

BIOMATERIALIEN
ENTWICKLUNG, SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG VON
MATERIALIEN FÜR DEN KONTAKT MIT BIOLOGISCHEN SYSTEMEN



Unser Partnerinstitut:



Universität Stuttgart

Institut für Grenzflächenverfahrens-
technik und Plasmatechnologie

MATERIAL-
ENTWICKLUNG

OBERFLÄCHEN-
MODIFIKATION

MATERIAL-
CHARAKTERISIERUNG

BIOMATERIALIEN – BIOKOMPATIBLE MATERIALIEN IM DIREKTEN KONTAKT MIT BIOLOGISCHEN SYSTEMEN

Biokompatibel, biomimetisch, bioaktiv

Die Mindestanforderung an ein Biomaterial ist, dass es die Biomoleküle oder Zellen, beispielsweise eines Organismus, mit dem es in Berührung kommt, nicht schädigen darf – dies wird als Biokompatibilität oder Bioverträglichkeit bezeichnet.

Von modernen Biomaterialien erwartet man häufig mehr: Sie sollen aktive Signale an ihre biologische Umgebung übermitteln. Beispielsweise, indem sie biomimetisch wirken, also natürlich ablaufende Prozesse nachahmen und initiieren. Die Materialien können molekulare Erkennungsstellen bereitstellen, welche als Ankerstellen zur Kopplung von Molekülen oder Zellen dienen oder biologische Signalmoleküle bereitstellen und zu gegebener Zeit freisetzen. Ebenso können Biomaterialien die mechanischen Eigenschaften einer natürlichen Zellumgebung imitieren und so das Wachstumsverhalten und die Differenzierung von Zellen fördern. Der Aufbau ganzer künstlicher Gewebe kann auf diese Weise ermöglicht werden.

Neben der Biokompatibilität ist demnach Biofunktionalität von zentraler Bedeutung für die Entwicklung moderner Biomaterialien. Das Anwendungsspektrum der Biomaterialien reicht von Zahnersatz bis zu Naht- und Wundbedeckungsmaterial, von Stents bis zu Kontaktlinsen und von Substratmaterial für die *In-vitro*-Kultivierung von Zellen bis hin zu Ersatzmaterialien für Gelenke, Knochen und Weichgewebe.

Wir stellen Ihnen in dieser Broschüre die Forschungsaktivitäten des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB im Bereich der Entwicklung synthetischer und biologischer Biomaterialien für den Einsatz im Kontakt mit biologischen Systemen vor und zeigen Ihnen Anwendungen in der Medizin, Pharmazie und Medizintechnik sowie in der Zellkultur und im Tissue Engineering.

BIO-
KOMPATIBILITÄT

ZELL-MATERIAL-
INTERAKTIONEN

BIOMATERIALIEN
AM FRAUNHOFER IGB

Entwicklung von Biomaterialien

Am Fraunhofer IGB entwickeln und charakterisieren wir gemeinsam mit unseren Partnern aus Forschung und Industrie Biomaterialien auf der Basis von Metallen, Keramiken, Polymeren und Komposit- oder Verbundmaterialien für biotechnologische, diagnostische und therapeutische Anwendungen. Chemiker, Physiker, Biologen und Verfahreningenieure arbeiten in interdisziplinären Teams Hand in Hand. So realisieren wir an unserem Institut die Entwicklung eines Biomaterials entlang der gesamten Innovationskette (siehe oben). Hierbei widmen wir uns der Einstellung der chemischen und physikalischen Eigenschaften an den Verwendungszweck (S. 4–5), der optimalen Oberflächenausstattung

für die Interaktion mit dem biologischen System (S. 6–7), ebenso wie einer umfassenden chemischen und biologischen Charakterisierung der Biomaterialien (S. 8–11).



MATERIALENTWICKLUNG

Wir entwickeln Biomaterialien

- in Form von polymeren Hydrogelen und organischen oder anorganischen Membranen
- als zwei- oder dreidimensionale Gerüststruktur für die Zellkultur und das Tissue Engineering
- als partikuläre Systeme, welche Biomoleküle an ihrer Oberfläche tragen oder freisetzen
- in Form von Oberflächenbeschichtungen durch Plasma- und nasschemische Verfahren

Herstellung von Polymeren und Hydrogelen

Polymerisationsverfahren

Unser Know-how in der chemischen Synthese umfasst alle Standardpolymerisationsverfahren wie radikalische, ionische und Stufenwachstumspolymerisation (z. B. Polykondensation) und verschiedene Verfahren zur Synthese von Polymerpartikeln. So stellen wir beispielsweise polymere Biomaterialien aus bio-basierten Bausteinen her.

Vernetzungstechnologie

Am Fraunhofer IGB verwenden wir bekannte chemische und physikalische Vernetzungstechnologien zum Aufbau von gewebeähnlichen Hydrogelen. Daneben entwickeln wir in unseren Laboren eigene Verfahren und biokompatible Vernetzer, die sich beispielsweise zur *In-situ*-Verkapselung von Zellen eignen oder spezielle Eigenschaften wie die Elastizität natürlicher Gewebe nachstellen.

Wir arbeiten mit photoinduzierter, radikalischer Vernetzung und initiatorfreien Reaktionen auf Basis der Click-Chemie. Über physikalische Vernetzungen, ausgelöst durch pH- oder Temperaturänderungen, können wir reversibel schaltbare Netzwerke maßgeschneidert herstellen.

