

(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  
11. März 2010 (11.03.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2010/025721 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
A61L 27/30 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2009/050048
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
28. August 2009 (28.08.2009)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2008 046 197.0  
5. September 2008 (05.09.2008) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VEREIN ZUR FÖRDERUNG VON INNOVATIONEN DURCH FORSCHUNG, ENTWICKLUNG UND TECHNOLOGIETRANSFER E. V. (VEREIN INNOVENT E.V.) [DE/DE]; Prüssingstrasse 27 B, 07745 Jena (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENNING, Angelika [DE/DE]; Im Unterdorf 39, 07751 Zöllnitz (DE). SCHNABELRAUCH, Matthias [DE/DE]; Am Burggarten 17, 07749 Jena (DE). SCHRADER, Christian [DE/DE]; Dieckstrasse 38, 07747 Jena (DE). WEISSER, Jürgen [DE/DE]; Dinkelweg 2, 99092 Erfurt (DE). SCHMIDT, Jürgen [DE/DE]; Hermann-Löns-Strasse 59, 07745 Jena (DE). WYRWA, Ralf [DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein (DE).
- (74) Anwalt: OEHMKE, Volker; Neugasse 13, 07743 Jena (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, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: DEGRADABLE IMPLANT AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : DEGRADIERBARES IMPLANTAT UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract: The present invention relates to a degradable implant, which can be introduced at least partially into the bone or other body parts. The present invention further relates to a method for coating a degradable implant structure and to the use thereof. The invention is based on the problem of providing a possibility for controlling the degradability of implants and improving tissue compatibility, wherein the implants, which are introduced at least partially into the bone or other body parts, after healing of the treated hard or soft tissue lose the function thereof during and/or after the healing process due to the degradation that takes place. According to the invention, the problem is solved in that a porous coating firmly adhering to an implant structure is provided, which comprises gallium ions as the effective layer constituent in the form of a variable percentage of a gallium composition that is poorly soluble in aqueous and/or physiological media.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein degradierbares Implantat, das wenigstens teilweise in den Knochen oder in andere Körperteile eingesetzt werden kann. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Beschichtung eines degradierbaren Implantatgerüsts sowie deren Verwendung. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Möglichkeit anzugeben, die Degradierbarkeit von Implantaten zu steuern und die Gewebeverträglichkeit zu verbessern, wobei die Implantate, die wenigstens teilweise in den Knochen oder anderen Körperteilen eingesetzt werden, nach Ausheilung des versorgten Hart- bzw. Weichgewebes ihre Funktion während bzw. nach dem Heilungsprozess durch stattfindende Degradation verlieren. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass eine auf einer Implantatstruktur festhaftende, poröse Beschichtung bereitgestellt wird, die als wirksamen Schichtbestandteil Galliumionen in Form eines variablen Anteils einer in wässrigen und/oder physiologischen Medien schwerlöslichen Galliumverbindung enthält.



