



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102802689 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 17

(21) 申请号 201080060323. X

(22) 申请日 2010. 10. 29

(30) 优先权数据

09174604. 0 2009. 10. 30 EP

61/256496 2009. 10. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/066431 2010. 10. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/051424 EN 2011. 05. 05

(73) 专利权人 阿克罗斯塔克英属维尔京群岛托
尔托拉公司

地址 瑞士温特图尔

(72) 发明人 I. I. 帕皮罗夫 A. I. 皮卡洛夫

S. V. 西夫特索夫 V. S. 肖库罗夫

Y. 波波夫斯基

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 吕彩霞 李进

(51) Int. Cl.

A61L 31/02(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

A61L 27/04(2006. 01)

A61L 27/58(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 2000551 A1, 2008. 12. 10,

EP 1835043 A1, 2007. 09. 19,

US 5698158 A, 1997. 12. 16,

审查员 谢林

权利要求书1页 说明书17页

(54) 发明名称

由超纯镁基材料形成的可生物降解可植入医
疗器械

(57) 摘要

本发明涉及可生物降解可植入医疗器械,特
别是内置假体,其至少部分由包含可形变超纯镁
或其合金的构筑材料形成,所述合金进一步包含
一或多种超纯合金元素。构筑材料具有室温高易
成型性、优异的活体内耐腐蚀性、最优机械性能组
合(强度、塑性),理想地适用于可生物降解内置假
体特别是支架本身以及用于其它各种技术应用。

1. 一种医疗可生物降解内置假体,其至少部分由合金构筑材料形成,所述合金包含超纯镁和一或多种超纯合金元素,其中

- 超纯镁的纯度为至少 99.998 % (w/w),并且含有一定量的选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量等于或小于 0.0002 % (w/w);

- 一或多种超纯合金元素各自的纯度不低于 99.99 % (w/w),并且各自含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量至多 0.00025 % (w/w),其中所述一或多种超纯合金元素选自钪、钇、铈、镱或者一或多种稀土元素(RE)。

2. 根据权利要求 1 的内置假体,其中合金中超纯钪的含量为 0.1 ~ 15 % (w/w)。

3. 根据权利要求 1 的内置假体,其中合金中超纯钇的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

4. 根据权利要求 1 的内置假体,其中合金中超纯铈的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

5. 根据权利要求 1 的内置假体,其中合金中超纯镱的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

6. 根据权利要求 1 的内置假体,其中合金中一或多种超纯 RE 的含量为 0.1 ~ 5% (w/w)。

7. 根据权利要求 1 的内置假体,其中构筑材料的晶粒尺寸小于 5 微米。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗支架。

9. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为药物洗脱医疗支架。

10. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗 U 形钉。

11. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗螺栓。

12. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗平板。

13. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗盘管。

14. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为 X 射线标记。

15. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗导管。

16. 根据权利要求 1-7 中任一项的内置假体,其为医疗螺钉、管状筛、线路或旋管。

17. 如权利要求 1-7 中任一项中定义的构筑材料用于制造如权利要求 8-16 中任一项中定义的内置假体的用途。

18. 包含如权利要求 1 中定义的超纯镁和如权利要求 1-7 中任一项定义的一或多种超纯合金元素的构筑材料。

19. 一种制造医疗可生物降解内置假体用构筑材料的方法,包括以下步骤:将如权利要求 1 中定义的超纯镁与如权利要求 1 中定义的一或多种超纯合金元素结合形成合金。

20. 根据权利要求 19 的方法,其中所述一或多种超纯合金元素以权利要求 2-6 中任一项定义的量结合在所述合金中。

由超纯镁基材料形成的可生物降解可植入医疗器械

技术领域

[0001] 本发明一般涉及可植入医疗器械,特别是可生物降解内置假体诸如脉管支架,其至少部分由包含超纯镁或其合金的构筑材料形成,所述合金进一步包含一或多种超纯合金元素。超纯镁基构筑材料可纳入可植入可生物降解内置假体中,并用于多个技术领域。

背景技术

[0002] 近年来,国际上对可生物降解(可生物腐蚀、可生物吸收等)的内置假体普遍产生兴趣。根据定义,此类器械能够慢慢溶解于生命体体液并随时间流逝而完全消失,前提是它们具有最适的耐腐蚀性。溶解在器械发挥医疗功能的同时发生,避免了器械因在有机体中作为异物存在而导致的不良后果。相反,活体内植入由不溶性材料制成的“永久”内置假体最终需要手术再介入来取出(例如骨或冠状动脉手术),否则它的继续存在会加大患者遭遇不利后果的概率,要是血管支架,所述不利后果诸如为炎症、动脉瘤、支架内再狭窄或血栓形成等。因此,对于应用于内置假体的生物降解技术产生的兴趣关系到患者护理和治疗有效性。

[0003] 早先已有一些用于制造内置假体的生物材料示例。一个此类示例记述[1]:“... 血管壁支撑件,其中第一组分为至少一种选自镁、钛、锆、铌、钽、铟和硅的金属,第二组分为至少一种选自锂、钠、钾、锰、钙和铁的金属”。后来,采用可生物降解金属构筑材料,由包括铁[3-5]、锌、镁和钼[5,6]在内的纯(未成合金)金属本身及合金——铁合金[5-8]、锌合金[5,6]和钨合金[6]等制成。然而,研究人员后来侧重于镁合金,因为镁合金具有最有希望用于可生物降解材料的特征。众所周知,镁是生命体生命周期中最重要的元素之一并且影响代谢[9];镁离子是人体中丰度位列第四的金属离子。已知一个成年人每日消耗300 ~ 400 mg 镁;就此看来,镁支架仅重约1 mg,因此它的降解将不会影响生命体中的镁含量。最近,已有报道称人类骨结构中镁的存在有益于骨的强度和生长[10]。镁合金的比重($1.7 \sim 1.9 \text{ g/cm}^3$)和杨氏模量($41 \sim 45 \text{ GPa}$)接近于人类骨的相应参数($1.8 \sim 2.1 \text{ g/cm}^3$, $3 \sim 20 \text{ GPa}$),暗示了一些适用于生理学应用的特性。

[0004] 然而,由于镁基质的六面密封包装(h. c. p.)晶体结构,对于医疗植入应用,镁基合金的强度低且塑性小。此外,由于具有强化学活性,镁耐腐蚀性差。就此,将镁作为结构材料用于可生物降解内置假体的必由之路在于,创造出机械和腐蚀性能组合得以改善的镁基合金。

[0005] 根据ISO 31 16:2007[11]和BS EN 1753:1997[12],用于工业镁的主合金元素如下:铝(Al)、锌(Zn)、锰(Mn)、硅(Si)、稀土元素(RE)、锆(Zr)、银(Ag)和钇(Y)。根据ASTM镁合金技术规范[13],如下合金元素(Al、Ag、Bi、Cu、Cd、Cr、Ca、Fe、Li、Mn、Ni、Pb、RE、Sb、Si、Sn、Sr、Th、Y、Zn、Zr)已被指明用于生产镁合金。近几十年间,开发了许多镁基合金用于多种应用领域,其中一些用于医疗应用,但更常见的是作为抗蠕变合金用于工业应用。基本品级的镁合金和其针对不同目的的改型详见以前的申请[14]、[40]。制备高纯度镁的方法记载于US 5,698,158 [37]。

