

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
30. August 2012 (30.08.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/113624 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 27/04 (2006.01) A61L 31/02 (2006.01)
A61L 27/30 (2006.01) A61L 31/08 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01) A61L 31/14 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/051669

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Februar 2012 (01.02.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
61/446,051 24. Februar 2011 (24.02.2011) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BIOTRONIK AG** [CH/CH]; Ackerstraße 6, CH-
8180 Bülach (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KALB, Hermann**
[DE/DE]; Kirchrötenbach G2, 91220 Schnaittach (DE).
RZANY, Alexander [DE/DE]; Dombühler Straße 30,
90449 Nürnberg (DE). **GEROLD, Bodo** [DE/DE];
Burgstraße 14, 97753 Karlstadt (DE).

(74) Anwalt: **LINDNER-VOGT, Karin**; BIOTRONIK SE &
Co. KG, Corporate Intellectual Properties, Woermannkehre
1, 12359 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: BIOCORRODIBLE MAGNESIUM ALLOY IMPLANT

(54) Bezeichnung : IMPLANTAT AUS EINER BIORODIERBAREN MAGNESIUMLEGIERUNG

(57) Abstract: The invention relates to an implant comprising a base from a biocorroddible magnesium alloy. Said magnesium alloy contains a plurality of randomly distributed particles of one or more of the elements Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt and rare earths of atomic numbers 57 to 71 or the particles consist of alloys or compounds that contain one or more of said elements. The average distance of the particles from each other is smaller than a hundred times the average particle diameter.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Implantat mit einem Grundkörper aus einer biokorroddierbaren Magnesiumlegierung. Die Magnesiumlegierung enthält eine Vielzahl von statistisch verteilten Partikeln aus einem oder mehreren der Elemente Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt und Seltene Erden der Ordnungszahlen 57 bis 71 oder die Partikel bestehen aus Legierungen oder Verbindungen, die ein oder mehrere der genannten Elemente enthalten. Der mittlere Abstand der Partikel voneinander ist dabei kleiner als der hundertfache mittlere Partikeldurchmesser.



WO 2012/113624 A1

5

Implantat aus einer biokorrodierbaren Magnesiumlegierung

Die Erfindung betrifft ein Implantat mit einem Grundkörper aus einer biokorrodierbaren Magnesiumlegierung.

10

Implantate haben in vielfältiger Ausführungsform Anwendung in der modernen Medizintechnik gefunden. Sie dienen beispielsweise der Unterstützung von Gefäßen, Hohlorganen und Gangsystemen (Endovaskuläre Implantate, z. B. Stents), zur Befestigung und temporären Fixierung von Gewebeimplantaten und Gewebstransplantationen, aber auch zu orthopädischen Zwecken, zum Beispiel als Nagel, Platte oder Schraube. Eine besonders häufig verwendete Form eines Implantats ist der Stent.

15

Die Implantation von Stents hat sich als eine der wirkungsvollsten therapeutischen Maßnahmen bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen etabliert. Stents haben den Zweck, in Hohlorganen eines Patienten eine Stützfunktion zu übernehmen. Stents herkömmlicher Bauart weisen dazu eine filigrane Tragstruktur aus metallischen Streben auf, die zur Einbringung in den Körper zunächst in einer komprimierten Form vorliegt und am Ort der Applikation aufgeweitet wird. Einer der Hauptanwendungsbereiche solcher Stents ist das dauerhafte oder temporäre Weiten und Offenhalten von Gefäßverengungen, insbesondere von Verengungen (Stenosen) der Herzkranzgefäße. Daneben sind beispielsweise auch Aneurysmenstents bekannt, die vorrangig zur Abdichtung des Aneurysmas dienen. Die Stützfunktion ist zusätzlich gegeben.

20

25

Stents besitzen eine Umfangswandung von ausreichender Tragkraft, um das verengte Gefäß im gewünschten Maße offen zu halten, und einen rohrförmigen Grundkörper durch den der Blutfluss ungehindert weiterläuft. Die Umfangswandung wird in der Regel von einer gitterartigen Tragstruktur gebildet, die es erlaubt, den Stent in einem komprimierten Zu-

30

stand mit kleinem Außendurchmesser bis zur zu behandelnden Engstelle des jeweiligen Gefäßes einzuführen und dort beispielsweise mit Hilfe eines Ballonkatheters soweit aufzuweiten, dass das Gefäß den gewünschten, vergrößerten Innendurchmesser aufweist. Alternativ besitzen Form-Gedächtnis-Materialien wie Nitinol die Fähigkeit zur Selbstexpansion, wenn eine Rückstellkraft wegfällt, die das Implantat auf einem kleinen Durchmesser hält. Die Rückstellkraft wird in der Regel durch einen Schutzschlauch auf das Material ausgeübt.

Das Implantat, insbesondere der Stent, besitzt einen Grundkörper aus einem Implantatwerkstoff. Ein Implantatwerkstoff ist ein nicht lebendes Material, das für eine Anwendung in der Medizin eingesetzt wird und mit biologischen Systemen in Wechselwirkung tritt. Grundvoraussetzungen für den Einsatz eines Werkstoffes als Implantatwerkstoff, der bei bestimmungsgemäßem Zweck mit der Körperumgebung in Kontakt steht, ist dessen Körperverträglichkeit (Biokompatibilität). Unter Biokompatibilität wird die Fähigkeit eines Werkstoffes verstanden, in einer spezifischen Anwendung eine angemessene Gewebereaktion hervorzurufen. Dies beinhaltet eine Anpassung der chemischen, physikalischen, biologischen und morphologischen Oberflächeneigenschaften eines Implantates an das Empfänger-
gewebe mit dem Ziel einer klinisch erwünschten Wechselwirkung. Die Biokompatibilität des Implantatwerkstoffs ist weiterhin abhängig vom zeitlichen Ablauf der Reaktion des Biosystems in das implantiert wird. So treten relativ kurzfristig Reizungen und Entzündungen auf, die zu Gewebeveränderungen führen können. Biologische Systeme reagieren demnach in Abhängigkeit von den Eigenschaften des Implantatwerkstoffs in verschiedener Weise. Entsprechend der Reaktion des Biosystems können die Implantatwerkstoffe in bioaktive, bioinerte und degradierbare bzw. resorbierbare Werkstoffe unterteilt werden.

Implantatwerkstoffe umfassen Polymere, metallische Werkstoffe und keramische Materialien (zum Beispiel als Beschichtung). Biokompatible Metalle und Metalllegierungen für Permanentimplantate beinhalten beispielsweise rostfreie Stähle (zum Beispiel 316L), Kobaltbasislegierungen (zum Beispiel CoCrMo-Gußlegierungen, CoCrMo-Schmiedelegierungen, CoCrWNi-Schmiedelegierungen und CoCrNiMo-Schmiedelegierungen), Reintitan und Titanlegierungen (z. B. cp Titan, TiAl6V4 oder TiAl6Nb7) und Goldlegierungen. Im Bereich biokorrodierbarer Stents wird der Einsatz von

Magnesium oder Reineisen sowie biokorrodierten Basislegierungen der Elemente Magnesium, Eisen, Zink, Molybdän und Wolfram vorgeschlagen. Die vorliegende Erfindung befasst sich mit biokorrodierten Basislegierungen des Magnesiums.

5 Der Einsatz biokorrodiertbarer Magnesiumlegierungen für temporäre Implantate mit filigranen Strukturen ist insbesondere dadurch erschwert, als dass die Degradation des Implantats in vivo sehr rasch verläuft. Um die Korrosionsrate, d. h. die Abbaugeschwindigkeit, zu mindern, sind verschiedene Ansätze in der Diskussion. Zum einen wird versucht, auf Seiten des Implantatwerkstoffs durch entsprechende Legierungsentwicklung die Degradation
10 zu verlangsamen. Zum anderen sollen Beschichtungen eine temporäre Hemmung des Abbaus bewirken. Die bisherigen Ansätze sind zwar vielversprechend, sind jedoch allesamt bisher noch nicht in einem kommerziell erhältlichen Produkt verwirklicht. Vielmehr besteht ungeachtet der bisherigen Bemühungen nach wie vor ein anhaltender Bedarf nach Lösungsansätzen, die eine zumindest temporäre Herabsetzung der in vivo Korrosion von
15 Magnesiumlegierungen ermöglichen.

Ein oder mehrere der zuvor angesprochenen Nachteile des Standes der Technik werden mit Hilfe des erfindungsgemäßen Implantats gelöst oder zumindest gemindert. Das erfindungsgemäße Implantat weist einen Grundkörper aus einer biokorrodierten Magnesiumlegierung auf. Die Magnesiumlegierung enthält eine Vielzahl von statistisch
20 verteilten Partikeln, die aus einem oder mehreren der Elemente Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt und Seltene Erden der Ordnungszahlen 57 bis 71 bestehen oder aus Legierungen oder Verbindungen bestehen, die ein oder mehrere der genannten Elemente enthalten. Der mittlere Abstand der Partikel voneinander ist dabei kleiner als der hundertfache mittlere Partikeldurchmesser.
25

In der bisherigen Entwicklung von Magnesiumwerkstoffen wurde die Korrosionsfestigkeit immer durch eine Erhöhung der Reinheit des Magnesiumwerkstoffes verbessert. Als kritische Elemente gelten in diesem Zusammenhang Eisen, Nickel, Chrom und Kobalt. Partikel aus intermetallischen Verbindungen, Teilchen anderer chemischer Natur
30 (Oxide, Hydride) bzw. Ausscheidungen ($Al_{12}Mg_{17}$) in Magnesiumwerkstoffen führen aufgrund des unterschiedlichen elektrochemischen Potentials zu mikrogalvanischer

Korrosion. In deren Folge kommt es zu lokalen korrosiven Prozessen, welche die Korrosionsgeschwindigkeit des Werkstoffs massiv beschleunigen. Aus diesem Grund wurde bisher versucht, die Konzentration der Partikel möglichst gering halten.

- 5 Die erfinderische Lösung beschreitet hier jedoch genau den gegensätzlichen Weg. Beobachtet wird in Magnesiumwerkstoffen grundsätzlich eine lokal sehr inhomogen am Material angreifende Korrosion. Dabei treten kathodische Prozesse auf, welche mit der Freisetzung von Hydroxidionen und der Entwicklung von Wasserstoff einhergehen, und zwar an definierten Zentren, den oben genannten Partikeln. Der anodische Auflösungsprozess des Magnesiumwerkstoffs findet in der Umgebung des kathodischen Zentrums statt. Der Prozess lässt sich in folgende Teilreaktionen aufspalten:
- 10

Anodisch: $\text{Mg} \rightarrow \text{Mg}^{2+} + 2 \text{e}^-$

Kathodisch: $2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{e}^- \rightarrow 2 \text{OH}^- + \text{H}_2$

15

Der anodische Prozess ist dabei stark pH-abhängig. So ist die Mg-Korrosion bei $\text{pH} < 5$ massiv beschleunigt und bei $\text{pH} > 10$ massiv verlangsamt und kommt praktisch vollständig zum Erliegen. Aufgrund dieses Verhaltens führt die Freisetzung von Hydroxidionen am kathodischen Zentrum zum Schutz der unmittelbaren Umgebung.

20

- Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass sich die Korrosion von Implantaten aus biokorrodierten Magnesiumlegierungen dadurch zeitlich hinauszögern lässt, dass eine Vielzahl homogen verteilter Partikel in das Werkstoffvolumen, einen oberflächennahen Bereich oder die Oberfläche eingetragen werden. Die Partikel wirken als kathodische Zentren im zuvor genannten Sinne, d.h. die Wasserstoffüberspannung ist hinreichend gering und die Reaktion kann mit hoher Rate ablaufen. Die Partikel bestehen aus einem oder mehreren der Elemente Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt und Seltene Erden der Ordnungszahlen 57 bis 71 oder aus Legierungen oder Verbindungen, die ein oder mehrere der genannten Elemente enthalten. Unter dem Begriff Legierung fallen vorliegend
- 25
- metallische Zusammensetzungen der Elemente, aber auch Zusammensetzungen, bei denen kovalente Bindungen zwischen den Elementen bestehen. Die Legierungen ent-
- 30

halten vorzugsweise Magnesium. Verbindungen umfassen insbesondere Hydride und Carbide der genannten Elemente.

Als biokorrodierbar im Sinne der Erfindung werden Legierungen bezeichnet, bei denen in
5 physiologischer Umgebung ein Abbau bzw. Umbau stattfindet, so dass der aus dem Werkstoff bestehende Teil des Implantates ganz oder zumindest überwiegend nicht mehr vorhanden ist.

Unter Magnesiumlegierung wird vorliegend ein metallisches Gefüge verstanden, dessen
10 Hauptkomponente Magnesium ist. Hauptkomponente ist die Legierungskomponente, deren Gewichtsanteil an der Legierung am höchsten ist. Ein Anteil der Hauptkomponente beträgt vorzugsweise mehr als 50 Gew.%, insbesondere mehr als 70 Gew.%. Die Legierung ist so in ihrer Zusammensetzung zu wählen, dass sie biokorrodierbar ist. Als Prüfmedium zur
15 Testung des Korrosionsverhaltens einer in Frage kommenden Legierung dient künstliches Plasma, wie es nach EN ISO 10993-15:2000 für Biokorrosionsuntersuchungen vorgeschrieben ist (Zusammensetzung NaCl 6.8 g/l, CaCl₂ 0.2 g/l, KCl 0.4 g/l, MgSO₄ 0.1 g/l, NaHCO₃ 2.2 g/l, Na₂HPO₄ 0.126 g/l, NaH₂PO₄ 0.026 g/l). Eine Probe der zu untersuchen-
den Legierung wird dazu in einem verschlossenen Probenbehälter mit einer definierten Menge des Prüfmediums bei 37°C und pH 7.38 gelagert. In zeitlichen Abständen – abge-
20 stimmt auf das zu erwartende Korrosionsverhalten – von wenigen Stunden bis zu mehreren Monaten werden die Proben entnommen und in bekannter Weise auf Korrosionsspuren untersucht. Das künstliche Plasma nach EN ISO 10993-15:2000 entspricht einem blutähnlichen Medium und stellt damit eine Möglichkeit dar, eine physiologische Umgebung im Sinne der Erfindung reproduzierbar nachzustellen.

25 Der Begriff Korrosion bezieht sich vorliegend auf die Reaktion eines metallischen Werkstoffes mit seiner Umgebung, wobei eine messbare Veränderung des Werkstoffs bewirkt wird, die - bei Einsatz des Werkstoffs in einem Bauteil - zu einer Beeinträchtigung der Funktion des Bauteils führt. Der Vorgang der Korrosion lässt sich durch Angabe einer
30 Korrosionsrate quantifizieren. Ein zügiger Abbau ist mit einer hohen Korrosionsrate verbunden, und umgekehrt. Bezogen auf den Abbau des gesamten Grundkörpers wird ein im Sinne der Erfindung modifiziertes Implantat zur Herabsetzung der Korrosionsrate führen.

Die Partikel haben vorzugsweise einen mittleren Durchmesser von 1 Nanometer bis 10 Mikrometer, besonders bevorzugt von 500 Nanometer bis 3 Mikrometer, insbesondere von 1 bis 2 Mikrometer.

5

In der Umgebung des kathodischen Zentrums bilden sich infolge der Freisetzung von Hydroxidionen geschützte Bereiche aus. Die Größe des geschützten Bereichs um ein einzelnes kathodisches Zentrum hängt von Größe und Zusammensetzung der Partikel sowie der umgebenden Matrix des Magnesiumwerkstoffes ab. Die Größe der geschütz-

10 ten Fläche pro Partikel sollte mindestens 1 Quadratmikrometer, bevorzugt bis zu 100 Quadratmikrometer, insbesondere bevorzugt bis zu 10000 Quadratmikrometer betragen.

Innerhalb des Werkstoffs weist die Fläche der geschützten Bereiche eine Größenverteilung auf, welche von der Verteilung der Partikel bestimmt wird. Die Schutzwirkung auf

15 die Gesamtoberfläche des Magnesiumwerkstoffes ist abhängig von Anzahl und Größenverteilung der geschützten Bereiche. Vorzugsweise beträgt die Anzahl der Partikel auf der Oberfläche des Grundkörpers $1 \cdot 10^2$ bis $1 \cdot 10^6$ Partikel pro mm^2 bzw. beträgt die Anzahl der Partikel im Volumen des Grundkörpers $1 \cdot 10^3$ bis $1 \cdot 10^9$ Partikel pro

20 mm^3 . Ein Verhältnis des mittleren Partikeldurchmesser zum mittleren Abstand der Partikel voneinander liegt vorzugsweise im Bereich von 1:2 bis 1:100, insbesondere 1:2 bis 1:10.