WO 2010/025721 A2

## **Beschreibung**

### **Degradierbares Implantat und Verfahren zu seiner Herstellung sowie deren Verwendung**

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein degradierbares Implantat, das wenigstens teilweise in den Knochen oder in andere Körperteile eingesetzt werden kann. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Beschichtung eines degradierbaren Implantatgerüsts sowie deren Verwendung.
- [0002] Die Entwicklung moderner Implantatwerkstoffe wurde in der jüngsten Vergangenheit durch die Anwendung von Materialien auf keramischer und biopolymerer Basis geprägt. Vor allem die letztere Gruppe wird im Allgemeinen als gut resorbierbar charakterisiert und erübrigt eine operative Entfernung derer nach dem abgeschlossenen Heilungsprozess.
- [0003] Als weitere bioresorbierbare Werkstoffgruppe können Magnesium und Magnesiumlegierungen angesehen werden. Diese haben gegenüber abbaubaren Kunststoffen den entscheidenden Vorteil, dass sie wesentlich stabiler sind und über mechanische Eigenschaften verfügen, die denen des Knochenmaterials sehr ähnlich sind. So liegen E-Modul und Festigkeiten von Magnesium und Magnesiumlegierungen und Kortikalis sehr eng beieinander [Fertigung von Magnesium-Implantaten, F. Witte, C. Podolsky, T. Hassel, A. Lucas, wt Werkstatttechnik online Jg. 94 (2004) H. 11/12, S. 692 – 696; Magnesium Taschenbuch, C. Kammer, 1. Auflage, Düsseldorf, Aluminium-Verlag 2000]. Allerdings besteht bei der Verwendung von Magnesium und Magnesiumlegierungen als Implantatwerkstoff das Problem der raschen korrosiv bedingten Auflösung und des damit einhergehenden Freiwerdens von Korrosionsprodukten, wie z. B. molekularer Wasserstoff, der zur Bildung von Gasaschen im Gewebe führen kann (WO 02/100452 A1). Zur Lösung dieses Problems wurden in der Vergangenheit dem Magnesiumgrundwerkstoff Legierungskomponenten wie Aluminium (Al), Kalzium (Ca), Lanthan (La), Lanthanoide, Lithium (Li), Strontium (Sr), Yttrium (Y), Zink (Zn) und Zirkonium (Zr) zugesetzt. Diese verlangsamten den Korrosionsvorgang merklich und führen zu gleichmäßigen Abtragsraten. Frühere Untersuchungen konnten belegen, dass ein vollständiger Abbau des Implantatmaterials stattfindet, der Knochen in den ehemaligen Implantatbereich hinein wächst und sich das Magnesium (Mg) einschließlich seiner Legierungsbestandteile im Organismus ional auflöst, diffundiert und abtransportiert wird [Resorbierbares metallisches Osteosynthesematerial, in: Tätigkeitsbericht des Zentrum für Biomedizintechnik, F. Witte, V. Kaese, A. Meyer-Lindenberg, H. Windhagen, E. Switzer, A. Schiesler, I. Abeln, T. Fabian, T. Phantan, K. Philipp, M. Niemeyer, P. Wilk, H. Haferkamp; 1999-2001; S.10-21; Universität

Hannover]. Der Hauptnachteil dieser gesteuerten Auflösung besteht darin, dass noch keine verlässlichen Daten zur toxischen Wirkung der verwendeten Legierungselemente vorliegen und sich aus diesem Grunde in naher Zukunft keine praxisreife medizinische Anwendung abzeichnet. Die Effekte des korrosionsschützenden Legierens von Mg-Li-, Mg-Al-Zn-, Mg-Li-Al-, Mg-Li-Al-Zn- sowie Mg-Li-Ca- Systemen, die verschiedenen wässrigen Korrosionseinflüssen ausgesetzt wurden, zeigen Möglichkeiten und Grenzen dieser Herangehensweise [Degradable, metallische Biomaterialien aus Magnesiumlegierungen für den Einsatz als Knochenimplantate, Prof. Dr. Carl Joachim Wirth, Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Orthopädie, MHH Forschungsbericht 2004, S. 309-316; Subtraction-XTM as a Sensitive Method for Detecting Rare Earth Elements in Magnesium Implants; F. Witte, J. Nellesen, H.A. Crostack, F. Beckmann; Hasylab Annual Report 2002, 2: 825-826; Characterization of a Magnesium Alloy as a Degradable Bone Implant Material by Synchrotron-based Microtomography; F. Witte, H.-A. Crostack, J. Nellesen, H. Windhagen, F. Beckmann; 18th European Conference on Biomaterials, October 1-4, 2003, Stuttgart].

- [0004] Es ist bekannt, dass sich die Bioaktivität von Oberflächen metallischer Implantate durch eine Beschichtung mit Calciumphosphat wesentlich erhöhen lässt. Als bekannte und in der Technik eingeführte Verfahren, gelten dabei das Flamm- und Plasmaspritzen sowie die galvanischen Verfahren insbesondere die der anodischen Oxidation. In der WO 02/078759 A1 wird ein galvanostatisches Verfahren beschrieben, das zur Erzeugung anodisch-plasmachemischer Oberflächenmodifikationen führt. Ein entscheidender Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die Calciumphosphat (CaP) enthaltende Oberflächenschicht eine hohe Löslichkeit aufweist.
- [0005] Calciumphosphat-Beschichtungen zeigen aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit mit der mineralischen Knochenphase eine sehr gute Biokompatibilität. In Abhängigkeit von der Art der Calciumphosphat-Beschichtung und der damit verbundenen Löslichkeit können Calcium- und Phosphationen im neu gebildeten Knochen integriert werden. Dadurch wird ein stabilerer Verbund zwischen Implantat und umliegendem Knochengewebe ermöglicht. Eine optimierte offen-poröse Struktur der Calciumphosphat-Beschichtung begünstigt zusätzlich das Einwachsen und die Verankerung von Knochenzellen. Diese als Osteokonduktivität bezeichnete Eigenschaft der Beschichtung fördert eine schnelle Stabilisierung des Implantats im umliegenden Gewebe.
- [0006] Ein wesentlicher Nachteil von Calciumphosphat-Beschichtungen ist darin zu sehen, dass diese nicht osteogen wirken, also den Heilungsprozess des Knochengewebes nicht aktiv unterstützen. Daher wurden in den letzten Jahren vermehrt große Anstrengungen unternommen, Implantatoberflächen mit Substanzen zu beschichten, die eine osteogene oder osteoinduktive Wirkung entfalten können. Substanzen mit osteoin-

