

Forum Biotechnologie Baden-Württemberg 2012

19. September 2012 – Konzerthaus Freiburg

Biowerkstoffe – Einsatzmöglichkeiten in der Medizintechnik

Prof. Dr. Günter Lorenz, Hochschule Reutlingen

Inhalt

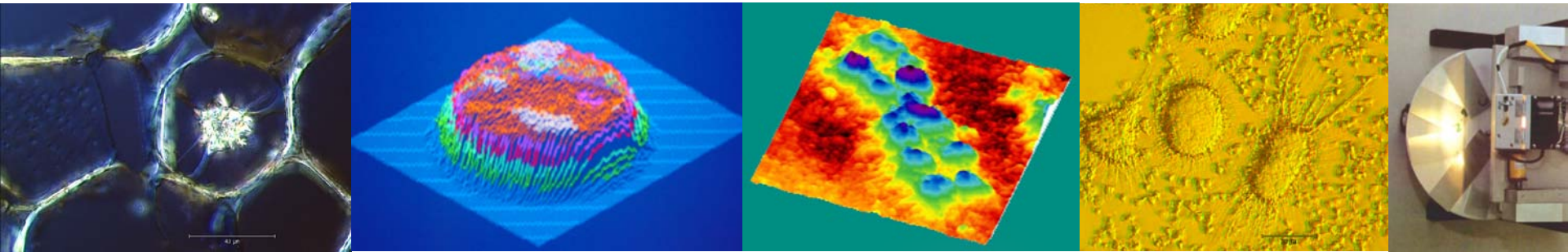
- **Lehr- und Forschungszentrum PA&T**
- **Begriffsbestimmung, Biowerkstoffe – Bedeutung für die Medizintechnik**

Beispiele

- **Polyhydroxyalkanoate**
- **Seide**
- **Holz**
- **Polylactide**

Fazit





**Forschungsschwerpunkte
/ know how**

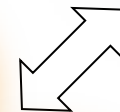
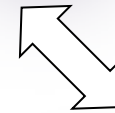
- Photonik / Imaging
- Prozessanalytik
- Materialcharakterisierung
- Reaktionstechnik, reaktive Extrusion
- Design of Experiment, Chemometrie
- Data Mining, Statistik, Multivariate Datenanalyse
- Biomaterialien

Projektbeispiele

- Markerfreie Visualisierung von Krebszellen und Chromosomen
- Spezialpolymere in der Medizintechnik
- Reaktive Extrusion von funktionalen Werkstoffen
- Nanokomposite
- Neue Materialien für die Photovoltaik
- Holzwerkstoffe, Naturfaserverbunde
- Optimierung biokatalytischer Reaktionen

Informatik/
Datamining

Spektrales
Imaging



Cluster
Analytik

Cluster
Labor

PA&T
Toolbox

Cluster
Technikum

Cluster
**Modell-
bildung**

Technologie
Process
Analysis



Logistik/
Supply Chain
Management

Biopolymer

Polymer biologischen Ursprungs

Biwerkstoff oder Biokunststoff

- aus Polymer biolog. Ursprungs
- kompostierbar
- resorbierbar (Med. Tech.) → Biomaterial

Polymer =
chem. reiner Stoff

- Zusatzstoffe
- Verarbeitungshilfsstoffe
- Stabilisatoren
- Weichmacher

Polymerwerkstoff =
hochentwickeltes
Substanzgemisch



Extruder

⇒ Häufig beruht die Bedeutung in der Medizintechnik auf der Resorbierbarkeit

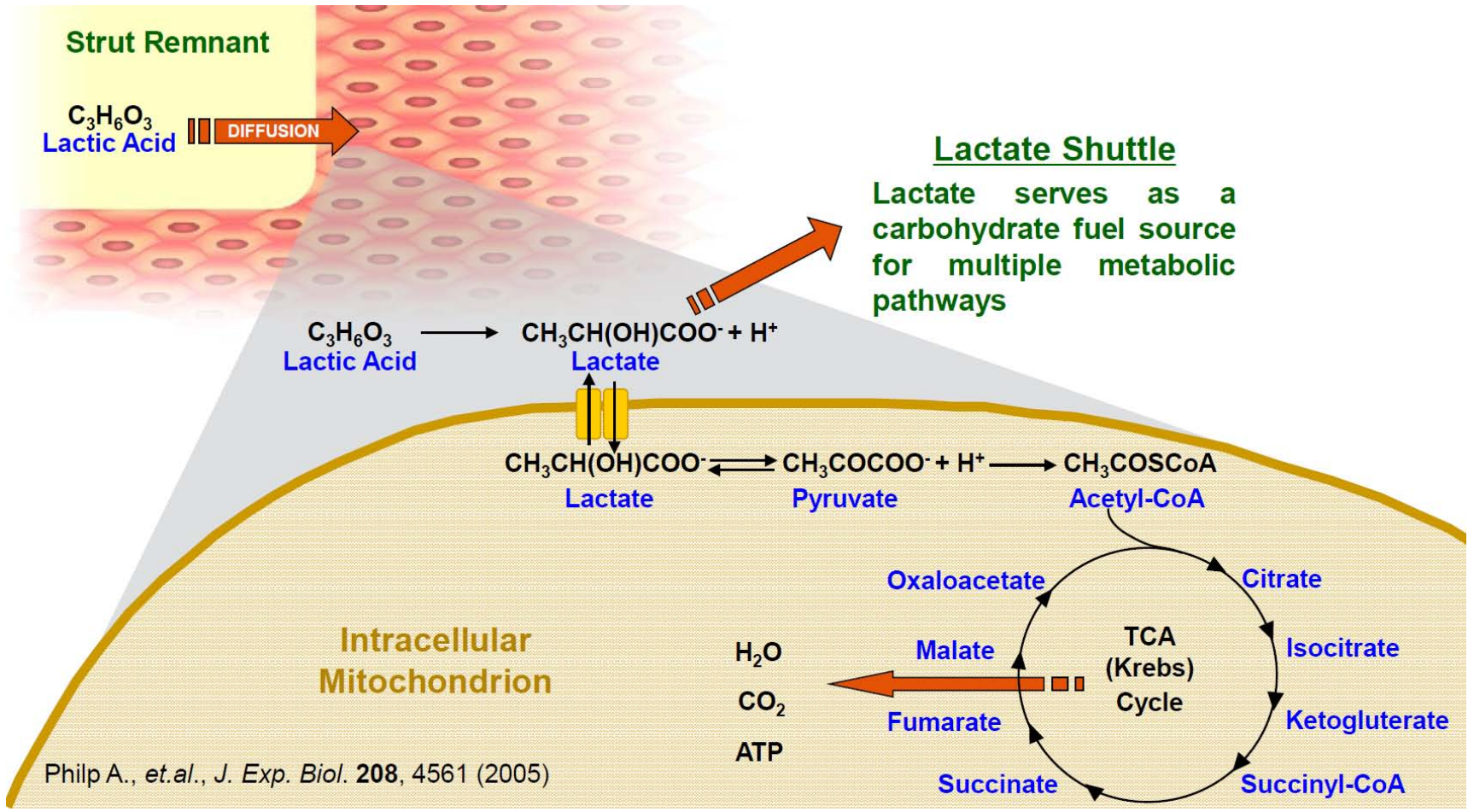
Biomaterial
„a non-viable material
used in a medical device
intended to interact with biological systems“

“Biocompatibility
is the ability of a material
to perform with an appropriate host response
in a specific application”

Bioactive material
“a material which induces specific biological activity”

⇒ **Biowerkstoff wird zu einem Biomaterial**

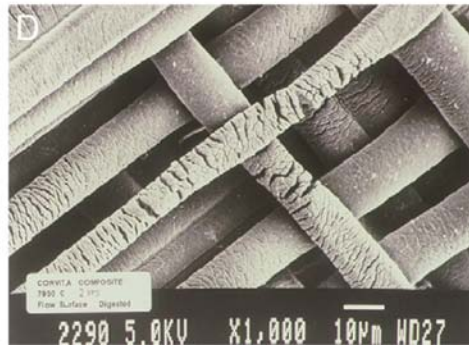
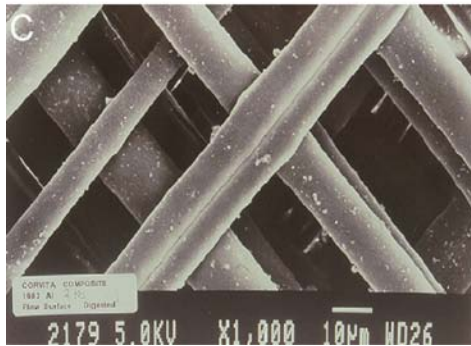
D.F. Williams, *Definitions in Biomaterials*. Progress in Biomedical Engineering 4, Elsevier, Amsterdam (1987).



