



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015022632-9 B1**



**(22) Data do Depósito: 11/03/2014**

**(45) Data de Concessão: 07/01/2020**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO DE LIGA DE MAGNÉSIO, IMPLANTE, E MÉTODO DE PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO

**(51) Int.Cl.:** C22C 21/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 14/03/2013 US 61/783,554; 21/02/2014 US 61/942,951; 26/11/2013 US 61/909,100.

**(73) Titular(es):** DEPUY SYNTHES PRODUCTS, INC..

**(72) Inventor(es):** THOMAS IMWINKELRIED; STEFAN BECK; PETER UGGOWITZER; JOERG LOEFFLER.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2014023047 de 11/03/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/159328 de 02/10/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 11/09/2015

**(57) Resumo:** RESUMO Patente de Invenção "LIGA DE MAGNÉSIO COM TAXA DE DEGRADAÇÃO AJUSTÁVEL" A presente invenção refere-se a uma liga e um implante que tem uma estrutura tridimensional à base de tal liga. A liga compreende uma liga de MgZnCa que contém nanoprecipitados que são menos nobres que a liga da matriz de Mg e tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso, de Zn e um teor de cálcio que varia de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, e que tem um ou mais dentre outros elementos, com o restante sendo Mg. Qualquer segunda fase gerada durante o processo de solidificação pode ser completamente dissolvida por um tratamento térmico em solução. nanoprecipitados finamente distribuídos podem, então, ser gerados por uma etapa subsequente de tratamento térmico de envelhecimento. Esses precipitados são usados para "fixar" as fronteiras dos grãos e impedir o engrossamento da estrutura granular durante processamento adicional para obter tamanhos de grão abaixo de 5  $\mu\text{m}$ .

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO DE LIGA DE MAGNÉSIO, IMPLANTE, E MÉTODO DE PRODUÇÃO DA COMPOSIÇÃO".

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade ao pedido provisório U.S. n° 61/783.554, depositado em 14 de março de 2013; ao pedido provisório U.S. n° 61/909.100, depositado em 26 de novembro de 2013; e ao pedido provisório U.S. n° 61/942.951, depositado em 21 de fevereiro de 2014; cujos conteúdos estão aqui incorporados a título de referência, em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Implantes de magnésio eram utilizados clinicamente no tratamento de fraturas ósseas por diversos cirurgiões na década de 1930. Por exemplo, J. Verbrugge (1934) usou implantes de magnésio puro e liga de Mg-8% Al em 21 pacientes. Contudo, após a segunda guerra mundial, o uso de magnésio como material de implante reabsorvível caiu no esquecimento. Nos últimos anos, pesquisadores reavivaram seu interesse em implantes de magnésio reabsorvíveis. Um dos focos principais da pesquisa com magnésio é o desenvolvimento de ligas e revestimentos. Os objetivos principais são controlar a taxa de degradação, evitar a formação de bolhas de gás durante a degradação e evitar possíveis elementos nocivos na formação da liga. Portanto, existe uma necessidade por ligas de magnésio com comportamento de degradação homogêneo, cuja taxa de degradação pode ser controlada e/ou ajustada conforme desejado.

[003] O magnésio puro de grau comercial (3N-Mg) tem propriedades mecânicas ruins em comparação com ligas, como AZ91 ou WE43. As possibilidades de endurecer o magnésio puro são bastante limitadas. O endurecimento pode ser obtido refinando-se a microestrutura dos grãos, utilizando deformação plástica para induzir a recristalli-

zação dinâmica (por exemplo, por extrusão). A microestrutura de grãos finos não só é necessária para obter um melhor nível de resistência, mas também é necessária para evitar anisotropia mecânica (diferença de resistência entre tensão e compressão). Contudo, a microestrutura pode não ser estável.

[004] As modalidades da presente invenção superam um ou mais dos desafios supracitados.

#### BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] A presente revelação fornece várias modalidades exemplificadoras da presente invenção, sendo algumas delas discutidas abaixo.

[006] Em um aspecto, a presente invenção fornece uma composição de liga de MgZnCa e um implante com uma estrutura tridimensional à base de tal composição de liga.

[007] Em uma modalidade, a composição de liga compreende uma matriz de Mg; e, opcionalmente, nanoprecipitados; sendo que a composição tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%, em peso de Ca; um teor de um ou mais outros elementos; e o teor restante de Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres ou mais nobres que a matriz de Mg, ou uma mistura dos mesmos. Em uma outra modalidade, a composição de liga de MgZnCa consiste essencialmente em uma matriz de Mg; e, opcionalmente, nanoprecipitados; sendo que a composição tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5% em peso de Ca; um teor de um ou mais outros elementos; e o teor restante de Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres ou mais nobres que a matriz de Mg, ou uma mistura dos mesmos. Em uma outra modalidade, a composição de liga de MgZnCa consiste em uma matriz de Mg; e, opcional-

mente, nanoprecipitados; sendo que a composição tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%, em peso de Ca; um teor de um ou mais outros elementos; e o teor restante de Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres ou mais nobres que a matriz de Mg, ou uma mistura dos mesmos.

[008] Em algumas dessas modalidades, a composição de liga é substancialmente isenta de elementos microgalvânicos. Em outras dessas modalidades, a composição de liga é monofásica. Em outras dessas modalidades, o total de outros elementos é menor que cerca de 0,1%, em peso, da composição. Em outras dessas modalidades, os um ou mais outros elementos estão localizados em uma fase secundária. Em outras dessas modalidades, os nanoprecipitados são menos nobres que a matriz de Mg e compreendem  $(Mg,Zn)_2Ca$ . Em outras dessas modalidades, os nanoprecipitados são mais nobres que a matriz de Mg e compreendem  $Mg_6Zn_3Ca_2$ . Em algumas dessas modalidades, a liga compreende nanoprecipitados que são menos nobres que a matriz de Mg e nanoprecipitados que são mais nobres que a matriz de Mg.

[009] Em algumas modalidades da liga, de acordo com a presente invenção, a liga tem um tamanho de grão de menos que 10  $\mu m$ ; menos que 5  $\mu m$ ; ou menos que 2  $\mu m$ . Em algumas modalidades das ligas da presente invenção, a liga tem um limite elástico de pelo menos 180 MPa. Em uma modalidade, a liga tem uma resistência máxima à tração de pelo menos 240 MPa. Em uma outra modalidade, a liga tem pelo menos 10% de alongamento na ruptura. Em ainda outra modalidade, a liga tem uma taxa de degradação in vitro de menos que 0,5  $mg/cm^2/dia$ , conforme medido em um fluido corpóreo simulado.

[0010] Em outras modalidades, o implante é um implante ortopédico. Em tais modalidades, o implante ortopédico compreende um ou

mais dos seguintes: um prego, um parafuso, um grampo, uma placa, uma haste, uma tacha, um pino, um pino para travar um prego intermedular (IM), uma âncora, um pino de encaixe, um plugue, um prendedor, uma manga, uma malha, um transconector, uma porca, um corpo conformado, uma gaiola espinhal, um cabo, um cabo K, uma estrutura de tecido, garra, tala, armação, espuma e estrutura de colmeia. Em algumas outras modalidades, o implante tem uma taxa de degradação mais baixa em comparação com implantes com liga de magnésio que contêm impurezas microgalvânicas.

[0011] Em outras modalidades, o implante é um implante não ortopédico. Em tais modalidades, o implante não ortopédico inclui um stent cardiovascular, um stent neurológico e um stent de vertebroplastia.

[0012] Em ainda outra modalidade do implante, cada liga tem uma taxa de degradação in vitro de menos que  $0,5 \text{ mg/cm}^2/\text{dia}$ , conforme medido em um fluido corpóreo simulado.

[0013] Em um aspecto, a presente invenção fornece um método de produção de uma liga de acordo com as modalidades aqui descritas. Em uma modalidade, o método compreende: (a) fundir uma liga que contém (i) magnésio comercialmente puro, com uma pureza de pelo menos 99,96%, em peso; e (ii) de 0,1 a 2,0%, em peso, de zinco, com uma pureza de pelo menos 99,9%, em peso, e (iii) de 0,2 a 0,5%, em peso, de cálcio, com um pureza de pelo menos 99,9%, em peso, sendo a dita fundição preferencialmente realizada em uma atmosfera inerte e em um vaso de reação inerte; (b) realizar tratamento térmico em solução a liga fundida em duas temperaturas diferentes, sendo que a primeira temperatura é inferior a uma temperatura eutética de Mg-Zn e uma segunda temperatura é superior à temperatura eutética do sistema Mg-Zn-Ca ternário para, assim, formar uma liga de MgZnCa que contém de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso, de Zn e 0,2%, em

peso, de Ca a 0,5%, em peso, de Ca (c) realizar tratamento térmico de envelhecimento entre 100 °C e 300 °C; e (d) extrudar a liga em um formato desejado.

[0014] Os limites de impureza para o magnésio são de preferência: Fe < 30 ppm, Cu < 20 ppm, Ni < 5 ppm, Mn < 200 ppm, Si < 200 ppm, ao passo em que a quantidade total dessas impurezas deve, de preferência, ser inferior a 400 ppm.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0015] A **Figura 1** é uma representação gráfica da evolução média de hidrogênio em função do tempo de certas ligas de Mg.

[0016] A **Figura 2** mostra reconstruções de  $\mu$ CT (fatias 2D) de pinos de Mg implantados no fêmur de ratos Sprague-Dawley, 12 semanas após a operação.

[0017] A **Figura 3** mostra a topografia superficial de amostras de implante após imersão em fluido corpóreo simulado (do inglês, SBF).

[0018] A **Figura 4**, que compreende as Figuras 4A-4B, é uma (A) representação gráfica de uma seção isotérmica de um sistema de Mg-Zn-Ca a 300°C e (B) ilustração da constituição de uma liga de MgZn<sub>1</sub>Ca<sub>0,3</sub>, de acordo com a presente revelação.

[0019] A **Figura 5** é uma representação gráfica da evolução média de hidrogênio, durante imersão em fluido corpóreo simulado tamponado com TRIS, em função do tempo de certas ligas de Mg que foram submetidas a certos tratamentos térmicos.

[0020] A **Figura 6**, que compreende as Figuras 6A-6B, é um gráfico de barras que mostra a evolução média de hidrogênio, durante imersão em fluido corpóreo simulado tamponado com TRIS, para certas ligas de Mg que foram submetidas a certos tratamentos térmicos.

