

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. August 2016 (04.08.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2016/120338 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/04 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)  
A61L 27/58 (2006.01) C22C 18/00 (2006.01)  
A61L 31/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2016/051720

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Januar 2016 (27.01.2016)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2015 101 264.2  
28. Januar 2015 (28.01.2015) DE

(71) Anmelder: LIMEDION GMBH [DE/DE]; Am Schäferstock 2-4, 68163 Mannheim (DE).

(72) Erfinder: KOVACS, Adalbert; Hauptstrasse 27, 68526 Ladenburg (DE). SCHIESTEL, Stefanie; Humboldtstrasse 19, 64653 Lorsch (DE).

(74) Anwalt: BEYER, Carsten; BEYER.PRO Patent, Kaiserring 48, 68161 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: BIODEGRADABLE ALLOY, PRODUCTION AND USE THEREOF, IN PARTICULAR FOR PRODUCING STENTS AND OTHER IMPLANTS

(54) Bezeichnung : BIODEGRADIERBARE LEGIERUNG SOWIE DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG, INSBESONDERE ZUR HERSTELLUNG VON STENTS UND ANDEREN IMPLANTATEN

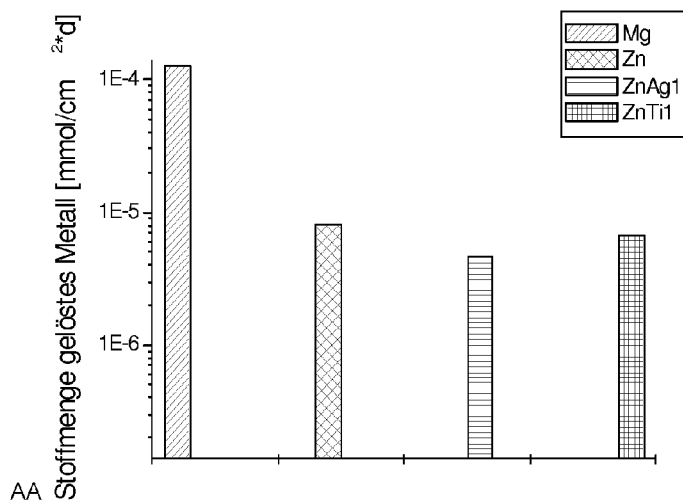


Fig. 6

AA... Amount of dissolved metal [mmol/cm²\*d]

(57) Abstract: The invention relates to a biodegradable alloy, to the production and use thereof, in particular for producing stents and other implants. The invention also relates to implants, preferably stents or bone implants, which comprise the claimed biodegradable alloy. According to the invention, a biodegradable alloy having a high zinc content is provided, said claimed alloy having, in addition to zinc, at least one other metal. The dissolution kinetics of the claimed alloy in vivo is clearly below those of known magnesium alloys, resulting in an extended period of time before the implant dissolves. On the other hand, implants, in particular stents, which comprise the claimed zinc alloy, can display mechanical properties which are clearly higher compared to implants made from pure zinc.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine biodegradierbare Legierung sowie deren Herstellung und Verwendung, insbesondere zur Herstellung von Stents und anderen Implantaten. Des Weiteren betrifft die Erfindung Implantate, vorzugsweise Stents oder Knochenimplantate, welche die

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2016/120338 A2



---

erfindungsgemäße biodegradierbare Legierung aufweisen. Im Rahmen der Erfindung wird eine biodegradierbare Legierung mit einem hohen Zinkanteil vorgeschlagen, wobei die erfindungsgemäße Legierung neben Zink zumindest ein sonstiges Metall aufweist. Die Auflösungskinetik der erfindungsgemäßen Legierung in vivo liegt deutlich unter derjenigen bekannter Magnesium-Legierungen, so ist eine verlängerte Zeitspanne bis zur Auflösung des Implantats erreichbar. Auf der anderen Seite können Implantate, insbesondere Stents, welche die erfindungsgemäße Zinklegierung aufweisen, im Vergleich zu Implantaten aus reinem Zink teils erheblich verbesserte mechanische Eigenschaften zeigen.

## **T i t e l**

# **BIODEGRADIERBARE LEGIERUNG SOWIE DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG, INSBESONDERE ZUR HERSTELLUNG VON STENTS UND ANDEREN IMPLANTATEN**

## **B e s c h r e i b u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine biodegradierbare Legierung sowie deren Herstellung und Verwendung, insbesondere zur Herstellung von Stents und anderen Implantaten. Des Weiteren betrifft die Erfindung Implantate, vorzugsweise Stents oder Knochenimplantate, welche die erfindungsgemäße biodegradierbare Legierung aufweisen.

Metallische Stents aus CoCr, Edelstahl oder Nitinol (eine Nickel-Titan-Legierung mit Formgedächtnis) werden seit über drei Jahrzehnten zur Behandlung von verengten Blutgefäßen (Stenosen) eingesetzt. Aufgrund ihrer hohen Korrosionsbeständigkeit verbleiben diese Implantate in der Regel ein Leben lang im Körper. Die stützende Wirkung der Endoprothesen ist aber aufgrund des Heilungsprozesses nach einer bestimmten Zeit (1-2 Jahre) nicht mehr notwendig, wodurch sich der Einsatz von biodegradierbaren (bioresorbierbaren) Implantaten anbietet, welche die Nachteile eines lebenslangen Implantats dadurch umgehen, dass sie sich nach der Erfüllung ihrer Funktion im Körper auflösen.

Stand der Technik bei bioresorbierbaren Stents sind u.a. Stents aus polymeren Werkstoffen, insbesondere aus Poly-Milchsäure (PLA), und insbesondere aus Poly-L-Milchsäure (PLLA). Derartige Stents sind bspw. aus WO 2009/155206 A2 und US 2013/0338762 A1 bekannt. Polymere Werkstoffe und insbesondere Polymilchsäure können jedoch u.a. Nachteile bei der mechanischen Stabilität des Stents zeigen.

Ebenfalls bekannt sind bioresorbierbare Stents aus Legierungen auf Magnesiumbasis, so bspw. aus EP 1 886 651 A1. Ebenfalls bekannt sind Stents, welche aus der Magnesiumlegierung WE43 gefertigt sind. Diese Legierung ist u.a. in WO 2010/038016 A1 beschrieben. Legierungen auf Mg-Basis können sich jedoch unter Umständen aufgrund einer zu raschen Auflösungsgeschwindigkeit (bspw. bereits

nach 6 Monaten) des Stents, unbefriedigender mechanischer Eigenschaften und auch einer unerwünschten Freisetzung von Wasserstoff während der Auflösung als nachteilig erweisen.