Grafik entnommen: Richard Rapoza, PCR focus group 2012

Biodegradation

Abbau eines Materials durch biologische Aktivität



nicht gewünscht!
ist der Abbau gewünscht → bioresorbierbar

gewünscht

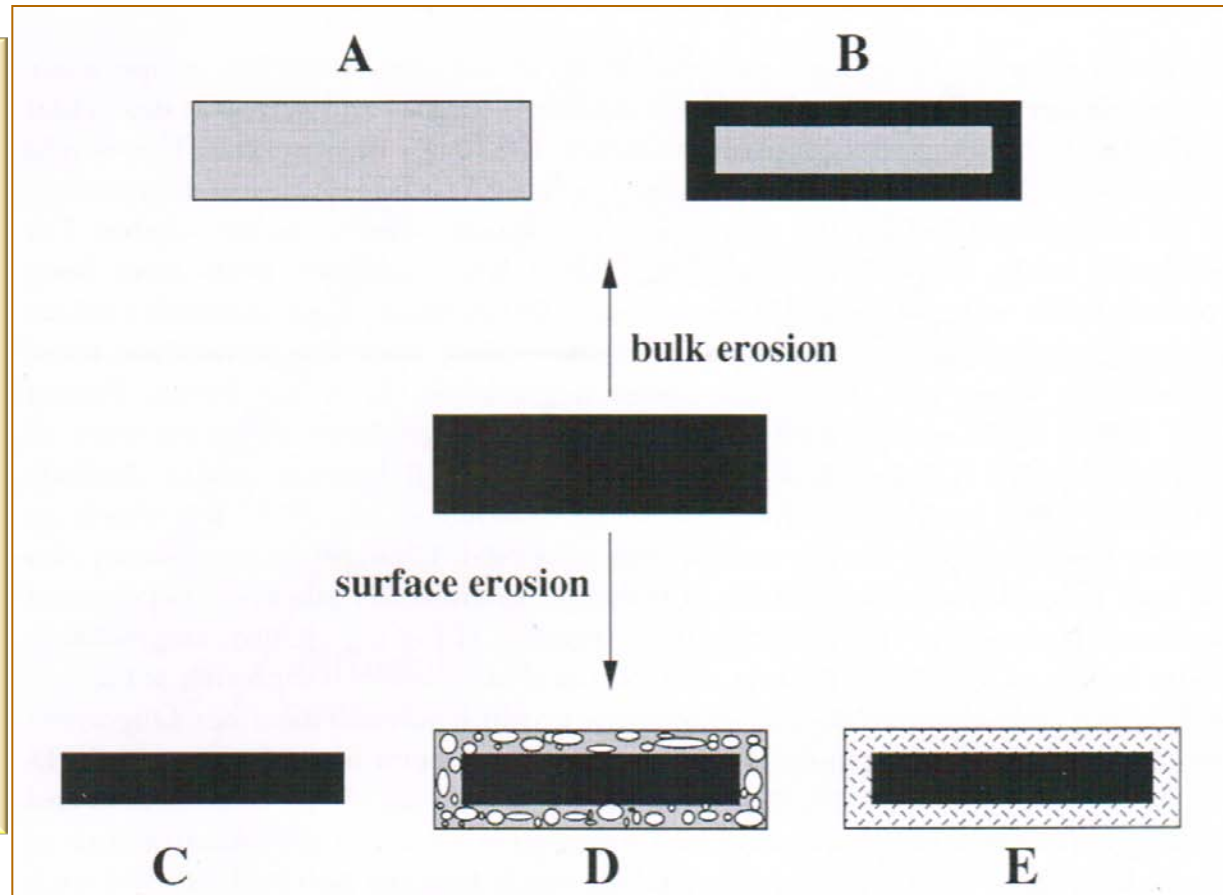
A: Bulkerosion

B: Bulkerosion mit auto-katalytischer Beschleunigung (z.B.: Polylactid-co-glycolid)

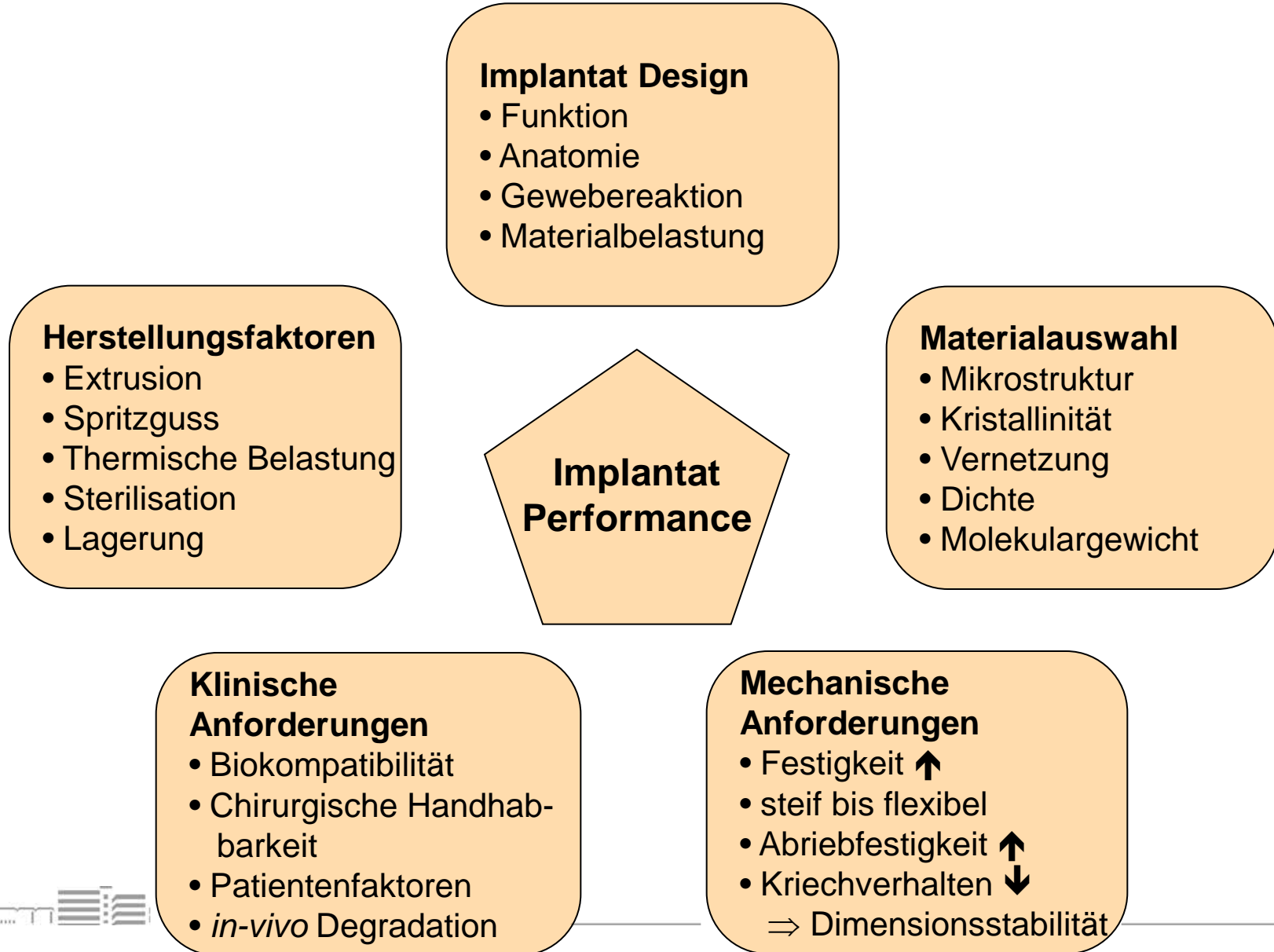
C: Ideale Oberflächenerosion (z.B.: Polyorthoester)

