

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil I: Kurzbericht

Verbundprojekt

"Bioresorbierbarer, medikamentenfreisetzender Zink-Stent zur minimalinvasiven Behandlung der koronaren Herzkrankheit - BioZ-DES"

Teilprojekt

„Entwicklung BioZ-DES Stentsystem“

Förderkennzeichen

13GW0412A

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Laufzeit

01.02.2020 - 30.06.2025

Zuwendungsempfänger

OptiMed Medizinische Instrumente GmbH
Ferdinand-Porsche-Straße 11
76275 Ettlingen



Projektleiter

Herr Fabian Schmidt

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13GW0412A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

1 Ursprüngliche Aufgabenstellung / wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Ziel des Projekts und Aufgabenstellung war die Forschung und Entwicklung an einem bioresorbierbaren, medikamentenfreisetzenden Stent auf Basis einer Zink-Legierung für den Einsatz in den Koronararterien. Herz-Kreislaufkrankungen und dabei insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK) sind weltweit die häufigste Todesursache. Weltweit werden im Jahre 2020 etwa 5,1 Billionen US\$ an finanziellen Ressourcen für medikamentenfreisetzende Koronarstents, sogenannte „Drug Eluting Stents“ (DES) benötigt, was die enorme klinische und gesundheits-ökonomische Bedeutung von Koronarstents in der Behandlung von der KHK weltweit belegt. Konventionelle Stents aus nicht-abbaubaren Metallen verbleiben ein Leben lang als Fremdkörper mit den entsprechenden Gefäßproblemen im Menschen. Bisherige bioresorbierbare Polymer- und Magnesium-Stents haben aufgrund ihrer geringen mechanischen Stabilität und ihrer hohen Wandstärke Nachteile gegenüber nicht-degradierbaren konventionellen Stents.

Aufgabenstellung war nun die Entwicklung eines bioresorbierbaren Stents aus dem Spurenelement Zink, der eine vergleichbare mechanische Stabilität mit den konventionellen nicht-degradierbaren Stents aufweist. Zudem soll der Stent eine exzellente Röntgensichtbarkeit aufweisen, um die Behandlungszeit und die dementsprechende Strahlenexposition zu verringern. In Kombination mit dem etablierten Wirkstoff Sirolimus soll der Stent auch ein vorteilhaftes Auflöseverhalten gegenüber den resorbierbaren Stents aus Magnesium und PLLA aufweisen. Diese Ergebnisse sollten in einer GLP-like Tierversuch-Studie und einer First-in-Human Studie erzielt werden. Angeknüpft wurde an die Forschungsergebnisse aus dem Vorgängerprojekt **BioZ**, bei dem zum Ende des Projekts eine erste Tierversuch-Studie mit Zink-Stents durchgeführt wurde. Der aktuelle Stand der Technik zeigt keinen zugelassenen Zink-Stent, jedoch eine Vielzahl an Veröffentlichungen mit in-vitro als auch in-vivo Tests, die die Nutzbarkeit des Materials im klinischen Umfeld untermauern.

2 Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben wurde am 01.02.2020 gestartet, das Projektende war zum 31.01.2023 geplant. Es gab eine primäre Verzögerung im Projekt von etwa 18 Monaten aufgrund der Corona-Pandemie, F&E-Leitung- und Projektleiterwechsel sowie Umzug der optimized Medizinische Instrumente GmbH. Das Halbzeitmeilenstein-Meeting fand am 8. August 2021 statt. Eine erste kostenneutrale Projektverlängerung um 18 Monate erfolgte im September 2022. Projektende war somit der 30.09.2024.

Die Gründe der Projektverlängerung seitens optimized waren im Einzelnen:

1. Coronabedingte, massive Verzögerungen bei vielen Lieferanten führten zu firmeninternen Engpässen bezüglich der benötigten Rohmaterialien und Halbfertigwaren, wie beispielsweise Rohre oder Ballone. Dies hatte unmittelbare Auswirkungen auf die F&E-Tätigkeiten in der Entwicklungsabteilung. Somit konnten einige Arbeitspakete erst verzögert gestartet bzw. in Auftrag gegeben werden.
2. Personaländerungen im Projektteam führten zu weiteren Verzögerungen im geplanten Ablauf. Zu nennen ist hier vor allem das Ausscheiden des Projektleiters (Herr Dr. Ernst Nennig), was dann den Wechsel in der Projektleitung nach sich zog.

3. Verzögerungen aufgrund einer Standort-Verlagerung, die sowohl den Umzug der Entwicklungsabteilung als auch der gesamten Reinraum-Infrastruktur an einen neuen Standort beinhaltete.

Im Projekt wurden mit dem Scientific Advise beim BfArM und der Sponsorenprüfung an der Universitätsklinik Freiburg die notwendigen Vorbereitungen für die First-in-Human Studie durchgeführt. Jedoch kam es im Verlauf des Projekts innerhalb der Tierversuchs-Studie zu Ergebnissen, die zu einem veränderten Projektablauf führten. Als neues Projektende wurde anstelle der First-in-Human Studie eine umfangreiche in-vitro Testreihe angesetzt. Aufgrund von aufwändigen Vorversuchen im Bereich der Materialentwicklung wurde im März 2024 eine weitere Projektverlängerung um neun Monate beantragt und bewilligt. Somit war das Projektende der 30.06.2025.

3 Wesentliche Ergebnisse (sowie ggf. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen)

Zu Beginn des Projekts wurde in Zusammenarbeit mit den Firmen Limedion und Euroflex die Materialentwicklung vorangetrieben, um Rohre aus der Zinklegierung herstellen zu können. Diese bildeten die Plattform für die Herstellung von Stents im gesamten Forschungsprojekt. In einer umfangreichen Benchmark-Testreihe konnten erste Stent-Systeme bestehend aus Implantat (Stent) und Ballonkatheter getestet werden. Die Ergebnisse zeigten, dass der Zink-Stent eine mindestens gleichwertige mechanische Stabilität wie die nicht-resorbierbaren Stents aufweist. Ebenso ist seine Röntgensichtbarkeit im Vergleich zu den anderen resorbierbaren Stents deutlich besser. Es konnte gezeigt werden, dass komplette Stent-Systeme im simulierten Einsatz anwendbar sind.

Für die Anwendung in der Tierversuch-Studie wurden Stents mit einer Medikamentenbeschichtung unter Reinraumbedingungen hergestellt. Diese Medikamentenbeschichtung wurde in Zusammenarbeit mit der Firma DOT und dem Universitätsklinikum Freiburg speziell für den klinischen Einsatz in den Koronararterien entwickelt. Diese Stents wurden erfolgreich im Tiermodell implantiert. Aufbauend auf den Erkenntnissen aus dem Tierversuch wurden mit Limedion neue Zielparameter für die Materialentwicklung aufgesetzt. Diese wurden durch mechanische Untersuchungen, als auch Biokompatibilitätsstudien (immersionsversuche) untersucht und eine neue Ziellegierung definiert.

In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Freiburg wurde ein Durchfluss-Modell entwickelt, das reale Flussbedingungen in den Koronararterien abbildet. Es wurden in den Immersionstests als auch in den Tests im Durchflussmodell Studien durchgeführt, die das Korrosionsverhalten der Stents charakterisieren und somit eine vollständige biomechanische in-vitro Betrachtung ermöglichen.

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil II: Ausführlicher Abschlussbericht

Verbundprojekt

"Bioresorbierbarer, medikamentenfreisetzender Zink-Stent zur minimalinvasiven Behandlung der koronaren Herzkrankheit - BioZ-DES"

Teilprojekt

„Entwicklung BioZ-DES Stentsystem“

Förderkennzeichen

13GW0412A

Laufzeit

01.02.2020 - 30.06.2025

Zuwendungsempfänger

optimed Medizinische Instrumente GmbH
Ferdinand-Porsche-Straße 11
76275 Ettlingen

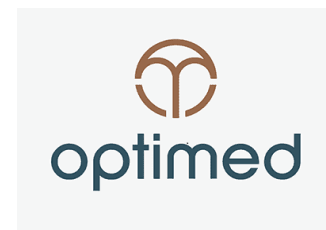
Projektleiter

Herr Fabian Schmidt
Tel: +49 7243 7633-716
E-Mail: f.schmidt@optimed.com

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13GW0412A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Inhaltsverzeichnis

| | <u>Seite</u> |
|--|--------------|
| 1 Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung | 1 |
| 2 Erzielte Ergebnisse | 3 |
| 3 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises | 21 |
| 4 Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten | 21 |
| 5 Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse | 21 |
| 6 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen | 22 |
| 7 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses | 22 |

1 Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung

Die ursprüngliche Planung der Arbeitspakete von optimed Medizinische Instrumente GmbH umfasste folgende Arbeitspakete:

AP1 Wissenschaftliche Koordination

AP1.1 Wissenschaftliche Koordination & Detailkonzeption

Das Arbeitspaket umfasste die Koordination der wissenschaftlichen-technischen F&E-Aktivitäten und Detailkonzeption des gemeinsamen F&E-Plans. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP1.2 Technologiebewertung

Das Arbeitspaket beinhaltete die fortlaufende Technologiebewertung und die Erarbeitung einer Technologiestrategie. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2 Stententwicklung

AP2.1 Materialforschung und -optimierung

Das Arbeitspaket umfasste die grundlegende Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der Zinklegierung. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.2a Stentprototyp – Physikalische Charakterisierung

Inhalt dieses Arbeitspaketes war die Erforschung des neuen Stentdesigns im Hinblick auf die physikalischen Parameter Radialkraft, Flexibilität, Krimpeigenschaften und Ballonexpandierbarkeit. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.2b Stentprototyp – Optimierung Oberflächenbeschaffenheit

Ziel des Arbeitspaketes war die Optimierung der Oberflächenbeschaffenheit im Hinblick auf Korrosionsverhalten und Adhäsionsverhalten von Beschichtungen. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.2c Stentprototyp – Untersuchung und Optimierung des Degenerationsverhaltens

Erforschung und Optimierung des neuen Stentdesigns im Hinblick auf das Degenerationsverhalten mit dem Ziel eines optimal an die klinischen Anforderungen angepassten Degenerationsverhaltens. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.3 Biokompatibilität & Toxizität

In diesem Arbeitspaket sollte der Nachweis der Biokompatibilität des Stentsystems erfolgen. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.4 Durchführung Bench-Tests

Vergleich der mechanischen Eigenschaften, Degenerationsverhalten und Medikamentenabgabe des Stentsystems mit bioresorbierbaren und nicht bioresorbierbaren Mitbewerbern. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.5 Erforschung Wirkstoffbeschichtung

Erforschung der Beschichtung des BioZ-DES Stents mit einer Matrix Wirkstoffkombination mit Sirolimus. Zielparameter sind eine Wirkstoffabgabe kontinuierlich über mindestens 6 Wochen.

Die Beschichtung muss homogen und flexibel sein, um die weitere Verarbeitung des Stents (krimpen, lagern, im Gefäß expandieren) ohne Beschädigung zu überstehen. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.6 Entwicklung Ballon & Katheter

Dieses Arbeitspaket beinhaltete die Entwicklung eines kompatiblen koronaren Ballonkatheters, der die Mindestanforderungen an Durchmesser und Längenrange, Berstdruck sowie Kompatibilität mit dem Zinkstent erfüllt. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.7 Entwicklung Sterilisation

Ziel des Arbeitspaketes war die Festlegung, und Überprüfung eines Sterilisationsverfahrens für das BioZ-DES Stentsystem. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.8a Optimierung & Redesign 1

Dieses Arbeitspaket stand In Abhängigkeit von den Tierversuchen. Je nach Ergebnis muss eine Überprüfung und Validierung des Designs stattfinden. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP2.8b Optimierung & Redesign 2 (FIM-Studie)

Abhängig von den Ergebnissen der first-in-man Einsätze soll es die Möglichkeit einer Optimierung bzw. Redesign des Stentsystems geben. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP3 Tierversuche

AP3.1 Vorbereitung tiereperimentelle Arbeiten

Vorbereitung der präklinischen Tierversuche mit koronaren Zn-DES im Minipig. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP4 Machbarkeitsstudie

AP4.1 Vorbereitung klinische Machbarkeitsstudie

Vorbereitung First-in-Man Machbarkeitsstudie von koronaren BioZ-DES bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit

AP5 Abschluss

AP5.1 Auswertung & Vorbereitung IP / Publikationen

Auswertung und Zusammenfassung sämtlicher Projektergebnisse. Das übergeordnete Ziel ist die Auswertung, Nutzung und Veröffentlichung aller gewonnen Daten und Erfahrungen

Aufgrund der histopathologischen Ergebnisse der Tierversuche wurde im Projekt ein modifizierter Ablauf verfolgt. Anstelle der Machbarkeitsstudie wurde eine in-vitro Studie durchgeführt: Somit veränderte sich AP4 zu:

AP4 in-vitro Studie

AP4.1 Vorbereitung präklinischer Arbeiten

Das Arbeitspaket beinhaltete die Festlegung der Zielstellung des koronaren Flussmodells. Es mussten Zielgrößen ermittelt werden. Ausgehend von diesen Zielgrößen musste das Flussmodell entwickelt werden, um aussagekräftige Messungen liefern zu können. Des Weiteren war die Auswahl von Prüfprodukten, Festlegung von Stückzahlen und die Auswertungsmethode festzulegen. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

AP4.2 Durchführung GLP-like in-vitro Studie (UKF)

Dieses Arbeitspaket wurde von der Forschungsgruppe am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt.