[0021] A **Figura 7** é um gráfico de barras que mostra o tamanho do grão para certas ligas de Mg extrudadas que foram submetidas a certos tratamentos térmicos.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0022] Agora, será feita referência em detalhes às várias modalidades da presente revelação. Em uma modalidade, a composição de liga de MgZnCa compreende uma matriz de Mg; e, opcionalmente, nanoprecipitados; sendo que a composição tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%, em peso de Ca; um teor de um ou mais outros elementos; e o teor restante de Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres ou mais nobres que a matriz de Mg, ou uma mistura dos mesmos. Em uma outra modalidade, a composição de liga de MgZnCa consiste essencialmente em uma matriz de Mg; e, opcionalmente, nanoprecipitados; sendo que a composição tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%. em peso de Ca; um teor de um ou mais outros elementos; e o teor restante de Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres ou mais nobres que a matriz de Mg, ou uma mistura dos mesmos. Em uma outra modalidade, a composição de liga de MgZnCa consiste em uma matriz de Mg; e, opcionalmente, nanoprecipitados; sendo que a composição tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%. em peso de Ca; um teor de um ou mais outros elementos; e o teor restante de Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres ou mais nobres que a matriz de Mg, ou uma mistura dos mesmos.

[0023] Os termos "composição", "composição de liga", "liga de MgZnCa" e "liga" são usados de forma intercambiável na presente invenção. Exceto onde especificado e indicado em contrário, as quantidades reveladas na presente invenção são baseadas no peso da composição de liga.

[0024] Como usado aqui, o termo "matriz de Mg" refere-se à por-

ção de Mg do volume da composição de liga na qual as partes constituintes da liga, por exemplo, Zn, Ca e/ou impurezas (também referidos na presente invenção como "outros elementos"), estão dissolvidas. Por exemplo, a matriz de Mg pode compreender Mg puro ou Mg em solução sólida com Zn, Ca e/ou impurezas, ou misturas dos mesmos. A matriz de Mg não inclui fases secundárias, ou seja, componentes não dissolvidos, incluindo precipitados.

[0025] A matriz de Mg é também chamada de o restante de Mg, Mg restante ou a fase de Mg circundante. Por exemplo, para certas modalidades, a composição pode ser descrita como uma liga de MgZnCa que contém nanoprecipitados, com um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn e um teor de cálcio que varia de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, menos que 0,04%, em peso, de um ou mais dos outros elementos, estando os outros elementos opcionalmente localizados em uma fase secundária, e com o restante da liga sendo Mg, sendo que os nanoprecipitados são menos nobres que o Mg restante.

[0026] Em alguns aspectos da presente invenção, a composição pode ser substancialmente isenta de elementos microgalvânicos. Em outras modalidades, a composição pode ser isenta de fases secundárias, incluindo precipitados. Uma composição isenta de fases secundárias pode ser obtida quando todos os componentes da composição são dissolvidos formando, assim, uma composição monofásica.

[0027] Em outros aspectos da invenção, a composição compreende uma pluralidade de nanoprecipitados, sendo que os precipitados são menos nobres que a matriz de Mg. Em algumas dessas modalidades, os nanoprecipitados que são menos nobres que a matriz de Mg compreendem  $(Mg,Zn)_2Ca$ . Em outras modalidades, a composição compreende uma pluralidade de nanoprecipitados que são mais nobres que a matriz de Mg. Em algumas dessas modalidades, os nano-

precipitados que são mais nobres que a matriz de Mg compreendem  $Mg_6Zn_3Ca_2$ . Os nanoprecipitados têm tipicamente menos que 1000 nanômetros e mais tipicamente menos que 500 nanômetros. Em algumas modalidades, os nanoprecipitados variam de cerca de 1000 nanômetros a cerca de 100 nanômetros, de cerca de 500 nanômetros a cerca de 100 nanômetros ou de cerca de 300 nanômetros a cerca de 200 nanômetros.

[0028] No que diz respeito aos implantes da presente invenção, o implante tem uma estrutura tridimensional e compreende uma liga de MgZnCa aqui revelada. Por exemplo, em uma modalidade, o implante tem uma estrutura tridimensional feita de uma liga de MgZnCa, que compreende uma matriz de Mg e uma pluralidade de nanoprecipitados, sendo que a liga tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso, de Zn, um teor de cálcio que varia de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, com menos que 0,10%, em peso, de um ou mais de outros elementos, com o restante sendo Mg e sendo que a pluralidade de nanoprecipitados são menos nobres que a matriz de Mg. Em uma outra modalidade, o implante tem uma estrutura tridimensional e compreende uma composição que consiste essencialmente em uma liga de MgZnCa, que compreende uma matriz de Mg e uma pluralidade de nanoprecipitados, sendo que a liga tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso, de Zn, um teor de cálcio que varia de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, com menos que 0,10%, em peso, de um ou mais de outros elementos, com o restante sendo Mg e sendo que a pluralidade de nanoprecipitados são menos nobres que a matriz de Mg. Em uma outra modalidade, o implante tem uma estrutura tridimensional e compreende uma composição que consiste essencialmente em uma liga de MgZnCa, que compreende a matriz de Mg e uma pluralidade de nanoprecipitados, sendo que a liga tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso,

de Zn, um teor de cálcio que varia de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, com menos que 0,10%, em peso, de um ou mais de outros elementos, com o restante sendo Mg e sendo que a pluralidade de nanoprecipitados são menos nobres que a matriz de Mg. Em tais modalidades, os nanoprecipitados menos nobres compreendem  $(Mg,Zn)_2Ca$ .

[0029] De modo geral, o teor de Zn nas várias modalidades da liga de MgZnCa e um implante à base das várias modalidades da liga de MgZnCa, de acordo com a presente invenção, pode ter qualquer quantidade adequada entre 0,1%, em peso, a 2%, em peso. Em uma modalidade, a liga de MgZnCa tem um teor de Zn que pode ser selecionado independentemente dentre as faixas de 0,1%, em peso, a 2%, em peso; 0,5%, em peso, a 2%, em peso; 0,6%, em peso, a 0,8%, em peso; 1%, em peso, a 2%, em peso; 0,1%, em peso, a 0,5%, em peso; 0,1%, em peso, a 1%, em peso; e qualquer subconjunto das faixas aqui apresentadas.

[0030] De modo geral, o teor de Ca nas várias modalidades da liga de MgZnCa e em um implante baseado nas várias modalidades da liga de MgZnCa, de acordo com a presente invenção, pode ser qualquer quantidade adequada entre 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso. Em uma modalidade, a liga de MgZnCa tem um teor de Ca que pode ser selecionado independentemente dentre as faixas de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso; 0,2%, em peso, a 0,3%, em peso; 0,2%, em peso, a 0,4%, em peso; 0,3%, em peso, a 0,4%, em peso, e 0,4%, em peso, a 0,5%, em peso.

[0031] De modo geral, as composições de liga da presente invenção são à base de um material isento de fases secundárias que, de outro modo, agem como células microgalvânicas catódicas. Frequentemente, a presença de uma única impureza pode reduzir a solubilidade das outras impurezas. Durante o processo de solidificação, as impurezas podem se acumular nos espaços interdendríticos da liga e in-

duzir a formação de fases secundárias. Para obter o nível de pureza necessário da liga de MgZnCa das modalidades aqui descritas, a quantidade aceitável de outros elementos dentro da liga é limitada.

[0032] Por exemplo, a quantidade total de outros elementos dentro da composição de liga é tipicamente menos que 0,10%, em peso, com base no peso da composição, tipicamente menos que 0,06%, em peso, com base no peso da composição, e mais tipicamente menos que 0,04%, em peso, com base no peso da composição. Os outros elementos podem ser dissolvidos na matriz de Mg ou podem estar em uma fase secundária, ou ambos. Tipicamente, a liga compreende menos que 0,04%, em peso, de outros elementos em uma fase secundária.

[0033] Em uma modalidade, a liga de MgZnCa, que tem uma pluralidade de nanoprecipitados que são menos nobres que a matriz de Mg, contém menos que 400 ppm (em peso) no total de outros elementos. Em uma outra modalidade, a liga de MgZnCa, que tem uma pluralidade de nanoprecipitados que são menos nobres que a matriz de Mg, contém menos que 200 ppm no total de outros elementos. Em ainda outra modalidade, a liga de MgZnCa, que tem uma pluralidade de nanoprecipitados que são menos nobres que a matriz de Mg, contém menos que 100 ppm no total de outros elementos. Em ainda uma outra modalidade, a liga de MgZnCa, que tem uma pluralidade de nanoprecipitados que são menos nobres que a matriz de Mg, contém menos que 50 ppm no total de outros elementos.

[0034] Em tais modalidades, os outros elementos podem incluir um ou mais dentre Fe, Cu, Ni, Co, Si, Mn, Al, Zr e P.

[0035] O teor de impurezas é mantido em teores baixos para controlar a taxa de corrosão quando implante à base de tais ligas é colocado no corpo. É necessário controlar a taxa de corrosão para que o implante tenha resistência suficiente ao longo de um período de tempo

para permitir a cura e para não interferir com o processo de cura. Embora os subprodutos da degradação das ligas de magnésio da presente invenção sejam não tóxicos, conforme o metal é corroído o pH próximo do implante aumenta para um pH básico. De modo semelhante, o gás hidrogênio produzido durante o processo de corrosão deve ser eliminado. No caso de implantes endovasculares, essas preocupações são insignificantes, pois o fluxo sanguíneo constante sobre o implante remove o gás hidrogênio e outros subprodutos da degradação.

[0036] Em geral, o teor de terras-raras nas várias modalidades das composições de liga de MgZnCa usadas em um implante, de acordo com a presente invenção, é limitado. Em tais modalidades, os elementos terras-raras incluem Sc, Y, os elementos lantanídeos, com números atômicos na faixa de 57 a 71, e os elementos actinídeos, com números atômicos na faixa de 89 a 103. Em uma modalidade, o teor de terras-raras é menor que 10 ppm. Em uma outra modalidade, o teor de terras-raras é menor que 5 ppm.

[0037] Em algumas modalidades, a liga é substancialmente isenta de elementos microgalvânicos. Para os propósitos deste pedido "elemento microgalvânico" refere-se a uma fase secundária, incluindo um precipitado, com um potencial maior que o da matriz de magnésio (ou seja, que é eletronicamente mais nobre). Para os propósitos deste pedido, "substancialmente isento(a)" refere-se ao número de elementos microgalvânicos que é suficientemente pequeno para não alterar o comportamento global de degradação da liga de uma degradação, de um modo geral, homogênea para uma degradação intermitente e localizada.