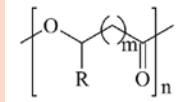
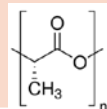
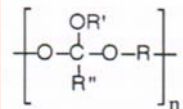
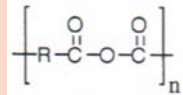
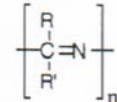
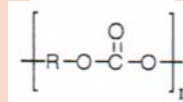
D: Oberflächenerosion mit poröser Erosionszone (z.B.: Polyanhydride)

E) Oberflächenerosion mit Monomerablagerung auf der Oberfläche (z.B.: Polyanhydride)



Faktoren, die zur Leistungsfähigkeit eines Implantates beitragen



Polymer	Anwendung	Quelle	Struktur- element
Polyhydroxyalkanoate	Verpackungsindustrie; Tissue Engineering,	biotechnologisch	
Polysaccharide z.B. Chitosan, Hyaluronsäure	Kosmetik, Wundauflagen, künstliche Haut, Nahtmaterial	natürlich, biotechnologisch	
Poly lactide	Werkstofffreisetzungssysteme, Tissue Engineering	biotechnologisch, künstlich	
Proteinbasierte Materialien	Nanotechnologie, Wirkstoff-freisetzungssysteme, Wundauflagen, Nahtmaterial	biotechnologisch, natürlich	
Holz	Knochenersatz	natürlich	
Polyorthoester	Wirkstofffreisetzungssysteme	künstlich	
Polyanhydride	Werkstofffreisetzungssysteme, Tissue Engineering	künstlich	
Polyphosphazene	Tissue Engineering, Hilfsstoffe	künstlich	
Polycarbonate	Werkstofffreisetzungssysteme, Tissue Engineering, Fixierungssysteme	künstlich	

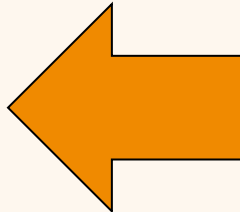
Inhalt

- **Lehr- und Forschungszentrum PA&T**
- **Begriffsbestimmung, Biowerkstoffe – Bedeutung für die Medizintechnik**

Beispiele

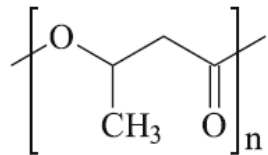
- **Polyhydroxyalkanoate**
- **Seide**
- **Holz**
- **Polylactide**

Fazit

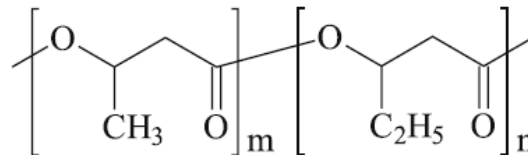


➤ Biopolyester - Polyhydroxycarbonsäuren (PHAs)

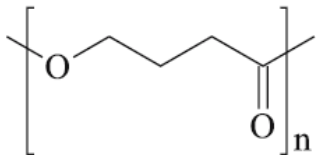
Wichtigster Vertreter Poly-3-hydroxybutyrat (P3HB) – Limitierung ist die begrenzte kommerzielle Verfügbarkeit qualitativ hochwertiger Produkte



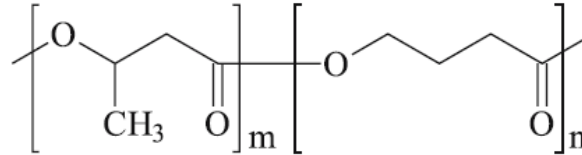
P3HB



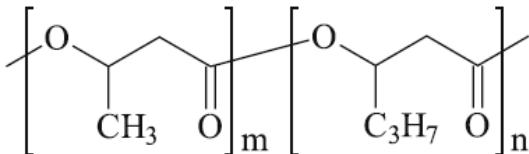
P3HB-3HV



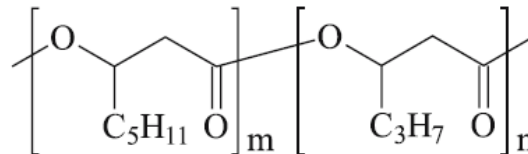
P4HB



P3HB-4HB



P3HB-3HH



P3HO-3HH

P3HB:

Poly-3-hydroxybutyrat

P3HB-3HV:

Poly-3-hydroxybutyrate-
co-3-hydroxyvalerat

P4HB:

Poly-4-hydroxybutyrat

P3HB-4HB:

Poly-3-hydroxybutyrate-
co-4-hydroxybutyrat

P3HB-3HH:

Poly-3-hydroxybutyrate-
co-3-hydroxyhexanoat

P3HO-3HH:

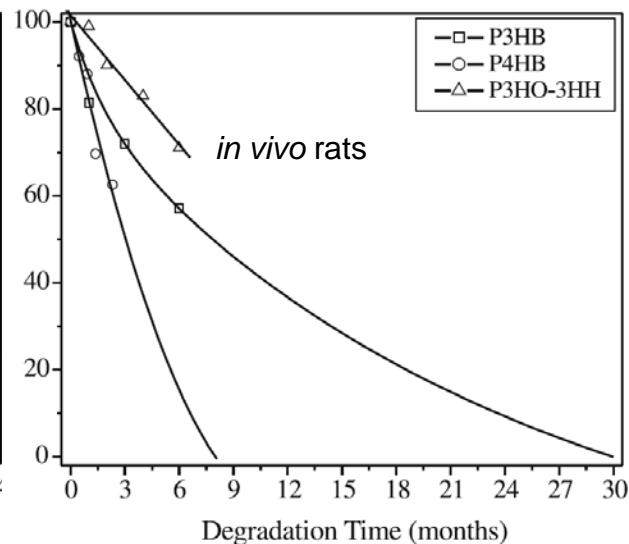
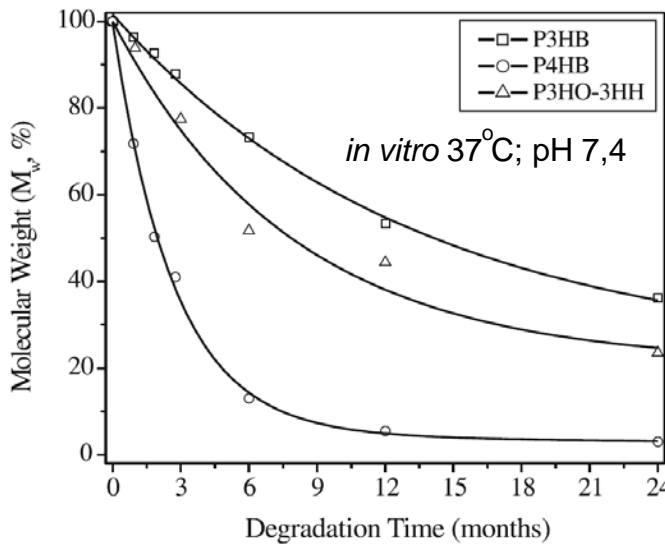
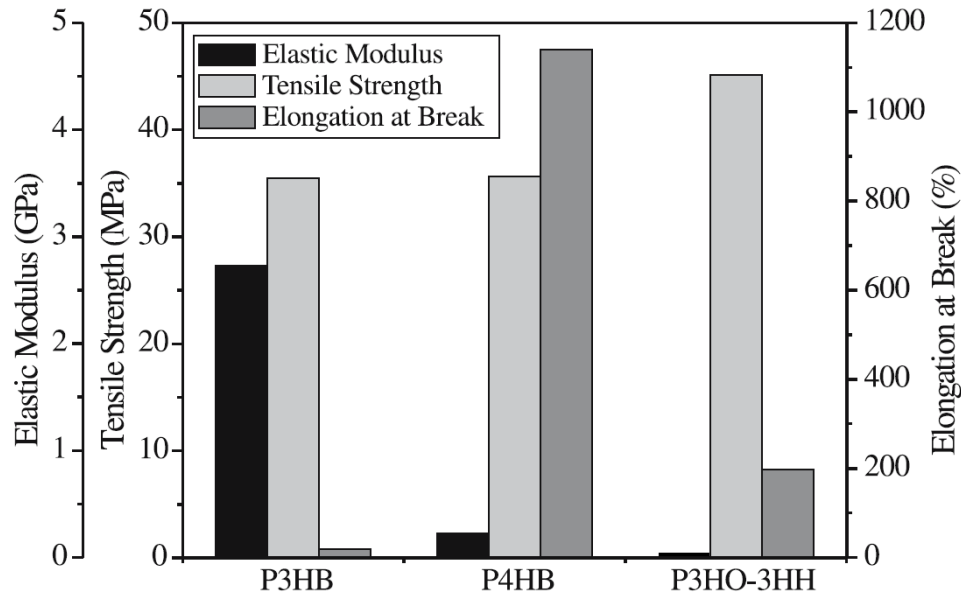
Poly-3-hydroxyoctanoat-co-3-
hydroxyhexanoat

Einstellung der mechanischen Eigenschaften durch:

- Additive
- Copolymere

Biotechnologisch aus Bakterien erhältlich

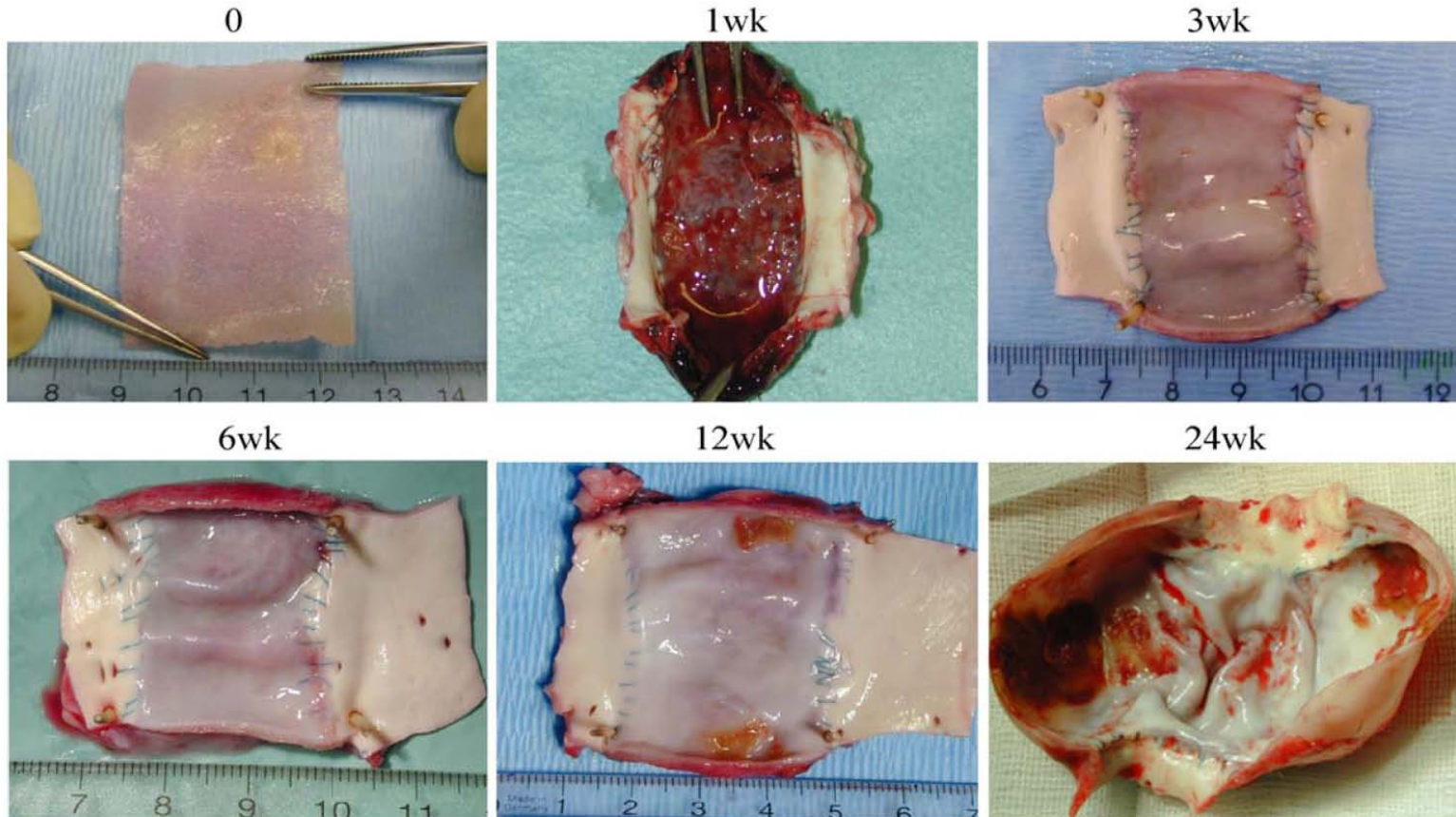
- Anwendung im Bereich Tissue Engineering





Künstliches Gefäß aus Polyurethan

künstliche Gefäße aus PHAs durch Tissue Engineering;
Aorta Schaf



Vorteile im Vergleich zu mechanischen Klappen

- natürliche Gestalt und Funktion
- Antikoagulationstherapie i.d.R. nur direkt nach Operation notwendig
- geräuschlose Funktion