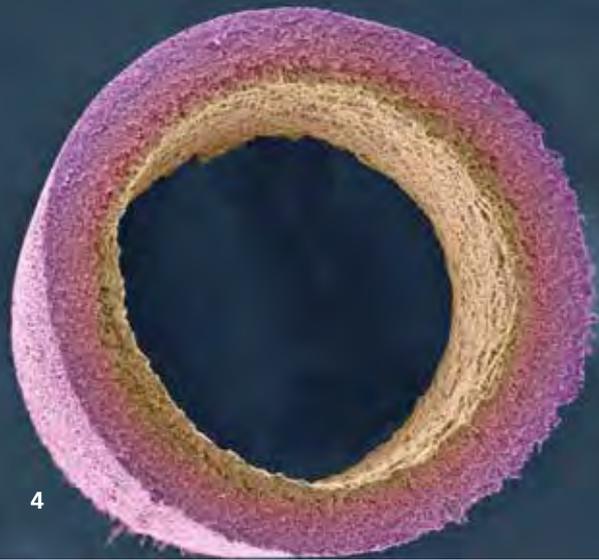
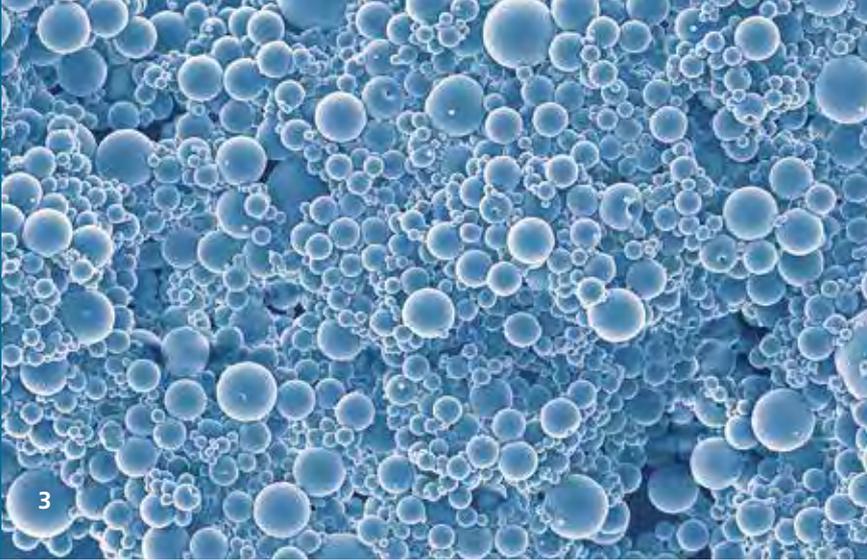
Durch kontrollierte Vernetzung von synthetischen oder bio-basierten Molekülbausteinen erhalten wir Hydrogele mit einstellbaren mechanischen und biologischen Eigenschaften.

Herstellung von biofunktionalen Partikeln

Unsere Partikelsysteme erhalten ihre Biofunktion, indem wir bioaktive Komponenten in ihrem Kern verkapseln oder auf ihrer Oberfläche anbinden. Als partikuläres Trägermaterial synthetisieren wir anorganische oder organische Partikelkerne mit Durchmessern im Bereich von 30 nm bis 10 µm.

Bioabbaubare Partikel

Biologische und medizinische Wirkfaktoren wie Wachstumsfaktoren oder pharmazeutische Wirkstoffe verkapseln wir je nach Löslichkeit mittels Wasser-in-Öl-in-Wasser- oder Öl-in-Wasser-Emulsionen in bioabbaubare Partikel zum Beispiel aus Polylactid (PLA) oder Chitosan. So können die Wirkstoffe in eine wässrige Umgebung eingebracht und dort kontrolliert freigesetzt werden. Hierbei stellen wir die Freisetzungsgeschwindigkeit der verkapselten Wirkstoffe über die Wahl des Polymeren und den Vernetzungsgrad der Partikel maßgeschneidert ein.



Zellmimetische Partikel

Partikel, die an ihrer Oberfläche Proteine wie beispielsweise Signalmoleküle präsentieren, können in gewisser Hinsicht wie eine Zelle agieren und andere Zellen aktivieren. So haben wir im Sol-Gel-Verfahren Siliziumoxid (SiO_x)-Partikelkerne synthetisiert und die Partikeloberflächen zunächst mit Carboxylgruppen funktionalisiert, an die wir das Protein Tumor-Nekrose-Faktor- α ($\text{TNF}\alpha$) angebunden haben. Diese Partikel lösten in bestimmten Zellen Signalkaskaden aus, die sonst nur das in der Membran von Zellen verankerte TNF-Protein auslösen kann. Wenn wir den Partikelkern zusätzlich mit einem Fluoreszenzfarbstoff ausstatten, kann man das Andocken der Partikel an Zellen und den durch die TNF-Partikel ausgelösten Zelltod im Mikroskop verfolgen.

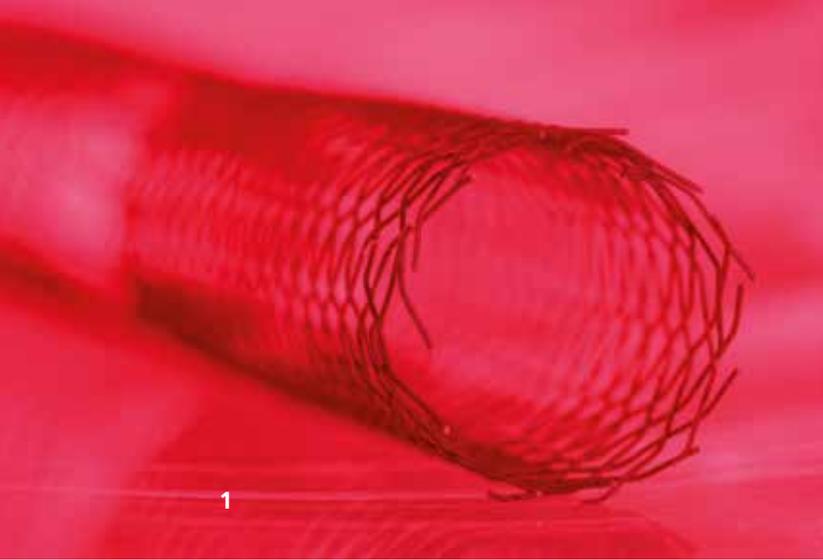
Organisch-anorganische Kompositmaterialien

Anorganische Partikel wie HAP, TCP, SiO_2 oder TiO_2 werden in Lösungen von Polymeren dispergiert, beispielsweise in PLA, PCL oder Hydrogelen. Hierzu stehen verschiedene Dispergierverfahren zur Verfügung (Ultraschall, Kugelmühle). Anschließend werden diese Dispersionen einem Formgebungsprozess (Nassspinnen, Elektrosponnen, Rakeln, Extrusion) unterzogen und dabei verfestigt. Durch die Funktionalisierung der inneren Grenzflächen der Kompositmaterialien ist eine Quervernetzung möglich. Auf diese Weise lässt sich beispielsweise die Zugfestigkeit von Hydroxylapatit durch Dispergierung in Polymilchsäure erhöhen.