[0006] 最始,大多数可生物降解内置假体研究者选择工业镁基合金作为内置假体用结构材料:AE21 [15]、AZ21 [16]、AZ31 [17、18]、AZ63 [19]、AZ91 [18、20]、AZ91 D [21]、LAE442 [18、21] 和合金 WE43 [18、22-25]。然而,尝试使用工业镁合金——即使具有改善的特性的工业镁合金诸如 AZ91D 或 WE43——来开发合格的可生物溶解内置假体,并没有产生预期结果。在活体内试验期间,由于短时间内支架完全溶解,即使最好的合金看来也不合格。例如,就合金 AE21 (家猪试验)而言,时间短于 60 天[11],就合金 WE43 (Biotronik AMS 支架,人类冠状动脉试验)而言,时间远短于 4 个月[26,27]。4 个月后利用血管内超声进行的初步检查(IVUS)没有发现任何支架材料的痕迹。显然,两类支架在完全溶解所用时间前许久就已损失机械完整性,尽管事实上支杆厚度已增加至高达 150 ~ 200 微米[11]来抵偿不足的合金机械性能和高腐蚀速率。

[0007] 由于厚度增加,具有如此几何结构的支架的挠性降低,此类器械被发现难以输送穿过脉管系统。因此,使用大直径导管(6F)和脉管预扩张[28],以便将内置假体导入脉管的受损区段。此外,气囊导管中压力须加大,以使支架扩展达到必要的直径。另外,过早损失支架机械完整性很可能因皮瓣、痉挛或血栓形成而导致继发脉管阻塞,Biotronik AMS 支架人体试验由于降解过程危及搭架完整性而被中止[29]。

[0008] 所以,不管镁合金在可生物腐蚀内置假体领域中使用的潜力如何,在试验中测试的镁基合金因其耐腐蚀性和机械性能差而应用受限。为获得更适用于可生物降解支架的构筑材料的特性,开发了一些新的非商业镁基合金:Mg-Mn-Zn [30]、Mg-Ca [31、32]、Mg-Sc-Y-RE-Zr [14]、Mg-In-Sc-Y-RE-Zr [33]、Mg-Li-Al-Y-RE [34] 等。至今无资料表明这些合金成功用作内置假体的构筑材料。显然,这些合金也没有提供足以使可生物溶解支架成功履行其主要医疗功能的特征,该医疗功能也即用支架防止 PTCA 术后冠状血管内腔的重复阻塞(再狭窄)。

[0009] 现有资料分析表明,现代镁基合金具有显著不同的机械和腐蚀性能组合。其中一些具有高强度和低延展性,而其它则具有低强度和较高可形变性。然而,即使是被视为潜在内置假体用材料的最佳已知镁基合金的机械性能(例如屈服应力(YS)、极限抗拉应力(UTS)和尤其是破坏伸长率(δ))的峰值,也远低于不锈钢 316LVM 的相应参数(YS~280 MPa、UTS~400 MPa、 δ ~40 %),而不锈钢 316LVM 是广泛使用的永久支架用构筑材料。例如,根据不同的资料,挤出合金 AZ31、合金 LAE442、挤出合金 WE43 的破坏伸长率分别约为 15 %、18 % 和 17 %,YS 水平在 150 ~ 200 MPa 的范围,UTS 为 250 ~ 270 MPa。针对由我们开发的合金制成的支架模型[14、33],我们的研究和后续计算表明,基于镁合金的支架构筑材料的破坏伸长率应该超过 23%,强度特性应该为:YS>140 MPa 和 UTS>170 MPa。

[0010] 合金元素、其分布和它们所形成的化合物的组成已知会影响合金的耐腐蚀性。镁合金的腐蚀速率还取决于合金的结构状态和其制造方法。

[0011] 难以比较不同镁合金腐蚀速率的现有数据,即使是在同类试验(例如,海水浸没试验)中得到的这些数据,因为不同的腐蚀速率计算方法(失重、氢逸出等)具有不同的测量误差。即使是同一作者针对同一合金的腐蚀速率数据也能不同。Witte[21]针对合金 LAE442 和 AZ91D 给出指定数据。对这些合金所测得的腐蚀速率分别为:6.9 mm/年和 2.8 mm/年(在电化学试验中),以及 5.535 mm/年和 - 0.267 mm/年(在浸没试验中)。然而,无论何种情况,都希望现代镁基合金的腐蚀特性更好。同时,我们认为,如果假定 100- μ m 支架的支

杆应在约 6 个月内溶解,必需的腐蚀速率应约为 0.05 mm/年(约 0.025 mg/cm²/日,所处 Mg 合金比重 = 1.8 g/cm³)。

[0012] 因此,现有镁基合金的特性,尤其是塑性和活体内耐腐蚀性,不足以用于可生物降解内置假体(特别是脉管支架)用构筑材料。

[0013] 所以,可取的是,例如,开发出具有如下特性的镁基合金:在室温下的屈服应力大于 140 MPa,极限抗拉强度大于 170 MPa,破坏伸长率大于 23%,和模拟体液(SBF)中的耐腐蚀性优于 0.025 mg/cm²/日。此外,此类合金可能不包含浓度高于 0.0001 wt% 的对生命体有害的杂质(诸如 Ag、Al、As、Be、Cd、Cr、Hg、Sr、Th、Zn 等)。

[0014] 在本领域中需要这样的镁合金,其参数应能提供在预期使用寿命期间可有效发挥医疗功能的可生物降解内置假体。例如,医疗支架可在活体内溶解的同时具有能在一段时间内维持必要搭架能力(这是治疗所必需的)的平缓腐蚀速率,并且不会因低支杆厚度所致强度损失而引起过早的机械破坏。

发明内容

[0015] 本发明提供医疗器械,特别是可生物降解内置假体诸如脉管支架,其至少部分由包含超纯镁或其合金的构筑材料形成,所述合金进一步包含一或多种(其它)超纯合金元素。由所述构筑材料形成的本发明器械与由已知镁基合金形成的内置假体相比,具有优异的室温易成型性,优化的强度、塑性和活体内耐腐蚀性的组合。高易成型性便于以通常的金属加工方法来制造内置假体:挤出、锻造、滚轧、拉伸、机械加工等。

[0016] 在一个实施方案中,本发明提供医疗可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁的构筑材料形成。

[0017] 根据另一实施方案,本发明提供医疗可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金的构筑材料形成。

[0018] 根据一个实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由如下构筑材料形成:该构筑材料由超纯镁组成,或者由超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金组成。在整篇申请中描述的限定内容也适用于上述实施方案。

[0019] 所述内置假体至少部分由所述构筑材料形成;根据一个实施方案,它是主要、实质上或完全由所述构筑材料形成。

[0020] 如本发明所用的超纯镁优选纯度为至少 99.998 % (w/w)。优选地,超纯镁含有受控量的选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量等于或少于 0.0002 % (w/w)、优选为 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选为 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w)。换言之,超纯镁的杂质含有 0.0002 % (w/w) 或更少的铁、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 铁;0.0002 % (w/w) 或更少的钴、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 钴;0.0002 % (w/w) 或更少的镍、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 镍;和 0.0002 % (w/w) 或更少的铜、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 铜。所述纯度或杂质含量(% w/w)表示为基于超纯镁的重量百分数。如本文所用,铁、钴、镍和铜意指金属元素。