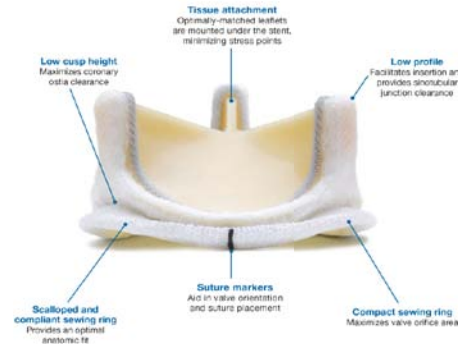
Nachteile

- Strukturelles Gewebeversagen
- ungewisse Dauerfestigkeit
- Kalzifizierung
- Fertigung schlecht reproduzierbar



mechanische Herzklappe

kommerzielle Systeme



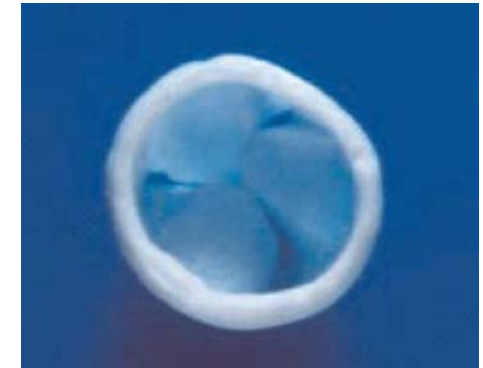
Segel aus Rinderperikard



Dacron, PTFE
Stent (Gerüst, Polyoxymethylen)

Segel aus Schweineherzklappen

Stützstrukturen für Tissue Engineering aus PAHs



poröse Stützstruktur aus P4HB



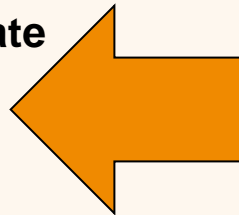
dezellularisierte Schweineherzklappe zur Beschichtung mit PHAs

Inhalt

- **Lehr- und Forschungszentrum PA&T**
- **Begriffsbestimmung, Biowerkstoffe – Bedeutung für die Medizintechnik**

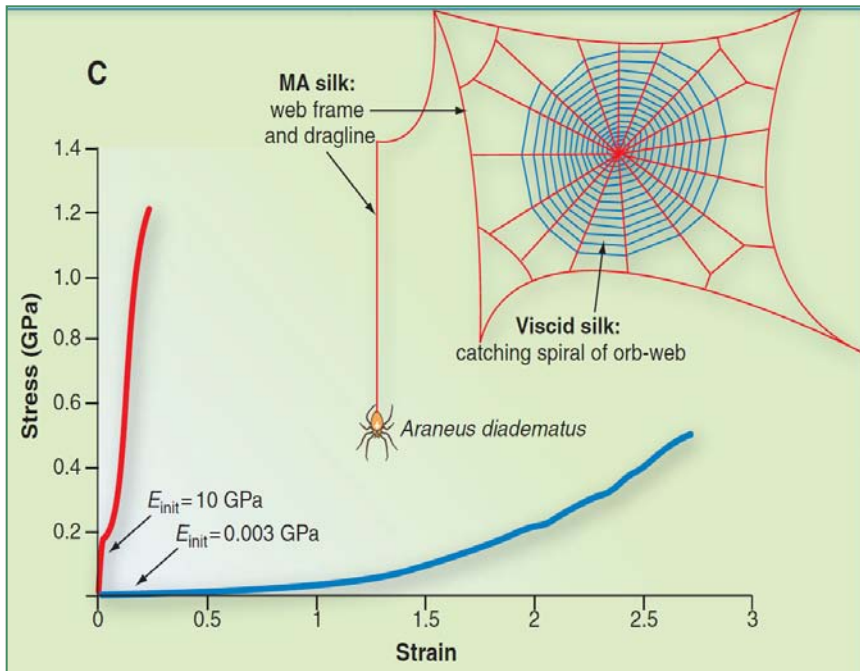
Beispiele

- **Polyhydroxyalkanoate**
- **Seide**
- **Holz**
- **Polylactide**



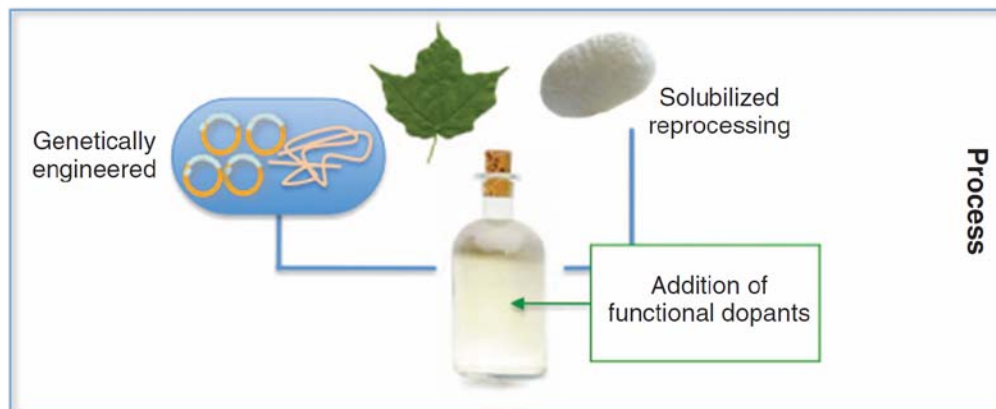
Fazit





Tensile mechanical properties of spider silks and other materials

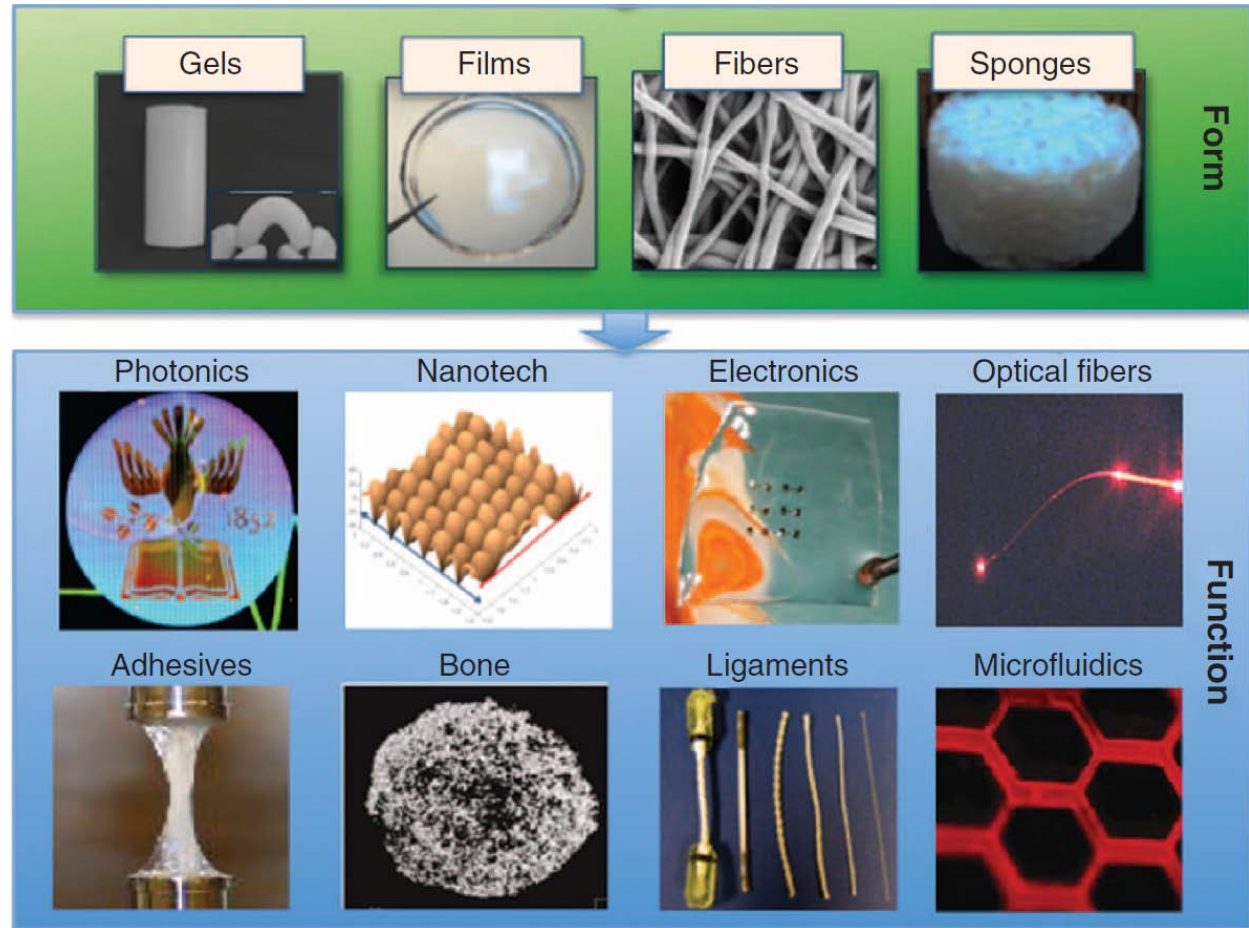
Material	Stiffness, E_{init} (GPa)	Strength, G_{max} (GPa)	Extensibility ϵ_{max}	Toughness (MJ m^{-3})	Hysteresis (%)
<i>Araneus</i> MA silk	10	1.1	0.27	160	65
<i>Araneus</i> viscid silk	0.003	0.5	2.7	150	65
<i>Bombyx mori</i> cocoon silk	7	0.6	0.18	70	
Tendon collagen	1.5	0.15	0.12	7.5	7
Bone	20	0.16	0.03	4	
Wool, 100% RH	0.5	0.2	0.5	60	
Elastin	0.001	0.002	1.5	2	10
Resilin	0.002	0.003	1.9	4	6
Synthetic rubber	0.001	0.05	8.5	100	
Nylon fiber	5	0.95	0.18	80	
Kevlar 49 fiber	130	3.6	0.027	50	
Carbon fiber	300	4	0.013	25	
High-tensile steel	200	1.5	0.008	6	



