

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2010.10.29	(73) Titular(es): ACROSTAK CORP BVI, TORTOLA STEGACKERSTRASSE 14 8409 WINTERTHUR CH
(30) Prioridade(s): 2009.10.30 EP 09174604 2009.10.30 US 256496 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.09.05	(72) Inventor(es): YOURI POPOWSKI CH IGOR ISAKOVICH PAPIROV UA ANATOLIY IVANOVICH PIKALOV UA SERGEY VLADIMIROVICH SIVTISOV UA
(45) Data e BPI da concessão: 2014.06.18 148/2014	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVOS MÉDICOS BIODEGRADÁVEIS IMPLANTÁVEIS FORMADOS A PARTIR DE MATERIAL À BASE DE MAGNÉSIO ULTRA PURO**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO REFERE-SE A UM DISPOSITIVO MÉDICO BIODEGRADÁVEL IMPLANTÁVEL, EM PARTICULAR UM CORPO DE ENDOPRÓTESE FORMADO PELO MENOS PARCIALMENTE A PARTIR DE UM MATERIAL DE CONSTRUÇÃO COMPREENDENDO MAGNÉSIO DEFORMÁVEL ULTRA PURO OU UMA SUA LIGA COMPREENDENDO AINDA UM OU MAIS ELEMENTOS DE LIGA ULTRA PUROS. O MATERIAL DE CONSTRUÇÃO TEM UMA ELEVADA FORMABILIDADE À TEMPERATURA AMBIENTE, EXCELENTE ESTABILIDADE DE CORROSÃO IN VIVO, UMA COMBINAÇÃO ÓPTIMA DE PROPRIEDADES MECÂNICAS (RESISTÊNCIA, PLASTICIDADE) ADEQUADOS IDEALMENTE PARA ENDOPRÓTESES BIODEGRADÁVEIS, EM PARTICULAR STENTS, COMO TAL, E PARA VÁRIAS OUTRAS APLICAÇÕES TÉCNICAS.

DESCRIÇÃO

Dispositivos médicos biodegradáveis implantáveis formados a partir de material à base de magnésio ultra puro

CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se genericamente a um dispositivo médico implantável, em particular um corpo de endoprótese biodegradável tal como um stent de vaso, formado, pelo menos parcialmente a partir de um material de construção compreendendo magnésio ultra puro ou uma sua liga, compreendendo ainda um ou mais elementos de liga ultra puros. O material de construção à base de magnésio ultra puro pode ser incorporada uma endoprótese implantável biodegradável como tal, e utilizado em vários campos técnicos.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Nos últimos anos observou-se um interesse a nível mundial nas endopróteses biodegradáveis (biocorrosíveis, bioabsorvíveis) mundo. Por definição, estes dispositivos podem dissolver-se lentamente em líquidos de um organismo vivo e desaparecer completamente ao longo do tempo desde que tenham a resistência à corrosão óptima. A dissolução é concomitante com o desempenho de sua função médica e evita consequências indesejáveis derivadas da sua presença num organismo como um corpo estranho. Pelo contrário, o implante *in vivo* de uma endoprótese "permanente" feita de material insolúvel exigirá, eventualmente, uma nova intervenção cirúrgica para a sua extracção (por exemplo, cirurgia óssea ou coronária), caso

contrário a sua presença contínua aumentará a probabilidade de efeitos adversos para o paciente, tais como inflamação, aneurisma, reestenose intra-stent ou trombose, etc.) em caso de stents vasculares. Por isso, o interesse na tecnologia biodegradável aplicada a endopróteses é relevante para o cuidados dos pacientes e para a eficácia do tratamento.

Há uma série dos exemplos precoces de biomateriais para o fabrico de endopróteses. Um desses exemplos descreve [1]: *"... um suporte da parede do vaso ..., em que o primeiro componente é pelo menos um metal seleccionado do grupo que consiste em magnésio, titânio, zircónio, nióbio, tântalo, zinco e silício e o segundo componente é pelo menos um metal seleccionado do grupo que consiste em lítio, sódio, potássio, manganês, cálcio e ferro"*. Mais tarde, os materiais de construção metálicos biodegradáveis formadas a partir de metais puros (não ligados), que incluíam o ferro [3-5], zinco, magnésio e molibdénio [5, 6], assim e ligas: ligas de ferro [5-8], ligas de zinco [5, 6], ligas de tungsténio [6] e outras. No entanto, os investigadores colocaram posteriormente o ênfase em ligas de magnésio como tendo as características mais promissoras para materiais biodegradáveis. Sabe-se que o magnésio é um dos elementos mais importantes no ciclo de vida de um organismo vivo e influencia o metabolismo [9]; os iões de magnésio são os quartos iões metálicos mais abundante no corpo humano. Sabe-se que um homem adulto consome diariamente 300-400 mg de magnésio; colocando isto em contexto, um stent de magnésio tem um peso de apenas cerca de 1 mg, consequentemente a sua degradação não deveria influenciar o teor em magnésio no organismo vivo. Recentemente, reportou-se que a presença do magnésio na estrutura óssea humana é benéfica para a resistência óssea e para o crescimento [10]. As ligas de magnésio tem uma densidade específica (1,7-

1,9 g/cm³) e um módulo de Young (41–45 GPa) que são próximos dos do osso humano (1,8–2,1 g/cm³, 3–20 GPa), implicando algumas propriedades adequadas para aplicações fisiológicas.

No entanto, para aplicações em implantes médicos, as ligas à base de magnésio têm baixa resistência e baixa plasticidade devido à estrutura cristalina *hexagonal closed packed* (hcp) da matriz de magnésio. Além disso, o magnésio tem uma menor resistência à corrosão devido à sua forte actividade química. Assim, a única maneira de utilizar magnésio como materiais de estrutura para endopróteses biodegradáveis é criar ligas à base de magnésio com uma melhor combinação de propriedades mecânicas e de corrosão.

De acordo com a norma ISO 3116:2007 [11] e BS EN 1753:1997 [12], os principais elementos de liga para o magnésio industrial são os seguintes: alumínio (Al), zinco (Zn), manganês (Mn), silício (Si), os elementos de terras raras (TR), zircónio (Zr), prata (Ag) e ítrio (Y). De acordo com a especificação ASTM para ligas de magnésio [13], os seguintes elementos de liga (Al, Ag, Bi, Cu, Cd, Cr, Ca, Fe, Li, Mn, Ni, Pb, RE, Sb, Si, Sn, Sr, th, Y, Zn, Zr) foram especificados para a produção de ligas de magnésio. Nas últimas décadas foram desenvolvidos muitas ligas à base de magnésio para diferentes campos de aplicação, alguns deles para aplicações médicas, mas mais frequentemente como ligas resistentes à deformação para aplicações industriais. Os graus básicos de ligas de magnésio e a sua modificação para fins diferentes estão descritos em detalhe nos pedidos anteriores [14], [40]. Um processo para a preparação de magnésio com elevada pureza está mencionado no documento US 5,698,158 [37].

Inicialmente, a maioria dos investigadores de endopróteses biodegradáveis seleccionou ligas industriais à base de magnésio

como materiais estruturais para endopróteses: AE21 [15], AZ21 [16], AZ31 [17, 18], AZ63 [19], AZ91 [18, 20], AZ91 D [21], LAE442 [18, 21] e liga WE43 [18, 22-25]. No entanto, as tentativas para usar ligas de magnésio industriais - mesmo com melhores propriedades, tais como a AZ91 D ou WE43 - para o desenvolvimento de endopróteses biossolúveis qualitativas não deram os resultados esperados. Durante os testes *in vivo*, mesmo o curto espaço de tempo para a dissolução completa de stents fez com que as melhores ligas parecessem insuficientes. Por exemplo, no caso da liga AE21 (teste em porcos domésticos) era inferior a 60 dias [11], para a liga WE43 (stent Biotronik AMS, ensaio de coronária humana) foi muito inferior a quatro meses [26, 27]. Uma inspeção inicial usando o ultrassom intravascular (IVUS), realizado após 4 meses, não encontrou vestígios de material de stent. É evidente que ambos os tipos de stents perderam a integridade mecânica muito mais cedo do que o tempo necessário para a dissolução completa, não obstante o facto das espessuras da escora terem sido aumentadas até 150-200 micrómetros [11] para compensar as propriedades mecânicas insuficientes das ligas e a elevada taxa de corrosão.

