve de soporte. Los stents se han establecido en particular para el tratamiento de enfermedades vasculares. Mediante la colocación de stents pueden ensancharse zonas estrechadas de los vasos sanguíneos, para dar lugar a un aumento de la luz. Aunque mediante la colocación de stents u otros implantes puede alcanzarse una sección vascular óptima fundamentalmente necesaria para el éxito del tratamiento, la presencia permanente de un cuerpo extraño semejante inicia una cascada de procesos microbiológicos que pueden resultar en un sobrecrecimiento gradual del stent y, en el peor de los casos, en una oclusión del vaso. Un enfoque para solucionar este problema consiste en fabricar el stent o los otros implantes de un material biodegradable.

25 Por biodegradación se entienden procesos de descomposición hidrolíticos, enzimáticos u otro tipo de procesos de descomposición metabólicos en el organismo vivo, que están causados fundamentalmente por los fluidos corporales que entran en contacto con el material biodegradable del implante y que causan una disolución gradual de las estructuras del implante que contienen el material biodegradable. A través de este proceso, el implante pierde en un determinado momento su integridad mecánica. Como sinónimo del término biodegradación se usa frecuentemente el término biocorrosión. El término biorreabsorción abarca la reabsorción posterior de los productos de descomposición por el organismo vivo.

35 Los materiales adecuados para el cuerpo de implantes biodegradables pueden contener, por ejemplo, polímeros o metales. En ello, el cuerpo puede componerse de varios de estos materiales. La característica común de estos materiales es su biodegradabilidad. Algunos ejemplos de compuestos poliméricos adecuados son polímeros del grupo de la celulosa, colágeno, albúmina, caseína, polisacáridos (PSAC), polilactida (PLA), poli(L-lactida) (PLLA), poliglicol (PGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLLA-PGA), poli(ácido hidroxibutírico) (PHB), poli(ácido hidroxivalérico) (PHV), poli(carbonato de alquilo), poliortoéster, poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(ácido malónico (PML), polianhídridos, polifosfacenos, poliaminoácidos y sus copolímeros, así como ácido hialurónico. Según las propiedades deseadas, los polímeros pueden estar presentes en forma pura, en forma derivatizada, en forma de mezclas o como copolímeros. Los materiales biodegradables metálicos se basan principalmente en aleaciones de magnesio y hierro. La presente invención se refiere preferentemente a implantes cuyo material biodegradable contiene al menos en parte un metal, preferentemente hierro,

manganeso, cinc y/o wolframio, en particular una aleación a base de hierro (abreviado a continuación como aleación de hierro).

Al realizar implantes biodegradables, se intenta ajustar la biodegradabilidad de acuerdo con el tratamiento deseado o bien con el uso del implante correspondiente (coronario, intracraneal, renal, etc.). Por ejemplo, para muchos usos terapéuticos, es una meta importante que el implante pierda su integridad en un plazo de cuatro semanas a seis meses. En este caso, por integridad, es decir, integridad mecánica, se entiende la propiedad por la que el implante apenas presenta mermas mecánicas en comparación con el implante no degradado. Esto significa que el implante tiene todavía una estabilidad tal que, por ejemplo, la presión de colapso solo ha descendido ligeramente, es decir, por ejemplo, al 80 % del valor nominal. De este modo, cuando presenta integridad, el implante todavía puede cumplir su función principal que es garantizar el paso a través del vaso. Alternativamente, la integridad puede definirse de modo que el implante tiene una estabilidad mecánica tal que bajo carga en el vaso apenas sufre cambios geométricos, por ejemplo, no se colapsa apreciablemente, es decir, presenta bajo carga, por ejemplo, el 80 % del diámetro de dilatación o, en el caso de un stent, apenas presenta varillas de soporte rotas.

Los implantes con una aleación de hierro, en particular stents con hierro, son especialmente económicos y fáciles de fabricar. Sin embargo, por ejemplo, para el tratamiento de estenosis, estos implantes solo pierden su integridad mecánica o su capacidad de soporte al cabo de un tiempo comparativamente largo, es decir, después de una permanencia en el organismo tratado de aproximadamente dos años. Esto significa que la presión de colapso de los implantes con hierro para este uso se reduce demasiado lentamente con el tiempo.

En el estado de la técnica hay descritos distintos mecanismos de control de la degradación de implantes. Estos se basan, por ejemplo, en capas protectoras orgánicas e inorgánicas o su combinación, que oponen resistencia al medio corrosivo humano y a los procesos de corrosión que se desarrollan en este. Las soluciones conocidas hasta ahora se caracterizan por que consiguen efectos de capas de barrera basados en una separación espacial, y en lo posible sin defectos, del medio corrosivo y el material metálico. De este modo se alarga el tiempo de degradación. Así se asegura la protección contra la corrosión mediante capas protectoras de distinta composición y mediante espaciamientos geométricos definidos (barreras de difusión) entre el medio corrosivo y el material degradable del cuerpo básico (por ejemplo, magnesio o aleaciones de Mg). Otras soluciones se basan en componentes de la aleación del material biodegradable del cuerpo del implante que influyen en el proceso de corrosión por desplazamiento de la posición en la serie de potenciales electroquímicos. Otras soluciones del área de la degradación controlada provocan efectos de rotura prefijada, mediante la aplicación de cambios físicos (por ejemplo, cambios locales de la sección transversal) y/o químicos de la superficie del stent (por ejemplo, una multicapa de distinta composición química local). Sin embargo, con las soluciones mencionadas anteriormente no suele conseguirse que la disolución causada por el proceso de degradación y la rotura resultante del alma del stent se produzcan en la ventana temporal requerida. La consecuencia es una degradación que comienza demasiado pronto o demasiado tarde o demasiada variabilidad en la degradación del implante.