- Spinnenseide, biotechnologische Herstellung
- Hochfeste, elastische Fasern

Omenetto, F.G., Kaplan, D.L., Science 329 (2010) 528-531

- Anwendungen
- Wundauflagen
 - Sehnen, Bänder
 - Med. Klebeband
 - Nahtmaterial
 - extrem dünne Fäden für die Neurochirurgie
 - Verbundwerkstoffe



Omenetto, F.G., Kaplan, D.L., Science 329 (2010) 528-531

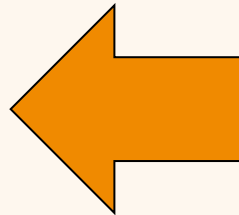
Scheibel, T. Microbial Cell Factories 2004, 3:14 (doi: 10.1186/1475-2859-3-14)

Inhalt

- Lehr- und Forschungszentrum PA&T
- Begriffsbestimmung, Biowerkstoffe – Bedeutung für die Medizintechnik

Beispiele

- Polyhydroxyalkanoate
- Seide
- Holz
- Polylactide



Fazit



Modifikation von Lignocellulose-Fasern mittels Laccase

Bio-Pulping
Energiereduktion bei Faseraufbereitung

Fibre Engineering

Faser Quervernetzung
Bindemittelfreie Platte

Faser Hydrophobierung
WPC, Liquid Wood

Oligomeren Ausfällung
Verbesserte Festigkeiten

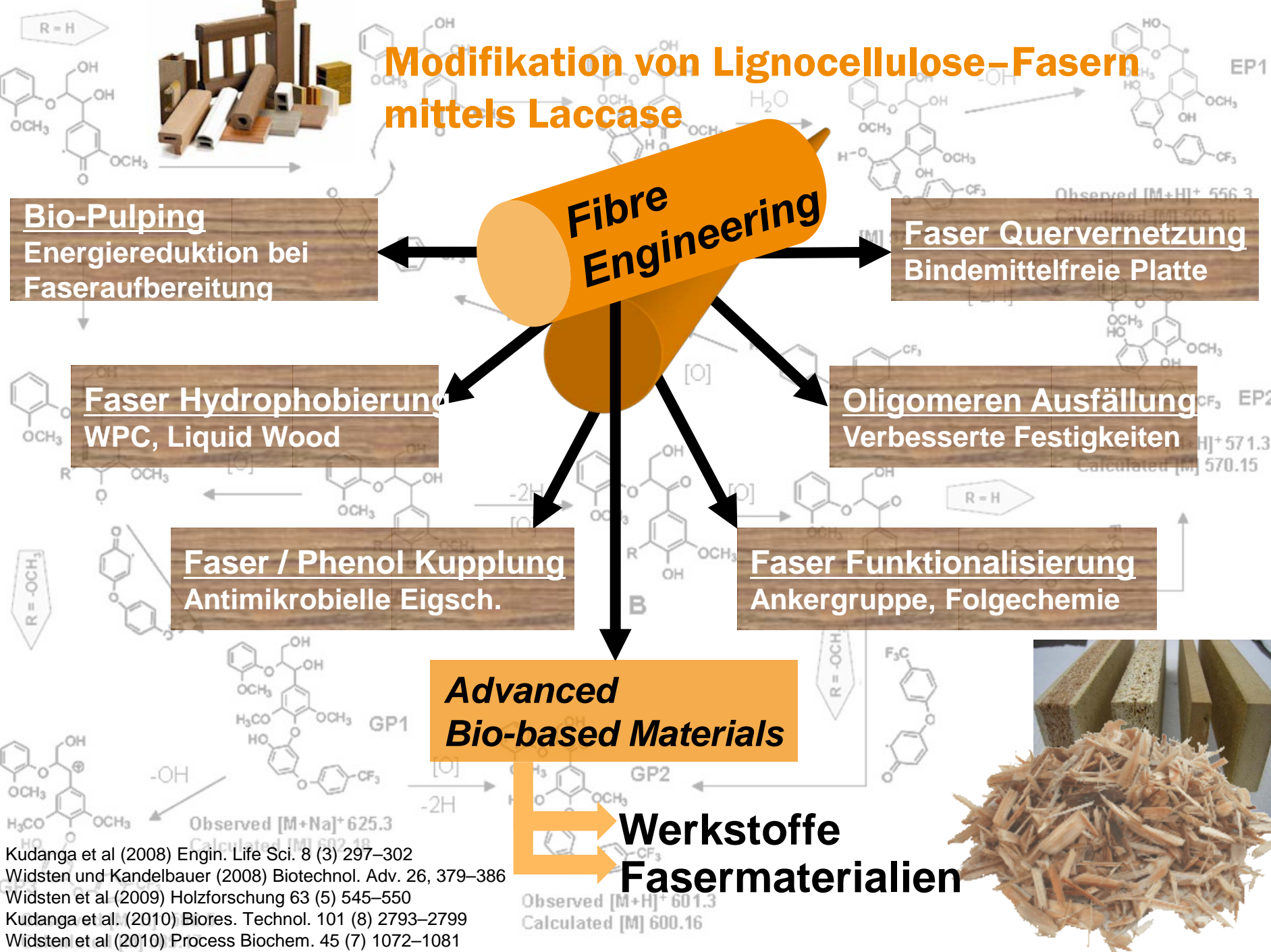
Faser / Phenol Kupplung
Antimikrobielle Eigsch.