Como consequência do aumento da espessura, a flexibilidade de stents com esta geometria diminuiu, e tornou-se difícil colocar estes dispositivos do sistema de vasos. Assim, utilizaram-se cateteres com diâmetros mais largos (6F) e a pré-dilatação de um vaso [28] para introduzir a endoprótese no segmento danificado de um vaso. Além disso, tornou-se necessário haver mais pressão no cateter de balão para expandir o stent até ao diâmetro necessário. Além disso, a perda precoce de integridade mecânica do stent resultou, muito provavelmente, na oclusão do vaso secundário por abas, espasmo ou trombose, e os testes em humanos com o stent Biotronik AMS foram

interrompidos porque o processo de degradação comprometeu a integridade da estrutura [29].

Assim, independentemente da potencialidade de utilização ligas de magnésio no campo das endopróteses biocorrosíveis, as ligas à base de magnésio que foram testados nos ensaios só podem ser utilizadas de forma limitada devido à sua fraca resistência à corrosão e às suas propriedades mecânicas. Para se conseguirem propriedades que serão mais adequadas para materiais de construção de stents biodegradáveis foram desenvolvidos algumas ligas novas não-comerciais à base de magnésio: Mg-Mn-Zn [30], Mg-Ca [31, 32], Mg-Sc-Y-RE-Zr [14], Mg-Em-Sc-Y-RE-Zr [33], de Mg-Li-Al-Y-RE [34], e outras. Não há, até ao momento, dados disponíveis sobre o sucesso da aplicação destas ligas como material de construção de endopróteses. Aparentemente, estas ligas também não geraram características suficientes para um desempenho bem sucedido dos stents biosolúveis na sua principal função médica: evitar o bloqueio repetido (reestenose) do lúmen dos vasos coronários após intervenção PTCA com implante de stent.

Uma análise dos dados existentes mostra que as modernas ligas à base de magnésio têm um conjunto bastante diferente de propriedades mecânicas e de corrosão. Algumas têm uma maior resistência e baixa ductilidade, enquanto outras são menos fortes e um pouco mais deformáveis. No entanto, até mesmo os valores de pico de propriedades mecânicas (por exemplo, o limite aparente de elasticidade (YS), de tensão de tracção limite (UTS) e, principalmente, o alongamento até à ruptura (δ)) para a melhor das ligas à base de magnésio conhecidas, que são considerados como material potencial para endopróteses, são muito menores do que os valores para o aço inoxidável 316LVM (YS - 280 MPa, UTS - 400 MPa, $\delta \sim 40\%$), que é um dos materiais

de construção generalizados de stents permanentes. Por exemplo, em dados diferentes, a liga extrudida AZ31, a liga extrudida LAE442, a liga extrudida WE43 têm um alongamento até à ruptura de cerca de 15%, 18% e 17%, respectivamente, a um nível de YS compreendido dentro dos intervalos de 150-200 MPa, e UTS de 250-270 MPa. As nossas pesquisas de modelos de stents feitos de ligas que temos desenvolvido [14, 33] e os cálculos de acompanhamento mostraram que o material de construção de stents baseado em liga de magnésio deveria ter um alongamento até à ruptura superior a 23% e as propriedades de resistência num nível: $YS > 140 \text{ MPa}$ e $UTS > 170 \text{ MPa}$.

Sabe-se que os elementos de liga, a sua distribuição, bem como a composição dos compostos químicos que formam influencia a resistência à corrosão da liga. A taxa de corrosão das ligas de magnésio depende também de uma condição estrutural da liga e dos seus processos de fabrico.

É difícil comparar os dados existentes sobre a taxa de corrosão de várias ligas de magnésio, ainda que verificados num tipo idêntico de ensaios (por exemplo, teste de imersão em água salgada), porque diferentes processos de cálculo de uma taxa de corrosão (a perda de peso, uma evolução de hidrogénio, etc.) têm vários erros de medição. Mesmo os dados do mesmo autor sobre a taxa de corrosão para as mesmas ligas podem diferir. Witte [21] fornece dados nominativos para ligas LAE442 e AZ91D. As taxas de corrosão medidas para estas ligas foram, respectivamente: 6,9 milímetros / ano e 2,8 mm / ano (em teste electroquímico) e 5,535 milímetros / ano e - 0,267 milímetros / ano (em teste de imersão). No entanto, em qualquer caso, as propriedades de corrosão das modernas ligas à base de magnésio pretendem ser melhores. Ao mesmo tempo, em nossa opinião, a taxa de corrosão necessária deveria ser de cerca de 0,05 mm /

ano ($\sim 0.025 \text{ mg/cm}^2/\text{dia}$, à densidade específica da liga de Mg = $1,8 \text{ g/cm}^3$), se se assumir que 100 mkm de escora do stent devem dissolver-se em cerca de 6 meses.

Assim, as propriedades de ligas existentes à base de magnésio, especialmente plasticidade e resistência à corrosão *in vivo*, são pobres para materiais de construção de endopróteses biodegradáveis, em particular, stents de vasos.

Assim, é desejável, por exemplo, desenvolver ligas à base de magnésio tendo um limite de elasticidade, à temperatura ambiente, superior a 140 MPa, uma tensão à tracção limite superior a 170 MPa, um alongamento até à ruptura superior a 23% e uma resistência à corrosão num fluido corporal simulado (SBF) melhor do que $0,025 \text{ mg/cm}^2/\text{dia}$. Além disso, estas ligas podem não incluir impurezas nocivas para um organismo vivo (tal como, Ag, Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Sr, Th, Zn, etc), numa concentração acima dos 0,0001% em peso.

Há necessidade, na arte, de uma liga de magnésio tendo os parâmetros que proporcionem uma endoprótese biodegradável que possa desempenhar eficientemente a sua função médica durante o seu tempo de vida útil. Por exemplo, os stents médicos podem dissolver-se *in vivo*, mesmo com uma tal taxa de corrosão, que mantenha a capacidade de estrutura necessária ao longo de um período de tempo que é necessário para o tratamento, e sem falha mecânica precoce devido à perda de resistência devido a uma diminuição da espessura da escora.

RESUMO DO INVENTO

O presente invento proporciona um dispositivo médico, em particular um corpo de endoprótese biodegradável tal como um stent de vaso, formado pelo menos parcialmente a partir de um

material de construção compreendendo magnésio ultra puro, ou uma sua liga, compreendendo ainda um ou mais (outros) elementos de liga ultra puros. O dispositivo do invento, sendo formada a partir do dito material de construção, tem excelente formabilidade à temperatura ambiente, uma combinação óptima de força, plasticidade e a resistência à corrosão *in vivo* em comparação com endopróteses formados a partir de ligas à base de magnésio conhecidas. A elevada formabilidade facilita o fabrico do corpo de endoprótese por processos habituais de processamento de metais: extrusão, forjamento, laminação, estiramento, trabalho de maquinagem, etc.

O invento proporciona um corpo de endoprótese médica biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção compreendendo uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros, tal como está definido na reivindicação independente 1. De acordo com uma forma de realização, o invento proporciona um corpo de endoprótese biodegradável formado pelo menos parcialmente a partir de um material de construção que consiste em magnésio ultra puro, ou a partir de um material de construção que consiste numa liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros. As limitações descritas ao longo do pedido também se aplicam à forma de realização acima mencionada.

O corpo da endoprótese é formado pelo menos parcialmente a partir do material de construção; de acordo com uma forma de realização, é formado na sua maioria, essencialmente ou na totalidade a partir do material de construção.

O magnésio ultra puro, tal como utilizado no presente invento, tem uma pureza maior ou igual a 99,998% (em peso). O magnésio ultra puro contém um teor controlado de cada impureza

no grupo de ferro, cobalto, níquel e cobre menor ou igual a 0,0002% (em peso), de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso). Por outras palavras, a impureza de magnésio ultra puro contém 0,0002% (em peso) ou menos de ferro, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de ferro; 0,0002% (em peso) ou menos de cobalto, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de cobalto; 0,0002% (em peso) ou menos de níquel, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de níquel; e 0,0002% (em peso) ou menos de cobre, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de cobre. O nível de pureza ou impureza (percentagem em peso) é expresso como uma percentagem em peso do magnésio ultra puro. O ferro, cobalto, níquel e cobre, tal como aqui utilizados, referem-se ao elemento metal.