Herstellung Poröse Biomaterialien (Membranen, Fasern, Vliese)

Zum Aufbau hochporöser Biomaterialien setzen wir verschiedene Formgebungs- und Porenbildungsverfahren wie Phaseninversion, Nassspinnen, Elektrosponnen, Gefriertrocknung und Templatverfahren ein. Wir fertigen poröse Materialien aus unterschiedlichen Materialien wie beispielsweise PLA, Hydrogelen, PES, PSU, PEEK und sogar aus Kompositmaterialien (PLA-HAP). Poröse Biomaterialien ermöglichen einerseits eine gute Besiedlung mit Zellen, da diese leicht in dem Material migrieren können. Andererseits werden mithilfe poröser Membranfasern im Kontakt mit Blut selektiv Endotoxine entfernt (vgl. auch Anwendungsbeispiele S. 14).

- 1 *Synthetisches Hydrogel.*
- 2 *Biologisches Hydrogel.*
- 3 *Bioabbaubare Partikel, in denen ein Wachstumsfaktor verkapselt wurde.*
- 4 *Regionselektiv ausgerüstete Membran für die Blutreinigung.*



OBERFLÄCHENMODIFIKATION

Die Interaktion eines Materials mit seiner Umgebung wird bedeutend von dessen Oberflächenchemie und -topographie bestimmt. Insbesondere bei der Entwicklung von Biomaterialien – Materialien, die für den direkten Kontakt mit biologischen Systemen wie Körperflüssigkeiten, Geweben oder Zellen geeignet sind – trägt die Grenzfläche entscheidend zur Leistung des Materials bei. Am Fraunhofer IGB verfügen wir über eine breite Vielfalt an Technologien und Verfahren, um die Oberflächen von Materialien für ihr Einsatzgebiet maßzuschneidern.

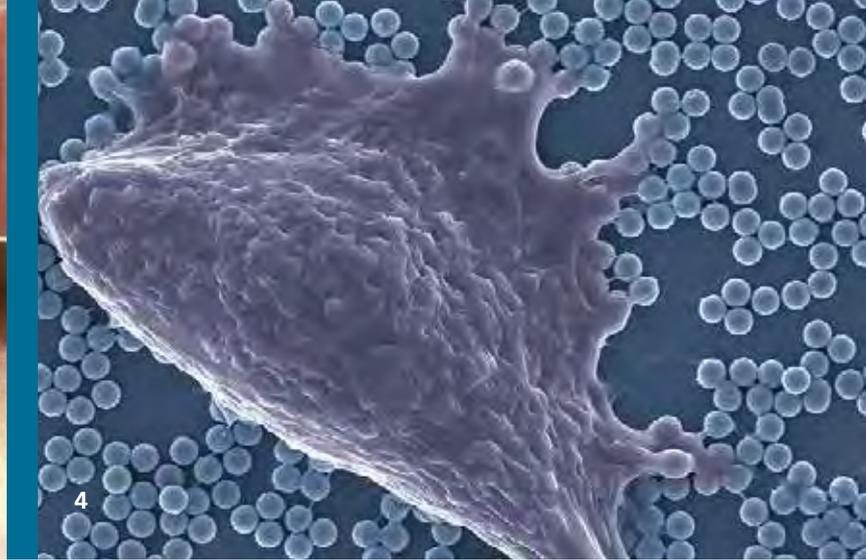
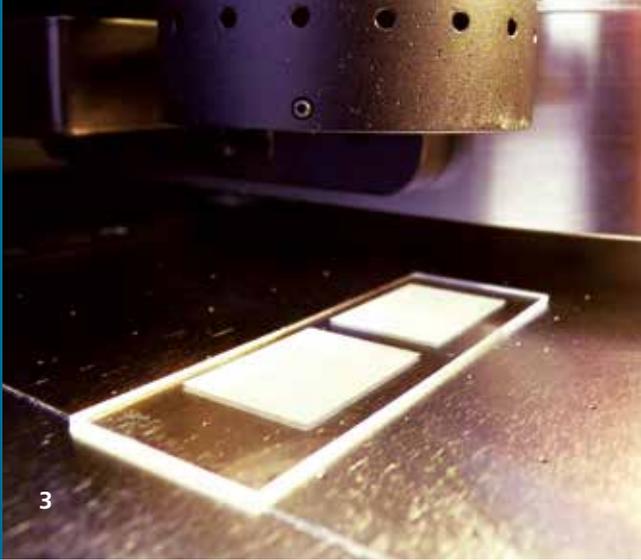
Nasschemische Verfahren

Entsprechend der Oberflächenchemie eines Materials werden vorhandene funktionelle Gruppen verwendet und Biomoleküle wie Proteine, DNA oder Polysaccharide kovalent angebunden. Je nach Bedarf werden die Biomoleküle zunächst chemisch derivatisiert. So werden beispielsweise Oberflächen von Acrylatimplantaten gezielt mit Thiol-modifiziertem Heparin beschichtet, um die Besiedlung mit Endothelzellen zu ermöglichen.

Materialien, die keine funktionellen Gruppen als Angriffspunkt bereitstellen, aktivieren wir über diverse Gasphasenverfahren und bringen auf diese Weise gezielt funktionelle Gruppen ein.