AP4.3 Systematische Auswertung

Durchführung von festgelegten Messungen anschließende Auswertung im Projektverbund. Die Durchführung und die Ergebnisse des Arbeitspakets sind in Kapitel 2 zu finden.

Zusätzliche mussten in den Arbeitspaketen Materialforschung und -optimierung (AP2.1), Entwicklung Stentprototyp (AP2.2a-c), Untersuchungen Biokompatibilität & Toxizität (AP2.3) neue Fokuspunkte gesetzt werden. Die Vorgehensweise und die dementsprechend erzielten Ergebnisse werden in Kapitel 2 gezeigt. Tabelle 1 zeigt die Arbeitspakete von optimized im modifiziertem Projektablauf, der nach der systematischen Auswertung der histopathologischen Ergebnisse der Tierversuchsreihe eingeschlagen wurde.

Tabelle 1: Arbeitspakete optimed in modifiziertem Projektablauf

| Arbeitspaket | Titel |
|--------------|--|
| AP1 | Wissenschaftliche Koordination |
| AP1.1 | Wissenschaftliche Koordination & Detailkonzeption |
| AP1.2 | Technologiebewertung |
| AP2 | Stententwicklung |
| AP2.1 | Materialforschung und -optimierung |
| AP2.2a | Stentprototyp – Physikalische Charakterisierung |
| AP2.2b | Stentprototyp – Optimierung Oberflächenbeschaffenheit |
| AP2.2c | Stentprototyp – Untersuchung und Optimierung des Degenerationsverhaltens |
| AP2.3 | Biokompatibilität & Toxizität |
| AP2.4 | Durchführung Bench-Tests |
| AP2.5 | Erforschung Wirkstoffbeschichtung |
| AP2.6 | Entwicklung Ballon & Katheter |
| AP2.7 | Entwicklung Sterilisation |
| AP2.8a | Optimierung & Redesign 1 |
| AP2.8b | Optimierung & Redesign 2 (FIM-Studie) |
| AP3 | Tierversuche |
| AP3.1 | Vorbereitung tierexperimentelle Arbeiten |
| AP4 | In-vitro Studie |
| AP4.1 | Vorbereitung präklinischer Arbeiten |
| AP4.3 | Systematische Auswertung |

2 Erzielte Ergebnisse

AP1 Wissenschaftliche Koordination

AP1.1 Wissenschaftliche Koordination & Detailkonzeption

Während der gesamten Projektlaufzeit konnten innerhalb des Projektverbundes zielgerichtet Fortschritte erzielt werden. Die wissenschaftlich-technische Koordination des Projekts wurde durch regelmäßige Teams-Meetings im Quartalsrhythmus im Verbund mit den Projektpartnern durchgeführt. Somit konnte der Wissensstand für alle Beteiligten transparent dargestellt werden und ergebnisorientierte Maßnahmen eingeleitet werden. Ein wichtiger Bestandteil war die Erarbeitung von aktualisierten Zeitplänen in Form einer Gantt-Chart. Somit war die Projektsteuerung von F&E-Aktivitäten sichergestellt. Aufgrund von der Abänderung des Projektablaufes wurden im Verbund mit dem Universitätsklinikum Freiburg neue Arbeitspakete und dementsprechende Schnittstellen definiert. Die Neuaufsetzung von Zielkriterien war hierbei ein zentraler Punkt. Trotz den dynamischen Umständen (Corona-Pandemie, Personalwechsel) war es somit den Projektpartnern möglich über die Projektlaufzeit an der Zielstellung zu arbeiten und aussagekräftige Ergebnisse, die beispielsweise im Halbzeitmeilenstein präsentiert wurden, zu erarbeiten.

AP1.2 Technologiebewertung

Die Technologiebewertung des BioZ-DES erfolgt auf der Grundlage der Performance-Tests (in-vitro) und den Tierversuch.

Performance-Tests: der Bioz-DES wurde in einer umfassenden Benchmark-Testreihe (siehe AP2.4) allen, für das Implantat relevanten, Performance-Tests unterzogen. Aus den Test-Ergebnissen lassen sich folgende Kernaussagen generieren:

Die Stent-Performance des BioZ-DES ist in den klinisch relevanten Merkmalen (Röntgensichtbarkeit zur Platzierung, Radialkraft zum Aufrechterhalten des Lumens, MRT-Kompatibilität) nicht nur gleichwertig zu den Cobalt-Chrom Goldstandard Stent, sondern teilweise sogar überlegen. Besonders hervorzuheben ist auch, dass das gesamte Stent-System bestehend aus Implantat und Ballon ebenfalls in System-Tests vielversprechende Ergebnisse lieferte. Es konnte sichergestellt werden, dass der Stent, trotz der hohen Verformbarkeit des Materials, sicher auf dem Ballon fixiert werden kann. Auch in den Tests des Stent-Systems konnte der BioZ-DES in einer simulierten Anwendung im Modell vergleichbare Ergebnisse mit den Mitbewerbern aus nicht-resorbierbaren Materialien, erzielen. Dies ist besonders wichtig, um die Technologie als Grundlage für ein Medizinprodukt zu bewerten. Detaillierte Testergebnisse sind in AP2.4. zu sehen.

Tierversuch: Für OPTIMED war insbesondere die Präparation der Stent-Systeme von Bedeutung. Die Prozesskette Reinraum-Sterilisation-Transport zum Universitätsklinikum konnte sichergestellt werden. Alle Testsysteme konnten vom Anwender im Tiermodell implantiert werden. Es gab positive Rückmeldung hinsichtlich der Usability der Stent-Systeme. Während der Tierversuchsreihe wurde in Absprache mit dem BfArM der Zeitraum der Implantation sogar auf 12 Monate ausgedehnt, um zusätzliche Langzeitdaten zu generieren. Hierbei war OPTIMED federführend in der Projektabwicklung des Scientific Advice tätig. Für die Histopathologische Untersuchung wurde Prof. Johner am Deutschen Herzzentrum in München beauftragt. Detaillierte Informationen zum Studiendesign sind in dem Bericht des Universitätsklinikums Freiburg zu finden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Stent initial eine hohe Entzündungsreaktion im Gefäß hervorruft. Dies ist im Vergleich zu dem nicht-resorbierbaren Kontrollstent sichtbar. Es ergab sich kein einheitliches Bild über den Implantationszeitraum hinsichtlich der Veränderung des Gefäßzustandes. Es gibt in der Literatur eine Vielzahl an Veröffentlichungen mit vergleichbaren Ergebnissen. Hierbei werden sehr oft Drähte auf Basis von Zink-Legierungen implantiert, zudem im Kleintiermodell. Eine Forschungsgruppe aus China erzielte allerdings in Zeitraum von 18 Monaten sehr vielversprechende Ergebnisse.

Bewertung: das Technologiefeld der bioresorbierbaren Stents birgt weiterhin enormes Potential in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen. Insbesondere das Erschließen von neuen Indikationen ist ein großer Innovationstreiber. Riesige Chancen bietet der sogenannte Below-The-Knee (BTK) Bereich. Hierbei werden periphere arterielle Verschlusskrankheiten in den Unterschenkelarterien behandelt. Aktuell gibt es mehrere Mitbewerber die Zulassungsstudien in diesem Bereich gestartet haben, sowohl für eine CE-Zertifizierung als auch für eine Zulassung in den USA. Zudem kam es auch zu einer erfolgreichen Zertifizierung eines bioresorbierbaren Stents auf Eisenbasis für den Einsatz in der Pädiatrie. Die Senkung von möglichen Re-Interventionen und das Erlangen der ursprünglichen Gefäßelastizität sind weiterhin die klinischen Treiber der Entwicklung von bioresorbierbaren Lösungen. Auf regulatorischer Seite ist die größte Hürde die Qualifizierung von neuen innovativen Werkstoffen, die nicht auf Vergleichsdaten aufbauen. Die Kombination von mechanischer Stabilität und Bioverträglichkeit ist sehr aufwendig nachzuweisen, und kann nur in-vivo untersucht werden. Nichtsdestotrotz sind etliche Forschungsvorhaben gestartet, die weitere Werkstoffe wie beispielsweise Zinklegierungen, für den klinischen Einsatz bereitstellen wollen.

AP2 Stententwicklung

AP2.1 Materialforschung

Ziel der Materialforschung war die grundlegende Verbesserung der mechanischen Eigenschaften. Hierfür war es notwendig die gesamte Prozesskette von Gieß-, Strangpress- und Rohrziehprozess zu erforschen. Gestartet wurde mit der Legierung ZnAg3 mit dem Ziel einer Bruchdehnung von mindestens 30 Prozent zu erzielen. Folgende Abbildung zeigt die Zugversuche an den Rohren aus der Legierung ZnAg3: Es ergibt sich eine mittlere Zugfestigkeit von 154 N, bei einer Bruchdehnung von 89 % (grüne Kurve stellt einen Bruch in der Einspannung dar, daher kann sie nicht berücksichtigt werden).

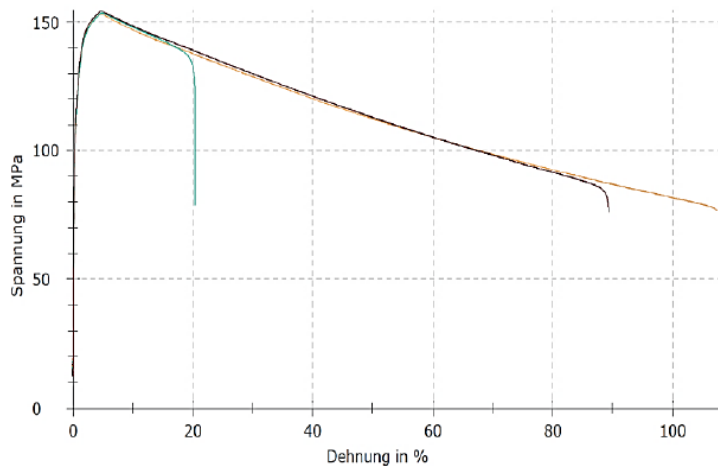


Abbildung 1: Spannungs-Dehnungsdiagramm an ZnAg3 Rohrabschnitt

Von diesen Rohrabschnitten wurden weiterführende Untersuchungen der Korngrößen gemacht. Es wurden sowohl Quer- als auch Längsschliffe angefertigt, die sowohl das Ausgangsmaterial (Strang), als auch das Halbzeug (Rohr) charakterisieren.

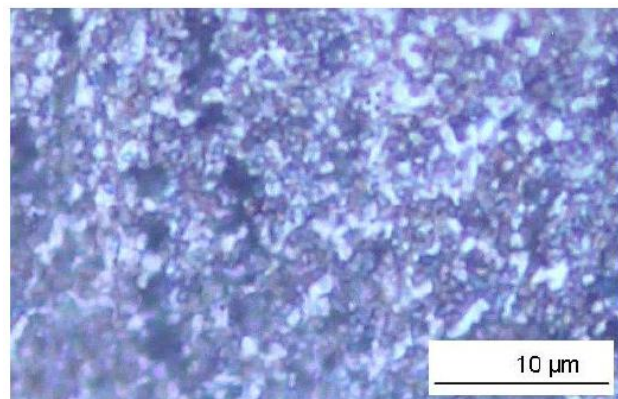
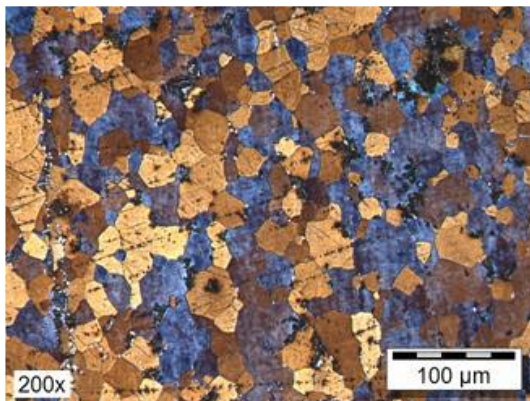


Abbildung 2: Längsschliff Strang (links), Querschliff Rohrabschnitt (rechts)

Röhrchen Lot.Nr.: 305397, Ø3,0mm, WS 105µm

Die Messungen ergaben eine signifikante Verringerung der mittleren Korngröße beim Rohrzug von 20 µm auf etwa 1,2 µm. Dies ist ein hervorragendes Ergebnis, was sich in dem optimalen Dehnverhalten des Rohrabschnittes (Abbildung 1) zeigt.