O elemento de liga ultra puro, tal como usado na liga de magnésio aqui descrita, tem uma pureza não inferior a 99,99% (em peso). O elemento de liga ultra puro tal como usado na liga de magnésio aqui descrita tem um teor em cada uma das impurezas no grupo de ferro, cobalto, níquel e cobre, não superior a 0,00025% (em peso), de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso).

Por outras palavras, o elemento de liga ultra puro contém, como impurezas, não mais de 0,00025% (em peso) de ferro, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) de ferro; 0,0002% (em peso) ou menos de

cobalto, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,00002% (em peso) de cobalto; não mais de 0,00025% (em peso) de níquel, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) de níquel; e não mais de 0,00025% (em peso) de cobre, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) de cobre. O nível de pureza (percentagem em peso) é expresso como uma percentagem em peso do elemento de liga ultra puro.

Quando a pureza ou impureza é mencionado, apenas os componentes metálicos são considerados, ou seja, os componentes não-metálicos, como o oxigénio, hidrogénio, azoto etc., não são considerados.

O ou os elementos de liga ultra puros são escolhidos de entre o índio, o escândio, o ítrio, o gálio e os elementos de terras raras (TR). Quando estiver presente mais de um elemento de liga ultra puro, dois ou mais podem ser diferentes TRs.

O escândio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade de 0,1 a 15% (em peso da liga).

O ítrio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade de 0,1 a 5% (em peso de liga).

O gálio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade de 0,1 a 5% (em peso de liga).

O índio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade de 0,1 a 5% (em peso de liga).

Um elemento de terra rara ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade de 0,1 a 5% (em peso da liga). Quando houver mais do que um elemento de terras raras, o total de elementos das terras raras presentes pode estar presente numa quantidade de 0,1 a 5% (em peso da liga).

De acordo com uma outra forma de realização, o invento proporciona um corpo de endoprótese formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção aqui definido.

O presente invento também se refere a um corpo de endoprótese biodegradável tal como um parafuso, cavilha, placa, agrafio, rede tubular, stent, espiral, bobina, fio, marcador e cateter formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção do invento.

O presente invento também se refere-se a uma utilização de um material de construção de acordo com o invento para o fabrico de uma endoprótese biodegradável, como um parafuso, cavilha, placa, agrafio, rede tubular, stent, espiral, bobina, fio, marcador e cateter. Estes dispositivos são vulgarmente conhecido como um corpo de endoprótese ou implante.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o significado igual ao que é vulgarmente entendido por um perito na arte. A designação de intervalos numéricos por pontos finais inclui todos os números inteiros e, quando adequado, as fracções subsumidas dentro desse intervalo (por exemplo, 1 a 5 pode incluir 1, 2, 3, 4 quando se refere, por exemplo, a um número de itens, e pode também incluir 1,5, 2, 2,75 e 3,80, quando se

refere, por exemplo, a concentração). A designação dos pontos finais inclui também os próprios valores do ponto final (por exemplo, de 1,0 a 5,0 inclui tanto 1,0 como 5,0). A menos que indicado de outra forma, todas as percentagens, ao expressarem uma quantidade, são percentagens em peso. A referência ao longo desta especificação como "uma certa forma de realização" ou "uma forma de realização" significa que uma determinada funcionalidade, estrutura ou característica descritas em ligação com a forma de realização estão incluídas em pelo menos uma forma de realização do presente invento. Assim, o surgimento das frases "numa certa forma de realização" ou "numa forma de realização" em vários lugares ao longo desta especificação não se referem todas, necessariamente, à mesma forma de realização, mas podem referir-se. Além disso, as funcionalidade, estruturas ou características específicas podem ser combinadas de qualquer forma adequada, como será evidente para um perito na especialidade a partir desta divulgação, numa ou mais formas de realização. Além disso, embora algumas formas de realização aqui descritas incluam algumas, mas não outras, funcionalidades incluídas noutras formas de realização, as combinações de funcionalidades das diferentes formas de realização destinam-se a estar dentro do âmbito do invento, e formam diferentes formas de realização, como seria compreendido pelos peritos na especialidade.

O presente invento refere-se a uma constatação por parte dos inventores de que um material de construção para uma endoprótese biodegradável compreendendo magnésio ultra puro ou uma liga compreendendo magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros proporciona propriedades requeridas, tais como limite de elasticidade, resistência à tracção, alongamento até à ruptura a um nível que garante que

uma endoprótese assim formada é capaz de manter a sua função médica durante a sua vida útil esperada.

O grau biodegradabilidade da endoprótese é determinada pela taxa de corrosão *in vivo* do material de construção. Os inventores descobriram que a dependência muito fraca, ou ausente, da taxa de corrosão do magnésio na concentração de ferro ao longo do intervalo abaixo de 0,001% que foi dita na arte não responde à verdade. Os inventores descobriram que, contrariamente ao entendimento da técnica, um aumento adicional da pureza do magnésio de 99,99% (muito puro) para 99,998% (ultra puro), quando há uma diminuição simultânea do teor em ferro, níquel e cobre no magnésio longe muito inferior a 0,001%, resulta numa redução adicional da taxa de corrosão numa solução aquosa de cloreto de sódio em três ou quatro vezes. Além disso, a corrosão do material ultra puro é homogênea em toda a sua superfície e não se verifica corrosão localizada.

Devido à ausência de corrosão localizada, um corpo de endoprótese biodegradável, tal como um stent formado a partir de material de construção ultra puro corrói de forma mais uniforme, mantendo a sua integridade durante toda a duração do tratamento. A reestenose e inflamação diminuem, porque a formação de grandes fragmentos de stent - libertados quando a corrosão localizada quebra o stent em grandes secções ainda maioritariamente não corroídas, - é evitada. Como uma consequência da corrosão homogênea, a espessura da escora pode ser menor, por exemplo, dos 170 micrómetros utilizados na arte, até, por exemplo, os 90 micrómetros, sem o risco de perda precoce da integridade do stent. Na técnica, consegue-se tipicamente uma redução na corrosão utilizando um revestimento hidrófobo, o que aumenta os custos de fabrico do stent, e

requer a compatibilidade com qualquer revestimento adicional (por exemplo, medicamento).

Concomitantemente, o período até à dissolução completa da endoprótese aumenta três a quatro vezes, e a quantidade de hidrogénio desenvolvida por unidade de tempo também é menor. Isto afecta favoravelmente uma reacção de um corpo vivo relativamente à introdução de uma endoprótese.

Além disso, estes níveis baixos de impurezas indesejáveis alteram fortemente, não apenas a taxa de corrosão e um grau de homogeneidade de corrosão, como também a composição do produto de corrosão dos materiais de magnésio explorados se altera: em vez dos produtos de flocos habituais de dissociação (hidróxidos, cloretos), os inventores observaram uma camada superficial firme. Esta camada é protectora e, adicionalmente, baixa a taxa de corrosão. A análise por difracção de raios X mostrou a presença, neste camada, do novo composto, que não tinha sido observada anteriormente em estudos anteriores de corrosão de materiais de magnésio. Este novo composto tem uma estrutura rômica com parâmetros $a = 5,864 \text{ \AA}$, $b = 2.353 \text{ \AA}$, $c = 4,206 \text{ \AA}$.

Uma forma de realização do invento proporciona um corpo de endoprótese médica biodegradável formada pelo menos parcialmente a partir de um material de construção compreendendo uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros tal como está definido na reivindicação independente 1.

Uma outra forma de realização do invento proporciona um processo de fabrico de um material de construção de um corpo de endoprótese médica biodegradável, compreendendo o passo de combinação de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros para formar uma liga.

