

**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, Design und Herstellung von zinkbasierten Knochenimplantaten“

**Förderkennzeichen:**

**13XP5103B**

**Laufzeit:**

**01.11.2020 - 15.04.2024**

***gefördert durch:***



***vorgelegt von:***

**Quadralux e.K.  
Am Schäferstock 2-4  
68163 Mannheim**

**Projektleiter:**

**Herr Roland Barkhoff**

***„Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13XP5103B gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.“***

# **Sachbericht zum Verwendungsnachweis**

## **Teil I: Kurzbericht**

### **Verbundprojekt**

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

### **Teilprojekt**

„Erforschung, Design und Herstellung von zinkbasierten Knochenimplantaten“

### **Förderkennzeichen**

13XP5103B

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

### **Laufzeit**

01.11.2020 - 15.04.2024

### **Zuwendungsempfänger**

Quadralux e.K.

Am Schäferstock 2-4

68163 Mannheim

**quadralux**

### **Projektleiter**

Herr Roland Barkhoff

Tel: +49 621 8355 93-33

E-Mail: r.barkhoff@quadralux.de

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13XP5103B 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					
<b>Wissenschaftliche Koordination</b>																				
0	1	Koordination & Detailkonzeption	X	x																
<b>Implantat</b>																				
1	1	Gießprozess	X																	
	2	Strangpressprozess	X	X																
	3	Design & Herstellung	X	X																
<b>In vitro Biokompatibilität</b>																				
2	1	In vitro Zytotoxizität	X																	
	2	Degradationsverhalten	X																	
	3	Chemische Komposition	X																	
	4	Physik & Mechanik & Morphologie	X	X																
<b>Präklinische Tierversuche</b>																				
3	1	Konzeption & Durchführung	x	x	X															
	2	Systemische Toxizität	x	x	X															
	3	Histologie	x	x	X															
<b>Proof of Concept</b>																				
4	1	Auszugskraft	x	x	X															
	2	Frakturmodell	x	x	X															
<b>Regulatorik</b>																				
5	1	Beratung Regulatorik	x	x	x	X														
<b>Meilensteine</b>																				
										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 Zinklegierungen als neuartigen, leistungsfähigen Werkstoff für bioresorbierbare Knochenimplantate – Z-BioResorb“

### **Teilprojekt**

„Erforschung, Design und Herstellung von zinkbasierten Knochenimplantaten“

### **Förderkennzeichen**

13XP5103B

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

### **Laufzeit**

01.11.2020 - 15.04.2024

### **Zuwendungsempfänger**

Quadralux e.K.

Am Schäferstock 2-4

68163 Mannheim

**quadralux**

### **Projektleiter**

Herr Roland Barkhoff

Tel: +49 621 8355 93-33

E-Mail: r.barkhoff@quadralux.de

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13XP5103B 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>Erforschung Gussverfahren</i>	4
	2.2 <i>Erforschung Strangpressverfahren</i>	6
	2.3 <i>Mechanik</i>	6
	2.4 <i>Design</i>	9
	2.5 <i>Fertigung der Pins</i>	10
	2.6 <i>In vitro Zytotoxizität</i>	10
	2.7 <i>Potentiodynamische Messungen</i>	10
	2.8 <i>Tierversuche</i>	11
3	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	11
4	Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten	11
5	Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse	12
	5.1 <i>Wirtschaftlicher Nutzen der Projektergebnisse</i>	12
	5.2 <i>Planung für die nächsten Jahre</i>	12
	5.3 <i>Umsatzplanung nach Markteinführung</i>	12
	5.4 <i>Notwendige Schritte zur Markteinführung</i>	13
6	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	13
7	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses	14