[0038] As propriedades mecânicas do magnésio comercialmente puro são aprimoradas pelo endurecimento de solução sólida com zinco de alta pureza, sem afetar a natureza homogênea da liga. Uma microestrutura de grãos finos pode ser obtida por deformação plástica e es-

tabilizada com fases secundárias, incluindo precipitados, que são menos nobres que a matriz de magnésio. Por exemplo, a fase  $(\text{Mg},\text{Zn})_2\text{Ca}$  menos nobre pode ser obtida através de pequenas adições de cálcio de alta pureza e tratamento térmico adequado. Se necessário, a taxa de degradação pode ser acelerada, mantendo, ao mesmo tempo, um perfil de corrosão uniforme, através da modificação da composição e do tratamento térmico de envelhecimento para formar precipitados que são mais nobres que a matriz de magnésio, como precipitados de  $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$  finos.

[0039] São também revelados implantes, como dispositivos médicos implantáveis, feitos das composições aqui reveladas. Os implantes revelados têm propriedades físicas vantajosas, incluindo limite elástico alto, resistência máxima à tração alta e alongamento na ruptura. Em algumas modalidades, a liga tem a resistência máxima à tração de pelo menos 180 MPa. Em algumas modalidades, a liga tem a resistência máxima à tração de pelo menos 200 MPa. Em outras modalidades, a liga tem uma resistência máxima à tração de pelo menos 220 MPa. Em algumas modalidades, a liga tem uma resistência máxima à tração de pelo menos 240 MPa. Em outras modalidades, a liga tem uma resistência máxima à tração de pelo menos 260 MPa, pelo menos 280 MPa, pelo menos 300 MPa, pelo menos 320 MPa, pelo menos 340 MPa, pelo menos 360 MPa ou pelo menos 380 MPa. Em algumas modalidades, a liga tem pelo menos 10 % de alongamento na ruptura. Em outras modalidades, a liga tem valores de alongamento na ruptura de: pelo menos 12%, pelo menos 14%, pelo menos 16%, pelo menos 18%, pelo menos 20% e pelo menos 22%.

[0040] Os implantes de acordo com modalidades exemplificadoras da presente invenção também têm propriedades químicas vantajosas *in vitro* e *in vivo*. Em algumas modalidades, a liga tem uma taxa de degradação *in vitro* de menos que 1,0 mg/cm<sup>2</sup>/dia. Em outras modalida-

des a liga tem uma taxa de degradação *in vitro* de menos que 0,5 mg/cm<sup>2</sup>/dia, conforme medido em um fluido corpóreo simulado. Em outras modalidades, a liga tem uma taxa de degradação *in vitro* de menos que 0,05 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,1 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,15 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,2 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,25 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,3 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,35 mg/cm<sup>2</sup>/dia, menos que 0,4 mg/cm<sup>2</sup>/dia ou menos que 0,45 mg/cm<sup>2</sup>/dia, conforme medido em um fluido corpóreo simulado.

[0041] Dispositivos médicos implantáveis à base das composições aqui descritas podem ser fabricados para uma variedade de aplicações médicas/clínicas, incluindo substituição de uma estrutura biológica ausente, suporte a uma estrutura biológica danificada ou para aprimorar uma estrutura biológica existente. A composição dos implantes e/ou das superfícies dos implantes que entram em contato com o corpo/tecidos corporais podem ser criadas dependendo da aplicação específica que está sendo considerada. Os implantes cirúrgicos podem ser fabricados para aplicações médicas/clínicas na área de ortopedia, neurocirurgia, dentre outras. Exemplos não limitadores de implantes cirúrgicos incluem: implantes neurocirúrgicos, por exemplo, shunts e componentes para hidrocefalia; presilhas de aneurisma intracraniano; substituições de ossos e articulações, por exemplo, próteses de articulação da coxa totais ou parciais e próteses da articulação do joelho totais; dispositivos de osteossíntese e espinhais, por exemplo, parafusos ósseos de metal, placas ósseas de metal, pinos medulares, pinos e fios esqueléticos metálicos e próteses de disco espinhal intervertebral totais; implantes para cirurgia bucomaxilofacial; e sistemas espinhais e pélvicos como o Universal Spine System, Harrington System e sistemas convencionais. Consequentemente, implantes cirúrgicos que podem ser fabricados com base nas composições aqui descritas podem incluir uma ampla gama de produtos que variam em composição,

conforme aqui descrito, complexidade estrutural e aplicações médicas/clínicas. Assim, implantes para uso de acordo com modalidades exemplificadoras da presente invenção podem variar em tamanho, formato e outras características físicas e químicas que dependem do contexto de uso.

[0042] Em algumas modalidades, o implante é um implante ortopédico. Em tais modalidades, o implante ortopédico compreende um ou mais dos seguintes: um prego, um parafuso, um grampo, uma placa, uma haste, uma tacha, um pino, um pino para travar um prego IM, uma âncora, um pino de encaixe, um plugue, um prendedor, uma manga, uma malha, um transconector, uma porca, um corpo conformato, uma gaiola espinhal, um cabo, um cabo K, uma estrutura de tecido, garra, tala, armação, espuma e estrutura de colmeia. Em algumas outras modalidades, o implante tem uma taxa de degradação mais baixa em comparação com implantes com liga de magnésio que contêm elementos microgalvânicos.

[0043] Em outras modalidades, o implante é um implante não ortopédico. Em tais modalidades, o implante não ortopédico inclui um stent cardiovascular, um stent neurológico e um stent de vertebroplastia.

[0044] Testes de degradação *in vitro*, em fluido corpóreo simulado (do inglês, SBF) com tampão Tris, mostram que uma degradação uniforme, com taxa de degradação extremamente baixa, pode ser obtida usando as ligas de MgZnCa da presente revelação (vide, por exemplo, a Figura 3C). Essas ligas, no entanto, teriam propriedades mecânicas ruins em comparação com ligas como WE43, se não fossem tomadas medidas específicas. Foi descoberto que tal limitação pode ser superada através do controle rigoroso do tamanho do grão durante todas as etapas de processamento, incluindo a fundição. O endurecimento da liga pode ser obtido através do refino da microestrutura granular,

usando deformação plástica (extrusão, forjamento, compressão angular de canais idênticos, etc.). Além de atingir um melhor nível de resistência, foi descoberto também que a microestrutura de grãos finos evita anisotropia mecânica (diferença de resistência entre tensão e compressão).

[0045] A presente revelação fornece ainda métodos para produzir diversas modalidades da liga de MgZnCa aqui descrita. Em uma modalidade, o método inclui as etapas de: (a) fundir uma liga que contém (i) magnésio comercialmente puro, com uma pureza de pelo menos 99,96%, em peso; e (ii) de 0,1 a 2,0%, em peso, de zinco, com uma pureza de pelo menos 99,9%, em peso, e (iii) de 0,2 a 0,5%, em peso, de cálcio, com um pureza de pelo menos 99,9%, em peso, sendo a dita fundição preferencialmente realizada em uma atmosfera inerte e em um vaso de reação inerte; (b) realizar tratamento térmico em solução a liga fundida em duas temperaturas diferentes, sendo que a primeira temperatura é inferior a uma temperatura eutética de Mg-Zn e uma segunda temperatura é superior à temperatura eutética do sistema Mg-Zn-Ca ternário para, assim, formar uma liga de MgZnCa que contém de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso, de Zn e 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%, em peso, de Ca (c) realizar tratamento térmico de envelhecimento entre 100 °C e 300 °C; e (d) extrudar a liga em um formato desejado. Em algumas modalidades, a liga de MgZnCa é monofásica. Em algumas modalidades, o método pode incluir ainda a etapa de um segundo tratamento térmico de envelhecimento da liga conformada para melhorar a resistência ou a ductilidade da liga. Em outras modalidades, o método inclui um tratamento térmico com baixas temperaturas da liga conformada, por exemplo, de cerca de 150°C a cerca de 250°C, para ajustar o perfil de degradação da liga. Conforme usado acima, a temperatura eutética de Mg-Zn refere-se a um sistema pseudobinário de Mg-Zn com 0,2 a 0,5%, em peso, de Ca, sendo

que pseudobinário é o corte através do diagrama de fase ternária para um dado teor de cálcio.

[0046] Os limites de impureza para o magnésio são de preferência: Fe < 30 ppm, Cu < 20 ppm, Ni < 5 ppm, Mn < 200 ppm, Si < 200 ppm, ao passo em que a quantidade total dessas impurezas deve, de preferência, ser inferior a 400 ppm. Em certas modalidades, precipitados de  $(\text{Mg},\text{Zn})_2\text{Ca}$  são formados e consistem em uma das poucas fases que são eletronicamente menos nobres que o magnésio puro.

[0047] Em certas modalidades, a primeira temperatura é de na faixa de cerca de 200°C a cerca de 400°C, de cerca de 300°C a cerca de 400°C ou de cerca de 330°C a cerca de 370°C. Tipicamente, a liga fundida é aquecida à primeira temperatura por de cerca de 6 a cerca de 24 horas. A segunda temperatura é tipicamente de na faixa de cerca de 400°C a cerca de 600°C, de cerca de 400°C a cerca de 500°C ou de cerca de 400°C a cerca de 460°C. A segunda temperatura é, de preferência, superior à temperatura do solvus de quaisquer possíveis precipitados, para garantir que todos os elementos da liga estejam em solução sólida. Tipicamente, a liga fundida é aquecida à segunda temperatura por de cerca de 6 a cerca de 16 horas. O tratamento térmico de envelhecimento é tipicamente entre 100°C e 300°C, e, em certas modalidades, entre cerca de 150°C e cerca de 250°C. Tipicamente, o tratamento térmico de envelhecimento é feito por cerca de 0,5 horas a cerca de 6 horas. Tal tratamento de envelhecimento produz nanoprecipitados finos e distribuídos de maneira homogênea, antes do processo de extrusão.