Die Korrosionsrate wird wie folgt durch die kathodischen Zentren quantitativ beeinflusst:

25

- a) Die geschützte Gesamtfläche A_{protect} ergibt sich unter Annahme nicht überlappender Schutzbereiche aus der Summe über die Verteilung der von den einzelnen kathodischen Zentren geschützten Flächen $A_{\text{cathodic_center}}$:

30

$$A_{\text{protect}} = \sum_{i=1 \dots N} A_i^{\text{cathodic center}}$$

- b) Die Korrosionsrate R_{corr} ist direkt proportional zu der Korrosion zugänglichen Probenfläche A_{corr} , wobei A_{total} die Gesamtfläche des Materials bezeichnet:

$$R_{corr} \propto A_{corr} \propto A_{total} - A_{protect} \propto A_{total} \left(1 - \frac{A_{protect}}{A_{total}} \right)$$

5

Die Korrosionsrate nimmt bei Annahme gleicher Abtragtiefe damit bei höherem Flächenanteil der geschützten Bereiche ab. Die genannten Flächenanteile lassen sich experimentell bestimmen.

- 10 Eine besonders große Schutzwirkung wird genau dann erreicht, wenn hinreichend viele kathodische Zentren gleichmäßig im Werkstoff verteilt sind und der Überlapp zwischen den geschützten Bereichen möglichst gering ist. Der optimale mittlere Abstand d_{mean} zwischen kathodischen Zentren ohne Überlapp lässt sich aus einer statistischen Betrachtung der Verteilung abschätzen:

$$d_{mean} = 2 \cdot \sqrt{\frac{A_{protect}}{N \cdot \pi}}$$

15

Die Schutzwirkung lässt sich also sowohl durch viele kleine geschützte Bereiche als auch wenig große geschützte Bereiche erhöhen. Vorzugsweise liegt der mittlere Abstand der Partikel im Bereich von 200 nm bis 100 µm. Insbesondere ist der mittlere Abstand kleiner als 20 µm.

20

Die geschützte Fläche pro kathodisches Zentrum ist abhängig von der chemischen Natur des kathodischen Zentrums und der Werkstoffmatrix.

- Die erfinderische Modifikation des Werkstoffs lässt sich nicht nur auf das gesamte
25 Werkstoffvolumen anwenden, sondern ist optional auf die Oberfläche oder den oberflächennahen Bereich eines Implantates beschränkbar. So ist es möglich kathodische Zentren gezielt durch Walzen in die Oberfläche eines Werkstücks einzubringen. Dadurch wird eine initiale Korrosionsbarriere geschaffen und die Abbaurate nimmt mit der Zeit zu. Vorzugsweise sind die Partikel in die Oberfläche oder den oberflächennahen Bereich des Grundkörpers eingearbeitet. Es ergibt sich dann zu Beginn der einset-
- 30

zenden korrosiven Prozesse eine relativ niedrige Korrosionsrate, die im Laufe der Zeit ansteigt. Dieses Verhalten wird als temporäre Herabsetzung der Korrosionsrate bezeichnet. Im Falle von Koronarstents soll die mechanische Integrität der Struktur über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach Implantation aufrechterhalten werden.

5

Implantate im Sinne der Erfindung sind über ein chirurgisches Verfahren in den Körper eingebrachte Vorrichtungen und umfassen Befestigungselemente für Knochen, beispielsweise Schrauben, Platten oder Nägel, chirurgisches Nahtmaterial, Darmklammern, Gefäßclips, Prothesen im Bereich des Hart- und Weichgewebes und Ankerelemente für Elektroden, insbesondere von Schrittmachern oder Defibrillatoren. Das Implantat besteht ganz oder in Teilen aus dem biokorrodierten Werkstoff. Wenn das Implantat nur in Teilen aus dem biokorrodierten Werkstoff besteht, so ist dieser Teil entsprechend zu modifizieren. Vorzugsweise ist das Implantat ein Stent.