duktiver Wirkung sind beispielsweise Wachstumsfaktoren, wie die sogenannten Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). Auch niedermolekulare Substanzen sind in der Lage, die Prozesse der Knochenbildung und der Knochenresorption zu beeinflussen. Als solche osteogene Substanzen sind aus der Literatur beispielsweise Bisphosphonate (z.B. Alendronat), Statine, wasserlösliche Strontiumsalze (z. B. Strontiumranelat) oder wasserlösliche Galliumsalze (z.B. Gallium(III)nitrat) bekannt. Gegenwärtig werden diese Substanzen in der Osteoporose-Behandlung teilweise bereits eingesetzt [Biskoping, D. M., *Expert Opin. Invest. Drugs* 12 (2003), 611-621; Bockman, R. S. et al., *J. Bone Miner. Res.* 4 (1989), 167]. Solche niedermolekularen Verbindungen sind zur Erzielung osteogener Eigenschaften von Implantatoberflächen sehr interessant, da sie im Vergleich zu Proteinen wie BMP in der Regel weniger empfindlich gegenüber etablierten Sterilisationsverfahren für Implantate sind. Unter den niedermolekularen Substanzen mit potentiell osteogener Wirkung sind Galliumsalze von besonderem Interesse. Bekannt ist, dass Galliumionen knochenbildende Zellen (Osteoblasten) aktivieren und eine anabole Aktivität (knochenwachstumsfördernd) besitzen. Auch inhibiert Gallium die Sekretion von IL-6 sowie anderen Osteoklasten aktivierenden Zytokinen. Die Knochenresorption durch knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) kann durch Galliumionen reduziert werden, was höchstwahrscheinlich auf die Inhibierung vakuolärer ATPasen zurückzuführen ist [L. R. Bernstein: *Pharmacological Reviews*, 50, 4 (1998), 665-682]. Des Weiteren wurde gefunden, dass sich Gallium zur Behandlung tumorbedingter Hyperkalzämie eignet und die damit verbundene Calciumresorption am Knochen reduziert wird [W. P. Raymond et al., *J. Clin. Invest.* (1984), 73, 1487-1490]. Wasserlösliche Galliumsalze wie Gallium(III)nitrat und Gallium(III)acetat sind daher als Pharmaka zur systemischen Applikation bei knochen-tumorbedingter Hyperkalzämie, Morbus Paget und Osteoporose [R. S. Bockman et al., *Semin. Arthritis Rheum.* 23 (1994), 268-269] sowie zur topischen Behandlung von Arthritis [G. Eby, *Medical Hypotheses* (2005) 65, 1136-1141] bereits klinisch getestet. Der Galliummetabolismus wurde aufgrund der Anwendung von  $^{67}\text{Ga}$  in der Radionuclidmedizin bereits eingehend untersucht. Nachteilig wirkt sich bei einer oralen Gabe wasserlöslicher Galliumsalze die geringe Absorption im Intestinaltrakt aus. Es erfolgt nur eine geringe Aufnahme über die Duodenalschleimhaut und überwiegend ein Rücktransport in den Darm [P.O. Ganrot, *Environmental Health Perspectives* (1986), 65, 363-441]. Ein lokales Depot am Wirkungsort mit langsamer Freisetzung der Galliumionen wäre von großem Vorteil.

[0007] Es wurden in der Vergangenheit zahlreiche Versuche unternommen, die Osteointegration verbessernde hoch- oder niedermolekulare Substanzen auf unbeschichteten sowie auf Calciumphosphat- oder andersartig beschichteten Implantatoberflächen zu immobilisieren. Da eine rein adsorptive Immobilisierung auf Implantatoberflächen,