[0021] 用于本文中所述镁合金的超纯合金元素优选纯度为至少 99.99 % (w/w)。优选地,用于本文中所述镁合金的超纯合金元素中含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自

的含量为至多 0.00025 % (w/w)、优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w)。

[0022] 换言之,超纯合金元素含有:至多 0.00025 % (w/w)铁、优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w)铁;0.0002 % (w/w)或更少钴、优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.00002 % (w/w)钴;至多 0.00025 % (w/w)镍、优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w)镍;和至多 0.00025 % (w/w)铜、优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w)铜,作为杂质。所述纯度(% ,w/w)表示为基于超纯合金元素的重量百分数。

[0023] 当提及纯度或杂质时,仅考虑金属组分,也即,非金属组分诸如氧、氢、氮等未考虑在内。

[0024] 所述一或多种超纯合金元素优选选自钪、钇、铈、镓和稀土元素(RE)。当存在不止一种超纯合金元素时,可使用两或更多种不同的稀土元素。

[0025] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯钪的含量可为 0.1 ~ 15 % (w/w 合金)。

[0026] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯钇的含量可为 0.1 ~ 5 % (w/w 合金)。

[0027] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯镓的含量可为 0.1 ~ 5 % (w/w 合金)。

[0028] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯钪的含量可为 0.1 ~ 5 % (w/w 合金)。

[0029] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯稀土元素的含量可为 0.1 ~ 5 % (w/w 合金)。当存在不止一种稀土元素时,稀土元素总含量可为 0.1 ~ 5 % (w/w 合金)。

[0030] 根据另一实施方案,本发明提供至少部分由本文中定义的构筑材料形成的内置假体。

[0031] 本发明还涉及诸如螺钉、螺栓、平板、U 形钉、管状筛、支架、旋管、盘管、线路、标记和导管之类的可生物降解内置假体,其至少部分由本发明构筑材料形成。

[0032] 本发明还涉及本发明构筑材料用于制造可生物降解内置假体诸如螺钉、螺栓、平板、U 形钉、管状筛、支架、旋管、线路、盘管、标记和导管的用途。上述器械通常称为内置假体或植入物。

具体实施方式

[0033] 除非另有定义,本文中所用的所有技术和科学术语的含义与本领域技术人员通常理解的含义相同。所有标注的公开文件以引用方式并入本文。本文中标注的所有美国专利和专利申请以引用方式按全文并入本文。以边界点标示的数值范围包括所有整数和(在适当情况下)该范围内所含的分数(例如,1 ~ 5,当涉及例如物品数目时可包括 1、2、3、4,当涉及例如浓度时还可以包括 1.5、2、2.75 和 3.80)。边界点的标示也包括边界值本身(例如,1.0 ~ 5.0 既包括 1.0 又包括 5.0)。除非另有说明,所有百分数在表示数量时均为重量百分数。本说明书全篇提及的“一个实施方案”或“实施方案”意指:就该实施方案描述的具

体特性、结构或特征被引入本发明的至少一个实施方案中。因此,在本说明书全篇不同位置出现的用语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不必都指同一实施方案,不过有可能指同一实施方案。此外,在一或多个实施方案中,具体特性、结构或特征可以任何适宜的方式组合,所述适宜的方式对于本领域技术人员而言在阅读本说明书后将是显而易见的。此外,尽管本文中所述的一些实施方案包括一些而非其它实施方案中所包括的其它特性,不同实施方案的特性的组合意欲包括在本发明范围内并形成不同的实施方案,这将是本领域技术人员能够理解的。例如,在所附权利要求中,任一要求保护的实施方案可以任意组合的方式使用。

[0034] 本发明涉及发明人的如下发现:一种可生物降解内置假体用构筑材料,其包含超纯镁或包括超纯镁与一或多种超纯合金元素的合金,可提供必要的特性诸如屈服应力、抗张强度、破坏伸长率,所述特性的水平能确保由此构筑材料形成的内置假体能够在其预期使用寿命持续期间维持其医疗功能。

[0035] 内置假体的可生物降解度以构筑材料的活体内腐蚀速率来测定。发明人发现,本领域中先前的陈述——当铁浓度低于 0.001% 时镁腐蚀速率对铁浓度仅有非常弱的依从关系或无依从关系——是不确切的。发明人发现,与本领域的理解相反,当同时使镁中铁、镍和铜含量降低至远低于 0.001% 时,镁纯度从 99.99 % (高纯) 进一步提高到 99.998 % (超纯)会导致氯化钠水溶液中腐蚀速率额外降低 3 ~ 4 倍。此外,超纯材料的腐蚀在其整个表面上是均一的,不存在点状腐蚀。

[0036] 因点状腐蚀不存在,由超纯构筑材料形成的可生物降解内置假体诸如支架的腐蚀更为均匀,在整个治疗持续期间能维持其完整性。由于大支架碎片(其在局部腐蚀使支架分解成大体仍未腐蚀的大断片时释出)的形成得以避免,而减少了再狭窄和炎症。由于腐蚀均一,支杆厚度可降低,举例来说,从本领域中使用的例如 170 微米降低到例如 90 微米,而没有过早损失支架完整性的风险。在本领域中,减少腐蚀一般是使用疏水性涂层实现,这会增加支架制造成本并且需要与任何其他(例如药物)涂层相容。

[0037] 附随地,内置假体完全溶解用时提高 3 ~ 4 倍,每时间单位逸出氢的量也降低。这对于生命体对内置假体导入的反应具有有利影响。

[0038] 另外,如此低含量的不良杂质不仅显著改变腐蚀速率和腐蚀均一度,而且改变了所研究的镁材料的腐蚀产物组成:本发明人观测到坚固的表面层而不是通常的絮状分解产品(氢氧化物,氯化物)。该层是保护性的并且额外降低腐蚀速率。X 射线衍射分析显示该层中存在新化合物,该新化合物先前在早先的镁材料腐蚀研究中并未观测到。该新化合物具有正交晶格,其参数为 $a = 5.864\text{\AA}$, $b = 2.353\text{\AA}$, $c = 4.206\text{\AA}$ 。

[0039] 本发明的一个实施方案提供医疗可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁的构筑材料形成。

[0040] 本发明的一个实施方案提供医疗可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金的构筑材料形成。

[0041] 本发明的另一实施方案提供制造医疗可生物降解内置假体用构筑材料的方法,包括以下步骤:使超纯镁与一或多种超纯合金元素结合形成合金。

[0042] 如本发明所用的超纯镁优选纯度为至少 99.998 % (w/w)。该纯度指的是与所述超纯镁的总金属含量相比之下的镁量。优选地,超纯镁含有受控量的选自铁、钴、镍和铜的