Faser Funktionalisierung
Ankergruppe, Folgechemie

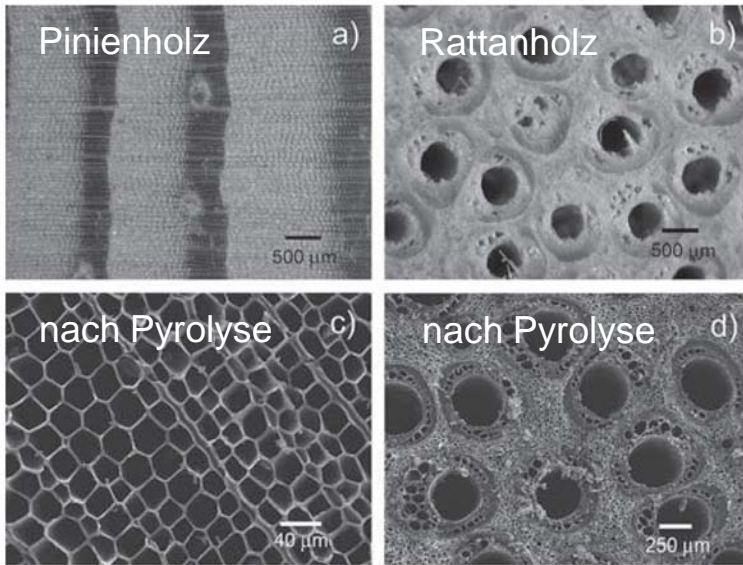
Advanced Bio-based Materials

Werkstoffe Fasermaterialien

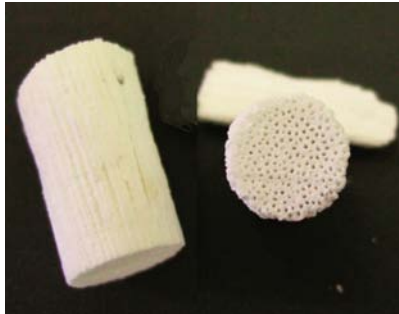
Kudanga et al (2008) Engin. Life Sci. 8 (3) 297–302
 Widsten und Kandelbauer (2008) Biotechnol. Adv. 26, 379–386
 Widsten et al (2009) Holzforschung 63 (5) 545–550
 Kudanga et al. (2010) Biores. Technol. 101 (8) 2793–2799
 Widsten et al (2010) Process Biochem. 45 (7) 1072–1081



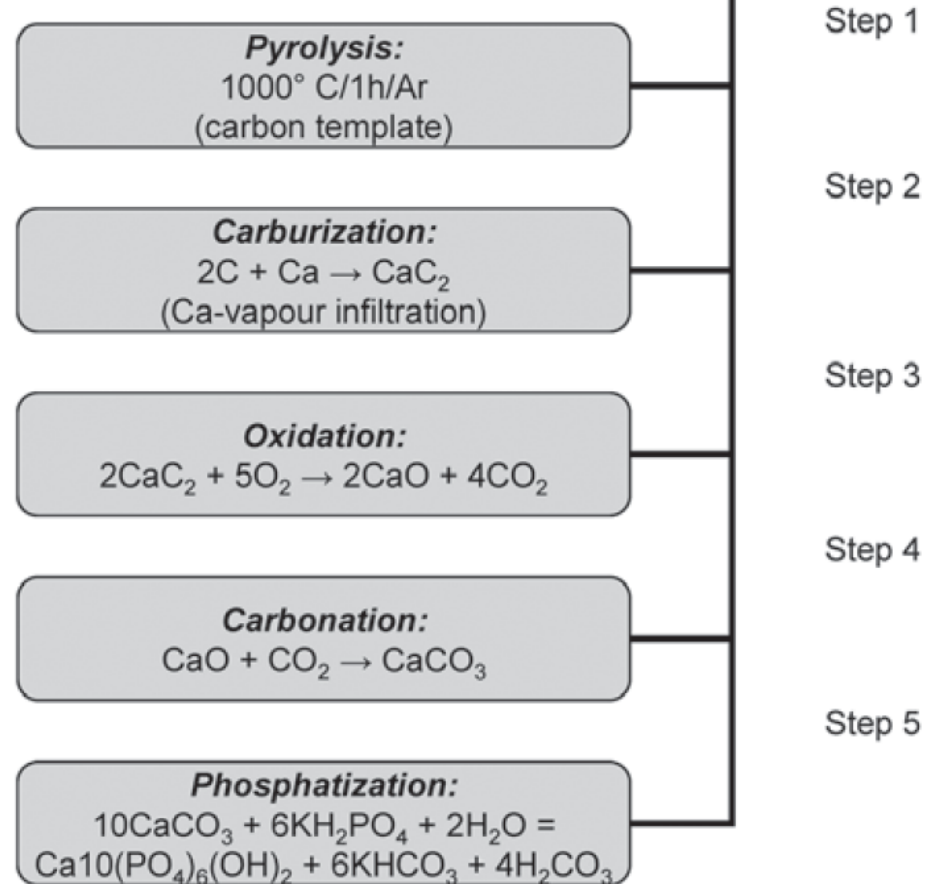
Biomimetisches Knochengerüst aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}[(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$) mit hochorganisierter mikro- und makroporöser Struktur



REM-Aufnahme von Holz in der natürlichen Form und nach Pyrolyse



Raw Materials:
Pine-wood and rattan (Manau)



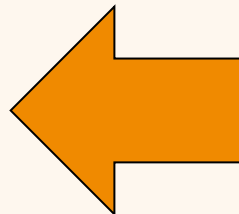
Inhalt

- Lehr- und Forschungszentrum PA&T
- Begriffsbestimmung, Biowerkstoffe – Bedeutung für die Medizintechnik

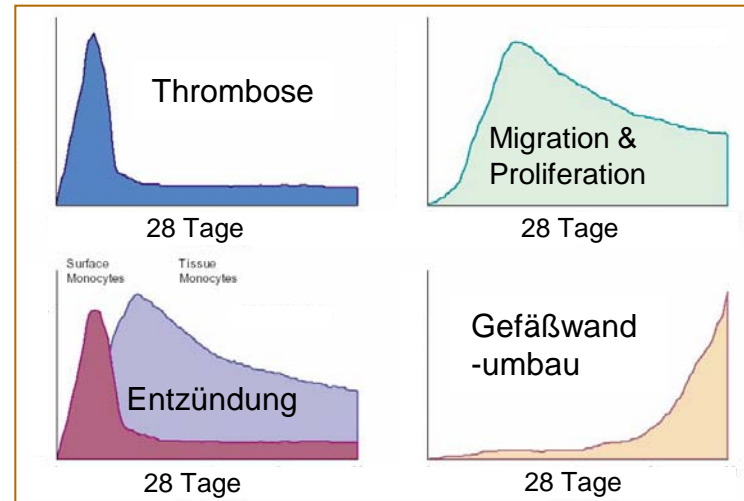
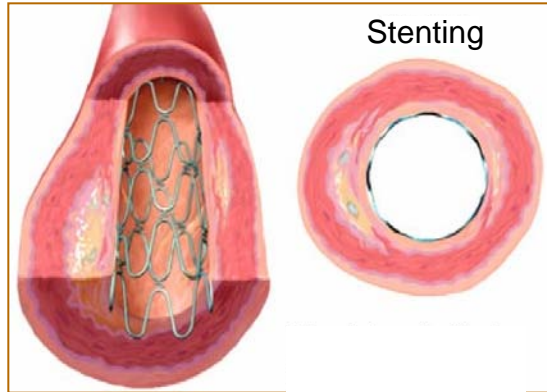
Beispiele