En el documento US 6679980 B1 se describen además stens electropulidos. En el documento US 5354390 se dan a conocer implantes de titanio o aleaciones de titanio. En el documento US 4704126 se describen implantes pulidos químicamente. En el documento WO 2008/051680 A2 se dan a conocer stents de magnesio. En el documento US 5310464 se da a conocer un proceso para la provisión de recubrimientos de fosfato sobre prótesis. En el documento WO 92/13984 se describe un proceso para la provisión de recubrimientos bioactivos. En el documento WO 2009/046532 A1 se dan a conocer aparatos médicos con un recubrimiento de fosfato de calcio.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en definir un procedimiento para la preparación de un implante que dé lugar a una degradación del implante según la meta deseada, en particular, en el caso de implantes con una aleación a base de hierro, en un tiempo más corto. En ello, la degradación debe tener lugar en un momento controlable. De manera correspondiente, el objetivo de la invención consiste además en crear un implante semejante.

5

El planteamiento de objetivos anterior se consigue mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- a) La provisión del cuerpo del implante, que presenta principalmente hierro.
- b) La incorporación de hidrógeno en al menos una parte de la microestructura próxima a la superficie del cuerpo del implante mediante decajado con un ácido, en lo que a continuación de la etapa de decajado para la incorporación de hidrógeno, al menos una parte del cuerpo del implante se sumerge en un sistema electrolítico de ácido a básico y después se conecta con el cátodo de una fuente de tensión.

10

En la presente invención, el cuerpo del implante comprende al menos una parte del implante, preferentemente la parte principal del implante, en la que reside la integridad mecánica del mismo.

15

En lo que sigue, por el término "microestructura", se entiende la disposición de los componentes de las sustancias sólidas (sólidos), en particular la disposición de la cristalita (granos), poros, zonas amorfas y zonas límites de los granos del cuerpo del implante. Además, por el término "microestructura próxima a la superficie" se entiende la zona volumétrica de la microestructura del cuerpo del implante que se extiende desde la superficie hasta una determinada (reducida) profundidad del cuerpo del implante. Esta zona volumétrica del cuerpo del implante que se extiende desde la superficie hasta una determinada (reducida) profundidad se denomina también "capa límite del cuerpo del implante dispuesta próxima a la superficie" o abreviadamente "capa límite".

20

La ventaja del procedimiento según la invención reside en que, por la incorporación del hidrógeno, preferentemente de hidrógeno atómico, se produce una fragilización de la microestructura que se manifiesta en un aumento de la estabilidad de la microestructura próxima a la superficie y un empeoramiento consiguiente de las propiedades de dilatación de esta zona de la microestructura. A través de esto y dependiendo del tamaño medio de grano del material del cuerpo del implante, se consigue producir un daño local del material en la zona próxima a la superficie del cuerpo del implante. El efecto fragilizante del hidrógeno causa una aceleración de la degradación en esta zona, en particular debido a la elución acelerada de la cristalita de la unión microestructural. La elución acelerada de la cristalita se produce fundamentalmente porque, en general, la mayor concentración de hidrógeno se encuentra en los límites de los granos. Los granos eluidos son apartados de la superficie del implante, así como preferentemente corroídos o disueltos, por los fluidos corporales circundantes. La superficie restante del implante se vuelve rugosa por la elución de la cristalita o adquiere una estructura fracturada. Como consecuencia se genera un mayor contenido superficial que contribuye a seguir acelerando la degradación del implante.

25

30

35

Dado que la capa límite enriquecida con hidrógeno presenta mayor densidad de defectos que la zona de la microestructura subyacente, las zonas de la microestructura próximas a la superficie muestran menor alargamiento de rotura. Las grietas producidas por la mayor densidad de defectos avanzan desde la zona del borde hacia el cuerpo del implante que no está cargado de hidrógeno. Aquí se detienen por la alta capacidad de absorción de energía de agrietamiento del material básico.

40

En un ejemplo de realización preferido, la incorporación de hidrógeno tiene lugar en la microestructura de una capa límite dispuesta próxima a la superficie del cuerpo del implante, en lo que la capa límite presenta un espesor máximo de 15 μm .