杂质,且所述杂质各自的含量等于或少于 0.0002% (w/w)、优选为 0.0002% ~ 0 % (w/w)、更优选为 0.0002% ~ 0.000002 % (w/w)。换言之,超纯镁的杂质含有 0.0002 % (w/w) 或更少的铁、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 铁;0.0002 % (w/w) 或更少的钴、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 钴;0.0002 % (w/w) 或更少的镍、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 镍;和 0.0002 % (w/w) 或更少的铜、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w) 铜,作为杂质。此外,所述超纯镁可能不包含浓度高于 0.0001 wt% 的对生命体(例如人或动物体)有害的杂质,诸如 Ag、Al、As、Be、Cd、Cr、Hg、Sr、Th、Zn 等。杂质指的是与所述超纯镁的总金属含量相比之下的金属杂质量。优选地,超纯镁兼具上文指明的纯度和杂质含量。

[0043] 合金中所存在的每一超纯合金元素优选纯度为至少 99.99 % (w/w)。该纯度指的是与所述超纯合金元素的总金属含量相比之下的合金元素量。优选地,每一超纯合金元素含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量不超过 0.00025% (w/w)、优选为 0.00025% ~ 0.00002 % (w/w)。

[0044] 换言之,超纯合金元素中的杂质包括:至多 0.00025 % (w/w) 的铁,优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w) 铁,0.0002 % (w/w) 或更少;钴,优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、优选 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.0002 % ~ 0.00002 % (w/w) 钴;至多 0.00025 % (w/w) 的镍,优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w) 镍,和至多 0.00025 % (w/w);铜,优选 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、更优选 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w) 铜。该杂质指的是与所述超纯合金元素的总金属含量相比之下的金属杂质量。因此,当提及纯度或杂质时,仅考虑金属,也即,非金属组分诸如氧、氢、氮等未考虑在内。此外,各超纯合金元素可能不包含浓度高于 0.0005 % (w/w) 的对生命体(例如人或动物体)有害的杂质,诸如 Ag、Al、As、Be、Cd、Cr、Hg、Sr、Th、Zn 等。该杂质指的是与所述超纯合金元素的总金属含量相比之下的金属杂质量。优选地,超纯镁兼具上文指明的纯度和杂质含量。

[0045] 在另一实施方案中,本发明提供可生物降解内置假体,其由包含超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金的构筑材料形成,其中所述一或多种超纯合金元素优选选自钪、铈、钇、镱或稀土元素(RE)。在另一实施方案中,本发明提供制造可生物降解内置假体用构筑材料的方法,其中所述一或多种超纯合金元素优选选自钪、铈、钇、镱和稀土元素(RE)。当存在不止一种超纯合金元素时,可使用两或更多种稀土元素。合金中超纯合金元素的数目可为 1、2、3、4、5、6 或更多种。

[0046] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯钪的含量可等于 0、0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5 或 15 % (w/w 合金),或者介于任意两个上述值间的值,优选 0.1 ~ 15 %、更优选 0.1 ~ 5 %。根据多个数据,钪在镁中的溶解度极限至多 28 %。将至多 15 % 极限内的钪加入镁中,在锭料均质化之后可形成 Mg-Sc 固溶体。这提高合金的塑性和强度,略提高氯化钠溶液中的腐蚀速率(钪含量大于 5 % 时)。钪还是优良的镁锭晶粒结构改性剂。钪加入镁基合金能改善铸造特征、耐腐蚀性和 / 或机械强度。

[0047] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯铈的含量可为 0、

0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5 % (w/w 合金), 或者介于任意两个上述值间的值。其含量优选为 0.1 ~ 5.0 % (w/w 合金)。在室温下, 钇在镁中的溶解度极限为约 2 ~ 6 %。将至多 4 % 钇加入镁中能提高其强度, 不会实质性降低 Mg-Y 合金的塑性和耐腐蚀性。钇还可影响对平滑肌细胞增殖的抑制(预防再狭窄)等, 由此提供适用于血管假体诸如支架的治疗学功能。

[0048] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯铟的含量可为 0、0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5 % (w/w 合金), 或者介于任意两个上述值间的值。其含量优选为 0.1 ~ 5.0 % (w/w 合金)。本发明人对多组分镁合金的研究显示超纯铟的附加益处。例如, 将超纯铟加入 Mg-Sc-Y-RE-Zr 合金系, 导致在其结晶期间因铟、钇与铟之间金属间阶段的形成而发生陡然的晶粒细化。在挤出、锻造或等通道转角挤出之后, 如此形成的含铟半成品具有适合于镁合金易成型性的独特特性。在室温下, 该合金可在不断裂情况下承受直至 90 % 的拉伸形变(若干次传送)和直至 30 % 的滚轧形变(每一次传送), 不经中间退火。迄今为止, 仅有一些二元合金 Mg-Li 已知具有如此高的可形变性。

[0049] 腐蚀试验(浸渍)表明, 当被加入 Mg-Sc-Y-RE 合金系时铟的附加益处; 其导致腐蚀速率降低。

[0050] 就医疗应用而论, 本合金可安全地用于例如植入物诸如支架或 U 形钉。有关铟化合物对人类的毒性及普通影响的数据表明, 它是安全的。铟被纳入了美国食品与药物管理局的 GRAS 列表(公认安全)。

[0051] 根据本发明的一个实施方案, 铟可替换为等量(w/w)镓, 镓对合金特性产生与铟相似的影响。或者, 镁与铟及镓的合金也是可能的。

[0052] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯镓的含量可为 0、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 % (w/w 合金), 或者介于任意两个上述值间的值。其含量优选为 0.1 ~ 5.0 % (w/w 合金)。铟可替换为等量(w/w)镓, 镓对合金特性产生与铟相似的影响。或者, 镁与铟及镓的混合物形成的合金也在本发明范围内, 在这种情况下, 铟及镓的含量可为 0、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3、3.5、4.0、4.5、5.0 % (w/w 合金), 或者介于任意两个上述值间的值。其含量优选为 0.1 ~ 5.0 % (w/w 合金)。

[0053] 单独或作为数种(即两或更多种)超纯合金元素之一存在的超纯稀土元素(RE)的含量可为 0、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 % (w/w 合金), 或者介于任意两个上述值间的值。其含量优选为 0.1 ~ 5.0 % (w/w 合金)。当存在不止一种稀土元素时, 稀土元素总含量可为 0、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 % (w/w 合金), 或者介于任意两个上述值间的值, 优选 0 ~ 5.0 % (w/w 合金)。RE 优选选自镧系元素(即, 镧(La)、铈(Ce)、镨(Pr)、钕(Nd)、钷(Pm)、钐(Sm)、铕(Eu)、钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、钬(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)或镥(Lu))。稀土元素对镁合金特性的影响取决于它们在镁合金中的溶解度以及它们的熔点。RE 在固体镁中的溶解度从几乎为零(La)至 7 % (Lu)。原子序号从 64 (Gd)到 71 (Lu)的那族金属的熔融温度和镁中溶解度极限要高于铈族金属。使至多 5 % RE 与镁成合金能提高合金的强度和耐腐蚀性。此外, 在初始锭料生产期间, 稀土金属降低镁合金的微孔隙度。