Gasphasenverfahren (Plasma, PVD, PECVD, CVD)

Mittels Gasphasenverfahren können dünne Schichten (Monolagen bis mehrere hundert Nanometer dick) auf Oberflächen abgeschieden werden, ohne die Volumeneigenschaften des Grundmaterials zu verändern. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Oberflächen wie die Oberflächenspannung, die Rauheit, das dynamische Benetzungsverhalten oder die Adhäsionseigenschaft gegenüber Proteinen oder Zellen lassen sich durch Veränderung der Prozessparameter einstellen. So lassen sich gezielt Amino- oder Carboxylfunktionen auf Oberflächen generieren, die einerseits direkt die Wechselwirkung mit Zellen beeinflussen oder zur nasschemischen Funktionalisierung mit Biomolekülen genutzt werden. Durch Plasmaverfahren werden zudem dünne quellfähige Release-Schichten erzeugt, welche Wirkstoffe (z. B. Antibiotika auf Implantaten) freisetzen können.



Druckverfahren

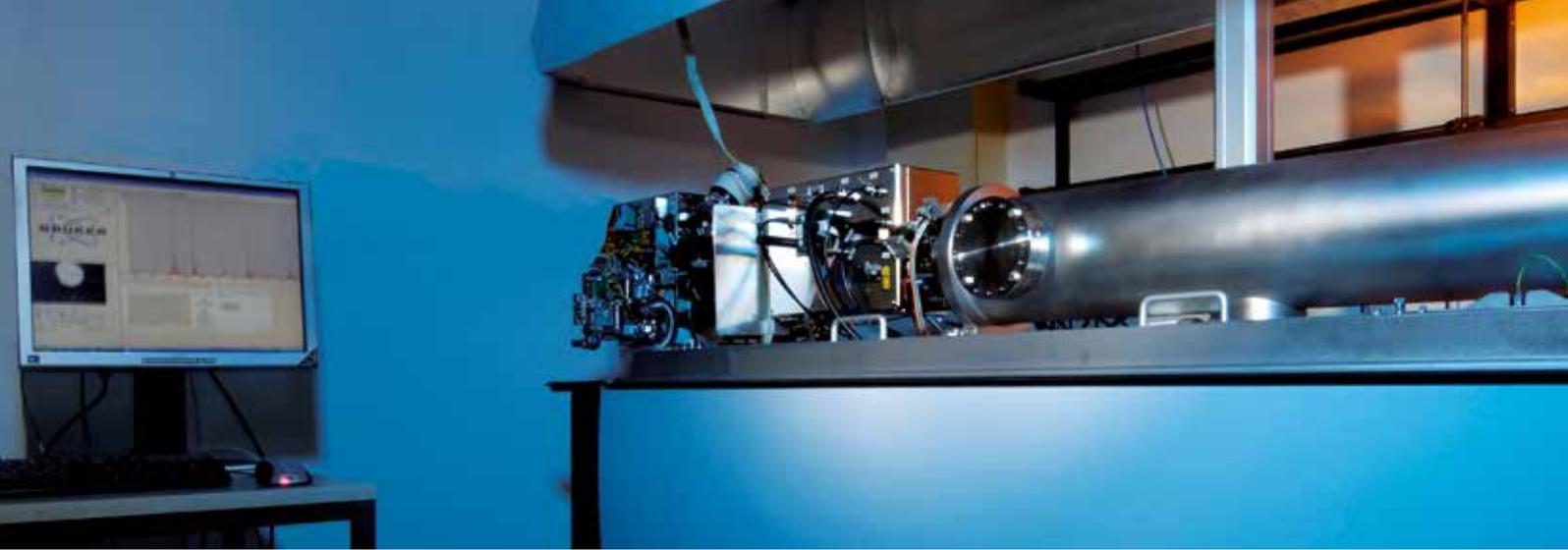
Die Entwicklung von Biomaterialien erfordert mitunter die flexible Funktionalisierung von Oberflächen, wie zum Beispiel das Nebeneinander von zelladhäsiven und zellabweisenden Arealen oder die Kombination von hydrophilen und hydrophoben Bereichen bei der Herstellung von Mikrofluidik-Testsystemen. Mithilfe digitaler Druckverfahren wie Inkjet-Druck oder *Laser Induced Forward Transfer* (LIFT) können Materialschichten direkt, das heißt ohne die aufwendige Fertigung von Masken, in beliebig programmierbaren Mustern auf Oberflächen aufgetragen werden.

Am Fraunhofer IGB entwickeln wir inkjettaugliche Tinten für die Beschichtung von Oberflächen mit biologischen und biofunktionalen Materialien wie zum Beispiel Proteinen oder wirkstoffbeladenen, degradierbaren Partikeln. Für die Herstellung von funktionalen Schichten mit Auflösungen im Mikrometerbereich steht der Hochpräzisions-Inkjetdrucker DMP 3000 (Fujifilm Dimatix, USA) zur Verfügung.

Eigenschaften der funktionellen Beschichtungen

- biokompatibel
- biofunktional
- antithrombogen
- bioabbaubar
- antimikrobiell
- reibmindernd
- die unspezifische Proteinadsorption reduzierend
- zellattraktiv/zellsteuernd
- wirkstofffreisetzend

- 1 *Stentbeschichtung im Plasma.*
- 2 *Oberflächenmodifizierung einer formstabilen Kontaktlinse im Plasma.*
- 3 *Gedruckte Partikelschichten im Druckwerk des Hochpräzisionsdruckers DMP 3000.*
- 4 *Zelle in Wechselwirkung mit Mikropartikel-beschichteter Oberfläche.*



PHYSIKALISCH-CHEMISCHE MATERIALCHARAKTERISIERUNG

Am Fraunhofer IGB bieten wir eine umfassende Biomaterialcharakterisierung an – von den physikalischen und chemischen Eigenschaften bis hin zu den Eigenschaften der Materialien im Kontakt mit biologischen Systemen (S. 10–13).

Funktionale Eigenschaften

Benetzbarkeit, Gleitfähigkeit, besondere mechanische oder rheologische Eigenschaften oder ein spezifisches Adsorptionsverhalten – welche Eigenschaft soll ihr Biomaterial auszeichnen? Wir übernehmen die Charakterisierung und entwickeln darauf aufbauend mit Ihnen zusammen Optimierungsstrategien.