La capa límite dispuesta próxima a la superficie, que presenta una mayor concentración de hidrógeno, debe extenderse desde la superficie hasta una profundidad óptima indicada para el uso correspondiente, ya que en caso de una carga de hidrógeno en una zona volumétrica demasiado expandida, existe el riesgo de que el implante se rompa durante o después de un esfuerzo mecánico, por ejemplo, al dilatarse un stent, por una rotura por fragilidad retrasada. La profundidad de carga queda determinada por el grado de deformación del material metálico, preferentemente de la aleación de hierro, el estado de recristalización y el tamaño medio de grano así generado, el procedimiento mediante el que tiene lugar la incorporación del hidrógeno, la composición de los reactivos implicados, así como la composición del volumen próximo a la superficie del cuerpo del implante.

La concentración media de hidrógeno en las zonas de la microestructura del cuerpo del implante en las que tiene lugar la incorporación, al finalizar dicha incorporación, es de aproximadamente 50 ppm hasta aproximadamente 150 ppm. En comparación: las zonas de la microestructura del implante que no se cargan adicionalmente de hidrógeno presentan un contenido máximo de hidrógeno de 15 ppm.

Una concentración de hidrógeno en las correspondientes zonas de la microestructura próximas a la superficie en el intervalo de concentraciones indicado hace que, por un lado, ya que la concentración de hidrógeno no se ha elegido demasiado alta, las zonas superficiales no se desprendan del implante inmediatamente, y por otro lado, que la degradación se acelere. Sin embargo, también puede conseguirse una aceleración de la degradación para concentraciones de hidrógeno inferiores, por ejemplo, de alrededor de 30 ppm, en particular cuando la parte tratada del cuerpo del implante presenta un grado de deformación mayor.

Un procedimiento especialmente sencillo y económico para conseguir una incorporación de hidrógeno en una parte de la microestructura próxima a la superficie del cuerpo del implante consiste en decapar al menos una parte del cuerpo del implante mediante un ácido inorgánico y después lavarla en agua destilada, en lo que, a continuación de la etapa de decapado para la incorporación del hidrógeno, al menos una parte del cuerpo del implante se sumerge en un sistema electrolítico de ácido a básico y después se conecta con el cátodo de una fuente de tensión. Con preferencia especial, para el decapado se usan los ácidos HCl y/o HNO₃. Un lavado subsiguiente en agua destilada detiene el proceso de decapado y con ello se detiene la incorporación de hidrógeno en la microestructura del cuerpo del implante.

Además, la estructura rugosa por el decapado de la superficie del cuerpo puede servir como depósito para un recubrimiento posterior, descrito en detalle más adelante, mediante una sustancia farmacéuticamente activa que se incorpora como nano o micropartículas y que puede comprender, por ejemplo, sustancias estimuladoras del crecimiento óseo como fosfato de calcio, medios de contraste de efecto temporal y/o inhibidores del crecimiento celular y/o sustancias radioactivas. Además, en la estructura rugosa puede incorporarse eficazmente un lubricante para reducir el coeficiente de rozamiento en un catéter.

Los parámetros importantes del procedimiento de decapado, mediante los cuales pueden ajustarse las propiedades de la degradación son la composición del medio de decapado, la temperatura de decapado y el tiempo de decapado. Además, también desempeñan un papel los parámetros del material del cuerpo del implante, en particular la composición del material, el estado de deformación, el tamaño de grano y la composición del material en la superficie o en inmediata proximidad de la superficie.

En un ejemplo de realización, para la incorporación del hidrógeno, al menos una parte del cuerpo del implante se sumerge en un sistema electrolítico de ácido a básico y después se conecta con el cátodo de una fuente de tensión, al que se aplica una densidad de corriente de aproximadamente $0,5 \text{ A/dm}^2$ a aproximadamente 2 A/dm^2 . Para ello, el cuerpo del implante se conecta eléctricamente con alambres conectores que contienen, por ejemplo, titanio. En la cuba electrolítica se encuentra un contraelectrodo de un acero resistente a la corrosión y a los ácidos.

Después de sumergirlo en el electrolito, el implante sirve de cátodo y se le aplica la densidad de corriente indicada. Los efectos que se desarrollan en la superficie límite entre el electrolito acuoso y la superficie del implante potencian la disociación del electrolito acuoso, lo que conlleva una mayor producción de hidrógeno. Debido a la conexión catódica, una gran parte del hidrógeno comienza a difundirse en el implante. Dependiendo de la corriente de difusión del hidrógeno en el cuerpo del implante, ajustable mediante los parámetros del procedimiento, del potencial aplicado, del tiempo de tratamiento y del estado microestructural del material del cuerpo del implante que resulta, por ejemplo, de la deformación de la aleación, el tamaño de grano y la composición del material en la superficie o en inmediata proximidad de la superficie, tiene lugar una incorporación de hidrógeno en las zonas de la microestructura próximas a la superficie del cuerpo del implante, que se desarrolla de forma diferente en cuanto a la velocidad y la profundidad de penetración y que determina la duración de la degradación deseada. Además, la incorporación también depende de la estructura de rejilla del material del cuerpo del implante. Por ejemplo, el coeficiente de difusión del hidrógeno en una aleación de hierro con una proporción del 20 % en peso de Mn con una rejilla cúbica centrada superficialmente es inferior al de rejillas cúbicas centradas espacialmente de hierro puro. En particular los límites de los granos sirven como vías de difusión del hidrógeno preferidas termodinámicamente. Las propiedades de degradación del implante tratado dependen además de la composición de los electrolitos galvánicos y de los parámetros eléctricos. La carga de hidrógeno en el cuerpo del implante va acompañada también de una generación de rugosidad en la superficie del implante.