# 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 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.

## 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			
<b>Wissenschaftliche Koordination</b>														
0	1	Koordination & Detailkonzeption	X	x										
<b>Implantat</b>														
1	1	Gießprozess	X											
	2	Strangpressprozess	X	X										
	3	Design & Herstellung	X	X										
<b>In vitro Biokompatibilität</b>														
2	1	In vitro Zytotoxizität	X											
	2	Degradationsverhalten	X											
	3	Chemische Komposition	X											
	4	Physik & Mechanik & Morphologie	X	X										
<b>Präklinische Tierversuche</b>														
3	1	Konzeption & Durchführung	x	x	X									
	2	Systemische Toxizität	x	x	X									
	3	Histologie	x	x	X									
<b>Proof of Concept</b>														
4	1	Auszugskraft	x	x	X									
	2	Frakturmodell	x	x	X									
<b>Regulatorik</b>														
5	1	Beratung Regulatorik	x	x	x	X								
<b>Meilensteine</b>							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 und in das QM-System implementiert werden, dass reproduzierbare Legierungen resultieren. Die Tierstudie konnte erst mit 6-monatiger Verzögerung durchgeführt werden.

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

Abbildung 2: Z-Bioresorb Balkenplan (mit Projektabschluss)

## Meilensteinplanung / Ist

Tabelle 1: Meilensteinplanung Gesamtverbund

MS	Inhalt	Plan	Ist
1	Reproduzierbare Herstellung einer homogenen Legierung	M12	M18
2	Hohe Homogenität und geringe Toxizität der Legierung nachgewiesen	M18	M20
3	Biokompatibilität und mechanische Stabilität nach ISO DIN 10993 erreicht	M27	M33
4	Präklinische Untersuchungen erfolgreich	M30	M39
5	Proof of Concept erfolgreich	M36	M42

## 2 Erzielte Ergebnisse

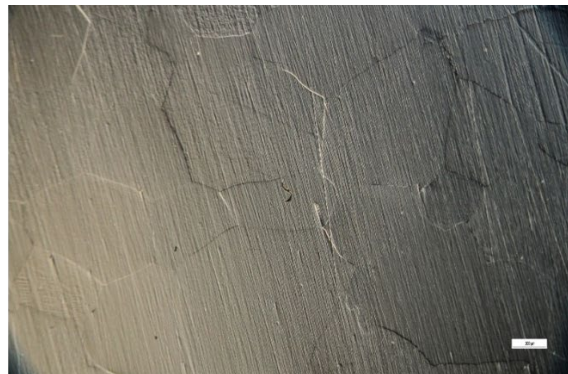
### 2.1 Erforschung Gussverfahren

Die Aufgabe der Firma Quadralux bei der Erforschung des Gussverfahrens war die analytische Komponente hinsichtlich Fehlstellen am Gussteil. Nach jedem Gießverfahren sind alle Gussteile vorrangig makroskopisch untersucht worden. Eventuell vorhandene Lunker oder Hohlstellen an der Oberfläche wären somit direkt identifiziert worden.



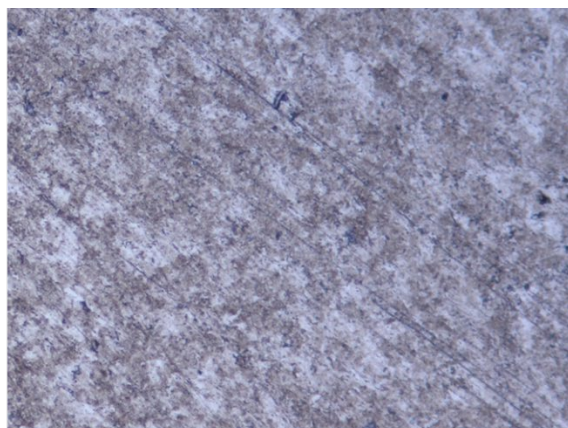
**Abbildung 3: Makroskopische Begutachtung der Gussstäbe der Vorlegierung (links) und der Ziellegierung (rechts, welche zur weiteren Verarbeitung bereits in mehrere kleine Blöcke geschnitten wurde) hinsichtlich Fehlstellen.**

Nicht zuletzt müssen die Gussteile für die Weiterverarbeitung in drei bis vier Blöcke gesägt werden (Die Vorlegierung wird zu einem kleinen Teil in die Ziellegierung mit eingeschmolzen und die Ziellegierung wird in mehreren kleinen Blöcken stranggepresst). Dadurch wären innenliegende Fehlstellen ebenfalls aufgedeckt worden. Zusätzlich wurden stichprobenartig Mikroskopaufnahmen der Gefügestruktur vorgenommen, an welchen ebenfalls Fehlstellen detektiert werden können.