Eine mögliche kritische Wasserstoffentwicklung und/oder Wasserstoffakkumulation bei in einem lebenden Körper eingebrachten Implantaten wird dabei in EP 2 014 317 A2 anhand von Implantaten mit einer magnesiumhaltigen Schicht beschrieben.

Die Unzulänglichkeiten bekannter Stents und hierfür verwendeter Werkstoffe führen dazu, dass diese verbreitet mit Medikamenten beschichtet werden. Ein Nachteil solcher Produkte kann darin bestehen, dass sie antiproliferative Medikamente, wie Everolimus oder Paclitaxel freisetzen, die eine zwölfmonatige Begleittherapie mit ASS und Clopidogrel zwingend erforderlich machen. Genannte Medikamente der Stentbeschichtung sind cytotoxisch und werden auch in der Krebstherapie oder bei der Verhinderung einer Transplantatabstoßung eingesetzt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, zumindest eines der obigen Probleme zu umgehen.

Des Weiteren liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte biodegradierbare Legierung und ein Verfahren zu deren Herstellung anzugeben.

Ferner liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine biodegradierbare Legierung mit verbesserten Eigenschaften bei der Verwendung in Stents oder sonstigen Implantaten anzugeben.

Schließlich liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen Beitrag zu einer verbesserten Versorgung mit Stents und/oder anderen Implantaten zu leisten.

Einen Beitrag zur Lösung mindestens einer der vorstehend genannten Aufgaben leistet eine biodegradierbare Legierung mit den Merkmalen des Anspruchs 1.

Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung ergeben sich aus den hierzu nachgeordneten Ansprüchen.

Einen Beitrag zur Lösung mindestens einer der vorstehend genannten Aufgaben leisten ferner eine Verwendung der erfindungsgemäßen Legierung nach den Merk-

malen des Anspruchs 18 sowie ein Implantat, welches eine erfindungsgemäße Legierung aufweist, nach Anspruch 19.

Einen Beitrag zur Lösung mindestens einer der vorstehend genannten Aufgaben leistet schließlich ein Verfahren zur Herstellung einer biodegradierbaren Legierung nach Anspruch 21.

Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der vorgenannten weiteren Aspekte der Erfindung ergeben sich aus den jeweils hierzu nachgeordneten Ansprüchen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird zunächst eine biodegradierbare Legierung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 vorgeschlagen.

Danach wird eine biodegradierbare Legierung mit einem hohen Zinkanteil vorgeschlagen, wobei die erfindungsgemäße Legierung neben Zink zumindest ein sonstiges Metall aufweist. Die erfindungsgemäße Legierung eignet sich insbesondere als Werkstoff oder als Beschichtungsmaterial für Implantate, bevorzugt für Stents.

Zunächst ist Zink als biokompatibel anzusehen, und muss dem menschlichen Körper als Spurenelement zugeführt werden. Es wirkt anti-proliferativ und reduziert somit das überschießende Muskelzellwachstum, das zur Intimahyperplasie und dadurch zu einer erneuten Verengung des Blutgefäßes (Restenose) führt.

Neben der antiproliferativen Wirkung zeigt Zink auch antithrombotische und antibakterielle Eigenschaften, weshalb es im allgemeinen Fall als nicht notwendig angesehen wird, zinkbasierte Implantate/Stents mit einer Medikamentenbeschichtung zu versehen.

Die mechanischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zinklegierung werden als vorteilhaft im Vergleich mit bekannten Stentmaterialien angesehen, so bspw. im Vergleich zu PLLA oder auch zu bekannten Magnesium-Legierungen.

Auf der anderen Seite zeigen Implantate (Stents) bestehend aus der erfindungsgemäßen Zinklegierung auch bessere mechanische Eigenschaften als Implantate aus reinem Zink.

Des Weiteren zeigt die erfindungsgemäße biodegradierbare Legierung keine nennenswerte Wasserstoffentwicklung bei der Auflösung im Körper, wie sie bspw. in EP 2 014 317 A2 beschrieben wird.

Die Auflösungskinetik der erfindungsgemäßen Legierung in vivo liegt deutlich unter derjenigen von bspw. Mg-Legierungen und kann üblicherweise die allgemein angestrebten 1 – 2 Jahre bis zur Auflösung des Implantats bereitstellen.

Es hat sich ferner gezeigt, dass erfindungsgemäße Legierungen aufgrund ihrer im Vergleich zu Mg ( $1,74 \text{ g/cm}^3$ ) und PLLA ( $1,2\text{-}1,4 \text{ g/cm}^3$ ) hohen Dichte ( $7,1\text{-}7,2 \text{ g/cm}^3$ ) im Röntgen sehr gut sichtbar sind. Die Röntgensichtbarkeit ist für den behandelnden Arzt bei der Platzierung des Stents an der verengten Gefäßstelle enorm wichtig. Bei Mg und PLLA muss diese Sichtbarkeit durch Anbringen eines röntgendichten Materials am Stent (Au, Pt oder Ta) z.B. als dünnes, aufgedrucktes Plättchen erzielt werden, was beim Auflösen des Stents eventuell zu Problemen führen kann, da das Plättchen dann in den Blutkreislauf gelangen kann.

Mit den Merkmalen des Anspruchs 18 wird die Verwendung einer erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung zur Herstellung oder Beschichtung eines Implantats, insbesondere eines Stents oder eines Knochenimplantats, vorgeschlagen.

Besonders bevorzugt ist dabei die Verwendung einer erfindungsgemäßen Legierung zur Herstellung eines Stents. Vorzugsweise wird der Stent dabei vollständig aus der erfindungsgemäßen Legierung hergestellt.

Mit den Merkmalen des Anspruchs 19 wird ferner ein Implantat vorgeschlagen, welches aus einer erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung hergestellt oder mit einer solchen Legierung beschichtet ist.

