

Abschlussbericht

zur Veröffentlichung bei

**Technische Informationsbibliothek
Deutsche Forschungsberichte
Postfach 6080**

30060 Hannover

Verbundprojekt:

„Erforschung und Qualifizierung von Zinklegierung als neuartigen, leistungsfähigen Werkstoff für bioresorbierbare Knochenimplantate – Z-BioResorb“

Teilvorhaben:

„Erforschung des Gieß- und Strangprozesses für die Herstellung von zinkbasierten Legierungen für bioabsorbierbare Knochenimplantate“

Förderkennzeichen:

13XP5103A

Laufzeit:

01.11.2020 - 15.04.2024

gefördert durch:



vorgelegt von:

**Limedion GmbH
Am Schäferstock 2-4
68163 Mannheim**

Projektleiter:

Herr Dr. Adalbert Kovacs

„Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13XP5103A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.“

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil I: Kurzbericht

Verbundprojekt

„Erforschung und Qualifizierung von Zinklegierung als neuartigen, leistungsfähigen Werkstoff für bioresorbierbare Knochenimplantate – Z-BioResorb“

Teilprojekt

„Erforschung des Gieß- und Strangprozesses für die Herstellung von zinkbasierten Legierungen für bioabsorbierbare Knochenimplantate“

Förderkennzeichen

13XP5103A

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Laufzeit

01.11.2020 - 15.04.2024

Zuwendungsempfänger

Limedion GmbH
Am Schäferstock 2-4
68163 Mannheim



Projektleiter

Herr Dr. Adalbert Kovacs
Tel: +49 621 4004 05-06
E-Mail: kovacs@limedion.de

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13XP5103A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

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

Im Projekt Z-Bioresorb sollte nachgewiesen werden, dass Zink-Silber-Legierungen als Implantatwerkstoff für bioabsorbierbare Knochenimplantate hinsichtlich Biokompatibilität, Funktionalität und Sicherheit geeignet sind. Bei diesem Nachweis sollten möglichst viele Aspekte der Norm DIN EN ISO 10993-1-23 (Biologische Beurteilung von Medizinprodukten) berücksichtigt werden. Am Ende des Projekts sollte am Beispiel von Knochenpin-Prototypen ein Proof of Concept erbracht werden, was eine wichtige Voraussetzung für die angestrebte spätere Zulassung und Vermarktung von bioabsorbierbaren Knochenpins aus Zink-Silber darstellt.

2 Ablauf des Vorhabens

Projektplanung: Die ursprüngliche Projektplanung sah eine 36-monatige Laufzeit vor und umfasste ein Arbeitspaket für die Wissenschaftliche Koordination sowie fünf FuE-Arbeitspakete:

Z-BIORESORB			Partner				Projektjahr							
			LIM	QUA	UFR	OPT	1		2		3			
Wissenschaftliche Koordination														
0	1	Koordination & Detailkonzeption	X	x										
Implantat														
1	1	Gießprozess	X											
	2	Strangpressprozess	X	X										
	3	Design & Herstellung	X	X										
In vitro Biokompatibilität														
2	1	In vitro Zytotoxizität	X											
	2	Degradationsverhalten	X											
	3	Chemische Komposition	X											
	4	Physik & Mechanik & Morphologie	X	X										
Präklinische Tierversuche														
3	1	Konzeption & Durchführung	x	x	X									
	2	Systemische Toxizität	x	x	X									
	3	Histologie	x	x	X									
Proof of Concept														
4	1	Auszugskraft	x	x	X									
	2	Frakturmodell	x	x	X									
Regulatorik														
5	1	Beratung Regulatorik	x	x	x	X								
Meilensteine														
							1	2	3	4	5			

Abbildung 1: Z-Bioresorb Balkenplan und Meilensteinplanung (gemäß Antrag)

Projektdurchführung: Neben der detaillierten Erforschung des Gieß- und Strangpressprozesses, um die Legierung optimal und reproduzierbar herzustellen, wurden Untersuchungen auf Basis der DIN EN ISO 10993 durchgeführt, welche in einer Tierstudie endeten. Die beiden Prozesse Gießen und Strangpressen konnten bereits innerhalb der ersten 18 Monate dahingehend eingestellt und in das QM-System implementiert werden, dass reproduzierbare Legierungen resultieren. Die Tierstudie konnte erst mit 6-monatiger Verzögerung durchgeführt werden.

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil II: Ausführlicher Abschlussbericht

Verbundprojekt

„Erforschung und Qualifizierung von Zinklegierung als neuartigen, leistungsfähigen Werkstoff für bioresorbierbare Knochenimplantate – Z-BioResorb“

Teilprojekt

„Erforschung des Gieß- und Strangprozesses für die Herstellung von zinkbasierten Legierungen für bioabsorbierbare Knochenimplantate“

Förderkennzeichen

13XP5103A

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Laufzeit

01.11.2020 - 15.04.2024 (42 Monate)

Zuwendungsempfänger

Limedion GmbH
Am Schäferstock 2-4
68163 Mannheim



Projektleiter

Herr Dr. Adalbert Kovacs
Tel: +49 621 4004 05-06
E-Mail: kovacs@limedion.de

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13XP5103A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>	
1	Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung	3
2	Erzielte Ergebnisse	4
	2.1 <i>Gießen mit Überdruck</i>	4
	2.2 <i>Chemische Komposition</i>	5
	2.3 <i>Korndurchmesser</i>	5
	2.4 <i>In vitro Zytotoxizität</i>	6
	2.5 <i>Potentiodynamische Messungen</i>	6
	2.6 <i>Degradationsverhalten – Immersionsversuche</i>	7
	2.7 <i>Tierversuche</i>	16
3	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	23
4	Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten	24
5	Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse	24
	5.1 <i>Wirtschaftlicher Nutzen der Projektergebnisse</i>	24
	5.2 <i>Planung für die nächsten Jahre</i>	25
	5.3 <i>Umsatzplanung nach Markteinführung</i>	25
	5.4 <i>Notwendige Schritte zur Markteinführung</i>	25
6	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	26
7	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses	27

1 Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung

Im Projekt Z-Bioresorb sollte nachgewiesen werden, dass Zink-Silber-Legierungen als Implantatwerkstoff für bioabsorbierbare Knochenimplantate hinsichtlich Biokompatibilität, Funktionalität und Sicherheit geeignet sind. Bei diesem Nachweis sollten möglichst viele Aspekte der Norm DIN EN ISO 109931-1-23 (Biologische Beurteilung von Medizinprodukten) berücksichtigt werden. Am Ende des Projekts sollte am Beispiel von Knochenpin-Prototypen ein Proof of Concept erbracht werden, was eine wichtige Voraussetzung für die angestrebte spätere Zulassung und Vermarktung von bioabsorbierbaren Knochenpins aus Zink-Silber darstellt.

Projektplanung

Die ursprüngliche Projektplanung sah ein Arbeitspaket für die Wissenschaftliche Koordination sowie fünf FuE-Arbeitspakete vor und ist in der folgenden Abbildung mit den dazugehörigen Teilarbeitspaketen dargestellt:

Z-BIORESORB			Partner				Projektjahr							
			LIM	QUA	UFR	OPT	1	2	3					
Wissenschaftliche Koordination														
0	1	Koordination & Detailkonzeption	X	x										
Implantat														
1	1	Gießprozess	X											
	2	Strangpressprozess	X	X										
	3	Design & Herstellung	X	X										
In vitro Biokompatibilität														
2	1	In vitro Zytotoxizität	X											
	2	Degradationsverhalten	X											
	3	Chemische Komposition	X											
	4	Physik & Mechanik & Morphologie	X	X										
Präklinische Tierversuche														
3	1	Konzeption & Durchführung	x	x	X									
	2	Systemische Toxizität	x	x	X									
	3	Histologie	x	x	X									
Proof of Concept														
4	1	Auszugskraft	x	x	X									
	2	Frakturmodell	x	x	X									
Regulatorik														
5	1	Beratung Regulatorik	x	x	x	X								
Meilensteine							1	2		3	4	5		

Abbildung 1: Z-Bioresorb Balkenplan und Meilensteinplanung (gemäß Antrag)

Projektdurchführung

Das Forschungsprojekt Z-Bioresorb zielte darauf ab, die biologische Sicherheit der zinkbasierten und patentierten Legierung ZnAg3 zu untersuchen. Neben der detaillierten Erforschung des Gieß- und Strangpressprozesses, um die Legierung optimal und reproduzierbar herzustellen, wurden Untersuchungen auf Basis der DIN EN ISO 10993 durchgeführt, welche in einer Tierstudie endeten. Die beiden Prozesse Gießen und Strangpressen konnten bereits innerhalb der ersten anderthalb Jahre dahingehend eingestellt

Schlackenbildung und einem reduziertem Materialverlust ermöglicht. Dadurch konnte der Gießprozess nachhaltig optimiert werden.

2.2 Chemische Komposition

Nach jedem Gießverfahren wird die chemische Zusammensetzung der Legierung mit der optischen Emissionsspektroskopie (ICP-OES) ermittelt. Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ergebnis einer Vorlegierung (oben) mit 30 % Silber und einer Ziellegierung (unten), die 3,3 % Silber enthalten soll. Die geringen Abweichungen verdeutlichen, dass der Prozess sehr gut validiert ist.

Tabelle 1: Übersicht der chemischen Zusammensetzungen an zwei Legierungsstäben (20221010_1 (Vorlegierung) und 20221013_1 (Ziellegierung)) in den Bereichen oben (blau), Mitte (orange) und unten (grün)

		Soll	Messung 20221010_1			Ø	Abweichung von Ø in %
Vorlegierung	Zn	70 %	69,55 %	70,19 %	69,43 %	69,72 %	+ 0,29 / - 0,47
	Ag	30 %	30,45 %	29,81 %	30,57 %	30,28 %	+ 0,47 / - 0,29

		Soll	Messung 20221013_1			Ø	Abweichung von Ø in %
Ziellegierung	Zn	96,7 %	96,72 %	96,73 %	96,67 %	96,71 %	+ 0,04 / - 0,02
	Ag	3,3 %	3,28 %	3,27 %	3,33 %	3,29 %	+ 0,02 / - 0,04

2.3 Korndurchmesser

Hinsichtlich der morphologischen Eigenschaften werden nach dem Strangpressen die Korndurchmesser der Legierung mikroskopisch ermittelt (LIM), da diese ein entscheidender Faktor in Bezug auf die mechanische Stabilität sind: Die Körner sollten optimalerweise im Bereich zwischen 5-15 µm liegen. Die nachfolgende Abbildung zeigt beispielhaft links die Ziellegierung nach dem Gießen, welche Korngrößen von 100-200 µm aufweist, während die stranggepresste Legierung (rechts) Korngrößen im optimalen Bereich aufweist (2-15 µm).

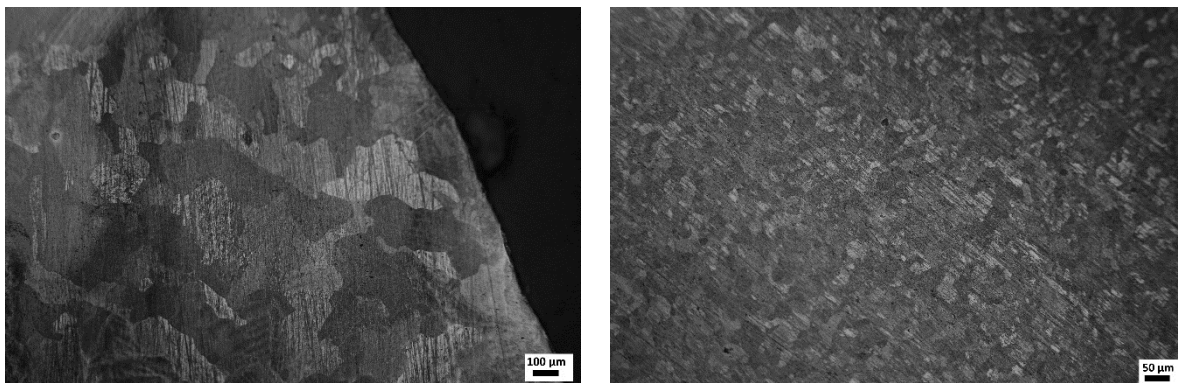


Abbildung 1: Ziellegierung nach dem Gießen (links, 10x Vergrößerung) mit Korngrößen zwischen 100 - 200 µm und der stranggepresste Stab (rechts, 20x Vergrößerung) mit Korngrößen zwischen 2 - 15 µm.