Die Materialforschung an der Prozesskette zeigte also ein vielversprechendes Ergebnis in Bezug auf die mechanische Plattform des Implantates. Jedoch musste in diesem Arbeitspaket eine neue Zielstellung aufgrund der Tierversuchsergebnisse erarbeitet werden. Die Tierversuchsergebnisse zeigten, dass die Stents aus der Legierung in Bezug auf die Homogenität der Korrosion optimiert werden müssen. Dies kann nur über die Werkstoffplattform erfolgen. Somit war eine intensive Literaturrecherche nötig, um die Einflussfaktoren auf die Korrosion zu ermitteln. Es wurden drei Kernthemen für die Neulegierung identifiziert:

- Reduktion des Silbergehalts: In Veröffentlichungen wurde beschrieben, dass silberreiche Ausscheidungen einen negativen Einfluss auf die Biokompatibilität aufweisen.
- Verlangsamung der Korrosion: Die Korrosion verlief stellenweise zu schnell und führte zu Entzündungsreaktionen. Stoffe wie Lithium oder Mangan zeigten in Tierversuchsstudien einen positiven Effekt auf die Korrosionsrate. Diese Stoffe wurden in Gieß- und Strangpressversuchen untersucht. Zur weiteren Charakterisierung der Korrosion wurde

eine Prüfzelle für Immersionstests aufgebaut. Diese wurde mit Normbezug der DIN EN ISO 10993 entwickelt.

- **Mechanik:** Die mechanischen Eigenschaften der Neulegierung sollten mindestens gleichwertig mit ZnAg3 sein, um das Risiko für Stentfrakturen oder einen Kollaps des Stents zu verringern.

Gestartet wurde eine Testmatrix aus Immersionstests und mechanischen Untersuchungen, um jede der potenziellen Legierungen ausreichend zu charakterisieren. Folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die mechanischen Daten der Legierungen.

| Legierung | Zusammensetzung | | | Bruchdehnung | | Zugfestigkeit | |
|------------------------|-----------------|-------|---|--------------|---|---------------|-----|
| ZnAg1 | Zn | 99,03 | % | ca. 32 | % | ca. 153,5 | MPa |
| | Ag | 0,97 | % | | | | |
| ZnAg2 | Zn | 98,09 | % | ca. 35,3 | % | ca. 174,5 | MPa |
| | Ag | 1,91 | % | | | | |
| ZnAg3 | Zn | 96,30 | % | ca. 38,8 | % | ca. 230 | MPa |
| | Ag | 3,09 | % | | | | |
| ZnAg3,3 | Zn | 96,71 | % | ca. 37,5 | % | ca. 236 | MPa |
| | Ag | 3,29 | % | | | | |
| ZnAg2Li0,1 | Zn | 97,74 | % | ca. 19,3 | % | ca. 235 | MPa |
| | Ag | 2,17 | % | | | | |
| | Li | 0,09 | % | | | | |
| ZnAg2Mn0,1 | Zn | 97,93 | % | ca. 34,5 | % | ca. 232 | MPa |
| | Ag | 2,03 | % | | | | |
| | Mn | 0,04 | % | | | | |
| ZnAg3Mn0,1 | Zn | 96,94 | % | ca. 36 | % | ca. 225 | MPa |
| | Ag | 3,00 | % | | | | |
| | Mn | 0,06 | % | | | | |
| ZnAg3Li0,1Mn0,1 | Zn | 96,81 | % | ca. 17 | % | ca. 300 | MPa |
| | Ag | 3,03 | % | | | | |
| | Li | 0,05 | % | | | | |
| | Mn | 0,11 | % | | | | |

Abbildung 3: Übersicht der Daten zur Mechanik der Legierungen

Es lässt sich erkennen, dass die Legierungen mit reduziertem Silbergehalt ebenfalls hervorragende Werte im Bereich der Zugfestigkeit liefern. Jedoch zeigte sich durch die Beimischung von Lithium ein negativer Einfluss auf die Bruchdehnung. Eine Bruchdehnung von nur 19,3 % ist nicht ausreichend für die spätere Stent-Anwendung. Aufgrund dieser Datenlage wurden weitere Untersuchungen zu der ternären Legierung mit Mangan angefertigt. Parallel wurden die Legierungen in einer Testzelle auf Ihr Zink-Release untersucht. Es wurde getestet, wie viel Zink-Abgabe pro Zeiteinheit stattfindet. Der Testaufbau umfasste jeweils einen Prüfkörper mit einem Durchmesser von ca. 5,5 mm und eine Höhe von ca. 10 mm. Als Medium diente das sogenannte Simulated Body Fluid, welches eine blutähnliche Substanz aufweist. Um der ISO 10993 gerecht zu werden, wurde die Testtemperatur auf 37 °C festgelegt.

Abbildung 4 zeigt den Korrosionsverlauf am Probekörper über einen Zeitraum von 28 Tagen.

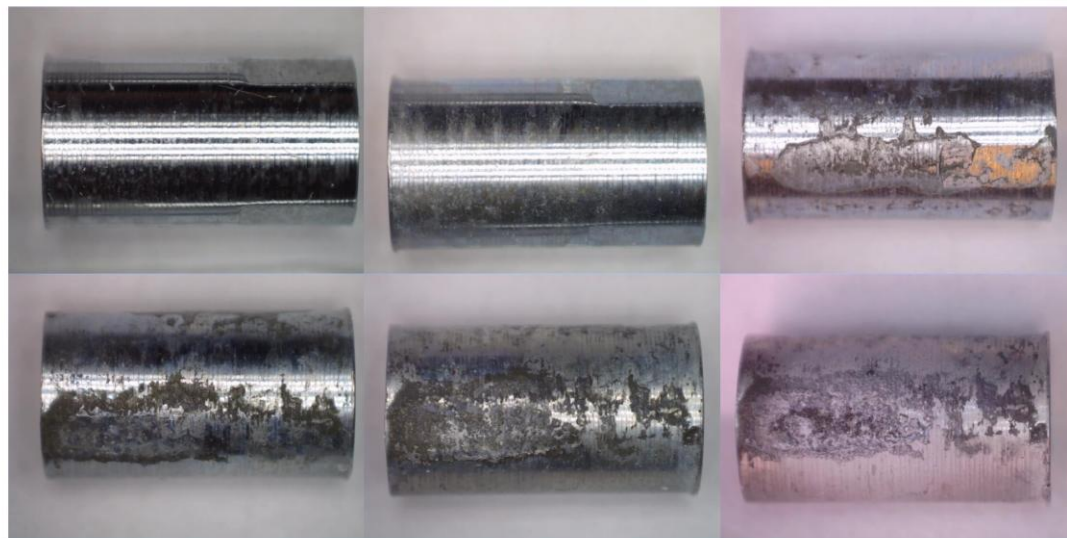


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Korrosionsvorgangs an ZnAg3. Von links oben nach rechts unten: START, Tag 1, Tag 2, Tag 5, Tag 21 und Tag 28.

Die Probenahme wurden täglich durchgeführt. Der Testzeitraum wurde normgerecht auf 28 Tage festgelegt. Um die sogenannte Corrosion Rate (CR) zu ermitteln, wurden gravimetrische Untersuchungen gemacht. Anhand dieser Werte aus dem Messzeitraum wurde eine Extrapolation auf 365 Tage angefertigt, um den Wert in der CR in μm pro Jahr anzugeben. Umgerechnet auf die Stentdimensionen kann so eine Abschätzung auf die Dauer des Korrosionsvorgangs abgeleitet werden. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Werte der Corrosion Rate der einzelnen Legierungen.

| Material | Kennzeichnung auf Probengläschen | SBF |
|-----------------|----------------------------------|-------|
| ZnAg1 | B1_1A | A = 1 |
| | B1_2A | |
| | B1_3B | B = 4 |
| | B1_4B | |
| ZnAg2 | B2_1A | 1 |
| | B2_2A | 4 |
| | B2_3B | |
| | B2_4B | |
| ZnAg3 | B3_1A | 1 |
| | B3_2A | 4 |
| | B3_3B | |
| | B3_4B | |
| ZnAg3,3 | B3,3_1A | 1 |
| | B3,3_2A | 4 |
| | B3,3_3B | |
| | B3,3_4B | |
| ZnAg2Li0,1 | T2L_1A | 1 |
| | T2L_2A | 4 |
| | T2L_3B | |
| | T2L_4B | |
| ZnAg2Mn0,1 | T2M_1A | 1 |
| | T2M_2A | 4 |
| | T2M_3B | |
| | T2M_4B | |
| ZnAg3Mn0,1 | T3M_1A | 1 |
| | T3M_2A | 4 |
| | T3M_3B | |
| | T3M_4B | |
| ZnAg3Li0,1Mn0,1 | Q_1A | 1 |
| | Q_2A | 4 |
| | Q_3B | |
| | Q_4B | |

Abbildung 5: Übersicht der Bezeichnungen der Legierungen in den Immersionstests

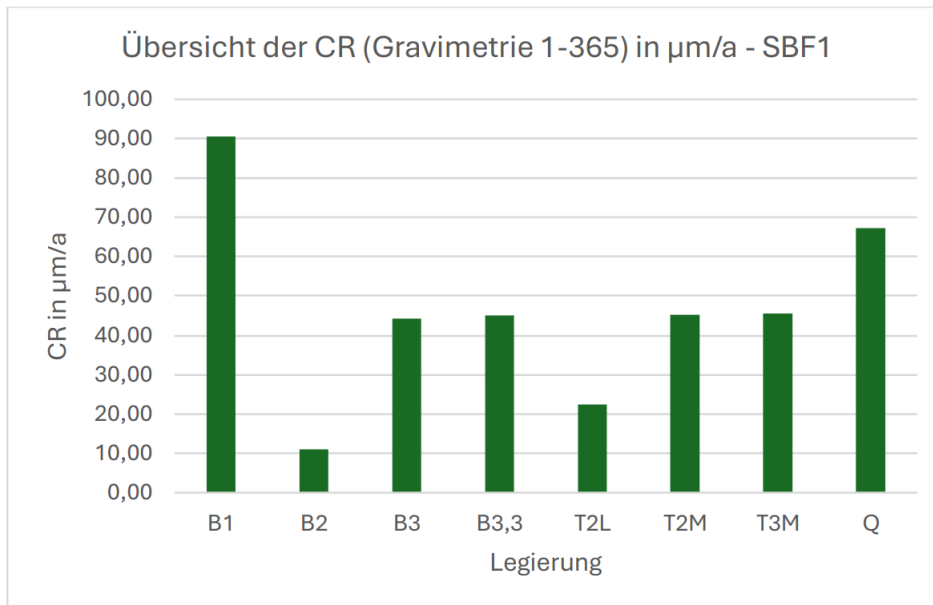


Abbildung 6: Werte der Corrosion Rate der Legierungen

Es lässt sich erkennen, dass die Legierung mit dem kleinsten Silberanteil (B1) am schnellsten korrodiert. Die Legierung mit Lithium (T2L) zeigt einen sehr langsamem Korrosionsvorgang. Mit lediglich $20 \mu\text{m/ Jahr}$ würde der Stent circa fünf Jahre benötigen, um vollständig abgebaut zu werden. Die Legierungen mit Mangan (T2M bzw. T3M) zeigten mit einer Korrosionsrate von etwas über $40 \mu\text{m/ Jahr}$ ein vergleichbares Ergebnis zu dem Benchmark ZnAg3 (B3). Bei dieser Korrosionsrate wäre der Stent innerhalb von 24-30 Monaten vollständig im Körper abgebaut. Zur Kopplung von Mechanik und Biokorrosion wurde die Legierung ZnAg2Mn0,1 für weitere Untersuchungen ausgewählt. Mit einer Reduktion des Silbergehalts, einer ausreichenden Zugfestigkeit, einer exzellenten Bruchdehnung und einer vergleichbaren Korrosionsrate bildet sie die optimale Werkstoffplattform. Um die Untersuchungen an der Prozesskette zu vervollständigen, wurden Untersuchungen in Bezug auf die Umformbarkeit der Legierung durchgeführt. Um weitere Erkenntnisse über den Einfluss von Mangan zu erlangen, wurden zusätzlich Proben aus der Legierung ZnAg2Mn0,2 hergestellt. Die Firma G.Rau führte als Hersteller von medizinischen Rohren Untersuchungen zur Mikrostruktur anhand von Schlibfbildern durch. Des Weiteren wurden mechanische Kenngrößen im Zugversuch an den stranggepressten Stangen durchgeführt. Im Anschluss wurde der Umformgrad beim Rohrzug auf Stauchversuche übertragen, um das Umformverhalten der Legierungen zu ermitteln. Abschließend wurden weitere Schlibfbilder angefertigt, um das Rekristallisationsverhalten der Legierungen zu untersuchen.