[0048] Cálculos de fase do sistema da liga de MgZnCa demonstraram que existe uma janela composicional para baixos teores de Zn e Ca, em que a dissolução completa dos elementos que formam a liga é possível e não há segunda fase residual, do processo de fundição, após o tratamento térmico em solução (vide, por exemplo, a Figura

4B). Sem ater-se à teoria, acreditava-se que propriedades vantajosas podiam resultar de uma microestrutura de grãos finos estável dentro da liga e que tal microestrutura poderia ser obtida se as fronteiras de grão fossem fixadas pela presença de precipitados finos. Descobriu-se que um tratamento térmico de envelhecimento antes da extrusão resulta na formação de nanoprecipitados que não são visíveis em microscópio óptico, mas que são suficientemente grandes para impedir o engrossamento dos grãos devido à recristalização estática. Esses precipitados não afetam o comportamento de recristalização dinâmica durante o processo de extrusão. O refino de grãos, portanto, continua sendo possível, ao passo em que o engrossamento é impedido ou, pelo menos, retardado. Ademais, como os precipitados são menos nobres que a matriz de magnésio e não têm conectividade tridimensional entre si, os precipitados não afetam negativamente o desempenho de degradação da liga. Sem o desejo de se vincular à teoria, acredita-se que a matriz de magnésio não tenha conectividade tridimensional, porque os precipitados não são formados durante a solidificação, mas, ao invés disso, após a dissolução completa dos elementos e subsequente tratamento térmico. O sistema da liga de MgZnCa, que têm os precipitados finos menos nobres, exibe tamanhos de grãos finos menores que 5 µm após a extrusão do tarugo de fundição, incluindo menor que 2 µm e menor que 1 µm.

[0049] Por exemplo, com a adição de 0,1%, em peso, a 2,0%, em peso, de Zn e 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, de Ca para Mg, tais precipitados finamente dispersos podem ser criados por um tratamento térmico de envelhecimento, após o tratamento térmico inicial da solução. A porcentagem em peso de cálcio e zinco pode ser ajustada para controlar a taxa de degradação da liga. Se a taxa de degradação da liga for lenta demais e precisar ser acelerada, precipitados de  $Mg_6Zn_3Ca_2$  podem ser formados através de uma pequena alteração na

composição da liga. Como exemplo, para uma liga de Mg com 1%, em peso, de Zn e 0,35%, em peso, de Ca, principalmente nanopartículas de  $(\text{Mg},\text{Zn})_2\text{Ca}$  são precipitadas por um tratamento térmico de envelhecimento a 200 °C, ao passo em que para uma liga de Mg com 1,5%, em peso, de Zn e 0,25%, em peso, de Ca, principalmente nanopartículas de  $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$  precipitam à mesma temperatura.

[0050] Em uma modalidade alternativa, a etapa de tratamento térmico de envelhecimento pode ser substituída por um tratamento térmico feito durante a etapa de extrusão, por exemplo, durante o preaquecimento e extrusão. O preaquecimento para extrusão é tipicamente feito na temperatura de extrusão em um forno separado, até que o tarugo tenha atingido temperatura uniforme. O tarugo preaquecido é, então, transferido para uma câmara de extrusão preaquecida e é feita a extrusão. Se precipitados se formam durante essa etapa de preaquecimento, a mesma é considerada como um tratamento de envelhecimento.

[0051] Após a liga ser conformada, um tratamento térmico em baixa temperatura, como uma etapa de recozimento, pode ser realizado. Em algumas modalidades, a etapa de recozimento em baixa temperatura é realizada após a etapa de extrusão.

[0052] Por exemplo, o recozimento em baixa temperatura é um tratamento térmico, tipicamente da liga conformada, a uma temperatura e por um tempo suficientes para afetar a formação de precipitados e, consequentemente, as propriedades de degradação. Em particular, descobriu-se que o recozimento em baixa temperatura pode levar ao crescimento de mais precipitados nobres, como precipitados de  $\text{Mg}_6\text{Zn}_3\text{Ca}_2$ , que aceleram, de modo geral, a degradação da liga. Além disso, um processo de recozimento em baixa temperatura também pode afetar a microestrutura da liga, com um processo de recozimento mais longo que produz grãos de maior tamanho.

[0053] Em algumas modalidades, o recozimento em baixa temperatura é realizado em uma faixa de cerca de 100°C a cerca de 300°C ou de cerca de 150°C a cerca de 250°C. Por exemplo, em algumas modalidades, o recozimento em baixa temperatura é realizado a 200°C. Tipicamente, o recozimento em baixa temperatura é realizado por de cerca de 1 a cerca de 100 horas.

[0054] As ligas de magnésio, nas modalidades exemplificadoras descritas acima, têm propriedades especificamente favoráveis para o processamento e para o propósito ao qual se destinam em comparação com ligas de magnésio tradicionais: a ductilidade das ligas de magnésio é bastante elevada. Para os propósitos da presente revelação, o termo "ductilidade" (ou tenacidade, capacidade de deformação) refere-se à capacidade de um material metálico sofrer deformação permanente sob cargas mecânicas suficientemente altas, antes do seu rompimento. Essa capacidade é de grande importância para diversas peças de construção, pois somente um material dúctil é capaz de dissipar picos locais de esforço mecânico, através de sua deformação permanente, sem rompimento, e com solidificação a frio simultânea. Esse aspecto, especificamente, torna especialmente vantajoso o uso das ligas de magnésio da invenção como material, por exemplo, de implantes biodegradáveis, em particular, implantes biodegradáveis para fixação óssea. Com um dado material, a ductilidade depende da temperatura, da taxa de esforço, do caráter multi-eixo do estado de esforço mecânico em ação e do ambiente. Valores característicos de ductilidade incluem, por exemplo, o alongamento na ruptura e empescoçamento, a resistência ao impacto do corte e a resistência à fratura, conforme descrito em outro local na presente revelação.

#### EXEMPLOS

[0055] Para o propósito de revelação adicional, certas ligas (MgZn5Ca0,25) que contêm alto teor de Zn, chamadas de ZX50, foram

preparadas, juntamente com ligas com menor teor de Zn, conforme aqui descrito, como MgZn1Ca0,3, chamadas de ZX10. As ligas também foram preparadas com diferentes graus de pureza: "Pureza convencional" (CP), "alta pureza" (HP) e "pureza ultra alta destilada a vácuo" (XHP). Pode-se fazer referência com relação a designações do nível de pureza também à norma ASTM B92/B92M-11. Para a amostra específica de CP ZX50 aqui descrita, foi usada uma barra de Mg com pureza de 99,8%, em peso. A pureza das amostras de HP e XHP é mencionada abaixo.

#### PREPARAÇÃO DAS LIGAS DE Mg

[0056] Para a produção de HP ZX50, foram usados Mg (99,98%), Ca (99,0%) e Zn (99,99%) de alta pureza. Para as ligas de XHP, ZX50 e ZX10, foram sintetizados Mg (99,999%), Ca (99,99%) e Zn (99,999%) de alta pureza em um cadiño de grafite, sob uma mistura gasosa de proteção a 750°C. Subsequentemente, o produto fundido foi despejado em um molde de grafite cônicoo (diâmetro médio de 55 mm, altura aproximadamente 150 mm), que foi resfriado com água no fundo para forçar a solidificação direcional, de modo a evitar cavidades de encolhimento. Posteriormente, os tarugos foram homogeneizados ou seja, tratados com solução (ligas ZX50: 350°C/12 h; liga ZX10: 350°C/12 h mais 450°C/ 8 h), seguido de resfriamento com ar pressurizado. As composições químicas de certas amostras foram determinadas por espectrometria de massa por descarga luminescente (mostradas na Tabela 1).

#### PROCEDIMENTO DE EXTRUSÃO

[0057] As ligas homogeneizadas foram usinadas para tarugos com 50 mm de diâmetro e 120 mm de comprimento. Para XHP ZX10, o tarugo foi envelhecido a 250°C por 30 min para criar partículas intermetálicas (precipitados) finas e distribuídas de maneira homogênea, antes do processo de extrusão. Posteriormente, o tarugo foi aquecido a

300°C e foi realizada extrusão indireta a velocidad e ram de 0,15 mm/s para um perfil de haste com um diâmetro de 10 mm, correspondendo a uma taxa de extrusão de 25:1. Foi aplicado resfriamento com ar pressurizado ao lado de saída da prensa de extrusão. Para as ligas ZX50, a extrusão para um diâmetro de 10 mm foi realizada por extrusão direta a 325°C. Descobriu-se que a extrusão indireta resulta em taxas mais altas de recristalização dinâmica.

[0058] Para verificar a influênci de oligoelementos no perfil de degradação, ligas ZX50 foram preparadas usando Mg de alta pureza (HP) e Mg de pureza ultra alta destilado a vácuo (XHP) (vide a WO2013/107644 sobre destilação a vácuo de Mg de alta pureza, aqui incorporada a título de referência). A composição química, incluindo referênci a elementos "nocivos", é fornecida na Tabela 1. O uso de Mg XHP e Zn e Ca ultrapuros na síntese de XHP ZX50 resulta em uma redução no teor de oligoelementos de um fator de cerca de 100.

**TABELA 1. Composição química de ZX50 com pureza convencional (CP), alta pureza (HP) e pureza ultra-alta (XHP).**

Liga	Zn [%], em peso]	Ca [%], em peso]	Mn [ppm]	Si [ppm]	Fe [ppm]	Cu [ppm]	Ni [ppm]	Co [ppm]
CP ZX50	5,24	0,27	1630	440	42	9	8	8
HP ZX50	5,21	0,29	160	430	31	8	7	5
XHP ZX50	5,26	0,31	0,8	2,9	0,5	0,09	0,05	< 0,05

### TESTES DE IMERSÃO

[0059] A degradação das ligas foi medida pelo método de evolução de hidrogênio, conforme descrito em G. Song, A. Atrens, D.H. St John, Magnesium Technology Conference at TMS. New Orleans, LA, EUA, (2001) 255 (aqui incorporado por referênci) e avaliada usando uma configuração de teste aprimorada pelo nosso centro, conforme

descrito em M. Schinhammer, J. Hofstetter, C. Wegmann, F. Moszner, J.F. Löffler, P.J. Uggowitzer, "On the immersion testing of degradable implant materials in simulated body fluid: Active pH regulation using CO<sub>2</sub>" *Adv. Eng. Mater.* 15 (2013) 434-441 (aqui incorporado por referência). O dispositivo exibe uma alta resolução de volume de gás e foi especialmente projetado para materiais de degradação lenta; ele também leva em consideração as flutuações diárias de pressão atmosférica e a dissolução de gás. Os tamanhos das amostras foram usados com áreas superficiais na faixa de 259±1 mm<sup>2</sup> a 626±6,7 mm<sup>2</sup>. Foram testadas três amostras por lote e sua evolução média de hidrogênio foi avaliada em ml/cm<sup>2</sup>. Todos os pontos de dados foram corrigidos pela pressão atmosférica e a dissolução de gás. A concentração iônica do SBF usado para os testes de imersão está descrita em A. C. Hänzi, I. Gerber, M. Schinhammer, J. F. Löffler, P. J. Uggowitzer, "On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys" *Acta Biomater.* 6 (2010) 1824-1833 (aqui incorporado por referência); foi usado CO<sub>2</sub> (99,90%, em volume) ou Tris como tampão. Durante o teste de degradação, o pH foi mantido a 7,45±0,017 com uma temperatura de 36,91±0,30°C por duas semanas. As amostras foram moídas em papel de SiC abrasivo, de granularidade 4000. Imediatamente antes da imersão, elas foram polidas com um pano de polimento de 1 µm, lavadas em banho ultrassônico usando isopropanol e secas com ar quente.