Im Rahmen der Korndurchmesser-Bestimmung konnte außerdem das Schleif-, Polier- und Ätzverfahren optimiert werden. In der Vergangenheit zeigte sich, dass diese Prozesse nicht

gut reproduzierbar waren. Dies hängt damit zusammen, dass die Parameter für das Schleifen und Ätzen von weicheren, oxidationsempfindlichen Metallen wie die Zinklegierung nur unter Einsatz von speziellen Arbeitsmitteln und in einem engen Druck- und Rotiergeschwindigkeitsbereich zu guten Ergebnissen führen. Durch den Tausch des Einbett- und Ätzmittels, den Einsatz von optimierten Poliertüchern sowie die Erarbeitung eines optimalen Parameterfeldes während des Schleifens und Polierens konnte ein reproduzierbarer Präparationsprozess etabliert werden, der auf die binäre Legierung angepasst ist und sehr gute bildliche Ergebnisse zeigt

2.4 In vitro Zytotoxizität

- im Unterauftrag von LIM: UFR

Die In vitro Zytotoxizitätsversuche wurden an stranggepressten, gesägten und angerauten Rundscheiben der ZnAg-Legierung am Uniklinikum Freiburg durchgeführt. Es sollte ermittelt werden, ob die Legierung eine toxische Wirkung beim Einsatz an Knochenzellen hat. Dazu wurden die Knochenzellen einerseits direkt mit der Legierung und andererseits mit drei Eluaten der Legierung (1:6, 1:10, 1:15) in Kontakt gebracht. Es zeigte sich beim Direktkontakt die für Zn-haltige Legierungen typische Toxizität, welche nach 7 - 10 Tagen abnimmt. Bei den Eluaten wurde keine Zytotoxizität festgestellt, wie die nachfolgende Abbildung exemplarisch zeigt.

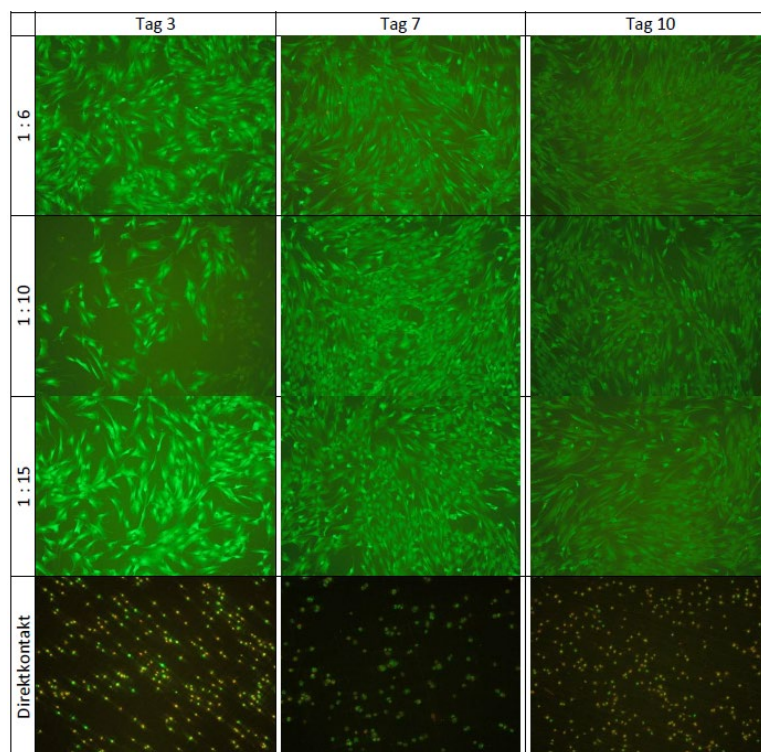


Abbildung 2: Repräsentative Bilder aus live/dead Versuchen mit 1:6, 1:10, 1:15 Eluaten und Direktkontakt. Dabei stellt die grüne Farbe lebende und die rote Farbe abgestorbene Osteoblasten dar.

2.5 Potentiodynamische Messungen

- im Unterauftrag von LIM: UFR

Die durchgeführten potentiodynamischen Messungen dienen einer Abschätzung der Korrosionsgeschwindigkeit metallischer Proben. Beschrieben ist der Ablauf in der Norm DIN EN ISO 10993-15: „Die potentiodynamische Prüfung wird dazu verwendet, um das allgemeine

elektrochemische Verhalten des zu prüfenden Materials zu bestimmen und um bestimmte Punkte (E_a und E_p) auf der Potential/Stromdichtekurve zu ermitteln.“ Zur Ermittlung werden eine Probe des Materials, eine Referenzelektrode (Kalomel oder Silberchlorid) und eine Gegenelektrode (Pt) in ein Glasgefäß mit simulated body fluid (SBF) gegeben und anschließend eine Strom-Potential-Kurve aufgenommen. Danach können Korrosionsstrom und -potential als Schnittpunkt zweier Tafelgeraden definiert werden. Auf dieser Basis kann mit Hilfe des Faraday’schen Gesetzes die Korrosionsrate in Millimeter pro Jahr (mm/yr) berechnet werden. Die nachfolgende Abbildung zeigt die logarithmische Stromdichte-Potentialkurve der ZnAg3-Legierung. Es wurde eine Korrosionsrate von 0,10 mm/yr berechnet.

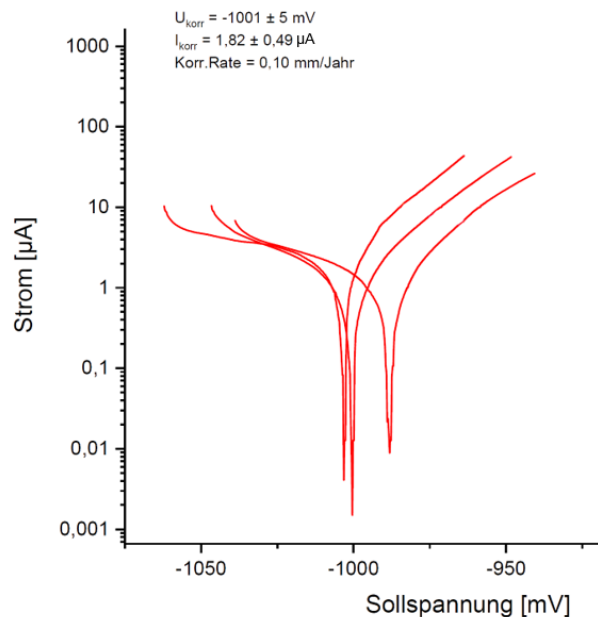


Abbildung 3: Strom-Potential-Kurve (Log) der ZnAg3-Legierung im potentiodynamischen Versuch

2.6 Degradationsverhalten – Immersionsversuche

Die Degradationsversuche wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen durchgeführt. Beschrieben ist der Ablauf in der Norm DIN EN ISO 10993-15: „Die Immersionsprüfung wird dazu verwendet, das zu prüfende Material chemisch aufzulösen und Abbauprodukte zu erzeugen, die chemisch analysiert werden können.“ Es werden dem Medizinprodukt repräsentative Proben einer SBF (simulated body fluid) ausgesetzt und in regelmäßigen Abständen (z.B. 0-1-2-5-7-14-21-28 Tage) kontrolliert. Die Kontrolle sieht neben der Untersuchung von gelösten Substanzen in der SBF vor, die Prüfkörper gravimetrisch sowie mikroskopisch zu untersuchen. Für die Versuche wurde neben dem standardmäßig in der Literatur beschriebenen Simulated Body Fluid (SBF**) nach Kokubo, welcher eine gepufferte Salzlösung ist, auch eine optimierte SBF (SBF4) eingesetzt, die dem humanen Blutplasma ähnlicher ist. Der optimierten SBF4 werden zusätzlich neun Aminosäuren wie beispielsweise Glycin oder Alanin beigefügt. Die nachfolgende Abbildung stellt die Bestandteile des menschlichen Blutplasmas (links) im Vergleich zur SBF nach Kokubo (SBF**). Die in der rechten Spalte abgebildete SBF4 ist der Zusammensetzung des menschlichen Blutplasmas (zweite Spalte) am ähnlichsten.

Components	Blood Plasma (mmol·L ⁻¹)	SBF ** (mmol·L ⁻¹)	SBF1 (mmol·L ⁻¹)	SBF2 (mmol·L ⁻¹)	SBF3 (mmol·L ⁻¹)	SBF4 (mmol·L ⁻¹)
Ca ²⁺	2.5	2.5	2.50	1.26	5.01	5.02
HPO ₄ ²⁻	1	1	1.00	1.00	1.00	1.00
Na ⁺	142	142	141.98	142.02	142.02	142.03
Cl ⁻	103	148.5	152.83	150.60	154.55	133.46
Mg ²⁺	1.5	1.5	1.50	1.50	1.51	1.50
K ⁺	5	5	5.01	5.02	4.99	5.02
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5	0.50	0.51	0.50	0.50
HCO ₃ ⁻ / CO ₃ ²⁻	27	4.2	4.19	4.19	4.20	27.00
TRIS	-	5	5.00	5.00	5.00	5.00
Kanamycin	-	-	0.21	0.21	0.21	0.21
Gentamicin	-	-	0.11	0.10	0.10	0.11
Glutamic acid *	0.05–0.30	-	-	-	0.19	0.19
Alanine	0.31–0.38	-	-	-	0.36	0.36
Glycine	0.11–0.29	-	-	-	0.24	0.24
Proline	0.17–0.21	-	-	-	0.21	0.21
Leucine	0.11–0.16	-	-	-	0.12	0.12
Lysine	0.13–0.18	-	-	-	0.17	0.17
Serine	0.088–0.094	-	-	-	0.09	0.09
Valine	0.19–0.24	-	-	-	0.22	0.22
Serum albumin (g·L ⁻¹)	35–50	-	-	-	40	40

* Average concentrations of amino acids from references [46–48]; ** Original Kokubo's solution, from reference [49].

Abbildung 4: Übersicht der Zusammensetzung von Blutplasma im Vergleich mit unterschiedlichen Simulated Body Fluids (SBF)

Die Norm beschreibt außerdem, dass neben den zu untersuchenden Proben auch eine Kontrollprobe mitzuführen ist. Als Material der Kontrollprobe wurde die resorbierbare Magnesium-Legierung WE43 verwendet. Die Herstellung aller Proben wurde nach der Norm DIN EN ISO 10993-12 durchgeführt.

Die zylindrischen Proben wurden in Borosilikatgläsern gegeben, welche wiederum mit SBF gefüllt wurden. Das Volumen der SBF betrug 1,9 ml. Dadurch ist gewährleistet, dass die Proben vollständig vom Medium umgeben sind. Anschließend wurden die Probengläser in einer temperierten Kammer gelagert. Die Temperatur der Kammer betrug über die gesamte Versuchsdauer 37 ± 1 °C. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Klimakammer mit den darin befindlichen Probengläsern, der Heizschlange und der Temperaturüberwachung.



Abbildung 5: Klimakammer mit Heizschlange (rot), Temperatursensor und Probengläsern. Die Proben im hinteren Halter befinden sich in SBF4 und im vorderen Halter in SBF1.

2.6.1 pH-Änderung

Der pH-Wert der SBF wurde auf Basis der Norm (s. Seite 7) zu Messbeginn und zu definierten Zeitpunkten aufgenommen. Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Änderung des pH-Wertes der ZnAg3-Legierung sowie der Referenz WE43, aufgeteilt nach SBF** und SBF4. Pro Legierung wurden zwei Proben verwendet.

Tabelle 2: pH-Änderung der Proben ZnAg3 und WE43 in SBF**

	Start	Tag1	Tag2	Tag5	Tag7	Tag14	Tag21	Tag28
ZnAg3	7,26	7,64	7,69	7,68	7,65	7,71	7,54	7,50
	7,26	7,60	7,64	7,69	7,59	7,72	7,75	7,56
WE43	7,26	10,04	10,07	10,04	10,05	9,84	10,13	10,11
	7,26	9,99	10,15	10,09	10,06	9,86	10,12	10,07

Tabelle 3: pH-Änderung der Proben ZnAg3 und WE43 in SBF4

	Start	Tag1	Tag2	Tag5	Tag7	Tag14	Tag21	Tag28
ZnAg3	7,26	7,64	7,72	7,66	7,72	7,82	7,66	7,51
	7,26	7,63	7,71	7,66	7,71	7,82	7,54	7,50
WE43	7,26	9,87	10,19	10,03	10,06	9,74	10,08	10,00
	7,26	9,92	10,14	10,09	10,11	9,76	9,97	10,07

Die nachfolgenden Abbildungen stellen die pH-Änderung graphisch gegenüber.