Zugversuche:

Das Spannungs-Dehnungs-Verhalten beider Legierungen (ZnAg2Mn0,1 bzw. ZnAg2Mn0,2) ist sehr ähnlich. Gezogen wurden Stränge mit 6 mm Durchmesser bei einer Temperatur von $24 \text{ }^\circ\text{C}$. Es lässt sich erkennen, dass die Zugfestigkeit mit über 250 MPa auf einem sehr hohen Niveau liegt. Die Proben aus ZnAg2Mn0,2 weisen eine höhere Bruchdehnung auf und liegen bereits im Zielbereich von knapp 30 %. Für den Einsatz als Stent-Implantat ist vor allem das ausgedehnte Spannungs-Plateau zwischen 5 % und 12% Dehnung von Vorteil. Durch die Verformung bei nahezu gleichbleibender Spannung wird das Risiko für Versagen minimiert.

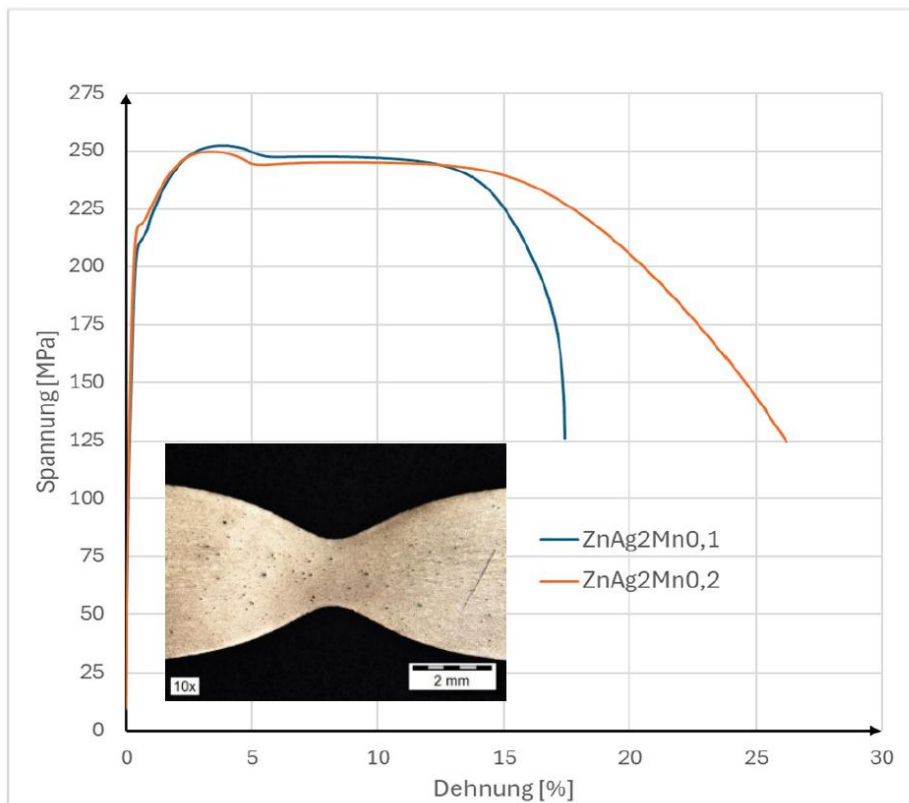


Abbildung 7: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Legierungen

Schliffbilder: Die Querschliffe der beiden Legierungen zeigen, dass auch die Mikrostruktur nahezu identisch ist. Sie zeigen eine mittlere Korngröße von circa 8 μm bei ZnAg2Mn0,1 und circa 6,7 μm bei ZnAg2Mn0,2, siehe Abbildung 8 und 9.

■ ZnAgMn0,1

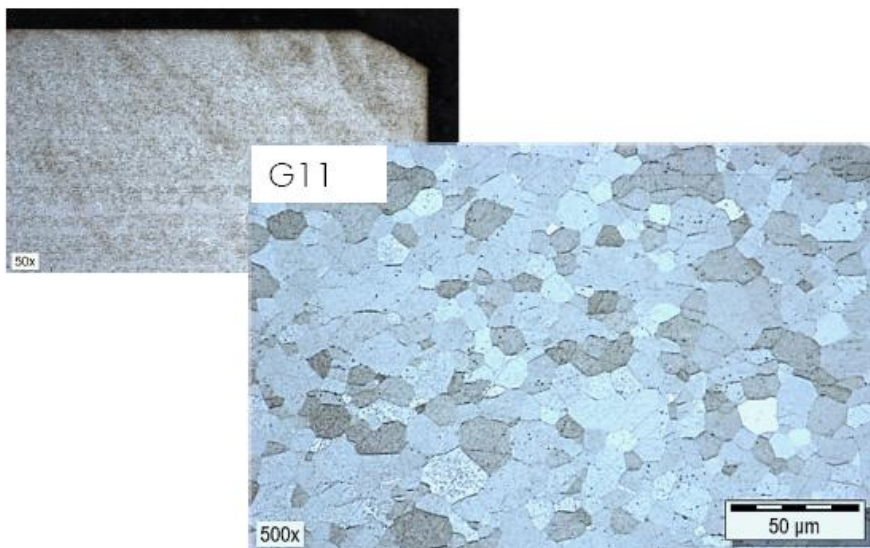


Abbildung 8: Querschliff an ZnAg2Mn0,1 Strang

■ ZnAg₂Mn_{0,2}

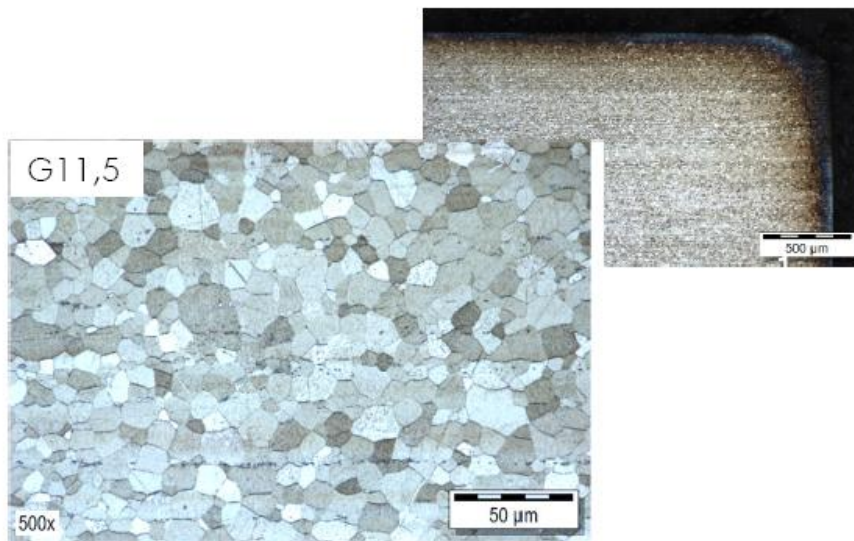


Abbildung 9: Querschliff an ZnAg₂Mn_{0,2} Strang

Verformungsverhalten – Stauchversuche:

Um den Verformungsgrad des Rohrzugs nachzuempfinden, wurden Stauchversuche angefertigt. Bei diesen Versuchen wurden die Proben mit einem Verformungsgrad von max. 0,7 beaufschlagt. Das Ergebnis der Stauchversuche ist die Fließkurve. Es wurden pro Legierung jeweils drei Fließkurven angefertigt, deren Mittelwerte sind in Abbildung 10 zu sehen:

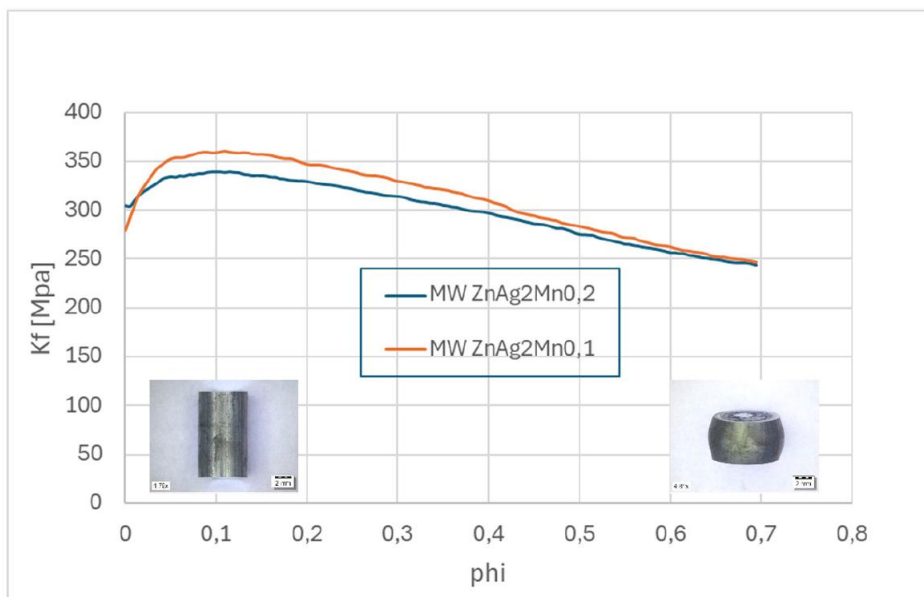


Abbildung 10: Fließkurven von ZnAg₂Mn_{0,1} und ZnAg₂Mn_{0,2}.

Beide Legierungen zeigen ein Entfestigungsverhalten, was für eine hervorragende plastische Verformbarkeit spricht. Diese Eigenschaft ist für die Verformung beim Rohrzug wichtig, um auch große Umformgrade für kleinere Rohrdurchmesser, wie beispielsweise 3 mm, erreichen zu können. Beide Legierungen zeigen hier ein vorteilhaftes Verhalten.

Rekristallisationsverhalten

Um das Verformungsverhalten abschließend zu untersuchen, wurden Rekristallisationsversuche durchgeführt. Es erfolgte eine Kalt-Umformung quer zur Strangpressrichtung bei Raumtemperatur und einem Umformgrad von 0,2. Anschließend wurde bei 250 °C, 270 °C und 280 °C für jeweils 10 Minuten geglüht. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen das Verhalten der Mikrostruktur beim Rekristallisationsglühen:

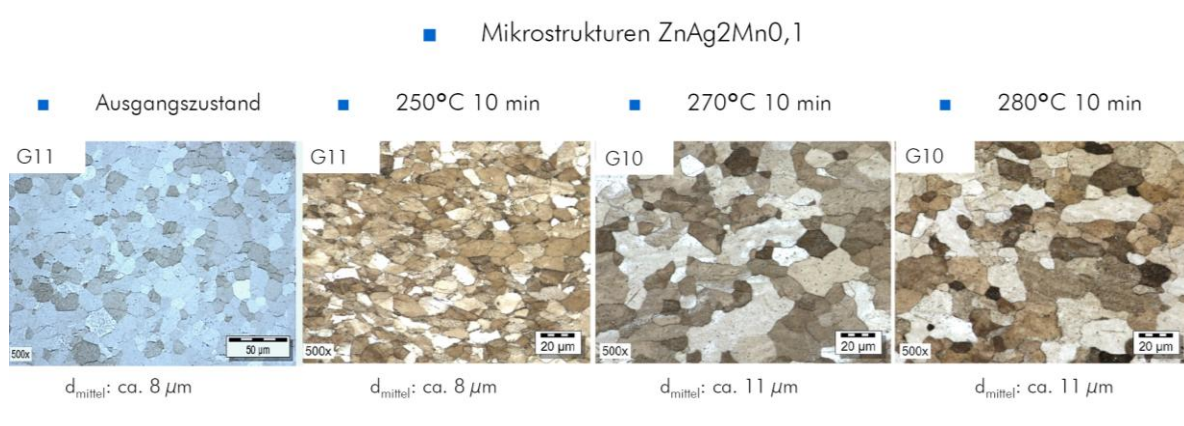


Abbildung 11: Mikrostrukturen ZnAg2Mn0,1

Bei der Legierung ZnAg2Mn0,1 lässt sich der Beginn der Rekristallisation bei 270 °C erkennen. Die mittlere Korngröße steigt auf 11 μm an und bleibt bei Erhöhung der Temperatur konstant.