Stabilität

Für viele Anwendungen ist die Stabilität des Biomaterials ein zentraler Aspekt. Wir quantifizieren einerseits die Langzeitstabilität von Materialien. Ebenso untersuchen wir das Abbauverhalten von resorbierbaren Materialien. Denn für bestimmte Anwendungen ist gerade das Gegenteil erwünscht: Wundnahtmaterial oder Fixierschrauben für Knochenbrüche sollen beispielsweise nach der Heilung möglichst im Körper abgebaut werden, damit kein weiterer chirurgischer Eingriff notwendig ist.

Jedes Biomaterial wird vor der Verwendung sterilisiert. Gamma- oder UV-Strahlung, Dampf- oder Ethylenoxidsterilisation beanspruchen die Materialien unterschiedlich stark. Wir analysieren das sterilisierte Material und stellen sicher, dass das maßgeschneiderte Biomaterial auch nach der Sterilisation noch die gewünschten Stabilitätseigenschaften besitzt.

Oberflächeneigenschaften

Die Interaktion des biologischen Systems mit dem Biomaterial wird entscheidend von den Oberflächeneigenschaften wie der Topografie und der chemischen Zusammensetzung beeinflusst (Rauheit, funktionelle Gruppen, chemisches Potenzial, Quellbarkeit, Härte). Wir untersuchen die Chemie und Physik der Grenzflächen mit einer Vielzahl von Methoden. Mittels moderner bildgebender Verfahren können wir beispielsweise die Topografie der Oberfläche bis in den Subnanometerbereich darstellen und auch die chemische Zusammensetzung oder Proteinadsorption orts aufgelöst sichtbar machen.



UNSERE MESSTECHNIKEN

Unser Angebot umfasst Methoden zur Charakterisierung von Flüssigkeiten, Gelen und Feststoffen verschiedener Geometrie: Partikel, Membranen, Fasern, Textilien, (ultra-)dünne Schichten und kleinere dreidimensionale Bauteile.

Mikroskopische Verfahren

- Licht-/Fluoreszenzmikroskopie, Laser-scanning Mikroskopie (Abbildung von Strukturen $\sim 1 \mu\text{m}$)
- Rasterelektronenmikroskopie (Abbildung von Strukturen $10 \text{ nm} - 10 \mu\text{m}$)
- Infrarot-/Raman-Mikroskopie (Nachweis der lokalen Verteilung funktioneller Gruppen)
- Rasterkraftmikroskopie (Visualisierung und Vermessung von Oberflächenrauigkeiten bis in den atomaren Bereich)

Spektroskopische Verfahren

- Infrarot-, Raman-, UV-, Photoelektronen-Spektroskopie, Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) zur Charakterisierung der chemischen Zusammensetzung eines Materials
- Elektronenspinresonanzspektroskopie (ESR) zum Nachweis von langlebigen Radikalen
- Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) zur chemischen Analyse der obersten Atomlagen
- Ellipsometrie und Imaging-Ellipsometrie zur Bestimmung von Schichtdicken $< 1 \text{ nm}$ bis $1 \mu\text{m}$, auch orts aufgelöst

Massenspektrometrie

- MALDI-TOF-MS, ESI-MS zum Nachweis und zur Identifizierung von Proteinen, Peptiden und Polymeren, MALDI-Imaging
- ICP-MS
- GC-/LC-MS

Geräte zur mechanischen Materialcharakterisierung

Spezielle/Sonstige Analytik (Partikel, Membranen, poröse Systeme, Polymere, Flüssigkeiten)

- Partikelgrößenverteilung, Zetapotenzial
- Spezifische Oberfläche, DSC, TGA, Kontaktwinkelmessung, Tensiometrie, GPC



BIOLOGISCHE MATERIALCHARAKTERISIERUNG

Die Wechselwirkungen an den Grenzflächen zwischen Materialien und angrenzenden biologischen Systemen sind komplex. Demzufolge kann die Wechselwirkung zwischen Oberflächen und biologischem System auf unterschiedlichen Ebenen beeinflusst und gesteuert werden. Auf der molekularen Ebene können Oberflächen so vorbereitet werden, dass relevante Moleküle spezifisch angebunden werden. Dies beinhaltet unter anderem Stoffwechselprodukte, Proteine und dergleichen mehr.

Proteinadsorption

Innerhalb weniger Sekunden adsorbieren auf der Oberfläche von Materialien zunächst unspezifisch Proteine aus dem umgebenden Milieu. Diese modifizieren nun ihrerseits das Maß der Adhäsion von Bakterien und Zellen. Wir können nasschemisch oder mittels Plasmatechnik Oberflächen so ausrüsten, dass die Proteinadsorption kontrolliert wird. Dadurch sind wir in der Lage, sowohl eine Erhöhung oder Verringerung der Adsorption als auch die selektive Anlagerung bestimmter Proteine sowie deren Orientierung relativ zur Oberfläche zu steuern. Dies ist unter anderem im Tissue Engineering für die Zelladhäsion von großer Bedeutung.