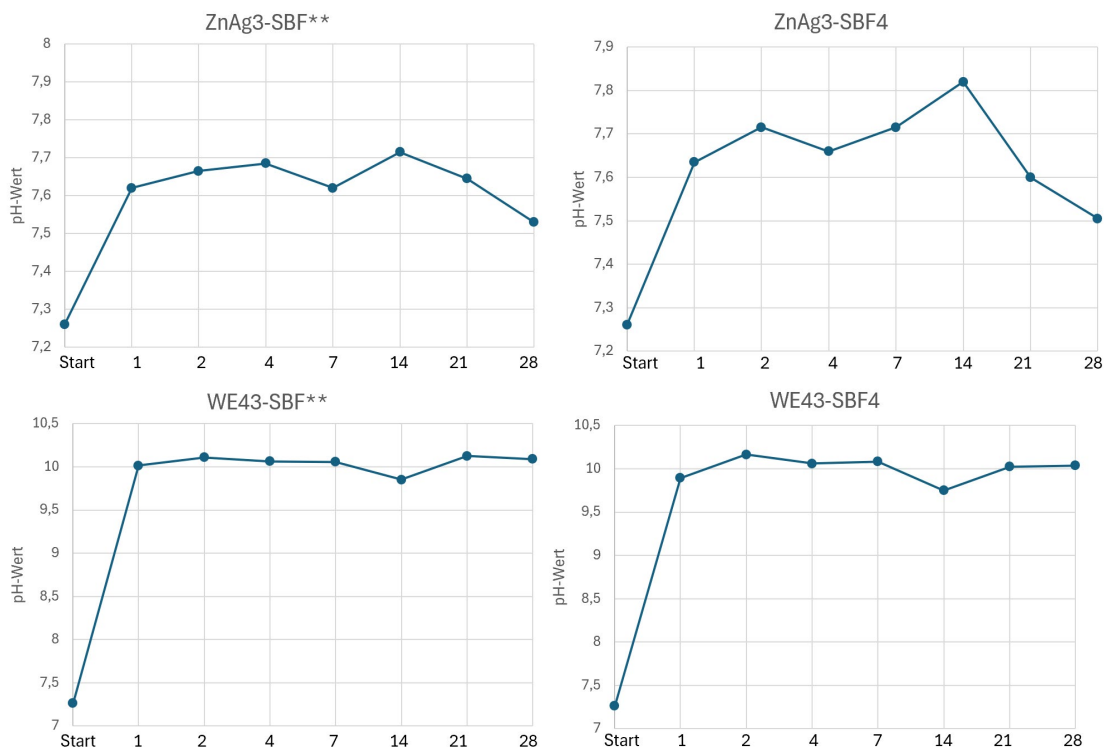


Abbildung 6: Gegenüberstellung der pH-Änderung von ZnAg3 und WE43 bei SBF und SBF4. Horizontale Achse: zeitlicher Verlauf (Start, 1, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 Tage), vertikale Achse: pH-Wert**

2.6.2 Masseänderung

Die Masse jeder Probe wurde auf Basis der Norm (s. Seite 7) zu Messbeginn und zu definierten Zeitpunkten aufgenommen. Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Änderung der Probenmasse der ZnAg3-Legierung sowie der Referenz WE43, aufgeteilt nach SBF** und SBF4. Pro Legierung wurden zwei Proben verwendet.

Tabelle 4: Massenänderung in g der Proben ZnAg3 und WE43 in SBF**

	Start	Tag1	Tag2	Tag5	Tag7	Tag14	Tag21	Tag28
ZnAg3	1,7192	1,7187	1,7191	1,7192	1,7186	1,7184	1,7177	1,7179
	1,7076	1,7079	1,7077	1,7077	1,7073	1,7077	1,7067	1,7073
WE43	0,4519	0,4524	0,4514	0,4507	0,4495	0,4478	0,4491	0,4476
	0,4279	0,4289	0,4278	0,4274	0,4265	0,4253	0,4245	0,4245

Tabelle 5: Masseänderung in g der Proben ZnAg3 und WE43 in SBF4

	Start	Tag1	Tag2	Tag5	Tag7	Tag14	Tag21	Tag28
ZnAg3	1,7260	1,7265	1,7260	1,7249	1,7254	1,7246	1,7249	1,7243
	1,6789	1,6793	1,6789	1,6785	1,6782	1,6779	1,6775	1,6769
WE43	0,4423	0,4433	0,4425	0,4415	0,4410	0,4400	0,4392	0,4396
	0,4345	0,4360	0,4346	0,4340	0,4333	0,4319	0,4314	0,4311

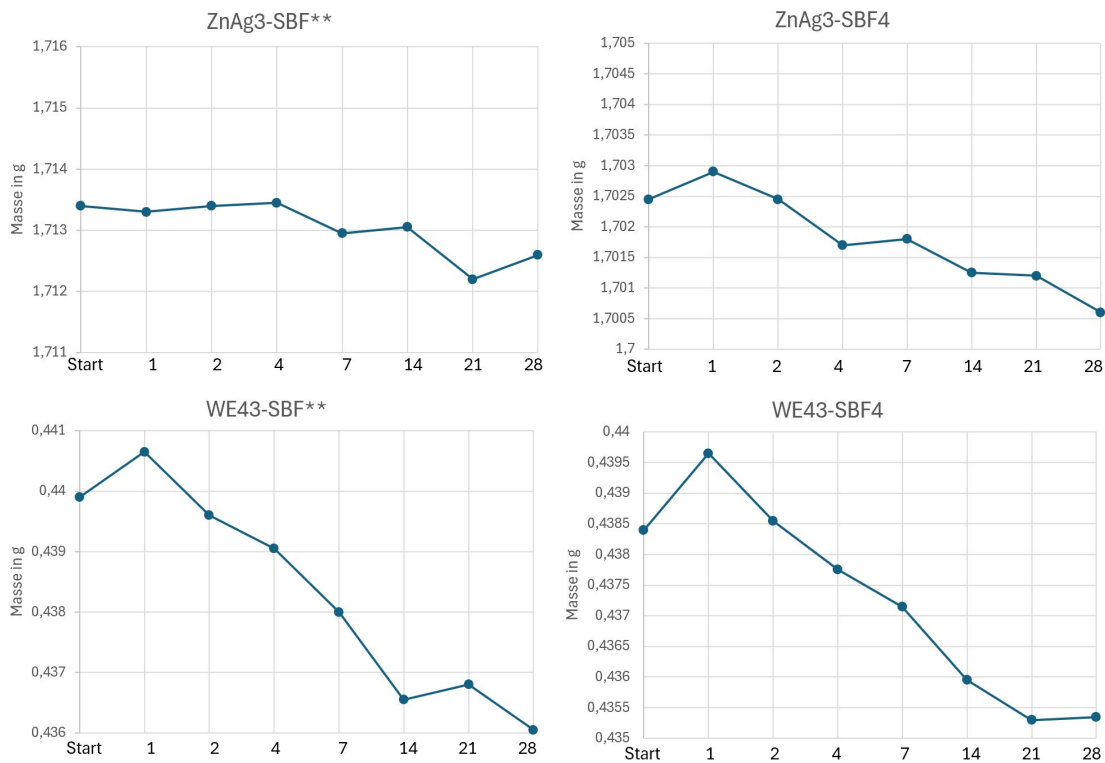


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Masseänderung von ZnAg3 und WE43 bei SBF und SBF4. Horizontale Achse: zeitlicher Verlauf (Start, 1, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 Tage), vertikale Achse: Masse der Proben in g.**

Zur besseren Vergleichbarkeit und aufgrund unterschiedlicher Massen der einzelnen Prüfkörper wurden alle vertikalen Achsen auf einen Bereich von $\pm 0,005$ g im entsprechenden Massenbereich skaliert.

2.6.3 2.6.3 Oberflächenänderung

Probendurchmesser und -höhe wurden auf Basis der Norm (s. Seite 7) zu Messbeginn und zu definierten Zeitpunkten aufgenommen. Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Oberflächen-Änderung der ZnAg3-Legierung sowie der Referenz WE43, aufgeteilt nach SBF** und SBF4. Pro Legierung wurden zwei Proben verwendet.

Tabelle 6: Oberflächenänderung in mm^2 der Proben ZnAg3 und WE43 in SBF**

	Start	Tag1	Tag2	Tag5	Tag7	Tag14	Tag21	Tag28
ZnAg3	221,05	221,22	221,22	220,56	221,05	223,01	222,52	220,22
	221,34	220,85	221,45	221,45	222,98	223,01	221,48	221,31
WE43	225,50	228,76	230,46	226,92	228,91	227,39	227,89	241,25
	216,47	223,06	221,65	227,54	220,53	222,63	222,83	226,58

Tabelle 7: Oberflächenänderung in mm^2 der Proben ZnAg3 und WE43 in SBF4

	Start	Tag1	Tag2	Tag5	Tag7	Tag14	Tag21	Tag28
ZnAg3	223,46	225,66	225,35	222,62	224,66	224,15	224,79	227,61
	217,54	222,53	217,74	216,74	218,95	218,05	218,54	216,30
WE43	220,02	223,02	222,88	222,35	222,18	222,71	223,05	224,17
	218,84	222,98	221,51	222,03	221,22	220,47	220,88	224,14

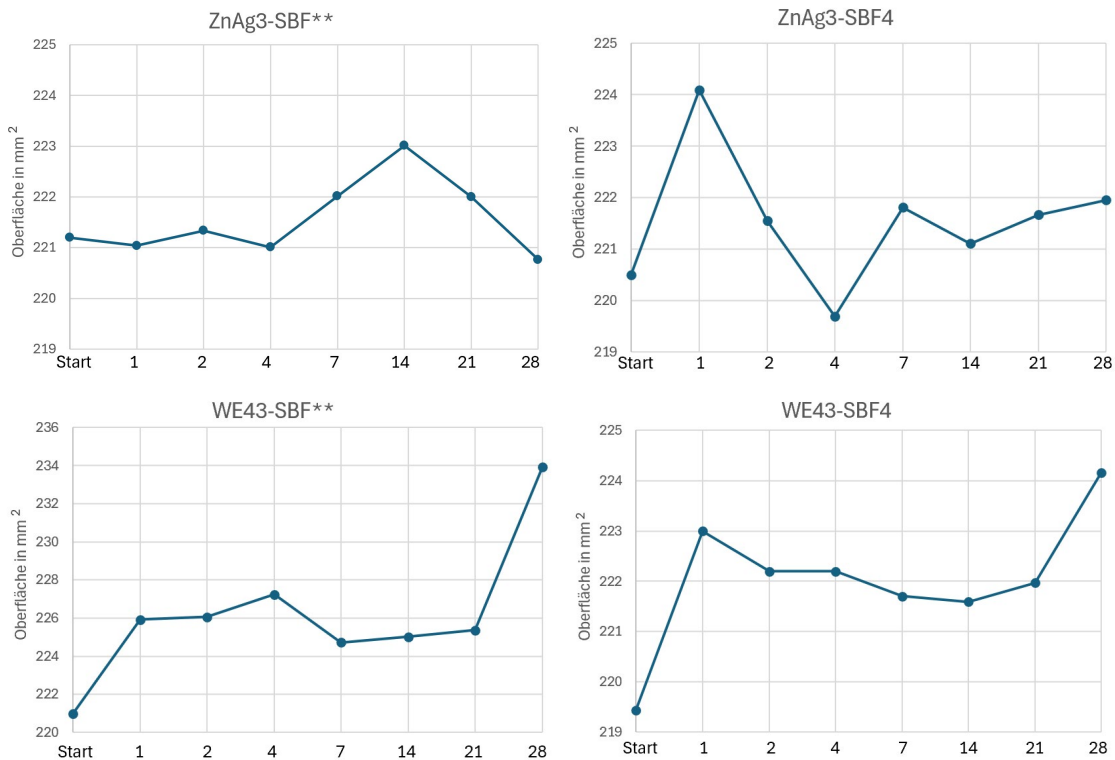


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Oberflächen-Änderung von ZnAg3 und WE43 bei SBF und SBF4. Horizontale Achse: zeitlicher Verlauf (Start, 1, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 Tage), vertikale Achse: Probenoberfläche in mm².**

ZnAg3 weist über die beobachtete Zeit von 28 Tagen eine minimale Oberflächenvergrößerung auf. Dies hängt mit den Korrosionsprodukten zusammen, mit welchen die Probe zu Beginn belegt wird. Es fällt dabei auf, dass der Anstieg bei der Referenz stärker ausgeprägt ist als bei den Zinklegierungen. Bei SBF** ist dieser Effekt für Magnesium deutlicher vorhanden. Dies passt auch zu den Mikroskopaufnahmen in Tabelle 8 und Tabelle 9.