[0060] A Figura 1, que mostra a evolução média de hidrogênio em função do tempo das ligas ZX50, de pureza convencional y (CP), alta pureza (HP) e pureza ultra-alta (XHP), imersas em fluido corpóreo simulado (SBF) tamponando com CO<sub>2</sub>, com pH de 7,45 a 37 °C (observe as escalas diferentes no eixo x; dispersão de dados típica é ilustrada por barras de erro), ilustra a importância do teor de impurezas. As quantidades de hidrogênio aumentam de forma constante no início,

com uma pequena redução na taxa de degradação com o aumento do tempo. A liga XHP ZX50 evolui significativamente menos hidrogênio que as ligas CP e HP dentro do mesmo intervalo de tempo. A melhora significativa (após 2 semanas em mais de uma ordem de magnitude de CP a HP e um fator de aproximadamente 3 de HP para XHP) pode ser atribuída ao teor reduzido de oligoelementos e ao impedimento relacionado de sítios catódicos que causam degradação.

[0061] A substituição de um tampão de CO<sub>2</sub> pelo composto orgânico Tris resulta em uma maior taxa de degradação e é seguida de uma alteração no caráter da morfologia de corrosão. Para ligas em SBF tamponado com CO<sub>2</sub>, observa-se uma degradação bastante homogênea (Figura 3A), enquanto em Tris-SBF observa-se distintamente ataque corrosivo localizado e o ataque local é mais acentuado nas ligas ZX50 de degradação rápida (Figura 3B). Entretanto, tal alteração na morfologia de degradação não ocorre em Mg não incorporado à liga. Ademais, observa-se apenas um ataque localizado muito leve na XHP ZX10 (Figura 3C). Esses achados indicam uma influência importante da composição da liga sobre a susceptibilidade à degradação em ambientes específicos.

[0062] A Figura 3 ilustra a topografia superficial de amostras após imersão em SBF, conforme segue: (a) XHP ZX50 não apresenta ataque corrosivo local após duas semanas de imersão em SBF tamponado com CO<sub>2</sub> e (b) ataque corrosivo evidente em SBF tamponado com Tris após apenas 3 dias; (c) não há indicação visível de ataque corrosivo local para XHP ZX10 após 2 semanas de imersão em SBF tamponado com Tris.

[0063] A Figura 4A ilustra a constituição de ligas de Mg-Zn-Ca a 300°C, *ou seja*, a temperatura usada para extrusão na produção da liga ZX10 (temperatura de formação quente). Conforme usado nas Figuras 4A e B, "HCP" significa empacotamento hexagonal-fechado e

refere-se à estrutura dos cristais da matriz de Mg. Para evitar a formação da fase ternária de  $Mg_6Zn_3Ca_2$ , observa-se que o teor de Zn deve ser menor que aproximadamente 1,0%, em peso, mas para valer-se também de certo grau de endurecimento de solução sólida, 1%, em peso, foi escolhido para a liga ZX10 e o teor de Ca foi avaliado juntamente com o efeito de refino dos grãos das partículas de  $Mg_2Ca$ . Para produzir um tamanho de partícula bastante fino, foi realizado um tratamento com solução, seguido de um procedimento de envelhecimento abaixo ou na temperatura de formação quente (vide o método de extrusão acima). A Figura 4B mostra (a) a amplitude da janela de  $\Delta T_{ST}$  (Zn e Ca estão completamente dissolvidos em Mg e a temperatura solidus ainda não foi atingida) do tratamento com solução, em um teor de Zn de 1%, em peso, e (b) a influência do teor de Ca sobre a amplitude da janela do tratamento com solução. Neste caso, foi escolhido 0,3%, em peso, de Ca. A constituição da liga  $MgZn1Ca0,3$  (ZX10) com baixo teor de zinco é mostrada na Figura 4A. A 300°C, somente a fase de  $Mg_2Ca$  está presente.  $Mg_2Ca$  e  $(Mg,Zn)_2Ca$  são equivalentes;  $Mg_2Ca$  pode conter uma certa quantidade de Zn, sem alterar sua natureza. De acordo com seu efeito de arrasto de Zener, o tamanho de grão resultante permanece em níveis baixos, ou seja aproximadamente 2  $\mu m$  (vide os parâmetros de extrusão acima). As propriedades mecânicas correspondentes da liga ZX10 são as seguintes. Sob tensão: limite elástico (TYS) = 240 MPa, resistência máxima à tração (UTS) = 255 MPa, alongamento ao rompimento = 27%; sob compressão: limite elástico de compressão (CYS) = 205 MPa, resistência máxima à compressão (UCS) = 245 MPa, alongamento ao rompimento = 13%. As condições de tensão e compressão são determinadas pelas normas ASTM ou ISO (por exemplo, compressão DIN 50106 e tensão DIN EN 10002-1). A liga ZX10 apresenta não só alta resistência e boa ductilidade, mas também baixa anisotropia mecânica.

[0064] Conforme mostrado na Figura 2, as boas propriedades mecânicas da liga XHP ZX10 são acompanhadas de excelente comportamento de biocorrosão. A Figura 2 ilustra o desempenho de degradação in vivo da liga XHP ZX10 (Figura 2B) em comparação com a liga CP ZX50 (Figura 2A) após 12 semanas de tempo de implantação. A liga CP ZX50 de corrosão rápida foi completamente degradada e observa-se irritação grave do osso, enquanto a liga XHP ZX10 exibe uma degradação lenta e homogênea desejada. Nesse caso, não foram observadas bolhas de hidrogênio clinicamente e o organismo vivo foi capaz de absorver a pequena quantidade de hidrogênio gerada, um fato que é altamente significativo da perspectiva médica.

#### RECOZIMENTO EM BAIXA TEMPERATURA

[0065] A liga CP ZX10 (que tem as seguintes impurezas, conforme medido por espectroscopia de emissão óptica (OES): Al: 229 ppm; Cu: 11 ppm; Fe: 32 ppm; Mn: 309 ppm; Ni: 10 ppm; Si: 323 ppm; e Zn: 47 ppm) e a liga XHP ZX10 foram preparadas conforme descrito acima para ligas ZX10 (ou seja, MgZn1Ca0,3). Após o procedimento de extrusão, as ligas CP ZX10 e XHP ZX10 foram submetidas a recozimento em baixa temperatura a 200°C por 10 horas (h) e 100 horas (h) e testes de imersão foram realizados, conforme descrito acima, em SBF tamponando com Tris. Conforme mostrado na Figura 5, a taxa de degradação das ligas aumenta conforme o tempo da etapa de recozimento em baixa temperatura aumenta. Por exemplo, ligas submetidas a recozimento em baixa temperatura por 100 h degradam a uma taxa mais rápida que aquelas submetidas a recozimento em baixa temperatura por 10 h. Além disso, ligas que são submetidas a recozimento em baixa temperatura exibem uma maior taxa de degradação em comparação com ligas que não são submetidas à etapa de recozimento em baixa temperatura (comparar "na condição após a extrusão" com 10 h e 100 h). Adicionalmente, a Figura 5 mostra que ligas CP degradam a

uma taxa mais rápida se comparadas com ligas XHP, como resultado da etapa de recozimento em baixa temperatura. Os resultados do recozimento em baixa temperatura são exemplificados adicionalmente nas Figuras 6A e 6B, que mostram que ligas submetidas a um recozimento em baixa temperatura de 100 h se degradam mais rápido que ligas submetidas a um recozimento em baixa temperatura de 10 h, após duas semanas em SBF tamponado com Tris, e ambas as ligas se degradam mais rápido que ligas não submetidas a recozimento em baixa temperatura (na condição após a extrusão  $< 10 \text{ h} < 100 \text{ h}$ ).

[0066] Conforme mostrado na Figura 7, o recozimento em baixa temperatura aumenta o tamanho de grão das ligas CP ZX10 e XHP ZX10. Por exemplo, as ligas CP ZX10 na condição após a extrusão exibem um tamanho de grão de cerca de 2  $\mu\text{m}$  (dados não mostrados), um tamanho de grão de cerca de 3,0  $\mu\text{m}$  após recozimento em baixa temperatura por 10 h e um tamanho de grão de cerca de 3,4  $\mu\text{m}$  após recozimento em baixa temperatura por 100 h. De modo semelhante, as ligas XHP ZX10 na condição após a extrusão exibem um tamanho de grão de cerca de 2  $\mu\text{m}$  (dados não mostrados), um tamanho de grão de cerca de 4,3  $\mu\text{m}$  após recozimento em baixa temperatura por 10 h e um tamanho de grão de cerca de 4,5  $\mu\text{m}$  após recozimento em baixa temperatura por 100 h. Portanto, em termos de tamanho de grão, na condição após a extrusão  $< 10 \text{ h} < 100 \text{ h}$ . Além disso, após o recozimento em baixa temperatura, o tamanho de grão das ligas XHP ZX10 é maior que o tamanho de grão das ligas CP ZX10. As barras de erro representam o desvio padrão nas Figuras 5, 6 e 7.

[0067] Será apreciado por aqueles versados na técnica que mudanças poderiam ser feitas às modalidades exemplificadoras mostradas e descritas acima sem sair do amplo conceito inventivo das mesmas. É compreendido, portanto, que esta invenção não é limitada às modalidades exemplificadoras mostradas e descritas, mas intenciona

cobrir modificações dentro do espírito e do escopo da presente invenção conforme definidos pelas reivindicações. Por exemplo, características específicas das modalidades exemplificadoras podem ou não ser parte da invenção reivindicada e características das modalidades reveladas podem ser combinadas. A menos que especificamente descrito aqui, os termos "um", "uma", "o" e "a" não se limitam a um elemento, mas, ao invés disso, devem ser lidos com o significado de "pelo menos um".

[0068] Deve ser compreendido que pelo menos algumas das descrições da invenção foram simplificadas para focar em elementos que são relevantes para um entendimento claro da invenção, ao mesmo tempo em que, para fins de clareza, outros elementos foram eliminados, elementos esses que os versados na técnica entenderão que podem também compreender uma porção da invenção. Entretanto, devido ao fato de tais elementos serem bem conhecidos na técnica e devido ao fato de os mesmos não necessariamente facilitarem uma melhor compreensão da invenção, uma descrição de tais elementos não é fornecida aqui.