10

15

Ein weiterer Aspekt der Erfindung liegt in der Bereitstellung zweier Verfahren zur Herstellung eines Implantats mit einem Grundkörper aus einer biokorrodierten Magnesiumlegierung, wobei die Magnesiumlegierung eine Vielzahl von statistisch verteilten Partikeln oben genannter Zusammensetzung enthält und der mittlere Abstand der Partikel voneinander kleiner als der hundertfache mittlere Partikeldurchmesser ist und die Partikel in die Oberfläche oder in einem oberflächennahen Bereich des Grundkörpers eingearbeitet sind.

20

Nach einer ersten Variante umfasst das Verfahren die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines Rohlings aus der biokorrodierten Magnesiumlegierung;
- (ii) Auftragen einer nicht-wässrigen Suspension von Partikeln der genannten Zusammensetzung auf dem Rohling; und
- (iii) Einwalzen der Partikel in die Oberfläche oder in den oberflächennahen Bereich des Rohlings.

25

Demnach wird eine ölige Suspension, die die einzuarbeitenden Partikel enthält, auf den Rohling, aus dem der Grundkörper geformt werden soll, aufgebracht und durch Walzen eingearbeitet. Sowohl beim Kaltwalzen als auch beim Warmwalzen lässt sich diese Suspension als Schmiermittel einsetzen. Durch Optimierung der Parameter Volumenstrom der

30

Suspension, Temperatur, Anpressdruck, Geschwindigkeit lässt sich die Einarbeitung der Partikel in die Oberfläche des gewalzten Magnesiumwerkstoffs optimieren. Die Variante eignet sich insbesondere für Magnesiumlegierungen auf Basis von WE43.

5 Nach einer zweiten Variante umfasst das Verfahren die Schritte:

- (i) Bereitstellen eines Rohlings aus der biokorrodierbaren Magnesiumlegierung;
- (ii) Auftragen von Partikeln der genannten Zusammensetzung auf den Rohling; und
- (iii) Aufschmelzen der Magnesiumlegierung im oberflächennahen Bereich des Rohlings.

10 Gemäß dieser Variante werden die einzuarbeitenden Partikel direkt auf den Rohling aufgebracht, der später den Grundkörper bilden soll. Anschließend wird die Magnesiumlegierung an der Oberfläche zum Beispiel durch Laserbehandlung lokal aufgeschmolzen. Nach dem Abkühlen sind die Partikel dann in dem oberflächennahen Bereich des Rohlings eingebettet.

15

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiel 1

20 Auf einem plattenförmigen Rohling aus der Magnesiumlegierung AZ31 wird eine Eisen-Partikel (Chemikalien zur Herstellung erhältlich bei Sigma-Aldrich, Partikeldurchmesser kleiner 100 nm) enthaltende Suspension z. B. durch Sprühen oder Tauchen aufgetragen, um einen Film mit einer statistisch homogenen Verteilung an Eisen-Partikeln zu erzeugen.

25 Sowohl beim Kaltwalzen als auch beim Warmwalzen lässt sich diese Suspension als Schmiermittel einsetzen. Durch den Walzprozess werden die Partikel in die Oberfläche des Rohlings eingearbeitet. Die Partikel erhöhen dabei nicht nur den Korrosionsschutz, sondern auch die Verschleißbeständigkeit durch Erhöhung der Härte. Der Rohling wird nachfolgend zum Grundkörper des Implantats weiterverarbeitet.

30

Ausführungsbeispiel 2

Auf einem plattenförmigen Rohling aus der Magnesiumlegierung AZ31 werden Wolfram-Partikel (erhältlich bei Sigma-Aldrich; Partikeldurchmesser ca. 150 nm) als Pulver aufgetragen und durch Rütteln homogen verteilt. Bei komplizierten dreidimensionalen Strukturen bietet sich auch die Verwendung eines haftvermittelnden Polymers zu Beschichtung der Oberfläche vor dem Laser-Legieren an. Durch Variation des Verhältnisses Polymer/Wolframpartikel lässt sich unmittelbar der mittlere Abstand zwischen Wolframpartikeln einstellen.

Die Einarbeitung der Wolframpartikel in die Magnesiumlegierung erfolgt durch Laser-Legieren. Dazu wird das Werkstück mit einer Hochleistungslaserdiode unter Argon-Schutzgas lokal aufgeschmolzen. Die Laserleistung beträgt dabei zwischen 1.2 und 1.6 kW, die Vorschubgeschwindigkeit des Lasers 0.5 bis 1.0 m/min. Durch das Argon wird eine Oxidation des Magnesiumwerkstoffs und des Wolfram während der Bearbeitung verhindert.