2.6.4 Gelöste Substanzen in der SBF

Alle SBF1-Proben wurden im ICP-OES gemessen, es wurden die Konzentrationen an gelösten Ionen von Zink, Silber, Mangan, Magnesium und Lithium ermittelt. Bei SBF4 hat sich herausgestellt, dass das Plasma bei der Messung instabil ist. Dies konnte allerdings durch Filterung der verdünnten Lösung stabilisiert werden.

Im Folgenden werden die Graphen der Zinklegierung ZnAg3 in beiden Medien (SBF** und SBF4) hinsichtlich der gelösten Ionen von Zink verglichen. Die Beurteilung der gelösten Ionen bei der Referenz gestaltet sich schwierig, da auch im SBF Magnesium enthalten ist (s. Abbildung 9).

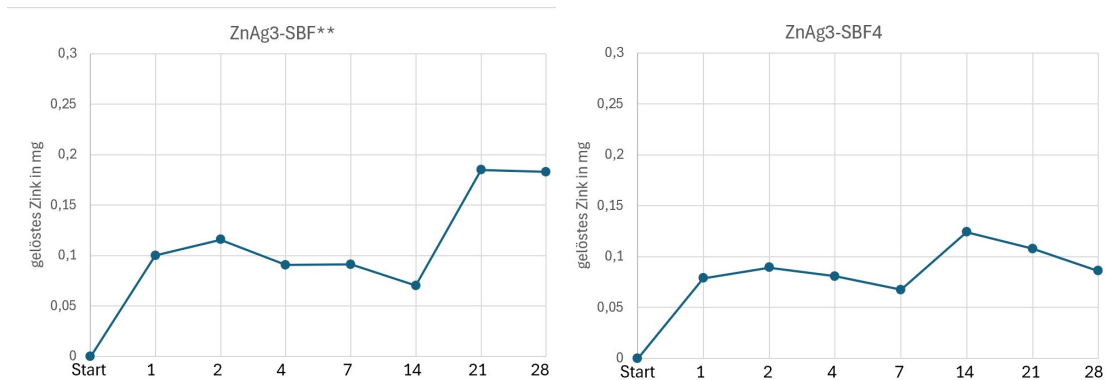


Abbildung 9: Zinkfreisetzung in mg gemessen mittels ICP-OES an ZnAg3 im Vergleich zwischen SBF und SBF4**

Es wird deutlich, dass die Zinkfreisetzung in SBF4 homogener und langsamer abläuft. Es gilt zu beachten, dass beide Graphen mit einer Steigung von 0,019 bei SBF** und 0,010 bei SBF4 für eine im zeitlichen Verlauf gleichmäßige Zinkfreisetzung sprechen.

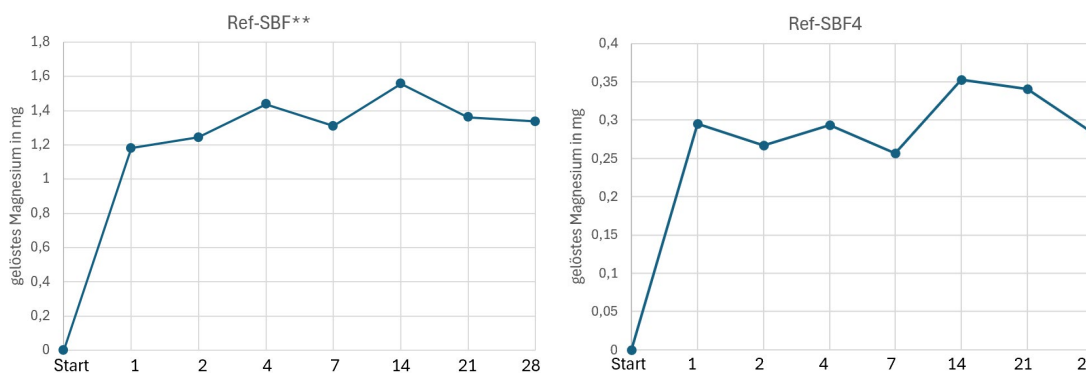


Abbildung 10: Magnesiumfreisetzung in mg gemessen mittels ICP-OES an der Referenz WE43 im Vergleich zwischen SBF und SBF4**

Bei Magnesium wird der Unterschied zwischen SBF1 und SBF4 am deutlichsten. Bei SBF4 sind die Werte zwischen Mg und Zn vergleichbar, während die Mg-Freisetzung bei SBF** um ein Vielfaches höher ist. Dies konnte auch anhand der Mikroskopaufnahmen verifiziert werden, denn bei der Referenz waren bei SBF** deutlich mehr Korrosionsprodukte vorhanden als bei SBF4, was in den nachfolgenden beiden Tabellen deutlich wird.

2.6.5 Mikroskopaufnahmen

Im Folgenden werden repräsentativ von ZnAg3 und WE43 Mikroskopaufnahmen zu Beginn sowie an den Tagen 1,7 und 21 dargestellt. Tabelle 8 zeigt dabei die Aufnahmen in SBF**, während in Tabelle 9 die Aufnahmen in SBF4 dargestellt sind.

Tabelle 8: Mikroskopaufnahmen der Probekörper von ZnAg3 und WE43 am Start, nach Tag 1,7 und 21 in SBF**

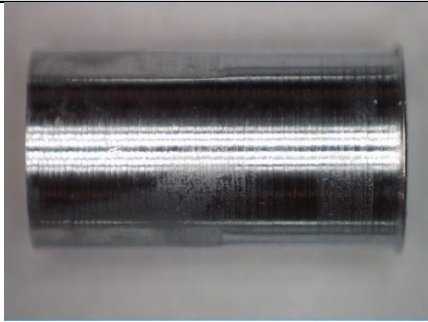
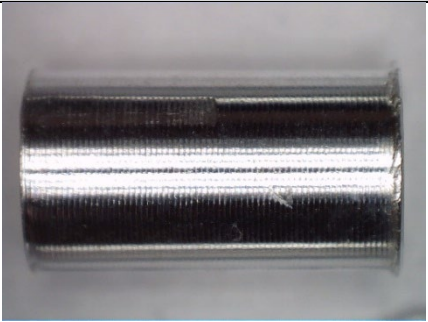
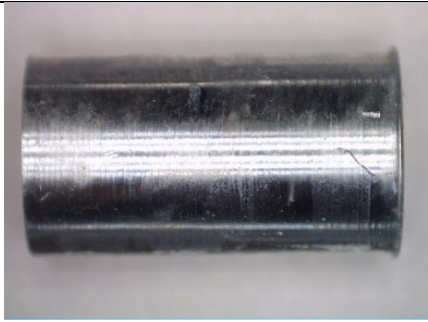
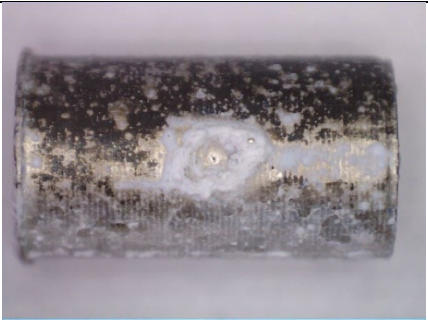
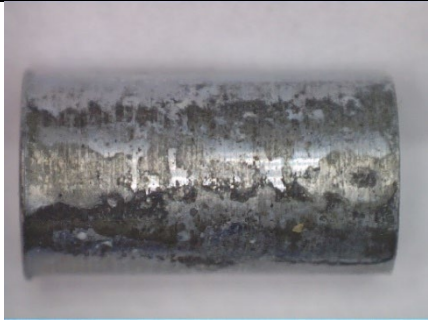
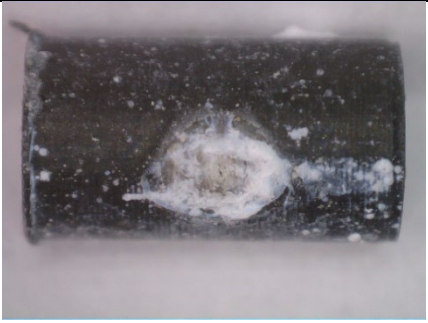
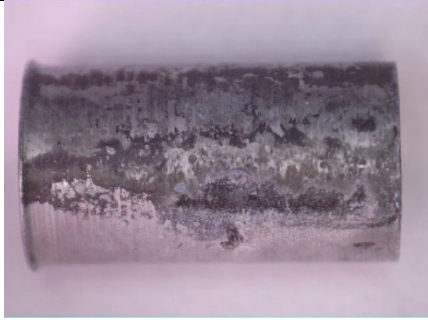
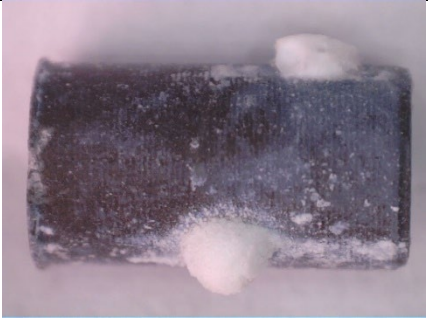
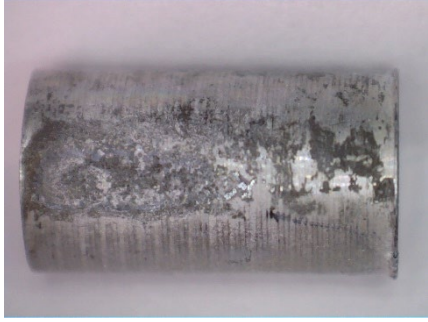
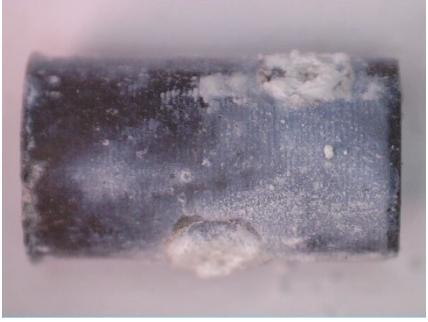
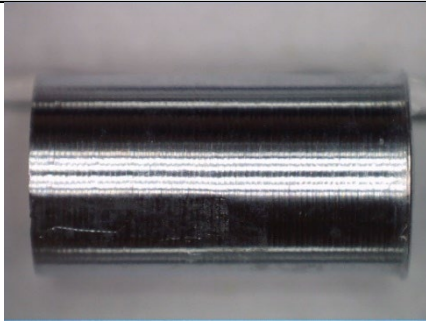
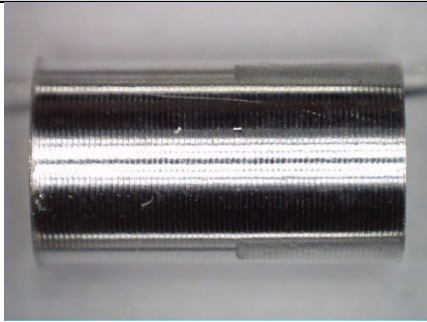
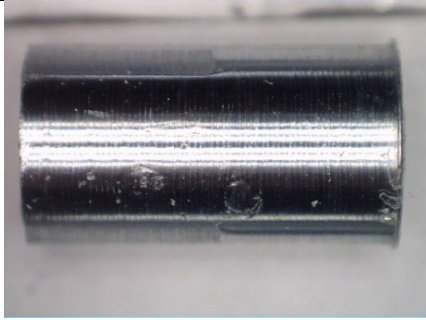
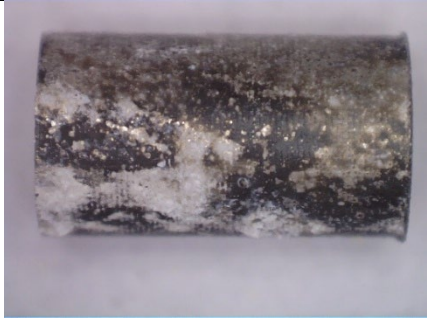
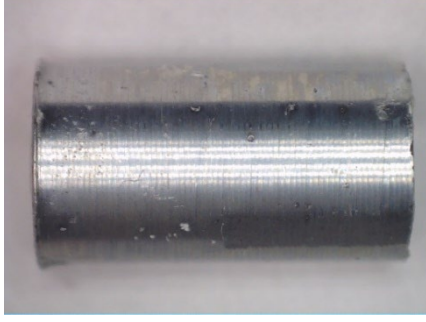
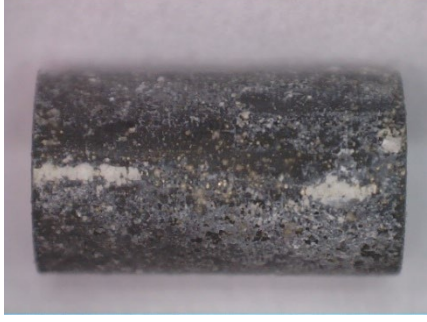
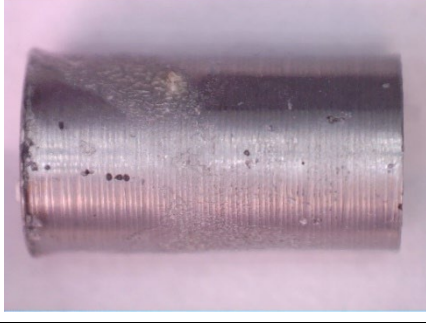
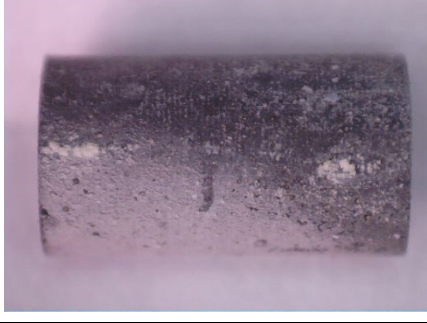
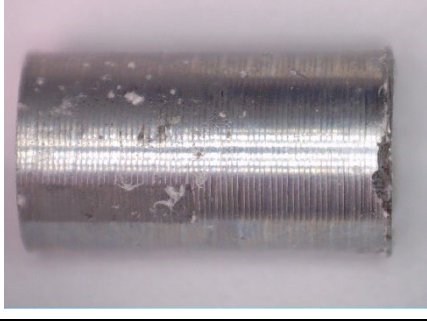