[0069] Adicionalmente, até o ponto em que o método não depende da ordem em particular de etapas apresentada aqui, a ordem em particular das etapas não deve ser considerada uma limitação das reivindicações. As reivindicações direcionadas para o método da presente invenção não devem ser limitadas ao desempenho das etapas das mesmas na ordem escrita e um versado na técnica pode imediatamente compreender que as etapas podem ser variadas e ainda permanecerem no espírito e escopo da presente invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Liga MgZnCa , caracterizada pelo fato de que contém: nanoprecipitados e que tem um teor de Zn que varia de 0,1%, em peso, de Zn a 2,0%, em peso, de Zn; um teor de Ca que varia de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%, em peso, de Ca; menos que 0,1%, em peso, de um ou mais outros elementos; e com o restante da liga sendo Mg; sendo que os nanoprecipitados são menos nobres que o Mg restante.
2. Liga MgZnCa, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que uma porção dos um ou mais outros elementos estão localizados em uma fase secundária.
3. Liga MgZnCa, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que os um ou mais outros elementos localizados em uma fase secundária representam menos que 0,04%, em peso, da composição.
4. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a composição de liga contém menos que 400 ppm no total de outros elementos.
5. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que os outros elementos compreendem um ou mais dentre Fe, Cu, Ni, Co, Si, Mn, Al, Zr e P.
6. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a liga é substancialmente isenta de elementos microgalvânicos.
7. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que os precipitados compreendem  $(Mg,Zn)_2Ca$ .
8. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende ainda precipitados que são mais nobres que o Mg restante em que os precipitados compreendem  $Mg_6Zn_3Ca_2$ .

9. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a liga tem um tamanho de grão de menos que 5  $\mu m$ .

10. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a liga tem um limite elástico de pelo menos 180 MPa.

11. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a liga tem uma resistência máxima à tração de pelo menos 240 MPa.

12. Liga MgZnCa, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a liga tem pelo menos 10% de alongamento na ruptura.

13. Implante, caracterizado pelo fato de que compreende a liga como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

14. Implante, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o implante tem uma taxa de degradação *in vitro* de menos que 0,5 mg/cm<sup>2</sup> por dia, conforme medido em um fluido corpóreo simulado.

15. Implante, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que o implante é um implante ortopédico.

16. Implante, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o implante ortopédico compreende um ou mais dos seguintes: um prego, um parafuso, um grampo, uma placa, uma haste, uma tacha, um pino, um pino para travar e um prego IM, uma âncora, um pino de encaixe, um plugue, um prendedor, uma manga, uma malha, um transconector, uma porca, um corpo conformado, uma gaiola espinhal, um cabo, um cabo K, uma estrutura

de tecido, uma garra, uma tala, uma armação, uma espuma, e uma estrutura de colmeia.

17. Implante, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que o implante é um implante não ortopédico.

18. Implante, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o implante não ortopédico compreende um stent cardiovascular, um stent neurológico, e um stent de vertebroplastia.

19. Implante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, caracterizado pelo fato de que o implante tem uma taxa de degradação mais baixa em comparação com implantes feitos de liga de magnésio que contêm elementos microgalvânicos.

20. Método de produção de uma liga como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) fundir uma mistura que contém (i) magnésio com uma pureza de pelo menos 99,96%, em peso, (ii) de 0,1%, em peso, a 2,0%, em peso, de zinco, com uma pureza de pelo menos 99,9%, em peso; e (iii) de 0,2%, em peso, a 0,5%, em peso, de cálcio, com uma pureza de pelo menos 99,9%, em peso, para formar uma liga fundida;

(b) realizar tratamento térmico em solução da liga fundida em duas temperaturas diferentes, em que a primeira temperatura é inferior a uma temperatura eutética de Mg-Zn e uma segunda temperatura é superior a uma temperatura eutética do sistema Mg-Zn-Ca ternário para, assim, formar uma liga de MgZnCa que contém de 0,1%, em peso, de Zn a 2%, em peso, de Zn e um teor de cálcio na faixa de 0,2%, em peso, de Ca a 0,5%, em peso, de Ca e tendo menos que 0,1%, em peso, de um ou mais outros elementos, com o restante sendo Mg,

(c) realizar tratamento térmico de envelhecimento entre 100 °C e 300 °C para criar nanoprecipitados dispersos; e

(d) extrudar a liga em um formato desejado para formar uma liga conformada.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a primeira temperatura é de 330°C a 370°C.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que a segunda temperatura é de 400°C a 460°C.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado pelo fato de que pelo menos alguns dos um ou mais outros elementos estão localizados em uma fase secundária.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que os um ou mais outros elementos localizados em uma fase secundária representam menos que 0,04%, em peso, da composição.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, caracterizado pelo fato de que a composição de liga contém menos que 400 ppm no total de outros elementos.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 25, caracterizado pelo fato de que os outros elementos compreendem um ou mais dentre Fe, Cu, Ni, Co, Si, Mn, Al, Zr, e P.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa de realizar um segundo tratamento térmico de envelhecimento da liga conformada para melhorar sua resistência ou ductilidade.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 27, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa de recozimento em baixa temperatura da liga conformada a 150°C a 250°C.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o recozimento em baixa temperatura é realizado a 200°C.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que o recozimento em baixa temperatura é realizado por 1 hora a 100 horas.

FIG. 1

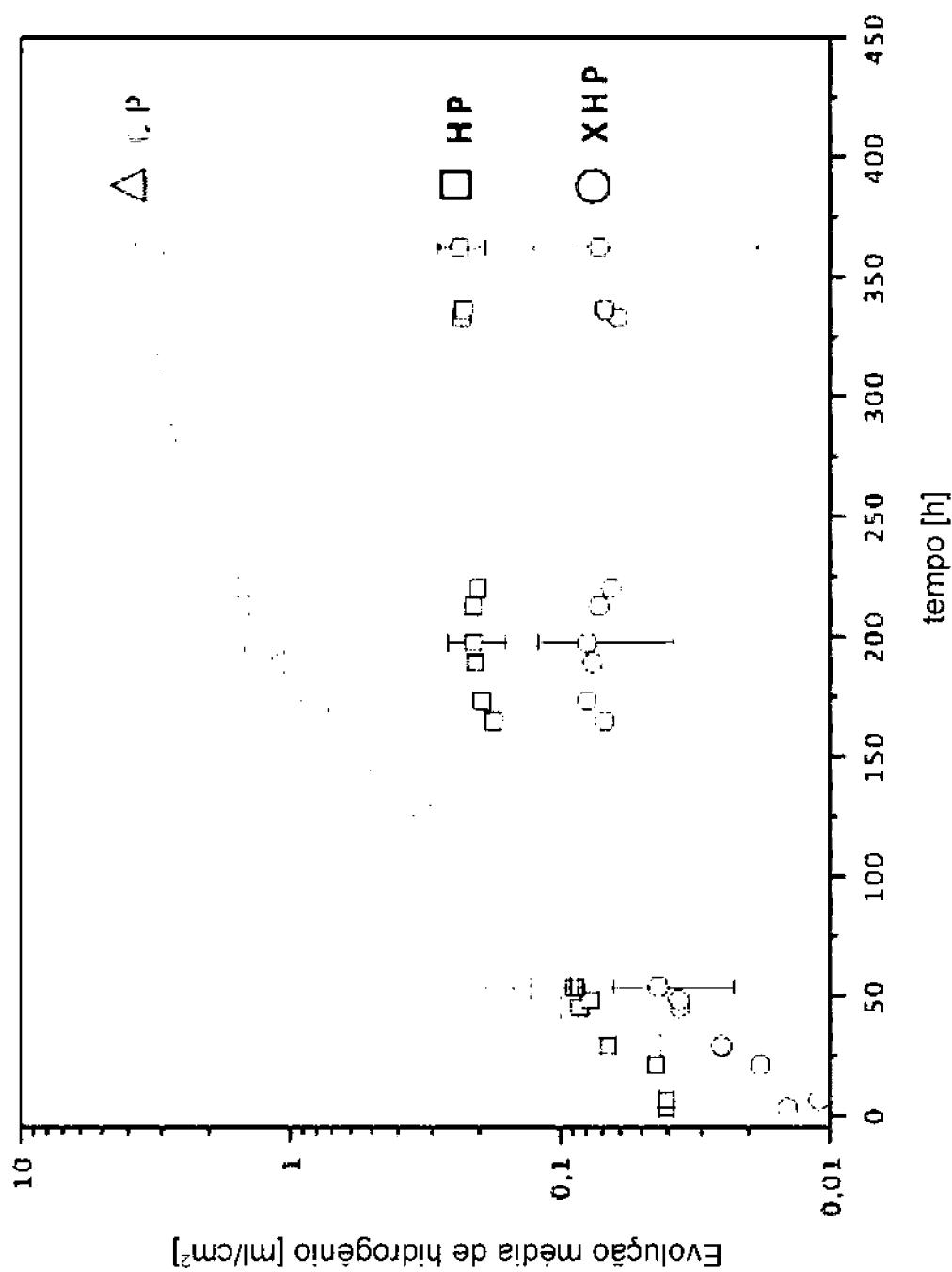
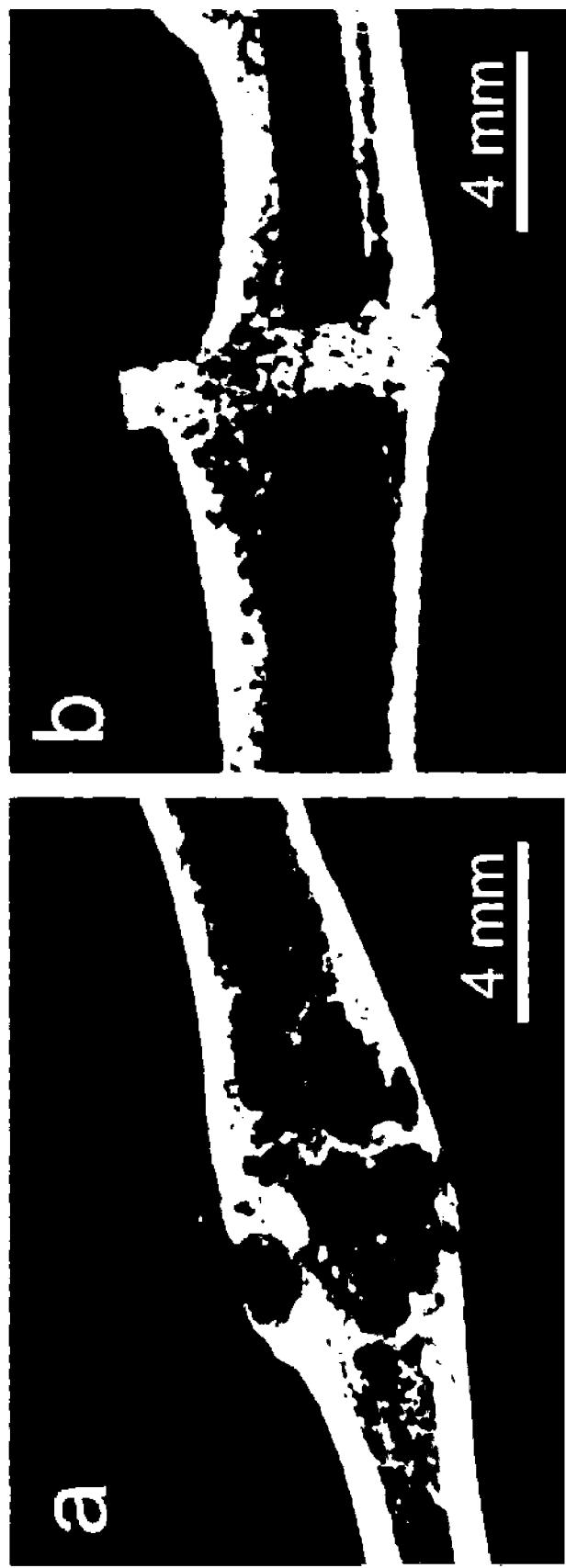