Otra ventaja del procedimiento según la invención según el ejemplo de realización anterior reside en que el tratamiento superficial de tipo catódico solo requiere una tecnología de instalaciones poco costosa. El tratamiento superficial puede llevarse a cabo, por ejemplo, en instalaciones galvánicas para la deposición de oro. Para el tratamiento superficial de tipo catódico, una instalación semejante solo debe incluir un recipiente resistente a los ácidos y un contraelectrodo de materiales resistentes a productos químicos, por ejemplo, una chapa perforada de titanio platinado.

Preferentemente, el sistema electrolítico acuoso presenta un contenido de ácido fosfórico al 85 % en el intervalo de entre el 20 y el 30 % en volumen.

En otro ejemplo de realización preferido, el sistema electrolítico en el que se sumerge el cuerpo del implante contiene al menos un fosfato. En particular, cuando el cuerpo del implante contiene hierro, la superficie del cuerpo del implante se enriquece con compuestos de fosfato de hierro biocompatibles, debido a la presencia de fosfato en el electrolito. Dado que los compuestos de fosfato de hierro biocompatibles se incorporan en la superficie y en la zona próxima a la superficie del implante, se evitan o se reducen las irritaciones celulares. De este modo, el contacto directo del material del cuerpo del implante que preferentemente contiene hierro con el tejido celular circundante se pospone en el tiempo considerablemente en comparación con los implantes convencionales.

Además, es ventajoso que después de la incorporación de hidrógeno se lleve a cabo un recubrimiento del cuerpo del implante, al menos en una parte de su superficie, con estearato de magnesio y/o parileno y/o una sustancia farmacéuticamente activa, esta última en particular integrada en un polímero, por ejemplo, una polilactida, un poliglucósido o u copolímero de los mismos, con preferencia especial PLLA o PLGA, o una mezcla de los polímeros mencionados.

Por una "sustancia farmacéuticamente activa" (o sustancia terapéuticamente activa o eficaz) en el sentido de la invención se entiende un principio activo (medicamento) vegetal, animal o sintético o una hormona que en una dosis adecuada se emplea como agente terapéutico para influir en los estados o funciones corporales, como sustituto de principios activos producidos de forma natural por el cuerpo humano o animal, como la insulina, así como para la eliminación o neutralización de agentes patógenos, tumores, células cancerosas o sustancias exógenas. La liberación de la sustancia en el entorno del implante tiene un efecto positivo en el proceso curativo o contrarresta los cambios patológicos en el tejido a consecuencia de una intervención quirúrgica o bien sirve para neutralizar las células malignas en la oncología.

Tales sustancias farmacéuticamente activas presentan, por ejemplo, un efecto antiinflamatorio y/o antiproliferativo y/o espasmolítico, mediante el que pueden evitarse, por ejemplo, restenosis, inflamaciones y/o espasmos (vasculares). Tales sustancias pueden constar, por ejemplo, de una o más sustancias del grupo de principios activos de los bloqueantes de canales de calcio, de los reguladores de lípidos (como, por ejemplo, fibratos), los inmunosupresores, los inhibidores de calcineurina (como, por ejemplo, tacrolimus), los antiflogísticos (como, por ejemplo, cortisona o diclofenaco), los antiinflamatorios (como, por ejemplo, imidazol), los antialérgicos, los oligonucleótidos (como, por ejemplo, dODN), los estrógenos (como, por ejemplo, genisteína), los formadores de endotelio (como, por ejemplo, fibrina), los esteroides, las proteínas, las hormonas, las insulinas, los citostáticos, los péptidos, los vasodilatadores (como, por ejemplo, sartano) y las sustancias de efecto antiproliferativo, los taxoles o taxanos, en este caso preferentemente paclitaxel o sirolimus.

Es en particular ventajoso un recubrimiento mediante un polímero, por ejemplo, una polilactida, un poliglucósido o un copolímero de los mismos, con preferencia especial PLLA o PLGA, o una mezcla de los polímeros mencionados, que contiene la sustancia farmacéuticamente activa, ya que de este modo la disminución del pH en la superficie del implante producida por la degradación del polímero representa un factor de aceleración de la corrosión adicional, en particular en un implante con una aleación de hierro.

Un recubrimiento de la superficie del implante después de la incorporación del hidrógeno mediante parileno y/o estearato de magnesio es ventajoso, ya que las propiedades superficiales del implante después de la incorporación del hidrógeno quedan "congeladas" en cierto modo por el recubrimiento colocado por encima. De este modo pueden ajustarse de forma reproducible y definida las propiedades superficiales, que de otro modo dependerían en su caso de la duración del almacenamiento o el transporte del implante hasta su introducción en el organismo por tratar, y en consecuencia también la duración de la degradación.