**Abbildung 4: Mikroskopische Untersuchung der Gefügestruktur mit besonderem Fokus auf eventuell vorhandene Fehlstellen.**

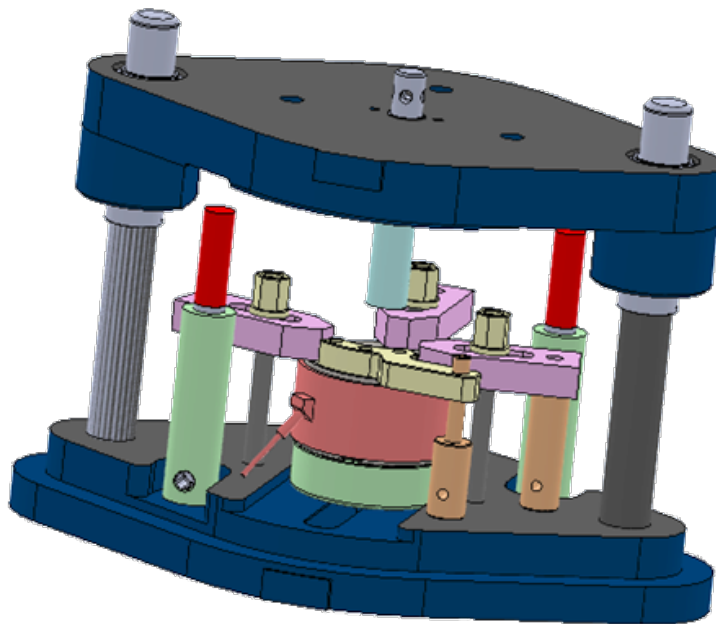
Die Mikroskopaufnahmen zeigen keine Fehlstellen im Gefüge der gegossenen Teile (Abbildung 4). Auch nach dem Strangpressen (s. Abbildung 5) sind keine Lunker oder Hohlstellen auffindbar, was ein Indiz für einen gut ablaufenden Gießprozess ist.



**Abbildung 5: Mikroskopische Betrachtung der Gefügestruktur des stranggepressten Stabs mit besonderem Fokus auf eventuelle Fehlstellen.**

## 2.2 Erforschung Strangpressverfahren

Das Arbeitspaket 1.2 beinhaltete die Erforschung des Strangpressprozesses, sodass Korndurchmesser im Bereich von 5-15  $\mu\text{m}$  resultieren, die mechanischen Eigenschaften den festgelegten Anforderungen entsprechen (Zugfestigkeit > 200 MPa, Bruchdehnung > 35 %) und sich Stränge in größeren Mengen (ca. 10 m/d) herstellen lassen. Werkzeug- und Temperaturanpassungen haben es ermöglicht, die im Projektplan gesetzten Ziele zu erreichen. Der Strangpressprozess wurde optimal auf die binäre Zink-Silber-Legierung abgestimmt und ist ohne größere Abweichungen reproduzierbar. Der Einsatz von gehärtetem Material für Pressstempel und -matrize haben dafür gesorgt, den Pressdruck zu reduzieren und die Verlustmenge durch seitlich austretendes Metall während des Strangpressprozesses deutlich zu reduzieren. Mit der Fertigung der Einzelteile für das Strangpresswerkzeug wurde Ende 2020 begonnen.