O magnésio ultra puro, tal como utilizado no presente invento, tem uma pureza não inferior a 99,998% (em peso). A pureza refere-se à quantidade de magnésio em comparação com o teor total de metal do magnésio ultra puro. O magnésio ultra puro tem um teor controlado de cada impureza no grupo de ferro, cobalto, níquel e cobre, menor ou igual ou a 0,0002% (em peso), de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso). Por outras palavras, o magnésio ultra puro contém, como impurezas, 0,0002% (em peso) ou menos de ferro, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de ferro; 0,0002% (em peso) ou menos de cobalto, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de cobalto; 0,0002% (em peso) ou menos de níquel, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de níquel; e 0,0002% (em peso) ou menos de cobre, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de cobre. Além disso, um tal magnésio ultra puro pode não compreender impurezas nocivas para o corpo vivo (por exemplo, humano ou animal), tais como Ag, Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Sr, Th, Zn, etc, numa concentração acima de 0,0001% (em peso). A impureza refere-se à quantidade de impureza de metal comparada com o teor total de metal do magnésio ultra puro. De preferência, o magnésio ultra puro tem os níveis de pureza e de impureza acima especificados.

Todos e cada um dos elementos de liga ultra puro presentes na liga têm uma pureza não inferior 99,99% (em peso). A pureza refere-se à quantidade de um elemento de liga comparado com o teor total de metal do elemento de liga ultra puro. Todos e

cada um dos elementos de liga ultra puros tem um conteúdo de cada uma das impurezas do grupo ferro, cobalto, níquel e cobre, e não mais de 0,00025% (em peso), de preferência entre 0,00025% e 0,00002% (em peso).

Por outras palavras, a impureza no elemento de liga ultra puro compreende não mais de 0,00025% (em peso) de ferro, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) de ferro, 0,0002% (em peso) ou menos; cobalto, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,00002% (em peso) de cobalto; não mais do que 0,00025% (em peso) de níquel, de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) e de níquel não superior a 0,00025% (em peso); cobre; de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) de cobre. A impureza refere-se à quantidade de impureza de metal comparada com o teor total de metal do elemento de liga ultra puro em questão. Assim, quando é mencionada a pureza ou impureza, apenas são considerados os metais; constituintes não metálicos tais como oxigénio, hidrogénio, azoto, etc., não são considerados. Além disso, cada elemento de liga ultra puro pode não conter impurezas nocivas para o organismo vivo (por exemplo, humano ou animal), tal como Ag, Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Sr, Th, Zn, etc, numa concentração superior a 0,0005% (em peso). A impureza refere-se à quantidade de impureza de metal comparada com o teor total de metal do elemento de liga ultra puro. De preferência, o magnésio ultra puro tem os níveis de pureza e de impureza acima especificados.

Numa outra forma de realização, o invento proporciona uma endoprótese biodegradável formado a partir de um material de construção compreendendo uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros, em que o ou os elementos de liga ultra puros são escolhido entre o índio, o escândio, o ítrio, o gálio ou os elementos de terras raras (TR). Numa outra forma de realização, o invento proporciona um processo de fabrico do material de construção para uma endoprótese biodegradável, em que o ou os elementos de liga ultra puros são escolhido entre o índio, o escândio, o ítrio, o gálio e elementos de terras raras (TR). Quando estiverem presentes um ou mais elementos de liga ultra puros, dois ou mais podem ser TRs. O número de elementos de liga ultra puros na liga pode ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais.

O escândio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade igual a 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 ou 15% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados, de preferência entre 0,1 e 15%, mais preferencialmente entre 0,1 e 5%. De acordo com vários dados, o escândio tem um limite de solubilidade em magnésio até 28%. A adição de escândio ao magnésio dentro dos limites de superior até 15% proporciona a criação de uma solução sólida de Mg-Sc após homogeneização do lingote. Aumenta a plasticidade e resistência da liga e aumenta ligeiramente a taxa de corrosão na solução de cloreto de sódio (teor em escândio superior a 5%). O escândio é também um bom modificador da estrutura de grãos de lingotes de magnésio. A Adição de escândio às ligas à base de magnésio melhora as características

de fundição, resistência à corrosão e / ou resistências mecânicas.

O ítrio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade igual a 0, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados. De preferência, está presente numa quantidade compreendida entre 0,1 e 5,0% (em peso da liga). O ítrio tem o limite de solubilidade no magnésio de cerca de 2 a 6% à temperatura ambiente. A adição até 4% de ítrio ao magnésio aumenta a sua resistência, sem redução essencial na plasticidade e resistência à corrosão das ligas de Mg-Y. O ítrio também pode influenciar a supressão da proliferação de células musculares macia (prevenção de reestenose), etc., proporcionando assim uma função terapêutica adequada para próteses vasculares, tais como um stent.

O índio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade igual a 0, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados. De preferência, está presente numa quantidade compreendida entre 0,1 e 5,0% (em peso da liga). A investigação, por parte dos inventores, sobre as ligas de magnésio de multicomponentes revelou um benefício adicional do índio ultra puro. Por exemplo, a adição de índio ultra puro a um sistema de liga de Mg-Sc-Y-RE-Zr leva a um refinamento abrupto do grão durante a sua cristalização, devido à criação das fases intermetálicas entre o escândio, o ítrio e o índio. Os produtos semiacabados que contenham índio assim formados após a extrusão, trabalhos

de forja ou extrusão angular em canal igual têm uma característica única para a formabilidade de ligas de magnésio. À temperatura ambiente a liga pode suportar, sem fracturas, deformações até 90% por estiramento (algumas passagens), e até 30% por laminagem (por passagem) sem recozimentos intermédios. Uma tal deformabilidade elevada só era conhecida, até agora, para algumas ligas binárias Mg-Li.

O teste de corrosão (imersão) revelou um benefício adicional do índio quando adicionado a uma liga do sistema Mg-Sc-Y-RE; isto leva a uma redução da taxa de corrosão.

No que diz respeito às aplicações médicas, as presentes ligas podem ser utilizados de forma segura, por exemplo, em implantes tais como stents ou agafos. Os dados sobre a toxicidade e influência comum de compostos químicos de índio em humanos indicam que é seguro. O índio está incluído na lista GRAS (substâncias geralmente consideradas inócuas) do FDA (Agência Federal dos Produtos Alimentares e Farmacêuticos dos EUA).

De acordo com uma forma de realização do invento, o índio pode ser substituído na mesma quantidade (em peso) por gálio, que oferece influência semelhante nas propriedades da liga. Alternativamente, também é possível uma liga de magnésio com índio e gálio.

O gálio ultra puro, como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade igual a 0, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados. De preferência, encontra-se entre 0,1 e 5,0% (em peso da liga). O índio pode ser substituído na mesma quantidade (em peso) por gálio, que oferece influência semelhante nas

propriedades da liga. Alternativamente, a liga de magnésio com uma mistura de índio e gálio está também no âmbito do invento, em cujo caso o índio e o gálio podem estar presentes numa quantidade de 0, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados. De preferência, está compreendida entre 0,1 e 5,0% (em peso da liga).

Um elemento de terra rara de ultra puro (TR), como o único ou um de vários (isto é, dois ou mais) elementos de liga ultra puros pode estar presente numa quantidade igual a 0, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados. De preferência, encontra-se entre 0,1 e 5,0% (em peso da liga). Quando houver mais do que um elemento de terras raras, o total de elementos de terras raras pode estar presente numa quantidade de 0, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0% (em peso da liga) ou num valor compreendido no intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados, de preferência entre 0 e 5,0% (em peso da liga). O elemento de TR é escolhido, de preferência, da série dos lantanídeos (ou seja, lantânio (La), cério (Ce), praseodímio (Pr), neodímio (Nd), promécio (Pm), samário (Sm), európio (Eu), gadolínio (Gd), térbio (Tb), disprósio (Dy), hólmio (Ho), érbio (Er), túlio (Tm), itérbio (Yb) ou Lutécio (Lu)). A influência dos elementos de terras raras em propriedades de ligas de magnésio depende da sua solubilidade em ligas de magnésio e do seu ponto de fusão. A solubilidade dos elementos de TR em magnésio sólido varia entre praticamente zero (La), até 7 por cento (Lu). Os metais do grupo com números nucleares de 64 (Gd) até 71 (Lu) têm temperaturas de fusão e

limites de solubilidade em magnésio mais elevados do que os metais do grupo cério. As ligas até 5% de elementos de TR com magnésio aumenta a força e a resistência à corrosão da liga. Além disso, os metais de terras raras reduzem a micro-porosidade de ligas de magnésio durante a produção de um lingote inicial.