Bevorzugt weist das erfindungsgemäß vorgeschlagene Implantat einen Stent auf, der teilweise oder vollständig, und vorzugsweise vollständig, aus der erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung hergestellt sein kann. Alternativ, jedoch ebenfalls bevorzugt, kann das erfindungsgemäße Implantat ein Knochenimplantat aufweisen.

Mit den Merkmalen des Anspruchs 21 wird schließlich ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung vorgeschlagen. Dieses umfasst die Schritte:

- (a) Schmelzen der Legierungsbestandteile unter Schutzgas
- (b) Vibrieren der Gussform während des Erstarrens der Schmelze

Mit den Schritten (a) und (b) wird dabei eine Mischkristallverfestigung sowie eine Korngrenzenverfestigung erreicht.

Im Folgenden werden die erfindungsgemäßen Aspekte weiter erörtert, wozu teilweise auf nicht limitierende Ausführungsbeispiele sowie vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung Bezug genommen wird. Die nachstehend erörterten vorteilhaften Ausgestaltungen und Weiterbildungen lassen sich dabei alleine oder wahlweise auch in jeder beliebigen Kombination realisieren.

Eine Zusammenstellung von ergänzenden bzw. zusätzlichen, nicht limitierenden, konkreten bevorzugten Ausführungsbeispielen der erfindungsgemäßen Legierung findet sich überdies im folgenden Abschnitt. Auf diese Zusammenstellung wird ausdrücklich verwiesen.

Im Rahmen einer bevorzugten Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird hinsichtlich einer weiteren Erhöhung der mechanischen Stabilität der Legierung eine Aushärtung der Legierung im Rahmen der zusätzlichen Schritte (c) bis (e) vorgeschlagen:

- (c) Erwärmen der Legierung und Halten der Temperatur für definierte Zeiten
- (d) Abschrecken der Legierung
- (e) Auslagern der Legierung bei definierten Temperaturen

Hieran kann sich optional, in einem weiteren vorteilhaften Aspekt des Verfahrens, ein weiterer Schritt mit einer Umformung, vorzugsweise einer Warmumformung, anschließen:

- (f) Mechanisches Verformen

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß der vorteilhaften Ausgestaltung nach den vorstehenden Schritten (a) bis (f) weist dabei die nachfolgend aufgeführten konkretisierten Schritte (a1) bis (f1), insbesondere in der genannten Reihenfolge, auf, wobei jedoch auch die Realisierung einer oder einer Auswahl der Schritte (a1) bis (f1) innerhalb eines Herstellungsverfahrens nach Schritt (a) bis (f) als vorteilhaft angesehen wird:

- (a1) Schmelzen der Legierungsbestandteile unter Einsatz eines Schutzgases, vorzugsweise Argon, und vorzugsweise unter Verwendung eines leichten Überdrucks, insbesondere von 1,1-1,3 bar
- (b1) Vibrieren der Gussform während des Erstarrens der Schmelze; dadurch kann eine homogene Verteilung der Legierungsbestandteile sowie eine Korngrößenreduzierung (Kornfeinung) erreicht werden
- (c1) Erwärmen der Legierung in einer Argonatmosphäre bei 100°C-300°C und einer Haltezeit von 0,1 bis 10 Stunden
- (d1) Abschrecken der Legierung in einem flüssigen Kühlmedium, z.B. Wasser, vorzugsweise bei Raumtemperatur
- (e1) Auslagern der Legierung in einer Schutzgasatmosphäre, vorzugsweise Argon, bevorzugt bei 50°C bis 150°C, insbesondere für 0,1 bis 1 Stunde
- (f1) Warmumformung, bevorzugt bei 300°C bis 400°C, vorzugsweise durch Walzen, Strangpressen oder Rundkneten

In einer vorteilhaften Weiterbildung des Verfahrens ist zwischen Schritt (a) und Schritt (b) bzw. zwischen Schritt (a1) und Schritt (b1) die Zugabe eines Zinkreinigungsmittels als Additiv vorgesehen. Ein solches Additiv kann zur Reinigung der Zinkschmelze beitragen. Es wirkt durch Lösen der in der Zinkschmelze enthaltenen Metalloxide durch Reduktion. Des Weiteren kann die Benetzungsfähigkeit des geschmolzenen Zinks und die Korrosionsbeständigkeit erhöht werden. Ein hierfür geeignetes Zinkreinigungsmittel kann bspw. von der Fa. Dipl.-Ing. Herwig GmbH, 58093 Hagen, DE, unter der Produktbezeichnung Hega Power® bezogen werden.

Nachfolgend werden nunmehr weitere Aspekte der vorgeschlagenen Legierung erörtert. Erfindungsgemäß vorgesehen ist zunächst eine biodegradierbare Legierung, wobei die Legierung aufweist (in Massen-% / Ma.-%): Zink (Zn): 90,0 – 99,95%; sonstige Metalle, insgesamt: 0,05 – 10,0%.

In einer ersten vorteilhaften Weiterbildung weist die biodegradierbare Legierung auf: Zink (Zn): 90,0 – 99,5%; sonstige Metalle, insgesamt: 0,5 – 10,0%.

Weiter bevorzugt kann die biodegradierbare Legierung aufweisen: Zink (Zn): 90,0 – 99,0%; sonstige Metalle, insgesamt: 1,0 – 10,0%; und kann insbesondere aufweisen: Zink (Zn): 91,0 – 99,0%; sonstige Metalle, insgesamt: 1,0 – 9,0%.

In einer nächsten vorteilhaften Weiterbildung weist die biodegradierbare Legierung als sonstiges Metall Silber (Ag) auf, insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 6,0



Ma.-%, und insbesondere mit einem Gehalt von 0,9 – 4,0 Ma.-%. Besonders bevorzugt ist dabei ein Silbergehalt von 1,0 Ma.-%.

Alternativ oder zusätzlich, in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung, kann die Legierung als sonstiges Metall Aluminium (Al), insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 10,0 Ma.-%, weiter bevorzugt mit einem Gehalt von 1,0 – 8,0 Ma.-%, und insbesondere mit einem Gehalt von 4,0 – 8,0 Ma.-%, aufweisen.

Alternativ oder zusätzlich kann die erfindungsgemäße biodegradierbare Legierung in einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform als sonstiges Metall Gold (Au), insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 5,0 Ma.-%, und insbesondere mit einem Gehalt von 1,8 – 3,6 Ma.-%, aufweisen.