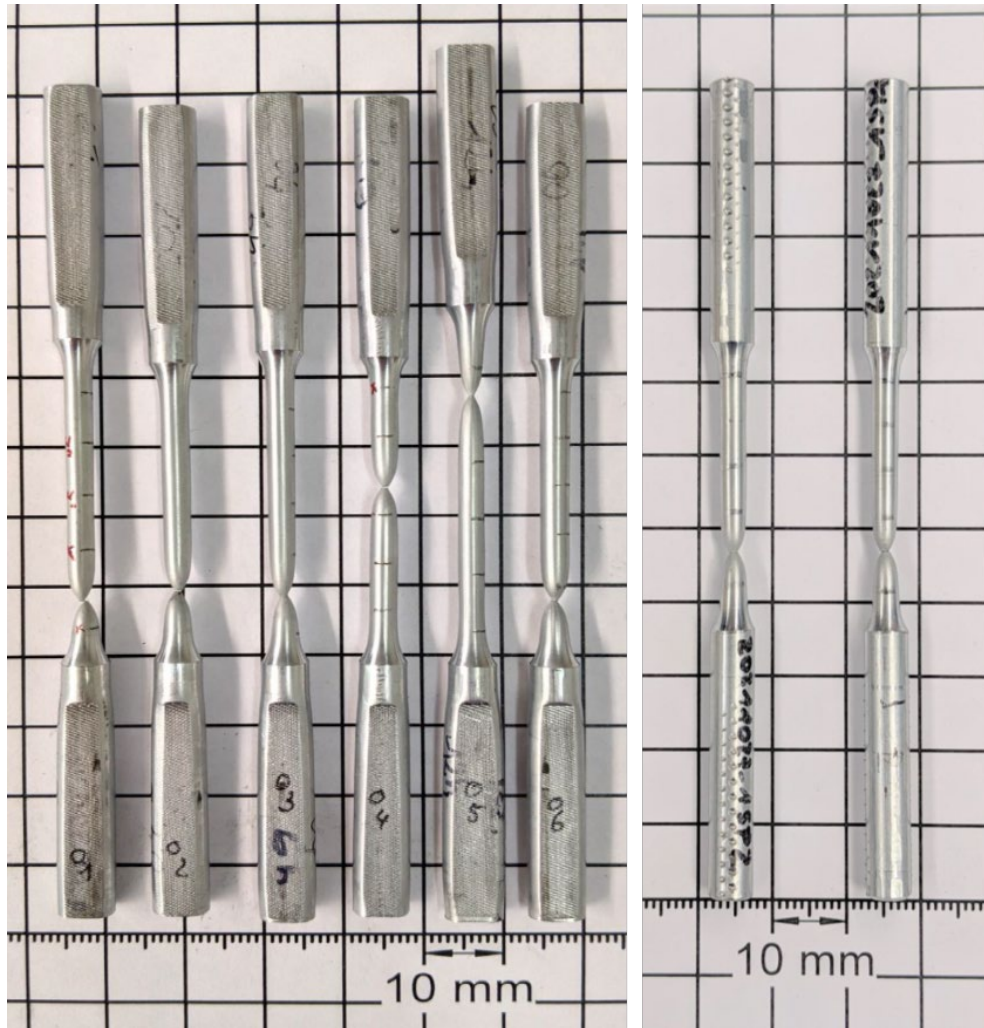
**Abbildung 6: Konstruiertes Strangpresswerkzeug für die Herstellung von 6 mm Stäben aus der Ziellegierung**

Strangpressversuche konnten durchgeführt werden. Der Gussstab mit einem Durchmesser von 30 mm wurde bei einem Druck von ca. 30-50 t zu einem 6 mm Strang gepresst. Durch den Strangpressprozess wird eine Verringerung der Korngrößen auf ca. 5 - 15  $\mu\text{m}$  hervorgerufen. Diese Reduktion sorgt für eine Erhöhung der Stabilität des Gefüges.

## 2.3 Mechanik

- im Unterauftrag von QUA und LIM: MPA Darmstadt und UFR

Um zu erforschen, welche mechanischen Eigenschaften der stranggepresste Stab aufweist, wurden von mehreren Stäben Prüflinge für Zugversuche hergestellt. Alle Versuche wurden von der Materialprüfanstalt Darmstadt (MPA) durchgeführt und die Ergebnisse zur Firma Quadralux gesendet.



**Abbildung 7: Zugversuche von insgesamt 8 Prüflingen**

Die obige Abbildung zeigt insgesamt acht Prüflinge. Die nachfolgende Tabelle stellt die Ergebnisse des Zugversuchs aller Prüflinge gegenüber. Die Ergebnisse in den ersten drei Zeilen sind dabei jeweils der Mittelwert aus zwei Zugprüfungen. Die letzten beiden Zeilen zeigen die Einzelergebnisse des entsprechenden Zugprüflingen.