O intervalo de concentração de cada elemento de liga ultra puro foi determinado ao longo da gama de concentrações acima, que inclui, opcionalmente, 0%. Isto mostra que o elemento de liga indicado pode estar ausente do material assim formado. No caso de um material de um único componente, o material de construção proposto conteria apenas magnésio ultra puro.

A liga contida na endoprótese tem uma melhora combinação de resistência, plasticidade e elevada resistência à corrosão em fluidos corporais, alta formabilidade à temperatura ambiente em comparação com as ligas de magnésio existentes. A elevada formabilidade permite a construção de certas formas através de processos habituais de tratamento de metais - extrusão, forjamento, laminagem, estiramento, trabalho de maquinagem, etc.

O material de construção pode conter magnésio ultra puro (Mg) ou uma liga deste com um ou mais elementos de liga ultra puros (Sc, Y In, Ga, RE) nas seguintes combinações:

- Material de componente único: magnésio ultra puro.
- Liga de dois componentes: Mg-Sc, Mg-Y, Mg-In, Mg-Ga, ou Mg-TR.
- Ligas de três componentes: Mg-Sc-Y, Mg-Sc-Na, Mg-Sc-Ga, Mg-Sc-TR, Mg-Y-Na, Mg-Y-Ga, Mg-Y-Re, Mg No Ga, Mg-In-TR, ou Mg-Ga- TR.

- Liga de quatro componentes: Mg-Sc-Y-In, Mg-Sc-Y-Ga, Mg-Sc-Y-Re, Mg-Sc-In-Ga, Mg-Sc-In-TR, Mg-Sc-Ga-TR, Mg-Y-A-Ga, Mg-Y-In-TR, Mg-Y-Ga-TR, ou Mg-In-Ga-TR.
- Liga de cinco componentes: Mg-Sc-Y-In-Ga, Mg-Sc-Y-Ga-Tr, Mg-Sc-Y-Ga-TR, Mg-Sc-In-Ga-TR, ou Mg-Y-In-Ga-TR.
- Liga de seis componentes: Mg-Sc-Y-In-Ga-TR.

De acordo com um aspecto do invento, o corpo de endoprótese biodegradáveis é formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção compreendendo magnésio ultra puro. De acordo com um outro aspecto do invento, o corpo da endoprótese biodegradável é formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de Mg-Sc, Mg-Y, Mg-Sc-In, Mg-Sc-Y, Mg-Sc-Y-In, ou Mg-Sc-Y-In-TR.

Um aumento geral da pureza de magnésio (e dos elementos de liga) resulta numa melhoria de propriedades plásticas, por exemplo alongamento até à ruptura, formabilidade, e nalguma redução das propriedades de resistência (YS, UTS). A resistência e a plasticidade de um metal aumenta acentuadamente quando o tamanho do grão do metal é menor. A relação entre a tensão de escoamento (σ) e o tamanho do grão (d) é definida pela equação de Hall-Petch-Stroh:

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

(em que $\sigma (0)$ e k são constantes).

Outras coisas sendo iguais, a força de um material de metal aumenta em proporção inversa da raiz quadrada do tamanho de grão. Não há forte dependência da plasticidade no tamanho do

grão de metal, mas o que é facto é que ela aumenta com a diminuição do tamanho do grão. Uma proporção crescente depende do mecanismo funcional da deformação plástica.

Os processos habituais (industriais) de processamento de deformação de metais permite o atingimento de um tamanho de grão não inferior a 10-20 micrómetros; isto pode não ser suficiente para um aumento essencial das suas características de resistência e de plasticidade. Sabe-se que os materiais metálicos com a estrutura de grão ultra fino (UFG) mostram maior nível de características mecânicas e têm maior deformabilidade. No entanto, é muitas vezes difícil criar estas estruturas em materiais com baixa plasticidade em condições iniciais (por exemplo, em lingotes).

De acordo com uma forma de realização do invento, a endoprótese biodegradável é formada, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que tem um tamanho de grão inferior 5 micrómetros e compreendendo magnésio ultra puro ou liga de magnésio ultra puro e elementos de liga ultra puros.

Os presentes inventores descobriram que a estrutura UFG com o tamanho de grão de 0,1-3,0 micrómetros pode ser alcançada por um processo de deformação intensiva que compreende a alternância repetida de uma extrusão de passagem integral e um assentamento (dá uma componente elevado de tensão de corte durante uma deformação) num complexo com o tratamento térmico programado para estes materiais não convencionais, como ligas supercondutoras de berílio e nióbio-titânio. Os inventores descobriram que a resistência aumenta em 30% e a plasticidade muitas vezes [35]. Também é possível utilizar uma deformação intensiva, ou seja, a mudança de direcção do fluxo de materiais para a criação de tensão de corte, durante o processamento de

materiais. Então, o processo desenvolvido de deformação intensiva foi aplicado ao magnésio e às suas ligas.

Para uma melhoria adicional na combinação de características mecânicas e de corrosão das ligas presentes, a liga do invento pode ser usada em condições de grão ultra fino (UFG) com um tamanho de grão de 5 micrómetros ou menos. A estrutura UFG é criada em lingotes forjados (extrudidos) previamente por processos de deformação plástica intensiva programada em combinação com tratamento térmicos programados.

O assentamento adicional de qualquer tipo de produto necessário (para utilização prática) pode ser feito de acordo com quaisquer esquemas tecnológicos conhecidos: laminação, extrusão, formação por prensagem, etc.

O magnésio ultra puro (Mg) e cada elemento de liga ultra puro (elemento de liga, isto é, o escândio, ítrio, índio, gálio, ou TR) que foram utilizados para a preparação do material de construção do presente invento têm uma pureza muito maior do a dos elementos comercialmente puros. Os inventores produziram o magnésio ultra puro e os componentes necessários da sua liga contidos no corpo de endoprótese por uma combinação de processos conhecidos para refinar cada metal, ou seja, destilação por vácuo em várias etapas usando um condensador com um gradiente de temperatura tal como descrito por Ivanov et al [36]. O processo de purificação foi descrito na Patente US 5 698 158 [37] e fornece um teor incerto de zinco no magnésio purificada. Consideramos esse elemento como indesejável em aplicações de magnésio e das suas ligas como material de construção de endopróteses médicas biosolúveis. O zinco está incluído, por exemplo, nos primeiros dez metais pesados, cujo teor é limitado em produtos alimentares.

O conteúdo de cada impureza no material de construção da endoprótese biodegradável foi medido pelo processo de espectrometria de massa por laser (EMAL-2) de focagem dupla pelo processo Mattauch-Gerzog [38]. A sensibilidade do dito instrumento de alta precisão é de cerca de $1 \times 10^{-6}\%$ (em peso) para qualquer elemento com um número atómico superior a 3.

A liga para o material de construção de uma endoprótese biodegradável é preparada usando os processos conhecidos para a preparação de lingotes de ligas à base de magnésio, tal como descrito, por exemplo, por Lipnitsky e Morozov [39]. Geralmente, a dita liga é preparada pela fusão directa de magnésio ultra puro com os elementos especificados num forno de indução de alta frequência tendo uma atmosfera de árgon ultra puro e num cadinho de grafite ultra puro. Para a dissolução completa de todos os componentes, a liga fica no cadinho a uma temperatura de 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, ou 830 graus Celsius ou a uma temperatura num intervalo entre quaisquer dois dos valores acima mencionados, de preferência entre 760-780 graus Celsius.