FIG. 2



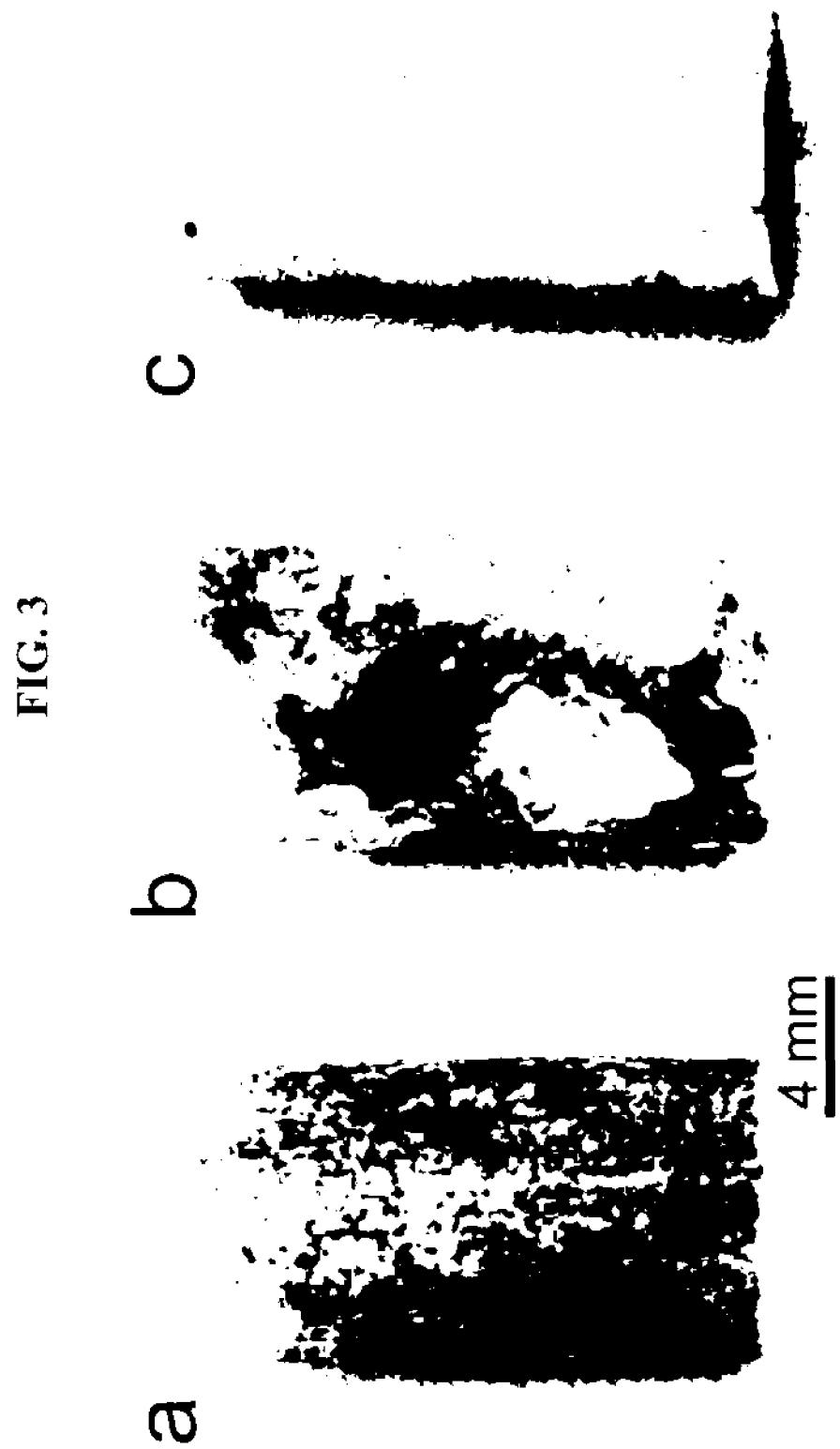


FIG. 4A

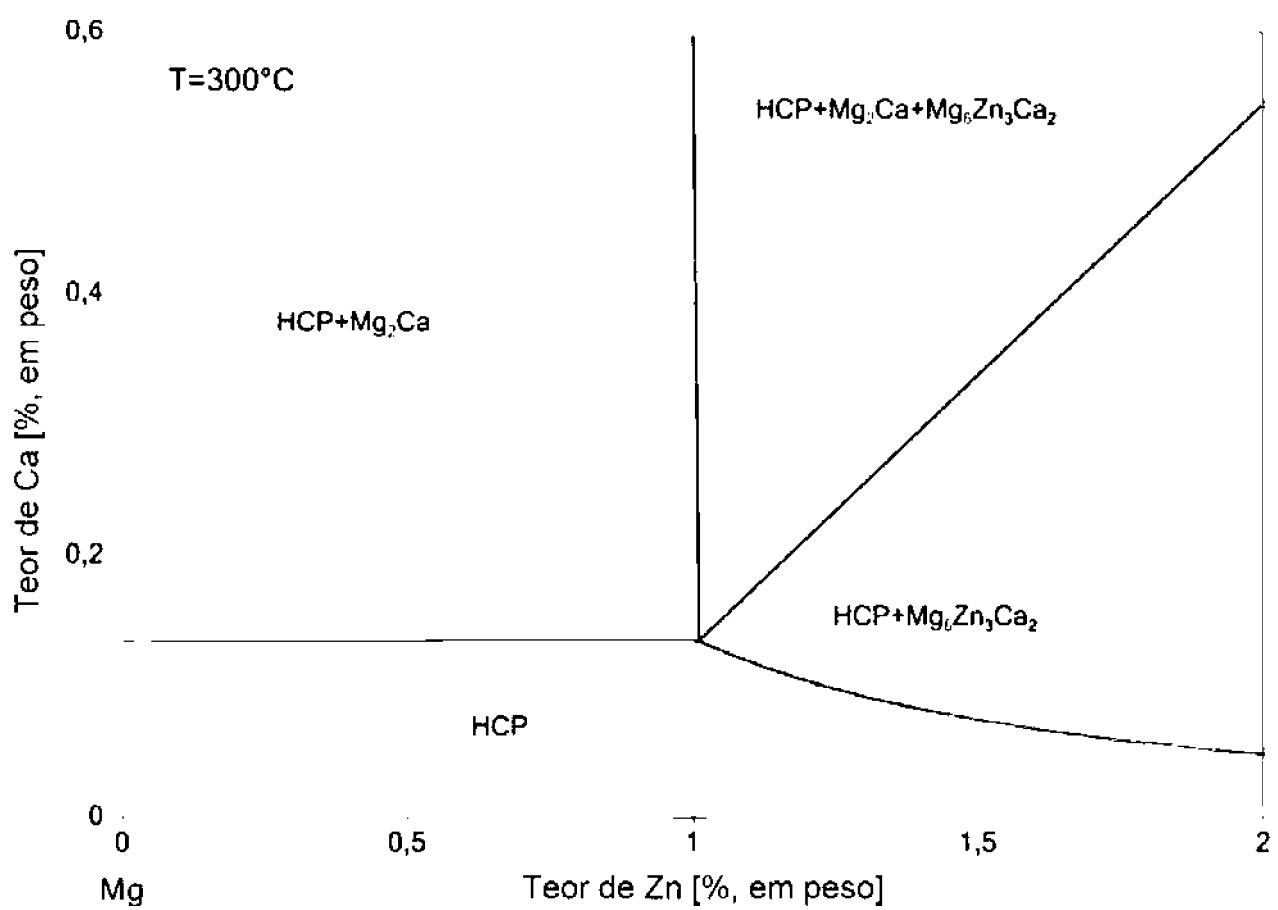


FIG. 4B

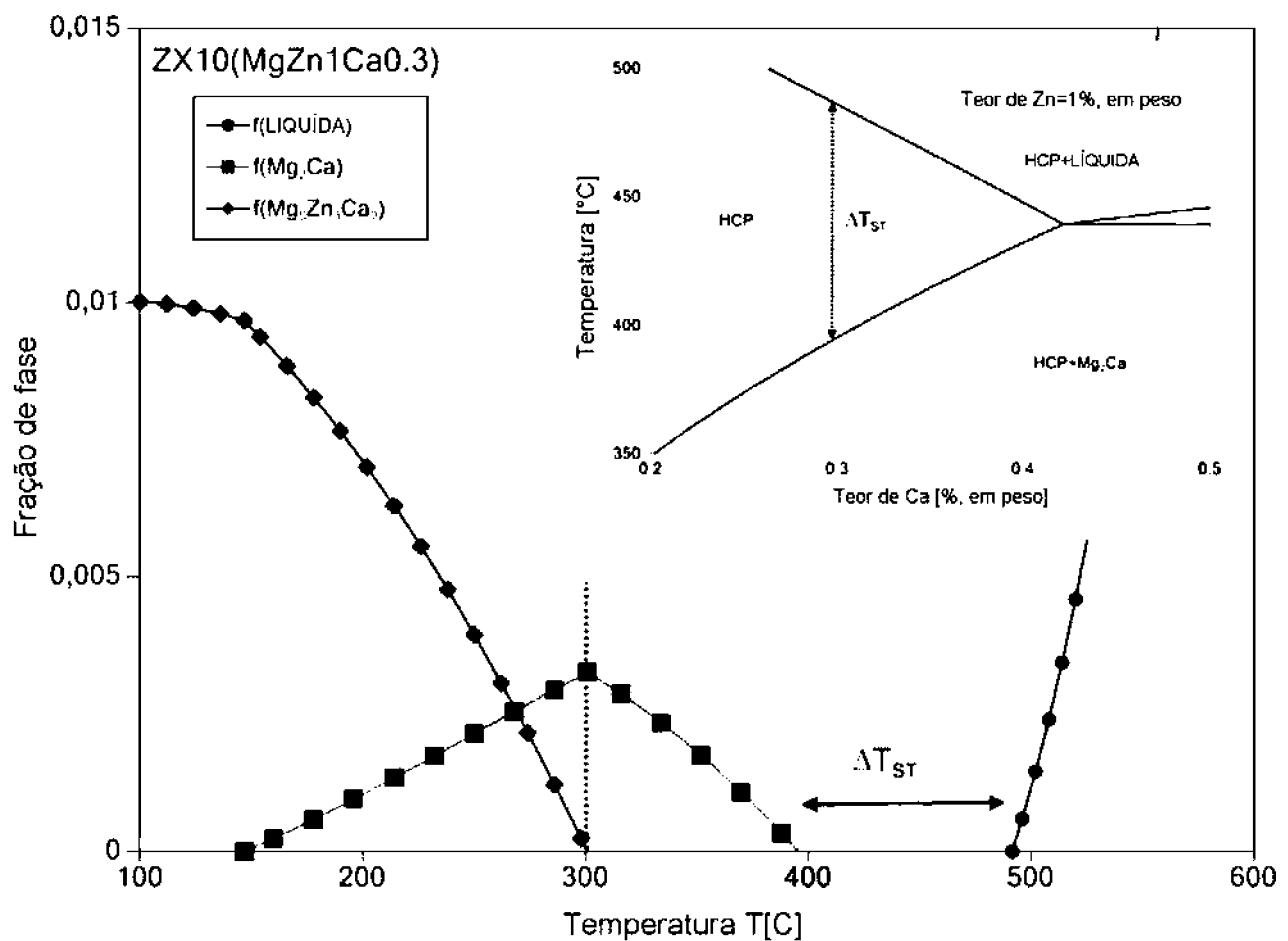