En un recubrimiento con parileno resulta ventajosa la elevada capacidad de penetración en cavidades del mismo, de manera que también se consigue una penetración profunda en las superficies rugosas generadas por el tratamiento con hidrógeno que alcanza hasta sus bases. Las propiedades características de permeabilidad del parileno frente al agua, disoluciones cloradas e hidrógeno, en combinación con la capa límite cargada de hidrógeno próxima a la superficie que se encuentra por debajo, consiguen un comportamiento de degradación del implante especialmente bien controlable. Este se caracteriza también por un avance de la corrosión uniformemente lento a través de la sección transversal del implante.

El parileno es un polímero aromático totalmente lineal, no reticulado y parcialmente cristalino. Los distintos polímeros tienen propiedades diferentes y pueden clasificarse en cuatro tipos básicos, es decir, parileno C, parileno D, parileno N y parileno F. Para usar como recubrimiento adicional después de la carga de hidrógeno se usa preferentemente el parileno C.

Mediante el procedimiento de la invención, al llevar a cabo el recubrimiento con estearato de magnesio puede prepararse un implante caracterizado por la ausencia de defectos en la superficie del cuerpo por el sellado posterior. Las imperfecciones locales y/o los poros y zonas rugosas presentes en la superficie del cuerpo del implante quedan protegidas eficazmente frente al contacto con fluidos corporales de efecto corrosivo. La propiedad de hidrofobicidad superficial y el bajo contenido de agua de cristalización del estearato de magnesio, que también se consigue mediante una etapa de secado realizada preferentemente después de la aplicación del recubrimiento de estearato de magnesio, hacen que durante el almacenamiento y el transporte posteriores del implante se produzca una difusión extremadamente reducida de agua en el material básico del cuerpo del implante. Tanto las contaminaciones locales presentes en la superficie del implante relacionadas con su preparación como las excreciones presentes en la superficie del cuerpo del implante relacionadas con la composición de la aleación quedan integradas en el estearato de magnesio y de este modo ya no pueden reaccionar con las condiciones del entorno. Igualmente se impide el desprendimiento de partículas con poca afinidad de unión de la superficie del cuerpo del implante durante la dilatación. Estas partículas permanecen en la dura y altamente flexible capa de estearato de magnesio. De este modo se consigue una mayor hemo o biocompatibilidad.

Debido al recubrimiento de estearato de magnesio del cuerpo del implante, se consigue disminuir de forma ventajosa el coeficiente de rozamiento del implante. En consecuencia, por ejemplo, al desplazar un stent como implante en un catéter es necesario aplicar menos fuerza. De este modo, en el caso de un stent, se hace posible una fijación más precisa del mismo. Además, se simplifica el engastado y la posterior liberación del implante en el lugar de tratamiento.

En un ejemplo de realización preferido del procedimiento según la invención, el recubrimiento de estearato de magnesio se aplica por inmersión en una disolución, en lo que la disolución contiene estearato de magnesio y un disolvente, preferentemente acetona e/o isopropanol y presenta preferentemente una temperatura de entre aproximadamente 10 °C y 40 °C. Alternativamente, la capa de estearato de magnesio puede aplicarse pulverizando la disolución mencionada que contiene estearato de magnesio sobre el cuerpo del implante (recubrimiento por pulverización). Para ello, la pieza se cuelga de un hilo fino dentro de una cámara y se pulveriza por todos los lados mediante un plato rotativo (soporte de lotes).

En un ejemplo de realización preferido, la eficacia del proceso de inmersión puede conseguirse mediante la aplicación de una presión inferior a la presión del entorno, preferentemente inferior a aproximadamente el 90 % de la presión del entorno, es decir, de la presión del lugar en el que tiene lugar el proceso de inmersión. El efecto de desgasificación que así se produce conduce a un rápido llenado de la estructura superficial de filigrana del implante con estearato de magnesio. Después de permanecer algunos minutos en la disolución, preferentemente al menos aproximadamente 2 minutos, el cuerpo del implante recubierto con estearato de magnesio se retira del baño de inmersión y se seca en un horno de secado a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferentemente superior a aproximadamente 30 °C. En ello, se prefiere especialmente que la temperatura de secado sea lo menor posible, es decir, esté entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 70 °C, ya que esto produce una lenta liberación/evaporación del al menos un disolvente, con lo que se genera una primera capa sin poros que contiene estearato de magnesio.

El planteamiento de objetivos anterior se consigue además mediante un implante que puede obtenerse a través de un procedimiento según la invención descrito anteriormente. Un implante semejante presenta las ventajas indicadas anteriormente en relación con el procedimiento de preparación según la invención. Las morfologías y composiciones superficiales generadas por la incorporación de hidrógeno son características de este tratamiento y reconocibles en el implante acabado.