**Tabelle 2: Mechanische Eigenschaften der Prüflinge nach dem Zugversuch**

Prüfling	Bruchdehnung in %	Dehngrenze in MPa	Zugfestigkeit in MPa
20210317_1SP ohne Tempern	64,5	94	213
20210318_1SP 6h tempern	55,0	106	223
20210318_1SP 12 h tempern	60,5	120	219
20211027_1SP1	39,0	165	232
20211027_1SP2	38,5	167	228

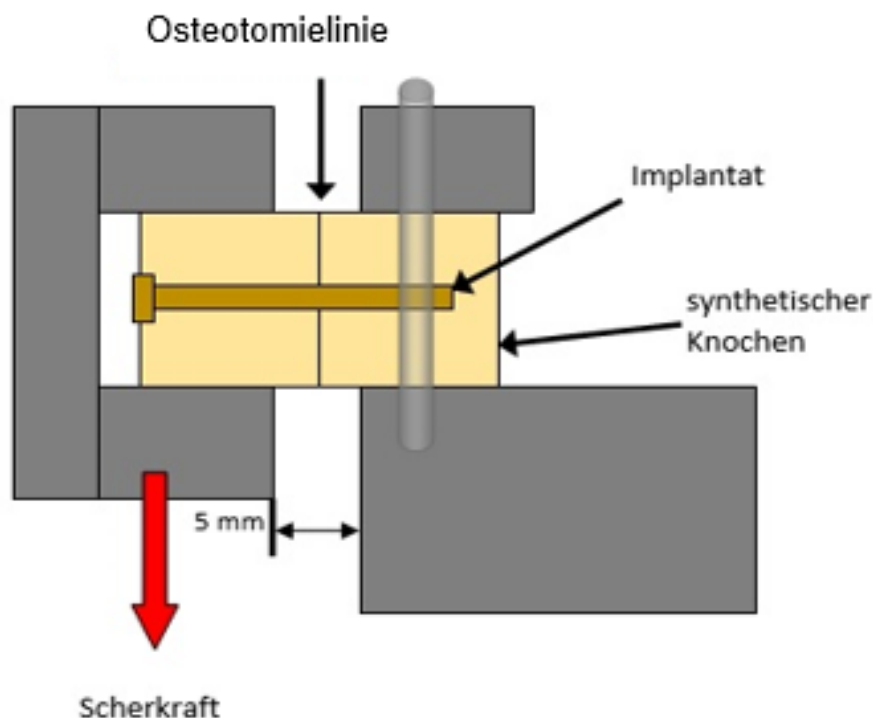
Die Zugfestigkeit sollte, um die nötige Stabilität aufzuweisen, einen Wert größer als 200 MPa haben. Dies wurde durch die Auslagerung und die Optimierung des Gießprozesses erreicht.

Nach jedem Strangpressen wurden Zugversuche an je zwei Prüflingen nach DIN ISO 6892-1 an der Materialprüfanstalt Darmstadt durchgeführt. Damit soll überwacht werden, inwiefern der Herstellungsprozess bezüglich der mechanischen Eigenschaften, besonders der Zugfestigkeit und der Bruchdehnung, reproduzierbar ist. Es zeigte sich, dass sich alle mechanischen Werte innerhalb des geforderten Bereiches befinden, was in Tabelle 3 exemplarisch gezeigt wird.