O magnésio ultra puro ou liga de magnésio ultra puro, tal como está aqui definido, é adequado para utilização em qualquer dispositivo médico biodegradável, incluindo um corpo de endoprótese ou endoprótese que esteja em contacto com um fluido corporal de ser vivo e / ou tecido *in situ*. Um exemplo de um corpo de endoprótese inclui um parafuso, cavinha, placa, agrafo, rede tubular, stent, espiral, bobina, fio, marcador e cateter. Estes corpos de endoprótese são bem conhecidos na arte. Quando o corpo da endoprótese é um stent, por exemplo, pode ser um cilindro, que é perfurada com passagens que são fendas de forma ovóide, circular, regular, irregular ou semelhante. Também pode ser composto por uma estrutura de fio

enrolada de forma helicoidal ou em serpentina em que os espaços entre os fios formam as passagens. Um stent pode também ser uma estrutura plana perfurada que é subsequentemente enrolada para formar uma estrutura tubular ou cilíndrica que é tecida, envolvida, perfurada, gravadas ou cortada para formar passagens. Um tal cilindro ou fios podem ser formados a partir do material estrutural aqui definido. Um stent pode também ser combinado com um enxerto de modo a formar um dispositivo médico compósito, frequentemente referido como uma endoprótese. Um stent pode poder ser revestido com uma composição. O corpo de endoprótese pode ser implantável. Uma forma de realização do invento é uma endoprótese corpo formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção ultra puro aqui definido. Deve ser entendido que o corpo de endoprótese aqui definido contém inevitavelmente o material de construção ultra puro.

Os inventores, com base nas referências existentes e na sua própria investigação, escolheram como formas de realização preferidas um corpo de endoprótese formado pelo menos parcialmente a partir do material de construção descrito que tem a combinação óptima de características mecânicas e de corrosão, à temperatura ambiente (entre as ligas à base de magnésio conhecidos).

ALGUMAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

De acordo com uma forma de realização, o invento proporciona um corpo DE endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros, de acordo com o definido na

reivindicação 1. De acordo com uma forma de realização, o invento proporciona um corpo endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que consiste numa liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros de acordo com o definido na reivindicação 1. As limitações descritas ao longo do pedido também se aplicam à forma de realização acima mencionada.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona um corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e que compreende ainda um ou mais elementos de liga ultra puros, em que o dito magnésio ultra puro tem uma pureza não inferior a 99,998% (em peso), e em que o magnésio ultra puro contém uma impureza no grupo ferro, cobalto, níquel e cobre numa quantidade menor ou igual a 0,0002%, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de cada uma das ditas impurezas.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona um corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro, e que compreende ainda um ou mais elementos de liga ultra puros, em que o dito magnésio ultra puro possui uma pureza não inferior a 99,998% (em peso), e em que o magnésio ultra puro contém uma impureza no grupo ferro, cobalto, níquel e cobre numa quantidade menor ou igual a 0,0002%, de preferência entre 0,0002% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,0002% e 0,000002% (em peso) de cada uma das referidas impurezas.

Todos e cada um dos elementos de liga ultra puros que formam as ligas acima mencionados tem uma pureza não inferior a

99,99% (em peso) e contém uma impureza no grupo ferro, cobalto, níquel e cobre numa quantidade não superior a 0,00025% (em peso), de preferência entre 0,00025% e 0% (em peso), mais preferencialmente entre 0,00025% e 0,00002% (em peso) de cada uma das ditas impurezas.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona um corpo de endoprótese médica biodegradável, formada, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro, que compreende ainda um ou mais elementos de liga ultra puros, em que:

- o magnésio ultra puro tem uma pureza maior ou igual a 99,998% (em peso) e contém um nível de impurezas de ferro, cobalto, níquel e cobre, cada um igual ou menor a 0,0002% (em peso) de cada dita impureza;
- o ou os elementos de liga ultra puros têm cada um uma pureza maior ou igual a 99,99% (em peso) e cada um contém impurezas de ferro, cobalto, níquel e cobre num nível que não ultrapassa os 0,00025% (em peso) de cada dita impureza.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros, em que o ou os elementos de liga ultra puros são escolhidos de entre o índio, o escândio, o ítrio, o gálio e um ou mais elementos de terras raras (TR).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo

menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e escândio ultra puro, em que o teor em escândio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 a 15% (em peso).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e ítrio ultra puro, em que o teor em ítrio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e índio ultra puro, em que o teor em índio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e gálio ultra puro, em que o teor em gálio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e gálio ultra puro e índio ultra puro, em que o teor em gálio ultra puro e índio ultra puro combinados na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável formado, pelo

menos parcialmente, a partir de um material de construção que compreende uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de terras raras (TR) ultra puros, em que o teor em elementos de terras raras (TR) ultra puros na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, tal como está descrito acima, em que o material de construção tem um tamanho de grão inferior a 5 micrómetros.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese médica biodegradável formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a designada endoprótese é um stent médico. Outra forma de realização do invento é um stent médico formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que o stent médico designado é uma plataforma para um stent médico com eluição de medicamentos. Outra forma de realização do invento é uma endoprótese médica com eluição de medicamento formada, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é um agrafo médico. Outra forma de realização do invento é um agrafo médico formado, pelo menos

parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é uma cavilha médica. Outra forma de realização do invento é uma cavilha médica formada, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é uma placa médica. Outra forma de realização do invento é uma placa médica formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é uma bobina médica. Outra forma de realização do invento é uma bobina médica formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é um marcador de raios-X médico. Outra forma de realização do invento é um marcador de raios-X médico formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é um cateter médico. Outra forma de realização do invento é um cateter médico formado, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção do invento.

Outra forma de realização do invento é um cateter médico formado a partir de, ou compreendendo o material de construção do invento.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que a endoprótese designada é um parafuso médico, uma rede tubular médica, um fio médico ou uma espiral médica. Outra forma de realização do invento é um parafuso médico, uma rede tubular médica, um fio médico ou uma espiral médica formados, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção do invento.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona a utilização de um material de construção tal como está aqui definido, para o fabrico de um corpo de endoprótese tal como está aqui definido, para o fabrico de um corpo da endoprótese tal como está aqui definido.

De acordo com outra forma de realização, o invento proporciona o corpo de endoprótese biodegradável, em que o material de construção ultra puro designado é, pelo menos, uma parte do corpo endoprótese biocorrosível. Outra forma de realização do invento é um corpo de endoprótese biodegradável formada, pelo menos parcialmente, a partir do material de construção ultra puro do invento.

O corpo da endoprótese descrita é formado, pelo menos, parcialmente, a partir do material de construção; de acordo com uma forma de realização, é formado na sua maioria, essencialmente ou na totalidade a partir do material de construção.

Uma outra forma de realização do invento é uma utilização do material de construção, tal como está aqui definido, para o

fabrico de um corpo de endoprótese, tal como está aqui definido.

Outra forma de realização do invento é um material de construção, tal como está aqui definido, ou seja, compreendendo magnésio ultra puro, ou compreendendo uma liga de magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Com os dados disponíveis, os investigadores distinguiram três graus de magnésio: pouco puro (LP) (~99,9% Mg), comercialmente puro (CP) (~99,95% Mg) e muito puro (HP) (~99,98% Mg). O teor em ferro, de cobre e de níquel está restringido pelos seguintes limites (Tabela 1):

Grau de Mg	Pureza total de Mg (% em peso)	Teor, % em peso			
		Fe	Co	Cu	Ni
Pouco puro (LP)	~99,9	0,028	–	0,001	0,002
Comercialmente puro (CP)	~99,95	0,020	–	0,002	0,002
Muito puro (HP)	~99,98	0,004		0,002	0,0009
Ultra puro (SP; usado no invento)	>99,998	<0,00002	<0,00002	<0,0002	<0,0002

Efectuámos uma purificação de magnésio até à pureza de 99,998% ou mais (apenas as impurezas metálicas são tomadas em consideração) através da dupla (tripla) destilação em vácuo ultra-elevado. Este tratamento de magnésio comercialmente puro resultou na diminuição de concentrações de impurezas adversas para a resistência à corrosão (ferro, níquel e cobre) para um nível igual ou abaixo dos 0,0002% em peso e menos para cada impureza especificada. O teor em cobalto foi reduzido para 0,00002%, em peso.

O teor especificado de ferro, níquel e cobre resultou numa melhoria essencial da resistência à corrosão de magnésio ultra puro (SP) em comparação com o magnésio comercialmente puro e muito puro. As taxas de corrosão medidos das classes designadas de magnésio (teste de imersão, solução aquosa de 0,9% de NaCl, o processo de medição da perda de peso) foram: Mg comercialmente puro - 50 mg/cm²/dia, Mg muito puro - 2 mg/cm²/dia, Mg ultra puro (usado no invento) - inferior a 0,01 mg/cm²/dia.