FIG. 5

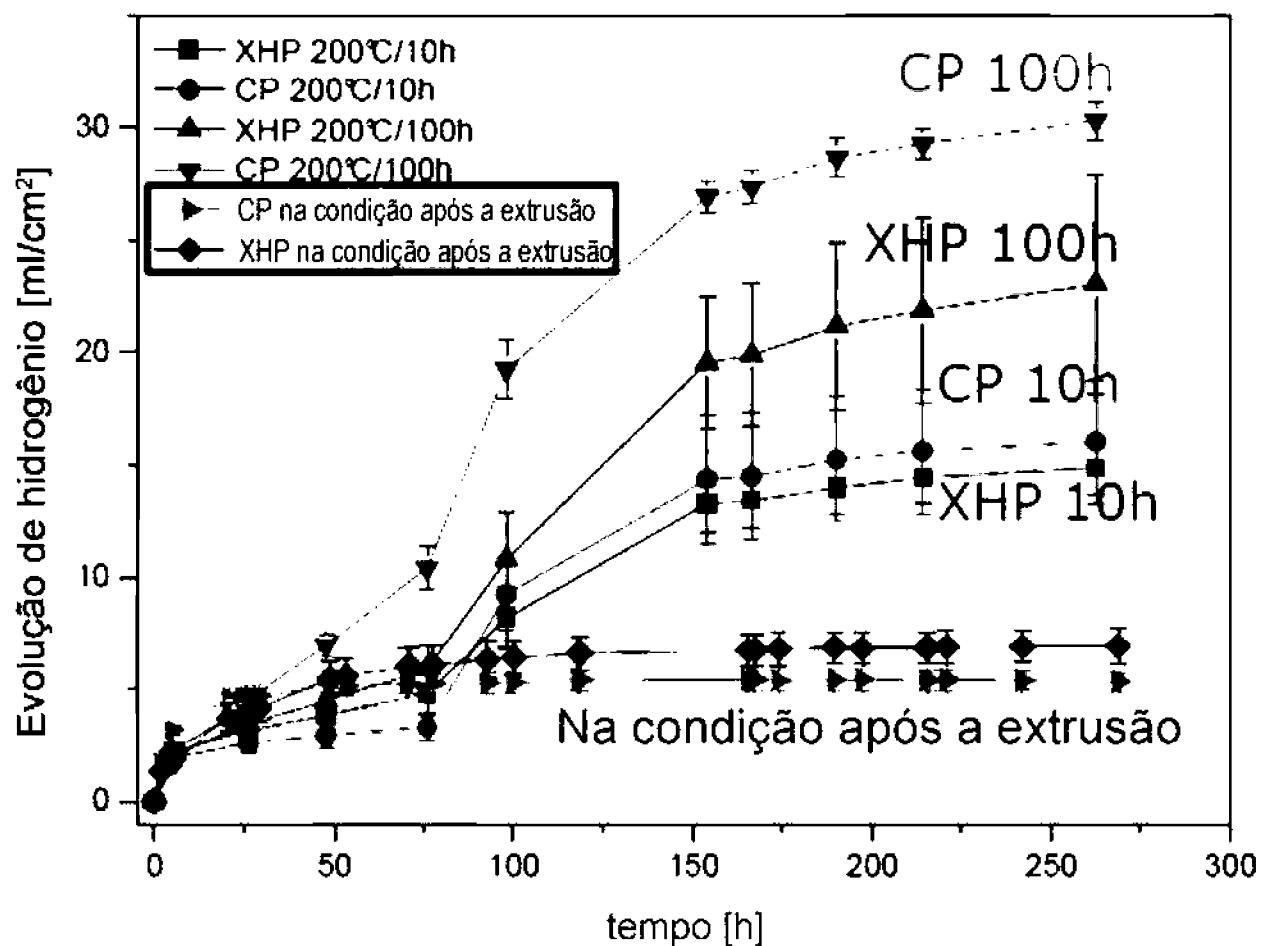


FIG. 6

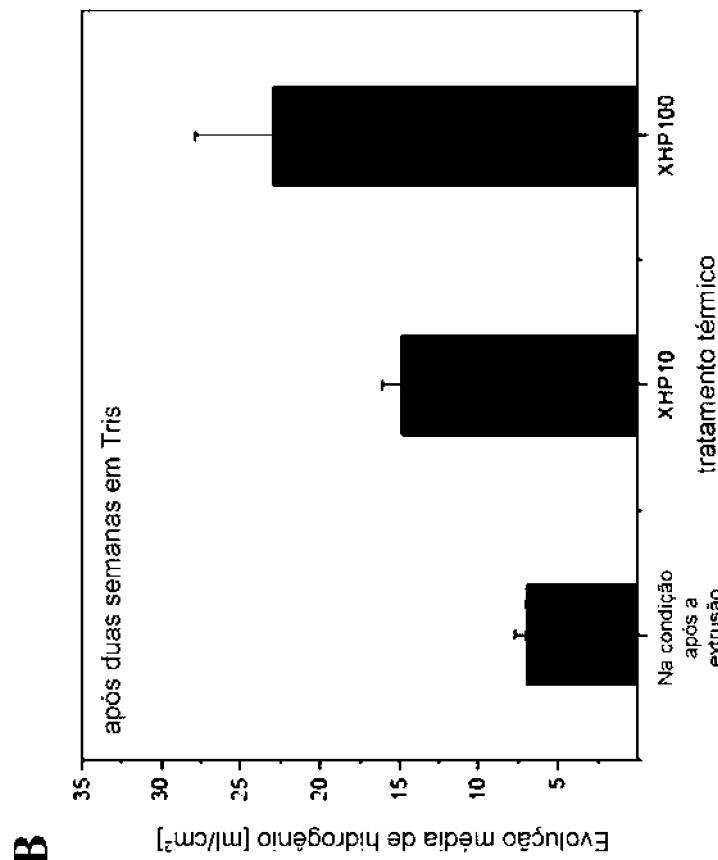
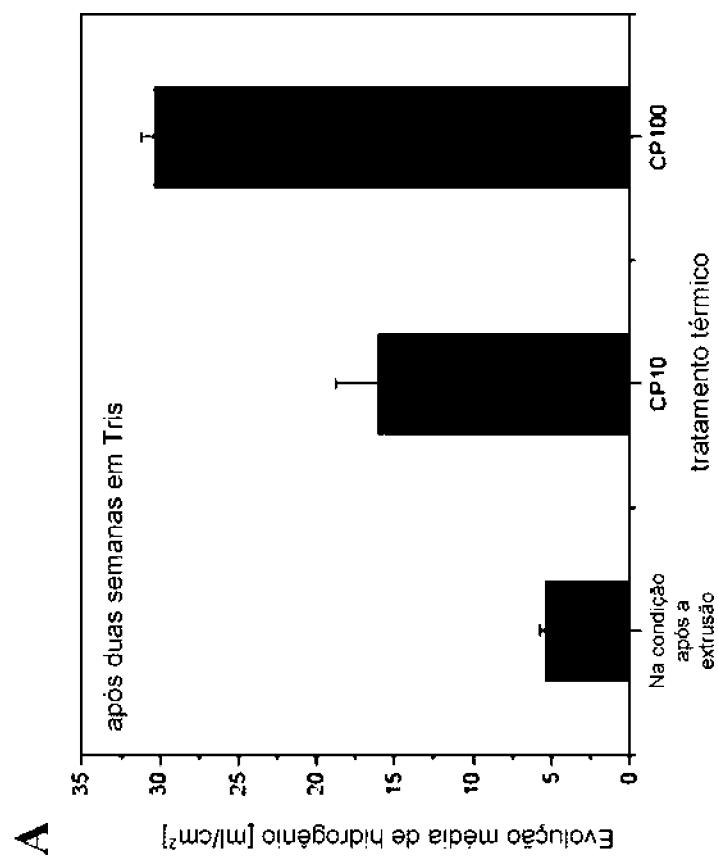


FIG. 7