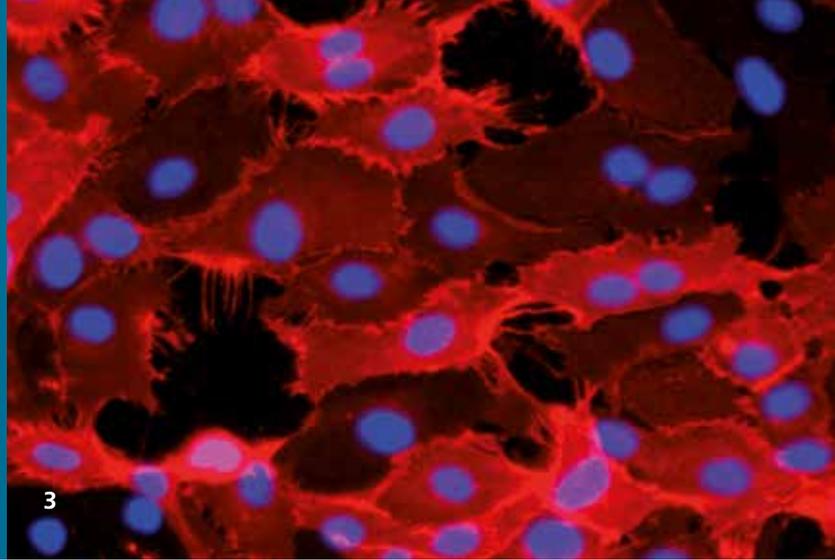
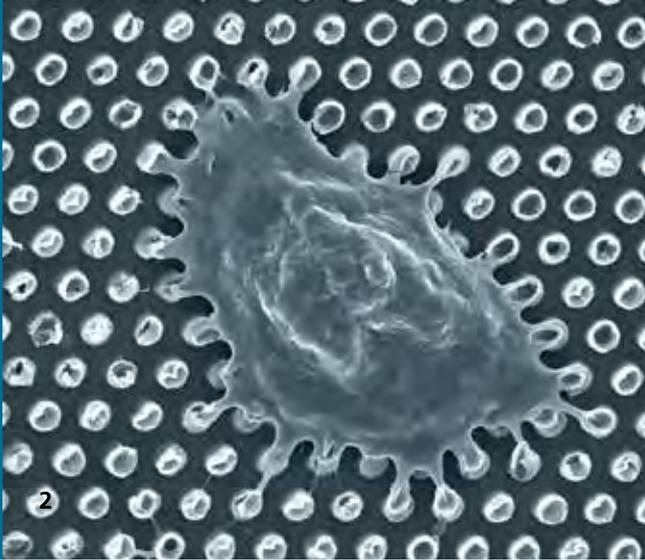
- 1 *Testung der Biokompatibilität.*
- 2 *Primäre Keratinozyten auf Noppenstruktur. Die Zelle interagiert direkt mit den Noppen und ist fest verankert.*
- 3 *Humane Endothelzelle, gewachsen auf 3-D-druckbarem Polymer.*

Biokompatibilität

Nach dem Medizinproduktegesetz müssen Medizinprodukte vor ihrem Inverkehrbringen zum Schutz der Patienten umfassenden Prüfungen unterzogen werden. Eine dieser notwendigen Prüfungen ist der Nachweis der Körperverträglichkeit, der Biokompatibilität. Diese muss unabhängig davon gewährleistet sein, ob das Medizinprodukt für einen kurzzeitigen, langzeitigen oder gar dauerhaften Körperkontakt eingesetzt wird. Mit unseren langjährigen Erfahrungen haben wir am Fraunhofer IGB die Testung der Biokompatibilität und Zytotoxizität nach DIN EN ISO 10993-5 etabliert. Um die Biokompatibilität von Materialien *in vitro* zu überprüfen, setzen wir neben verschiedensten Zelllinien (DIN EN ISO 10993-5) oder primären Zellen unterschiedlicher Gewebe auch dreidimensionale Testsysteme mit organspezifischen Eigenschaften ein. Unser 3-D-Hautmodell haben wir in Anlehnung an DIN EN ISO 10993 – als eines der ersten 3-D-Modelle – akkreditieren lassen.

Adhäsion von Mikroorganismen

Die Steuerung der Adhäsion von Bakterien oder anderen Mikroorganismen auf der Oberfläche von Biomaterialien ist ein entscheidender Faktor für den klinischen Erfolg implantierbarer Materialien. Am Fraunhofer IGB entwickeln wir Oberflächenbeschichtungen, die sowohl aktiv durch Wirkstofffreisetzung oder passiv durch Verminderung der Bakterienadhäsion den Aufbau von Biofilmen unterdrücken.



Charakterisierung von Zell-Material-Wechselwirkungen

In vivo – das heißt im natürlichen Gewebeverband – befinden sich Zellen in einem Gefüge, der sogenannten extrazellulären Matrix, mit der sie über unterschiedliche Reize kommunizieren und interagieren. Diverse Charakteristika dieser Zellumgebung wie mechanische Eigenschaften, Ladungsverteilungen oder die Topografie nehmen direkten Einfluss auf das Zellverhalten. Biomaterialien, in denen sich diese von der Natur vorgegebenen Eigenschaften in hohem Maße widerspiegeln, sind Grundlage für funktionelle, langlebige und verträgliche Produkte.

Unsere Forschung in diesem Bereich verfolgt daher folgende Ziele:

- Verständnis der Interaktion zwischen biologischen Zellen und extrazellulärer biologischer Matrix oder nichtbiologischem Material
- Charakterisierung und Optimierung der Eigenschaften von Materialien für Zellkulturoberflächen, Implantate sowie Gerüst- und Stützstrukturen
- Modifizierung von Biomaterialien einschließlich deren Charakterisierung und Applikationstestung

Unser Wissen über die Wechselwirkungen zwischen Zellen und Materialien sowie unsere Expertise im Bereich der Zellkultur ermöglichen es uns, den Einfluss der chemischen Zusammensetzung oder unterschiedlicher Oberflächenstrukturen der Biomaterialien auf Zellen zu identifizieren. Neben standardisierten Analyseverfahren entwickeln wir auch neue Analytikmethoden entsprechend Ihren Anforderungen.

Zugeschnitten auf das beabsichtigte Produkt können wir für den Zelltyp, der für die jeweilige Anwendung relevant ist, auf dem Biomaterial folgende Parameter evaluieren:

- Zellmorphologie
- Zelladhäsion: Ausbildung von Zell-Zell-Verbindungen, Ausbildung des Aktingerüsts
- Zell-Matrix-Interaktion: Filopodienanzahl/-ausprägung, Zellausrichtung
- Zelldifferenzierung: auf Proteinebene, immunhistochemische Analysen, Nachweis von freigesetzten Faktoren (z. B. Entzündungsmediatoren), auf RNA-Ebene
- Hämkompatibilität: Gerinnung, Hämolyse, ggf. Komplementaktivierung
- Proliferationsfähigkeit
- Zellvitalität
- Zellschädigung: morphologische Veränderungen, Membrandisintegrität
- Zellspezifische Parameter: Enzymaktivität