Además, el planteamiento de objetivos anterior se consigue mediante un implante biodegradable con un cuerpo que presenta principalmente hierro, en lo que en al menos una parte de la microestructura próxima a la superficie del cuerpo del implante hay hidrógeno incorporado en una concentración de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 150 ppm, en lo que la capa límite presenta un espesor máximo de 15 μm . El espesor indicado de la capa límite con hidrógeno es óptimo por un lado desde el punto de vista del comportamiento de degradación y por otro lado, del riesgo de rotura por fragilidad. Como ya se explicó anteriormente, una concentración de hidrógeno en el intervalo de concentraciones indicado anteriormente conduce a una aceleración especialmente eficaz de la degradación.

Se prefiere además que el implante presente una superficie rugosa. A través del proceso de incorporación de hidrógeno descrito anteriormente se consigue una mayor rugosidad de la superficie del cuerpo del implante que es ventajosa para la aplicación de una capa cobertora adicional (por ejemplo, estearato de magnesio) o para el comportamiento de degradación.

Como ya se explicó anteriormente, es ventajoso además que el cuerpo del implante presente un fosfato en la capa límite dispuesta próxima a la superficie. De este modo se mejora la biocompatibilidad del implante al menos al comienzo de la degradación, en particular en el caso de usar una aleación de hierro para el cuerpo del implante.

Asimismo es ventajoso que la superficie del cuerpo del implante presente al menos un recubrimiento que contenga estearato de magnesio y/o parileno y/o una sustancia farmacéuticamente activa. En ello, los espesores de capa preferidos del recubrimiento de parileno están entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 10 μm .

El espesor preferido del recubrimiento de estearato de magnesio es de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 10 μm , preferentemente de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 5,0 μm . En ello, la concentración del estearato de magnesio en el recubrimiento adicional se encuentra entre aproximadamente el 80 % en peso y el 100 % en peso.

A través de la incorporación de hidrógeno en una capa límite próxima a la superficie y el recubrimiento adicional posterior mediante estearato de magnesio y/o parileno, puede variarse y ajustarse con precisión en amplios límites el tiempo de degradación del implante, en correspondencia con la finalidad de uso de dicho implante.

El cuerpo del implante contiene principalmente hierro, en particular más del 80 % en peso de hierro, con preferencia especial al menos el 99 % en peso de hierro, en particular en una aleación. Como otros materiales metálicos, pueden emplearse alternativa o adicionalmente manganeso, cinc y/o wolframio. Dado que pueden prepararse económicamente, el empleo de estos implantes es especialmente apreciado para el tratamiento de enfermedades del organismo humano o animal. En particular en el caso de implantes con hierro, la incorporación de hidrógeno conduce a una menor duración de la degradación. De este modo, se puede salvar la brecha entre las aleaciones degradables y no degradables para implantes.

El procedimiento según la invención o bien el implante según la invención se explica a continuación en los ejemplos. En ello, todas las características descritas forman el objeto de la invención, independiente de su resumen en las reivindicaciones o sus referencias.

Ejemplo de comparación 1:

Un implante en forma de stent preparado mediante corte por láser, desbarbado y electropulido y compuesto de una aleación a base de hierro se decapa en HCl al 30 % durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se lava en agua destilada. En ello, el stent, dependiendo de la composición de la aleación, sufre una pérdida de masa del 3 al 8 %. La rugosidad de la superficie del stent aumenta. Es de señalar un aumento del contenido de hidrógeno integral en una capa límite de 15 ppm a 30 ppm. El hidrógeno puede detectarse en un procedimiento de extracción en caliente con gas de arrastre. La concentración de hidrógeno indicada en la capa límite no se encuentra todavía en el intervalo de concentraciones óptimo indicado anteriormente, pero con la concentración de hidrógeno indicada se alcanza ya una aceleración de la degradación, en particular cuando la parte tratada de la capa límite presenta un grado de deformación elevado.

Ejemplo 1:

Un stent de una aleación a base de hierro, preparado de manera análoga al primer ejemplo de comparación, se decapa durante 10 minutos en HNO₃ al 20 % a temperatura ambiente y después se lava en agua destilada. A ello le sigue un tratamiento catódico en una disolución alcalina de fosfato que contiene al menos un compuesto del grupo formado por fosfato de sodio, fosfato de potasio, dihidrogenofosfato de calcio, fosfato de disodio, fosfato de dipotasio e hidrogenofosfato de calcio. En ello, fosfato de disodio, fosfato de dipotasio e hidrogenofosfato de calcio son menos solubles en agua que los demás compuestos del grupo.

Por ejemplo, se pone un stent en una disolución acuosa con 80 g/l de KH₂PO₄ en contacto con un alambre de acero inoxidable para servir de ánodo. El pH de la disolución es de aproximadamente 9. Para una tensión en el baño de entre 2 y 8 V y una densidad de corriente de 0,5 a 1,5 A/dm², se produce durante un periodo de 1 a 5 minutos y a temperatura ambiente una carga de la superficie del stent con iones de fosfato cargados negativamente. Estos forman sobre la superficie del stent una capa delgada de fosfatos de hierro (fosfatos de Fe(II) o Fe(III)) poco solubles en agua. También es posible la formación de difosfato de hierro. En ello, el máximo espesor de capa es de aproximadamente 0,5 µm. Aquí hay que considerar que no se permite una mayor densidad de corriente ni un aumento del tiempo de tratamiento, ya que de otro modo el contenido de hidrógeno en la capa del borde se reduciría en gran medida.