**Tabelle 3: Mechanische Werte der Legierung. Links die Legierung vom 27.10.2021 und rechts die Legierung vom 24.06.2022 mit jeweils zwei Prüflingen und den mechanischen Werten Zugfestigkeit, Bruchdehnung und Dehngrenze.**

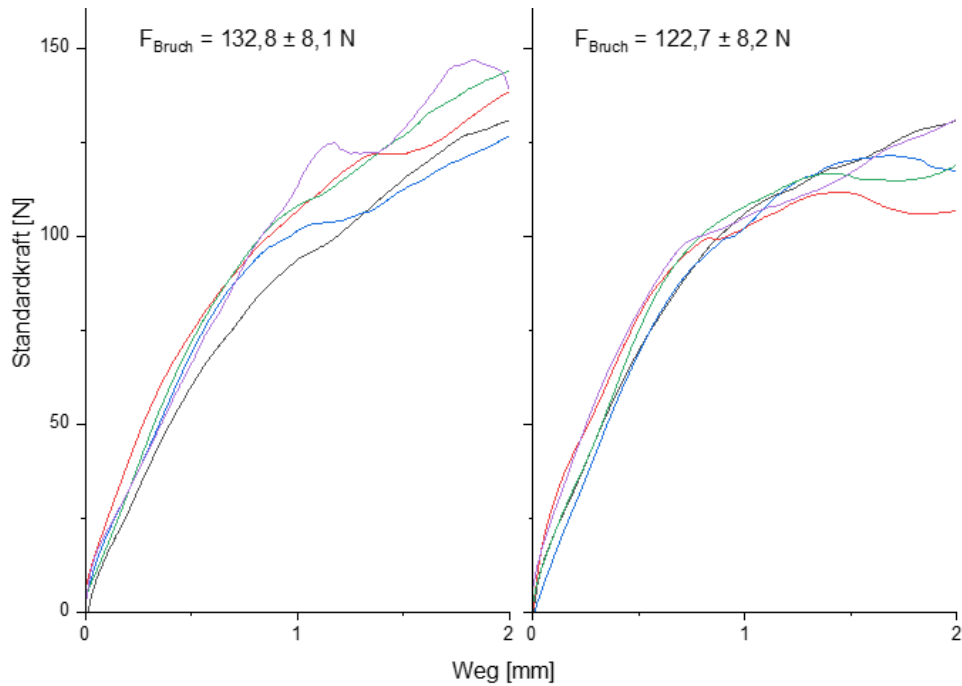
20211027	Prüfling 1	Prüfling 2	20220624	Prüfling 1	Prüfling 2
Zugfestigkeit $R_m$	232 MPa	228 MPa	Zugfestigkeit $R_m$	225 MPa	228 MPa
Bruchdehnung	39,0 %	38,5 %	Bruchdehnung	57,5 %	46,5 %
Dehngrenze $R_{p0,2}$	165 MPa	167 MPa	Dehngrenze $R_{p0,2}$	174 MPa	174 MPa

Ein weiterer Versuch bezüglich der mechanischen Eigenschaften stellte der Versuch der Scherkräfte in einem Kunstknochen dar. Diese Versuche wurden an Pin-Prototypen (siehe Herstellung Pinprototypen) an der Uniklinik Freiburg durchgeführt. Dort wurden zwei gleichgroße Kunstknochen-Blöcke durch einen Pin verbunden und dann vertikal in eine Prüfmaschine eingespannt. Anschließend wurde eine Seite des Blockes mit einer vertikalen Kraft beaufschlagt, während sich der andere Block fest eingespannt in der Maschine befand (Scherkraft, s. Abbildung 8). Bei diesem Versuch wurde die Kraft ermittelt, die notwendig ist, um den Pin um 2 mm zu verformen.



**Abbildung 8: Skizze des Scherkraft-Versuches**

Diese Versuche wurden zur Vergleichsdarstellung zusätzlich mit einem auf dem Markt erhältlichen magnesiumbasierten bioabsorbierbaren Pin durchgeführt. Abbildung 10 zeigt die gemessenen Kräfte in Abhängigkeit vom Weg. Die maximale Kraft bis zum Bruch (definiert als die Kraft, die für die Verformung um 2 mm aufgebracht wird) des Z-Bioresorb-Pins ist mit dem bereits in der Praxis verwendeten Syntellix-Pin vergleichbar.