[0054] 各超纯合金元素的浓度范围已指明为上述浓度范围, 其任选包括 0 %。这表示所指合金元素可不出现在所形成的材料中。就单组分材料而言, 建议的构筑材料仅含有超纯镁。

[0055] 与现有镁合金相比,所述内置假体中所含合金具有改善的如下性能组合:强度,塑性,体液中高耐腐蚀性,和环境温度下高易成型性。高易成型性便于以通常的金属加工方法——挤出、锻造、滚轧、拉伸、机械加工等——来制造出某些形态。

[0056] 所述构筑材料可包含如下组合形式的超纯镁(Mg)或者其与一或多种超纯合金元素(Sc、Y、In、Ga、RE)的合金:

[0057] - 单组分材料:超纯镁。

[0058] - 二元合金:Mg-Sc、Mg-Y、Mg-In、Mg-Ga 或 Mg-RE。

[0059] - 三元合金:Mg-Sc-Y、Mg-Sc-In、Mg-Sc-Ga、Mg-Sc-RE、Mg-Y-In、Mg-Y-Ga、Mg-Y-RE、Mg-In-Ga、Mg-In-RE 或 Mg-Ga-RE。

[0060] - 四元合金:Mg-Sc-Y-In、Mg-Sc-Y-Ga、Mg-Sc-Y-RE、Mg-Sc-In-Ga、Mg-Sc-In-RE、Mg-Sc-Ga-RE、Mg-Y-In-Ga、Mg-Y-In-RE、Mg-Y-Ga-RE 或 Mg-In-Ga-RE。

[0061] - 五元合金:Mg-Sc-Y-In-Ga、Mg-Sc-Y-In-RE、Mg-Sc-Y-Ga-RE、Mg-Sc-In-Ga-RE 或 Mg-Y-In-Ga-RE。

[0062] - 六元合金:Mg-Sc-Y-In-Ga-RE。

[0063] 根据本发明的一个方面,可生物降解内置假体至少部分由包含超纯镁的构筑材料形成。根据本发明的一个方面,可生物降解内置假体至少部分由包含如下合金的构筑材料形成:Mg-Sc、Mg-Y、Mg-Sc-In、Mg-Sc-Y、Mg-Sc-Y-In 或 Mg-Sc-Y-In-RE。

[0064] 镁纯度(和合金元素纯度)的普遍提高导致塑性特性例如破坏伸长率、易成型性的改善,以及强度特性(YS、UTS)的些许降低。当金属的晶粒尺寸降低时,金属的强度和塑性大幅提高。流动应力(σ)和晶粒尺寸(d)间的关系由 Hall-Petch-Stroh 方程定义:

$$[0065] \quad \sigma = \sigma(0) + k / \sqrt{d}, \quad (1)$$

[0066] (其中, $\sigma(0)$ 和 k 是常数)。

[0067] 在其他条件都相同的情况下,金属材料强度的提高与晶粒尺寸的平方根成反比。塑性对金属晶粒尺寸没有强的依从关系,不过事实上它随着晶粒尺寸降低而提高。提高的比例取决于塑性形变的执行机构。

[0068] 通常的(工业)金属形变加工方法能实现至少 10 ~ 20 微米的晶粒尺寸;该可能不足以实质性提高其强度和塑性特征。具有超细晶粒结构(UFG)的金属材料已知显示高水平的机械特征并具有较高的可变形性。但是,常难以在初始条件下(例如在锭料中)具有低塑性的材料中产生此类结构。

[0069] 根据本发明的一个实施方案,可生物降解内置假体至少部分由如下构筑材料形成:该构筑材料的晶粒尺寸小于 5 微米,并且包含超纯镁或超纯镁与超纯合金元素之合金。

[0070] 本发明人发现,晶粒尺寸为 0.1 ~ 3.0 微米的 UFG 结构可通过一强形变方法实现,该方法包括:联合用于诸如铍和铌-钛超导合金之类非常规材料的程序热处理,反复交替进行直通挤出和沉降(它在形变期间产生高切应力分量)。发明人发现强度增加 30%,塑性提高数倍[35]。还可以在材料加工期间使用强形变,也即改变材料的流向以形成切应力。随后,已将所开发的强形变方法应用于镁及其合金。

[0071] 为额外改善本合金的机械和腐蚀特征组合,发明的合金可以超细粒(UFG)条件使用,其中晶粒尺寸为 5 微米或更小。通过程序强塑性形变联合程序热处理方法,在初步锻造

(挤出)的锭料中产生 UFG 结构。

[0072] 任何必需产品形态(用于实际使用)的进一步建立可根据任何已知工艺流程进行:滚轧、挤出、压制成形等。

[0073] 用于制备本发明构筑材料的超纯镁(Mg)和各超纯合金元素(合金元素即钪、钇、铟、镱、或 RE)的纯度大大高于商业纯元素的纯度。通过综合已知用以精炼各金属的方法,发明人已制得内置假体中所含的超纯镁和其合金所必需的组分,就是如 Ivanov 等所述利用温度梯度冷凝器进行多阶真空蒸馏[36]。专利 US 5 698 158 [37]中所述纯化方法提供具有不确定锌含量的纯化镁。我们认为,在镁及其合金作为医疗可生物降解内置假体用构筑材料的应用中,该元素是不合乎需要的。锌被列入了例如食品中含量受限制的前十位重金属。

[0074] 可生物降解内置假体用构筑材料中各杂质的含量通过 Mattauch-Gerzog 双聚焦的激光质谱分析(EMAL-2)方法来测量[38]。对于原子序数大于 3 的任意元素,所述高精密度仪器的灵敏度为约 $1 \times 10^{-6} \% \text{ w/w}$ 。

[0075] 用于可生物降解内置假体用构筑材料的合金使用已知用于制备镁基合金锭料的方法制得,例如如 Lipnitsky 和 Morozov 所述的方法[39]。一般,通过在具有高纯度氩气氛的高频感应炉中和在高纯度石墨坩锅中直接熔化超纯镁与指定元素来制得所述合金。为使所有组分完全溶解,合金被置于温度在 700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820 或 830 摄氏度或者温度介于任意两个上述值间范围、优选 760 ~ 780 摄氏度的坩锅中。

[0076] 如本文中定义的超纯镁或其超纯合金适用于任何可生物降解医疗器械,包括内置假体,其与生命体体液和 / 或组织在原位接触。内置假体的示例包括螺钉、螺栓、平板、U 形钉、管状筛、支架、旋管、盘管、线路、标记或导管。这样的内置假体在本领域中是众所周知的。当内置假体例如是支架时,它可为圆筒,穿孔成带有形状呈细长孔、卵形、圆形、规则或不规则等的通道。它也可包括螺旋形卷绕或蛇形线路结构,其中线路间空间构成通道。支架也可可是平面穿孔结构,接着经滚轧形成管状结构或圆筒状结构,该结构经织造、包裹、钻孔、蚀刻或切割形成通道。所述圆筒或线路可由本文中定义的结构材料形成。支架也可与移植物联合形成复合医疗器械,常称作支架移植物。可用组合物涂布支架。内置假体可能是可植入的。本发明的一个实施方案是内置假体,其至少部分由本文中定义的超纯构筑材料形成。可以理解是,本文中定义的内置假体必然含有超纯构筑材料。