A purificação adicional de magnésio até um teor em ferro, cobalto, níquel e cobre a a um nível de cerca de 0,00002% (em peso) levou à redução adicional da taxa de corrosão, e o nível obtido (inferior a 0,005 mg/cm²/dia) para esse material é inferior ao necessário para fins práticos. Além disso, quando os níveis de impurezas indesejáveis são de 0,0002% (em peso) e menores, alteram fortemente, não apenas a taxa de corrosão e um grau de homogeneidade da corrosão, mas mesmo a composição do produto de corrosão dos materiais de magnésio explorado é alterado: em vez dos produtos em flocos habituais da dissociação (cloridratos) observou-se uma camada firme à sua superfície. Esta camada é de protecção e, além disso, reduz a taxa de corrosão. A análise por difracção de raios X mostrou a

presença, neste camada, do novo composto, que não tinha sido observada anteriormente em estudos anteriores de corrosão de materiais de magnésio. Este novo composto tem uma estrutura rômica com parâmetros $a = 5,864 \text{ \AA}$, $b = 2.353 \text{ \AA}$, $c = 4,206 \text{ \AA}$. As concentrações preferidas de ferro, cobalto, níquel e cobre para o magnésio e para as suas ligas, podem estar ao nível de cerca de 0,0002 a 0.000002% (em peso), cada. Isto irá garantir uma taxa de corrosão óptima de endopróteses biodegradáveis e a necessária uniformidade do processo de corrosão. Ao mesmo tempo, a uniformidade de corrosão também pode ser um parâmetro importante, uma vez que, mesmo a um baixo nível comum da taxa de corrosão, o sobreataque químico (devido a uma corrosão localizada) de algumas escoras, por exemplo, leva a uma perda de integridade do stent e da possibilidade de proporcionar a função de estrutura.

Para manter um teor baixo de impurezas indesejáveis na liga, compreendendo o magnésio ultra puro aqui descrito, os inventores utilizaram, para o material de liga, os componentes de liga que também eram ultra puros (99,99% em peso ou mais). Prepararam os elementos de liga necessários contendo, em cada um, não mais de 0,00025% de cada uma das impurezas no grupo: ferro, cobalto, níquel e cobre.

Apesar do facto de todos os elementos de liga utilizados pelos inventores serem mais nobres no que diz respeito ao magnésio (em potencial de hidrogénio) e, portanto, ser de esperar que aumentassem a taxa de corrosão da liga assim formado, os inventores descobriram que, ao contrário do esperado, não se verificou um aumento significativo da taxa de corrosão de uma liga tal como está aqui descrito: a taxa de corrosão foi de cerca de $0.020 \text{ mg/cm}^2/\text{dia}$.

A influência dos elementos de liga nas propriedades mecânicas e de corrosão de ligas de magnésio foi bem estudada para sistemas binários, mas, na liga multicomponentes, a sua influência mútua e agregado pode revelar-se complexa e imprevisível. Portanto, a escolha dos elementos da liga básica e as suas interrelações numa liga são o factor de controlo por as suas propriedades futuras.

Os inventores, quando se consideram os elementos de liga, discriminam o grupo dos elementos de terras raras (TR) - elementos com números entre 57 até 71 na tabela periódica - quer do ítrio quer do escândio. Embora o ítrio e o escândio tenham uma estrutura externa de protector electrónico, que é idêntica às dos elementos TR, e uma similaridade com algumas das propriedades químicas dos elementos TR, seria de esperar que diferissem dos elementos TR em composições de ligas, de acordo com a norma ASTM, porque diferem numa influência sobre as propriedades de ligas.

Os elementos de liga básicos para as ligas à base de magnésio usados no corpo de endoprótese do invento, ou seja, o índio, gálio, escândio, ítrio e elementos TR, fornecem ligas com características favoráveis (por exemplo, de plasticidade) e, ainda assim, não mudam essencialmente outras características (por exemplo, resistência à corrosão). As ligas do invento contêm elementos de liga nas quantidades muito inferiores à sua solubilidade em magnésio. Também é desejável não ter em uma composição de liga em que os elementos tenham uma influência negativa num corpo vivo. Este requisito é satisfeito pelo elevado grau de pureza geral das ligas oferecidas.

Exemplo 2

Um lingote de magnésio ultra puro (99,999% de magnésio, teor em ferro, em cobre e em níquel de cerca de 0,00016%, em peso, de cada um: o teor em cobalto era inferior a 0,00001% (em peso) foi extrudido a partir de um diâmetro de 50 mm para um diâmetro de 30 mm à temperatura de 290° C. Em seguida, o produto semiacabado obtido foi submetido a deformação por extrusão angular de canal igual a uma temperatura de 270-240°C, número de ciclos de extrusão - 6, com recozimento intermédio a uma temperatura de 280° C por meio de 2 - 3 ciclos. As amostras foram cortadas a partir do extrudido obtido para o ensaio de tracção à temperatura ambiente e os ensaios de corrosão (em solução aquosa de cloreto de sódio a 0,9%).

Resultados do teste 2

As propriedades mecânicas (após recozimento a uma temperatura de 150° C no prazo de uma hora): YS = 142 MPa, UTS = 165 MPa, alongamento = 28%.

A taxa de corrosão (calculada a partir de uma perda de peso das amostras e, por definição quantitativa do magnésio, que já passara na solução, através dos intervalos de tempo fixos): 0,008 mg/cm²/dia.

Os resultados dos testes mostram que este material do invento tem a melhor das propriedades de corrosão conhecidas, em comparação com as ligas industriais generalizadas de magnésio.

Exemplo 3

Uma liga composta essencialmente por magnésio com uma pureza de 99,998%, com adição (% em peso) de 8% escândio e 2,7%

de ítrio. O teor em ferro, níquel e cobre na liga não ultrapassou os 0,00024% de cada um, e o teor de elementos incidentais e impurezas não excedeu os 0,0002%. A liga foi feita através da fusão directa de magnésio com a liga principal preparada previamente com os elementos especificados num forno de indução de alta frequência tendo uma atmosfera de árgon ultra puro e num cadinho de grafite ultra puro.

Para a dissolução completa dos componentes de liga, a liga foi deixada no cadinho a uma temperatura de 770° C durante 30 minutos e, em seguida, foi vertida para um molde de aço arrefecido com um *daubing* especial através do processo de vazamento por baixo.

O lingote obtido foi extrudido de um diâmetro de 50 mm para um diâmetro de 30 mm, a uma temperatura de 360°C. Em seguida, o produto semiacabado obtido foi submetido a deformação por extrusão angular de canal igual à temperatura de 350-320°C, o número de ciclos de extrusão 8, com recozimento intermédio a uma temperatura de 360° C através de 2-3 ciclos (com um atingimento de uma micro-dureza $H_{\mu m}$ de 90 kg/mm²).

As amostras foram cortadas do extrudido obtido para o ensaio de tracção à temperatura ambiente e os ensaios de corrosão (em solução aquosa de cloreto de sódio a 0,9%).

Resultados do teste 3

As propriedades mecânicas (após recozimento a uma temperatura de 460°C no prazo de uma hora): $YS = 150 \text{ MPa}$, $UTS = 175 \text{ MPa}$, alongamento = 23%.

A taxa de corrosão (calculado como no exemplo 1): 0,022 mg/cm²/dia.

Os resultados dos testes mostram que esta liga tem a melhor combinação de propriedades mecânicas e de corrosão em comparação com as ligas industriais de magnésio generalizadas.

Exemplo 4

Uma liga composta essencialmente por magnésio com uma pureza de 99,998%, com adição (% em peso) de 3% escândio, 2,7% de ítrio e 2% de índio. O teor em ferro, níquel e cobre na liga não ultrapassou os 0,00022% de cada um, e o teor de elementos incidentais e impurezas não excedeu os 0,0002%.

O lingote foi preparado com no exemplo 2.