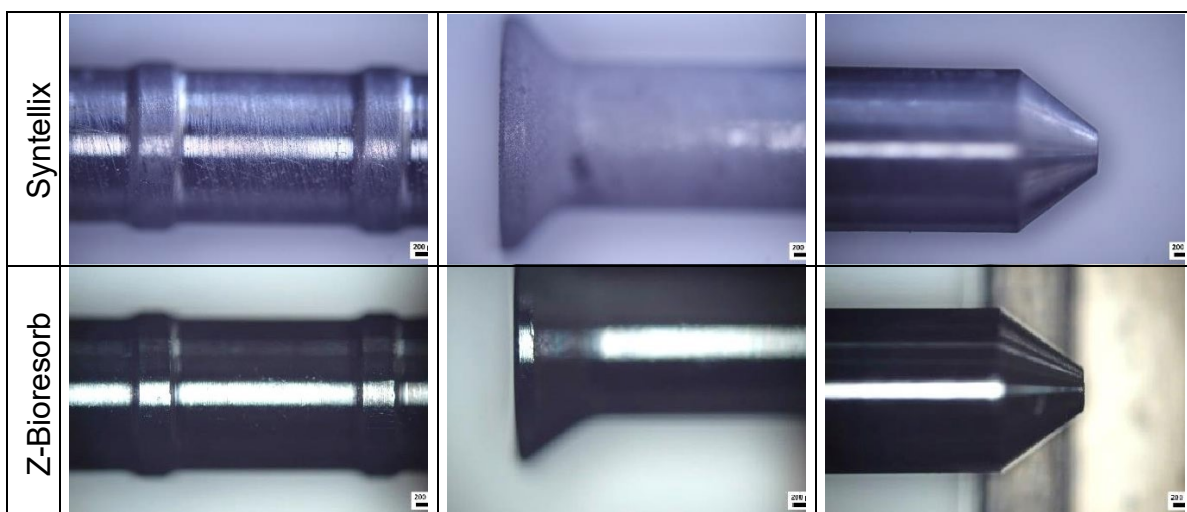
**Abbildung 9: Vergleich der beiden Pins (Syntellix (links) und Z-Bioresorb (rechts)) hinsichtlich der Scherkräfte bei einer maximalen Scherung von 2 mm.**

## 2.4 Design

Nachdem der Pin bereits zu Beginn des Projektes konstruiert war, wurde ein passender Fertiger für die ersten Prototypen gesucht. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass sich der erste Prototyp des Z-Bioresorb-Pins optisch an dem bioresorbierbaren Pin auf Mg-Basis der Firma Syntellix orientiert. Dies hat den Vorteil, dass bei den durchzuführenden Tierversuchen und des proof of concept eine hohe Vergleichbarkeit zu dem bereits auf dem Markt befindlichen Syntellix Pin hergestellt werden kann.

Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht die Ähnlichkeit zwischen den beiden Pins (Syntellix (oben) und Z-Bioresorb (unten)) in Form von Mikroskopaufnahmen (5-fache Vergrößerung).

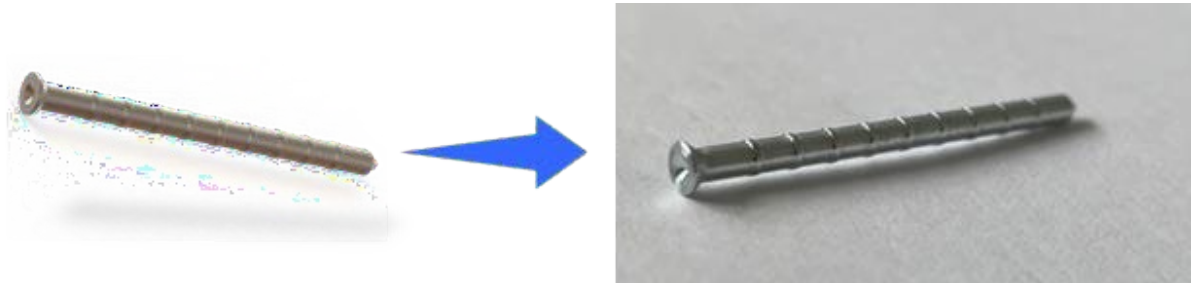
**Tabelle 3: Vergleich der beiden Pins Syntellix (links) und Z-Bioresorb (rechts)**



## 2.5 Fertigung der Pins

- im Unterauftrag von QUA: Servay Zerspanungstechnik

Mit der Firma Servay Zerspanungstechnik wurde ein Fertiger ausgewählt, welcher kurzfristig Pins in hoher Qualität herstellen kann. Zunächst wurden für biomechanische Versuche an der Uni Freiburg Pins mit einer Länge von 30 mm hergestellt. Abb. 10 zeigt den konstruierten Pin (links) und den hergestellten Prototyp mit einer Länge von 30 mm (rechts).