[0077] 在现有参考文献和自己研究的基础上,(在已知镁基合金当中)本发明人挑选出至少部分由室温下具有最优机械和腐蚀特征组合的所述构筑材料形成的内置假体,作为优选实施方案。

[0078] 一些优选实施方案

[0079] 根据一个实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由如下构筑材料形成,该构筑材料包含超纯镁,或者包含超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金。

[0080] 根据一个实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由如下构筑材料形成,该构筑材料由超纯镁组成,或者由超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金组成。在整篇申请中描述的限定内容也适用于上述实施方案。

[0081] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁

或其合金的构筑材料形成,所述合金进一步包含一或多种超纯合金元素,其中所述超纯镁的纯度为至少 99.998 % (w/w),或者其中超纯镁含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量等于或小于 0.0002 % (w/w)、优选为 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选为 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w)。

[0082] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁或其合金的构筑材料形成,所述合金进一步包含一或多种超纯合金元素,其中所述超纯镁的纯度为至少 99.998 % (w/w),并且其中超纯镁含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量等于或小于 0.0002 % (w/w)、优选为 0.0002 % ~ 0 % (w/w)、更优选为 0.0002 % ~ 0.000002 % (w/w)。

[0083] 根据另一实施方案,形成上述合金的每一超纯合金元素的纯度为至少 99.99 % (w/w),并且含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量至多 0.00025 % (w/w)、优选为 0.00025 % ~ 0 % (w/w)、更优选为 0.00025 % ~ 0.00002 % (w/w)。

[0084] 根据另一实施方案,本发明提供医疗可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁或其合金的构筑材料形成,所述合金进一步包含一或多种超纯合金元素,其中:

[0085] - 超纯镁的纯度为至少 99.998 % (w/w),并且含有一定量的选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量等于或小于 0.0002 % (w/w);

[0086] - 一或多种超纯合金元素各自的纯度不低于 99.99 % (w/w),并且各自含有选自铁、钴、镍和铜的杂质,且所述杂质各自的含量至多 0.00025 % (w/w)。

[0087] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金的构筑材料形成,其中所述一或多种超纯合金元素优选选自钕、钐、铈、镱和一或多种稀土元素(RE)。

[0088] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与超纯钕之合金的构筑材料形成,其中合金中超纯钕的含量为 0.1 ~ 15 % (w/w)。

[0089] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与超纯钐之合金的构筑材料形成,其中合金中超纯钐的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

[0090] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与超纯铈之合金的构筑材料形成,其中合金中超纯铈的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

[0091] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与超纯镱之合金的构筑材料形成,其中合金中超纯镱的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

[0092] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与超纯镱及超纯钐之合金的构筑材料形成,其中合金中组合的超纯镱及超纯钐的含量为 0.1 ~ 5 % (w/w)。

[0093] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其至少部分由包含超纯镁与一或多种超纯稀土元素(RE)之合金的构筑材料形成,其中合金中超纯稀土元素(RE)的含量为 0.1 ~ 5 % (RE)。

[0094] 根据另一实施方案,本发明提供如上所述可生物降解内置假体,其中构筑材料的晶粒尺寸小于 5 微米。

[0095] 根据另一实施方案,本发明提供医疗可生物降解内置假体,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0096] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗支架。本发明的另一实施方案是医疗支架,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0097] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述医疗支架是药物洗脱支架用平台。本发明的另一实施方案是药物洗脱医疗支架,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0098] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗 U 形钉。本发明的另一实施方案是医疗 U 形钉,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0099] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗螺栓。本发明的另一实施方案是医疗螺栓,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0100] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗平板。本发明的另一实施方案是医疗平板,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0101] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗盘管。本发明的另一实施方案是医疗盘管,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0102] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗 X 射线标记。本发明的另一实施方案是医疗 X 射线标记,其至少部分由本文中定义的构筑材料形成。

[0103] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗导管。本发明的另一实施方案是医疗导管,其至少部分由本发明构筑材料形成。本发明的另一实施方案是医疗导管,其由本发明构筑材料形成或者包含本发明构筑材料。

[0104] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述内置假体是医疗螺钉、管状筛、线路或旋管。本发明的另一实施方案是医疗螺钉、管状筛、线路或旋管,其至少部分由本发明构筑材料形成。

[0105] 根据另一实施方案,本发明提供本文中定义的构筑材料用于制造本文中定义的内置假体的用途。

[0106] 根据另一实施方案,本发明提供可生物降解内置假体,其中所述超纯构筑材料至少是可生物腐蚀内置假体的一部分。本发明的另一实施方案是可生物降解内置假体,其至少部分由本发明超纯构筑材料形成。

[0107] 所述内置假体至少部分由所述构筑材料形成;根据一个实施方案,它可能主要、实质上或完全由所述构筑材料形成。

[0108] 本发明的另一实施方案是本文中定义的构筑材料用于制造本文中定义的内置假体的用途。

[0109] 本发明的另一实施方案是本文中定义的构筑材料,亦即包含超纯镁或者包含超纯镁与一或多种超纯合金元素之合金的构筑材料。

实施例

[0110] 实施例 1

[0111] 根据现有数据,研究人员已区分三个级别的镁:低纯(LP)(约 99.9 % Mg),商业纯(CP)(约 99.95 % Mg),和高纯(HP)(约 99.98 % Mg)。铁、铜和镍含量受如下限定内容的约束(表 1):

[0112] 表 1. 不同级别镁的铁、铜、钴和镍极限浓度。

[0113]

Mg级别	Mg总纯度, %wt.	含量, %wt.			
		Fe	Co	Cu	Ni
LP (低纯)	约99.9	0.028	-	0.001	0.002
CP (商业纯或纯)	约99.95	0.020	-	0.002	0.002
HP (高纯)	约99.98	0.004	-	0.002	0.0009
SP (超纯; 本发明中使用)	>99.998	<0.0002	<0.00002	<0.0002	<0.0002

[0114] 通过在超高真空中双重(三重)蒸馏方法,我们已将镁提纯至 99.998 % 及更高的纯度(仅考虑金属杂质)。如此加工商业纯镁,导致不利于耐腐蚀性的杂质(铁、镍和铜)浓度就各指定的杂质而论降低到等于或低于 0.0002 % w/w 以下。钴含量降低至 0.00002 % w/w。

[0115] 与 CP 和 HP 镁相比,指定含量的铁、镍和铜导致实质性改善超纯(SP)镁的耐腐蚀性。测得的所述级别镁的腐蚀速率(浸没试验、0.9 % NaCl 水溶液、失重测量法)如下:CP Mg 为 50mg/cm²/日,HP Mg 为 2 mg/cm²/日,SP Mg (本发明中使用)为小于 0.01 mg/cm²/日。

[0116] 进一步提纯镁直到铁、钴、镍和铜含量降至约 0.00002 % (w/w) 水平,会导致额外降低腐蚀速率,对此类材料所得的水平(低于 0.005 mg/cm²/日)低于了实际所需的水平。另外,当不良杂质含量为 0.0002 % (w/w)以下,它们不仅显著改变腐蚀速率和腐蚀均匀度,而且改变了所研究的镁材料的腐蚀产物组成:我们观测到其表面上存在坚固层而不是通常的絮状分解产品(盐酸化物)。该层是保护性的并且额外降低腐蚀速率。X 射线衍射分析显示该层中存在新化合物,该新化合物先前在早先的镁材料腐蚀研究中并未观测到。该新化合物具有正交晶格,其参数为 $a = 5.864\text{\AA}$, $b = 2.353\text{\AA}$, $c = 4.206\text{\AA}$ 。用于镁及其合金的铁、钴、镍和铜浓度各自按重量计可优选为约 0.0002 ~ 0.000002 % (w/w)。这将确保可生物降解内置假体的最优腐蚀速率和腐蚀加工的必要一致性。同时,腐蚀一致性也可能是相关参数,这是因为即使在低普通水平的腐蚀速率下,例如一些支杆的过度侵蚀(因点状腐蚀所致),也会导致损失支架完整性和损失搭架功能提供能力。

[0117] 为使本文中所述包含超纯镁的合金中不良杂质含量低,发明人使用同为超纯(99.99 % w/w 或以上纯度)的合金组分用于合金材料。他们已制备了必需的合金元素,其各自含有选自铁、钴、镍和铜的杂质且所述杂质各自的含量至多 0.00025 %。

[0118] 尽管事实上发明人使用的牵涉到镁的所有合金元素更贵(noble)(就氢电位而言)并因此预期会提高因此形成的合金的腐蚀速率,发明人却发现,出乎意料地,如本文所述合金的腐蚀速率并没有明显提高:腐蚀速率为约 0.020 mg/cm²/日。

[0119] 合金元素对镁合金机械和腐蚀特性的影响,针对二元系统已有充分研究,但在多元合金中它们的交互和聚集影响可证明是复杂且不可预知的。因此,基本合金元素的选择以及它们在合金中的相互联系性是其未来特性的主控因素。

[0120] 在考虑合金元素时,发明人区分了稀土元素(RE)——元素周期表序号从 57 到 71 的元素——与钇和与铈。尽管钇和铈的外部电子层结构与 RE 相同并且一些化学性质与 RE 类似,但是根据 ASTM 标准,预期钇和铈在合金组成方面与 RE 不同,这是因为它们对合金特性的影响不同。

[0121] 用于本发明内置假体中使用的镁基合金的基本合金元素,即:铟、镓、铈、钇和 RE,

为合金提供了有利的特征(例如,塑性)而不实质上改变其它特征(例如,耐腐蚀性)。本发明合金中合金元素的含量远不及它们在镁中的溶解度。同样可取的是,在合金组成中不含对生命体具有负面影响的那些元素。高综合纯度的所供合金满足这一要求。

[0122] 实施例 2

[0123] 在 290℃温度下,挤出超纯镁锭料(99.999 % 镁,铁、铜和镍含量各自为约 0.00016 % w/w;钴含量小于 0.00001 % w/w),从直径为 50 mm 至直径为 30。然后,通过在 270 ~ 240℃温度下、6 个挤出循环的等通道转角挤出,使所获得的半成品经历形变,中间退火在 280℃温度下进行 2 ~ 3 个循环。从所获得的挤出物中切出样品用于室温拉伸试验和腐蚀试验(在 0.9 % 氯化钠水溶液中)。

[0124] 试验结果 2

[0125] 机械性能(在 150℃温度下退火 1 小时之后):YS = 142 MPa, UTS = 165 MPa, 伸长率 = 28 %。

[0126] 腐蚀速率(由样品失重和通过镁的定量定义计算,其置于所述溶液,经过固定时间间隔):0.008 mg/cm²/日。

[0127] 试验结果表明,与广泛使用的镁工业合金比较,本发明的这一材料具有最佳的知名腐蚀特性。

[0128] 实施例 3

[0129] 合金基本上含有纯度 99.998 % 的镁,外加有(wt%)8 % 钐和 2.7 % 钇。合金中铁、镍和铜含量各自不超过 0.00024 %,偶存元素和杂质的含量不超过 0.0002 %。通过在具有高纯度氩气氛的高频感应炉中和在高纯度石墨坩锅中直接熔化超纯镁与指定元素的预制母合金来制造合金。

[0130] 为使合金组分完全溶解,合金在 770℃的坩锅中放置 30 分钟,然后通过底部浇铸方法倾倒入具有特殊涂层的冷却钢铸模中。

[0131] 在 360℃温度下,挤出所获得的锭料,从直径为 50 mm 至直径为 30 mm。然后,通过在 350 ~ 320℃温度下、8 个挤出循环的等通道转角挤出,使所获得的半成品经历形变,中间退火在 360℃温度下进行 2 ~ 3 个循环(达到微观硬度 H_μ 为 90 kg/mm²)。

[0132] 从所获得的挤出物中切出样品用于室温拉伸试验和腐蚀试验(在 0.9 % 氯化钠水溶液中)。

[0133] 试验结果 3

[0134] 机械性能(在 460℃温度下退火 1 小时之后):YS = 150 MPa, UTS = 175 MPa, 伸长率 = 23 %。

[0135] 腐蚀速率(如实施例 1 中计算):0.022 mg/cm²/日。

[0136] 试验结果表明,与广泛使用的镁工业合金比较,该合金具有最优的机械和腐蚀特性组合。

[0137] 实施例 4

[0138] 合金基本上含有纯度 99.998 % 的镁,外加有(wt%)3 % 钐、4 % 钇和 2 % 铟。合金中铁、钴、镍和铜含量各自不超过 0.00022 %,偶存元素和杂质的含量不超过 0.0002 %。

[0139] 如实施例 2 中那样制得锭料。

[0140] 在 370℃温度下,挤出所获得的锭料,从直径为 50 mm 至直径为 30 mm。然后,通过

在 350 ~ 330℃ 温度下、8 个挤出循环的等通道转角挤出,使所获得的半成品经历形变,中间退火在 360℃ 温度下进行 2 ~ 3 个循环(达到微观硬度 H_{μ} 为 95 kg/mm²)。

[0141] 从所获得的挤出物中切出样品用于室温拉伸试验和腐蚀试验。

[0142] 试验结果 4

[0143] 机械性能(在 460℃ 温度下退火 1 小时之后):YS = 165 MPa, UTS = 195 MPa, 伸长率 = 25 %。

[0144] 腐蚀速率(如实施例 1 中计算):0.02 mg/cm²/ 日。

[0145] 试验结果表明,与广泛使用的镁工业合金比较,该合金具有最优的机械和腐蚀特性组合。

[0146] 参考文献

[0147] [1]Bolz, Armin, Popp, Thomas. Implantable, bioresorbable vessel wall support, in particular coronary stent. US 专利 6287332,公开日:09/11/2001。

[0148] [2]Peuster M, Fink C, Wohlsein P, Bruegmann M, Gunther A, Kaese V 等人, Degradation of tungsten coils implanted into the subclavian artery of New Zealand white rabbits is not associated with local or systemic toxicity. Biomaterials 2003; 24: 393-399。

[0149] [3]M. Peuster, P. Wohlsein, M. Brüggmann, M. Ehlerding, K. Seidler, C. Fink, H. Brauer, A. Fischer, G. Hausdorf. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal—results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits. Heart 2001; 86: p.p.563-569。

[0150] [4]Waksman R, Pakala R, Baffour R, Seabron R, Hellinga D, Fermin O. Short-term effects of biocorrodible iron stents in porcine coronary arteries. J Interv Cardiol 2008; 21: 15-20。

[0151] [5]B. Heublein, G. Hausdorf. Metallic implant which is degradable in vivo. US 2002 0 004 060 A1, 2002 年 1 月 10 日。

[0152] [6]N. Adden, A Borck. Stent having a coating. US 2009 0 076 596, 2009 年 3 月 19 日。

[0153] [7]H. Mueller, J. Loeffler, P. Uggowitzer. Implant with a base body of a biocorrodible iron alloy. 专利申请,公开号 US 2009/0198320 A1, 2009 年 8 月 6 日。

[0154] [8]H. Hermawan, D. Dube, D. Mantovani. Development of degradable Fe-35Mn Alloy for biomedical application. Adv Mater Res 2007; 15-17: p. p. 107-112。

[0155] [9]Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. Mol Aspects Med 2003; 24: 27-37。

[0156] [10]H. Zreiqat, C.R. Howlett, A. Zannettion, P. Evans, G. Schulze-Tanzil 和 C. Knabe, J. Biomed. Mater. Res. 62 (2002), p. 175。

[0157] [11]ISO-3116. Magnesium and magnesium alloys - wrought magnesium alloys. International Standard Organization; 2007。

- [0158] [12]BS EN 1753. Magnesium and magnesium alloys. Magnesium alloy ingots and castings. 1997。
- [0159] [13]ASTM-B275. Standard practice for codification of certain nonferrous metals and alloys, cast and wrought. Annual book of ASTM standards. Philadelphia, Pennsylvania, USA: American Society for Testing and Materials; 2005。
- [0160] [14]Y. Popowski, I. Papirov, A. Pikalov, S. Svitsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloy with improved combination of mechanical and corrosion characteristics. EP 1 835 042 A1,公开日: 19.09.2007。
- [0161] [15]B. Heublein, R. Rohde, V. Kaese, M. Niemeyer, W. Hartung, A. Haverich. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? Heart 2003; 89: p.p.651-656。
- [0162] [16]Pietak A, Mahoney P, Dias GJ, Staiger MP. Bone-like matrix formation on magnesium and magnesium alloys. J Mater Sci Mater Med 2008; 19 (1): p.p.407-415。
- [0163] [17]Muller WD, Nascimento ML, Zeddies M, Corsico M, Gassa LM, Lorenzo de Mele MAF. Magnesium and its alloys as degradable biomaterials corrosion studies using potentiodynamic and EIS electrochemical techniques. Mater Res 2007; 10: p.p.5-10。
- [0164] [18]Witte F, Kaese V, Switzer H, Meyer-Lindenberg A, Wirth CJ, Windhag H. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. Biomaterials 2005; 26: p.p.3557-3563。
- [0165] [19]Liu CL, Xin YC, Tang GY, Chu PK. Influence of heat treatment on degradation behavior of biodegradable die-cast AZ63 magnesium alloy in simulated body fluid. Mater Sci Eng A 2007; 456: p.p.350-357。
- [0166] [20]Kannan MB, Raman RKS. In vitro degradation and mechanical integrity of calcium-containing magnesium alloys in modified-simulated body fluid. Biomaterials 2008; 29: p.p.2306-2314。
- [0167] [21]Witte F, Fischer J, Nellesen J, Crostack H, Kaese V, Pischd A等人, In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. Biomaterials 2006; 27: p.p.1013-1018。
- [0168] [22]Endoprosthesis. H. Claus; G. Bodo; H. Mueller; B. Heublein. US 2004 098108, 2004年5月20日。
- [0169] [23]Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M等人, Drugeluting bioabsorbable magnesium alloys. J Interv Cardiol 2004; 17 (6): 391-5。
- [0170] [24]Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, Weyand M. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 66: 590-4。

- [0171] [25] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellings D, Seabron R 等人, Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 607-17.
- [0172] [26] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J 等人, Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* (2007), 369 (9576): 1869-1875.
- [0173] [27] R. Waksman. Biodegradable stents: They do their job and disappear. *Journal of Invasive Cardiology* 2006; 18 (2): 70-74.
- [0174] [28] R. Waksman. Promise and Challenges of Bioabsorbable Stents. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 70:407-414 (2007)
- [0175] [29] Biodegradable stents could be the ideal stent. *Healthcare Tech Guide, Coronary Stents Portal*, 作者: Chris Kaiser, 2009 年 3 月 8 日, 星期日。
- [0176] [30] Xu L, Yu G, Zhang E, Pan F, Yang K. In vivo corrosion behavior of Mg-Mn-Zn alloy for bone implant application. *J Biomed Mater Res* 2007; 83A(3): 703-11.
- [0177] [31] Li Z, Gu X, Lou S, Zheng Y. The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials* 2008; 29: 1329-44.
- [0178] [32] T. Hassel, Fr.-W. Bach, A. Golovko, C. Krause, Investigation of the mechanical properties and the corrosion behaviour of low alloyed magnesium-calcium alloys for use as absorbable biomaterial in the implant technique, 刊登于: M.O. Pekguleryuz, L.W.F., Mackenzie (编辑), *Magnesium Technology in the Global Age*, 45th Annual Conference of Metallurgists of CIM, Montreal, Quebec, Canada 2006, pp. 359-370.
- [0179] [33] I. Papirov, A. Pikalov, S. Svitsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloys. EP 2 000 551, 公开日: 2008 年 12 月 12 日。
- [0180] [34] A. Meyer-Lindenberg, Andrea 等人, Medical implant for the human or animal body. US 专利 2004 0241036 A1, 2004 年 12 月 2 日。
- [0181] [35] O. V. Chernyi, N. F. Andrievskaya, V. O. Illicheva, G. E. Storozhilov, P. J. Lee, A. A. Squitieri. The Microstructure and Critical Current Density of Nb-48wt. %Ti Superconductor with Very High Alpha-Ti Precipitate Volume and Very High Critical Current *Advances in Cryogenic Engineering*, 2002, vol. 48B, pp. 883-890.
- [0182] [36] V. E. Ivanov, I. I. Papirov 等人, Pure and high-pure metals. *M. Metallurgija*, 1965, 152 页, (俄语)。
- [0183] [37] Raymond K. F. Lam. Vacuum distillation apparatus for producing ultra high purity material, US 专利 5 698 158, 公开日: 1997 年 12 月 16 日。
- [0184] [38] A. I. Boriskin, Y. S. Bruchanov 等人, Mass-spectrometers with double focusing and a laser source of ions. *Science Devices*. 1981, No. 24, p. 28-30 (俄

语)。

[0185] [39] A.M. Lipnitsky, I.V. Morozov. Technology of nonferrous castings. L: Mashgiz, 1986 (俄语), 224 页。

[0186] [40] Y. Popowski, I. Papiro, A. Pikalov, S. Sivtsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloy with improved combination of mechanical and corrosion characteristics. EP 1 835 043 A1, 公开日: 19.09.2007。