SBF**	ZnAg3	WE43
Start		
Tag 1		
Tag 7		
Tag 21		
Tag 28		

Tabelle 9: Mikroskopaufnahmen der Probekörper von ZnAg3 und WE43 am Start, nach Tag 1,7 und 21 in SBF4

SBF4	ZnAg3	WE43
Start		
Tag 1		
Tag 7		
Tag 21		
Tag 28		

Es zeigt sich, dass die Korrosion in der SBF4 wesentlich homogener abläuft als in SBF**. Bei der Referenz WE43 treten in SBF1 massive unlösliche Ausscheidungen an der Oberfläche auf. Bei SBF4 sind diese ebenfalls stark vorhanden, allerdings homogener auf der Oberfläche verteilt. Nach Tag 21 ist die WE43-Referenz in SBF4 vollständig mit einem weißen Belag aus in SBF unlöslichen Korrosionsprodukten bedeckt.

2.7 Tierversuche

- im Unterauftrag von LIM: UFR

Die biologische Sicherheit der ZnAg3 Legierung in Form von Pins wurde an 18 New Zealand White Rabbits (19 Wochen alt) durchgeführt. Dabei wurde je ein ZnAg3-Pin und als Kontrolle ein Magnesium-Pin (Syntellix AG, Hannover) in den distalen Femur der Kaninchen implantiert. Die Tiere wurden in drei Gruppen, entsprechend der festgelegten Standzeit, aufgeteilt: 4 Wochen, 8 Wochen und 16 Wochen. Nach Implantation der Pins wurden die Tiere regelmäßig untersucht (Blut- und Urinentnahme, Wägung sowie Röntgenuntersuchung nach 1,2,3,4,8,12 und 16 Wochen). Nach Ablauf der jeweiligen Standzeiten wurden die Tiere euthanasiert und histologisch untersucht.

Gruppe 3 (Standzeit 4 Wochen) wurde am 28.11.2023, Gruppe 2 (8 Wochen Standzeit) am 11.12.2023 und Gruppe 1 (Standzeit 16 Wochen) am 09.01.2024 planmäßig eingeschläfert. Den Tieren wurden anschließend die Kondylen links und rechts entnommen und in Formaldehyd für 7 Tage fixiert. Zudem wurden den Tieren Proben von Leber und Niere für Gewebeschnitte entnommen. Diese wurden fixiert und in Paraffin eingebettet.

2.7.1 Röntgenuntersuchung

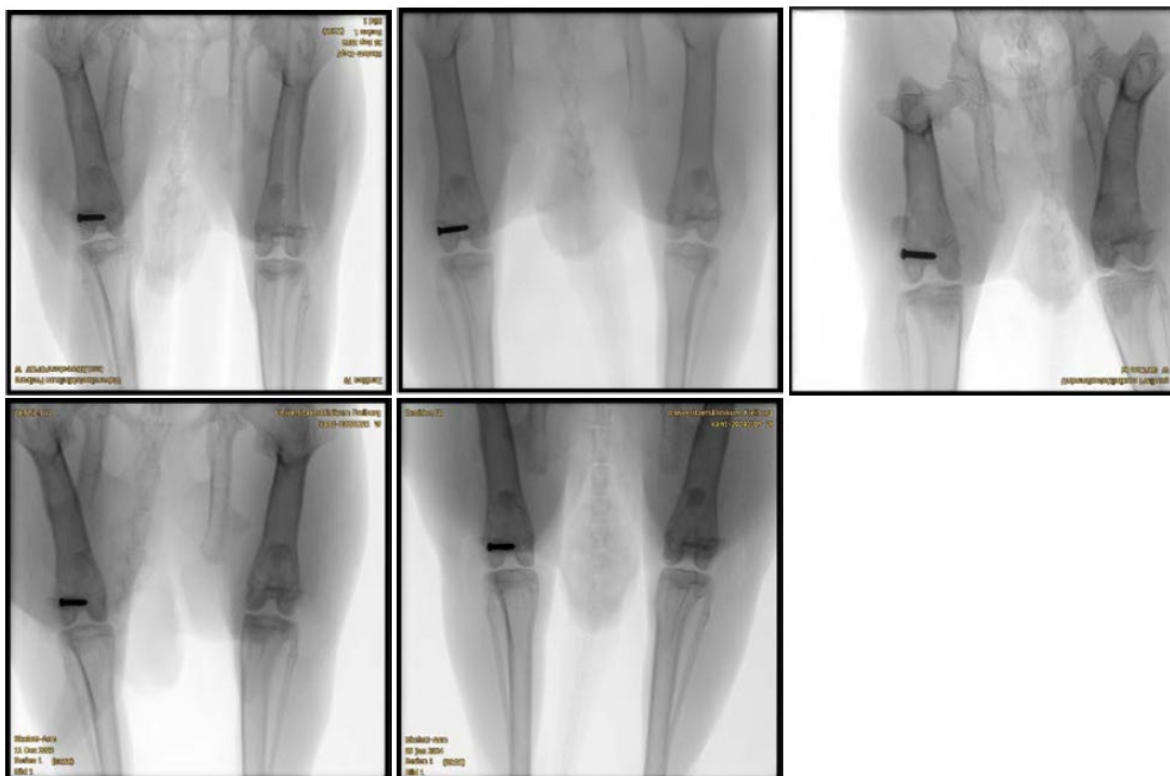


Abbildung 11: Röntgenbilder nach OP (oben links), 1 Woche (oben, Mitte), 4 Wochen (oben rechts), 8 Wochen (unten links) und 16 Wochen (unten rechts).

Der ZnAg-Pin ist im Röntgenbild deutlich erkennbar, während sich der Mg-Pin im rechten distalen Femur nur erahnen lässt. Nach 4 bzw. 8 Wochen ist makroskopisch noch keine

Veränderung des ZnAg3 Pins ersichtlich. Bei den Röntgenaufnahmen zur Woche 16 ist eine leichte Degradation des Mg Pins zu erkennen.

2.7.2 Dünnschnitte

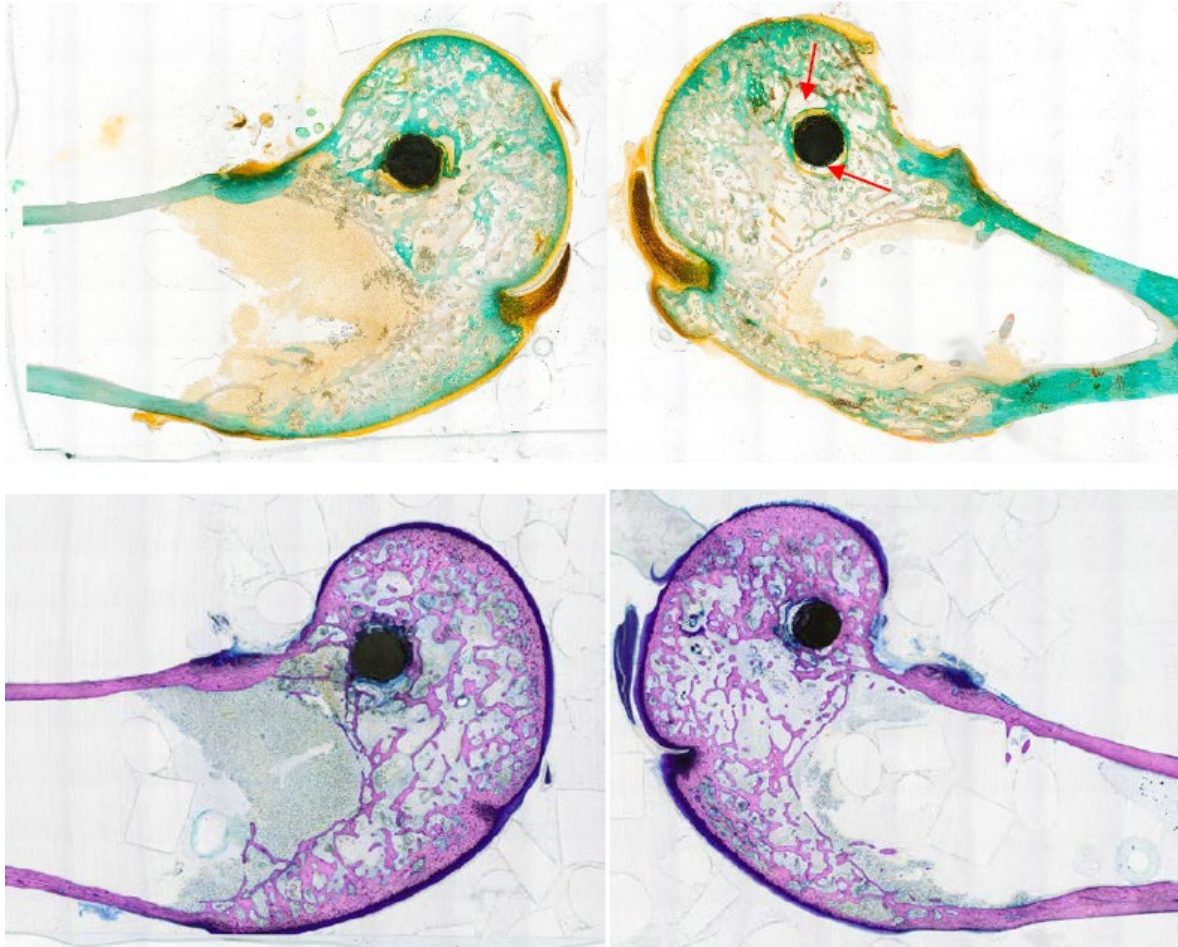


Abbildung 12: Übersichtsaufnahme Tier 6 (16 Wochen); linke Kondyle (ZnAg) und rechte Kondyle (Mg): oben: Goldner; unten: GIEMSA Färbung; rote Pfeile: Wasserstoffblasen

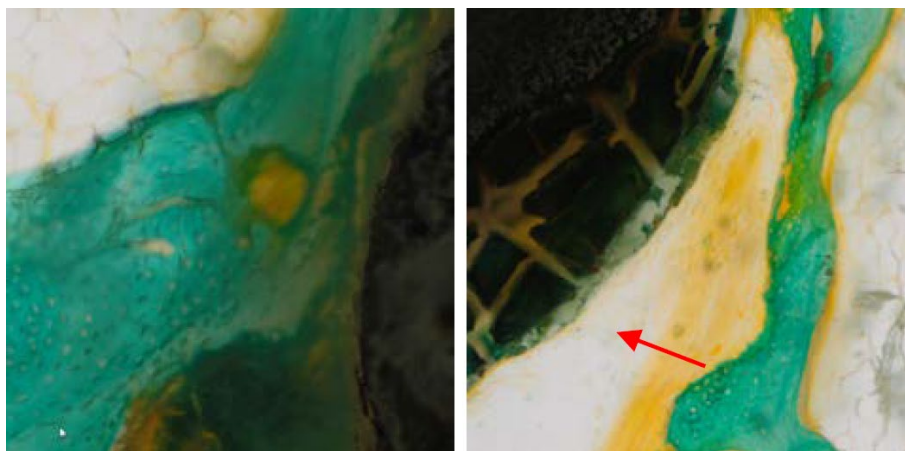


Abbildung 13: Vergrößerung Kontaktfläche Pin/Knochen nach 16 Wochen; links (ZnAg-Pin): gute Verbindung neuer Knochen-Pin (ZnAg); rechts (Mg-Pin): Wasserstoffblase am Pin, Risse im Pin mit Direktkontakt zum Knochen.