O lingote obtido foi extrudido de um diâmetro de 50 mm para um diâmetro de 30 mm, a uma temperatura de 370°C. Em seguida, o produto semiacabado obtido foi submetido a deformação por extrusão angular de canal igual à temperatura de 350-330°C, o número de ciclos de extrusão 8, com recozimento intermédio a uma temperatura de 360°C através de 2-3 ciclos (com um atingimento de uma micro-dureza $H_{\mu m}$ de 95 kg/mm²).

As amostras foram cortadas do extrudido obtido para o ensaio de tracção à temperatura ambiente e os ensaios de corrosão.

Resultados do teste 4

As propriedades mecânicas (após recozimento a uma temperatura de 460°C no prazo de uma hora): YS = 165 MPa, UTS = 195 MPa, alongamento = 25%.

A taxa de corrosão (calculado como no exemplo 1): 0,02 mg/cm²/dia.

Os resultados dos testes mostram que esta liga tem a melhor combinação de propriedades mecânicas e de corrosão em comparação com as ligas industriais de magnésio generalizadas.

REFERÊNCIAS

- [1] Bolz, Armin, Popp, Thomas. Implantable, bioresorbable vessel wall support, in particular coronary stent. US Patent 6287332, Pub. date: 09/11/2001
- [2] Peuster M, Fink C, Wohlsein P, Bruegmann M, Gunther A, Kaese V, et al. 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.
- [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.
- [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.
- [5] B. Heublein, G. Hausdorf. Metallic implant which is degradable in vivo. US 2002 0 004 060 A1, January 10, 2002,
- [6] N. Adden, A Borck. Stent having a coating. US 2009 0 076 596, March 19, 2009.
- [7] H. Mueller, J. Loeffler, P. Uggowitzer. Implant with a base body of a biocorrodible iron alloy. Patent Application, Pub. No. US 2009/0198320 A1, Aug. 6, 2009.

- [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.
- [9] Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med* 2003;24:27-37
- [10] H. Zreigat, C.R. Howlett, A. Zannettion, P. Evans, G. Schulze-Tanzil and C. Knabe, J. *Biomed. Mater. Res.* 62 (2002), p. 175.
- [11] ISO-3116. Magnesium and magnesium alloys - wrought magnesium alloys. International Standard Organization; 2007.
- [12] BS EN 1753. Magnesium and magnesium alloys. Magnesium alloy ingots and castings. 1997.
- [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.
- [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 Date of publication: 19.09.2007
- [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.
- [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.
- [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.

- [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.
- [19] Liu CL, Xin YC, Tang GY, Chu PK. Influence of heat treatment on degradation behavior of biodegradable diecast AZ63 magnesium alloy in simulated body fluid. *Mater Sci Eng A* 2007;456: p.p. 350-357.
- [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.
- [21] Witte F, Fischer J, Nellesen J, Crostack H, Kaese V, Pischd A, et al. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials* 2006;27:p.p.1013-1018.
- [22] Endoprosthesis. H. Claus; G. Bodo; H. Mueller; B. Heublein. US 2004 098108, May, 20,2004
- [23] Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M, et al. Drugeluting bioabsorbable magnesium alloys. *J Interv Cardiol* 2004;17(6):391-5.
- [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.
- [25] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:607-17.
- [26] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* (2007), 369(9576):1869-1875.
- [27] R. Waksman. Biodegradable stents: They do their job and

disappear. Journal of Invasive Cardiology 2006; 18(2): 70-74

[28] R. Waksman. Promise and Challenges of Bioabsorbable Stents. Catheterization and Cardiovascular Interventions 70:407-414 (2007)

[29] Biodegradable stents could be the ideal stent. Healthcare Tech Guide, Coronary Stents Portal, Author: Chris Kaiser, Sunday, 08, March, 2009.

[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.

[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.

[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, in: M.O. Pekguleryuz, L.W.F., Mackenzie (Eds.), Magnesium Technology in the Global Age, 45th Annual Conference of Metallurgists of CIM, Montreal, Quebec, Canada 2006, pp. 359-370.

[33] I. Papirov, A. Pikalov, S. Svitsov, V. Shokurov. Magnesium-based alloys. EP 2 000 551, Publication Date: Dec. 12, 2008

[34] A. Meyer-Lindenberg, Andrea et al. Medical implant for the human or animal body. US Patent 2004 0241036 A1, December 2, 2004.

[35] O.V.Chernyi, N.F.Andrievskaya, V.O.Ilicheva, 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.

[36] V.E. Ivanov, I.I. Papirov et al. Pure and high-pure metals. M. Metallurgija, 1965, 152 p.p., (in Russian).

[37] Raymond K.F. Lam. Vacuum distillation apparatus for producing ultra high purity material, US Patent 5 698 158, Publication date: Dec. 16, 1997.

[38] A.I. Boriskin, Y.S.Bruchanov at al. Mass-spectrometers with double focusing and a laser source of ions. Science Devices. 1981, No.24, p.28-30 (in Russian).

[39] A.M. Lipnitsky, I.V. Morozov. Technology of nonferrous castings. L: Mashgiz ,1986 (in Russian). 224pp.

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

Lisboa, 29 de Julho de 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Corpo de endoprótese médica biodegradável, formada pelo menos parcialmente a partir de um material de construção numa liga compreendendo magnésio ultra puro e um ou mais elementos de liga ultra puros, no qual
 - o magnésio ultra puro tem uma pureza maior ou igual a 99,998% (em peso) e contém um nível de impurezas de ferro, cobalto, níquel e cobre, cada um igual ou menor a 0,0002% (em peso) de cada dita impureza;
 - o ou os elementos de liga ultra puros têm cada um uma pureza maior ou igual a 99,99% (em peso) e cada um contém impurezas de ferro, cobalto, níquel e cobre num nível que não ultrapassa os 0,00025% (em peso) de cada dita impureza, em que o ou os elementos de liga ultra puros são escolhido entre o escândio, o ítrio, o índio, o gálio, ou um ou mais elementos de terras raras (TR).
2. Corpo de endoprótese de acordo com a reivindicação 1, no qual o teor em escândio ultra puro na liga estar compreendido entre 0,1 e 15% (em peso).
3. Corpo de endoprótese de acordo com as reivindicações 1 ou 2, no qual o teor em ítrio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).
4. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, no qual o teor em índio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).

5. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, no qual o teor em gálio ultra puro na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).
6. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, no qual o teor em um ou mais elementos de TR ultra puros na liga está compreendido entre 0,1 e 5% (em peso).
7. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, no qual o material de construção tem um tamanho de grão inferior a 5 micrómetros.
8. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é um stent médico.
9. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é um stent médico com eluição de medicamentos.
10. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é um agrafo médico.
11. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é uma cavilha médica.
12. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é uma placa médica.
13. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é uma bobina médica.

14. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é um marcador de raios-X.
15. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é um cateter médico.
16. Corpo de endoprótese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, que é um parafuso médico, uma rede tubular médica, um fio médico ou uma espiral médica.
17. Utilização de um material de construção tal como definido em qualquer das reivindicações 1 a 7 para o fabrico de um corpo de endoprótese de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 16.
18. Material de construção compreendendo magnésio ultra puro, de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais elementos de liga ultra puros de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7.
19. Processo de fabrico de um material de construção para um corpo de endoprótese médica biodegradável, compreendendo a etapa de combinação de magnésio ultra puro de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais elementos de liga ultra puros de acordo com a reivindicação 1 para formar uma liga.
20. Processo de acordo com a reivindicação 19, no qual o ou os elementos de liga ultra puros são combinadas na liga numa quantidade definida em qualquer uma das reivindicações 2 a 6.

RESUMO

Dispositivos médicos biodegradáveis implantáveis formados a partir de material à base de magnésio ultra puro

O presente invento refere-se a um dispositivo médico biodegradável implantável, em particular um corpo de endoprótese formado pelo menos parcialmente a partir de um material de construção compreendendo magnésio deformável ultra puro ou uma sua liga compreendendo ainda um ou mais elementos de liga ultra puros. O material de construção tem uma elevada formabilidade à temperatura ambiente, excelente estabilidade de corrosão *in vivo*, uma combinação óptima de propriedades mecânicas (resistência, plasticidade) adequados idealmente para endopróteses biodegradáveis, em particular stents, como tal, e para várias outras aplicações técnicas.