beispielsweise durch Tauchen oder Besprühen derselben mit geeigneten Lösungen, der die Osteointegration verbessernden Substanzen den Nachteil einer schnellen Auswaschung der Substanzen aus der Oberfläche mit sich bringt, wurden unterschiedliche Verfahren einer dauerhaften Immobilisierung vorgeschlagen. Beispiele sind die kovalente Fixierung von Bisphosphonaten auf Calciumphosphat-Oberflächen [Peter B. et al., Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats., J Biomed Mater Res A. 2006 Jan;76(1):133-143], die Beschichtung von metallischen Implantaten mit Suspensionen aus resorbierbaren Polymeren und BMP [Schmidmaier et al., Collective review: bioactive implants coated with poly(D,L-lactide) and growth factors IGF-I, TGF-beta1, or BMP-2 for stimulation of fracture healing, J Long Term Eff Med Implants. 2006;16(1):61-69]. Wesentliche Nachteile all dieser Verfahren sind jedoch darin zu sehen, dass die Aufbringung der die Osteointegration verbessernden Komponente mit einem hohen technischen Aufwand verbunden ist und zusätzliche Hilfsstoffe wie Polymere, organische Lösungsmittel oder Kupplungsagenzien benötigt werden, die das Einwachsverhalten der Implantate negativ beeinflussen können. Zudem besitzen diese Schichten nur eine geringe mechanische Stabilität. Ferner bestehen außerdem Probleme bei der thermischen Behandlung oder  $\gamma$ -Bestrahlung zur Sterilisation, was zur Zerstörung der Beschichtung, Inaktivierung von Proteinstrukturen oder zu toxischen Abbauprodukten führen kann.

- [0008] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Möglichkeit anzugeben, die Degradierbarkeit von Implantaten zu steuern und die Gewebeverträglichkeit zu verbessern, wobei die Implantate, die wenigstens teilweise in den Knochen oder anderen Körperteilen eingesetzt werden, nach Ausheilung des versorgten Hart- bzw. Weichgewebes ihre Funktion während bzw. nach dem Heilungsprozess durch stattfindende Degradation verlieren.
- [0009] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass eine auf einer Implantatstruktur festhaftende, poröse Beschichtung bereitgestellt wird, die als wirksamen Schichtbestandteil Galliumionen in Form eines variablen Anteils einer in wässrigen und/oder physiologischen Medien schwerlöslichen Galliumverbindung enthält.
- [0010] Vorteil der Erfindung ist es, dass bei der plasmachemischen Oxidation schon bei geringen Galliumionenkonzentrationen unter speziellen Bedingungen eine Anreicherung einer Galliumverbindung in Form von Galliumphosphat in der Beschichtung stattfindet und auch reine Galliumphosphatschichten generierbar sind. Weiterhin von Vorteil ist es, dass dabei in den neuartigen galliumhaltigen Beschichtungen sich Poren bilden, die in einer Größenordnung von 0,1 bis 10  $\mu\text{m}$  liegen und damit eine gesteuerte korrosive Auflösung der Implantatstruktur besonders effektiv ermöglicht wird.

- [0011] Diese Beschichtungen zeichnen sich ferner dadurch aus, dass sie unabhängig vom Galliumgehalt von tierischen Zellen ohne Inhibition des Zellwachstums besiedelt werden. Es kann sich dabei auch um eine reine  $\text{GaPO}_4$ -Schicht handeln.
- [0012] Die durch die Erfindung erreichten Vorteile sind im Wesentlichen darin zu sehen, dass Dank der erfindungsgemäßen porenhaltigen Beschichtung die Implantatstruktur wesentlich langsamer korrodiert. Dabei erfolgt durch die in der Beschichtung in Form von in Wasser schwerlöslichen Galliumverbindungen vorhandenen Galliumionen über lange Zeit eine Stimulierung knochenbildender Zellen (Osteoblasten), so dass ein verbesserter Heilungsprozess im angrenzenden Bereich gegeben ist. Da die Galliumionen in Form einer schwerlöslichen Galliumverbindung in die Beschichtung integriert sind, ist die Konzentration an gelösten, frei beweglichen Galliumionen in der Umgebung der Implantat-Grenzfläche gering, so dass zwar ausreichend Galliumionen zur Stimulierung des Knochenwachstums vorhanden sind, aber keine Gefahr einer Überdosierung und damit einer unerwünschten Nebenwirkung von Galliumionen auf das umgebende Gewebe besteht. Eine gewebeschädigende Konzentration oberhalb  $50 \mu\text{M}$  wird praktisch nicht erreicht. Ein weiterer Vorteil der Beschichtung liegt in der entzündungshemmenden und antibakteriellen Wirkung von Galliumionen, die aus der Schicht langsam in das umliegende Gewebe freigesetzt werden.
- [0013] Die poröse Beschichtung kann ebenfalls dazu dienen, in bekannter Weise Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen - gegebenenfalls in einer Matrix eingebettet - aufzunehmen, wodurch zusätzlich z. B. wachstumsfördernde, antiseptische oder osteointegrationsfördernde Substanzen freigesetzt werden, sodass diese zusätzlichen bioaktiven Substanzen die entsprechenden Wirkungen unterstützend lokal entfalten. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung beträgt der Galliumanteil in der Beschichtung 1 bis 50 Atomprozent, vorzugsweise 5 bis 30 Atomprozent.
- [0014] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält die Beschichtung Galliumionen in Form von amorphem oder nanokristallinem Galliumphosphat, welches zusätzlich die Funktion von Kristallisationskeimen bei der Knochenneubildung besitzt.
- [0015] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Beschichtung amorphe und/oder kristalline Calciumphosphat-Phasen.
- [0016] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält die Beschichtung einen Anteil von 20 bis 95 Atomprozent Metalloxid bestehend aus einem oder mehreren Metallen oder Mischungen unterschiedlicher Metalloxide.
- [0017] Als besonders geeignetes Metalloxid hat sich Magnesiumoxid erwiesen.
- [0018] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung beträgt die Dicke der Beschichtung  $0,5$  bis  $50 \mu\text{m}$ , vorzugsweise bis maximal  $20 \mu\text{m}$ . Eine derartige, dünne Beschichtung verfügt über gute Hafteigenschaften auf dem Substrat und ist relativ stabil gegenüber mechanischer, insbesondere Scherbeanspruchung.