La superficie que ahora se compone de fosfatos de Fe presenta mayor biocompatibilidad que la superficie de hierro puro. Además, esta superficie ofrece una protección superficial temporal. Esto significa que el stent de hierro, en principio, no sufrirá mayor corrosión durante el periodo de almacenamiento, con lo que no es necesario un acortamiento de la vida útil del catéter. Pero, por otro lado, la superficie de fosfato de hierro no es suficientemente estable a la corrosión para ofrecer una mayor resistencia al ataque corrosivo en el vaso sanguíneo. De este modo, la superficie con fosfato de hierro actúa como inhibidor de efecto temporal (durante el almacenamiento) con mayor biocompatibilidad.

Ejemplo 2:

Análogo al ejemplo 1, pero en que el tratamiento catódico del implante tiene lugar en una disolución ácida que contiene ácido fosfórico. En la disolución con ácido fosfórico, por ejemplo, son solubles los fosfatos mencionados en el ejemplo 2.

La disolución se compone en particular de un ácido fosfórico acuoso al 10-30 %. En esta, el stent de hierro se pone en contacto con un alambre de acero inoxidable para servir de ánodo, de forma análoga al ejemplo 1, usando parámetros idénticos de corriente y tensión. En ello, el medio ácido produce un agrietamiento adicional de la superficie del stent. Asimismo, se forman distintos fosfatos de hierro.

Ejemplo 3:

5 Análogo a los ejemplos 1 y 2, con un sellado adicional de la superficie rugosa del cuerpo del implante con estearato de magnesio o parileno C.

El recubrimiento con parileno C tiene lugar a partir de la fase gaseosa. Después de un tiempo de recubrimiento de aproximadamente media hora, se alcanza un espesor de capa de aproximadamente 0,5 µm.

10 Alternativamente, se aplica un recubrimiento de estearato de magnesio sobre la superficie del implante. Después de la realización de uno de los ejemplos de realización 1 y 2 y el secado posterior, la endoprótesis se cuelga de un hilo de plástico (por ejemplo, poliamida) y a continuación se sumerge en la disolución para la aplicación del estearato de magnesio. La disolución se compone, por ejemplo, de 9 partes de acetona de gran pureza o isopropanol y 1 parte de estearato de magnesio. El proceso de inmersión se realiza a temperatura ambiente en un desecador en el que puede
15 hacerse el vacío. En este se genera mediante una bomba una presión reducida de aproximadamente 100 hPa (mbar). De este modo, se liberan eficazmente de gas residual las filigranas y las estructuras superficiales microporosas producidas por el pretratamiento químico anterior con plasma, así como las hendiduras y estructuras de formas complicadas. Así, puede conseguirse en la disolución una cobertura total de la superficie del stent por el estearato de magnesio, que también penetra en las estructuras superficiales y las hendiduras. Después de un tiempo de permanencia en el baño de inmersión
20 de aproximadamente 3 minutos, se airea el desecador, se retira el implante del baño de inmersión y a continuación se seca en un horno con circulación de aire, todavía colgando del hilo de plástico, a una temperatura de 60 °C. En ello, el espesor de capa del recubrimiento de estearato de magnesio así obtenido está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 µm.

25 Debido a la presión reducida presente en el desecador, el estearato de magnesio se deposita con gran uniformidad sobre la superficie. Una baja temperatura de secado consigue ventajosamente una lenta liberación/evaporación del disolvente de la disolución de inmersión, de tal manera que se genera una capa de estearato de magnesio sin poros. Si el implante así preparado es un stent, el cuerpo provisto de la primera capa y la capa intermedia puede completarse a continuación con un catéter y someterse a una esterilización por irradiación.

30 El estearato de magnesio consigue un efecto de sellado adicional de la superficie del implante. Esto significa que un implante así tratado puede almacenarse durante más tiempo (por ejemplo, hasta el montaje del stent en el sistema del catéter) o, en el caso de un implante ortopédico, presenta mayor vida útil/capacidad de funcionamiento. De este modo, existe la posibilidad de mantener una estabilidad mecánica de mayor duración hasta la reabsorción del estearato de
35 magnesio. Ello hace posible, por ejemplo, el uso en ortopedia para clavos intramedulares absorbibles. Estos son reabsorbidos por los osteoclastos del tejido óseo esponjoso al cabo de algunos meses cuando su función de soporte deja de ser necesaria. El tratamiento con estearato de magnesio ofrece además la ventaja de que el costoso electropulido del implante (en particular de los stents) se suprime o puede llevarse a cabo con un esfuerzo considerablemente menor.