**Abbildung 10: Konstruierter (links) und hergestellter (rechts) Prototyp des Z-Bioresorb Pins**

Für die Tierversuche wurden zu einem späteren Zeitpunkt 10 mm lange Pins mit dem Durchmesser 2 mm gefertigt. Alle Z-Bioresorb Pins orientieren sich aus bereits genannten Gründen optisch an dem bioresorbierbaren Pin auf Mg-Basis der Firma Syntellix. Die nachfolgende Abbildung zeigt die hergestellten 10 mm Pins für die Tierversuche.



**Abbildung 11: 10 mm Pins für den Einsatz im Tiermodell**

## 2.6 In vitro Zytotoxizität

- im Unterauftrag von LIM: UFR

Dieses Kapitel wird im Abschlussbericht der Firma Limedion beschrieben.

## 2.7 Potentiodynamische Messungen

- im Unterauftrag von LIM: UFR

Dieses Kapitel wird im Abschlussbericht der Firma Limedion beschrieben.

## 2.8 Tierversuche

- im Unterauftrag von LIM: UFR

Dieses Kapitel wird im Abschlussbericht der Firma Limedion beschrieben.

## 3 **Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

Entsprechend dem zahlenmäßigen Nachweis kann festgestellt werden, dass die Projektkosten über den geplanten Kosten liegen (19,44 %). Die wesentlichen Abweichungen ergeben sich aus den im Folgenden aufgelisteten Positionen:

Personalkosten: Mehrkosten in Höhe von 35,56 % ergaben sich vor allem bei den Personalkosten, da sich die durchzuführenden FuE-Tätigkeiten als personalintensiver erwiesen als ursprünglich gedacht und einige Arbeiten wiederholt durchgeführt werden mussten.

Materialkosten: Die Materialkosten sind nahezu in geplanter Höhe angefallen (91,49 %).

Reisekosten: Es fielen keine Reisekosten aufgrund der Pandemie an. Projekttreffen fanden virtuell statt.

Sonstige unmittelbare Vorhabenskosten: Die ursprünglich geplanten Tätigkeiten konnten intern durchgeführt werden. Daher entfielen diese Kostenposten.

## 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, das 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 ausmachten. 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 4: 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 ZnAg<sub>3</sub>. 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 5: Veröffentlichungen des Konsortiums, die durch das Projekt Z-Bioresorb entstanden sind**

Roesner, M.; Zankovic, S.; Kovacs, A.; Benner, M.; Barkhoff, R.; Seiden- stücker, M.	Biocompatibility Assessment of Zinc Alloys as a New Potential Material for Bioabsorbable Implants for Osteosynthesis	2023 10.3390/ ma16155 224	In dieser Veröffentlichung wird die patentierte Legierung ZnAg3 bezüglich Biokompatibilität untersucht. Es wurden neben der unbehandelten Werkstoff-Oberfläche auch phosphatierte Proben eingesetzt. 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. 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.
Roesner, M.; Zankovic, S.; Kovacs, A.; Benner, M.; Barkhoff, R.; Seiden- stücker, M.	Mechanical Properties and Corrosion Rate of ZnAg3 as a Novel Bioabsorbable Material for Osteosynthesis	2024 10.3390/ fb150200 28	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.
Roesner, M.; Baghnavi, A.; Riedel, B.; Kovacs, A.; Benner, M.; Barkhoff, R.; Schmal, H.; Kubosch, E.J.; Seiden- stücker, M.	vorläufiger Titel:  In Vivo Evaluation of ZnAg3 - A New Bioabsorbable Material in Fracture Treatment	Okt. 2024	Geplante Veröffentlichung der Ergebnisse aus den Tierversuchen