- [0019] Ein wesentlicher Vorteil der Erfindung ist es, dass die Beschichtung porös ist, wobei die Porendichte zwischen  $10^4$  und  $10^7$  Poren/mm<sup>2</sup> und die durchschnittliche Größe der Poren zwischen 0,1 und 10 µm liegt.
- [0020] Die erfindungsgemäße Beschichtung wird vorzugsweise auf Implantatgerüste aufgebracht, die aus Magnesium bzw. Magnesiumlegierungen bestehen und in der Medizin- und Dentaltechnik sowie in der Gefäßchirurgie eingesetzt werden. Die Implantatgerüste können dabei jede beliebige Form und Oberflächenmorphologie besitzen und die Beschichtung kann vollständig oder teilweise auf das Implantatgerüst aufgebracht werden.
- [0021] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die erfindungsgemäße Beschichtung mittels anodischer Oxidationsverfahren, vorzugsweise dem Verfahren der plasmachemischen Oxidation auf die zu beschichtende Implantatstruktur aufgebracht. Der in diesem Verfahren eingesetzte wässrige Elektrolyt enthält dabei Gallium-, Phosphat- und gegebenenfalls weitere Ionen wie z.B. Calcium, welche Bestandteile der erfindungsgemäßen Beschichtung sein sollen, in Form geeigneter wasserlöslicher Salze. Der für die plasmachemische Oxidation verwendete Elektrolyt kann darüber hinaus weitere, den Prozess der Beschichtung verbessernde Zusätze wie Komplex- oder Chelatbildner oder den pH-Wert und/oder die Elektrolytleitfähigkeit einstellende Zusätze enthalten. Die Bildung der Beschichtung entsteht durch Reaktionen zwischen der metallischen Implantatstruktur und den Komponenten des Elektrolyten, unterstützt durch plasmachemische Reaktionen.
- [0022] Ein wesentlicher, die Vorteile der Erfindung charakterisierender Aspekt besteht darin, dass der biologische Prozess der Wundheilung bzw. der Neubildung von Knorpelgewebe erheblich beschleunigt wird. Besonders die Anwesenheit von Galliumverbindungen aktiviert die Neubildung von Knochen und kann entzündliche Prozesse verringern.
- [0023] Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Beschichtung von Implantaten aus Magnesium oder Magnesiumlegierungen, das es erlaubt ohne Verwendung von Seltenen Erden oder anderen speziellen Legierungselementen das Einsatzgebiet der z. Z. handelsüblichen Magnesiumguss- und -knetlegierungen als bioaktive und resorbierbare Implantate wesentlich zu erweitern. Es können aber auch Magnesiumlegierungen, die Seltene Erden, unterschiedliche Zinkgehalte und kein Aluminium enthalten, beschichtet werden.
- [0024] Die Erfindung soll nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.
- [0025] Beispiel 1
- [0026] In einer wässrigen Lösung, die 0,048 mol/l Etylendiamintetraessigsäure-Calcium-Dinatriumsalz-Hydrat, 0,104 mol/l Ammoniumdihydrogenphosphat, 0,088

mol/l Kaliumdihydrogenphosphat, 0,177 mol/l Phosphorsäure (85%), 2,465 mol/l Ammoniakwasser (25%), 1,641 mol/l Ethylendiamin (98%) und 0,011 mol/l Gallium(III)nitrat-Hydrat beinhaltet, wird die zu beschichtende Implantatstruktur aus der Magnesiumknetlegierung AZ31 als Anode geschaltet. Als Kathode dient ein elektrolytisch poliertes Edelstahlblech.