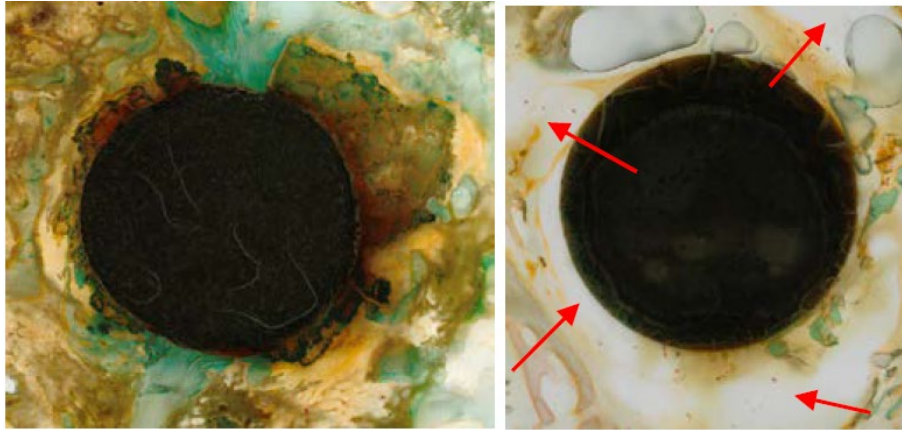


Abbildung 14: Vergrößerung Kontaktfläche Pin/Knochen nach 8 Wochen; links (ZnAg-Pin): gute Verbindung neuer Knochen-Pin (ZnAg); rechts (Mg-Pin): Wasserstoffblasen (rote Pfeile) um den Pin.

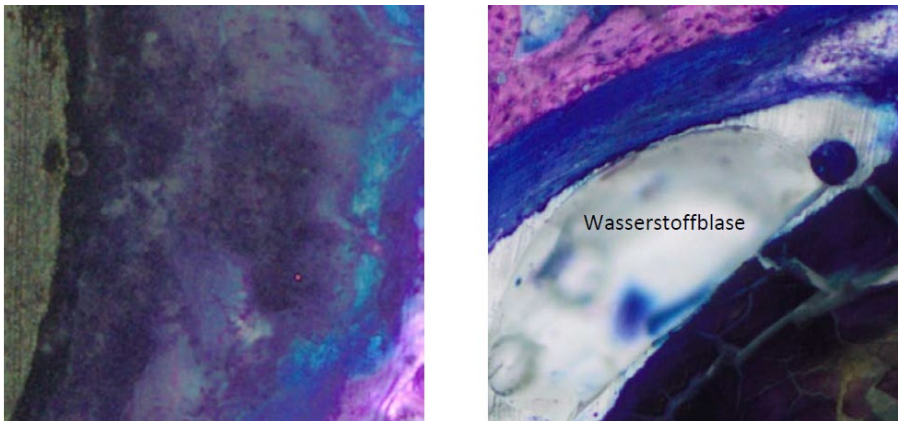
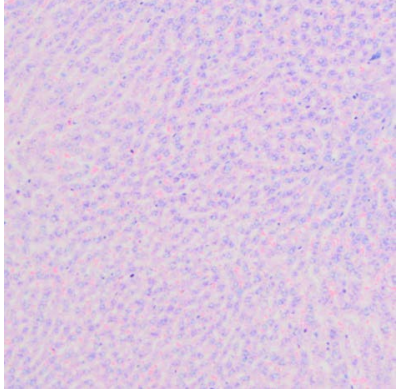
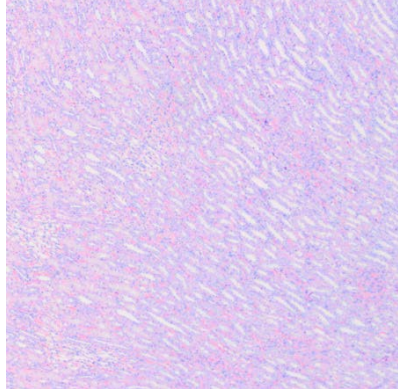
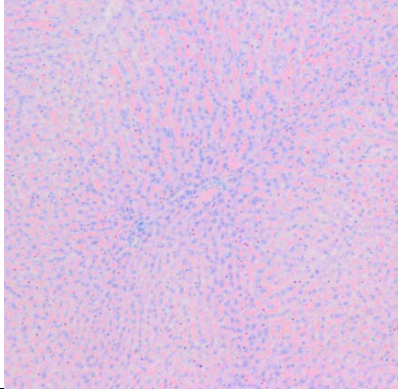
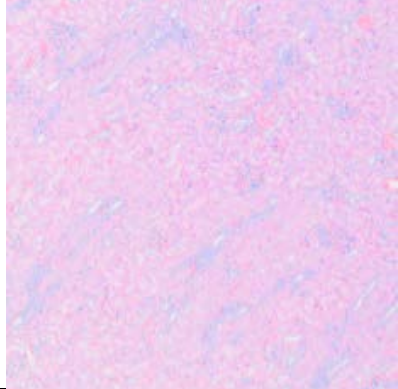
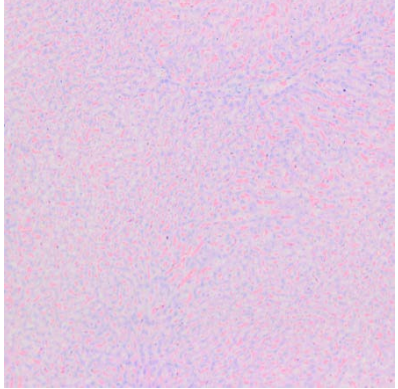
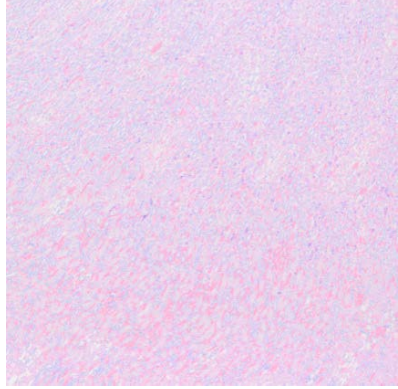


Abbildung 15: Beispielhafte Vergrößerungen (GIEMSA-Färbung) des Interfacebereichs Pin/umgebender Knochen für 16 Wochen. (links: Zn; rechts: Mg); dabei wird bei den Mg Pins die starke Wasserstoffbildung deutlich, die schlechtere knöchernerne Integration sowie die Risse im Pin, die auf einen Abbau schließen lassen (neben dem vorhanden H_2); zudem wird die Ausbildung von Wolken aus Zn im linken Bild sichtbar; Aufnahmen mit 10x Objektiv am Olympus BX-51.

2.7.3 Gewebeschnitte

Die Gewebeschnitte aus Leber, Niere zeigen über die Zeit nach 4,8 und 16 Wochen keinerlei Auffälligkeiten (s. Tabelle nächste Seite).

Tabelle 10: Giemsa Färbungen von Leber und Niere nach 4, 8 und 16 Wochen Standzeit; Aufnahmen mit Olympus BX-53 Mikroskop 10x Vergrößerung

	Leber	Niere
4 Wochen		
8 Wochen		
16 Wochen		

2.7.4 Pin-Durchmesser

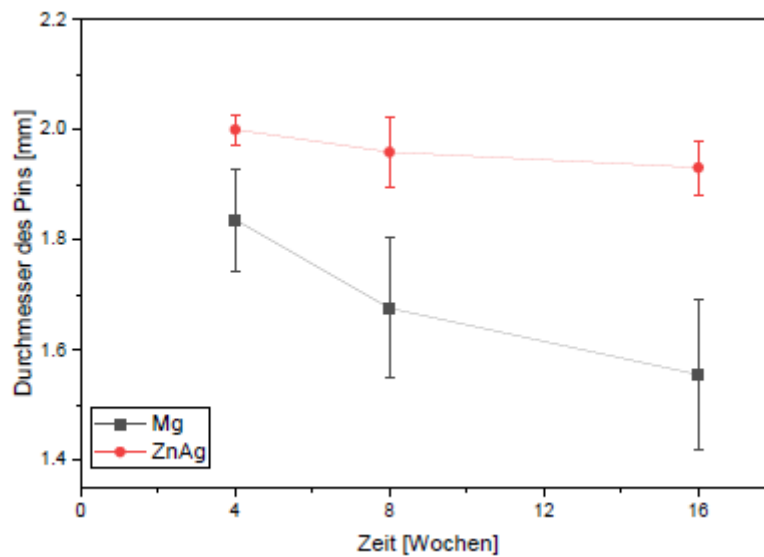


Abbildung 16: Pin-Durchmesser über die Zeit für Mg und Zn

Bei der Betrachtung des Pin-Durchmessers in den Dünnschliffen zeigt sich bereits ab Woche 4 eine Abnahme des Durchmessers bei den Mg-Pins. Die Abnahme liegt in einer Größenordnung von 8 %. Der ZnAg-Pin ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht degradiert. Nach 8 Wochen liegt mit einem Durchmesser von $1,69 \pm 0,13$ mm beim Mg-Pin bereits eine Abnahme von 16 % vor. Der Durchmesser des ZnAg Pins liegt zu diesem Zeitpunkt bei $98,07 \pm 3,0$ % seines Anfangswertes. Am Ende des Versuchs liegen die Durchmesser der Pins für Mg bei $1,56 \pm 0,14$ mm, was 78 % der Ausgangsgröße entspricht, sowie für den ZnAg-Pin bei 96,5 % seines Ausgangsdurchmessers. Die Durchmesser wurden in der Bildanalyse durch die Ermittlung des jeweiligen Flächeninhalts und Rückrechnung (bei Annahme einer Kreisfläche) auf den Durchmesser bestimmt. Dabei wurden mehrere Schnitte des gleichen Pins gemittelt.

2.7.5 Blutuntersuchung mittel ICP-OES

Den drei Tiergruppen (4,6 und 8 Wochen) wurde wöchentlich an einem an Ohr befindlichen Dauerkatheter ca. 100 μ L Blut für die Untersuchung der gelösten Zink- und Magnesiumionen mittels ICP-OES abgenommen. Die Proben wurden für die Untersuchung zentrifugiert, gefiltert, erneut zentrifugiert und anschließend gemessen. Die nachfolgenden Graphen stellen die herausgelösten Zinkionen der ersten Gruppe (Tier 1-6, Beobachtungszeitraum 8 Wochen) dar.