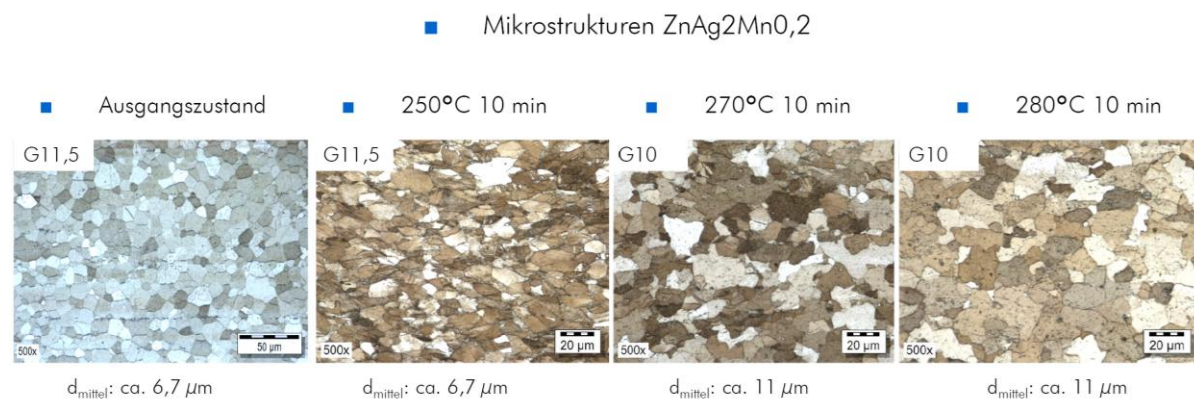


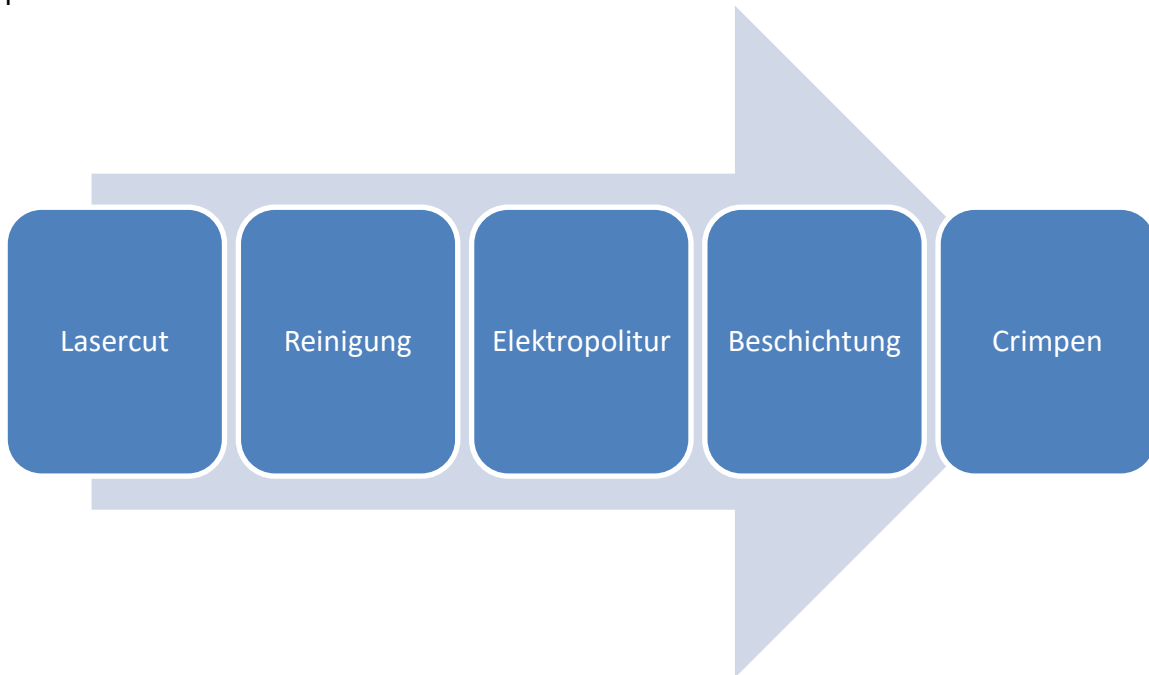
Abbildung 12: Mikrostrukturen ZnAg2Mn0,2

Bei der Legierung ZnAg2Mn0,2 beginnt die Rekristallisation ebenfalls bei 270 °C. Auch hier steigt die mittlere Korngröße auf 11 μm an und bleibt anschließend gleich. Beide Legierungen weisen also ein identisches Rekristallisationsverhalten auf. Sie zeigen bis 250 °C keine Rekristallisation, was entscheidend für die Gestaltung der Prozesskette Gießen und Strangpressen ist. Wird der Gussstab also ausreichen schnell abgekühlt, stellt sich im Gefüge keine Rekristallisation ein. Die komplette Prozesskette von Gießen bis zum Rohrziehen wurde betrachtet und ausreichend untersucht.

Zusammenfassend haben die Materialuntersuchungen gezeigt, dass sich die Legierung mit verringertem Silbergehalt und Beimengung von Mangan als hervorragende Werkstoffplattform für kardiovaskuläre Implantate eignet. Aufgrund von Lieferzeiten konnte innerhalb der Projektlaufzeit kein neues Rohr aus ZnAg2Mn0,1 produziert werden. Die Materialforschung und -optimierung ist allerdings abgeschlossen und kann in weiteren Forschungsprojekten münden, die zu zukunftsweisenden Lösungen für Implantate führen können.

AP2.2a Stentprototyp – Physikalische Charakterisierung

Zur physikalischen Charakterisierung wurden Stentprototypen gemäß folgendem Prozessablauf produziert:



Das Laserschneiden (Lasercut) der Stents erfolgte mittels Ultrakurzpuls-Lasern. Das Stentdesign wurde bzgl. der Prozesskette optimiert, sodass der Aufwand in der Nachbearbeitung nahezu entfällt. Anschließend werden die Stents mit Alkohol gereinigt, bevor sie in der Elektropolitur oberflächenveredelt werden. Folgende Abbildung zeigt den polierten Stent vor Beschichtung und vor dem Crimpen auf den Ballonkatheter:

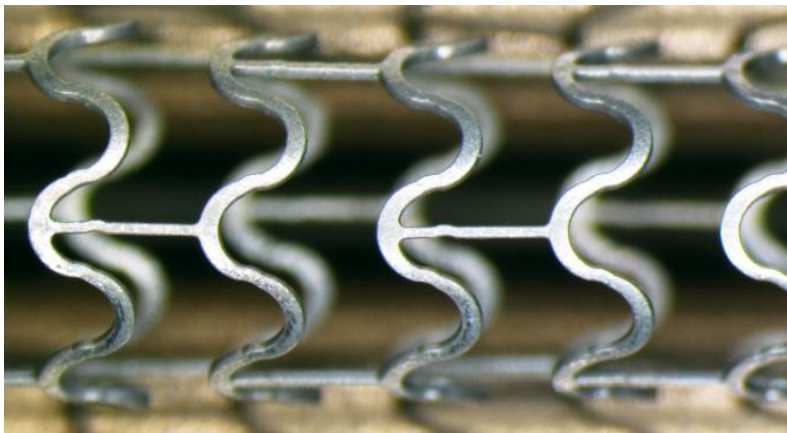


Abbildung 13: Polierter BioZ-Stent

Die Stents wurden in einer umfassenden Testreihe auf Radialkraft, Ballonexpansion und weitere physikalischen Kenngrößen getestet. Die Ergebnisse sind in Kapitel 2.4 zu finden.

AP2.2b Stentprototyp – Optimierung Oberflächenbeschaffenheit

Wie in Abbildung 13 zu sehen ist, zeigt der Stent nach der Elektropolitur eine Beständigkeit gegenüber der Korrosion. Weiterführend wurden Beschichtungen an den Stents durchgeführt, um die Haftung der Beschichtung auf dem Implantat zu testen. Abbildung 14 zeigt einen beschichteten Stent nach Ballonexpansion:

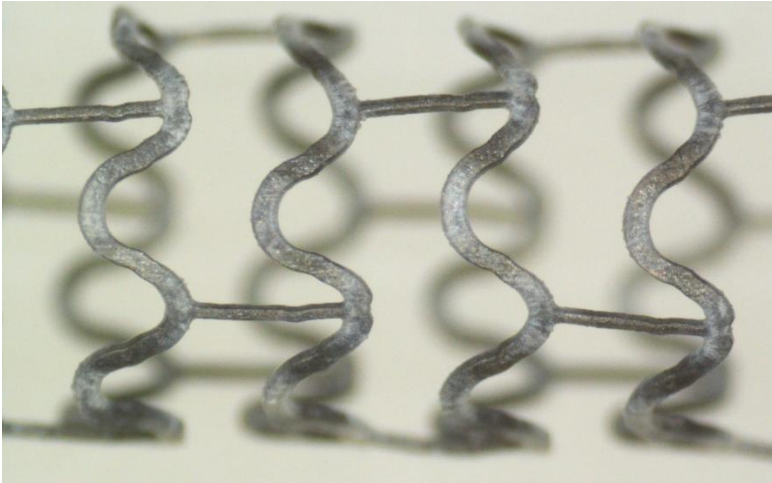


Abbildung 14: Beschichteter Stent nach Ballonexpansion

Der Stent zeigt weiterhin eine homogene Beschichtung und nur minimale Ablösungen. Dies ist von großer Bedeutung, denn das Medikament ist in der Beschichtung eingebettet. Eine intakte Beschichtung ist eine Voraussetzung für den klinischen Einsatz, was in diesem Arbeitspaket gezeigt werden konnte. In AP2.5 wurden weitere Untersuchungen zur Wirkstoffbeschichtung durchgeführt.

AP2.2c Stentprototyp – Untersuchung und Optimierung des Degenerationsverhaltens

Die Tierversuche zeigten, dass das Degenerationsverhalten des Stents optimiert werden musste. Mit dem Ziel die Korrosionsrate genauer untersuchen zu können wurden die in AP2.1 beschriebenen Immersionstests beim Projektpartner Limedion durchgeführt. Wie in AP2.1 beschrieben, zeigte die Legierung ZnAg₂Mn_{0,1} ein verbessertes Degenerationsverhalten in-vitro. Die Messmethode der Immersionstests dient als normbasierter Testaufbau, ist jedoch ein statischer Test. Um die sogenannten in-vivo/in-vitro Korrelation abbilden zu können, wurde am Universitätsklinikum Freiburg ein dynamisches Flussmodell entwickelt. Dieses Modell bildet die realen Flussbedingungen in den Koronararterien ab. Abbildung 15 zeigt den schematischen Aufbau des Modells.