[0027] Mit einer Stromdichte von 2 A/dm<sup>2</sup> wird die Implantatstruktur bis zu einer Zellspannung von 300 V beschichtet. Es wird gepulster Gleichstrom mit einer Frequenz von 1 kHz verwendet. Die Implantatstruktur besitzt nach der Beschichtung eine Schicht mit einer mikroporigen Struktur und ist ca. 10 µm stark. Die Mikroporen weisen dabei einen Durchmesser von 0,2 bis 2 µm auf.

[0028] Beispiel 2

[0029] In einer wässrigen Lösung, die 0,048 mol/l Ethylendiamintetraessigsäure-Calcium-Dinatriumsalz-Hydrat, 0,104 mol/l Ammoniumdihydrogenphosphat, 0,088 mol/l Kaliumdihydrogenphosphat, 0,177 mol/l Phosphorsäure (85%), 2,465 mol/l Ammoniakwasser (25%), 1,641 mol/l Ethylendiamin (98%) und 0,011 mol/l Gallium(III)nitrat-Hydrat beinhaltet, wird die zu beschichtende Implantatstruktur aus der Magnesiumgusslegierung AZ91 als Anode geschaltet. Als Kathode dient ein elektrolytisch poliertes Edelstahlblech.

[0030] Mit einer Stromdichte von 2,5 A/dm<sup>2</sup> wird die Implantatstruktur bis zu einer Zellspannung von 320 V beschichtet. Es wird gepulster Gleichstrom mit einer Frequenz von 200 Hz verwendet. Die beschichtete Implantatstruktur besitzt nach der Beschichtung eine Schicht mit einer mikroporigen Struktur und ist ca. 12 µm stark. Die Mikroporen weisen dabei einen Durchmesser von 0,2 bis 1 µm auf.

[0031] Beispiel 3

[0032] (Implantatstruktur aus einer Magnesiumlegierung, bestehend aus 89,9% Magnesium, 6% Zn, 2% SE, 1,5% Nd und 0,6% Zr)

[0033] In einer wässrigen Lösung, die 0,048 mol/l Ethylendiamintetraessigsäure-Calcium-Dinatriumsalz-Hydrat, 0,104 mol/l Ammoniumdihydrogenphosphat, 0,088 mol/l Kaliumdihydrogenphosphat, 0,177 mol/l Phosphorsäure (85%), 2,465 mol/l Ammoniakwasser (25%), 1,641 mol/l Ethylendiamin (98%) und 0,011 mol/l Gallium(III)nitrat-Hydrat beinhaltet, wird die zu beschichtende Implantatstruktur aus einer Magnesiumlegierung, die Seltene Erden (SE) und Nd enthält, als Anode geschaltet. Als Kathode dient ein elektrolytisch poliertes Edelstahlblech.

[0034] Mit einer Stromdichte von 2 A/dm<sup>2</sup> wird die Implantatstruktur bis zu einer Zellspannung von 340 V beschichtet. Es wird gepulster Gleichstrom mit einer Frequenz von 250 Hz verwendet. Die beschichtete Implantatstruktur besitzt nach der Beschichtung eine Schicht mit einer mikroporigen Struktur und ist ca. 13 µm stark. Die Mikroporen weisen einen Durchmesser von 0,3 bis 2 µm auf.