- Polyhydroxyalkanoate
- Seide
- Holz
- Polylactide

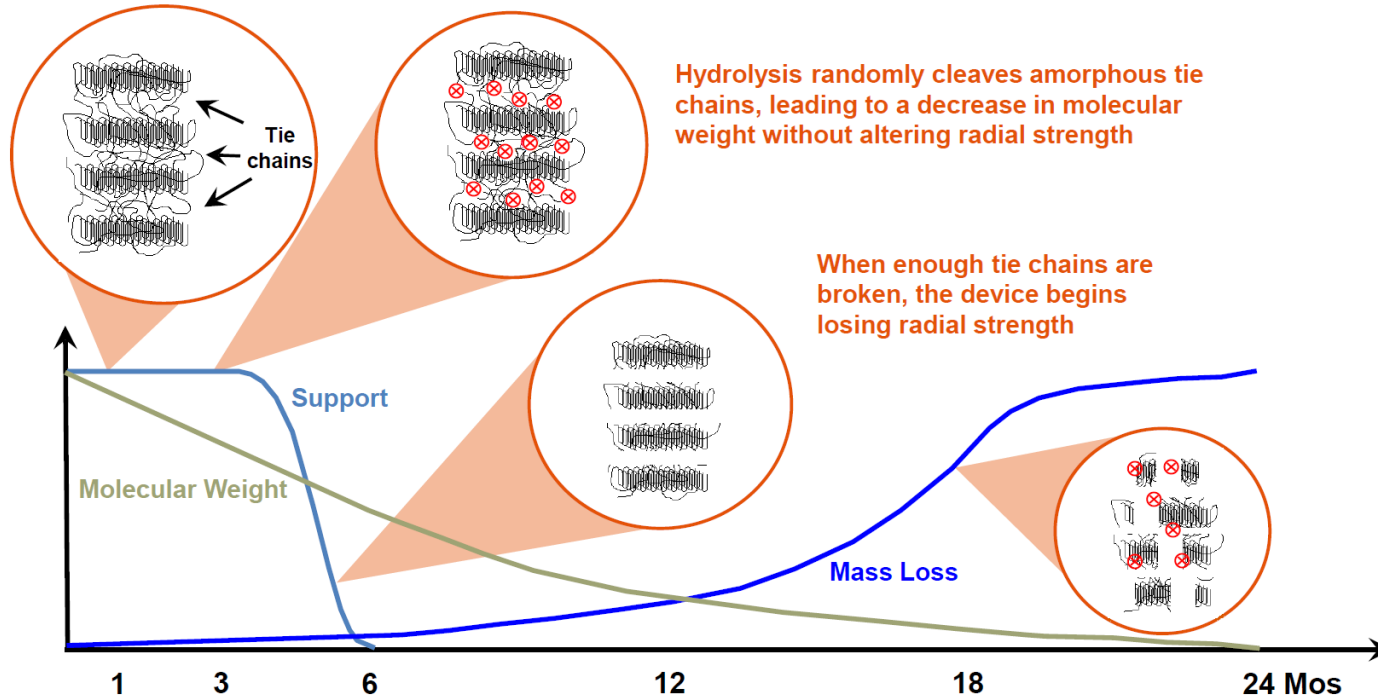
Fazit



Die Stadien der Gefäßheilung nach Stentimplantation



Edelman E., R., AM. J. Cardiol 1998;
81 (7A): 4E-6E;
Lewis A.L., Biomaterials 23 (2002)
1697-1706



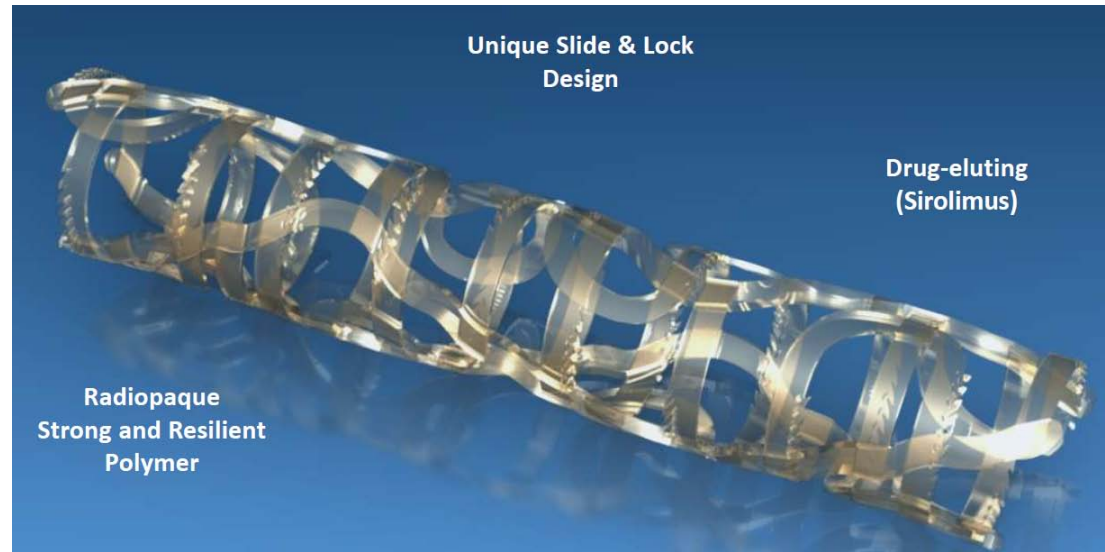
The Igaki-Tamai stent; 1. BVS Ende 90iger



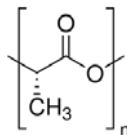
Nishio S et al. Circulation 2012;125:2343-2353

BVS: Eine Innovatives Produkt

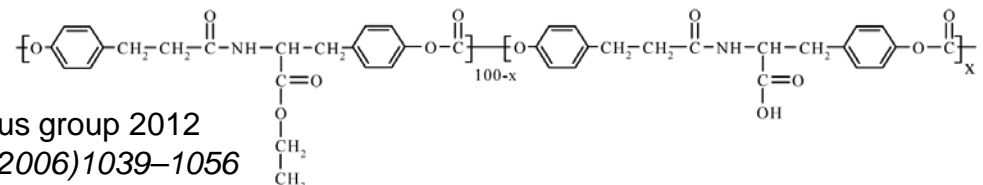
- Erster BVS fand wenig Beachtung
- Zunahme Materialkenntnis
- Zunahme Verarbeitungs-know-how



Abbott Absorb BVS
(PLLA mit PDLLA coating)



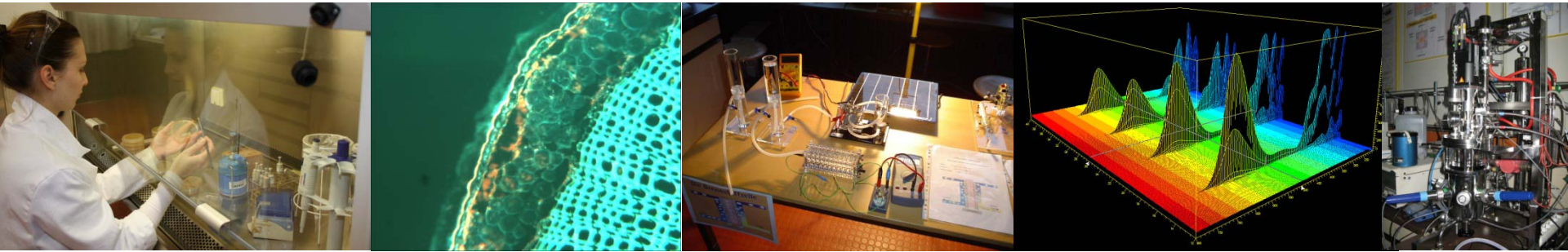
REVA Medical Inc. (Tyrosinbasiertes Polycarbonat)



Fazit

- Hauptanwendung von Biowerkstoffen liegt zur Zeit in resorbierbaren Systemen – typischerweise Nischenanwendungen
- Eigenschaftsprofil von Biowerkstoffen macht diese zu wertvollen Advanced Materials
- Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen Materialien ist jedoch eingeschränkt
- Material- und Verarbeitungs-Know-How ist für eine erfolgreiche Differenzierung von Mitbewerbern notwendig





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