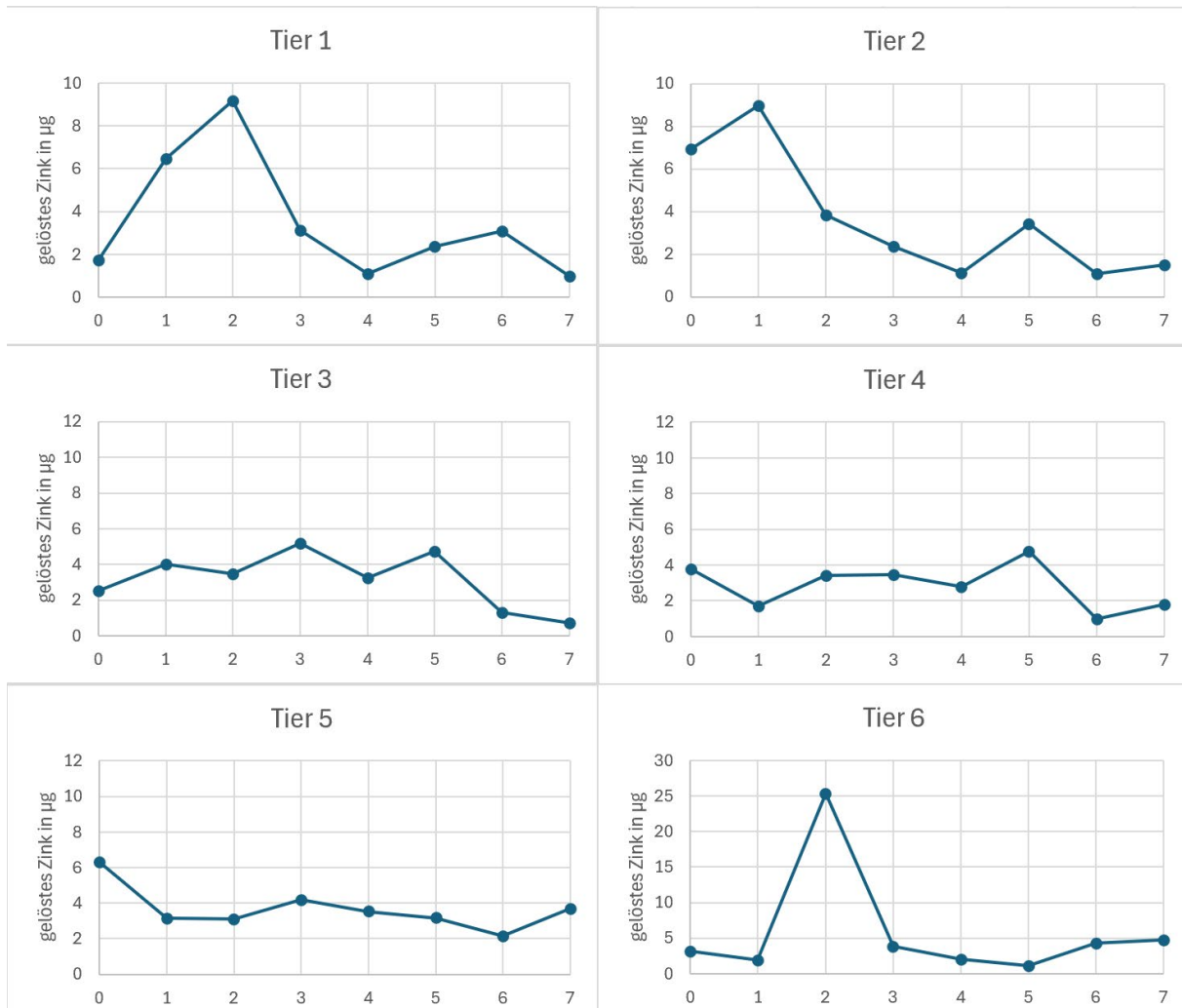


Abbildung 17: Zinkfreisetzung in μg bei der ersten Gruppe (Tiere 1-6) mit einer Verweildauer der Implantate von 8 Wochen bei einem gemittelten Blutvolumen von 225 ml/Tier. 0: 18.09.2023, 1: 26.09.2023, 2: 04.10.2023, 3: 10.10.2023, 4: 16.10.2023, 5: 14.11.2023, 6: 11.12.2023, 7: 09.01.2023.

Bis auf einen Ausreißer bei Tier 6 sind alle gelösten Zinkionen in einem vergleichbaren Bereich. Es ist erkennbar, dass die Zinkfreisetzung innerhalb von 8 Wochen sehr homogen erfolgt. Die Operation wurde am 18.09.2023 durchgeführt, und anschließend an folgenden Tagen Blut abgenommen: 26.09.2023, 04.10.2023, 10.10.2023, 16.10.2023, 14.11.2023, 11.12.2023, 09.01.2023.

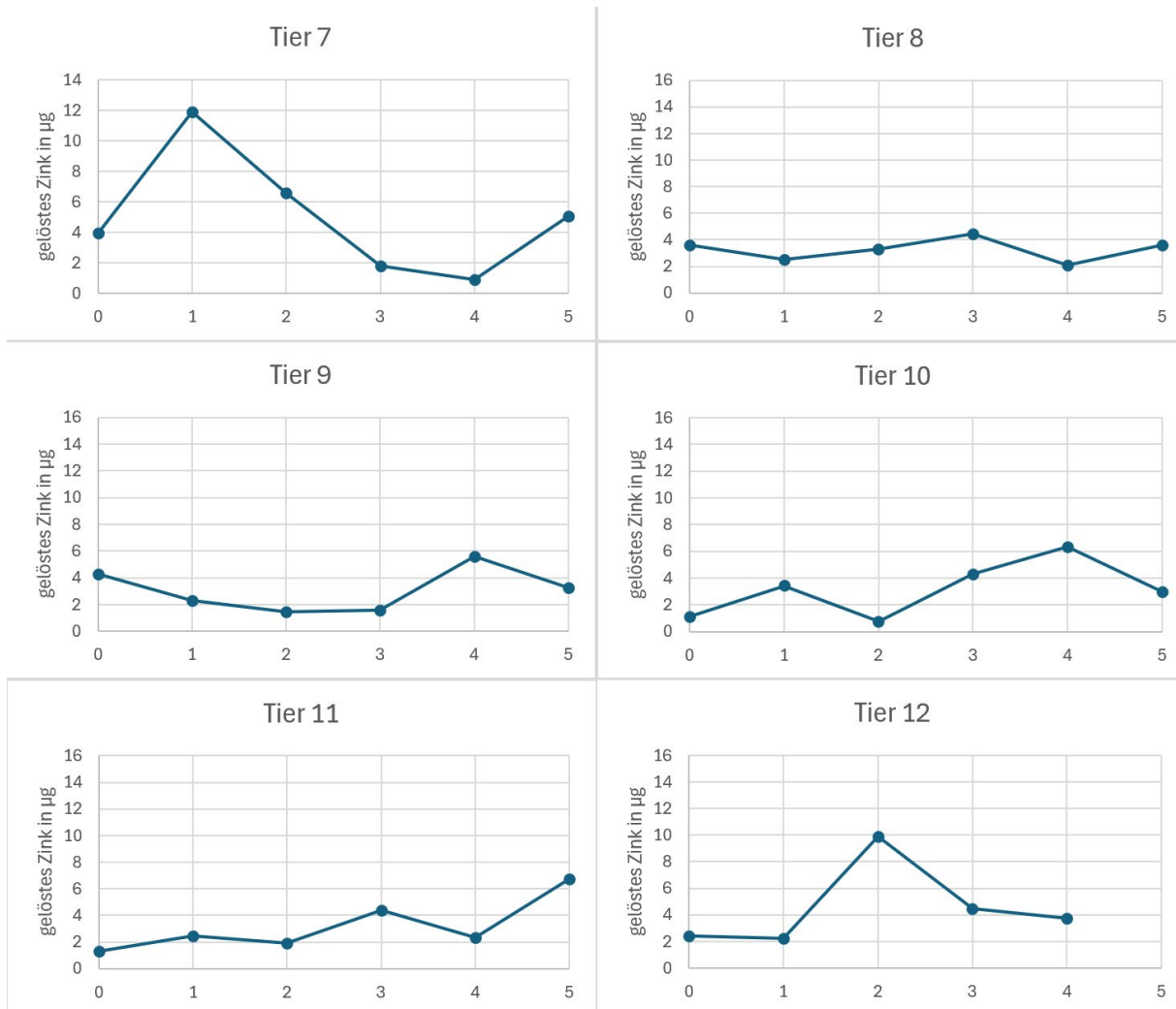


Abbildung 18: Zinkfreisetzung in µg bei der zweiten Gruppe (Tiere 7-12) mit einer Verweildauer der Implantate von 6 Wochen bei einem gemittelten Blutvolumen von 225 ml/Tier. 0: 17.10.2023, 1: 24.10.2023, 2: 02.11.2023, 3: 07.11.2023, 4: 14.11.2023, 5: 11.12.2023.

Die Operation wurde am 17.10.2023 durchgeführt, und anschließend an folgenden Tagen Blut abgenommen: 24.10.2023, , 02.11.2023, 07.11.2023, 14.11.2023, 11.12.2023.

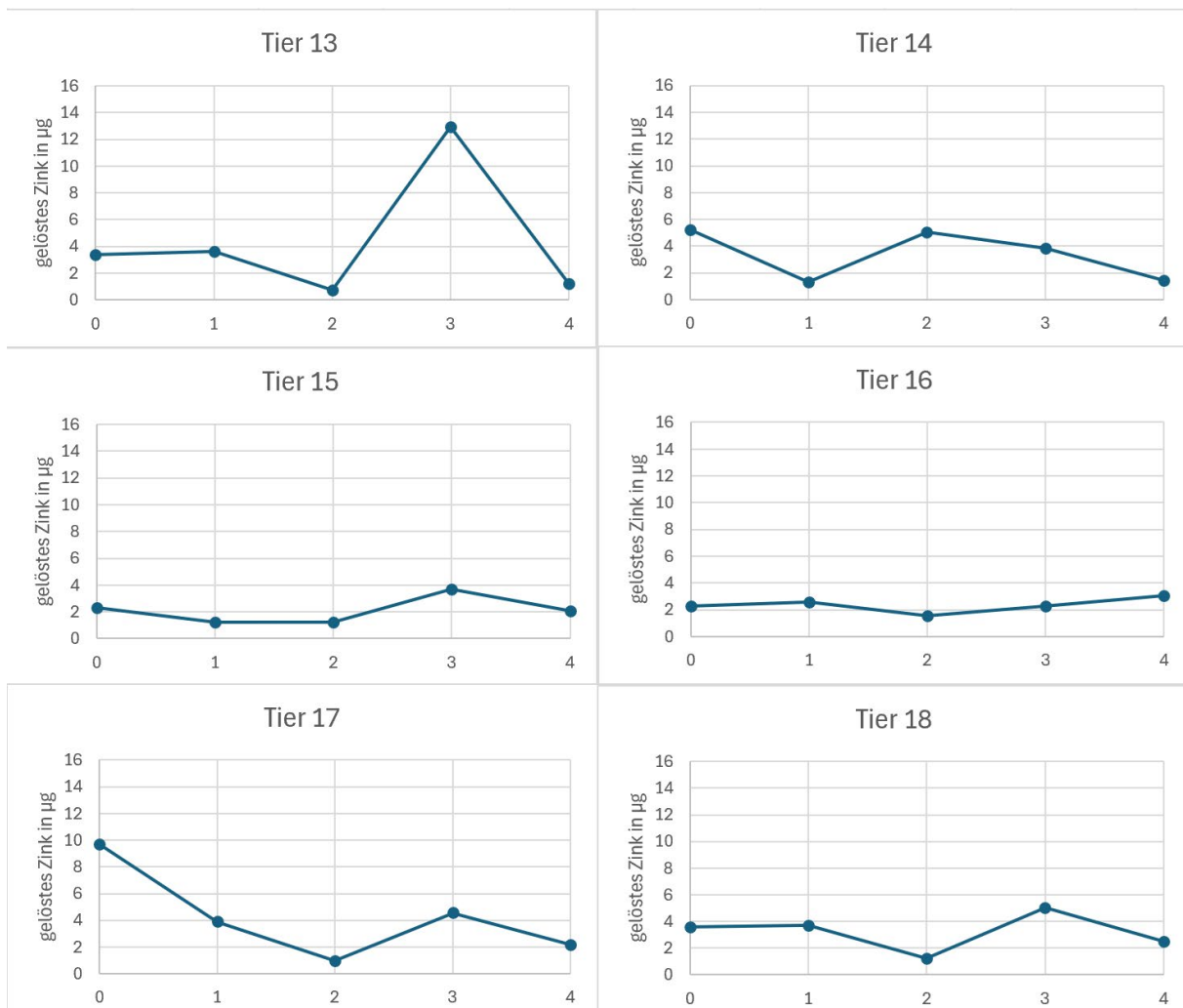


Abbildung 19: Zinkfreisetzung in µg bei der dritten Gruppe (Tiere 13-18) mit einer Verweildauer der Implantate von 5 Wochen bei einem gemittelten Blutvolumen von 225 ml/Tier. 0: 30.10.2023, 1: 07.11.2023, 2: 14.11.2023, 3: 21.11.2023, 4: 28.11.2023.