- [0035] Beispiel 4
- [0036] (Implantatstruktur aus einer Magnesiumlegierung, bestehend aus mindestens 96,6% Magnesium, 2% Y, 1% SE und jeweils kleiner gleich 0,2% Zn und Zr)
- [0037] In einer wässrigen Lösung, die 0,048 mol/l Etylendiamintetraessigsäure-Calcium-Dinatriumsalz-Hydrat, 0,104 mol/l Ammoniumdihydrogenphosphat, 0,088 mol/l Kaliumdihydrogenphosphat, 0,177 mol/l Phosphorsäure (85%), 2,465 mol/l Ammoniakwasser (25%), 1,641 mol/l Ethylendiamin (98%) und 0,011 mol/l Gallium(III)nitrat-Hydrat beinhaltet, wird die zu beschichtende Implantatstruktur aus einer Magnesiumlegierung, die Yttrium und Seltene Erden enthält, als Anode geschaltet. Als Kathode dient ein elektrolytisch poliertes Edelstahlblech.
- [0038] Mit einer Stromdichte von 4 A/dm<sup>2</sup> wird die Implantatstruktur bis zu einer Zellspannung von 270 V beschichtet. Es wird gepulster Gleichstrom mit einer Frequenz von 500 Hz verwendet. Die beschichtete Implantatstruktur besitzt nach der Beschichtung eine Schicht mit einer mikroporigen Struktur und ist ca. 5 µm stark. Diese Mikroporen weisen einen Durchmesser von 0,2 bis 2,5 µm auf.
- [0039] Eine durchgeführte Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA) der beschichteten Implantatstrukturen zeigten für die Gallium-Calcium-Phosphat (Ga-CaP) -Beschichtung deutliche Peaks für Gallium, Calcium und Phosphor. Für diese analytischen Untersuchungen wurden Magnesiumlegierungen verwendet, die den Ausführungsbeispielen 3 und 4 entsprechen und mit Seltenen Erden legiert waren.
- [0040] Die Porosität der mittels anodischer Oxidation beschichteten Implantatstrukturen wurden mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie (REM) untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Oberfläche einer Ga-CaP-Beschichtung hauptsächlich Poren der Größen <1 µm enthält, wobei auch einzelne wenige Poren mit ca. 2 bis 5 µm je nach verwendeter Frequenz bei der Beschichtung auftraten.
- [0041] Im Fluoresceindiacetat (FDA)/Ethidiumbromid (EtBr)-Test wurde die Cytotoxizität gegenüber tierischen Zellen bei direkter Besiedelung von erfindungsgemäß hergestellten Implantaten nach 1 und 4 Tagen erfasst.
- [0042] Für diese Tests wurden Zellen der Linie 3T3 (DSMZ ACC 173) eingesetzt. Die Kultur der Zellen erfolgte in DMEM/F12 (1:1) (Gibco) mit Zusatz von 10% fötalem Kälberserum und Antibiotika bei 37°C unter 5% Kohlendioxid. Zur Erfassung cytotoxischer Wirkungen wurden Implantate (der Abmessungen ca. 10 x 10 x 1 mm) mit 70% Ethanol desinfiziert, in Kavitäten einer 24-Well-Zellkulturplatte gelegt und mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) und Nährmedium gespült. Die Implantate wurden mit 3T3-Zellen in einer Zelldichte von ca. 25 000 Zellen/cm<sup>2</sup> beimpft und weiterkultiviert. Das Nährmedium wurde täglich erneuert (1 ml).
- [0043] Nach 1 bzw. 4 Tagen wurden die Implantate entnommen und die Zellen mit einem Live/Dead-System, basierend auf Fluoresceindiacetat und Ethidiumbromid in PBS

angefärbt. Die Auswertung erfolgte unter einem Fluoreszenzmikroskop. Im Vergleich dazu konnte nachgewiesen werden, dass unbeschichtete Implantatstrukturen stark cytotoxisch waren. Bereits nach einem Tag waren alle Zellen stark geschädigt und nach 4 Tagen nahezu alle Zellen tot. Durch die Beschichtung konnte die Cytotoxizität demgegenüber verringert werden. Bereits die Analyse nach dem ersten Tag verdeutlichte, dass die Schichten bessere Ergebnisse zeigten, als die unbeschichteten Implantatstrukturen. Nach dem vierten Tag ist dieses Ergebnis besonders augenfällig. Der Anteil toter Zellen liegt bei der Ga-CaP-Beschichtung bei ca. 15%, die Zellen wuchsen als adhärente Zellen mit typischer Morphologie an und zeigten eine deutliche Zunahme der Zelldichten im Zeitraum von 1 bis 4 Tagen.