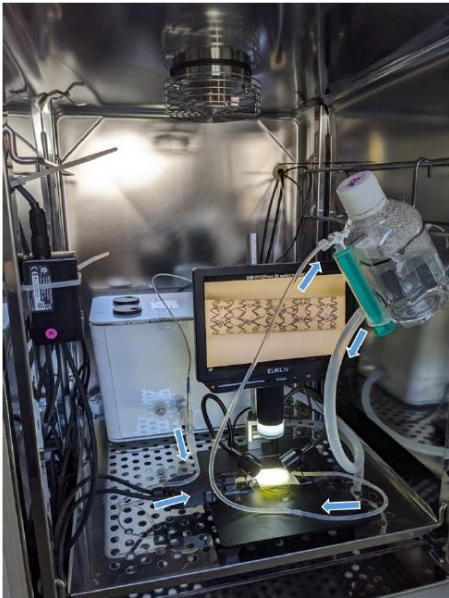
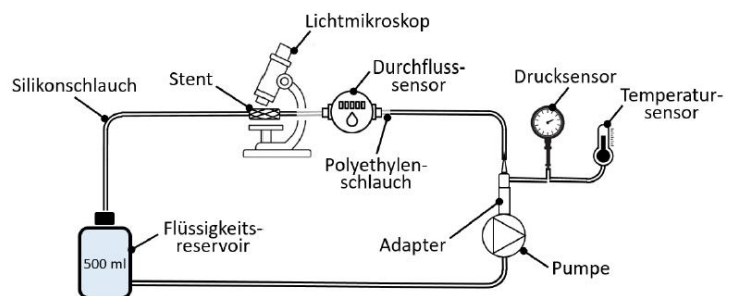


Abbildung 15: Aufbau des dynamischen Flussmodells



Es war möglich unterschiedliche Stent-Prototypen in dem Modell zu implantieren und zu testen. Durch intensive Zusammenarbeit im Projektverbund konnte das System mit den Randbedingungen der Immersionstests vereinheitlicht werden. Dies umfasste unter anderem die Testtemperatur von 37 °C, das Testmedium SBF und die Auswertung des Zink-Releas über das

ICP-OES beim Projektpartner Limedion. Somit konnte eine wissenschaftliche Grundlage für weitere Arbeiten gelegt werden. Die detaillierten Testergebnisse sind im Bericht des Projektpartners Uniklinik Freiburg zu finden.

AP2.3 Biokompatibilität & Toxizität

Im Laufe des Projekts wurde der Fokus der Biokompatibilitäts-Tests auf das Korrosionsverhalten gelegt. Somit stand die Entwicklung der bereits erwähnten Testsysteme der Immersionstests und das dynamische Flussmodell im Vordergrund. Bei der Entwicklung des Stents wurde eine bereits zugelassene Trägermatrix aus PLLA als Beschichtungsgrundlage verwendet. Bei der Entwicklung des Stentsystems wurde ein bereits CE-zertifizierter Ballonkatheter ausgewählt, um hier jeweils den Forderungen nach Biokompatibilität nachzukommen. Nach Auswahl der Ziellegierung könnten weitere Tests nach ISO 10993 am beschichteten Stent durchgeführt werden.

AP2.4 Durchführung Bench-Tests

In einer umfassenden Benchmark-Testreihe wurde sowohl der Stent als auch das Stentsystem auf Funktionalität geprüft. Die Vergleichsstents waren der Biotronik Magmaris, ein resorbierbarer Stent aus Magnesium, der Synergy Stent von Boston Scientific, ein nicht resorbierbarer Stent auf Basis von Platin-Chrom und der Biotronik Synsiro, ebenfalls nicht resorbierbar auf Basis von Cobalt-Chrom. Die Abbildungen 16 bis 21 zeigen einen Auszug der wichtigsten Tests:

Wandstärke: Die Wandstärke des BioZ-DES liegt zwischen dem Biotronik Magmaris® und den beiden nicht bioresorbierbaren Boston Scientific Synergy™ und Biotronik Synsiro®.

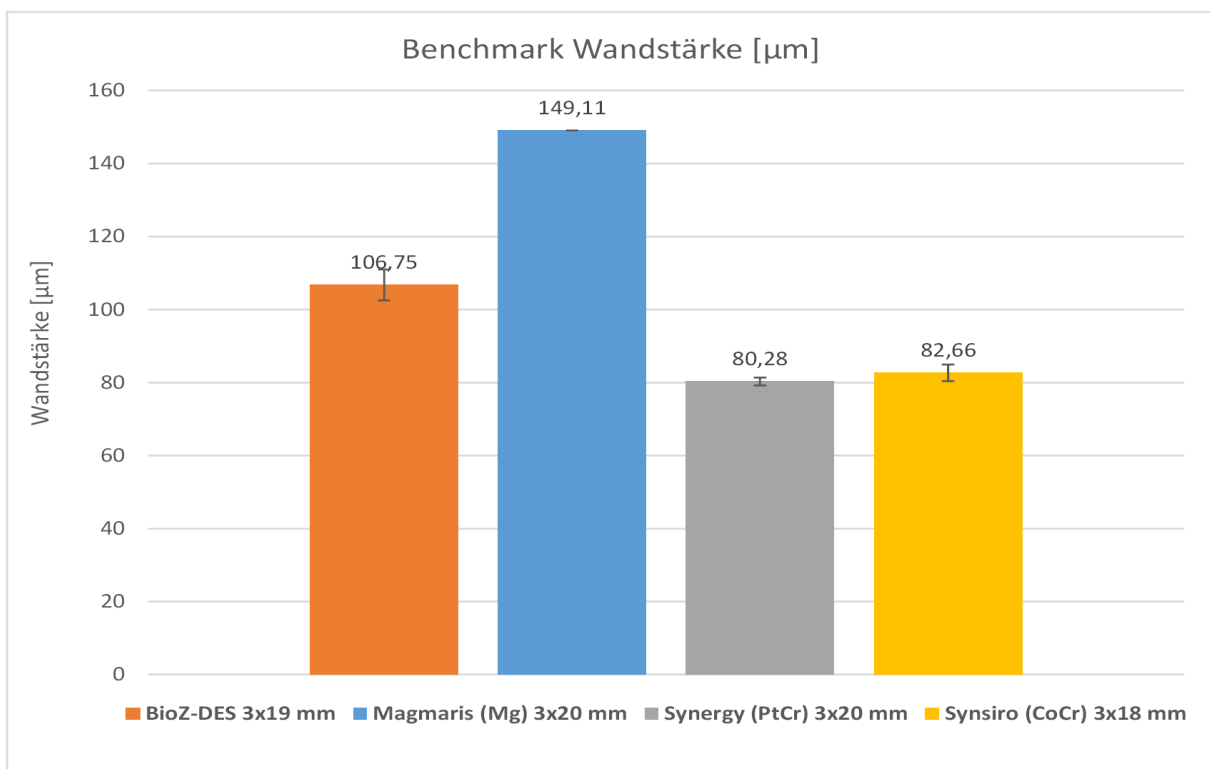


Abbildung 16: Ergebnisse Wandstärke-Analyse Stent

Radialkraft: Der BioZ-DES zeigt im Anwendungsbereich (zwischen 2,5 mm und 3 mm) den stärksten Anstieg, sowie den höchsten Wert der Radialkraft, nicht nur im Vergleich zu dem Biotronik Magmaris®, sondern auch zu den beiden nicht bioresorbierbaren Boston Scientific Synergy™ und Biotronik Synsiro®.

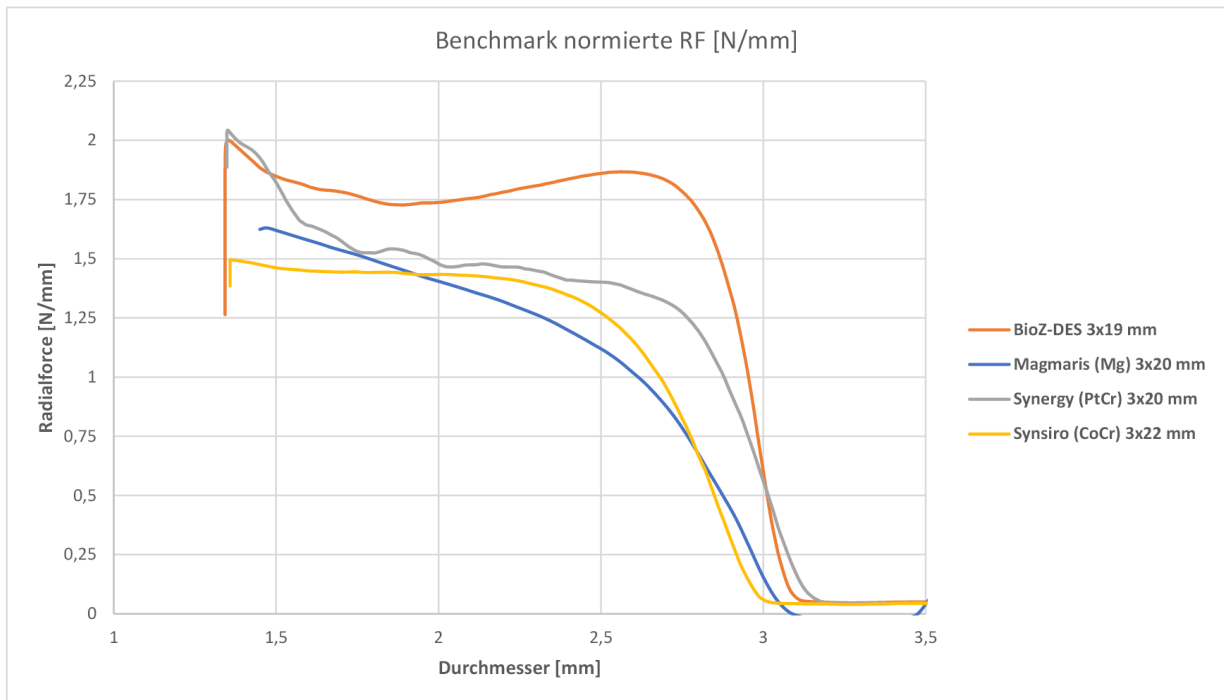


Abbildung 17: Ergebnisse Radialkraft

Röntgensichtbarkeit: Abbildung 18 zeigt die Röntgenaufnahme der expandierten Stents:



Abbildung 18: Röntgenaufnahme Stents

Die Röntgensichtbarkeit ist das Verhältnis der optischen Dichte von Objekt zu Hintergrund (je höher der Wert, umso besser die Sichtbarkeit) und wird in Prozent angegeben. Der BioZ-DES hat die höchste Röntgensichtbarkeit im Vergleich zu dem Biotronik Magmaris® und den beiden nicht bioresorbierbaren Boston Scientific Synergy™ und Biotronik Synsiro®.

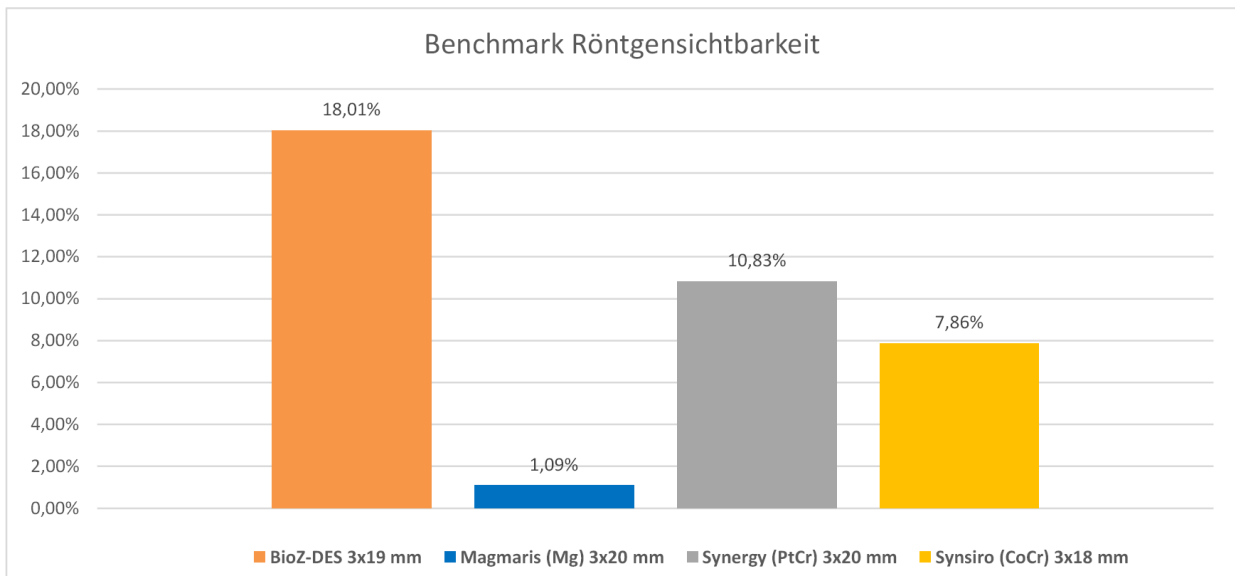


Abbildung 19: Auswertung Röntgensichtbarkeit

Recoil: Der BioZ-DES zeigt keinen Recoil im Gegensatz zu dem Biotronik Magmaris® und den beiden nicht bioresorbierbaren Boston Scientific Synergy™ und Biotronik Synsiro®. Der BioZ-DES erreicht somit den gewünschten Zieldurchmesser nach der Ablage, was eine signifikante Verbesserung im klinischen Einsatz mit sich bringt.

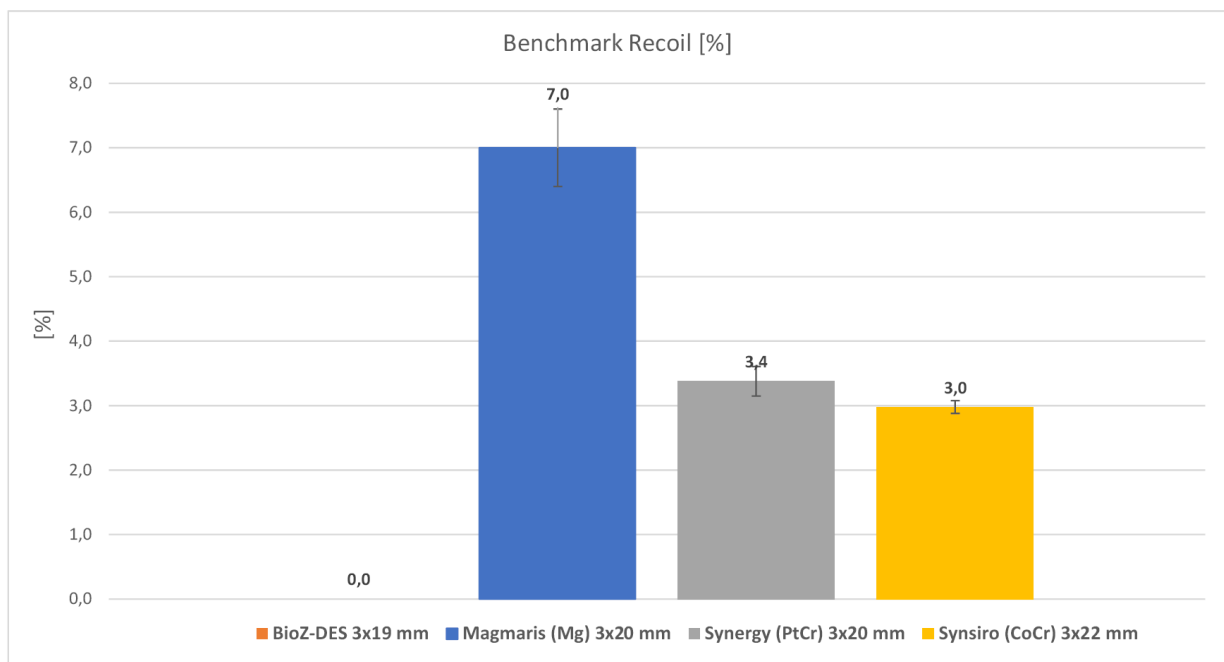


Abbildung 20: Auswertung Recoil

Dislokationskraft: Der BioZ-DES weist die höchste Dislokationskraft im Vergleich zu dem Biotronik Magmaris® und den beiden nicht bioresorbierbaren Boston Scientific Synergy™ und Biotronik Synsiro® auf. Das Risiko des Stentverlustes während der Implantation ist somit minimiert.

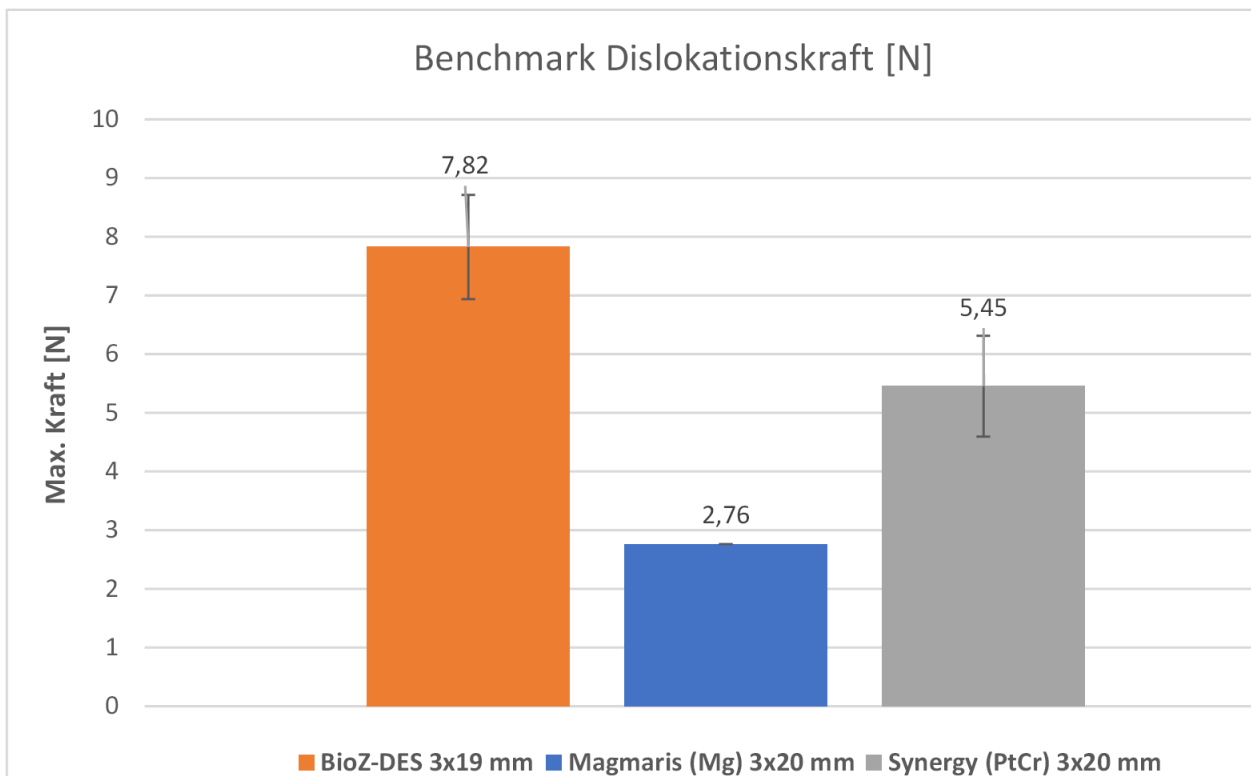


Abbildung 21: Ergebnisse Dislokationskraft

Die Ergebnisse zeigen, dass der BioZ-DES bzgl. der Radialkraft, dem Recoil-Verhalten und der Röntgensichtbarkeit zum Teil um den Faktor 2-3 bessere Werte liefert im Vergleich zu den koronaren Standard-Stents. Dies zeigt, dass alle mechanischen und funktionellen Zielstellungen für das Implantat erreicht wurden.

AP2.5 Erforschung Wirkstoffbeschichtung

Die Erforschung der Wirkstoffbeschichtung umfasste die Auswahl des Medikaments und der dementsprechenden Trägermatrix. In Zusammenarbeit mit der Firma DOT konnte eine Beschichtung aus dem Medikament Sirolimus und der Trägermatrix PLLA entwickelt werden. Zur Untersuchung dieser Beschichtung wurden unterschiedliche Testverfahren eingesetzt.

Um den Verbund der Beschichtung mit dem Stent zu untersuchen, wurden zur Ermittlung der Schichtdicke Querschliffe an beschichteten Stents durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden beim Projektpartner Limedion durchgeführt. Abbildung 22 zeigt schematisch eine Messstelle an einer Stent-Strebe:



Abbildung 22: Schichtdickenmessung

Die Untersuchung zeigte, dass die mittlere Schichtdicke bei circa 6,5 µm liegt. Im Verbund mit den Untersuchungen des Krimpverhaltens konnte gezeigt werden, dass es sich um eine gut verankerte Beschichtung handelt.

| Gemessene Schichtdicken | |
|-------------------------|---------|
| #1 | 4,6 µm |
| | 3,3 µm |
| | 2,6 µm |
| #2 | 7,7 µm |
| | 5,8 µm |
| | 5,0 µm |
| #3 | 10,3 µm |
| | 9,7 µm |
| | 10,7 µm |
| #4 | 6,9 µm |
| | 7,1 µm |
| | 5,9 µm |
| #5 | 7,8 µm |
| | 5,6 µm |
| | 5,5 µm |
| ∅ | 6,57 µm |

Abbildung 23: Ergebnisse Schichtdickenmessung

Um den klinischen Anforderungen gerecht zu werden, muss eine hohe Dosis des Medikaments zügig abgegeben werden. Um dieser Forderung gerecht zu werden, wurde das Elutionsprofil, also der Release von Sirolimus, bei DOT untersucht. Abbildung 24 zeigt den Sirolimus-Release über einen Zeitraum von 28 Tagen:

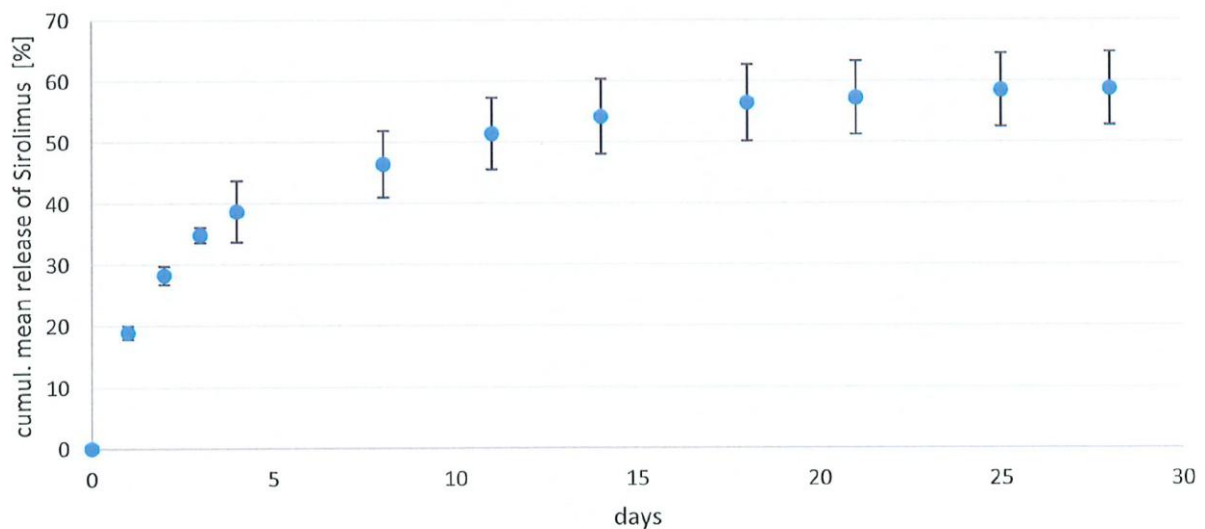


Abbildung 24: Sirolimus-Release

Die Ergebnisse zeigen, dass schon nach 10 Tagen mehr als 50 % des Wirkstoffes freigesetzt sind. Dies ist ein hervorragendes Ergebnis, die Beschichtung wird somit den klinischen Anforderungen in diesem Punkt gerecht.

AP2.6 Entwicklung Ballon & Katheter

Die Anforderungen für die Entwicklung des Ballonkatheters waren die Montierbarkeit des Stents, das Erreichen eines vergleichbaren crossing-profiles, die Unversehrtheit der Beschichtung und die Ballonexpandierbarkeit, also das Erreichen des Zieldurchmessers.

Die Anforderungen an die Durchmesser und Längen-Range konnte mithilfe des Demax Gusta Ballons erfüllt werden. Abbildung 25 zeigt den gecrimpten Stent auf dem Ballonkatheter:

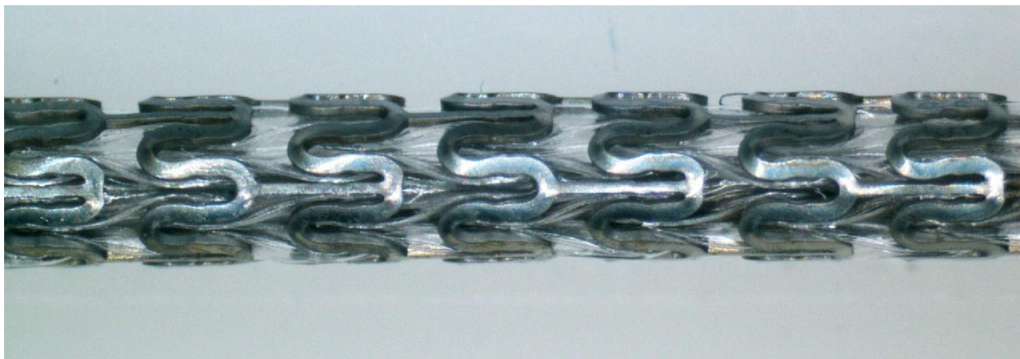


Abbildung 25: Gecrimpter BioZ-DES auf Demax Gusta Ballon

Abbildung 14 zeigt, dass die Beschichtung auch nach Ballonexpansion intakt ist. In der Benchmark-Testreihe wurden die Stent-Systeme in einem Koronarmodell einer simulierten Anwendung unterzogen. Dies bedeutet eine Einführung des Stentsystems über einen Führungsdraht an den Ablageort, eine anschließende Stentablage über eine Ballonexpansion und eine anschließende Rückführung des Ballonkatheters. In Bezug auf das crossing-profile konnte eine 6F-Kompatibilität erzielt werden, das von hoher Relevanz für den klinischen Einsatz ist. Alle Stents konnten am Zielort abgelegt werden, was für eine ausgezeichnete Montierbarkeit des Stents auf dem Ballon spricht. Die Zielstellungen für die Funktionalität des Stentsystems wurden damit erreicht.

AP2.7 Entwicklung Sterilisation

Bei der Entwicklung des Sterilisationsverfahrens musste sichergestellt werden, dass das BioZ-DES Stentsystem mit dem Standardverfahren der Ethylenoxid-Sterilisation kompatibel ist. Die Voraussetzungen sind eine Präparation im Reinraum, sowie die Auswahl einer geeigneten Verpackung. Die Verarbeitung im Reinraum konnte durch eine Crimpmaschine sichergestellt werden. Aufgrund der Dimensionen konnte auf eine Doppelverpackung zurückgegriffen werden, die bereits bei optimed etabliert ist. Die Primärverpackung besteht aus Tyvek-Papier, was für die Durchlässigkeit des Sterilisationsmediums sorgt. Die Sekundärverpackung besteht aus einer Faltschachtel, die für einen sicheren Transport zum Anwender sorgt. Die sterilisierten Stentsysteme konnten im Tiermodell validiert werden.

AP2.8a Optimierung & Redesign 1 (Tierversuch)

Ein designtechnischer Verbesserungspunkt war die Reduktion des Metallanteils. Somit soll mit zukünftigen Designs eine verbesserte Biokompatibilität sichergestellt werden. Zur Verringerung des Metallanteils wurden in einer Design-Iteration die Strebendicke der Stents reduziert. Durch die Ergebnisse der Radialkraft in der Benchmark-Testreihe wurde gezeigt, dass das Level der Radialkraft sogar leicht abnehmen kann, um immer noch gleichwertig zu den nicht resorbierbaren Stents zu liegen. Auf Basis der neuen Ziellegierung ZnAg2Mn0,1 wird dies mechanisch sichergestellt.

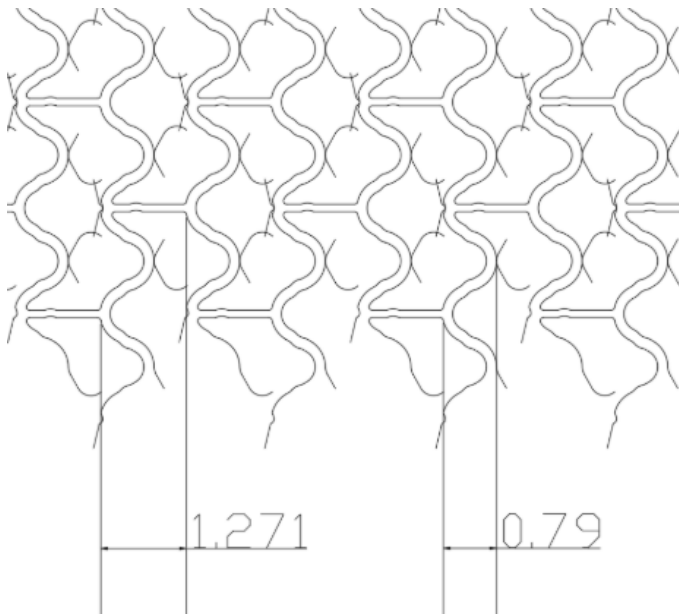


Abbildung 26: Stentdesign mit verringerter Strebendicke

AP2.8b Optimierung & Redesign 2 (FIM-Studie)

Aufgrund des modifizierten Projektablaufes entfällt dieses Arbeitspaket.

AP3 Tierversuche

AP3.1 Vorbereitung tierexperimentelle Arbeiten

Das Arbeitspaket umfasste die Vorbereitung der präklinischen Tierversuche. In der Prüfplanung wurde das Feedback des Scientific Advise des BfArM eingearbeitet und Zeiträume der Implantation von 4 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten festgelegt. In der Versuchsvorbereitung lieferte optimized die Stent-Systeme an die Uniklinik Freiburg. Die Ergebnisse der Tierversuchsstudie sind im Bericht des Projektpartners zu finden.

AP4 in-vitro Studie

AP4.1 Vorbereitung präklinischer Arbeiten

Wie in AP2.2c beschrieben, stand bei der Vorbereitung der präklinischen Arbeit die Eruiierung der Zielstellung des Modells im Vordergrund. Das Test-Setup für die Charakterisierung der wichtigen Kenngrößen (Verlauf der Zinkkonzentration, pH-Wert Messung) wurde finalisiert. Ein gemeinsamer Workflow wurde erarbeitet. Die Proben wurden bei optimized hergestellt, im in-vitro Flussmodell in Freiburg eingesetzt und bei Limedion ausgewertet. Abbildung 15 zeigt das Ergebnis des Testaufbaus an der Uniklinik Freiburg.

AP4.3 Systematische Auswertung

Die systematische Auswertung der Testergebnisse erfolgte im Projektverbund. Optimed unterstützte bei der Interpretation der Ergebnisse im wissenschaftlich-technischen Kontext. Die detaillierten Angaben zu Prüfkörper, Probenahme und Messergebnissen sind im Bericht des Projektpartners zu finden.

AP5 Abschluss

AP5.1 Auswertung & Vorbereitung IP / Publikationen

Eine Auswertung der Ergebnisse des Flussmodells in Bezug auf die lokale Korrosion von bioresorbierbaren Stents ist in Arbeit. Des Weiteren hat optimized auf Basis der bioresorbierbaren Anwendung von Zink bzw. Zink-Silber zwei Patente für weitere Verwendungszwecke angemeldet (EP 4 169 488 A1 und EP 4 169 489 A1).

3 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Entsprechend dem zahlenmäßigen Nachweis kann festgestellt werden, dass die Projektkosten über den geplanten Kosten liegen (101,49%). Die wesentlichen Abweichungen ergeben sich aus den im Folgenden aufgelisteten Positionen:

Personalkosten: Mehrkosten von knapp über 21 % vor allem aufgrund der mehrfachen Projektverlängerung.

Materialkosten: Die Materialkosten lagen mit knapp 73 % unter Plan.

Fremdleistungen: Die Fremdleistungen haben sich aufgrund der Projektverlängerungen auf knapp 117 % erhöht.

Reisekosten: Aufgrund der Corona-Pandemie fielen deutlich geringere Reisekosten an als ursprünglich veranschlagt. Die angefallenen Kosten wurden größtenteils durch Eigenmittel gedeckt.

Vorhabensspezifische Afa: Aufgrund der Projektverlängerungen haben sich die Abschreibungszeiträume entsprechend verlängert – diese Position wurde um ca. 16 % überschritten.

Sonstige unmittelbare Vorhabenskosten: Hier konnten entsprechende Einsparungen vorgenommen werden – von den geplanten Kosten waren lediglich ca. 31,5% erforderlich.

4 Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Der modifizierte Projektablauf nach der Auswertung der Tierversuchsergebnisse führte zu einem erhöhten Aufwand in der Materialentwicklung und Materialoptimierung. Den Verbund aus Biokompatibilität und Mechanik intensiv zu untersuchen, benötigte eine enorme Anzahl an Tests, die in ihrer Methodik teilweise speziell entwickelt werden mussten. Dies führte unter anderem dazu, dass noch keine Stents aus der finalen Legierung gefertigt wurden und für weitere Tests, wie beispielsweise Beschichtungstests, verwendet werden konnten. Vor der nächsten klinischen oder präklinischen Studie müssen die konkret geplanten Schritte in der Prozesskette finalisiert werden. Trotzdem war der Aufwand in diesem Bereich der Materialoptimierung unserer Meinung nach angemessen, um die Werkstoffplattform Zink-Silber für den Einsatz als kardiovaskuläres Implantat zu qualifizieren.

Im Rahmen des BioZ-DES-Projekts hat optimed seine Rolle als forschungs- und entwicklungsorientiertes Medizintechnikunternehmen moderner Ausrichtung erfolgreich unter Beweis gestellt – mit klarer Fokussierung auf die Entwicklung innovativer Produkte für die spätere klinische Anwendung. Die im Projekt erzielten Ergebnisse haben die Unternehmensentwicklung bereits während der Laufzeit positiv beeinflusst und werden dies auch über das Projektende hinaus fortsetzen. Ihr frühzeitiger Einfluss auf nachfolgende Kooperationsgespräche und Entwicklungsprojekte unterstreicht die Relevanz und Zielgerichtetheit der geleisteten Arbeit.

5 Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

Es sind derzeit weiterhin keine Stents oder andere kardiovaskuläre Implantate auf Basis von Zink, oder Zink-Silber auf dem Markt verfügbar, allerdings finden die resorbierbaren Stents ihren Weg zurück in den klinischen Gebrauch (siehe Kapitel 6). Gelingt der klinische Nachweis, eröffnet der erste Einsatz eines Zink-Silber-basierten Implantats den Weg in die reguläre klinische Anwendung und sichert optimed eine weltweit exklusive Marktposition. Mittelfristig lässt sich die Technologie des resorbierbaren Stents unternehmerisch qualifiziert und effizient entlang der gesamten Wertschöpfungskette innerhalb Deutschlands verwerten – insbesondere durch eine gezielte Schutzrechtstrategie. Hierbei hat optimed mit der Anmeldung von bisher schon zwei weiteren Patenten bereits Vorkehrungen getroffen. Diese wird potenziellen Wettbewerbern den

Zugang zur Technologie erschweren und zugleich die Basis für eine nationale wie internationale Vermarktung bilden. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen klinischen Partnern, Industrieunternehmen und Forschungseinrichtungen hat ein produktives Innovationsumfeld für die Entwicklung neuartiger Implantate geschaffen, die ein hohes Potenzial für die klinische Translation und Markteinführung aufweisen. Die wissenschaftliche Anschlussfähigkeit ergibt sich sowohl aus der fortschreitenden technologischen Weiterentwicklung einzelner Komponenten als auch aus dem generierten Erkenntnisgewinn, der einen strategischen Wissensvorsprung schafft und langfristig zur Differenzierung im Wettbewerb beiträgt. Zugleich wird die materialwissenschaftliche Kompetenz innerhalb optimized strukturell weiter gestärkt. Aus den klinischen Anforderungen und bestehenden Kooperationsstrukturen ergeben sich zudem neue Synergien. Die Projektergebnisse führten zu wissenschaftlichen Fortschritten die in der Entwicklung weiterer Implantat-Technologien wie beispielsweise Aneurysma-Coils oder Rahmen für Herzklappen münden können. Diese Erweiterungen von Technologiefeldern kann langfristig strategische Vorteile für optimized liefern, die das wirtschaftliche Wachstum des Standorts sichern.

6 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Einige Mitbewerber haben Studien bezüglich der Untersuchung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit bioresorbierbarer Stents veröffentlicht (*LIFE-BTK* Studie von Abbott, *BIOSOLVE* Studie von Biotronik). Insbesondere die Anwendung von bioresorbierbaren Stents (bioresorbable scaffolds) in der Behandlung von Läsionen im Below-The-Knee (BTK) Segment ist von großem Interesse und wird mit Nachdruck verfolgt. Weitere bioresorbierbare Stents etablieren sich auf dem Markt der pädiatrischen Interventionen. Der Mitbewerber-Stent auf Eisenbasis IBS ANGEL von LIFETECH erweitert das Bild zugelassener Produkte.

7 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Eine Veröffentlichung zu den Ergebnissen der Tests aus dem Flussmodell ist geplant. Hierbei soll der Fokus auf dem Vergleich des Korrosionsverhaltens unterschiedlicher Stents liegen.