Die Operation wurde am 30.10.2023 durchgeführt, und anschließend an folgenden Tagen Blut abgenommen: 07.11.2023, 14.11.2023, 21.11.2023, 28.11.2023.

Bei den kürzeren Verweildauern der Implantate (Abbildung 17 und Abbildung 18) ist keine Tendenz erkennbar. Es wird jedoch deutlich, dass auch bei kürzeren Implantationszeiten keine unerwarteten Reaktionen bezüglich Zinkfreisetzung auftreten.

3 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Entsprechend dem zahlenmäßigen Nachweis kann festgestellt werden, dass die Projektkosten nur leicht über den geplanten Kosten blieben (104,45 %). Die wesentlichen Abweichungen ergeben sich aus den im Folgenden aufgelisteten Positionen:

Personalkosten: Mehrkosten in vertretbarem Rahmen in Höhe von 18,91 % ergaben sich bei den Personalkosten durch leichte Mehraufwände.

Materialkosten: Die Materialkosten sind dafür etwas niedriger angefallen (72,89 %) als ursprünglich geplant.

Reisekosten: Auch bei den Reisekosten ergaben sich Minderausgaben aufgrund der Pandemie. Projekttreffen fanden virtuell statt. Hier sind nur 13,36 % der geplanten Aufwendungen angefallen.

Sonstige unmittelbare Vorhabenskosten: Einsparungen konnten auch bei den sonstigen unmittelbaren Vorhabenskosten erzielt werden, da ein Teil der ursprünglich geplanten Tätigkeiten intern durchgeführt werden konnten. Somit waren von den hier geplanten Ausgaben für Aufträge lediglich 76,44 % erforderlich.

Die Kostenabweichungen resultierten primär aus den beschriebenen, notwendigen Lösungsweganpassungen im Rahmen der Projektdurchführung.

4 Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Fördergegenstand und Zuwendungsempfänger des beantragten Projekts entsprachen den Förderrichtlinien und den förderpolitischen Zielen der Fördermaßnahme: Werkstoffplattform Biomaterialien – Mat2MedTech vom 27.09.2019 im Kontext des BMBF-Rahmenprogramms „Vom Material zur Innovation“.

Dabei adressierte das gesamte Z-Bioresorb-Projekt das zentrale Ziel der Bekanntmachung, dass die geförderten, anwendungsorientierten Forschungs- und Entwicklungsprojekte die Weiterentwicklung zukunftssträchtiger Biomaterialien und deren Transfer zu höheren Technologiereifegraden (Technology Readiness Level, TRL) zum Inhalt haben.

Derartige Forschungs- und Entwicklungsprojekte bergen besonders für kleine Firmen hohe Risiken, da die Entwicklungen sehr langwierig und kostenintensiv sind. Andererseits können die technologischen Weiterentwicklungen den Bereichen der Medizintechnik neue entscheidende Impulse geben. Letztlich begleiten aber technische Risiken das Projekt, welche auch den Innovationsgehalt des Projektes ausmachen. Obwohl durch die nachgewiesene Qualifikation der beteiligten Unternehmen sehr gute Chancen bestanden, die wissenschaftlichen und technischen Herausforderungen des Projektes zu meistern, konnten die Partner das Vorhaben aufgrund der vorhandenen technologischen Risiken und der hohen finanziellen Aufwendungen nicht vollständig aus eigenen Mitteln finanzieren. Eine Zuwendung des BMBF war daher notwendig.

5 Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

5.1 Wirtschaftlicher Nutzen der Projektergebnisse

Die bisherigen Ergebnisse sind vor allem eine gute Basis für weitere Projekte in Richtung geplante Zulassung. Die positiven Erkenntnisse und die Bestätigung der biologischen Sicherheit sind für das Anwerben möglicher Kooperationspartner (biomechanische Labore, Orthopäden und Unfallchirurgen, Investoren) im Hinblick auf eine klinische Studie eine gute Grundlage. Des Weiteren konnte im Projekt die Expertise im Bereich der Legierungsherstellung deutlich erweitert und die Prozesse Gießen und Strangpressen in das QM-System implementiert werden. Dies sind wichtige Bausteine auf dem Weg zur Zulassung.

5.2 Planung für die nächsten Jahre

Da die Tierversuche vielversprechende Ergebnisse hervorgebracht haben und keine negativen Inflammations-Reaktionen erkennbar waren, ist der nächste Schritt, die klinische Evidenz zu belegen. Dies soll optimalerweise in einem weiteren Forschungsprojekt im Rahmen des Förderprogrammes „Klinische Validierung innovativer medizintechnischer Lösungen“ (vormals: Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen“) umgesetzt werden. Kontakte zu benannten Stellen wurden bereits geknüpft, ebenso besteht bereits ein Konsortium aus interessierten Klinikern, die das Medizinprodukt in einer klinischen Studie untersuchen wollen. Dies stellt den letzten Schritt vor der Zulassung dar.

5.3 Umsatzplanung nach Markteinführung

Die erfolgreiche Umsetzung der Markteinführung hätte eine außerordentlich positive Auswirkung auf die Wettbewerbsfähigkeit der Antragsteller. Bezüglich des aktuellen Stands der Technik bei Implantaten stellen zinkbasierte Implantate eine in mehreren Schlüsselaspekten (gute Verträglichkeit und mechanische Stabilität, gute Röntgensichtbarkeit, keine Wasserstoffentwicklung) signifikant verbesserte Generation und einen wesentlichen Innovationsschritt dar und trifft auf einen großen Marktbedarf. Nicht zuletzt kann nach Markteintritt die Plattform Zink um weitere Implantattypen erweitert werden.

Eine zeitnahe Markteinführung innerhalb der nächsten 3-4 Jahre bringt den Firmen Limedion und Quadralux einen eindeutigen Wettbewerbsvorteil gegenüber der Konkurrenz. Die erwarteten verbesserten Eigenschaften sind für die klinischen Anwender und vor allem die Patienten äußerst attraktiv. Durch die erwartete hohe Erfolgsquote der Implantate wird eine hohe Akzeptanz in der medizinischen Community erwartet.

Tabelle 11: Wirkung der Marktzulassung auf Umsatz (TEUR), Personal, Verkaufte Pins sowie Marktdurchdringung. Die Prognose bezieht sich auf das europäische Marktpotenzial für Knochenpins und -schrauben von ca. 500 Millionen EUR/Jahr

Projektbezogene Wirkungen	2027	2028	2029
Erwartete Umsätze p. a.	200	400	1.200
Erwartete neue Arbeitsplätze p. a.	1	3	5
Verkaufte Pins (Stück)	1.000	2.000	6.000
Marktdurchdringung Europa (%)	0,04	0,08	0,24

5.4 Notwendige Schritte zur Markteinführung

Folgende Schritte sind nötig, damit die Firmen Limedion und Quadralux das erste Medizinprodukt auf den Markt bringen können: Zur Vereinigung aller Kompetenzen und für marketingtechnische Vorteile ist geplant, ein Joint Venture aus beiden Firmen zu gründen. Dabei ist zu klären, wie die bestehenden Zertifizierungen und Schutzrechte in die neue Firma übertragen werden könnte. Des Weiteren muss die geplante Entwicklung in das QM-System der Firma Limedion implementiert werden. Es ist geplant, dieses Kapitel bis zum nächsten Audit Ende des Jahres 2024 einzuführen. Wie bereits erwähnt, ist eine klinische Studie erforderlich, um die Markteinführung zu erwirken. In diesem Bereich wurden bereits erste Planungsschritte eingeleitet.

6 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Projektlaufzeit hat sich bezüglich der Konkurrenz einiges getan. Das Thema Zink wird intensiver erforscht, parallel wird nach weiteren bioresorbierbaren Materialien, wie beispielsweise Eisenlegierungen, geforscht. Nicht zuletzt wird versucht, mit Hilfe von Zinkzusätzen die resorbierbare Magnesiumlegierung bezüglich ihrer mangelhaften Mechanik zu optimieren. Die erwähnten Forschungen bzw. Ergebnisse sind zum aktuellen Zeitpunkt jedoch kein Hindernis für die geplante Zulassung der bioresorbierbaren Knochenpins aus ZnAg3. Es zeigt vielmehr, dass das Interesse und der Bedarf an bioresorbierbaren Implantaten stark zugenommen hat, was einen Markteintritt der beteiligten Firmen mit zinkbasierten Knochenpins und -schrauben erleichtern sollte

7 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Im Folgenden werden alle Veröffentlichungen dargestellt, die im Laufe des Projektes Z-Bioresorb entstanden sind.

Tabelle 12: Veröffentlichungen des Konsortiums, die durch das Projekt Z-Bioresorb entstanden sind

<p>Roesner, M.; Zankovic, S.; Kovacs, A.; Benner, M.; Barkhoff, R.; Seidenstücker, M.</p>	<p>Biocompatibility Assessment of Zinc Alloys as a New Potential Material for Bioabsorbable Implants for Osteosynthesis</p>	<p>2023 10.3390/ma 16155224</p>	<p>In dieser Veröffentlichung wird die patentierte Legierung ZnAg3 bezüglich Biokompatibilität untersucht. Es wurden neben der unbehandelten Werkstoff-Oberfläche auch phosphatierte Proben eingesetzt.</p> <p>Es zeigte sich sowohl bei der phosphatierten als auch bei der nicht-phosphatierten Oberfläche, dass das Material vielversprechende Eigenschaften aufweist. Dies äußerte sich durch eine hohe Zellviabilität an Eluaten nach 3, 7 und 10 Tagen (> 80 %). Der Zytotoxizitätstest zeigte bei allen Versuchen eine abnehmende Toxizität.</p> <p>Beide Zinklegierungen (phosphatiert und nicht-phosphatiert) zeigten eine vielversprechende Biokompatibilität, die in allen durchgeführten Tests sowohl in den Eluentenversuchen als auch in den Versuchen mit direktem Kontakt nachgewiesen werden konnte. In Anbetracht der guten mechanischen Eigenschaften, der Korrosionsrate und der Biokompatibilität sind die Zinklegierungen für weitere Untersuchungen und den künftigen klinischen Einsatz als bioresorbierbare Implantate bestens geeignet.</p>
<p>Roesner, M.; Zankovic, S.; Kovacs, A.; Benner, M.; Barkhoff, R.; Seidenstücker, M.</p>	<p>Mechanical Properties and Corrosion Rate of ZnAg3 as a Novel Bioabsorbable Material for Osteosynthesis</p>	<p>2024 10.3390/jfb 15020028</p>	<p>In dieser Studie wurden Zugfestigkeit sowie Korrosionsrate in PBS-Lösung von ZnAg3 bewertet. Darüber hinaus wurden Schertests, einschließlich Ermüdungs- und quasistatischer Tests, mit ZnAg3 und Magnesiumstiften durchgeführt. Die Korrosionsrate von 0,10 mm/Jahr für ZnAg3 lag innerhalb des vorgeschlagenen Bereichs für bioresorbierbare Implantate. Mit einer Zugfestigkeit von $237,5 \pm 2,12$ MPa und einer Scherfestigkeit von $144,8 \pm 13,2$ N erfüllte ZnAg3 die mechanischen Anforderungen für bioresorbierbare Implantate. Die Ermüdungstests ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen ZnAg3 und Magnesiumstiften, während beide Materialien der zyklischen Belastung standhielten. Die Ergebnisse unterstützen somit die Annahme, dass ZnAg3 für weitere Untersuchungen geeignet ist.</p>
<p>Roesner, M.; Baghnavi, A.; Riedel, B.; Kovacs, A.; Benner, M.; Barkhoff, R.; Schmal, H.; Kubosch, E.J.; Seidenstücker, M.</p>	<p>vorläufiger Titel: In Vivo Evaluation of ZnAg3 - A New Bioabsorbable Material in Fracture Treatment</p>	<p>Okt. 2024</p>	<p>Geplante Veröffentlichung der Ergebnisse aus den Tierversuchen</p>