## Ansprüche

- [0001] 1. Degradierbares Implantat bestehend aus einem Implantatgerüst und einer mindestens teilweise darauf befindlichen Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung auf dem Implantatgerüst
- [0002] - Galliumionen in Form von in wässrigen und/oder physiologischen Medien schwerlöslichen Galliumverbindungen enthält, wobei der Galliumgehalt in der Beschichtung 1 bis 50 Atomprozent beträgt,
- [0003] - eine Dicke von 0,1 bis 50  $\mu\text{m}$  aufweist, und
- [0004] - eine poröse Struktur mit einer Porendichte von  $10^4$  bis  $10^7$  Poren/ $\text{mm}^2$  und einer durchschnittlichen Porengröße zwischen 0,1 und 10  $\mu\text{m}$  aufweist.
- [0005] 2. Degradierbares Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Galliumverbindungen in Form von überwiegend Galliumphosphat und/oder Gallium-Metall-Phosphat vorliegen.
- [0006] 3. Degradierbares Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Metall der Gallium-Metall-Phosphat-Verbindung Ca und/oder Mg ist.
- [0007] 4. Degradierbares Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Galliumphosphat in amorpher oder nanokristalliner Form vorliegt.
- [0008] 5. Degradierbares Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung einen Anteil von 20 bis 95 Atomprozent Metalloxid, bestehend aus einem oder mehreren Metallen oder Mischungen unterschiedlicher Metalloxide, enthält.
- [0009] 6. Degradierbares Implantat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Metalloxid Magnesiumoxid ist.
- [0010] 7. Degradierbares Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantatgerüst aus Magnesium und/oder aus einer Magnesiumlegierung besteht.
- [0011] 8. Degradierbares Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche des Implantatgerüsts strukturiert und/oder porös ausgebildet ist.
- [0012] 9. Degradierbares Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in die Poren der Beschichtung ein Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination eingebracht ist und/oder in eine Matrix eingebettete Wirkstoffe eingebracht sind.
- [0013] 10. Verfahren zur Herstellung eines degradierbaren Implantats bestehend aus einem Implantatgerüst und einer mindestens teilweise darauf befindlichen Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat mindestens teilweise in einem wässrigen, Gallium- und Phosphationen

enthaltenden Elektrolyten durch eine anodische Oxidationsreaktion beschichtet wird.

- [0014] 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die anodische Oxidationsreaktion als plasmachemische Oxidation durchgeführt wird.
- [0015] 12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem
- [0016] - ein wässriger Elektrolyt enthaltend:
- [0017] - 0,012 bis 0,086 mol/l Ethylendiamintetraessigsäure-Calcium-Dinatriumsalz-Hydrat,
- [0018] - 0,05 bis 0,15 mol/l Ammoniumdihydrogenphosphat,
- [0019] - 0,04 bis 0,1 mol/l Kaliumdihydrogenphosphat,
- [0020] - 0,08 bis 0,25 mol/l Phosphorsäure (85%) und
- [0021] - 0,5 bis 3,5 mol/l Ammoniakwasser (25%),
- [0022] - 0,5 bis 2,4 mol/l Ethylendiamin (98%) und
- [0023] - 0,01 bis 0,03 mol/l Gallium(III)nitrat-Hydrat
- [0024] bereitgestellt wird,
- [0025] - anschließend eine Edelmetalkathode eingeführt und elektrisch mit einer äußeren Stromversorgungsquelle kontaktiert wird,
- [0026] - die zu beschichtende Implantatstruktur anodisch kontaktiert und mit der Stromversorgung verbunden wird,
- [0027] - nach dem Einschalten der Stromversorgung, die einen gepulsten Gleichstrom mit einer Frequenz im Bereich von 10 bis 2000 Hz bei einem Tastverhältnis von 1:1 liefert, bei einer konstanten Stromdichte im Bereich von 2,0 bis 4,0 A/dm<sup>2</sup> die Badspannung (Startpunkt = 0 Volt) erhöht wird, wobei die Elektrolyttemperatur zwischen 10°C und 40 °C gehalten wird,
- [0028] - bei Erreichen der Badspannung von minimal 200 bis maximal 340 V wird die Spannung nicht weiter erhöht, infolge dessen es zu einem Absinken des Stromes kommt,
- [0029] - bei Erreichen der Hälfte des Ausgangswertes des Stromes wird der Beschichtungsprozess durch Ausschalten der Stromversorgung beendet und das fertig beschichtete Implantat wird aus dem Elektrolyt entfernt.
- [0030] 13. Verwendung der Implantate nach einem der Ansprüche 1 bis 9 im medizinischen und Dentalbereich bei arthritischen Erkrankungen.
- [0031] 14. Verwendung der Implantate nach einem der Ansprüche 1 bis 9 im medizinischen und Dentalbereich bei Osteoporose.
- [0032] 15. Verwendung der Implantate nach einem der Ansprüche 1 bis 9 im medizinischen und Dentalbereich bei Osteodystrophia deformans (Paget-Syndrom).
- [0033] 16. Verwendung der Implantate nach einem der Ansprüche 1 bis 9 im medizinischen und Dentalbereich bei Knochenkrebskrankungen.

- [0034] 17. Verwendung der Implantate nach einem der Ansprüche 1 bis 9 im Dentalbereich bei parodontalen Erkrankungen.
- [0035] 18. Verwendung der Implantate nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei Gefäßerkrankungen.