Die Verwendung der Technologie des Laser-Legierens erlaubt insbesondere den lokalen Schutz eines Werkstücks aus einer Magnesiumlegierung. Im Zusammenhang mit Stents kann zum Beispiel durch die lokale Beeinflussung der Degradationsrate eine sequentielle Fragmentierung des Implantats erreicht werden, etwa indem die Oberflächen der Segmentringe einer Stentstruktur mit erfindungsgemäßen kathodischen Zentren versehen werden, die longitudinalen Verbindungsstege der Segmentringe jedoch nicht, wodurch diese schneller degradieren, als die Segmentringe. Durch das schnellere Auflösen der Verbindungsstege wird rasch eine hohe longitudinale Flexibilität erreicht, wobei die Tragkraft der Segmentringe noch erhalten bleibt.

Die Partikel dienen dabei nicht nur dem Korrosionsschutz sondern auch zur Erhöhung der Verschleißbeständigkeit gegen Abrasion durch Erhöhung der Härte. Zudem kann durch geeignete Wahl der Partikel und ihrer Zusammensetzung eine wirkungsvolle Anbindung von polymeren Substanzen an die Oberfläche erfolgen. Diese polymeren Substanzen können einerseits eine korrosionshemmende Wirkung haben, andererseits können sie eine oder

mehrere pharmakologische Wirkstoffe enthalten oder selbst eine pharmakologische Wirkung besitzen.

Die zusätzliche Beschichtung mit einem Polymer lässt sich beispielsweise technisch wie folgt realisieren. PLLA L214S (Boehringer Ingelheim) wird in einer Konzentration von 1.6% (w/v) in Chloroform gelöst und Rapamycin als Wirksubstanz zugeben. Der Wirkstoffanteil liegt dabei vorzugsweise zwischen 15% und 20% bezogen auf den Feststoffanteil. Das Implantat aus der modifizierten Magnesiumlegierung wird mit Hilfe eines Tauchroboters für 1 Sekunde in die Lösung getaucht, herausgezogen und an der Luft mit Stickstoff angeblasen um das Lösungsmittel zu verdampfen. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis eine ausreichende Schichtdicke von etwa 5 µm erreicht wird.

Die Ausführungsbeispiele gelten analog auch für andere biokorrodierbare Magnesiumlegierungen und Partikelzusammensetzungen.

Patentansprüche

1. Implantat mit einem Grundkörper aus einer biokorrodierbaren Magnesiumlegierung, wobei die Magnesiumlegierung eine Vielzahl von statistisch verteilten Partikeln enthält, wobei der mittlere Abstand der Partikel voneinander kleiner als der hundertfache mittlere Partikeldurchmesser ist und die Partikel aus einem oder mehreren der Elemente Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt und Seltene Erden der Ordnungszahlen 57 bis 71 bestehen oder aus Legierungen oder Verbindungen bestehen, die ein oder mehrere der genannten Elemente enthalten.
2. Implantat nach Anspruch 1, bei dem die Partikel einen mittleren Durchmesser von 1 nm bis 10 μm aufweisen.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die Partikel in eine Oberfläche oder in einem oberflächennahen Bereich des Grundkörpers eingearbeitet sind.
4. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Anzahl der Partikel auf der Oberfläche des Grundkörpers im Bereich von $1 \cdot 10^2$ bis $1 \cdot 10^6$ pro mm^2 liegt.
5. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Anzahl der Partikel im Volumen des Grundkörpers im Bereich von $1 \cdot 10^3$ bis $1 \cdot 10^9$ pro mm^3 liegt.
6. Implantat nach Anspruch 4 oder 5, bei dem ein Verhältnis des mittleren Partikeldurchmesser zum mittleren Abstand der Partikel voneinander im Bereich von 1:2 bis 1:10 liegt.
7. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem ein mittlerer Abstand der Partikel im Bereich von 200 nm bis 100 μm liegt.

8. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem das Implantat ein Stent ist.
9. Verfahren zur Herstellung eines Implantats mit einem Grundkörper aus einer biokorrodierbaren Magnesiumlegierung, wobei die Magnesiumlegierung eine Vielzahl von statistisch verteilten Partikeln enthält, wobei der mittlere Abstand der Partikel voneinander kleiner als der hundertfache mittlere Partikeldurchmesser ist und die Partikel aus einem oder mehreren der Elemente Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt und Seltene Erden der Ordnungszahlen 57 bis 71 bestehen oder aus Legierungen oder Verbindungen bestehen, die ein oder mehrere der genannten Elemente enthalten, und die Partikel in eine Oberfläche oder in einem oberflächennahen Bereich des Grundkörpers eingearbeitet sind, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:
- (i) Bereitstellen eines Rohlings aus der biokorrodierbaren Magnesiumlegierung;
 - (ii) Auftragen einer nicht-wässrigen Suspension von Partikeln der genannten Zusammensetzung auf den Rohling; und
 - (iii) Einwalzen der Partikel in die Oberfläche oder in den oberflächennahen Bereich des Rohlings.
10. Verfahren zur Herstellung eines Implantats mit einem Grundkörper aus einer biokorrodierbaren Magnesiumlegierung, wobei die Magnesiumlegierung eine Vielzahl von statistisch verteilten Partikeln enthält, wobei der mittlere Abstand der Partikel voneinander kleiner als der hundertfache mittlere Partikeldurchmesser ist und die Partikel aus einem oder mehreren der Elemente Y, Zr, Mn, Sc, Fe, Ni, Co, W, Pt und Seltene Erden der Ordnungszahlen 57 bis 71 bestehen oder aus Legierungen oder Verbindungen bestehen, die ein oder mehrere der genannten Elemente enthalten, und die Partikel in eine Oberfläche oder in einem oberflächennahen Bereich des Grundkörpers eingearbeitet sind, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:
- (i) Bereitstellen eines Rohlings aus der biokorrodierbaren Magnesiumlegierung;
 - (ii) Auftragen von Partikeln der genannten Zusammensetzung auf den Rohling; und
 - (iii) Aufschmelzen der Magnesiumlegierung im oberflächennahen Bereich des Rohlings.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/051669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L27/04 A61L27/30 A61L27/58 A61L31/02 A61L31/08
A61L31/14

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2006 038238 A1 (BIOTRONIK VI PATENT AG [CH]) 14 February 2008 (2008-02-14) claims 1, 3-6 paragraphs [0017], [0021], [0023], [0026], [0027] -----	1-3,8
X	EP 2 236 163 A2 (BIOTRONIK VI PATENT AG [CH]) 6 October 2010 (2010-10-06) paragraphs [0012] - [0014], [0017], [0021] - [0023], [0030] examples 1,2 claims 1, 3, 8, 10, 12 -----	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2012

Date of mailing of the international search report

10/04/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

López García, Mónica

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/051669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102006038238 A1	14-02-2008	DE 102006038238 A1	14-02-2008
		EP 1897567 A1	12-03-2008
		US 2008033576 A1	07-02-2008

EP 2236163 A2	06-10-2010	DE 102009002153 A1	21-10-2010
		EP 2236163 A2	06-10-2010
		US 2010256747 A1	07-10-2010

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/051669

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61L27/04 A61L27/30 A61L27/58 A61L31/02 A61L31/08
A61L31/14

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61L

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2006 038238 A1 (BIOTRONIK VI PATENT AG [CH]) 14. Februar 2008 (2008-02-14) Ansprüche 1, 3-6 Absätze [0017], [0021], [0023], [0026], [0027]	1-3,8
X	EP 2 236 163 A2 (BIOTRONIK VI PATENT AG [CH]) 6. Oktober 2010 (2010-10-06) Absätze [0012] - [0014], [0017], [0021] - [0023], [0030] Beispiele 1,2 Ansprüche 1, 3, 8, 10, 12	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. März 2012

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/04/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

López García, Mónica

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/051669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102006038238 A1	14-02-2008	DE 102006038238 A1	14-02-2008
		EP 1897567 A1	12-03-2008
		US 2008033576 A1	07-02-2008

EP 2236163 A2	06-10-2010	DE 102009002153 A1	21-10-2010
		EP 2236163 A2	06-10-2010
		US 2010256747 A1	07-10-2010