ANWENDUNGSBEISPIELE

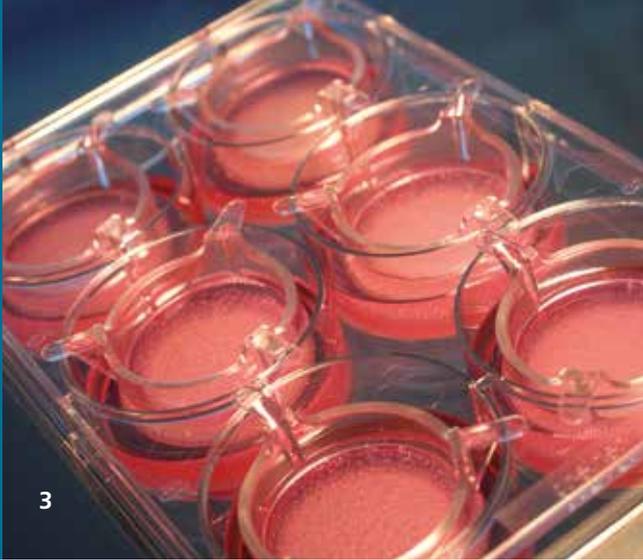
Selektive Oberflächen für das Tissue Engineering

Die Isolierung primärer Zellen als Reinkultur und deren Kultivierung und Vermehrung im Labor ist Voraussetzung für den Aufbau von *In-vitro*-Geweben. Viele Zellen dedifferenzieren *in vitro*, das heißt sie verlieren ihre charakteristischen Marker, da die Kultivierung auf kommerziellen Zellkultursubstraten bei weitem nicht die komplexe Mikroumgebung der Zellen *in vivo* widerspiegelt. Durch die Anpassung einzelner Materialeigenschaften wie der Topografie und Oberflächenchemie entwickeln wir Trägermaterialien, die eine selektive Proliferation von Zellen fördern oder die Differenzierung von Zellen steuern. Ein Beispiel hierfür ist ein Material, mit der wir primäre Melanozyten in hoher Zahl aus humanen Hautbiopsaten anreichern konnten. Für die Herstellung von Implantaten und Prothesen untersuchen wir Oberflächenmodifikationen, welche die Adhäsion und die Vermehrung von Fibroblasten reduzieren. Diese Bindegewebszellen stellen mit ihrer schnellen Adhäsion und Vermehrung ein Problem für die feste Verankerung vieler Implantate im Körper dar, da sie das Anhaften gewebespezifischer Zellen verhindern.

BioRap – Herstellung vaskulärer Strukturen mittels Rapid Prototyping

In einem interdisziplinären Projekt der Fraunhofer-Institute IAP, IGB, ILT, IPA und IWM entwickelt das Fraunhofer IGB biofunktionale Beschichtungen und biofunktionale Tinten für die Herstellung künstlicher Blutgefäßsysteme. In einem eigens konstruierten Bioreaktorsystem werden die artifiziellen Röhrenstrukturen mit einer Schicht humaner Endothelzellen besiedelt.

Ziel des Gesamtprojekts ist die technische Nachbildung weicher Gewebestrukturen mit Rapid-Prototyping-Techniken wie 3-D-Inkjetdruck, Stereolithographie und Multiphotonenpolymerisation. Aufgabe des Fraunhofer IAP im Konsortium ist die Synthese maßgeschneiderter Ausgangsmaterialien für generative Fertigungstechniken. Die Fraunhofer-Institute ILT und IPA sind für die Entwicklung des kombinierbaren Fertigungsprozesses aus 3-D-Inkjetdruck und laserbasierten Polymerisationstechniken zuständig. Das Fraunhofer IWM ermittelt auf der Basis von Modellierung und Simulation bioinspirierte Konstruktionspläne für die Gefäßsysteme und optimiert die Strömungseigenschaften.



Optimierung von Implantatoberflächen

Bei sogenannten Endo-Exo-Prothesen wird der künstliche Beinersatz direkt mit dem Oberschenkelknochen verbunden. Für den Patienten bedeutet dies mehr Stabilität und eine bessere Kraftübertragung, allerdings kann es an der Materialdurchtrittsstelle zu schweren Entzündungsreaktionen kommen. Wir entwickeln zusammen mit unseren Partnern optimierte Titanoberflächen, um die Verträglichkeit solcher Prothesen zu erhöhen. Auf den modifizierten Materialien werden die Adhäsion, Proliferation und Differenzierung von primären Hautzellen evaluiert und die Integration von Titanimplantaten *in vitro* in 3-D-Hautmodelle analysiert.

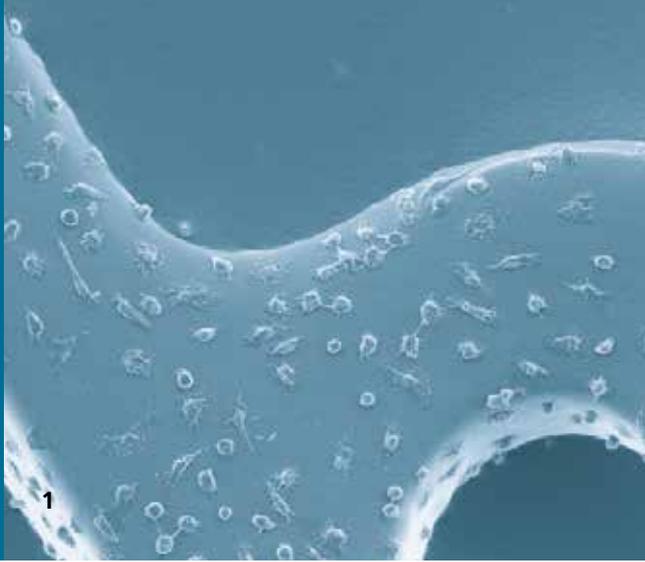
Innovative Knochenersatzmaterialien

In mehreren Forschungsprojekten entwickeln wir mit unseren Kooperationspartnern zellbesiedelte Matrices, die bei Knochendefekten entsprechend der individuellen Patientensituation eingesetzt werden sollen. Als Experten testen wir hierbei unterschiedlichste biokompatible Knochenersatzmaterialien nach Applikation verschiedener Zelltypen und heilungsfördernder FDA-zugelassener Wachstumsfaktoren. Dabei führen wir *In-vitro*-Studien zu Zell-Material-Wechselwirkungen durch und untersuchen die osteopromotiven Eigenschaften der Materialien unter dynamischer Kultivierung in einem von uns entwickelten Bioreaktorsystem.