In einer weiteren vorteilhaften Weiterbildung weist die biodegradierbare Legierung alternativ oder zusätzlich als sonstiges Metall Kupfer (Cu), insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 4,5 Ma.-%, und insbesondere mit einem Gehalt von 1,0 – 3,0 Ma.-%, auf.

Alternativ oder zusätzlich, in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung, kann die Legierung als sonstiges Metall Magnesium (Mg), insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 2,0 Ma.-%, und insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 0,5 Ma.-% oder von 0,9 – 1,0 Ma.-%, aufweisen.

Alternativ oder zusätzlich kann die erfindungsgemäße biodegradierbare Legierung in einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform als sonstiges Metall Titan (Ti) aufweisen, insbesondere mit einem Titangehalt von 0,05 – 2,0 Ma.-%, bevorzugt 1,05 – 2,0 Ma.-%, insbesondere 1,1 – 2,0 Ma.-%, weiter bevorzugt 1,05 – 1,5 Ma.-%, insbesondere 1,1 – 1,5 Ma.-%; alternativ bevorzugt 0,05 – 1,5 Ma.-%, insbesondere 0,05 – 1,0 Ma.-%.

In einer weiteren vorteilhaften Weiterbildung weist die biodegradierbare Legierung alternativ oder zusätzlich als sonstiges Metall Bismut (Bi), insbesondere mit einem Gehalt von 0,1 – 1,4 Ma.-%, und insbesondere mit einem Gehalt von 0,2 – 0,4 Ma.-%, auf.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Legierung besteht aus Zink und Silber, mit einem Silbergehalt von 0,1 – 6,0 Ma.-%, bevorzugt 0,9 – 4,0 Ma.-%, besonders bevorzugt 1,0 Ma.-%.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Legierung besteht aus Zink und Titan, mit einem Titangehalt von 1,05 – 2,0 Ma.-%, insbesondere 1,1 – 2,0 Ma.-%, weiter bevorzugt 1,05 – 1,5 Ma.-%, und insbesondere 1,1 – 1,5 Ma.-%.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Legierung besteht aus Zink, Aluminium und Kupfer, mit einem Aluminiumgehalt von 1,0 – 9,9 Ma.-%, bevorzugt 4,0 – 8,0 Ma.-%, und mit einem Kupfergehalt von 0,1 – 4,5 Ma.-%, bevorzugt 1,0 – 3,0 Ma.-%, wobei der Anteil von Al und Cu zusammen höchstens 10,0 Ma.-% beträgt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Legierung besteht aus Zink, Aluminium und Magnesium, mit einem Aluminiumgehalt von 0,1 – 8,0 Ma.-%, bevorzugt 0,1 – 2,0 Ma.-%, besonders bevorzugt 1,0 Ma.-%, und mit einem Magnesiumgehalt von 0,1 – 2,0 Ma.-%, bevorzugt 0,9 – 1,0 Ma.-%. Dabei beträgt der Anteil von Al und Mg zusammen höchstens 10,0 Ma.-%.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Legierung besteht aus Zink, Silber und Magnesium, mit einem Silbergehalt von 0,1 – 6,0 Ma.-%, bevorzugt 0,9 – 4,0 Ma.-%, besonders bevorzugt 0,9 – 1,0 Ma.-%, und mit einem Magnesiumgehalt von 0,1 – 2,0 Ma.-%, bevorzugt 0,9 – 1,0 Ma.-%.

Als besonders vorteilhaft erweist sich eine Ausgestaltung der erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung, insbesondere einer Legierung nach einer oder mehreren der vorstehenden Ausführungsformen, welche eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften (a) bis (g) aufweist:

- (a) Brinellhärte HBW 2,5/62,5 > 50
- (b) Dehngrenze (Rp 0,2) > 100 MPa
- (c) Zugfestigkeit Rm > 200 MPa
- (d) Bruchdehnung > 5%
- (e) Auflösezeit im Körper beträgt 1 – 2 Jahre
- (f) keine Gefahr einer Emboliebildung im Körper durch Wasserstoffentwicklung
- (g) keine Gewebeschädigung im Körper durch Wasserstoffakkumulation

Zur Definition einer kritischen Wasserstoffentwicklung und/oder Wasserstoffakkumulation bei in einem lebenden Körper eingebrachten Implantaten wird dabei auf EP 2 014 317 A2 verwiesen.

Ferner wird vorgeschlagen die Verwendung einer erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung, insbesondere einer Legierung nach einer oder mehreren der vorstehenden Ausführungsformen, zur Herstellung oder Beschichtung eines Implantats, insbesondere eines Stents oder eines Knochenimplantats.

Ein erfindungsgemäßes Implantat ist aus einer erfindungsgemäßen biodegradierbaren Legierung, insbesondere einer Legierung nach einer oder mehreren der vorstehenden Ausführungsformen, hergestellt oder mit einer solchen Legierung beschichtet.

Eine vorteilhafte Weiterbildung des erfindungsgemäßen Implantats weist einen Stent oder ein Knochenimplantat auf.

## B e i s p i e l e

Ausführungsbeispiele der Erfindung, welche die Erfindung jedoch nicht auf die dargestellten Beispiele einschränken, werden im Rahmen der folgenden tabellarischen Aufstellung von beispielhaften Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Legierung in der Zusammenschau mit nicht erfindungsgemäßen Vergleichsbeispielen nach dem Stand der Technik gezeigt. Die beispielhaften Zusammensetzungen gemäß unten stehender **Tabelle 1** geben gleichzeitig – zusätzlich oder ergänzend zum Gegenstand der nachgeordneten Ansprüche – besonders bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Legierung wieder.

Beispiel	Zusammensetzung	Härtewert HBW 2,5/62,5	Dehngrenze Rp0,2 [MPa]	Zugfestigkeit Rm [MPa]	Bruch- dehnung [%]
V1	Zink	33	47	80	8
V2	WE43	80	162	220	2
V3	PLLA	-	60	28-70	2-6
1	ZnAg1	60	138	196	25
2	ZnTi1	56	212	259	10
3	ZnAl4Cu3	130	361	397	6
4	ZnAl8Cu1	110	319	387	8
5	ZnAg0,9Mg0,9	70	230	265	9
6	ZnMg1,0Al1,0	85	234	260	10

Tabelle 1: Zusammensetzungen und ermittelte mechanische Eigenschaften für sechs Beispiele der erfindungsgemäßen Legierung sowie für drei Vergleichsbeispiele nach dem Stand der Technik

Die drei Beispiele V1, V2 und V3 betreffen nicht erfindungsgemäße Vergleichsbeispiele. Das Vergleichsbeispiel gemäß V1 besteht aus reinem Zink. Das Vergleichsbeispiel gemäß V3 besteht aus Poly-L-Milchsäure (PLLA).

Das Beispiel gemäß V2 besteht aus der vorbekannten Magnesiumlegierung WE43 mit folgender Zusammensetzung (alle Werte in Massen-%): Mg: 89,9-93,1; Fe: 0,01; Mn: 0,15; Zn: 0,2; Y: 3,7-4,3; Zr: 0,4-1; Dy: 2,0-2,5; Summe aus: Nd, Er, Gd, Yb: 0,4-1,9. Weitere Einzelheiten zu dieser Legierung sind auch WO 2010/038016 A1 entnehmbar.

Zur Kennzeichnung aller weiteren Legierungen, insbesondere der erfindungsgemäßen Legierungen, wird hier und innerhalb des gesamten Dokuments stets eine Legierungsformel gemäß DIN 1310 verwendet. Dabei wird zuerst das Basismetall genannt, dahinter folgen der oder die weiteren Bestandteile als Kürzel für das Metall mit angehängter Zahl, die den jeweiligen Prozentanteil in Massen-% (Ma.-%) an der Legierung wiedergibt.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Werte der Brinellhärte sind gemäß nach dem Prüfverfahren HBW 2,5/62,5 (Angabe gemäß EN ISO 6506-1) ermittelt worden

Die Zugversuche zur Bestimmung der mechanischen Werte Dehngrenze, Zugfestigkeit und Bruchdehnung sind nach EN ISO 6892-1 durchgeführt worden.

Die in **Tabelle 1** dargestellten Messwerte für die mechanischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Legierungen gemäß den Beispielen 1 bis 6 zeigen im Vergleich mit den Werten für die nicht erfindungsgemäßen Vergleichsbeispiele V1 bis V3 im Einzelnen folgendes Bild:

In Bezug auf die Werte der Brinellhärte liegen die Ergebnisse sämtlicher erfindungsgemäßer Beispiele 1 bis 6 deutlich oberhalb des Wertes, welche für reines Zink gemessen wird. Die Legierungen ZnAg1 sowie ZnTi1 (Beispiele 1 und 2) zeigen dabei Härtewerte, welche etwas unterhalb des Wertes für die Mg-Legierung WE43 (Vergleichsbeispiel V2) angesiedelt ist. Die Härtewerte für ZnAg0,9Mg0,9 (Beispiel 5) sowie ZnMg1,0Al1,0 (Beispiel 6) liegen im Bereich des Wertes für WE43. Die erfindungsgemäßen Beispiellegierungen ZnAl4Cu3 sowie ZnAl8Cu1 (Beispiele 3 und 4) zeigen hingegen Härtewerte, welche deutlich oberhalb des Wertes für WE 43 angesiedelt sind.

Die in Tab. 1 in Bezug auf die Härtewerte gezeigten Ergebnisse sind überdies auszugsweise in **Figur 1** grafisch aufgetragen. Die Ergebnisse für die erfindungsgemäßen Beispiele 1-4 werden dort im Vergleich zu den nicht erfindungsgemäßen Vergleichsbeispielen V1 und V2 dargestellt. Dabei wird erneut deutlich, dass sämtliche Härtewerte der gezeigten erfindungsgemäßen Beispiele deutlich oberhalb des Wertes für reines Zink angesiedelt sind. Die in Fig. 1 dargestellten Härtewerte liegen dabei zumindest im Bereich des Wertes der bekannten Legierung WE43, wobei die Beispiele 3 und 4 sogar einen sehr viel höheren Härtewert erzielen.

Bezüglich der in Tab. 1 wiedergegebenen Messwerte der Dehngrenze kann festgestellt werden, dass sämtliche erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiele 1 bis 6 Werte erzielen, welche weit oberhalb des Wertes für Zink (V1) oder PLLA (V3) angesiedelt sind. Ferner zeigt von den erfindungsgemäßen Beispielen 1 bis 6 lediglich Beispiel 1 einen Wert der Dehngrenze, welcher etwas unterhalb des Wertes für WE43 (V2) liegt. Sämtliche übrigen erfindungsgemäßen Beispiele 2-6 zeigen hingegen Werte für die Dehngrenze, welche deutlich oder sogar weit oberhalb des Vergleichswertes für WE43 liegen.

Eine vergleichende grafische Darstellung einer Auswahl der oben erörterten Werte für die Dehngrenze wird überdies in **Figur 2** gezeigt. Hier werden wie in Fig. 1 Messwerte für die erfindungsgemäßen Beispiele 1 bis 4 mit denjenigen für die Vergleichsbeispiele V1 (Zink) und V2 (WE43) verglichen.

Die mit den erfindungsgemäßen Beispiellegierungen 1 bis 6 erzielten Werte der Zugfestigkeit sind der fünften Spalte von Tab. 1 im Vergleich mit den korrespondierenden Werten der Vergleichsbeispiele V1 bis V3 entnehmbar. Mit sämtlichen gezeigten erfindungsgemäßen Beispiellegierungen werden Werte der Zugfestigkeit erreicht, welche weit oberhalb der Werte für PLLA (V3) und auch Zink (V1) angesiedelt sind. Im Vergleich mit der bekannten Legierung WE43 (V2) liegt lediglich die erfindungsgemäße Legierung gemäß Beispiel 1 knapp unterhalb des Vergleichswertes, sämtliche anderen Legierungen übertreffen die Zugfestigkeit von WE43. Die Beispiele 3 und 4 zeigen dabei Werte der Zugfestigkeit, welche weit oberhalb des Wertes für WE43 (V2) angesiedelt sind.

Eine vergleichende grafische Darstellung einer Auswahl der oben erörterten Vergleichswerte für die Zugfestigkeit gemäß Tab. 1 wird überdies in **Figur 3** gezeigt. Hier werden wie in den Fig. 1 und 2 Messwerte für die erfindungsgemäßen Beispiele 1 bis 4 mit denjenigen für die Vergleichsbeispiele V1 (Zink) und V2 (WE43) verglichen. Überdies ist in Fig. 3 der entsprechende Wert für das Vergleichsbeispiel V3 (PLLA) aufgenommen worden.

Die mit den erfindungsgemäßen Beispiellegierungen 1 bis 6 erzielten Werte der Bruchdehnung im Vergleich mit den korrespondierenden Werten der Vergleichsbeispiele V1 bis V3 sind der rechten Spalte von Tab. 1 entnehmbar. Mit sämtlichen gezeigten erfindungsgemäßen Beispiellegierungen werden Werte der Bruchdehnung erreicht, welche deutlich oberhalb des Vergleichswertes für WE 43 (V2) angesiedelt sind. Darüber hinaus zeigen zumindest die Beispiele 1, 2 und 4-6 Werte der Bruch-

dehnung, welche den Wert für PLLA (V3) deutlich übertreffen. Die mit sämtlichen Beispielen 1-6 erreichten Werte der Bruchdehnung liegen zumindest im Bereich des Verhaltens von Zink (V1), und liegen teils deutlich über diesem Vergleichswert. Die für die erfindungsgemäßen Beispiele belegten hohen Werte der Bruchdehnung wirken sich sehr positiv auf die Eignung der Legierung als Stentmaterial aus, denn beim Dilatieren des Stents gibt es keine Risse und der Stent lässt sich sehr gut in Gefäßkrümmungen führen.

Eine vergleichende grafische Darstellung einer Auswahl der oben erörterten Vergleichswerte für die Bruchdehnung gemäß Tab. 1 wird überdies in **Figur 4** gezeigt. Dabei werden wie in Fig. 3 Messwerte für die erfindungsgemäßen Beispiele 1 bis 4 mit denjenigen für die Vergleichsbeispiele V1 (Zink), V2 (WE43) sowie V3 (PLLA) verglichen.

Die weiteren **Figuren 5 und 6** zeigen grafisch dargestellte Ergebnisse von Versuchen zur Bestimmung der Auflösungskinetik sowohl für sortenreine Metalle als auch für vorbekannte und erfindungsgemäße Legierungen. Diese Ergebnisse werden nicht gesondert in tabellarischer Form wiedergegeben.

**Figur 5** zeigt einen Vergleich der Auflösungskinetik der reinen Metalle Eisen und Zink (V1) sowie der bereits erörterten, vorbekannten Magnesiumlegierung WE43 (V2). Dabei wird die Stoffmenge an gelöstem Metall in Millimol bezogen auf einen Quadratcentimeter und einen Tag wiedergegeben.

Zur Bestimmung der in Fig. 5 wiedergegebenen Auflösungskinetik wurden aus den Metallen Eisen, Zink (V1) und der Magnesiumlegierung WE43 (V2) jeweils 1cm<sup>2</sup> große Flachproben hergestellt. Die Oberfläche dieser Metallproben wurde mit Schleifpapier bis Körnung 1000 poliert und dann in Isopropanol aufbewahrt. In ein verschließbares Plastikgefäß wurden 100ml isotonische Kochsalz-Lösung (0,9g Natriumchlorid / 1l Wasser) abgefüllt, mit einem Rührmagnet versehen und die Proben von dem Deckel hängend in die Lösung eingetaucht. Diese Probenbehälter wurden in einer Temperierkammer auf einen Mehrstellenmagnetrührer gestellt. Die Rührgeschwindigkeit betrug 300 rpm, die Temperatur 37°C. In regelmäßigen Zeitabständen wurde das Medium ausgetauscht und die Konzentration der gelösten Kationen mit der Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt.

Die in Fig. 5 gezeigten Ergebnisse belegen eine sehr hohe Auflösungskinetik von Eisen (Fe), welches bekanntlich für einen Einsatz in hier diskutierten Implantaten

ungeeignet ist. Die bekannte Legierung WE 43 (V2) zeigt im Vergleich mit Eisen in etwa die halbe Auflösungsgeschwindigkeit, allerdings ist auch die Auflösungskinetik bei WE43 vergleichsweise hoch. Zink (V1) hingegen zeigt eine Auflösungsgeschwindigkeit, welche etwa bei 1/10 des Wertes für Eisen und bei 1/5 des Wertes für WE43 (V2) angesiedelt ist. Dieses Ergebnis belegt eine anfängliche Eignung von Zink für die Herstellung von Implantaten, welche eine vergleichsweise lange andauernde Degradierung in vivo zeigen sollen. Allerdings zeigen die anhand von Tab. 1 diskutierten Messwerte für reines Zink (V1) auf der anderen Seite teils erhebliche Nachteile bei den mechanischen Eigenschaften.

**Figur 6** zeigt einen Vergleich der Auflösungskinetik der reinen Metalle Magnesium und Zink (V1) sowie der erfindungsgemäßen Legierungen nach Beispiel 1 (ZnAg1) sowie Beispiel 2 (ZnTi1). Dabei wird erneut die Stoffmenge an gelöstem Metall in Millimol bezogen auf einen Quadratzentimeter und einen Tag wiedergegeben.

Zur Bestimmung der in Fig. 6 wiedergegebenen Werte der Auflösungskinetik wurde mit der gleichen Versuchsanordnung wie oben beschrieben vorgegangen. Allerdings sind die Versuche gemäß Fig. 6 in „Simulated Body Fluid“ (T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W", J. Biomed. Mater. Res., 24, 721-734 (1990)) statt in isotonischer Kochsalzlösung durchgeführt worden, da diese Lösung eine vergleichbare Konzentration an Ionen enthält wie Blutplasma.

Für die Herstellung dieser Lösung wurden die folgenden Salze verwendet: NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, KCl, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> \* 3H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>, HCl. Es wurde kein MgCl<sub>2</sub> \* 6H<sub>2</sub>O dazugegeben, da Mg ein Bestandteil einiger hergestellter Legierungen ist und damit die Bestimmung der Magnesiumkonzentration verfälscht würde.

Die in Fig. 6 dargestellten Ergebnisse für die Auflösungskinetik belegen erneut die Vorteilhaftigkeit der erfindungsgemäßen Legierungen. Die Auflösungskinetik der beiden hier gezeigten erfindungsgemäßen Beispiele 1 und 2 in der simulierten Körperflüssigkeit liegt mindestens eine Größenordnung unter derjenigen für reines Magnesium. Die erfindungsgemäßen Legierungen der Beispiele 1 und 2 zeigen in etwa eine vergleichbare Auflösungskinetik wie reines Zink, erweisen sich jedoch hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften als dem reinen Zink weit überlegen, wie bereits oben anhand von Tab. 1 sowie den Figuren 1 bis 4 gezeigt werden konnte.



## **A n s p r ü c h e**

1. Biodegradierbare Legierung, wobei die Legierung aufweist (in Massen-%):  
Zink (Zn): 90,0 – 99,95%  
sonstige Metalle, insgesamt: 0,05 – 10,0%
2. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Silber (Ag) aufweist.
3. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen Silbergehalt von 0,1 – 6,0 Massen-% (Ma.-%), insbesondere von 0,9 – 4,0 Ma.-%.
4. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Aluminium (Al) aufweist.
5. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch einen Aluminiumgehalt von 0,1 – 10,0 Ma.-%, insbesondere von 1,0 – 8,0 Ma.-%.
6. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Gold (Au) aufweist.
7. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch einen Goldgehalt von 0,1 – 5,0 Ma.-%, insbesondere von 1,8 – 3,6 Ma.-%.
8. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Kupfer (Cu) aufweist.
9. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch einen Kupfergehalt von 0,1 – 4,5 Ma.-%, insbesondere von 1,0 – 3,0 Ma.-%.
10. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Magnesium (Mg) aufweist.
11. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen Magnesiumgehalt von 0,1 – 2,0 Ma.-%, insbesondere von 0,9 – 1,0 Ma.-%.

12. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Titan (Ti) aufweist.
13. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch einen Titangehalt von 0,05 – 1,5 Ma.-%, insbesondere von 0,05 – 1,0 Ma.-%.
14. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch einen Titangehalt von 1,05 – 2,0 Ma.-%, insbesondere von 1,05 – 1,5 Ma.-%.
15. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Legierung als sonstiges Metall Bismut (Bi) aufweist.
16. Biodegradierbare Legierung nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch einen Bismuthgehalt von 0,1 – 1,4 Ma.-%, insbesondere von 0,2 – 0,4 Ma.-%.
17. Biodegradierbare Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, gekennzeichnet durch eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften (a) bis (g):
- (a) Brinellhärte HBW 2,5/62,5 > 50
  - (b) Dehngrenze (Rp 0,2) > 100 MPa
  - (c) Zugfestigkeit Rm > 200 MPa
  - (d) Bruchdehnung > 5%
  - (e) Auflöszeit im Körper beträgt 1 – 2 Jahre
  - (f) keine Gefahr einer Emboliebildung im Körper durch Wasserstoffentwicklung
  - (g) keine Gewebeschädigung im Körper durch Wasserstoffakkumulation
18. Verwendung einer biodegradierbaren Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung oder Beschichtung eines Implantats, insbesondere eines Stents oder eines Knochenimplantats.
19. Implantat, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Implantat aus einer biodegradierbaren Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt oder mit einer solchen Legierung beschichtet ist.
20. Implantat nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat ein Stent oder ein Knochenimplantat ist.

21. Verfahren zur Herstellung einer biodegradierbaren Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei das Verfahren die Schritte aufweist:
- (a) Schmelzen der Legierungsbestandteile unter Schutzgas
  - (b) Vibrieren der Gussform während des Erstarrens der Schmelze
22. Verfahren nach Anspruch 21, gekennzeichnet durch die zusätzlichen Schritte:
- (c) Erwärmen der Legierung und Halten der Temperatur für definierte Zeiten
  - (d) Abschrecken der Legierung
  - (e) Auslagern der Legierung bei definierten Temperaturen
  - (f) Mechanisches Verformen

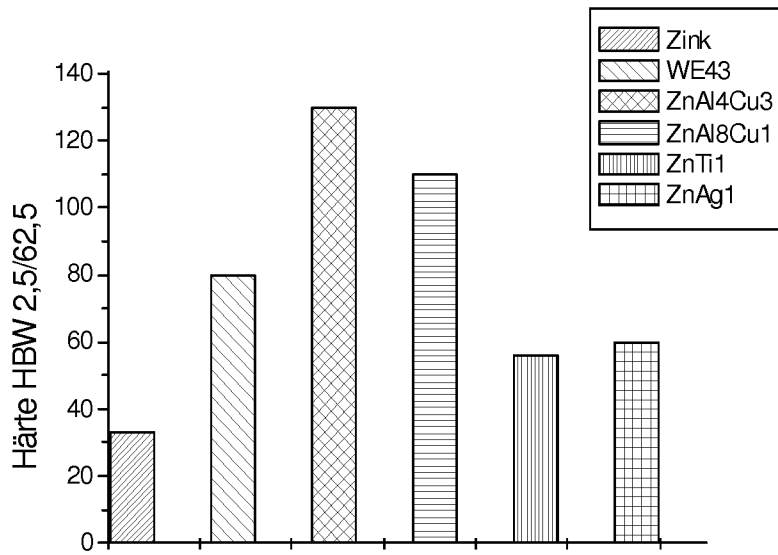


Fig. 1

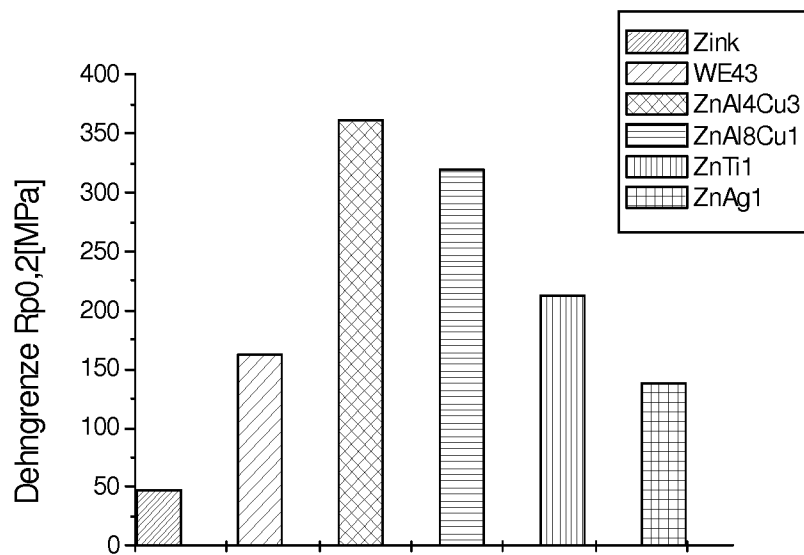


Fig. 2

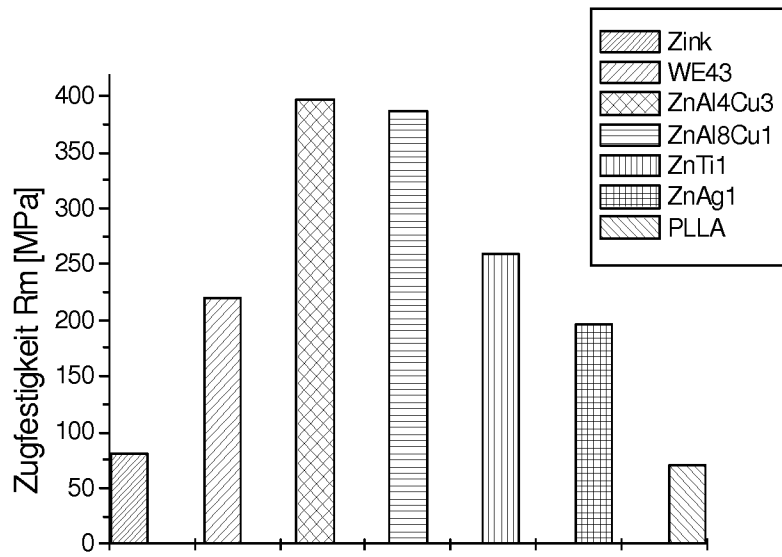


Fig. 3

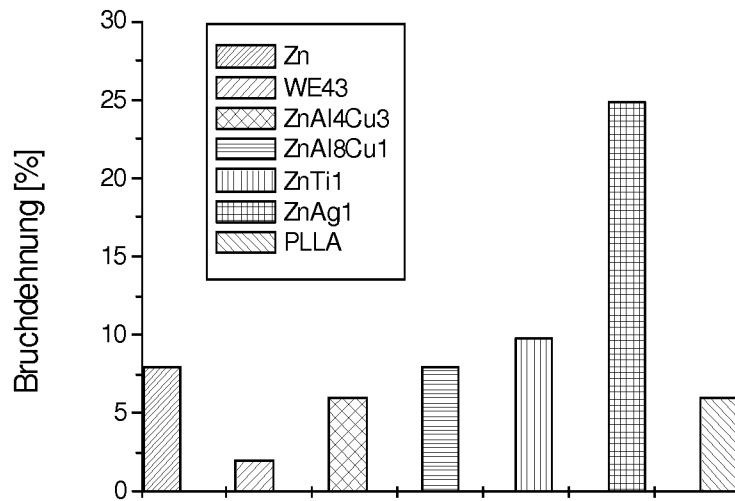


Fig. 4

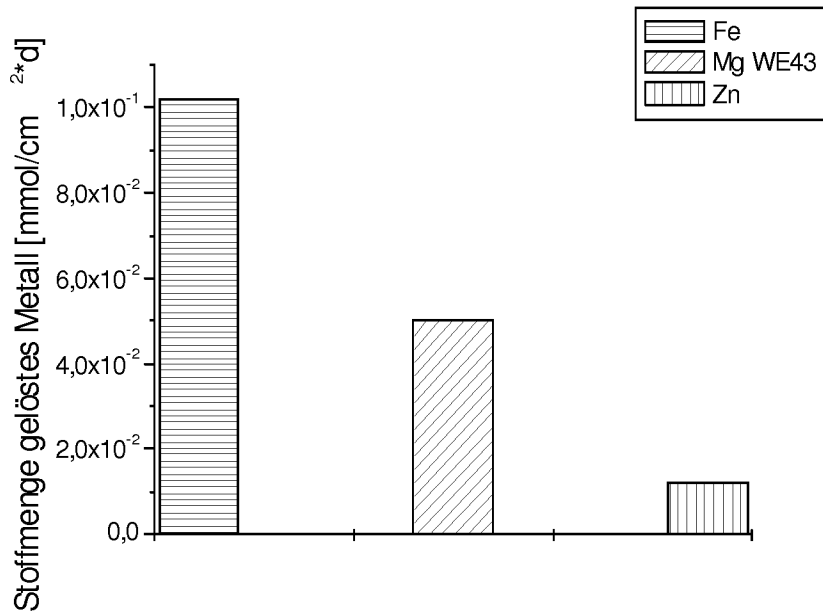


Fig. 5

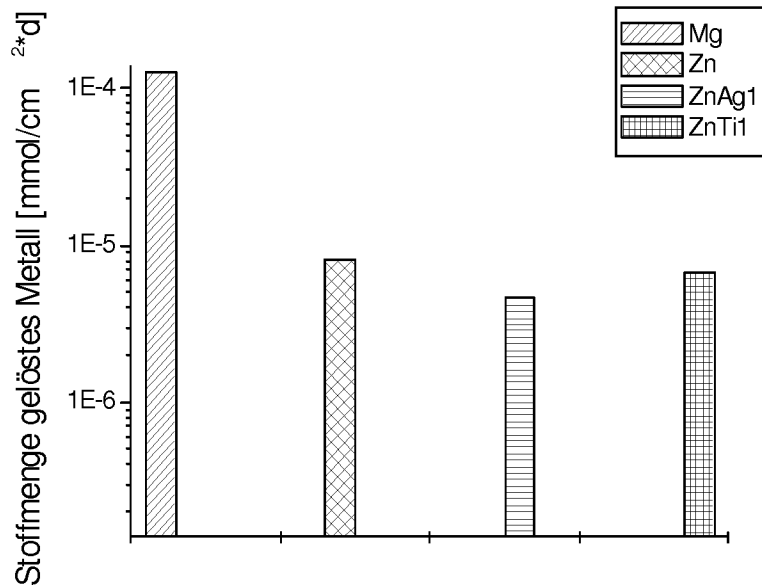


Fig. 6