40 De manera análoga a la preparación del recubrimiento de parileno o estearato de magnesio, la superficie quebrada del implante puede recubrirse alternativa o adicionalmente con una sustancia farmacéuticamente activa. Las sustancias preferidas se indican anteriormente en la descripción.

La demostración de la mayor degradación de los implantes cargados con hidrógeno puede tener lugar, por ejemplo, por envejecimiento en PBS (disolución tampón de fosfato) o en SBF (fluido corporal simulado). En stents tratados de la manera correspondiente con un cuerpo de una aleación de hierro con una composición de más del 50 % en peso al 99,99 % en peso de hierro y elementos de aleación como Mn, Si, Pd, Pt, N, C, S, así como, dado el caso, otros componentes de aleación, después de un envejecimiento en SBF pudo observarse un aumento de la elución de Fe de hasta 1,5 veces. Además, después del envejecimiento en PBS, por la rugosidad producida se consiguió aumentar la superficie real 1,5 veces.

En el dimensionamiento de la carga de hidrógeno según la invención en el cuerpo del implante, también deben considerarse también las dimensiones respectivas del implante. Esto se mostrará a continuación con un stent a modo de ejemplo.

En total, el diámetro de la zona de la microestructura interna de una varilla de un stent que no está cargada con un mayor contenido de hidrógeno debe ser de al menos el 50 % del diámetro total de la varilla del stent. De otro modo, existe el riesgo de que las grietas que se inician en la zona del borde ya no puedan detenerse en el centro del componente. En ese caso la varilla correspondiente ya no podría desempeñar su función de soporte.

Puede estimarse que, para un espesor de la capa límite con mayor concentración de hidrógeno de 5 μm , se producen grietas que penetran hasta una profundidad de 10 μm en la matriz y por ello la vida útil de una varilla de un stent de 100 μm de ancho se reduce al 80 %. Para un espesor de la capa límite de 15 μm , las grietas a través de la microestructura del cuerpo del stent se detienen después de aproximadamente 25 μm . Por tanto, para un espesor de la capa límite de 15 μm , la sección transversal de las varillas de un stent o de otro implante debe ser de al menos 170 μm x 170 μm (= 0,289 mm^2). La superficie de la sección transversal sin grietas restante tendría entonces una longitud de aristas de 120 μm x 120 μm (= 0,144 mm^2) y garantizaría una duración de la degradación en el margen de tiempo deseado.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un implante biodegradable con un cuerpo que presenta principalmente hierro, que comprende las etapas siguientes:
- 5
- a) provisión del cuerpo del implante,
b) incorporación de hidrógeno en al menos una parte de la microestructura próxima a la superficie del cuerpo del implante mediante decapado con un ácido, en lo que, a continuación de la etapa de decapado para la incorporación de hidrógeno, al menos una parte del cuerpo del implante se sumerge en un sistema electrolítico de ácido a básico y después se conecta con el cátodo de una fuente de tensión.
- 10
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la incorporación de hidrógeno tiene lugar en la microestructura de una capa límite dispuesta próxima a la superficie del cuerpo del implante, en lo que la capa límite presenta un espesor máximo de 15 μm .
- 15
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la concentración media de hidrógeno en las zonas de la microestructura del cuerpo del implante en las que tiene lugar la incorporación, al finalizar dicha incorporación, es de 50 ppm a 150 ppm.
- 20
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el cuerpo del implante se lava en agua destilada después de la incorporación del hidrógeno.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**, para la incorporación del hidrógeno, al menos una parte del cuerpo del implante se sumerge en un sistema electrolítico de ácido a básico y a continuación se conecta con el cátodo de una fuente de tensión, al que se aplica una densidad de corriente de 0,5 A/dm² a 2 A/dm².
- 25
6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado porque** el sistema electrolítico contiene al menos un fosfato.
- 30
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**, después de la incorporación del hidrógeno, se lleva a cabo un recubrimiento del cuerpo del implante, al menos en una parte de su superficie, con estearato de magnesio y/o parileno y/o una sustancia farmacéuticamente activa.
- 35
8. Implante biodegradable con un cuerpo que presenta principalmente hierro, en que en al menos una parte de la microestructura próxima a la superficie del cuerpo del implante hay hidrógeno incorporado, en que el hidrógeno está incorporado en la microestructura de una capa límite dispuesta próxima a la superficie del cuerpo del implante y la capa límite presenta un espesor máximo de 15 μm , **caracterizado porque** en al menos una parte de la microestructura próxima a la superficie del cuerpo del implante hay hidrógeno incorporado en una concentración de 50 ppm a 150 ppm.
- 40
9. Implante según la reivindicación 8, caracterizado porque la superficie del cuerpo del implante presenta al menos en parte un recubrimiento que contiene estearato de magnesio y/o parileno y/o una sustancia farmacéuticamente activa.

10. Implante según una de las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado porque** el cuerpo del implante presenta un fosfato en la capa límite dispuesta próxima a la superficie.
- 5 11. Implante según una de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque el cuerpo del implante contiene más del 99 % en peso de hierro, en particular en una aleación.