Oberflächenmodifizierung formstabiler Kontaktlinsen

Zur Verbesserung des Tragekomforts und zur Verringerung der Proteinadsorption haben wir die Benetzungseigenschaften formstabiler Kontaktlinsen mittels Plasmatechnik modifiziert.

- 1 *Biologische vaskularisierte Matrix*
- 2 *Gedrucktes Polymerröhrchen mit biofunktionaler Beschichtung zur Versorgung von In-vitro-Gewebekulturen.*
- 3 *Hauttestsystem.*
- 4 *Biorektoraufbau.*



Beschichtung von Stents

Stents werden bereits vielfach als Gefäßprothesen im Koronarbereich eingesetzt, ebenso bei Verletzungen der Luftröhre (Trachea-Stent). Nach Abscheidung einer Aminoparylen-Schicht auf Stentoberflächen konnten wir endothelzellspezifische Anker-Moleküle an diese Schichten anbinden und so eine Besiedelung der Stents mit Endothelzellen erreichen. Dies verhindert, dass das Material vom Körper als »fremd« erkannt und eingekapselt wird.

Hohlfasermembranen für die Blutreinigung

Ein speziell entwickelter Plasmaprozess ermöglicht die Herstellung von Hohlfasermembranen, die eine einstufige Blutwäsche ermöglichen. Die Hohlfasern werden so funktionalisiert, dass die empfindlichen Blutzellen ungestört durch das unmodifizierte Lumen der Hohlfaser geschwemmt werden. Das Blutplasma dagegen wird durch die Membranporen filtriert. Deren Oberfläche ist dergestalt funktionalisiert, dass entzündungsfördernde Endotoxine wie Lipopolysaccharide (LPS) daran haften bleiben. Das neue Verfahren entlastet den Patienten erheblich, weil sich ein wesentlich kleinerer Anteil des Blutvolumens außerhalb des Körpers befindet als in den herkömmlichen zweistufigen Blutreinigungsverfahren.

Proteinstabilisierung in trockenen Schichten

Durch Zugabe stabilisierender Komponenten formulieren wir Proteine so, dass sie in trockenen Schichten ihre Faltung und Funktion behalten. Diese Schichten sind lagerfähig und können beispielsweise genutzt werden, um Proteine mittels *Laser Induced Forward Transfer* (LIFT) berührungsfrei auf ein Substrat – zum Beispiel ein Implantat – zu übertragen.

1 Zelladhäsion an parylenbeschichtetem Stent.

2 Abbaubare wirkstoffbeladene Partikel.

UNSERE LEISTUNGEN IM ÜBERBLICK

Am Fraunhofer IGB bieten wir unseren Partnern eine komplette Biomaterialentwicklung von der Entwicklung einer geeigneten Synthesestrategie, über die Charakterisierung bis hin zur biologischen Evaluierung. Hierbei profitieren Sie nicht nur von unserer langjährigen Erfahrung, sondern vor allen Dingen von der interdisziplinären Arbeit unserer Forscher aus den Gebieten der Biologie, Chemie und Verfahrenstechnik.

Materialentwicklung

- Beratung zu biomaterialsynthetischen Fragestellungen
- Entwicklung maßgeschneiderter Biomaterialien
- Biofunktionalisierung von synthetischen Materialien

Physikalisch-chemische Materialcharakterisierung

- Nachweis mechanischer Eigenschaften
- Nachweis funktioneller Eigenschaften
- Materialstabilität und Abbauverhalten
- Oberflächenanalytik

Biologische Materialcharakterisierung

- Charakterisierung von Zell-Material-Interaktionen
- Biokompatibilitätstestung
- Hämokompatibilitätstest

Kontakt

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

Dr. Kirsten Borchers

Telefon +49 711 970-4121

kirsten.borchers@igb.fraunhofer.de

Dr. Michaela Müller

Telefon +49 711 970-4140

michaela.mueller@igb.fraunhofer.de

Universität Stuttgart Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik und Plasmatechnologie IGVP

apl. Prof. Dr. Günter Tovar

Kommissarischer Institutsleiter

Telefon +49 711 970-4109

guenter.tovar@igvt.uni-stuttgart.de

**Fraunhofer-Institut
für Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik IGB**

Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
Telefon +49 711 970-4401
Fax +49 711 970-4200

**Institut für Grenzflächen-
verfahrenstechnik und
Plasmatechnologie IGVP**

Universität Stuttgart
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
Telefon +49 711 970-4401
Fax +49 711 970-4006

Fraunhofer IGB Kurzprofil

Das Fraunhofer IGB entwickelt und optimiert Verfahren, Produkte und Technologien für die Geschäftsfelder Gesundheit, Chemie und Prozessindustrie sowie Umwelt und Energie. Wir verbinden höchste wissenschaftliche Qualität mit professionellem Know-how in unseren Kompetenzfeldern – stets mit Blick auf Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit. Komplettlösungen vom Labor- bis zum Pilotmaßstab gehören dabei zu den Stärken des Instituts. Kunden profitieren auch vom interdisziplinären Austausch zwischen den fünf FuE-Abteilungen in Stuttgart und den Institutsteilen an den Standorten Leuna und Straubing. Das konstruktive Zusammenspiel der verschiedenen Disziplinen am Fraunhofer IGB eröffnet neue Ansätze in Bereichen wie Medizintechnik, Nanotechnologie, industrieller Biotechnologie oder Umwelttechnologie. Das Fraunhofer IGB ist eines von 69 Instituten und Forschungseinrichtungen der Fraunhofer-Gesellschaft, Europas führender Organisation für angewandte Forschung.

www.igb.fraunhofer.de

Gebündelte Kompetenz durch Vernetzung

Das Fraunhofer IGB arbeitet eng mit dem Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik und Plasmatechnologie IGVP der Universität Stuttgart zusammen. Dies ermöglicht die Durchgängigkeit der Projekte von der Grundlagenforschung bis zur Anwendung.

www.igvp.uni-stuttgart.de

Bleiben Sie mit uns in Verbindung:

