

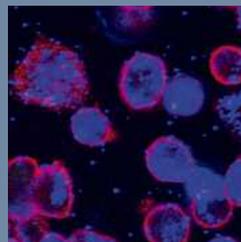
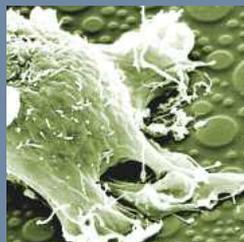
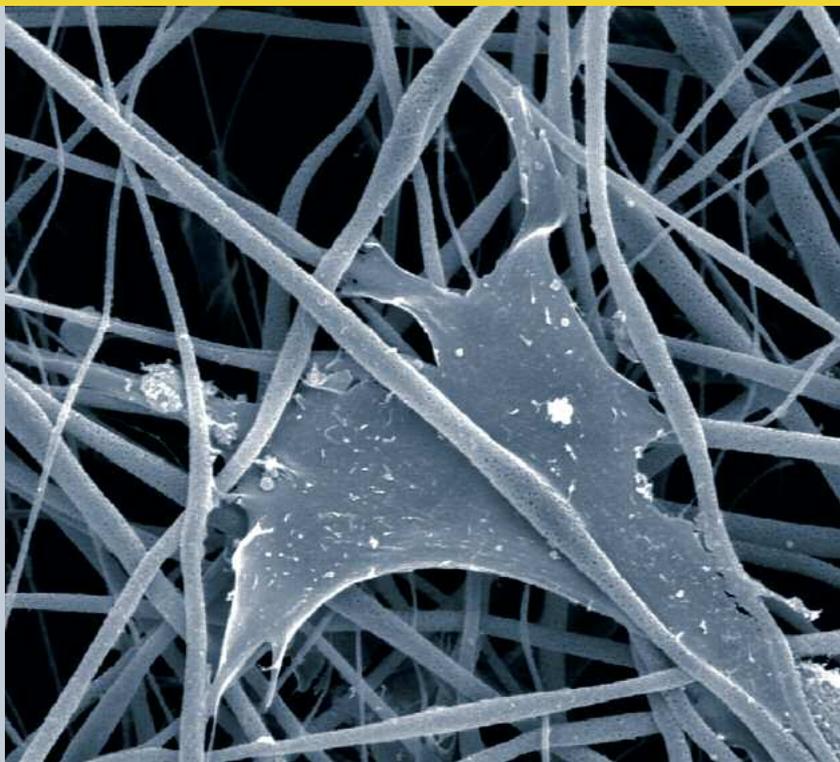
Hessisches Ministerium für Wirtschaft,
Verkehr und Landesentwicklung

www.hessen-nanotech.de
www.hessen-biotech.de



Nanomedizin

Innovationspotenziale in Hessen für
Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie



An **Hessen** führt kein Weg vorbei.

Hessen

Nanotech

Hessen

Biotech

Nanomedizin

Innovationspotenziale in Hessen
für Medizintechnik und
Pharmazeutische Industrie

Impressum

Nanomedizin - Innovationspotenziale in Hessen für Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie

Band 2 der Schriftenreihe der Aktionslinie
Hessen-Nanotech des Hessischen Ministeriums
für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung

Erstellt von:

Dr. Volker Wagner

Dr. Dr. Axel Zweck

Zukünftige Technologien Consulting (ZTC)

VDI Technologiezentrum GmbH

Peter-Müller-Straße 1, D-40468 Düsseldorf

Redaktion:

Sebastian Hummel, Jens Krüger

(Hessisches Ministerium für Wirtschaft,
Verkehr und Landesentwicklung)

Dr. Rainer Waldschmidt, Alexander Bracht,
Markus Lämmer

(Hessen Agentur, Hessen-Nanotech)

Dr. Detlef Terzenbach

(Hessen Agentur, Hessen-Biotech)

Dr. Thorsten Ralle

(ehemals TTN-Hessen, c/o IHK Offenbach)

Herausgeber:

HA Hessen Agentur GmbH

Abraham-Lincoln-Straße 38-42

D-65189 Wiesbaden

Telefon 0611 774-8614

Telefax 0611 774-8620

www.hessen-agentur.de

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr für
die Richtigkeit, die Genauigkeit und die Vollstän-
digkeit der Angaben sowie für die Beachtung
privater Rechte Dritter. Die in der Veröffentlichung
geäußerten Ansichten und Meinungen müssen
nicht mit der Meinung des Herausgebers überein-
stimmen.

© Hessisches Ministerium für Wirtschaft,

Verkehr und Landesentwicklung

Kaiser-Friedrich-Ring 75

D-65185 Wiesbaden

www.wirtschaft.hessen.de

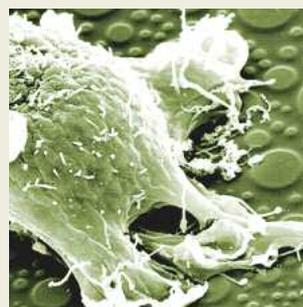
Vervielfältigung und Nachdruck -

auch auszugsweise - nur nach vorheriger
schriftlicher Genehmigung.

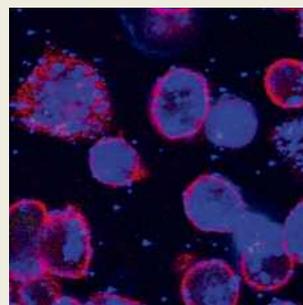
Gestaltung: WerbeAtelier Theißen, Lohfelden

Druck: Silber Druck, Niestetal

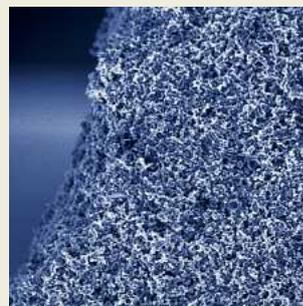
2., aktualisierte Auflage, Oktober 2008



(1)



(2)



(3)

Abbildungen oben siehe (1), (2), (3)

Abbildungen Umschlag:

Oben links: Zelle auf einer Matrix aus Polylactid-Nanofasern
(© AG Wendorff, Universität Marburg)

Unten von links nach rechts:

(1) Zelle auf einer nanostrukturierten Kunststoffoberfläche
(© M. Dalby, The Centre for Cell Engineering at Glasgow)

(2) Anreicherung eines blau markierten Arzneistoffs in Krebszellen
mit Hilfe eines zellspezifischen nanopartikulären Trägersystems
(© AG Langer, Universität Frankfurt)

(3) Nanoporöse Beschichtung eines Drug-Eluting-Stents
(© CINVENTION AG)

Inhalt

Vorwort: Nanomedizin – Nanotechnologie im Dienste der Gesundheit	2	5 Hessische Unternehmen mit Nanomedizin-Aktivitäten	22
Zusammenfassung	4	5.1 Fresenius Medical Care – Nanotechnologie für die Dialyse	22
1 Nanotechnologie – ein weltweiter Trend	6	5.2 IonGate Biosciences – Analytik von Transportproteinen	23
1.1 Was ist Nanotechnologie?	6	5.3 SusTech Darmstadt – Mit Nanit®active gegen schmerzempfindliche Zähne	24
1.2 Beispiele für Nanotechnologie-Produkte	6	5.4 CINVENTION AG – Drug-Eluting-Beschichtungen	24
1.3 Marktpotenzial der Nanotechnologie	7	5.5 Orthopädische Implantate der Biomet Deutschland GmbH	25
1.4 Forschungsförderung für die Nanotechnologie	8	5.6 Knochenersatzmaterialien und Dentalprothesen von Heraeus Kulzer	26
2 Innovationspotenziale der Nanotechnologie in der Medizin	9	5.7 Nanopartikel in Knochenzementen bei Heraeus Medical	27
2.1 Wissenschaftlicher Impuls	9	6 Forschungsprogramme, Netzwerke und Finanzierungsmöglichkeiten	28
2.2 Innovationsprozess in der Nanomedizin	10	7 Verbände aus der Pharma- und Medizintechnikindustrie zu Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin	33
2.3 Nanomedizin-Produkte auf dem Markt ...	11	8 Anhang	37
3 Hauptanwendungsfelder der Nanotechnologie in der Medizin	12	8.1 Glossar	37
3.1 Wirkstofftransport	12	8.2 Universitäre Nanomedizin-Forschung in Hessen	38
3.2 Wirkstoffe und neue Therapieverfahren...	12	8.3 Unternehmen mit Nanomedizin-Aktivitäten in Hessen	39
3.3 In-vivo-Diagnostik	13	8.4 Publikationen	40
3.4 In-vitro-Diagnostik	14	8.5 Internetlinks zur Nanotechnologie und Nanomedizin	40
3.5 Implantate und Biomaterialien	15		
3.6 Nanotechnologien für die Medizin – Übersicht	17		
4 Nanomedizin in Hessen	18		
4.1 Nanoskalige Wirkstofftransportsysteme ...	19		
4.2 Nanomaterialien für die Medizin	20		

Vorwort: Nanomedizin – Nanotechnologie im Dienste der Gesundheit



Dr. Alois Rhiel
Hessischer Minister
für Wirtschaft,
Verkehr und Landes-
entwicklung

Mit dem demographischen Wandel verändert sich auch die Häufigkeit bestimmter Krankheitsbilder. Oftmals mit Alterungsprozessen verbundene Erscheinungen wie Herzkreislauf-Erkrankungen oder degenerative Erkrankungen treten häufiger auf. Der medizinische Sektor gewinnt daher gesellschaftlich und wirtschaftlich zunehmend an Bedeutung. Die Notwendigkeit neue Medikamente und medizintechnische Produkte zu entwickeln, um diese Krankheiten zu bekämpfen wächst stetig.

Eine der großen Zukunftstechnologien dieses Jahrhunderts ist die Nanotechnologie. Sie erlaubt im Zusammenspiel mit der Biotechnologie die gezielte Herstellung und kontrollierte Handhabung von Materialien auf der Größenskala der Grundbausteine des Lebens, also der Nukleinsäuren und der Proteine in den Zellen des menschlichen Körpers. Aus dem Zusammenspiel der Nanotechnologie mit dem wachsenden Wissen um die Funktion dieser Moleküle entsteht eine neue Disziplin, die Nanomedizin.

Eine Vorhut von Wissenschaftlern forscht bereits seit mehr als drei Jahrzehnten auf diesem Forschungsgebiet. Aufgrund der großen technischen und wissenschaftlichen Herausforderungen, Materialien auf der Nanoskala zu beeinflussen und ihre Wechselwirkung mit biologischen Systemen zu kontrollieren, ist die Nanomedizin lange Zeit auch

eine Domäne der Wissenschaft geblieben. Auch wurde ihre Bedeutung für die Medizin noch vor wenigen Jahren von vielen Wissenschaftlern und Medizinern angezweifelt. Seit der Jahrtausendwende, seitdem jedes Jahr viele Milliarden an öffentlichen und privaten Forschungsgeldern für die Nanotechnologie ausgegeben werden, hat sich das Blatt jedoch gewendet. Die Anzahl der Publikationen und Patentanmeldungen ist seitdem rasant gestiegen und es kommen zunehmend medizinische Produkte auf den Markt, deren Wirkung und Funktion erst durch Nanotechnologie möglich wird. Dazu zählen nanoskalige Wirkstofftransporter, Nanokomposite als Zahnersatzmaterialien oder mit Nanopartikeln beschichtete Implantate.

Derzeit beträgt der Anteil der durch Nanotechnologie beeinflussten Produkte erst einige Prozent am Medizintechnik- und Pharmamarkt. Doch die jährlichen Zuwachsraten liegen im zweistelligen Prozentbereich und es zeichnet sich ab, dass bis zum Jahr 2020 bereits mehr als zehn Prozent aller pharmazeutischen und medizintechnischen Produkte nanotechnologische Komponenten enthalten werden.

Jetzt geht es für die pharmazeutische Industrie und die Medizintechnik darum, das Potenzial der Nanotechnologie für ihre Produkte auszuloten und in Produktinnovationen umzusetzen.

Mit Techniken zur Früherkennung von Krankheiten und in manchen Fällen sogar von entsprechenden Veranlagungen hat die Nanomedizin das Potenzial, die Tür zur präventiven Medizin zu öffnen. Dies würde es zukünftig ermöglichen, den Ausbruch von Krankheiten zu verzögern oder sogar ganz zu verhindern.

Nicht zuletzt durch die Komplexität der Nanomedizin, die sich durch Konvergenz von physikalischen, chemischen, biologischen und medizinischen Wissen auszeichnet, sind ihre Potenziale leider noch nicht überall ausreichend bekannt. Diese Broschüre hat sich daher zum Ziel gesetzt, Möglichkeiten der Nanomedizin aufzuzeigen und anhand von Beispielen aus der heimischen Pharma- und Medizintechnikbranche ihr Potenzial für Produktinnovationen darzustellen.

In diesem Sinne soll die Broschüre „NanoMedizin“ im Dienste der Gesundheit einen Anstoß zu effektivem Technologietransfer und für erfolgreiche Innovationsprozesse in Hessen geben.



Dr. Alois Rhiel
Hessischer Minister für Wirtschaft,
Verkehr und Landesentwicklung



© Fresenius Medical Care AG



© B. Braun Melsungen AG



© sanofi-aventis

Zusammenfassung

Weltweit findet Nanotechnologie zunehmend Beachtung und gilt als eine der großen Zukunftstechnologien dieses Jahrhunderts. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass allein aufgrund nanoskaliger Größenabmessungen neue Eigenschaften von Materialien entstehen. Dabei stellt die Nanotechnologie weniger eine Basistechnologie im klassischen Sinne mit eindeutig abgrenzbarer Definition dar, sondern beschreibt vielmehr eine neue interdisziplinäre Herangehensweise zur Lösung von Problemen in der Medizin, Elektronik, Optik oder den Materialwissenschaften. Mit nanoskaligen Rußpartikeln, die in Autoreifen eingesetzt werden, oder Produkten der Nanoelektronik, wie Computerchips und Festplatten, werden heute bereits Milliarden-Umsätze generiert. Nanotechnologie wird heute meistens in Form von Nanopartikeln, nanostrukturierten Oberflächen oder molekularen Nanostrukturen eingesetzt, um Produkteigenschaften zu verbessern und Produkte so konkurrenzfähiger zu machen. Da es also kaum „reine“ Nanotechnologie-Produkte gibt, lässt sich der durch Nanotechnologie ausgelöste volkswirtschaftliche Effekt am besten bestimmen, indem der Wert jener Produkte betrachtet wird, die Nanotechnologie-Komponenten enthalten. Damit wird dem Hebeleffekt der Nanotechnologie Rechnung getragen, mit wenig primärem Materialeinsatz große Wertzuwächse im Endprodukt zu erreichen. Nach aktuellen Schätzungen beträgt das Marktvolumen der durch Nanotechnologie beeinflussten Produkte derzeit etwa 100 Milliarden US \$ weltweit und soll bis 2015 auf 1.000 bis 2.000 Milliarden US \$ ansteigen. Der Wettlauf um die Eroberung des Nanokosmos ist bereits in vollem Gange und wird derzeit weltweit mit etwa 7 Milliarden US \$ staatlicher Gelder gefördert.

Die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin ist eng verknüpft mit den revolutionären Fortschritten in der Genomik und Proteomik. Diese Wissenschaftsfelder geben den Wissenschaftlern und Medizinern immer mehr Einblick in die molekularen Ursachen von Krankheiten und schaffen so neue Ansätze für die Heilung von Krankheiten auf Ebene der Proteine und Gene. Nanomedizin entsteht also dort, wo das molekulare Verständnis der Zellfunktionen und die Fähigkeit Materialien auf der Nanoskala kontrolliert herzustellen, gezielt miteinander kombiniert und für die Entwicklung neuer Therapien oder medizintechnischer Produkte genutzt werden.

Für die Nanotechnologie ergeben sich viele Anwendungsfelder in der Medizin. Nanopartikel werden eingesetzt, um Wirkstoffe gezielt im kranken Gewebe anzureichern und so Nebenwirkungen zu verringern, oder um biologische Barrieren wie die Blut-Hirnschranke oder die Luft-Blutschranke zu überwinden. Darüber hinaus können Wirkstoffe als Nanopartikel formuliert werden, um ihre Löslichkeit und damit ihre Bioverfügbarkeit zu steuern. Auf Basis von Nanopartikeln werden aber auch völlig neue Therapieformen entwickelt. Ein Beispiel hierfür ist die Magnetflüssigkeits-Thermotherapie, in der Nanopartikel in Tumorgewebe eingebracht und mit einem externen Magnetfeld erhitzt werden, um so die Tumorzellen zu zerstören. Auch in der Medizintechnik gibt es eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten. Dazu zählen Nanomembranen für die Dialyse, Nanokomposite als Zahnersatzmaterialien oder nanokristalline Beschichtungen für Implantate. Darüber hinaus wird Nanotechnologie mittlerweile auch zur Herstellung resorbierbarer Implantatmaterialien eingesetzt. In der In-vitro-Diagnostik kommt Nanotechnologie in den verschiedensten Formen zum Einsatz: z. B. als Nanopartikel-Marker mit im Vergleich zu organischen Farbstoffen verbesserten optischen Eigenschaften oder als neue Nanotechnologie-basierte Messkonzepte.

Viele dieser Methoden sind der molekularen Diagnostik zuzuordnen, d. h. dem Nachweis von krankheitsspezifischen Genen oder Proteinen. Da diese Marker häufig schon auftreten, lange bevor sich die Symptome der Krankheiten zeigen, setzen viele Experten große Hoffnung in die Molekulare Diagnostik. Ihr wird das Potenzial zugesprochen, einen Paradigmenwechsel von der symptomatischen Behandlung zur Früherkennung und Prävention von Krankheiten herbeiführen zu können. Darüber hinaus wird die Molekulare Diagnostik eingesetzt, um die Medikation spezifisch auf den Stoffwechsel und die genetische Disposition eines Patienten abzustimmen. Wie erste Anwendungen zeigen, kann der therapeutische Erfolg mit diesem Ansatz deutlich gesteigert werden. Die Molekulare Diagnostik spielt auch bei den bildgebenden Verfahren mittlerweile eine wichtige Rolle und auch hier wird Nanotechnologie eingesetzt, z. B. um Kontrastmittel spezifisch zum kranken Gewebe zu transportieren.

Eine aktuelle Analyse des Industriesektors weltweit zeigt, dass 54 % der Unternehmen mit Nanomedizin-Aktivitäten an der Entwicklung von Wirkstofftransportsystemen arbeiten. Hier werden schon heute mit Produkten der Nanotechnologie - wenn man die Polymertherapeutika hinzuzählt - Umsätze von etwa fünf Milliarden US \$ generiert. 19% der Unternehmen, die in Nanomedizin investieren, stellen orthopädische Produkte her und weitere 24 % sind dem Branchensektor Diagnostik zuzuordnen. In praktisch allen Branchensektoren der Medizintechnik sind bereits Nanotechnologie-basierte Produkte auf den Markt eingeführt worden. Beispiele sind nanokristalline Knochenersatzmaterialien, Wundverbände mit antimikrobiellen Silber-Nanopartikeln oder Schwangerschafts-Schnelltests mit kolloidalem Gold. Der Markt an medizinischen Produkten, die Nanotechnologie-Komponenten enthalten, wird für das Jahr 2004 auf etwa sechs Milliarden US \$ geschätzt. Derzeit befinden sich schon mehr als 150 pharmazeutische und medizintechnische Produkte, die auf Nanotechnologie basieren, in der fortgeschrittenen Entwicklungsphase. Aufgrund der zunehmend dynamischen Entwicklung der Nanomedizin und der starken Produktpipeline wird der Gesamtmarkt für Nanomedizin-Produkte für das Jahr 2012 auf etwa 20 Milliarden US \$ geschätzt.

Hessen ist in der Nanomedizin gut positioniert: Etwa 40 Unternehmen und universitäre Arbeitsgruppen befassen sich mit konkreten Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin. Dabei zeichnet sich eine besondere Stärke im Bereich Wirkstofftransport mit den Universitätsstandorten Frankfurt, Marburg und Gießen sowie den Unternehmen Merck, Sanofi-Aventis und Merz Pharmaceuticals ab. Auch der Bereich Implantattechnik und Biomaterialien ist insbesondere mit dem Forschungsstandort Marburg und Unternehmen wie Heraeus, Kulzer, Fresenius Medical Care, B. Braun sowie den Start-ups SusTech und Blue Membranes stark vertreten. In diesen beiden Feldern der Nanomedizin ergibt sich für Hessen ein besonders großes Synergiepotenzial.



© sanofi-aventis

1 Nanotechnologie – ein weltweiter Trend

Nanocubes

Sie enthalten nanometergroße Hohlräume, in denen hocheffizient Wasserstoff, z. B. zum Betrieb von Miniatur-Brennstoffzellen, gespeichert werden kann.



© BASF AG

1.1 Was ist Nanotechnologie?

Norio Taniguchi, ein Ingenieur an der Universität Tokio, war 1974 der Erste, der den Begriff „Nanotechnologie“ in einem Fachaufsatz verwendete. In dieser Publikation wurde die Bearbeitung von Werkstoffen auf der atomaren Skala beschrieben. Jedoch sollte es noch fast zwei Jahrzehnte dauern, ehe der Begriff wiederentdeckt wurde. Nach einer heute häufig verwendeten Definition beschreibt Nanotechnologie die Herstellung von Materialien und Systemen mit einer Dimension oder Fertigungstoleranz unter 100 Nanometern. Entscheidend dabei ist, dass allein aus der Nanoskaligkeit der Systemkomponenten neue Eigenschaften resultieren¹. Die Größeneinschränkung von 100 Nanometern wird jedoch häufig nicht als starre Grenze sondern vielmehr als grobe Richtlinie gesehen, um der ganzen Breite der Anwendungsoptionen gerecht zu werden. So wird beispielsweise auch beim Übergang von der Mikroelektronik auf nanoskalige Strukturgrößen von Nanotechnologie gesprochen, auch wenn sie noch Abmessungen von einigen 100 Nanometern aufweisen. Und auch in der Medizin wird generell von nanoskaligen Materialien gesprochen, wenn die Strukturgrößen kleiner als ein Mikrometer sind, da bereits auf der Größenskala von einigen hundert Nanometern die Verteilung von Wirkstoffen im Körper oder die Wechselwirkungen zwischen Implantat und Gewebe kontrolliert werden kann. Da mit Hilfe von Nanotechnologie die Eigenschaften von Materialien gezielt verändert werden können, ist sie prinzipiell in allen Bereichen von Bedeutung, wo hochwertige oder funktionale Materialien Verwendung finden: von der Elektronik über den Automobilbau bis hin zur Medizin. Unter dem Gesichtspunkt des Marktvolumens hat die Nanotechnologie derzeit die stärkste Bedeutung in der Elektronik und der Chemie. Hier werden mit Nanotechnologie bereits heute Umsätze in Milliardenhöhe generiert.

¹ Rahmenkonzept zur Nanotechnologie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung: Bachmann, G. und Rieke, V., Nanotechnologie erobert Märkte – Deutsche Zukunftsoffensive für Nanotechnologie, Hrsg. Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin, 2004.

1.2 Beispiele für Nanotechnologie-Produkte

Carbon Black ist mit einer Jahresproduktion von etwa acht Millionen Tonnen derzeit wohl das Nanomaterial mit der größten Verbreitung. Optisch lassen sich Carbon Black und Ruß nicht voneinander unterscheiden. Während Ruß jedoch ein nicht definiertes Gemisch an Kohlenstoffpartikeln ist, handelt es sich bei Carbon Black um maßgeschneiderte Kohlenstoff-Nanopartikel mit klar definierten Eigenschaften, die exakt auf die jeweiligen Anwendungsbereiche eingestellt werden können. Verwendet wird Carbon Black für die Herstellung von Reifen, Druckfarben und antistatischen Kunststoffen. Dabei werden etwa 85 % der Produktion in der Reifenindustrie eingesetzt. Degussa in Hanau, einer der führenden Hersteller von Carbon Black, arbeitet derzeit intensiv daran, durch Oberflächenmodifizierungen der Kohlenstoff-Nanopartikel neue Anwendungsfelder zu erschließen.

Auch bei der Entwicklung neuer Materialien für elektronische Anwendungen ist Nanotechnologie von großer Bedeutung. So haben Forschungsarbeiten im Bereich der Nanomagnetoelektronik am Forschungszentrum Jülich und an der Universität Paris zur Entdeckung des GMR-Effektes (Giant Magneto Resistance) geführt. Durch die Anordnung von Nanometer dicken magnetischen Schichten konnte eine extrem große Änderung des elektrischen Widerstandes der Materialien durch Anlegen eines Magnetfeldes erreicht werden. Nur zehn Jahre nach ihrer Entdeckung in Europa konnten sich GMR-Materialien für den Einsatz in Leseköpfen von Computer-Festplatten durchsetzen und sind damit zu einem wichtigen Bestandteil eines jeden PCs und Laptops geworden.

Auch bei der Herstellung von Computerchips kommt Nanotechnologie zum Einsatz, da die lateralen Strukturen der elektronischen Schaltkreise mittlerweile weniger als 100 Nanometer betragen. Die Bedeutung der Nanotechnologie wird zukünftig in der Elektronik noch steigen, da bereits in wenigen Jahren 45 nm Strukturen eingesetzt werden sollen, die mehr als eine Milliarde Transistoren pro Chip ermöglichen.

Mit Hilfe öffentlicher Förderung ist Deutschland zu einem Forschungsstandort mit vielversprechenden Ergebnissen bei der Nanoelektronik geworden und verfügt über das erste Maskenzentrum Europas, in dem die Vorlaufforschung für die Chipproduktion der nächsten Generation gebündelt wird.

Nanotechnologie ist bislang hauptsächlich dazu eingesetzt worden, bestehenden Produkten verbesserte Eigenschaften zu verleihen und sie somit konkurrenzfähiger zu machen. Ihr wird jedoch auch großes Potenzial zugesprochen, völlig neuen Technologiekonzepten zum Durchbruch zu verhelfen, was ihr den Ruf einer Enabling- und Zukunftstechnologie eingebracht hat. Experten erwarten, dass Nanomaterialien zum Beispiel entscheidend dazu beitragen werden, die noch bestehenden Probleme der Wasserstofftechnologie zu überwinden. So gibt es bislang noch keine geeigneten Speichermaterialien für Wasserstoff. Hier wird von der chemischen Industrie derzeit auf Nanomaterialien gesetzt. Ein anderer Bereich in dem Nanotechnologie ihr technologisches Potenzial unter Beweis stellt, sind organische Leuchtdioden (OLEDs). Sie werden nanotechnologisch hergestellt und sollen zukünftig verstärkt in Displays und Flachbildschirmen zum Einsatz kommen. Die Merck OLED Materials GmbH in Frankfurt gehört mit zu den führenden Unternehmen bei der Entwicklung und Herstellung von OLED-Materialien mit hoher Reinheit. Werden herkömmliche Fernseher mit Röhrentechnik durch Geräte mit OLED-Bildschirmen ersetzt, so ergibt sich ein Energieeinsparpotenzial von bis zu 90%. Hier zeigt sich eine weitere Facette der Nanotechnologie: Nanotechnologie kann wirtschaftliches Wachstum mit einem deutlich geringeren Einsatz an Material und Energie verbinden. Nanotechnologie ist daher auch im Sinne der Nachhaltigkeit eine echte Zukunftstechnologie².

1.3 Marktpotenzial der Nanotechnologie

Da Nanotechnologie über physikalische, chemische und biologische Effekte definiert ist, die auf der Nanoskala auftreten, sind fast alle technischen Bereiche und Industriebranchen davon betroffen. Oftmals werden durch den Zusatz von Nanomaterialien Produkte entscheidend verbessert und Unternehmen gelingt es so, die Konkurrenzfähigkeit ihrer Produkte zu erhöhen. So werden z. B. mit Silber-Nanopartikeln im Wert von einigen Hunderttausend US\$ antimikrobielle Wundverbände im Wert von mehr als 25 Millionen US\$ hergestellt. Hierin zeigt sich die ökonomische Hebelwirkung der Nanotechnologie, aber auch ihre ressourcenschonende Wirkung. Man wird ihr daher kaum gerecht, wenn man versucht, ihre Bedeutung an dem Wert der primären Nanotechnologie-Produkte zu messen. Eine geeignetere Kenngröße für den durch Nanotechnologie ausgelösten ökonomischen Effekt ist vielmehr der Gesamtwert aller Endprodukte, die durch Nanotechnologie beeinflusst sind.

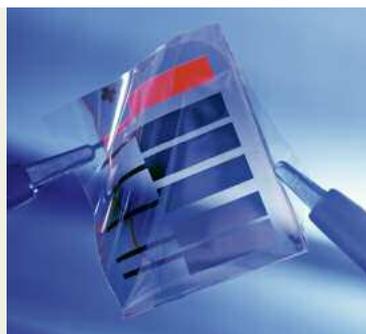
Seit den achtziger Jahren werden nanotechnologische Produkte zunehmend auf dem Markt eingeführt. Bekannte Beispiele sind Leseköpfe für Festplatten in PCs, Carbon Black in Autoreifen, Liposomen in Anti-aging-Cremes und Titandioxid als UV-Filter in Sonnenschutzcremes. Addiert man die Umsätze in den einzelnen Marktsegmenten, so betrug nach einer Studie von Lux Research das Marktvolumen von Nanotechnologie-Produkten 2006 mehr als 50 Milliarden US\$³. Eine Reihe von Marktforschungsunternehmen, Forschungsinstitutionen und Banken haben mittlerweile Studien erarbeitet, um das Marktpotenzial der Nanotechnologie abzuschätzen. Trotz der großen Schwierigkeiten bei dem Versuch, das ökonomische Potenzial einer Querschnittstechnologie zu bewerten, zeigen die verschiedenen Marktstudien eine erstaunlich gute Übereinstimmung in der Langzeitprognose. Für 2015 wird von den verschiedenen Studien im Mittel ein weltweites Marktvolumen für Nanotechnologie-Produkte von 1.500 Milliarden US\$ vorhergesagt.

² Eine Darstellung der Anwendungspotenziale der Nanotechnologie in der Umwelttechnik findet sich im Band 1 der Schriftenreihe Hessen-Nanotech: „Einsatz von Nanotechnologie in der hessischen Umwelttechnologie - Innovationspotenziale für Unternehmen“, die vom Hessischen Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung herausgegeben wird.

³ Lux Research, The Nanotech Report, 5. Ausgabe, 2007.



© Continental



© Fraunhofer IAP, A. Okulla



Adpic Bildagentur

Beispiele für den Einsatz von Nanotechnologie

Links: Autoreifen mit Carbon Black als Füllstoff.

Mitte: OLEDs für die Herstellung flexibler Displays.

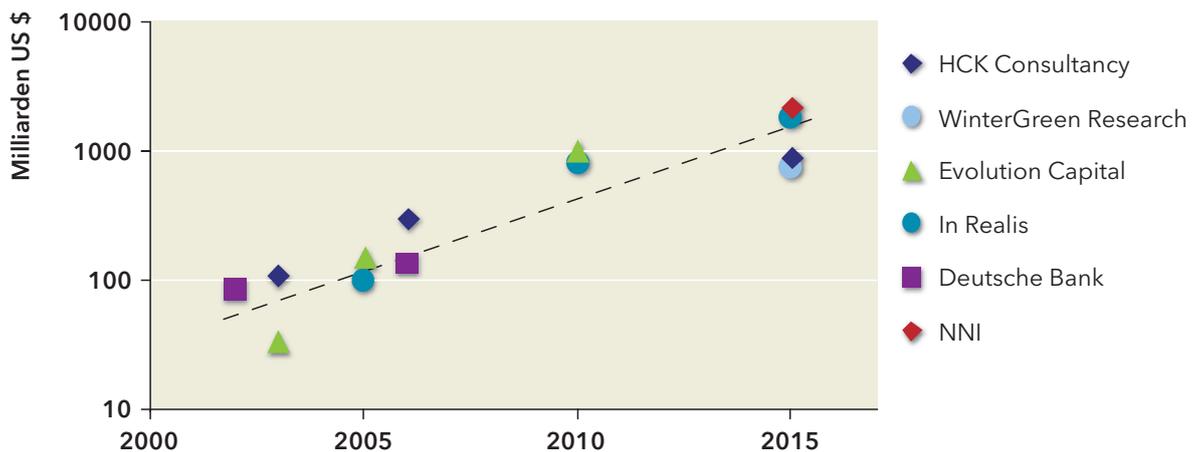
Rechts: Festplatten-Leseköpfe, in denen GMR-Materialien zum Einsatz kommen.

1.4 Forschungsförderung für die Nanotechnologie

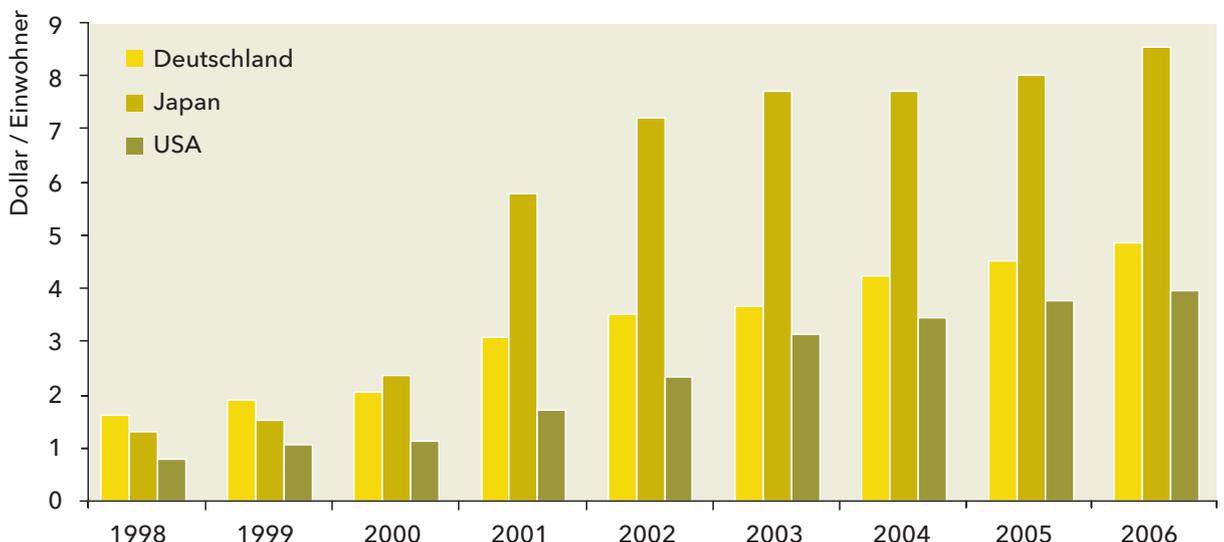
Durch die Förderung der Nanotechnologie-Forschung mit öffentlichen Mitteln versuchen derzeit die großen Industrieländer, aber auch die aufsteigenden Wirtschaftsnationen aus Asien, sich Anteile an zukünftigen Märkten zu sichern. Die USA und Japan sind heute die Länder mit den größten Nanotechnologie-Forschungsprogrammen mit Förder volumen von jeweils etwa einer Milliarde US \$. Weltweit ist die Fördersumme von 420 Millionen US \$ 1997 auf etwa 7 Milliarden US \$ im Jahr 2007 gestiegen. Dies erklärt den enormen Aufschwung, den Nanotechnologieforschung in den letzten Jahren genommen hat. Besonders die Forschungsförderung in den USA sieht Nanotechnologie klar als Innovationsmotor, um Produkte amerikanischer Unternehmen konkurrenzfähig zu halten, wirtschaftliches Wachstum zu fördern und Arbeitsplätze zu

schaffen. Diese Politik hat Erfolg gezeigt: Mittlerweile sind die privaten Investitionen in den USA in Nanotechnologie F&E-Projekte höher als die Fördermittel der öffentlichen Hand. Dies ist ein deutliches Zeichen für den zunehmenden Reifegrad der Technologie und zeigt auch, dass die Unternehmen der Nanotechnologie ein hohes wirtschaftliches Potenzial beimessen. Die Investitionen der deutschen Industrie in Nanotechnologie sind bislang noch deutlich zurückhaltender. Dies wurde bei der deutschen Nanotechnologie-Förderpolitik des Bundesforschungsministeriums berücksichtigt: Zukünftig sollen solche Technologiebereiche verstärkt gefördert werden, die eine besondere volkswirtschaftliche Hebelwirkung entfalten und damit ermöglichen, zukunftssichere Arbeitsplätze zu schaffen. Zu den Fokusbereichen gehört auch die Nanomedizin, die mit der Leitinnovation NanoforLife seit 2005 gefördert wird.

Einschätzung des Marktpotenzials der Nanotechnologie von verschiedenen Banken, Marktforschungsunternehmen und Forschungsinstitutionen.
Quelle: NMTC, VDI Technologiezentrum GmbH



In Nanotechnologie investierte Forschungsförderung pro Einwohner in den drei führenden Nanotechnologie-Forschungsnationen: USA, Japan und Deutschland.
Quelle: VDI Technologiezentrum GmbH

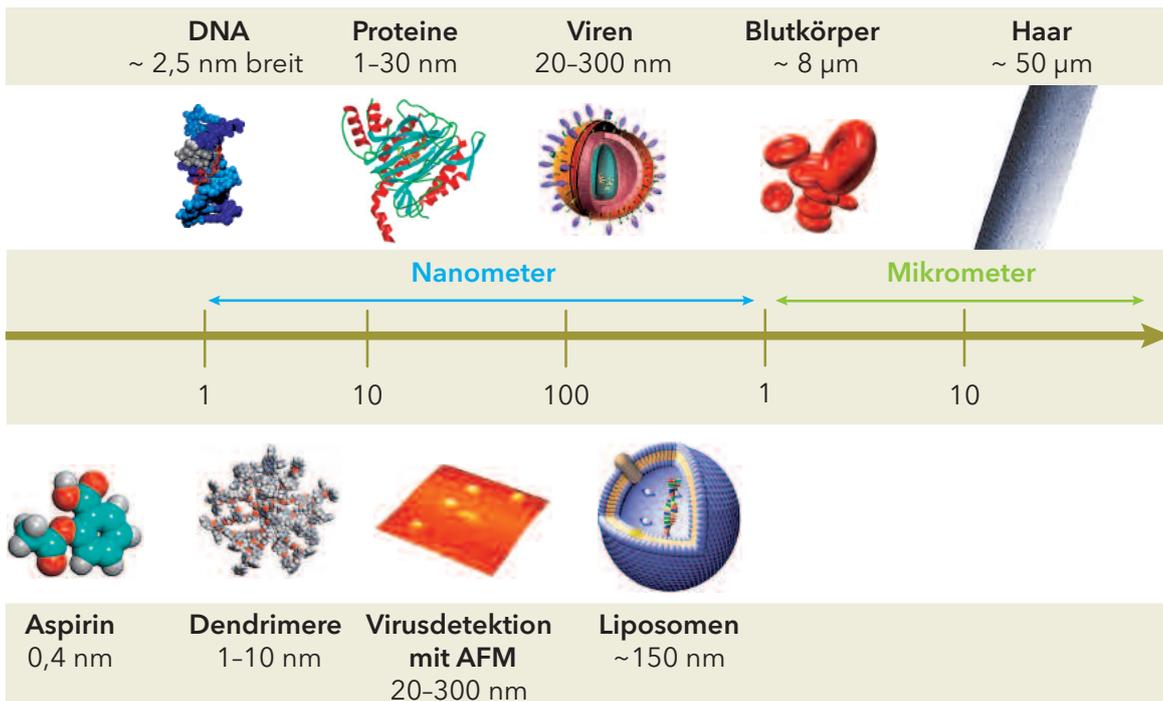


2 Innovationspotenziale der Nanotechnologie in der Medizin

2.1 Wissenschaftlicher Impuls

Die Nanomedizin ist als Querschnittstechnologie noch zu jung, als dass sich bereits eine einheitliche Definition durchgesetzt hätte. Aber es gibt eine einfache und weitverbreitete Definition, wonach Nanomedizin den Einsatz der Nanotechnologie für die Diagnose, das Monitoring und die Behandlung von Krankheiten beschreibt. Die Entstehung der Nanomedizin ist eng mit den revolutionären Fortschritten in der Genomik und Proteomik verknüpft, die den Wissenschaftlern und Medizinern verstärkt Einblick in die molekularen Ursachen von Krankheiten geben. Mit dem Wissen um die Funktionen der Gene und Proteine innerhalb der Zellen wird es nun zunehmend möglich, Krankheiten auf der molekularen Ebene aufzuklären. Damit ergeben sich neue Ansätze für die Diagnose und Therapie. Sie beruhen zum einen auf der Detektion von Proteinen oder Nucleinsäuren und zum anderen auf der Behandlung von Krankheiten durch die gezielte Einflussnahme auf molekulare Prozesse. Dazu gehören die Gentherapie oder die Behandlung mit Proteintherapeutika genauso wie die Verwendung von Antikörpern, um Medikamente gezielt zum kranken Gewebe zu lotsen. Nanotechnologie spielt hierbei eine bedeutende Rolle, da ihre Werkzeuge erlauben, Proteine und DNA nachzuweisen und die Wechselwirkung zwischen den Molekülen sichtbar zu machen. Rasterkraftmikroskope oder die optische Einzelmolekülspektroskopie sind Beispiele für nanotechnologische Instrumente, die hier eingesetzt werden.

Darüber hinaus ist Nanotechnologie für medizinische Anwendungen bedeutend, da sie die Werkzeuge und das Know-how liefert, um Materialien auf der Nanoskala maßzuschneidern, also auf der Größenskala, auf der auch die fundamentalen molekularen Prozesse im Körper ablaufen. So können Partikel hergestellt werden, die die unterschiedlich großen Zellzwischenräume von gesundem und krankem Gewebe ausnutzen, um Wirkstoffe in Tumoren anzureichern. Oder es können Transportsysteme entwickelt werden, die gezielt an Proteinstrukturen im kranken Gewebe anhaften, um so Kontrastmittel und Medikamente aktiv im kranken Gewebe anzureichern. Auch bei der Entwicklung nanoskaliger Biomaterialien für medizinische Implantate geht es darum, über nanoskalige Strukturen definiert mit Biomolekülen und der Zelloberfläche zu wechselwirken und so z. B. das Einwachsverhalten von Implantaten zu verbessern.



Größenskalen: Biologische Systeme mit nanoskaligen Dimensionen (oben). Nanotechnologische Systeme, wie sie in der Nanomedizin für den Transport von Wirkstoffen oder den Nachweis von Viren eingesetzt werden (unten). Als „Maßstab“ für die Größenskala: Ein menschliches Haar mit einem Durchmesser von 50 µm und ein Aspirin Molekül mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 Nanometer (Bildnachweis s. Anhang).

Nanomedizin entsteht also dort, wo die Erkenntnisse aus der Genomik und Proteomik auf die neu erschlossenen Möglichkeiten stoßen, Materialeigenschaften auf der Nanoskala einstellen zu können. Dabei adressiert Nanotechnologie viele wichtige Problemstellungen in der Medizin, die bis heute nicht befriedigend gelöst werden konnten. Dazu zählen der gezielte Transport von Wirkstoffen zum kranken Gewebe, die Frühdiagnose von Krankheiten und die unzureichende Lebensdauer von Implantaten, die zu hohen Revisionsraten führen. Generell lassen sich fünf Hauptanwendungsfelder der Nanotechnologie in der Medizin ausmachen: Der Wirkstofftransport, Neue Therapien und Wirkstoffe, In-vivo-Diagnostik, In-vitro-Diagnostik und medizinische Implantate⁴.

⁴ Wagner, V., Wechsler, D., Nanobiotechnologie II: Anwendungen in der Medizin und Pharmazie, VDI Technologiezentrum GmbH, Düsseldorf, 2004.

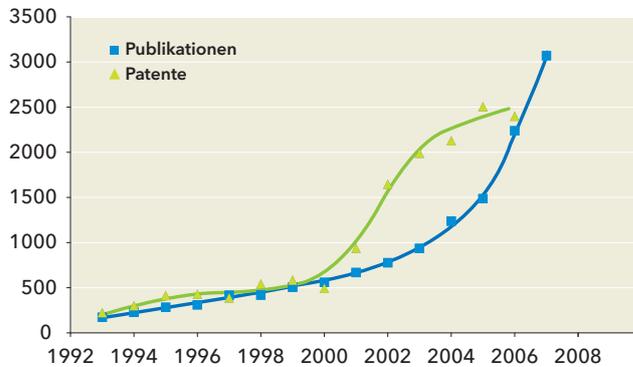
Welche Bedeutung die Nanomedizin mittlerweile in der Wissenschaft erreicht hat, zeigt sich an der rasanten Zunahme der Publikationen zur Nanomedizin. Innerhalb des letzten Jahrzehnts hat sich die Anzahl der Publikationen auf diesem Gebiet vervierfacht. Allein im Jahr 2007 sind mehr als 3000 wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht worden. Auch die Patentanmeldungen steigen stark an, was auf zunehmende Kommerzialisierungsaktivitäten schließen lässt. Mit einem Anteil von 8 % an den Publikationen und 10 % an den Patentanmeldungen weltweit ist Deutschland gut aufgestellt und gehört mit den USA (Publikationen 32 %, Patente 53 %) und Japan (Publikationen 9 %, Patente 6 %) zu den drei führenden Akteuren in der Nanomedizin.

2.2 Innovationsprozess in der Nanomedizin

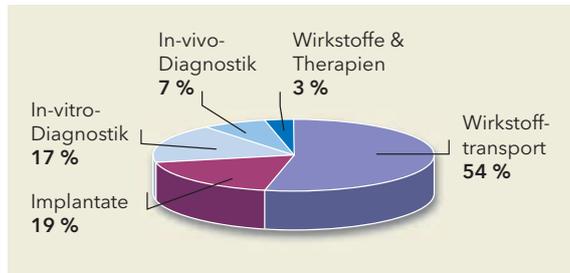
Eine genauere Analyse der weltweiten kommerziellen Nanomedizin-Aktivitäten zeigt, dass mehr als 50 % der Unternehmen, die in diesem Bereich tätig sind, Nanotechnologie nutzen, um Wirkstofftransportsysteme zu entwickeln. Die Anzahl der Unternehmen, die Nanotechnologie-basierte Implantate (19 %) und Produkte für die In-vitro-Diagnostik (17 %) entwickeln, ist bereits deutlich niedriger. Im Bereich neuer Nanotechnologie-basierter Therapieverfahren, in denen ganz neue Therapiekonzepte zum Einsatz kommen, sind hingegen nur 3 % der Unternehmen tätig.

Treibende Kraft hinter vielen Innovationen der Nanomedizin sind Start-up-Unternehmen, die wissenschaftliche Erkenntnisse aus den Universitäten in Produktideen umsetzen. Dabei werden verschiedene Business-Modelle verfolgt, von denen jedoch eines besonders häufig auftritt: Demnach entwickelt das Start-up ein neues Produkt bis zu einem Stadium, in dem sich sein medizinisches Potenzial klar nachweisen lässt. Dies heißt für Wirkstofftransportsysteme im Allgemeinen bis zu den Tierstudien oder klinische Phase-I-Studien. Sind diese Hürden erfolgreich genommen, wird ein Pharmaunternehmen als Partner gesucht, das die weitere Entwicklung bis zur Zulassung des Produktes übernimmt.

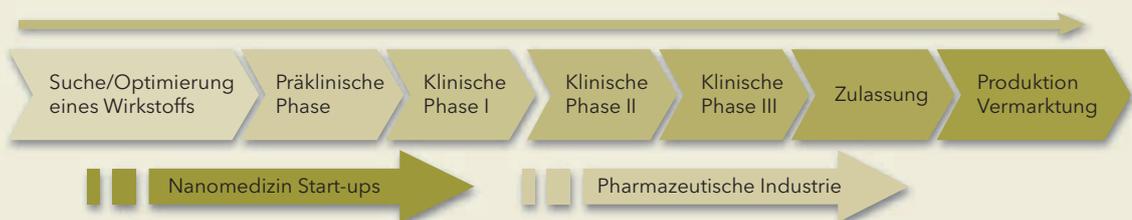
Nanomedizin-Publikationen und Patentanmeldungen weltweit.
Quelle: VDI Technologiezentrum GmbH, European Patent Office



Eine Aufgliederung der Unternehmen (weltweit) mit Nanomedizin-Aktivitäten nach Anwendungsfeldern.
Quelle: VDI Technologiezentrum GmbH



Entwicklungsdauer eines Medikamentes 10 bis 16 Jahre



Ähnliche Business-Modelle sind auch bei Start-ups, die im Bereich Diagnostik tätig sind, zu erkennen, denn auch hier geht es darum, etablierte Unternehmen zu finden, die die Technologie einlizensieren oder zusammen mit dem Start-up durch den Zulassungs- und Kommerzialisierungsprozess bringen. Außerdem verfügen vielfach nur etablierte Unternehmen über die notwendigen Vertriebsnetzwerke, um neue Produkte erfolgreich am Markt platzieren zu können. Bislang ist das Interesse der großen pharmazeutischen und medizintechnischen Unternehmen an Nanotechnologie jedoch noch eher zurückhaltend gewesen, abgesehen von wenigen Ausnahmen, wie den Polymer-Protein-Therapeutika oder dem Einsatz von kolloidalem Gold für diagnostische Schnelltests. Hier ist eine gewisse Analogie zu biotechnologisch hergestellten Medikamenten erkennbar, wo das Interesse von Seiten der Pharmaindustrie ebenfalls anfänglich sehr gering war. Dies änderte sich erst, nachdem Produkte auf dem Markt eingeführt wurden, die die Marktfähigkeit dieser Technologie unter Beweis stellten. Mittlerweile ist Biotechnologie an der Erforschung, Entwicklung oder Produktion aller innovativer Medikamente, die neu auf den Markt kommen, beteiligt. Verschiedene Indikatoren, wie Patentanmeldungen und erste erfolgreiche Produkteinführungen, weisen darauf hin, dass das Interesse der Pharma- und Medizintechnikindustrie an der Nanotechnologie in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist und es lässt sich absehen, dass Nanotechnologie zukünftig als Innovationstreiber in der Medizin stark an Bedeutung gewinnen wird (siehe auch Stellungnahmen der Verbände, Kapitel 7).

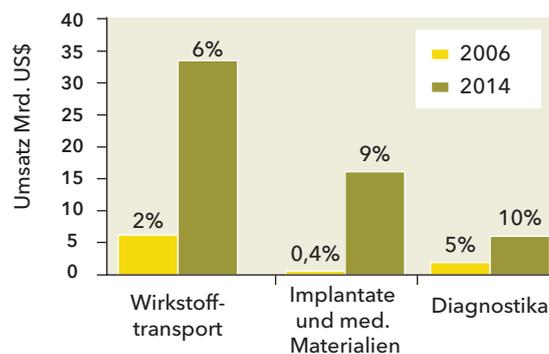
links: Phasen der Pharmawicklung:

In der Nanomedizin werden neue Pharmaka vielfach von Start-ups bis zur präklinischen oder klinischen Phase I entwickelt. Spätestens dann sind sie auf eine Kooperation mit einem großen Pharmaunternehmen angewiesen, das die weiteren Entwicklungsphasen und die Vermarktung des Medikamentes übernimmt.

2.3 Nanomedizin-Produkte auf dem Markt

Belastbare Marktstudien im Bereich der Nanomedizin sind derzeit nur für den amerikanischen Markt bekannt. Nach einem Report von Ernst & Young⁵ betragen im Jahr 2006 die Umsätze mit Nanomedizin-Produkten in den USA 8,5 Mrd. US\$. Etwa 75% des Umsatzes wurden mit Medikamenten erzielt, die über Nanotechnologie-basierte Transportsysteme verfügen. Zu den Produkten zählen Polymer-Protein Konjugate, Liposomen sowie Wirkstoff-Nanosuspensionen. Der Anteil der Medikamente mit Nano-Transportsystemen am Medikamentenmarkt beträgt derzeit 2% und soll laut Prognosen bis 2016 auf 6% ansteigen. Das Segment nanotechnologische Implantate und Medizinprodukte stellte im Jahr 2006 mit einem Umsatz von 430 Mio. US\$ lediglich einen Anteil von 0,43% am Gesamtumsatz der Medizinprodukte dar. Am Markt befinden sich bereits verschiedene nanostrukturierte oder mit Nanopartikeln versehene Implantate mit Umsätzen in Höhe von fast 300 Mio. US\$. Bis 2016 soll dieses Nanomedizin-Segment auf 16 Mrd. US\$ ansteigen und damit einen Anteil von 9% am Gesamtmarkt der Medizintechnik erreichen. Für nanotechnologische medizinische Analytik und Diagnostik wurde in den USA ein Markt von 1,9 Mrd. US\$ ermittelt. Dies entspricht einem Anteil von rund 5% am gesamten Analytik- und Diagnostikmarkt. Bis 2016 soll dieser Anteil auf 10% steigen und ein Volumen von 6 Mrd. US\$ aufweisen.

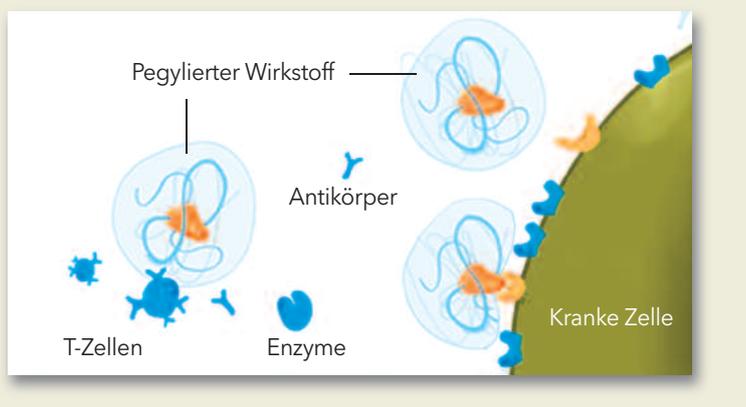
⁵ Ernst & Young, Nanotechnologie in der Medizin, 2007.



Umsatz Nanomedizin-Produkte in den USA

Marktabschätzung des Umsatzes mit Nanomedizin-Produkten in den USA in den Bereichen Wirkstofftransport, Implantate und medizinische Materialien sowie Diagnostika. Die Zahlen in den Säulen geben den relativen Umsatzanteil der Nanomedizin-Produkte in den einzelnen medizinischen Marktsegmenten an. Quelle: Freedonia, Ernst & Young 2007⁵

3 Hauptanwendungsfelder der Nanotechnologie in der Medizin



Biopharmazeutische Wirkstoffe werden von Antikörpern inaktiviert und von Enzymen abgebaut. Durch das Anheften kettenförmiger PEG-Moleküle wird der Wirkstoff geschützt und seine Wirksamkeit so erhöht.

3.1 Wirkstofftransport

Der Wunsch, einen Wirkstoff gezielt zum kranken Gewebe zu transportieren, ist so alt wie die Herstellung moderner Medikamente und rührt daher, dass viele Wirkstoffe starke Nebenwirkungen haben. Solche Nebenwirkungen werden häufig durch eine unspezifische Verteilung der Wirkstoffe im Körper verursacht. Ein lang gestecktes Ziel der Pharmaforschung ist es daher, Transportsysteme zu entwickeln, die es ermöglichen, einen Wirkstoff gezielt zum kranken Gewebe zu transportieren. In den 60er Jahren war mit den Liposomen, ein System gefunden, das hier eine erfolgversprechende Lösung bot. Liposomen sind mikroskopisch kleine Bläschen aus Phospholipiden, die intravenös verabreicht werden. Da Blutgefäße in Tumoren eine größere Durchlässigkeit für die nanoskaligen Liposomen haben als gesundes Gewebe, reichern sich liposomal formulierte Wirkstoffe in Tumoren an. Jedoch bedurfte es etwa zwei Jahrzehnte an Forschungsarbeit, bis die ersten Produkte auf den Markt kamen. Anfängliche Schwierigkeiten bestanden darin, dass Liposomen vom Immunsystem erkannt und aus der Blutbahn entfernt werden. Erst nachdem es gelungen war, spezielle Moleküle an die Liposomen zu heften und sie so für das Immunsystem unsichtbar zu machen, waren die Voraussetzungen für ihren medizinischen Einsatz geschaffen. Derzeit sind verschiedene liposomale Medikamente für die Behandlung von Krebs, Pilzinfektionen und Augenerkrankungen auf dem Markt.

Neben den Liposomen gibt es eine Vielzahl weiterer nanoskaliger Transportsysteme, wie Polymer-Nanopartikel, Polymer-Wirkstoff-Konjugate, Mizellen oder anorganische Nanopartikel, die im Prinzip dasselbe Ziel verfolgen: Wirkstoffe gezielt im kranken Gewebe

anzureichern. Transportsysteme sind auch von großer Bedeutung für Proteintherapeutika, deren Wirksamkeit oftmals eingeschränkt ist, da sie eine geringe Verweildauer im Blut aufweisen, chemisch labil sind und Immunreaktionen auslösen können. Mit nanoskaligen Transportsystemen wird daher versucht, die Applikationseigenschaften von Proteintherapeutika zu verbessern. So kann durch Anheften von Polymerketten an die Proteine nicht nur ihre Halbwertszeit im Blut erhöht werden, sondern auch insgesamt ihre Wirksamkeit. Zwei Polymer-Protein-Konjugate mit Umsätzen jenseits der Milliardengrenze sind PEGASYS (pegyliertes Interferon alpha-2a) zur Behandlung von Hepatitis C und Neulasta (pegyliertes hG-CSF) zur Behandlung von Neutropenie, einer Blutkrankheit, die zur Immunschwäche führt.

Die Entwicklung nanoskaliger Wirkstofftransportsysteme wird immer noch stark von universitärer Forschung und Start-ups vorangetrieben. In Europa sind Großbritannien und Deutschland im Hinblick auf Publikationen und Patentanmeldungen in diesem Bereich führend. Von Seiten der Pharmaindustrie ist das Interesse bislang zurückhaltend gewesen, da viele Pharmaunternehmen den Zeitpunkt noch als zu früh erachten, um mit großem finanziellen Einsatz in diese neue Technologie einzusteigen. Jedoch ist das Interesse der Industrie in den letzten Jahren langsam gestiegen, was sich vor allem an der zunehmenden Anzahl an Produkten ablesen lässt, die ein fortgeschrittenes Entwicklungsstadium erreicht haben: Derzeit befinden sich immerhin mehr als 100 nanoskalige Wirkstofftransportsysteme in der klinischen Phase der Entwicklung.

3.2 Wirkstoffe und neue Therapieverfahren

Neben ihrer Eignung als Wirkstofftransportsysteme lassen sich Nanopartikel und nanoskalige Moleküle auch direkt zur Therapie von Krankheiten einsetzen. Eine für pharmazeutische Anwendungen interessante Molekülklasse sind beispielsweise Dendrimere. Diese baumartig verzweigten Makromoleküle können die Größe eines kleinen Proteins erreichen. Im Vergleich zu klassischen Polymermolekülen weisen sie den Vorteil auf, dass sie kontrolliert mit spezifischen Eigenschaften synthetisiert werden können und sich somit für medizinische Anwendungen maßschneidern lassen. Darüber hinaus können funktionelle Gruppen spezifisch auf der Oberfläche angeordnet

werden, so dass sie besonders effizient mit Viren und Zellen wechselwirken. Ein Beispiel für einen Wirkstoffkandidaten auf Dendrimer-basis ist Vivagel, ein Gel, das vor HIV-Infektionen schützt. HIV-Viren besitzen bestimmte Proteine, die sich an Zellrezeptoren anlagern und den Virus so in Zellen einschleusen. Die Dendrimermoleküle in Vivagel reagieren genau mit diesen Proteinfragmenten auf der Oberfläche des Virus, so dass der Virus nicht mehr in Zellen eindringen kann. Damit ist die Infektionskette wirksam unterbrochen. Vivagel wird von Starpharma, einem australischen Technologieunternehmen, entwickelt und befindet sich derzeit in klinischen Phase-II-Studien.

Ein ganz anderes Konzept wird in der Thermotherapie mit Nanopartikeln verfolgt. Bei dieser Therapiemethode für Krebs werden Nanopartikel im Tumor angereichert und dann entweder durch ein externes Magnetfeld oder Laserlicht erwärmt, um so die Tumorzellen abzutöten.

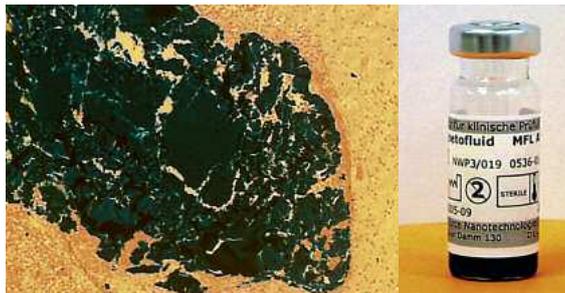
Es gibt weltweit verschiedene Start-ups, die an dieser Methode arbeiten, darunter Magforce in Berlin, Magnamedics in Aachen und Nanospectra Bioscience in Houston. Diese neuartigen Nanotechnologie-basierten Methoden der Thermotherapie sind hoch innovativ und haben das Potenzial für eine deutlich nebenwirkungsärmere und kostengünstigere Therapie von Tumoren, als dies derzeit mit der Chemotherapie möglich ist.

3.3 In-vivo-Diagnostik

Im vergangenen Jahrhundert wurden in der diagnostischen Bildgebung große Fortschritte erzielt mit der Einführung und der Perfektion der Röntgen-, Ultraschall-, Magnetresonanz- und den nuklearen Verfahren. Hauptstärke dieser Verfahren ist der Nachweis morphologischer und physiologischer Veränderungen, allerdings sind sie kaum geeignet, spezifische Informationen über das Stadium und die Ursachen einer Krankheit zu geben. Die revolutionären Fortschritte in der Genomforschung und der Molekularbiologie haben in jüngster Zeit jedoch zu einem deutlich verbesserten Verständnis der molekularen Prozesse geführt, die den Krankheiten zu Grunde liegen. Das heißt, heute besteht die Möglichkeit, die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten, wie z. B. Krebs oder Arteriosklerose, anhand von Proteinen und DNA-Molekülen nachzuweisen, die in den Zellen des kranken Gewebes produziert werden. Das Ziel der Molekularen Bildgebung ist es, diese Marker zu nutzen, um Krankheiten bereits vor Ausbruch der Symptome zu erkennen, Informationen über die spezifische Ausprägung der

Magforce Nanotechnologies AG

In mehr als zehn Jahren Grundlagenforschung an der Charité Universitätsmedizin in Berlin entstand unter der Leitung von Dr. Jordan eine weltweit neue Nano-Krebstherapie. Mit Hilfe von Eisenoxidhaltigen Teilchen, die in den Tumor gespritzt werden, und einem magnetischen Wechselfeld kann praktisch jede Region des Körpers kontaktlos von außen millimetergenau erwärmt werden, um so die Krebszellen abzutöten. Das besondere an diesem Verfahren ist, dass die Nanopartikel selektiv von den Krebszellen aufgenommen werden. Die Magforce Nanotechnologies AG in Berlin, hat diesen Ansatz in Therapieprodukte umgesetzt, die derzeit in klinischen Wirksamkeitsstudien (Phase II) für die Behandlung von Gehirntumoren und Prostatakrebs erprobt werden. Im Jahr 2005 wurde die Magforce AG für ihre herausragende Innovation auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung mit dem Frost & Sullivan Award for Technology Innovation ausgezeichnet.



© MagForce Nanotechnologies

Krankheit zu erhalten und die Wirkung von Medikamenten zeitnah zu überprüfen. Langfristig, so wird von Experten erwartet, wird die Molekulare Bildgebung zu einem Paradigmenwechsel in der Medizin führen: Der Fokus der medizinischen Versorgung soll zunehmend von der Diagnose und Behandlung später Symptome hin zur Prävention und Heilung von Krankheiten verschoben werden.

Die molekulare Bildgebung basiert prinzipiell auf den gleichen Verfahren wie die traditionelle medizinische Bildgebung; jedoch erfordert sie neue Kontrastmittel. Darüber hinaus müssen die technischen Apparate und die Datenverarbeitung angepasst werden. Typischerweise besteht ein Kontrastmittel für die Molekulare Diagnostik aus einer bildgebenden Komponente, die mit einem Antikörper oder einem anderen Zielfindungsmolekül verknüpft wird. In die Blutbahn injiziert reagieren diese mit Zielstrukturen auf der Oberfläche von kranken Zellen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip und reichern das Kontrastmittel so im kranken Gewebe an.

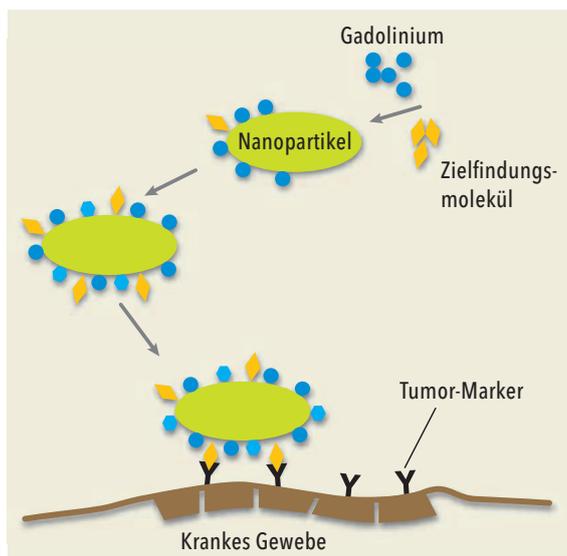
Links: Selektive Aufnahme von Magnet-Nanopartikeln durch Tumorgewebe (schwarze Gewebebereiche). Durch Einschalten eines Magnetfeldes erwärmen sich die Partikel und der Tumor kann so zerstört werden.

Rechts: Eine Ampulle mit einer Suspension der magnetischen Nanopartikel.

Es zeichnet sich ab, dass innerhalb der In-vivo-Diagnostik Nanotechnologie die größte Bedeutung für die Entwicklung molekularer Kontrastmittel erlangt wird. So besteht in der Magnetresonanztomographie das Problem, dass die Konzentrationen der molekularen Marker für Krankheiten zu klein sind, um nach Anreicherung des Kontrastmittels ein ausreichend starkes Signal zu erhalten. Der einzige Lösungsansatz für dieses Problem ist derzeit die Anreicherung tausender kontrastgebender Gadoliniumatome in einem Nanopartikel. Dieses Konzept wird derzeit von dem Start-up Kereos in St. Louis verfolgt. Kereos entwickelt MRI-Kontrastmittel, die aus Perfluorocarbon-Nanoemulsionen bestehen, wobei jedes Emulsionströpfchen mehrere zigtausend Gadoliniumatome trägt und so eine große Kontrastverstärkung erzeugt. Die beiden Lead-Produkte, die Kereos derzeit in Zusammenarbeit mit Philips und Bristol Meyers Squibb entwickelt, sollen die frühe Diagnose von Krebs und arteriosklerotischen Ablagerungen ermöglichen.

Molekulare Kontrastmittel auf Basis von Nanotechnologie befinden sich noch nicht auf dem Markt. Jedoch gibt es bereits Kontrastmittel, die aus Eisenoxid-Nanopartikeln bestehen, die einen besonders starken Kontrast erzeugen und sich selektiv in der Leber anreichern. Ein solches Kontrastmittel wurde von Schering (Heute Bayer Schering Pharma AG) entwickelt und ist erfolgreich unter dem Namen Resovist® auf dem Markt eingeführt worden.

Prinzip der Molekularen Bildgebung:
Die bildgebende Komponente und das Zielfindungsmolekül werden an einen Nanopartikel gekoppelt. Durch das Zielfindungsmolekül erfolgt die Anreicherung im kranken Gewebe.



3.4 In-vitro-Diagnostik

Experten zufolge hat die Nanotechnologie der Biosensorik zu einer Renaissance verholfen, da sie vollkommen neue Sensorkonzepte ermöglicht. Derzeit befinden sich eine Vielzahl von Nanotechnologie-basierten Sensoren und diagnostischen Tests in der Entwicklung. Zielsetzung ist es zum einen, bestehende diagnostische Tests effizienter durchzuführen und zum anderen, neue diagnostische Tests auf Basis von Proteinen oder Nukleinsäuren für eine verbesserte Diagnose von Krankheiten, wie z. B. Krebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen, zu entwickeln. Nanotechnologie in der In-vitro-Diagnostik bedeutet dabei entweder die Verwendung von Nanopartikeln als Marker für biologische Moleküle oder den Einsatz neuer nanotechnologischer Messprinzipien. Auf Basis von Gold-Nanopartikeln ist zum Beispiel ein gänzlich neues Detektionsverfahren für den Nachweis von DNA-Molekülen entwickelt worden. In dem Verfahren werden Gold-Nanopartikel mit DNA-Molekülen konjugiert, die komplementär zu krankheitsspezifischen Genen sind. Werden solche Nanopartikel in eine klinische Probe gegeben und liegen komplementäre DNA-Stränge vor, so bilden sich Partikelcluster, die einen Farbumschlag der Lösung bewirken.

Nanosphere, ein Start-up-Unternehmen aus Illinois, hat basierend auf diesem Nachweisprinzip eine neue diagnostische Plattform für die Diagnose von Krebs, Alzheimer und Mukoviszidose aufgebaut. Für den Nachweis von Mukoviszidose soll der neue diagnostische Test nur ein Zehntel des herkömmlichen analytischen Nachweises kosten.

Zu den neuen Nanotechnologie-basierten Sensorplattformen zählen z. B. auch Cantilever- und SPR-Sensoren (Oberflächen-Plasmonen-Resonanz). Das Herzstück der Cantilever-Sensoren besteht aus mikromaschinell gefertigten Federbalken (Cantilevern) mit einer Länge von einigen 10 bis 100 µm und einer Dicke im Nanometer- bis Mikrometerbereich. Die Federbalken werden mit DNA- oder Proteinmolekülen beschichtet, die spezifisch mit den gesuchten Biomolekülen in der Probe reagieren. Solche Bindungsereignisse führen zur Auslenkung eines Federbalkens, die mit einem Laser detektiert werden kann. Im Vergleich zu vielen optischen Nachweismethoden weisen die Cantilever-Sensoren den Vorteil auf, dass die Probenmoleküle nicht markiert werden müssen und somit die Nachweisprozedur deutlich vereinfacht wird. Mit SPR-Sensoren können Bindungsereignisse zwischen Proteinen oder Proteinen und DNA in Echtzeit gemessen werden. Dabei wird ausgenutzt, dass sich bei einer entsprechenden Anordnung von nanometerdünnen Schichten, die

Quicklab

Quicklab ist ein diagnostisches System für Point-of-Care Anwendungen, das auf einem elektrischen Biochip mit nanostrukturierten Elektroden basiert. Biomoleküle wie DNA und Proteine werden elektrochemisch nachgewiesen. Im Vergleich zu optischen Methoden hat die elektrochemische Detektion den Vorteil, mechanisch robuster zu sein und sich gleichzeitig auch für eine billige Massenproduktion zu eignen. Die grundlegenden Entwicklungsarbeiten für den Biochip wurden vom Fraunhofer Institut für Siliziumtechnologie, Siemens Corporate Technology und Infineon im Rahmen des vom Bundesforschungsministeriums geförderten SIBANAT-Projektes geleistet. Siemens hat den elektrischen Biochip nun in eine diagnostische Plattform integriert, die zukünftig für die Diagnose von Infektionskrankheiten, wie Blutvergiftungen, Lungenentzündungen oder Harnwegs-erkrankungen, eingesetzt werden soll.



© Siemens

Das von Siemens Corporate Technology entwickelte Quicklab-Diagnosegerät mit Biochip, der nanostrukturierte Elektroden enthält.

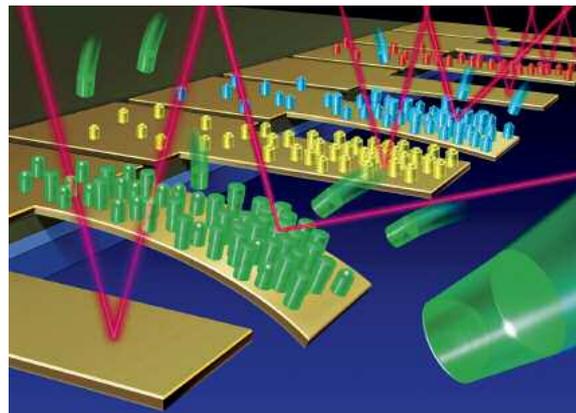
Intensität des reflektierten Lichtes von der Masse der Biomoleküle abhängt, die an der Schicht haften. SPR-Sensoren finden bereits verbreitet Einsatz in der Wirkstoffforschung.

Die Anzahl neuer auf Nanotechnologie basierender Messkonzepte ist kaum mehr zu überschauen. Den Ansätzen ist jedoch gemein, dass sie zuerst in der biopharmazeutischen Forschung zum Einsatz kommen, bevor sie für den Markt der medizinischen Diagnostik weiterentwickelt werden, da hier auf Grund der Regularien des Medizinproduktegesetzes höhere Markteintrittsbarrieren bestehen.

3.5 Implantate und Biomaterialien

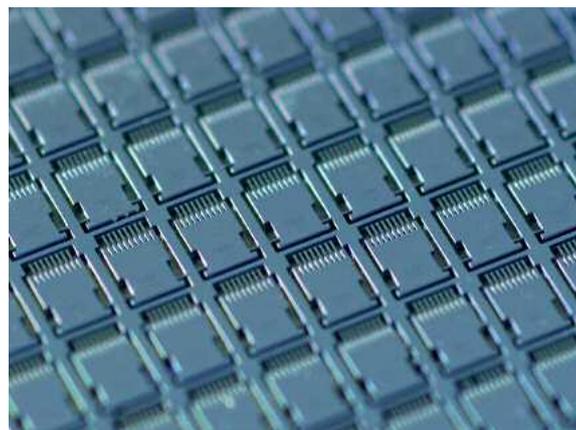
Durch die sich stetig verbessernde medizinische Versorgung nimmt die Lebenserwartung der Menschen zu und degenerative Erkrankungen gewinnen an Bedeutung, insbesondere in der alternden Bevölkerung. Gelenke verlieren mit zunehmendem Alter ihre Funktionsfähigkeit und müssen daher oftmals ersetzt werden. Hier besteht ein steigender Bedarf nach verbesserten Implantatmaterialien, um die Lebensdauer der Implantate zu erhöhen und so die Revisionsrate zu verringern, die für Hüft- und Knieimplantate nach zehn Jahren derzeit bei etwa 10 % liegt.

Entscheidend für die Integration eines Implantates in das umgebende Gewebe ist die Anlagerung von Proteinen, die die nachfolgende Zelladsorption steuern. Wissenschaftler glauben, dass das unzureichende Verständnis dieser Prozesse einer der entscheidenden Gründe dafür ist, dass es bislang nicht gelungen ist, die Lebensdauer von Implantaten deutlich zu erhöhen. Dabei hat es nicht an Versuchen



© Concentris GmbH

Messprinzip eines Cantilever-Sensors: Durch die Bindung von Molekülen aus der Probe werden die Federbalken verbogen. Diese Auslenkung kann mit einem Laser detektiert werden.



© Concentris GmbH

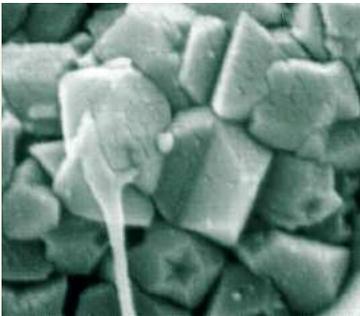
Waver mit Cantilever-Sensoren der Concentris GmbH.

gefehlt, mit Hilfe neuer Materialien das Einwachsverhalten der Implantate zu verbessern. Neuere Ansätze versuchen über nanostrukturierte Implantatoberflächen, die Wechselwirkung mit Knochenzellen zu verbessern und die Anlagerung von Proteinen zu kontrollieren. Erste Unternehmen, wie Biomet Deutschland und DePuy, arbeiten bereits mit nanokristallinen Materialien und Oberflächenbeschichtungen auf Basis von Hydroxylapatit, um das Einwachsverhalten ihrer Implantate zu verbessern.

Nanokristalline Diamantbeschichtungen sind ein weiterer nanotechnologischer Ansatz, die Lebensdauer von Implantaten zu erhöhen. Dabei werden zwei verschiedene Zielrichtungen verfolgt: Zum einen werden für Gelenkimplantate diamantbeschichtete Gleitflächen entwickelt, die besonders gute Gleiteigenschaften aufweisen und damit den Verschleiß verringern. Auf der anderen Seite werden Diamantbeschichtungen für den Implantatschaft entwickelt. Sie sollen die Abriebsbildung verhindern, die an der Grenzfläche zwischen Implantat und Knochen durch Mikrobewegungen entsteht und bei Titanimplantaten zur Prothesenlockerung führen kann.

Mit diamantbeschichteten Implantatoberflächen kann somit die Langzeitstabilität der Implantate erhöht werden. Ein Unternehmen, das nanokristalline Diamantschichten herstellt, ist die DiaCcon GmbH in Erlangen. In Zellkulturtests konnte bereits nachgewiesen werden, dass Zellen die submikroskopischen Strukturen der Diamantschichten erkennen können und an ihnen Zellanheftungspunkte ausbilden. Diese Ergebnisse deuten auf eine besonders gute Biokompatibilität der Beschichtungen hin.

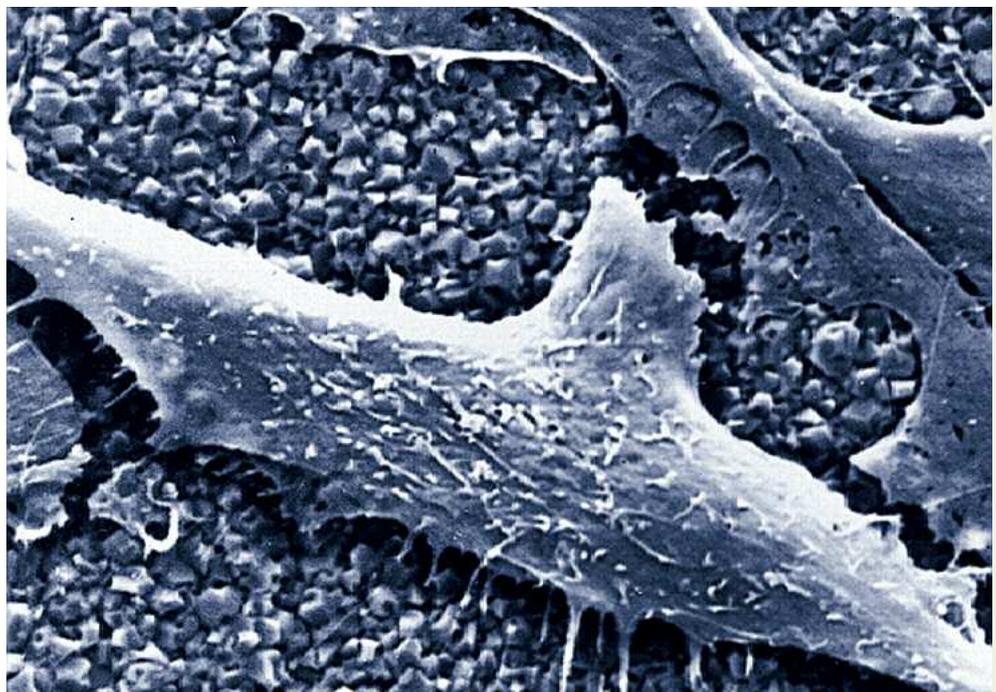
Auch auf dem Gebiet der Knochenersatzmaterialien sind seit Ende der 90er Jahre eine Reihe von Forschungsvorhaben durchgeführt worden, in denen der Einsatz von nanokristallinen Biomaterialien untersucht wurde. Zielsetzung der Projekte war es, knochenähnliche Zemente mit verbesserten mechanischen Eigenschaften zu entwickeln. Ostim ist ein Beispiel für ein Knochenersatzmaterial, das bereits auf dem Markt eingeführt wurde und aus nanokristallinem Hydroxylapatit besteht. Es wurde von dem Oberburger Unternehmen Osartis (2005 übernommen von der aap Implantate AG) entwickelt und wird für die Behandlung von Knochendefekten eingesetzt. Aufgrund seiner nanokristallinen Struktur können knochenbildende Zellen einwandern und die Knochenersatzmasse so durch natürlichen Knochen ersetzen.



© DiaCCon GmbH

Oben: Zellanheftungspunkt (50-200 nm) an einem Diamantkristall in Großaufnahme.

Rechts: Knochenbildende Zelle auf einem diamantbeschichteten Substrat.



© DiaCCon GmbH

3.6 Nanotechnologien für die Medizin - Übersicht

Derzeit werden hunderte Nanomaterialien und nanotechnologische Messkonzepte für den Einsatz in der Medizin erforscht. Je nach spezifischer Anwendung gilt es, im Detail zu analysieren, welches Material oder Messkonzept die geeignetsten Eigenschaften aufweist. Ein erster Überblick über die verschiedenen Nanotechnologien und ihre Bedeutung für einzelne Anwendungsbereiche in der Medizin wird in der nachfolgenden Tabelle gegeben. Hierbei zeigt sich, dass Nanotechnologie in den Bereichen Wirkstofftransport und In-vivo-Diagnostik bisher hauptsächlich in Form von Nanopartikeln zum Einsatz kommt. Nanopartikel werden hier als Trägermaterial verwendet, um Wirkstoffe oder Kontrastmittel gezielt zum kranken Gewebe zu transportieren. Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapien soll zum einen die pharmazeutische Wirkung bestimmter molekularer Nanosysteme wie Fullerene oder Dendrimere ausgenutzt werden, zum anderen werden Nanopartikel in Kombination mit Magnetfeldern, Licht oder Ultraschall für thermische oder mechanische Therapieansätze eingesetzt. Weiterhin kommen nanostrukturierte Oberflächen und Nanoporen in der Medizintechnik zum Einsatz, z. B. in

Dialysatoren oder in Verfahren zur Blutentgiftung. In der In-vitro-Diagnostik ist Nanotechnologie besonders vielseitig anwendbar, z. B. in Form von Nanopartikel-Markern u. a. für Biochips, nanostrukturierten Oberflächen für Biosensoren oder nanotechnologischen Sensorkonzepten. Im Bereich der Biomaterialien wiederum werden Nanopartikel für die Herstellung von Zahnfüllstoffen oder Knochenersatzmaterialien genutzt. Außerdem kommen nanostrukturierte Oberflächen für Implantate und Nanofasern für das Tissue Engineering zum Einsatz. Nanotechnologische Messprinzipien sind für alle Anwendungsbereiche der Medizin von Bedeutung. Direkt kommen sie zwar nur in der Diagnostik zum Einsatz, jedoch sind sie zum unabdingbaren Bestandteil des analytischen Instrumentariums geworden, wie es heute bei der Entwicklung von medizinischen Nanomaterialien eingesetzt wird. Die Tabelle zeigt auch, dass sich Nanotechnologien in praktisch allen medizinischen Anwendungsbereichen sehr vielfältig einsetzen lassen. Aus Sicht der eingesetzten Materialien sind es vor allem anorganische Nanopartikel und molekulare Nanostrukturen, die das am breitesten gefächerte Anwendungspotenzial haben.

		Anwendungsbereiche in der Medizin				
		Wirkstofftransport	Wirkstoffe/Therapien	In-vivo-Diagnostik	In-vitro-Diagnostik	Implantate/Biomaterialien
Nanotechnologien	Lipide (Schichten & Vesikel)* ¹	■	■	■	■	■
	Organische Nanopartikel	■	■	■		■
	Anorganische Nanopartikel* ²	■	■	■	■	■
	Molekulare Nanostrukturen* ³	■	■	■	■	■
	Nanofasern	■	■	■		■
	Nanostrukturierte Oberflächen	■	■	■	■	■
	Nanoporen	■	■		■	■
	Nanotechnologische Messprinzipien* ⁴	■	■	■	■	■

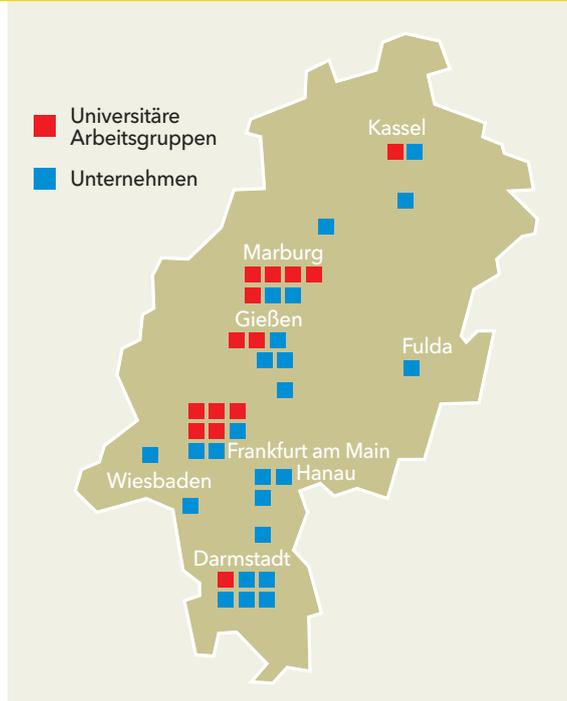
Die Bedeutung nanotechnologischer Materialien und Messprinzipien für die Medizin. Die Größe der Quadrate repräsentiert die technisch / wissenschaftliche Bedeutung einer bestimmten Nanotechnologie für einen bestimmten Anwendungsbereich. Aussagen über die kommerzielle Bedeutung lassen sich daraus zur Zeit noch nicht ableiten.

*1 z. B. Liposomen oder Lipidschichten für Sensoroberflächen
 *2 z. B. Gold-, Silber-, Calciumphosphat-Nanopartikel oder Quantum Dots
 *3 z. B. Dendrimere, Kohlenstoff-Nanoröhren, Fullerene oder Polymermoleküle wie PEG
 *4 z. B. Cantilever- oder SPR-Sensoren

4 Nanomedizin in Hessen

Übersicht der Nano-
medizin-Aktivitäten in
der Industrie und an
Universitäten in Hessen.

Quelle: VDI Technologie-
zentrum GmbH



Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin sind generell noch in einem recht frühen Entwicklungsstadium und machen bislang nur einen kleinen Teil der Nanotechnologie-Aktivitäten weltweit aus. Trotzdem konnten in Hessen über 20 medizintechnische und pharmazeutische Unternehmen identifiziert werden, die Nanotechnologie in F & E-Projekten einsetzen beziehungsweise sogar schon Produkte am Markt eingeführt haben. Hierzu zählen sowohl große Unternehmen, wie Fresenius Medical Care, Heraeus Kulzer, Merck und B. Braun als auch mittelständische Unternehmen und Start-ups, wie SusTech in Darmstadt, CINVENTION in Wiesbaden, aap Biomaterials GmbH&Co. KG in Dieburg oder die Thomas Recording GmbH in Gießen. Zu den ersten Produkten mit Nanotechnologie-Komponenten, die von hessischen Unternehmen auf dem Markt eingeführt wurden, zählen Membranfilter für die Dialyse von Fresenius, Knochenersatzmaterialien von Heraeus Kulzer sowie Zahnersatzmaterialien von Heraeus Kulzer und der Gesellschaft für Dentale Forschung und Innovationen GmbH.

Wie für Forschungsarbeiten in der Pharmaindustrie üblich, so wird auch über die Forschung nanoskaliger Wirkstofftransportsysteme praktisch keine Information preisgegeben. Daher entsteht der weitverbreitete Eindruck, dass Nanotechnologie hier noch keine Rolle spielt. Das Gegenteil ist jedoch der

Fall, praktisch alle großen Unternehmen mit Pharmaaktivitäten in Hessen, wie Sanofi-Aventis, Merck, Merz Pharmaceuticals und auch B. Braun, denken bereits über den Einsatz von Nanotechnologie für die Entwicklung neuer Pharmaka nach. Ordnet man die Unternehmen in Hessen einzelnen Technologiefeldern zu, so zeigt sich, dass jeweils ein Drittel im Bereich Wirkstofftransport und Implantatmaterialien tätig ist. Ein weiteres Drittel der Unternehmen nutzt Nanotechnologie für die Entwicklung von Produkten im Bereich Therapiesysteme, Diagnostik und Kosmetik.

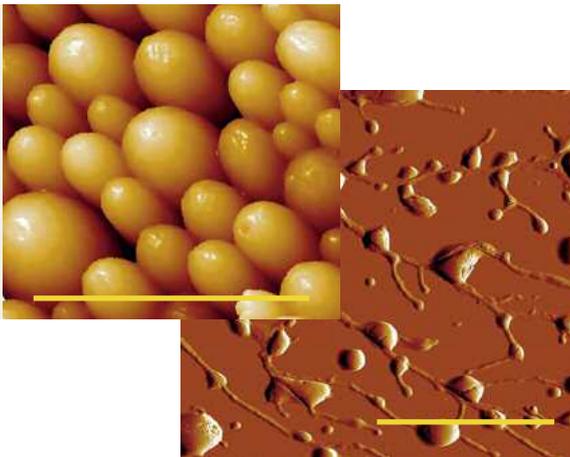
Schwerpunkte in der Nanomedizin-Forschung lassen sich in Hessen an der Universität Frankfurt im Bereich Wirkstofftransport und Analytik und an der Universität Marburg in den Bereichen Wirkstofftransport und Biomaterialien ausmachen. Insgesamt konnten vierzehn Arbeitsgruppen identifiziert werden, die im Bereich der Nanomedizin forschen, davon sechs an Wirkstofftransportsystemen, fünf auf dem Gebiet der Diagnostik / Analytik und drei an Nanotechnologie-basierten Implantaten und Biomaterialien. Die Arbeitsgruppe um Prof. Kreuter an der Universität Frankfurt hat die Entwicklung von Polymer-Nanopartikeln als Wirkstoff-Transportsysteme besonders stark vorangetrieben. Weiterhin sehr etabliert auf dem Gebiet der Wirkstoffformulierung ist die Arbeitsgruppe um Prof. Kissel an der Universität Marburg mit einem Fokus auf der Erforschung von Transportmechanismen für Biopharmazeutika. Der Einsatz von Nanopartikeln für die inhalative Wirkstoffgabe wird von Prof. Seeger am Universitätsklinikum in Gießen untersucht. Einer der Schwerpunkte seiner Arbeiten ist die Erforschung der kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen aus Nanopartikeln in der Lunge zur Behandlung schwer heilbarer Lungenkrankheiten. Im Bereich der Biomaterialien sind es insbesondere Prof. Greiner und Prof. Wendorff an der Universität Marburg, die intensiv an Nanotechnologie-basierten Biomaterialien für den Einsatz in der Medizin arbeiten. In Anbetracht der starken universitären und auch industriellen Aktivitäten im Bereich Wirkstofftransport und Biomaterialien/Implantate sind dies zwei Gebiete der Nanomedizin mit besonderem Synergiepotenzial für Hessen.

4.1 Nanoskalige Wirkstofftransportsysteme

Nanotechnologie hat ihre größte Bedeutung in der Medizin bislang wohl auf dem Gebiet der Formulierung von Wirkstoffen (Drug Delivery) erlangt. Auch in Hessen gibt es auf diesem Gebiet starke Forschungsaktivitäten, die hier beispielhaft an den Arbeiten der Arbeitsgruppen von Prof. Kreuter und PD Langer an der Universität Frankfurt und von Prof. Kissel und Prof. Bakowsky an der Universität Marburg dargestellt werden sollen.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Kissel widmet sich hauptsächlich Fragestellungen der Formulierung von biopharmazeutischen Medikamenten. Diese pharmakologisch hochinteressante Wirkstoffgruppe von Proteinen, Peptiden und Genen gilt als äußerst erfolgversprechend in der Therapie vieler Erkrankungen einschließlich Krebs, Aids und Allergien. Jedoch ist der Transport dieser Wirkstoffe zum kranken Organ ein Problem, da sie chemisch labil sind und häufig nur eine geringe Verweildauer im Blut aufweisen. Proteinwirkstoffe werden zudem intravenös oder wie im Fall von Insulin subkutan gespritzt. Dies sind für den Patienten sehr unangenehme und aufwendige Formen der Verabreichung und die pharmazeutische Industrie sucht daher nach neuen Formulierungen solcher Wirkstoffe, die eine orale oder inhalative Applikation ermöglichen. Die Arbeitsgruppe um Prof. Kissel entwickelt verschiedene Drug Delivery Systeme für inhalative Medikamente. Mit den bioabbaubaren Nanopartikeln sollen Proteine oder Genfragmente in der Lunge über die Luft-Blut-Schranke transportiert werden. Nanoskalige Transportsysteme sind hier notwendig, da sie aufgrund spezieller Transportmechanismen das Deckgewebe der Lunge durchdringen können. In einem Verbundprojekt arbeitet Prof. Kissel mit Prof. Seeger aus Gießen, dem Technologie-Unternehmen Activaero in Gemünden und zwei Partnern aus der Pharmaindustrie derzeit an einer nanoskaligen Formulierung von Medikamenten für die Behandlung von Asthma. Durch den Einsatz von Nanopartikeln als Wirkstofftransportsysteme soll die örtliche und zeitliche Freisetzung der inhalativ verabreichten Medikamente gesteuert und ihre Wirksamkeit somit verbessert werden.

© AG Bakowsky, Universität Marburg



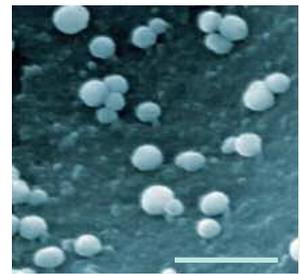
Auch die Arbeitsgruppe von Prof. Bakowsky beschäftigt sich mit der Herstellung und Charakterisierung nanoskaliger Drug Delivery Systeme für biogene Arzneistoffe. Im Fokus der Arbeiten steht die Entwicklung neuer Transportverfahren, indem bereits weitgehend charakterisierte und in der pharmazeutischen Industrie gebräuchliche Transporter wie Liposomen, Emulsionen oder polymere Nanosphären systematisch modifiziert werden. Dabei spielen Eigenschaften wie Partikelgröße, Oberflächenladung, Hydrophilie und Hydrophobie der Grenzfläche sowie die Morphologie der Oberfläche eine bedeutende Rolle.

Prof. Kreuter, einer der führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet des Wirkstofftransports, erzielte bei der Erforschung von Polymer-Nanopartikeln als Wirkstofftransportsysteme wichtige Durchbrüche. Ein Hauptproblem der Nanopartikel-Delivery-Systeme besteht darin, dass sie nach intravenöser Gabe schnell von Zellen der Leber und der Milz aufgenommen werden, noch bevor sie sich im Zielgewebe anreichern können. Der Arbeitsgruppe um Prof. Kreuter gelang es, zwei wichtige chemische Verbindungen (Poloxamer 1508 und Polysorbat 80) zu identifizieren, die die Verweilzeit der Nanopartikel im Blut erhöhen und ihre Anreicherung in anderen Organen als Leber und Milz begünstigen. Darüber hinaus konnte Prof. Kreuter erstmalig nachweisen, dass es mit Hilfe von Nanopartikeln, die mit Polysorbat 80 beschichtet sind, möglich ist, normalerweise nicht hirngängige Arzneistoffe über die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ist ein wichtiges Ziel der Pharmaforschung, da viele Medikamente zur Behandlung von Gehirntumoren oder neurodegenerativen Erkrankungen nicht zum Einsatz kommen können, da die Blut-Hirn-Schranke für sie unüberwindlich ist.

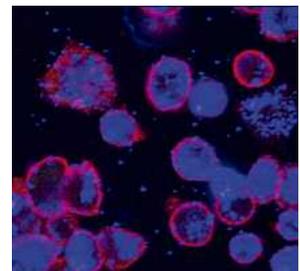
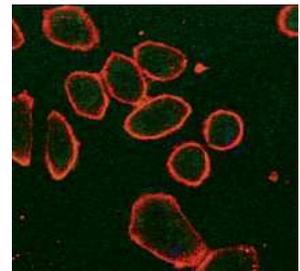
Ein großer Nachteil der in der Vergangenheit verwendeten Polyacryl-Nanopartikel für den Wirkstofftransport ist ihre schlechte Abbaubarkeit im Körper. Die Arbeitsgruppe um PD Langer versucht dieses Problem zu lösen, indem Nanopartikel entwickelt werden, die auf biodegradierbaren Proteinen wie Albumin, Gelatine oder Casein basieren. Ein wichtiges Forschungsziel ist die Modifizierung der Ober-

Oben: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Nanopartikeln auf der Basis von humanem Serumalbumin (Balken = 500 nm).

Mitte / Unten: Anreicherung eines blau markierten Arzneistoffs in Krebszellen (rot) durch ein unspezifisches (Mitte) oder ein zellspezifisches (unten) nanopartikuläres Trägersystem.



© AG von Briesen, FhG-IBMT

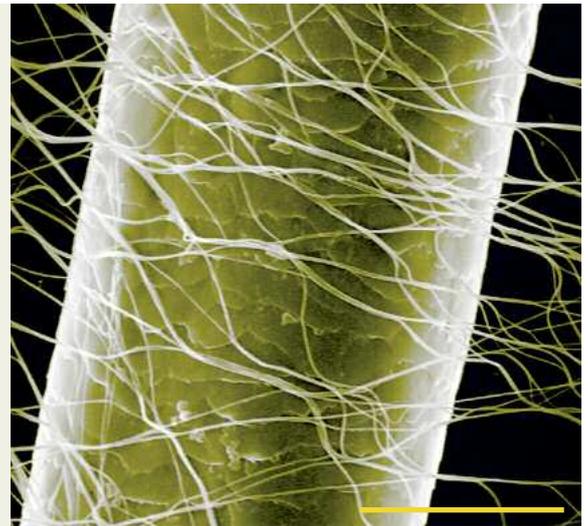


© AG Langer, Universität Frankfurt

Linke Spalte, links: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Polymer-Nanopartikeln für die pulmonale Anwendung (Balken = 1 µm).

Linke Spalte, rechts: Liposomen als DNA-Trägersysteme für die Gentherapie (Balken = 5 µm).

Links: Zelle, die auf einer Matrix aus Polylactid-Nanofasern wächst (Balken = 30 µm).
Rechts: Ein Haar als Größenvergleich zu den Nanofasern (Balken = 30 µm).



© AG Wendorff, Universität Marburg

flächen der Nanopartikel mit Hilfe von Peptidchemie, um so eine Bindung von Liganden, wie z. B. Antikörpern durchzuführen. Die resultierenden Liganden-modifizierten Nanopartikel sollen eine zellspezifische Anreicherung der an sie gebundenen Arzneistoffe und damit eine zielgerichtete Therapie von erkrankten Zellen ermöglichen. Ziel solcher Nanotechnologie-Anwendungen im Bereich der Arzneiformulierungen ist es, eine für den Patienten optimierte Therapie mit erhöhter Wirksamkeit bei reduzierten Nebenwirkungen zu erreichen.

Aktuell arbeiten PD Langer und Prof. Kreuter in Kooperation mit der Merck KGaA in Darmstadt an einem Nanopartikel-basierten Wirkstofftransportsystem, das Chemotherapeutika gezielt in Tumoren anreichern soll. Bei diesem Ansatz wird das Polymerpartikel mit dem Chemotherapeutikum beladen und gleichzeitig mit Antikörpern versehen, die mit tumorspezifischen Antigenen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip reagieren. An solchen Transportvehikeln wird weltweit von verschiedenen Wissenschaftlern und Pharmaunternehmen geforscht. Aufgrund der Komplexität und des frühen Entwicklungsstadiums dieser Systeme ist jedoch noch viel Entwicklungsarbeit zu leisten, bis sie für den Wirkstofftransport weite Verbreitung finden können.

Neben der Merck KGaA forschen eine Reihe weiterer Unternehmen in Hessen an nanoskaligen Drug-Delivery-Systemen, wie Sanofi-Aventis, Merz Pharmaceuticals und die Pharmasparte von B. Braun. So hat Sanofi-Aventis einen Lizenzvertrag mit dem irischen biopharmazeutischen Unternehmen Elan abgeschlossen, der Sanofi-Aventis Zugang zu Elans NanoCrystal-Technologie verschafft. Mit dieser Technologie ist es möglich, schwerlösliche Wirkstoffe als Nanopartikel zu formulieren. Da Nanopartikel eine extrem

große Oberfläche im Verhältnis zum Volumen haben, kann so die Löslichkeit des Wirkstoffs und damit seine Bioverfügbarkeit stark erhöht werden. Für pharmazeutische Unternehmen ist diese Technologie von großem Interesse, da etwa 40 % aller Wirkstoffkandidaten so schwer löslich sind, dass sie derzeit nicht als Medikament verabreicht werden können. Neue nanotechnologische Verfahren, wie sie bei Sanofi-Aventis jetzt zum Einsatz kommen, versprechen hier ein drängendes Problem der Pharmaforschung zu lösen.

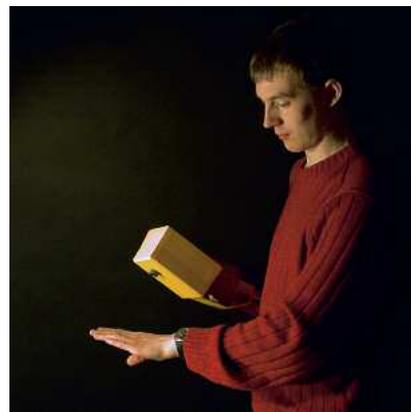
4.2 Nanomaterialien für die Medizin

Nanotechnologie spielt generell eine wichtige Rolle in den Materialwissenschaften, da sich viele Eigenschaften von Materialien ändern, wenn sie als Nanopartikel vorliegen oder auf der Nanoskala strukturiert sind. Die Arbeitsgruppen von Prof. Greiner und Prof. Wendorff an der Universität Marburg beschäftigen sich mit neuen Nanomaterialien für medizinische und technische Anwendungen. Ein wichtiger Schwerpunkt ihrer Forschungsarbeiten stellt die Entwicklung von Nanofasern für die Medizintechnik dar. Mit dem Elektrospinning-Prozess können Fasern mit Durchmessern von nur wenigen Nanometern hergestellt werden. Dieser Prozess ist nicht neu, gewinnt aber im Zuge verstärkter Forschungsaktivitäten in der Nanotechnologie sowohl in der Industrie als auch in der universitären Forschung wieder an Bedeutung. Beim Elektrospinning-Prozess wird das gelöste Polymer in einem elektrostatischen Feld versprüht und bildet auf der Gegenelektrode ein feines Fasergespinnst. Zu den potenziellen Einsatzbereichen polymerer Nanofasern gehören Spezialfilter, Sensoren, die Verstärkung von Materialien, Drug-Delivery-Systeme, Wundverbände und das Tissue Engineering.

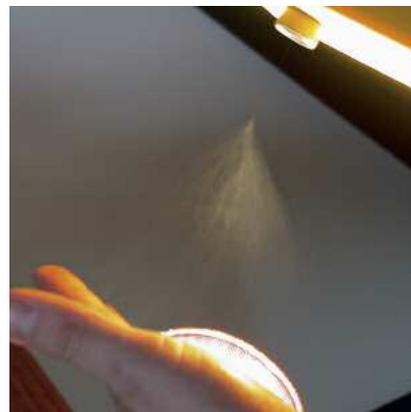
In einer groß angelegten interdisziplinären Kooperation untersuchen Arbeitsgruppen der Universitäten Marburg und Gießen sowie des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit in München derzeit die inhalative Applikation von elektrogewebenen Nanofasern, Nanoröhren und Nanopartikeln. Somit könnten Medikamente statt durch Injektion einfach durch Inhalation verabreicht werden. Ein übergeordnetes wissenschaftliches Ziel dieser Kooperation ist die spezifische Anreicherung der Wirkstoffe im kranken Organ mit Hilfe der neuen Nanomaterialien.

Ein weiterer Anwendungsbereich elektrogewebener Nanofasern sind Gerüststrukturen für das Tissue Engineering. Das Ziel im Tissue Engineering ist es, lebende Zellen eines Organismus extrakorporal zu kultivieren und das so gewonnene Gewebe wieder zu implantieren, um kranke Gewebe oder Organe zu ersetzen oder deren Heilung zu unterstützen. Das spezielle Wachstumsverhalten von Zellen macht bei ihrer Kultivierung jedoch den Einsatz einer Gerüststruktur notwendig, wenn dreidimensionale Gewebestrukturen ausgebildet werden sollen. Aufgrund ihrer Struktur stellen die elektrogewebenen Nanofasern, die an der Universität Marburg hergestellt werden, eine ideale Matrix für Tissue Engineering-Anwendungen dar. Sie können mit Wachstumsfaktoren, Medikamenten und anderen Stoffen dotiert werden und sind sowohl biokompatibel als auch resorbierbar. Wachstumsversuche mit verschiedenen Zellarten zeigen ein deutliches Wachstum auf der Fasermatrix entlang der Nanofasern und keine Zeichen des Zelltodes oder der Zelldegeneration. Derzeit wird an der Universität Marburg von einem interdisziplinären Team von Materialwissenschaftlern und Medizinern am Tissue Engineering von Knorpel und Knochen unter Einsatz elektrogewebener Fasermatrizes gearbeitet. Ein weiterer Einsatzbereich der Fasertechnologie, über den in der Arbeitsgruppe von Prof. Wendorff nachgedacht wird, sind Wundverbände.

Aufgrund der Porosität ermöglichen Matten aus Nanofasern einen guten Luftaustausch, verhindern aber gleichzeitig das Eindringen von Bakterien. Wie Vorarbeiten der Arbeitsgruppe um Prof. Wendorff in Zusammenarbeit u. a. mit Prof. Greiner und Prof. Kissel gezeigt haben, können zudem Wirkstoffe aus elektrogewebenen Nanofasern kontrolliert freigesetzt werden. Durch den Einsatz solcher Multifunktionsfasern in Wundverbänden lässt sich der Heilungsprozess im Vergleich zu herkömmlichen Verbänden um einen Faktor drei bis vier beschleunigen. Klinische Tests der Nanofasern als Wundmaterial stehen noch aus, jedoch haben Medizintechnikunternehmen das Potenzial bereits erkannt und großes Interesse an diesem Material bekundet.



Elektrospinning-Handgerät, mit dem gezeigt werden konnte, dass sich das Elektrospinning-Verfahren prinzipiell auch direkt zur Wundbehandlung einsetzen lässt.

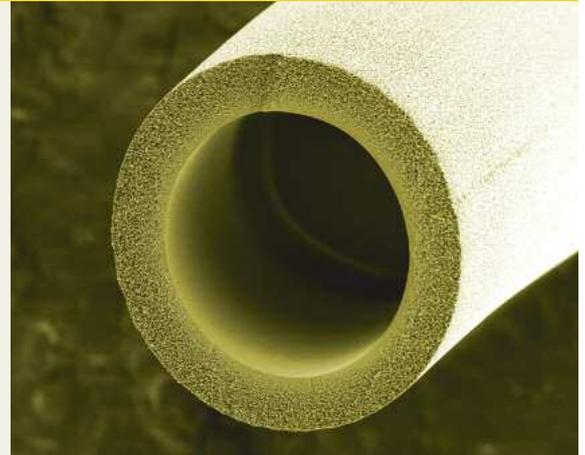


© AG Wendorff, Universität Marburg

5 Hessische Unternehmen mit Nanomedizin-Aktivitäten

Links: Herstellung von FX-class Dialysatoren bei Fresenius

Rechts: Eine mit der nanokontrollierten Spinn-technologie hergestellte Helixone® Dialysatormembran (Innendurchmesser 185 µm).



© Fresenius Medical Care AG

5.1 Fresenius Medical Care - Nanotechnologie für die Dialyse

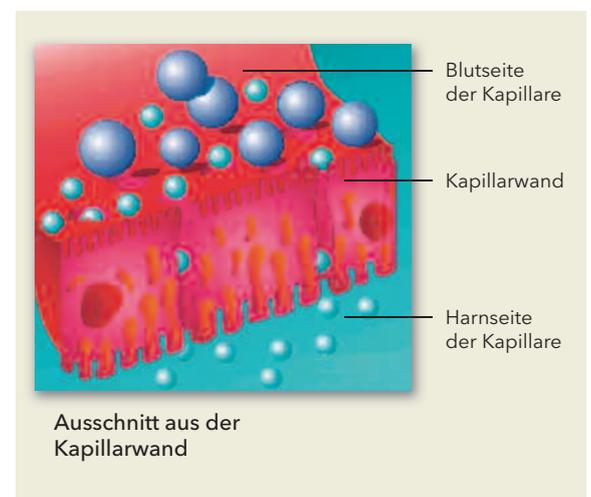
Die Fresenius Medical Care AG ist der weltweit führende Anbieter von Dialyse-Produkten und Dialyse-Dienstleistungen für Patienten mit chronischem Nierenversagen. Bei der Dialyse werden überschüssiges Wasser und Giftstoffe, die normalerweise mit dem Harn ausgeschieden werden, mit einem Membranfilter aus dem Blut entfernt. Ein solches Dialyseverfahren ist für 1,4 Millionen Patienten weltweit eine lebenserhaltende Therapie.

In den frühen Generationen der Dialysatoren in den 60er Jahren kamen Zellulosemembranen zum Einsatz, seit etwa 20 Jahren werden jedoch überwiegend synthetische Membranen mit definierten Poren verwendet. Die Porengröße der Membran wird dabei von der Porenstruktur der natürlichen Niere vorgegeben, in der die Porendurchmesser etwa vier Nanometer betragen. Mit Hilfe der nanokontrollierten Spinn-technologie ist seit einigen Jahren nun eine genauere Kontrolle der Membranstruktur im Nanobereich möglich. Das Ergebnis ist eine höhere Anzahl an Poren pro Flächeneinheit in der die Trenneigenschaften der Membran bestimmenden inneren Schicht. Zusätzlich wird eine engere Verteilung der Porendurchmesser um den gewünschten Mittelwert erreicht, und der Übergang von der inneren Trennschicht zur äußeren Stützstruktur kann vom Mikrometerbereich in den Nanometerbereich reduziert werden. Dies ermöglicht eine bessere Entfernung von Toxinen mit mittlerem Molekulargewicht (z. B. beta 2-Mikroglobulin), während gleichzeitig der Verlust von Albumin auf praktisch Null reduziert wird.

Schematische Darstellung einer Kapillarwand der Nieren mit einer Porengröße von 4 nm. Über die Kapillarwand werden die Giftstoffe aus dem Blut gefiltert.

Nanokontrollierte Spinn-technologie wird bei Fresenius derzeit für die Herstellung der Helixone®-Membran angewandt, die seit fünf Jahren in den besonders leistungsstarken FX-class Dialysatoren eingesetzt wird.

Neben der Steuerung der Filtrationseigenschaften spielt die Nanotechnologie auch bei der Beeinflussung der Bio- und Hämokompatibilität eine Rolle und ist damit für alle Materialien von Interesse, die bei der Dialyse in Kontakt mit Blut stehen. Bei der Helixone®-Membran wurde die Oberflächenrauigkeit verringert, um die effektiv mit Blut in Kontakt tretende Oberfläche zu reduzieren. An anderer Stelle, wie der Membran im Druckabnehmer des Blutschlauchsystems, kann die Oberfläche unter Ausnutzung des Lotuseffektes so modifiziert werden, dass die unerwünschte Benetzung mit Blut vermieden wird.



5.2 IonGate Biosciences - Analytik von Transportproteinen

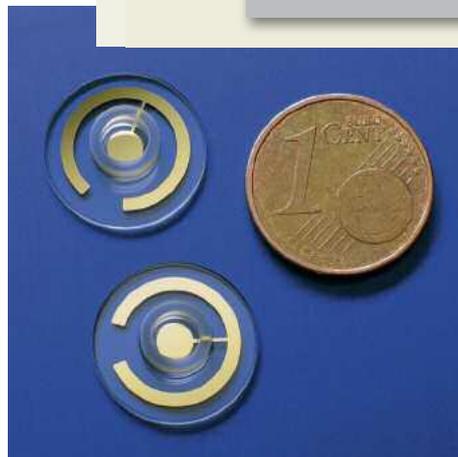
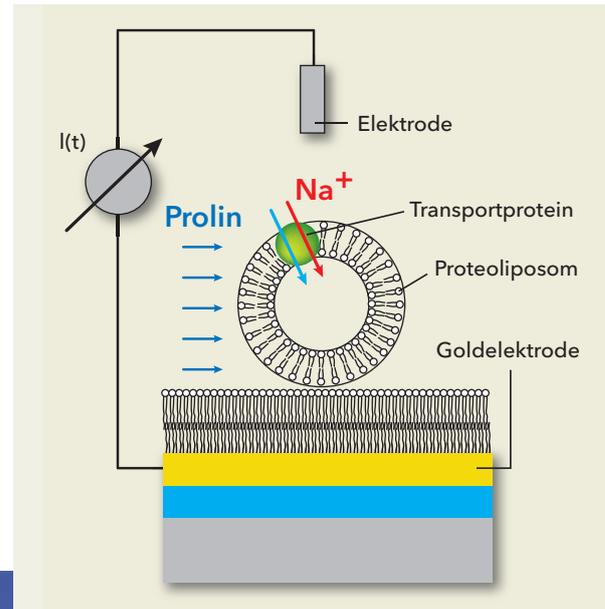
Die IonGate Biosciences GmbH, ansässig im Industriepark Höchst, hat sich in den letzten Jahren als erfolgreiches Biotechnologieunternehmen in Frankfurt etabliert. Ein Team von 20 Wissenschaftlern und Technikern arbeitet in der medizinischen Wirkstoffforschung schwerpunktmäßig an Membranproteinen und betreibt neben eigener Technologieentwicklung Auftragsforschung für die präklinische Wirkstoffsuche.

Mit SURFE²R (Surface Electrogenic Event Reader) hat IonGate eine neue Technologieplattform entwickelt, die es ermöglicht, elektrisch aktive Membranproteine ohne Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen oder radioaktiver Marker zu untersuchen. Entscheidende Nanotechnologie-Komponente dieses Membransensors ist eine Goldelektrode, auf die zwei Monoschichten von speziellen Lipidmolekülen aufgebracht werden. Diese Molekülschichten gewährleisten, dass die zu untersuchenden Proteine nur wenige Nanometer von der Elektrodenoberfläche entfernt sind und bilden gleichzeitig eine isolierende Schicht zwischen Goldelektrode und wässriger Phase. Mit Hilfe von Vesikeln oder Membranfragmenten können Transportproteine von mehreren zehntausend Zellen gleichzeitig auf die Sensoroberfläche aufgebracht werden. Die SURFE²R-Technologie ermöglicht es damit, die Effekte von Wirkstoffen auf die Funktion von Transportproteinen direkt zu untersuchen.

Viele Transportproteine und Ionenpumpen gehören zur Klasse der elektrisch aktiven Membranproteine. Sie sind für die Zellen eines Organismus von zentraler Bedeutung und spielen als Zielstrukturen in wichtigen Indikationsgebieten wie Zentrales Nervensystem, Herz-Kreislauf und Stoffwechsel eine entscheidende Rolle. Trotz dieser wichtigen physiologischen Rolle sind Transportproteine und Ionenpumpen in den Screeningprozessen der Wirkstoffforschung deutlich unterrepräsentiert, da sie nur membrangebunden untersucht werden können und damit bislang experimentell sehr schwer zugänglich waren. Dies ändert sich nun mit der SURFE²R-Technologie, die im Vergleich zu konventionellen elektrophysiologischen Methoden deutlich sensitiver ist und sich durch eine drastische Erhöhung der erreichbaren Durchsätze auszeichnet. Damit wird es erstmals möglich ein effizientes Wirkstoffscreening an Transportproteinen durchzuführen, so dass ein wesentlicher Engpass innerhalb der pharmazeutischen Forschung nun beseitigt werden kann. Die SURFE²R -Technologie wird zurzeit in einem Koope-

rationsprojekt zwischen IonGate, Sanofi-Aventis und dem Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt zur Untersuchung von Kalziumtransportern eingesetzt. Dabei hat sich die Technologie als so erfolgreich erwiesen, dass sie von Sanofi-Aventis für die interne Wirkstoffentwicklung übernommen wurde. Die SURFE²R-Technologie ist mittlerweile am Markt eingeführt worden und wird derzeit zu einer Produktfamilie ausgebaut.

© AG Fendler, MPI für Biophysik



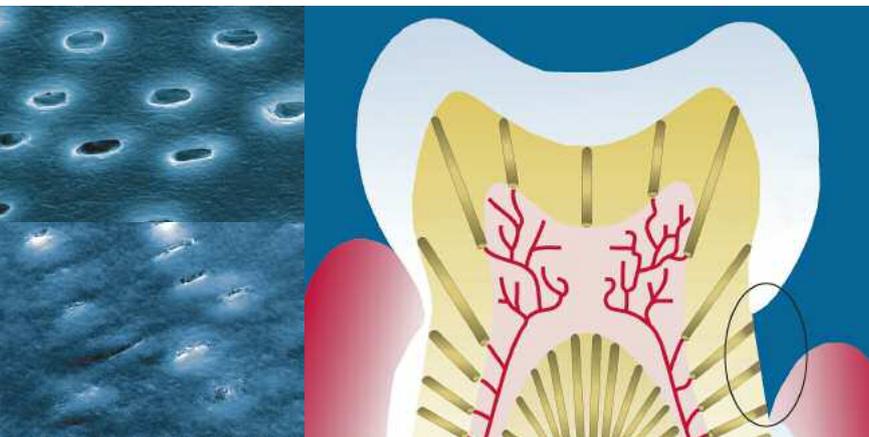
© IonGate Biosciences

Oben: Wirkungsprinzip der SURFE²R-Technologie: Das Transportprotein ist Bestandteil eines Proteoliposomes, das sich auf der Oberfläche des Sensorelementes befindet. Durch Stimulation des Transportproteins (hier durch Prolin) ändert sich die Salzkonzentration in der Lösung. Die dadurch bedingte Änderung des Stromes wird mit den Elektroden gemessen.

Unten: Elektroden des SURFE²R-Sensors.

5.3 SusTech Darmstadt - Mit Nanit®active gegen schmerzempfindliche Zähne

Im Jahr 2000 haben sechs führende Wissenschaftler auf dem Gebiet neuer Materialien, die Technische Universität Darmstadt und die Henkel KGaA als Gesellschafter gemeinsam das Forschungsunternehmen SusTech Darmstadt gegründet. SusTech ist damit ein Beispiel für eine Public-Private-Partnership, in der ein Team von 30 Wissenschaftlern Nanotechnologie-basierte innovative Materialien und Produkte auf einer Vielzahl von Gebieten entwickelt. Beispiele für Forschungsprojekte sind neue magnetische Materialien, Kleben auf Kommando und die Synthese von Nanopartikeln und Biokompositen. Für die erfolgreiche Realisierung einer Public-Private-Partnership und beispielhaft für den Wirkstoff Nanit®active wurde SusTech Darmstadt im November 2004 mit dem Hessischen Innovationspreis ausgezeichnet.



© SusTech

Links oben:
Offene Dentin-Tubuli
vor der Behandlung.

Links unten:
Geschlossene Dentin-
Tubuli nach 20 Behand-
lungen mit Nanit®active
(Elektronenmikro-
skopische Aufnahmen)

Rechts:
Offenliegende
Dentin-Tubuli im Zahn
(durch Kreis markiert).

Nanit®active ist ein Biokomposit, der aus Nano-Calciumphosphat (Apatit) und Protein zusammengesetzt ist und als Wirkstoff zur Behandlung offener Dentinkanälchen eingesetzt wird. Alters- oder krankheitsbedingt können sich das Zahnfleisch am Zahnbein und nachfolgend auch der Zahnzement zurückbilden. Damit liegen die Dentinkanälchen, die direkt zum Zahnerv führen, ungeschützt frei und Reize wie Kalt-Heiß oder Süß-Sauer werden durch sie direkt an die Nervenenden weitergeleitet. Dies führt zu schmerzempfindlichen Zähnen, mit denen etwa 40 % aller Menschen über 40 Jahren zu kämpfen haben. Bisherige technische Lösungen zum Verschluss der Dentinkanälchen bedienen sich überwiegend zahnfremder Materialien, die keinen langfristigen Verbund mit dem natürlichen Dentin ermöglichen. Nanit®active bietet hier eine bislang einzigartige Lösung, da es aus genau den gleichen Bestandteilen wie natürliches Zahnmaterial besteht.

Wird Nanit®active mit einer Zahnbürste aufgetragen, so lagert es sich als nanoskalares Kompositmaterial auf der Zahnoberfläche ab und induziert gleichzeitig die Mineralisation von körpereigenem Apatit aus im Speichel gelösten Salzen. Wie klinische Studien gezeigt haben, werden die offenliegenden Dentinkanälchen durch Nanit®active verschlossen und die Schmerzempfindlichkeit kann so effektiv behandelt werden. Die Markteinführung des Wirkstoffs Nanit®active erfolgte im Jahr 2006 in Deutschland mit der Zahncreme Theramed S.O.S. Sensitiv.

5.4 CINVENTION AG - Drug-Eluting-Beschichtungen

Die CINVENTION AG in Wiesbaden ist ein Technologieunternehmen, das nanostrukturierte metallische und kohlenstoffhaltige Kompositmaterialien für ausgewählte Anwendungen in der Medizintechnik und der Bio-Prozesstechnologie entwickelt. Für medizinische Implantate wird an so genannten Drug-Eluting-Beschichtungen gearbeitet, die Wirkstoffe speichern und kontrolliert an das umgebende Gewebe abgeben können. Die nanostrukturierten Beschichtungen weisen eine hohe Biokompatibilität auf und bestehen entweder aus metallischen Materialien oder aus Carbon-Kompositen. Zusätzlich wurden bioaktive Beschichtungen entwickelt, deren Nanostruktur das Einwachsen von Implantaten in das umliegende Gewebe fördert. Ein weiteres gestecktes Ziel von CINVENTION ist es, die Beschichtungen mit zusätzlichen Funktionalitäten auszustatten, so dass sie z. B. mit Hilfe von Nanopartikeln wieder aufgeladen werden können oder dass sie sich mit bildgebenden Verfahren sichtbar machen lassen.

Die Carbon-Kompositbeschichtungen, die von CINVENTION für Gefäßstützen (Stents) entwickelt wurden, befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium und werden derzeit in klinischen Studien getestet. Stents sind kleine röhrenartige Drahtgeflechte, die zur Aufweitung und als Stütze in verengte Herzkranzgefäße eingeführt werden. Bei den frühen Stents, die Ende der 80er Jahre verwendet wurden, diagnostizierten Ärzte jedoch in fast jedem zweiten Fall eine Wiederverengung (Restenose) der Gefäße. Daher sind Stents entwickelt worden, die Wirkstoffe abgeben, um so eine Restenose zu verhindern. Der CYPHER-Stent war 2003 der erste Drug-Eluting-Stent und erwies sich medizinisch als auch kommerziell als ein großer Erfolg. Mittlerweile werden mit Drug-Eluting-Stents Umsätze jenseits der Milliardengrenze erreicht. Jedoch bestehen weitere Probleme, da die Polymerbeschichtungen, in denen die Wirkstoffe derzeit ein-

gelagert werden, entzündliche Reaktionen hervorrufen und auch nur 10 % bis 20 % der im Polymer befindlichen Wirkstoffe überhaupt freigesetzt werden. Hier setzen die nanostrukturierten Carbon-Kompositbeschichtungen von CINVENTION an, die aus einer micro-porösen glasartigen kohlenstoffhaltigen Matrix mit eingelagerten pyrolytischem Kohlenstoff bestehen. Da pyrolytischer Kohlenstoff schon seit mehr als 40 Jahren für Herzklappen eingesetzt wird, ist seine hohe Gewebekompatibilität bereits erwiesen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die auf Kohlenstoff basierenden Drug-Eluting-Beschichtungen von CINVENTION 100 % des Wirkstoffs freisetzen und eine sehr gute Gewebekompatibilität aufweisen. CINVENTION verfügt damit über eine der am weitesten fortgeschrittenen Beschichtungstechnologien in diesem Bereich. Relysis, ein Medizintechnikunternehmen aus Hyderabad in Indien, hat einen Lizenzvertrag mit CINVENTION für die medizinische Nutzung der neuen Carbon-Komposite abgeschlossen. Ein Drug-Eluting- Stent, der mit einer CINVENTION Carbon-Beschichtung ausgestattet ist, wird derzeit von Relysis in klinischen Studien getestet.

5.5 Orthopädische Implantate der Biomet Deutschland GmbH

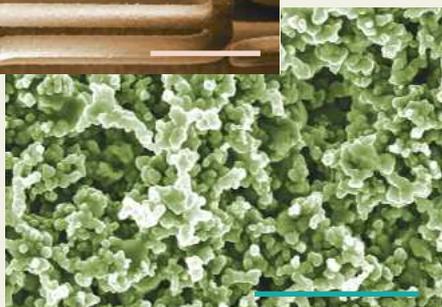
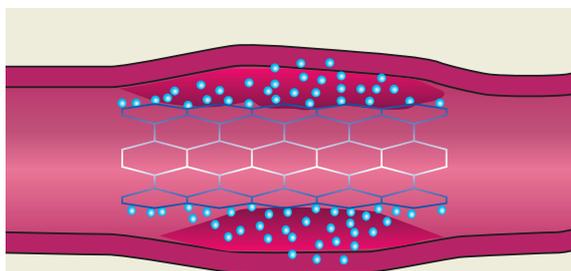
Die Biomet Deutschland GmbH ist ein Unternehmen des weltweit tätigen Orthopädiekonzerns Biomet, das neben Knochenzementen und Biomaterialien auch hochwertige Endoprothesen für den Gelenkersatz entwickelt, herstellt und vertreibt. Am früheren Forschungsstandort Darmstadt wurden auch biomimetische Beschichtungen für Implantate entwickelt, die auf nanokristallinem Hydroxylapatit basieren.

Implantate werden bereits seit längerem mit Hydroxylapatit beschichtet, um ihre Biokompatibilität zu erhöhen. Die Schichten, die dabei im so genannten Plasma-Spray-Verfahren hergestellt werden, haben jedoch eine andere Struktur als natürlicher Apatit. Daher finden unter Einwirkung der Körperflüssigkeiten Auflösungs- und Rekristallisierungsprozesse statt, welche die Stabilität der Beschichtungen beeinträchtigen können. Darüber hinaus sind die Beschichtungen so dick, dass die Gefahr besteht, dass sie sich vom Implantat ablösen und damit zu einem mechanischen Versagen der ganzen Endoprothese führen können. Aus diesen Gründen hat Biomet Deutschland in Zusammenarbeit mit der TU Dresden und dem Start-up BoneMaster in Dresden (heute Namos) ein neuartiges elektrochemisch gestütztes Verfahren entwickelt, um Hydroxylapatit auf Implantatoberflächen abzuscheiden. In den nur noch fünf μm dicken Schichten liegt der Hydroxylapatit in Nanokristallen vor, die in ihren Eigenschaften den natürlichen Apatitkristalliten des Knochens sehr ähnlich sind. Gleichzeitig erlaubt das Verfahren, Biomoleküle wie Kollagen einzubinden und die Schichten, z. B. durch die Anbindung von Peptiden, gezielt zu funktionalisieren. Die Vorteile des biomimetischen Beschichtungskonzeptes konnten in Tiermodellen gezeigt werden. Sowohl Knochendichte, als auch der Knochen-Implantatkontakt waren im Vergleich zu herkömmlichen Implantaten bereits nach einer sehr kurzen Einheilungszeit deutlich besser. Im Rahmen klinischer Studien konnten diese guten Ergebnisse der so genannten BoneMaster-Beschichtung von Biomet Deutschland bestätigt werden.

Oben: Stent mit Drug-Delivery-Funktion. Stents werden verwendet, um verengte Herzkranzgefäße aufzuweiten. Die Wirkstoffabgabe dient dazu, einen Wiederverschluss des Gefäßes zu verhindern.

Mitte: Teilaufnahme einer Gefäßstütze, die mit der nanoporösen Drug-Eluting-Beschichtung von CINVENTION ausgestattet ist (Balken = 0,5 mm).

Unten: Hochaufgelöste Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der nanoporösen Beschichtung (Balken = 5 μm).



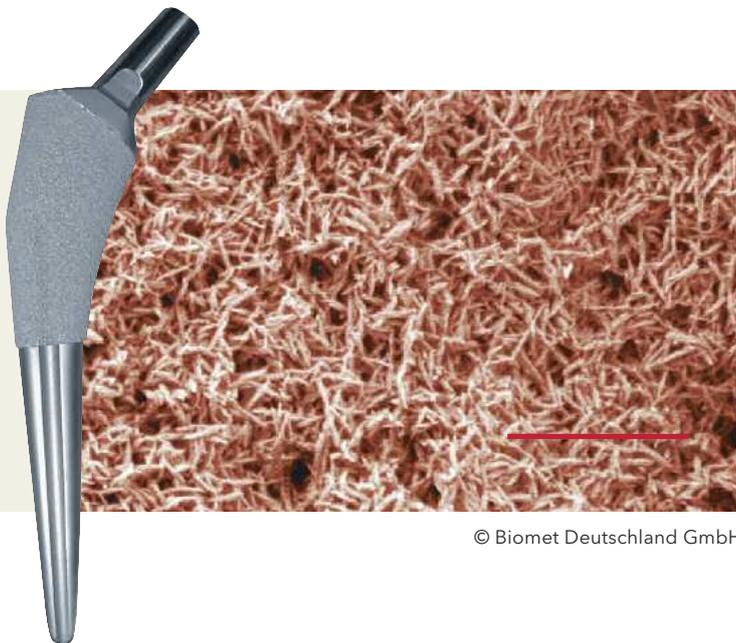
© Blue Membranes

Rechte Spalte: Ostim, ein Knochenersatzmaterial mit Hydroxylapatit-Nanokristallen, das vollständig durch natürlichen Knochen ersetzt wird.

Linke Spalte, links: Biomet Taperloc-Implantat (Teil eines Hüftimplantates) mit einer nanokristallinen Hydroxylapatitbeschichtung (BoneMaster-Beschichtung).

Linke Spalte, rechts: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der nanokristallinen Beschichtung mit typischen Kristallitabmessungen von 300 nm Länge und 60 nm Durchmesser (Balken = 1 µm).

Eine weitere Möglichkeit, das Einwachsverhalten der Implantate zu verbessern, besteht in der Funktionalisierung der Implantatoberfläche mit Peptidsequenzen. Die RGD-Peptidsequenz (Arginin-Glycin-Aspartat) ist zum Beispiel selektiv für bestimmte Integrin-Zellrezeptoren. Die Peptide erfüllen damit nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip eine Bindungsfunktion für Knochenzellen, die den korrespondierenden Integrinrezeptor aufweisen. Zellen, bei denen das entsprechende Rezeptormuster nicht vorliegt, sind hingegen bei der Adhäsion auf einer entsprechenden Oberfläche benachteiligt. In Kooperation mit der TU München und der Merck KGaA in Darmstadt wurde von der Biomet Deutschland GmbH ein zyklisches RGD-Peptid entwickelt, das sowohl direkt auf die Metalloberfläche von Endoprothesen als auch auf einer BoneMaster-Beschichtung fest gebunden werden kann. Durch diese Funktionalisierung kann die Adhäsion von Knochenzellen positiv beeinflusst und damit das Einwachsverhalten von Implantaten noch weiter verbessert werden. Implantate von Biomet Deutschland, die mit Peptidsequenzen ausgestattet sind, sollen in Kürze in ersten klinischen Studien getestet werden.



© Biomet Deutschland GmbH

5.6 Knochenersatzmaterialien und Dentalprothesen von Heraeus Kulzer

Heraeus Kulzer ist ein weltweit operierendes Dentalunternehmen, das Zahnärzte und Dentallabors mit innovativen, aufeinander abgestimmten Komplettsystemen versorgt. Das Spektrum reicht von der Kariesvorbeugung über Materialien für Zahnfüllungen bis hin zu künstlichen Zähnen und Prothesenwerkstoffen. Ein im Jahr 2003 eingeführtes Produkt, das vom Wissen um die nanokristalline Struktur des Knochens profitiert hat, ist Ostim, ein synthetisches Knochenersatzmaterial.

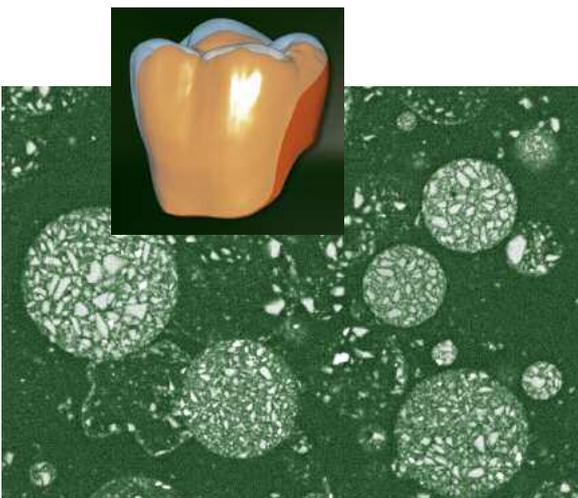


© Heraeus Kulzer

Ostim besteht aus Hydroxylapatit-Nanokristallen, die in Wasser suspendiert sind und so eine direkt applizierbare Paste bilden. In herkömmlichen Knochenersatzmaterialien wird gesinterter Hydroxylapatit verwendet, der eine sehr geringe Löslichkeit aufweist, was eine Resorption des Materials nach Aufbau von neuem Knochen verhindert. Ostim ist hingegen nicht gesintert, so dass Hydroxylapatit hier nanokristallin vorliegt. Die Nanokristalle verleihen Ostim eine sehr große spezifische Oberfläche und bieten eine ideale Matrix zur Besiedelung mit knochenbildenden Zellen. Aufgrund dieser Eigenschaften stimuliert Ostim die Knochenheilung und wird so nach und nach vollständig durch körpereigene Knochensubstanz ersetzt. Eingesetzt wird Ostim von Zahnärzten für verschiedene Indikationen, wie Implantatverankerungen, Wurzelspitzenresektionen oder das Auffüllen von Zysten.

Unter den medizintechnischen Produkten wurden im letzten Jahrzehnt neben den Knochenersatzmaterialien vor allem Dentalwerkstoffe mit Hilfe von Nanotechnologie weiterentwickelt. Nanopartikel werden zum Beispiel in Zahnfüllern eingesetzt, um ihre optischen und mechanischen Eigenschaften zu verbessern. So weisen Nanokomposite eine geringere

Schrumpfrate beim Aushärten auf, haben eine höhere Abriebfestigkeit und bilden den Glanz natürlicher Zähne besser nach als konventionelle Komposite. Mittlerweile befinden sich mehrere Nanotechnologie-basierte Produkte auf dem Markt, darunter auch die Zahnlinie Mondial von Heraeus Kulzer für die Totalprothetik. Aufgrund der Verwendung von Materialien mit Nanostruktur konnte die Abriebsfestigkeit gegenüber konventionellen Prothesen um 50 % erhöht werden. Das Ergebnis ist eine deutlich längere Lebensdauer der Mondial Zähne.



© Heraeus Kulzer

5.7 Nanopartikel in Knochenzementen bei Heraeus Medical

Knochenzemente werden verwendet, um Prothesen im Knochen fest zu verankern. Durch seine gute Verzahnung und sein Eindringen in die poröse Knochenoberfläche wird die Kontaktfläche Zement/Knochen vergrößert und damit seine Lastaufnahmekapazität wesentlich verbessert. Der Vorteil einer zementierten Prothese besteht somit in der Möglichkeit einer frühen Belastung, jedoch sind Revisionsoperationen komplizierter im Vergleich zu zementfrei eingesetzten Prothesen. Knochenzemente haben sich auch als Trägermaterial für Antibiotika bewährt, mit denen bakterielle Infektionen beim Gelenkersatz verhindert werden können. Für eine Zementierung entscheidet man sich daher häufig bei älteren Patienten und Patienten mit einer schwachen Knochenstruktur.

Die Heraeus Medical GmbH, ein Tochterunternehmen des weltweit tätigen Heraeus Konzerns mit Sitz in Hanau, produziert und vertreibt Knochenzemente, darunter den „Gold Standard“ PALACOS®. Um die Spitzenposition bei den Knochenzementen halten zu können, arbeitet Heraeus Medical derzeit daran, mit Hilfe von Nanopartikeln die Applikationseigenschaften der Zemente weiter zu verbessern. Dabei werden drei Hauptzielrichtungen verfolgt: die Verbesserung des Verarbeitungsverhaltens, der Langzeitstabilität und der Wirkstofffreigabe. So kann durch den Zusatz von Polymer-Nanopartikeln eine erhebliche Beschleunigung des Anquellvorganges beim Anmischen des Knochenzementes erreicht werden. Diese Eigenschaft ist heute von großer Bedeutung, weil sich die Operationszeiten deutlich verkürzen lassen und somit Kosten gespart werden können.

Um die Langzeitstabilität weiter zu verbessern und das Risiko eines mechanischen Versagens zu minimieren wird auch an Zementen gearbeitet, die nanopartikuläre Fasern enthalten. Generell gelten Defekte im Zement, die durch die Agglomeration von Zusätzen wie Farbstoffen, Wirkstoffen und Kontrastmitteln entstehen als eine wichtige Ursache für vorzeitiges mechanisches Versagen. Um solche Defekte zu vermeiden, wird hier eine Reduzierung der Partikelgröße auf einige hundert Nanometer als ein wichtiger Lösungsansatz gesehen. Die Verwendung nanopartikulärer Wirkstoffpartikel in der Zementmatrix hat zudem den Vorteil, dass eine sehr homogene Verteilung des Wirkstoffs erreicht wird und so der Wirkstoffgehalt gesenkt werden kann.

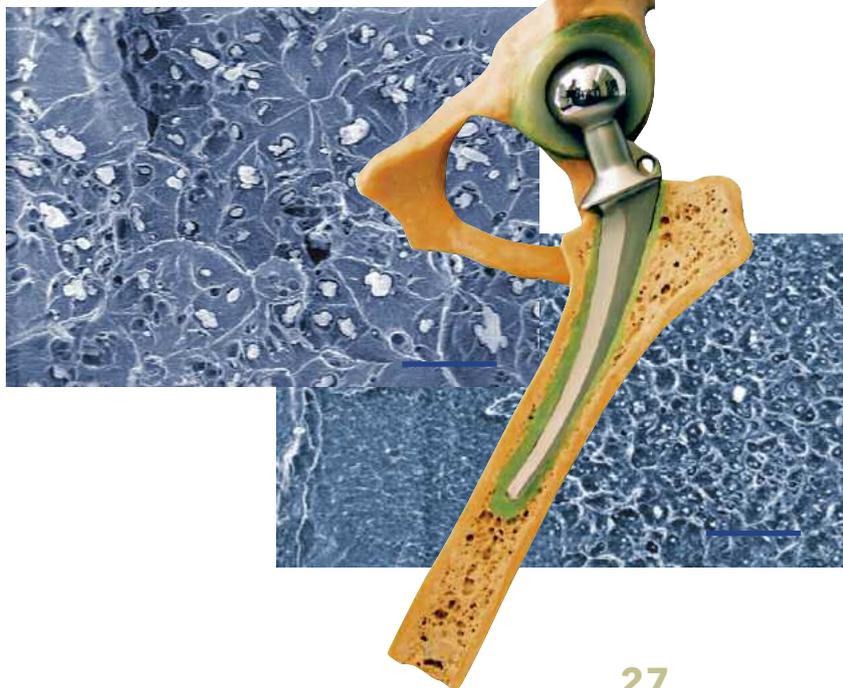
Linke Spalte: Die Zahnlinie Mondial mit verlängerter Lebensdauer durch Einsatz von Nanopartikeln.

Rechte Spalte: Modell einer mit Knochenzement verankerten Hüftprothese (© Heraeus Kulzer, Hanau).

Links: Knochenzement mit mikroskaligem Röntgenkontrastmittel (Balken = 5 µm).

Rechts: Knochenzement mit nanopartikulärem Röntgenkontrastmittel (Balken = 5 µm).

© Prof. A. Bellare, Brigham and Women's Hospital



6 Forschungsprogramme, Netzwerke und Finanzierungsmöglichkeiten

Forschungsprogramme

Deutschland gehört mit Japan und den USA zu den ersten Ländern, die fokussierte Förderprogramme zur Nanomedizin aufgelegt haben und in diesem Technologiefeld eine Vorreiterrolle spielen. Die Leitinnovation NanoforLife ist eine vierjährige Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, in der ausgewählte Projekte zu den Anwendungsbereichen Wirkstofftransport, Medizintechnik und In-vivo-Diagnostik gefördert werden. Die Projekte haben dabei Leuchtturm-Charakter, um so weitere Nanomedizin F&E-Aktivitäten in der Industrie zu katalysieren. Die Mittel für die Maßnahme belaufen sich auf 30 Millionen Euro Fördermittel und einer Koinvestition der Industrie in gleicher Höhe. Nach Abschluss der Förderprojekte im Jahr 2009 ist die Auflage einer Nachfolgemaßnahme geplant. Eine thematisch etwas breiter angelegte Maßnahme ist der Förderschwerpunkt Nanobiotechnologie, der im Jahr 2000 aufgelegt wurde und mit einem Budget von 50 Millionen Euro bis zum Jahr 2009 ausgestattet ist. Neben Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin werden in dieser Maßnahme auch Projekte zu technischen Anwendungen der Nanobiotechnologie, wie analytische Verfahren und bioelektronische Systeme gefördert. Weiterhin wurde im Herbst 2005 die Förderbekanntmachung „NanoChance“ veröffentlicht, die darauf abzielt, die Marktabtastung kleinerer F&E-intensiver Nanotechnologie-Unternehmen zu unterstützen. Gefördert werden dabei Unternehmen, die auf dem Gebiet der Nanotechnologie tätig sind bzw. ihr Geschäftsfeld durch den Einsatz von Nanotechnologie erweitern und stärken wollen. Das Programm ermöglicht Einzel- oder Verbundprojekte unter Beteiligung mehrerer KMU sowie Forschungseinrichtungen. Großunternehmen sind als „Patent“ zugelassen. 2007 wurde die zweite Förderrunde von NanoChance vom BMBF bekannt gegeben.

Informationen: www.nanochance.com.

In Hessen können Nanotechnologie-Unternehmen außerdem im Rahmen der Innovationsförderung / Modellprojekte des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung bezuschusst werden. Das von der Hessen Agentur als Projektträger betreute und aus EU-Mitteln kofinanzierte Technologieprogramm kann von kleinen und mittleren Unternehmen mit Sitz in Hessen genutzt werden,

die Nanotechnologien entwickeln oder für Produkt- bzw. Verfahrensinnovationen applizieren wollen. Gefördert werden Einzel- oder Verbundprojekte sowie Technologietransferprojekte mit Hochschulen und Forschungseinrichtungen. Projekte im Bereich Nanomedizin und Pharma gehören zum Förderschwerpunkt der Maßnahme.

Informationen: www.hessen-agentur.de.

Auf der europäischen Ebene wird Nanotechnologieforschung im 7. Rahmenprogramm im Themenfeld „Nanosciences, nanotechnologies, materials & new production technologies (NMP)“ gefördert. Über die gesamte Laufzeit des Programmes von 2007-2013 ist ein Fördervolumen für dieses Themenfeld von 3,5 Mrd. Euro vorgesehen. Eine wichtige Netzwerk-Aktivität auf europäischer Ebene im Bereich Nanomedizin ist die Einrichtung der Europäischen Technologieplattform Nanomedizin, die von europäischen Wissenschaftlern und Unternehmen organisiert wird. Die Plattform ist im September 2005 offiziell gegründet worden und entwickelt seitdem ein strategisches Wissenschaftsprogramm für die Nanomedizin. Die Europäischen Technologieplattformen, die bislang zu 23 Themen eingerichtet wurden, haben zum Ziel, die Kooperation zwischen Industrie und Universitäten zu fördern und Forschungsbedarfe zu formulieren, die bei der Gestaltung der europäischen Forschungsprogramme Berücksichtigung finden sollen.

Regionale Aktivitäten und Netzwerke in der Nano-Medizin

Als Querschnittstechnologie ist die Nanotechnologie deutlich weniger sichtbar als dies für andere Technologien, wie beispielsweise die Biotechnologie oder die Mikrosystemtechnik, der Fall ist. Auch spielt Nanotechnologie in fast allen Bereichen der Natur- und Ingenieurwissenschaften eine Rolle. Es besteht daher ein besonderer Bedarf, Aktivitäten zur Nanotechnologie an den Universitäten interdisziplinär zu koordinieren und den Technologietransfer von der Wissenschaft in die Unternehmen zu fördern. Dazu sind in Hessen eine Reihe von Aktivitäten gestartet worden:

Im Jahr 2005 startete das Hessische Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung die **Aktionslinie Hessen-Nanotech**. Mit der Aktionslinie Hessen-Nanotech werden die hessenweiten wirtschafts- und technologiebezogenen Aktivitäten in der Nanotechnologie und den materialbasierten Technologien gebündelt und koordiniert. Ziel der Aktionslinie ist es, die hessischen Kompetenzen in der Nanotechnologie und in den angrenzenden Technologiebereichen wie der Material- und Oberflächentechnologie, Mikrosystemtechnologie und Optische Technologien national sowie auch international darzustellen. Durch Technologie- und Standortmarketing sowie der Förderung der Netzwerkbildung, soll die internationale Wettbewerbsfähigkeit und Innovationskraft der hessischen Wissenschaft und Wirtschaft gestärkt werden. Die Aktionslinie Hessen-Nanotech unterstützt dabei insbesondere auch die Vernetzung von Technologie-Anbietern und -Anwendern. Im besonderen Fokus stehen die in Hessen stark ausgeprägten Anwendungsbereiche Automotive, Chemie, Pharma, Biotechnologie und Medizintechnik, Umwelt und Energie und Informations- und Kommunikationstechnologie. An den Schnittstellen zu den Nanowissenschaften arbeitet die Aktionslinie Hessen-Nanotech mit dem NanoNetzwerkHessen zusammen. Projektträger der Aktionslinie Hessen-Nanotech des hessischen Wirtschaftsministeriums ist die landeseigene HA Hessen Agentur.

Die **Aktionslinie Hessen-Biotech** ist eine Maßnahme des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung zur Technologie- und Wirtschaftsförderung. Sie bildet seit 1999 die zentrale Informations-, Kommunikations- und Kooperationsplattform für den Life Science-Bereich in Hessen. Zu den Zielen von Hessen-Biotech gehört es, innovative Anwendungen schneller und breiter in den Markt zu bringen, die Wettbewerbsfähigkeit der hessischen Life Science-Unternehmen in Biotechnologie, Pharma und Medizintechnologie zu stärken und die Leistungsfähigkeit des Standorts Hessen bekannt zu machen. Leistungsangebote von Hessen-Biotech sind deshalb insbesondere die Informationsvermittlung, der Technologie- und Wissenstransfer, die Erfassung und Darstellung wirtschaftlicher und wissenschaftlicher Potenziale, die Kooperationsvermittlung und Netzwerkbildung sowie nicht zuletzt das Standortmarketing für den Life Science-Standort Hessen und seine innovativen Unternehmen. Damit bildet die Aktionslinie Hessen-Biotech die Schnittstelle der Branche zwischen Wirtschaft, Wissenschaft, Politik und Verwaltung in Hessen. Projektträger der Aktionslinie Hessen-Biotech des hessischen Wirtschaftsministeriums ist die HA Hessen Agentur.

KONTAKT

www.hessen-nanotech.de

- Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung
Sebastian Hummel
Kaiser-Friedrich-Ring 75
65185 Wiesbaden
Telefon 0611 815-2471
Telefax 0611 815-492471
sebastian.hummel@hmwvl.hessen.de
www.wirtschaft.hessen.de
- HA Hessen Agentur GmbH
Alexander Bracht (Leiter)
Markus Lämmer
Aktionslinie Hessen-Nanotech
Abraham-Lincoln-Straße 38-42
65189 Wiesbaden
Telefon 0611 774-8614
oder 0611 774-8664
Telefax 0611 774-8620
Alexander.bracht@hessen-agentur.de
www.hessen-agentur.de

KONTAKT

www.hessen-biotech.de

- Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung
Jens Krüger
Kaiser-Friedrich-Ring 75
65185 Wiesbaden
Telefon 0611 815-2493
Telefax 0611 815-492493
jens.krueger@hmwvl.hessen.de
www.wirtschaft.hessen.de
- HA Hessen Agentur GmbH
Dr. Detlef Terzenbach (Leiter)
Aktionslinie Hessen-Biotech
Abraham-Lincoln-Straße 38-42
65189 Wiesbaden
Telefon 0611 774-8613
oder 0611 774-8646
Telefax 0611 774-8620
detlef.terzenbach@hessen-agentur.de
www.hessen-agentur.de

Das **NanoNetzwerkHessen** (NNH) wurde mit Unterstützung der Hessischen Landesregierung von den fünf Universitäten und den fünf Fachhochschulen des Landes im März 2004 etabliert, um auf der Grundlage einer Kooperationsvereinbarung eine enge innovationsorientierte Zusammenarbeit im Bereich der Nanowissenschaften zu starten. Die Initiative NNH zielt darauf ab, die vorhandenen Kompetenzen an hessischen Hochschulen zu bündeln, Kooperationen zu initiieren und den Nanotechnologie-Standort Hessen weiter auszubauen. Koordinator des NanoNetzwerkHessen ist die Universität Kassel.

Forscherinnen und Forscher aus den Disziplinen Physik, Chemie, Biologie, Pharmazie, Medizin, Materialwissenschaften und den verschiedensten Fächern der Ingenieur- und sogar Geisteswissenschaften arbeiten an hessischen Hochschulen auf Gebieten der Nanowissenschaften. Gerade diese Durchdringung klassischer Disziplinen verstärkt ganz wesentlich das Innovationspotenzial dieser Wissenschaft und bietet in Hessen ausgezeichnete Ausgangsbedingungen für Kooperationen.

Die Technologien, die heute an hessischen Hochschulen vertreten sind, sind breit gefächert und reichen von nanoskaligen und nanostrukturierten Werkstoffen, Nanosystemtechnik über Nanomedizin, Nanomaterialchemie, Nanobiotechnologie bis hin zur Nanoanalytik. Forschungs- und Entwicklungsaufgaben in diesen Feldern bereits im vorwettbewerblichen Bereich gemeinsam mit Wissenschaftlern, Entwicklern und Anwendern zu betreiben und damit Akteure, Ressourcen und Aktivitäten zusammenzuführen, eröffnet den Netzwerkpartnern nicht nur die Erschließung komplementärer Ressourcen, sondern verbindet auch Wissenschaft deutlicher als bisher mit wirtschaftlicher Anwendung und trägt damit zu einer schnelleren Umsetzung von nanotechnologischem Wissen in Produkte, Produktionsverfahren und Dienstleistungen bei.

Im **TechnologieTransferNetzwerk (TTN-Hessen)** haben sich seit 2001 die hessischen Hochschulen und die führenden Wirtschaftsverbände zusammengeschlossen, um das vorhandene Angebot zur Förderung des Wissens- und Technologietransfers miteinander zu vernetzen und mittelständischen Unternehmen den Zugang zum wissenschaftlichen und technologischen Potenzial der Hochschulen und Forschungseinrichtungen zu erleichtern.

Um dieses Ziel gerade im Bereich der Nanotechnologie umsetzen zu können, arbeitet das TTN-Hessen eng mit seinen Netzwerkpartnern sowie den Aktionslinien Hessen-Nanotech und Hessen-Biotech zusammen. Typische Beispiele für diese Zusammenarbeit sind gemeinsam durchgeführte Unternehmensbefragungen und technologieorientierte Veranstaltungen.

Bei der IHK-Innovationsberatung Hessen in Darmstadt, Gießen, Fulda, Kassel und Offenbach wurden regionale Beratungsstellen für Technologietransfer eingerichtet. Sie haben die Aufgabe aktiv auf die Unternehmen zuzugehen und Hilfestellung beim Zugang zum anwendungsorientierten Know-how der Hochschulen anzubieten. Begleitend steht unter www.ttn-hessen.de eine gemeinsame Plattform zur Vermarktung von Kooperationsangeboten der Hochschulen zur Verfügung.

Unter dem Dach des TTN-Hessen haben sich die hessischen Hochschulen zur gemeinsamen Patent-Verwertungsoffensive HIPO zusammengeschlossen. Sie betreut Erfinder bei Schutzrechtsanmeldungen und Verwertungsverträgen auch auf dem Gebiet der Nanotechnologie (siehe unten).

Das TTN-Hessen wird unterstützt und kofinanziert durch die hessischen Ministerien für Wirtschaft und für Wissenschaft, die HA Hessen Agentur GmbH (Geschäftsstelle), die Arbeitsgemeinschaft hessischer IHKs und den Europäischen Sozialfonds (ESF).

KONTAKT

www.nanonetzwerkhessen.de

- Dr. Beatrix Kohnke
Leitung der Geschäftsstelle
Mönchebergstraße 19
34109 Kassel
Telefon 0561 804-2219
Telefax 0561 804-2226

KONTAKT

www.ttn-hessen.de

- HA Hessen Agentur GmbH
Dr. Gerrit Stratmann
Leiter der Geschäftsstelle TTN
Abraham-Lincoln-Straße 38-42
65189 Wiesbaden
Telefon 0611 774-8691
Telefax 0611 774-58691
gerrit.stratmann@hessen-agentur.de
www.hessen-agentur.de

Seit Anfang der 80er Jahre bieten die hessischen Industrie- und Handelskammern einen besonderen, kostenfreien Service, um Unternehmen bei ihren Innovationsanstrengungen zu unterstützen: die **IHK-Innovationsberatung Hessen**.

In einer Zeit, in der Technologie- und Marktveränderungen immer kürzere Innovationszyklen vorgeben, bietet das Kompetenzzentrum insbesondere kleinen und mittelständischen Unternehmen seinen unternehmens- und praxisnahen Service an. Die IHK-Innovationsberatung ist neutraler Informationsmakler und begleitet aktiv die Vernetzung und Clusterbildung von technologieorientierten Unternehmen und Forschung.

Neben konkreten Innovationshilfen, wie beispielsweise einer individuellen Beratung sowie Publikationen, fördern die hessischen IHKs den intensiven Austausch zwischen Vertretern aus Wirtschaft, Wissenschaft und Politik durch technologie- und branchenorientierte Veranstaltungen. Ein besonderer Fokus liegt seit 2004 auf der Nanotechnologie und deren Potenziale für die Wirtschaft. So wurde gemeinsam mit den regionalen Beratungsstellen des TechnologieTransferNetzwerk Hessen und dem Wirtschaftsministerium eine Veranstaltungsreihe aufgelegt, welche die Einsatz- und Anwendungsmöglichkeiten der Nanotechnologie in verschiedenen Branchen näher beleuchtet. Die Themen gehen von „Nanotechnologie im Auto von morgen“ über „Nanotechnologie in der Medizintechnik“ bis hin zur „Nano-Elektronik“ und „Nano-Oberflächentechnik“.

KONTAKT

www.itb-hessen.de

- **IHK-Innovationsberatung Hessen**
Detlev Osterloh
Börsenplatz 4
60313 Frankfurt am Main
Telefon 069 2197-1219
Telefax 069 2197-1484
d.osterloh@frankfurt-main.ihk.de

HIPO - Professionelle Patentverwertung in Hessen.

2002 hat die Landesregierung eine Patentinitiative gestartet, um zum einen Erfindungen und Schutzrechtsanmeldungen an Hochschulen zu fördern und zum anderen den Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die wirtschaftliche Praxis zu steigern. Zu diesem Zweck wurde gemeinsam mit den Hochschulen das Projekt HIPO (Hessische Intellectual Property Offensive) ins Leben gerufen. Dahinter verbirgt sich ein Verbund der drei Patent- und Verwertungsagenturen INNOVECTIS GmbH (Frankfurt), TransMIT GmbH (Gießen) und GINo GmbH (Kassel). Diese übernehmen nicht nur die Bewertung und den Schutz, sondern auch die Vermarktung der Forschungsergebnisse aus den Hochschulen – so auch aus dem Bereich der Nanotechnologie.

KONTAKT

www.hipo-online.net

- **TransMIT, Gesellschaft für Technologietransfer mbH, Gießen**

Dr. Peter Stumpf
Kerkrader Straße 3
35394 Gießen
Telefon 0641 94364-12
Telefax 0641 94364-99
stumpf@transmit.de
www.transmit.de
- **INNOVECTIS, Gesellschaft für innovative Technologien und FuE-Dienstleistungen der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main mbH**

Dr. Otmar Schöller
Altenhöferalle 1
60438 Frankfurt am Main
Telefon 069 798-49721
Telefax 069 798-49717
info@innovectis.de
www.innovectis.de
- **GINo, Gesellschaft für Innovation Nordhessen mbH**

Dr. Heike Krömker
Gottschalkstraße 22
34127 Kassel
Telefon 0561 804-1984
Telefax 0561 804-1986
kroemker@gino-innovativ.de
www.gino-innovativ.de

Finanzierungsmöglichkeiten

Entscheidend für die Umsetzung neuer Ideen in Produktentwicklungen ist die Verfügbarkeit von Kapital in den verschiedenen Phasen der Unternehmensentwicklung. Im Vergleich zu Amerika gilt die deutsche Nanotechnologie-Start-up-Szene als unterfinanziert. Insgesamt ist es aber wohl weltweit schwieriger geworden, Kapital für Unternehmensgründungen zu akquirieren, zumindest verglichen mit den späten 90er Jahren, als die dot.com Blase ihren Höhepunkt erreichte. In Deutschland gibt es eine Reihe von Venture Kapitalgesellschaften, die im Bereich Nanotechnologie tätig sind, wie z. B. die Nanoventure AG, Peppermint oder Lux Capital. In einschlägigen Foren, wie dem Techportal Nanotechnologie, dem Nanoforum oder der Internetplattform www.nanotech-hessen.de sind diese Kapitalgeber aufgeführt. Eines der bekannten Unternehmen in Europa im Bereich Nanotechnologie und Investments ist die Nanostart AG mit Sitz in Frankfurt. Als Nanotechnologie-Beteiligungsgesellschaft investiert sie in junge und aufstrebende Nanotechnologie-Unternehmen auch mit der Zielrichtung, künftige Börsengänge vorzubereiten. Die Equinet AG und die Creathor Venture sind zwei weitere hessische Unternehmen, die im Bereich Nanotechnologie Investitionen tätig sind.

Die Equinet AG ist eine Investmentbank im Small- und Midcap-Segment, die Finanzkonzepte für Unternehmer und Investoren erarbeitet mit einem Fokus auf den Bereichen IT, Biotechnologie und Querschnittstechnologien wie Nanotechnologie. Die Creathor Venture in Bad Homburg ist ein Venture Unternehmen mit Konzentration auf schnell wachsende Märkte wie IT, Nanotechnologie und den medizinischen Sektor. Neben der Finanzierung werden die Unternehmen zumeist auch in operativen und strategischen Managemententscheidungen unterstützt. Als „betreuende Investoren“ verstehen sich auch die Business Angels, die z. B. im Business Angels Netzwerk Frankfurt / Rhein-Main organisiert sind (www.ba-frm.de). Sie engagieren sich als private Risikokapitalgeber in der Regel in der frühen Phase bei der Planung und Gründung eines Unternehmens. Zur Innovationsfinanzierung bestehender Unternehmen in Hessen bereitet das Hessische Wirtschaftsministerium ein Förderprogramm vor (www.nanotech-hessen.de). Damit soll insbesondere kleinen und mittleren Unternehmen die Grundlage für Innovation, Produktentwicklung und Markteinführung gestärkt werden.



© AQUANOVA German Solubilisate Technologies (AGT) GmbH

7 Verbände aus der Pharma- und Medizintechnikindustrie zu Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizin

Bundesverband Medizintechnologie e. V.

Der BVMed vertritt als Wirtschaftsverband über 200 Industrie- und Handelsunternehmen der Medizintechnikbranche, darunter die 20 weltweit größten Medizinproduktehersteller im Verbrauchsgüterbereich. Der BVMed will zur Fortentwicklung eines leistungsstarken Gesundheitswesens beitragen, indem er sich für eine zweckmäßige, bedarfsgerechte und wirtschaftliche Versorgung der Patienten mit qualitativ hochwertigen Medizinprodukten unter marktwirtschaftlichen Bedingungen einsetzt. Nach außen – gegenüber Politik und Öffentlichkeit – vertritt der BVMed die Interessen der Mitgliedsunternehmen durch Information und Öffentlichkeitsarbeit sowie durch Mitgestaltung von Gesetzen, Richtlinien und Standards.



- BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Reinhardtstraße 29 b, 10117 Berlin
Telefon 030 246255-0
Telefax 030 246255-99
www.bvmed.de

Stellungnahme des BVMed zu Anwendungen der Nanotechnologie in der Medizintechnik

Nanotechnologien in der Medizin sind ein Beispiel innovativer Technologien in der Gesundheitsversorgung der Zukunft. Insbesondere für kleine und mittlere Unternehmen tun sich verlockende Entwicklungsmöglichkeiten auf. Völlig neue und verbesserte Produkte und Verfahren könnten in naher Zukunft die Erkennung und Verhütung von Krankheiten beschleunigen, die Belastung der Patienten senken und das Gesundheitssystem finanziell entlasten.

Neben der Diskussion der faszinierenden Nutzenpotenziale hat die Auseinandersetzung der Fachleute darüber eingesetzt, welche Risiken mit der Anwendung der Nanotechnologie verbunden sein könnten. Für Medizinprodukte gilt: Sie dürfen nur nach einer umfassenden Bewertung von Risiko und Nutzen in Verkehr gebracht werden.

In diesem Zusammenhang wird auch die Frage gestellt, ob Nanomaterialien einer gesonderten gesetzlichen Regelung bedürfen. Da sich die Anwendung von Nanotechnologien häufig an der Schnittstelle verschiedener Disziplinen vollzieht, könnte es – ähnlich wie bei der Anwendung von Verfahren der regenerativen Medizin – zu Rechtsunsicherheit kommen. Aus diesem Sachverhalt leiten sich für die Medizintechnologie-Industrie die folgenden Aussagen ab:

- Die Möglichkeiten für Forschung und Entwicklung der Nanotechnologie in der Medizin am Standort Deutschland müssen gefördert werden.
- Für die forschenden und produzierenden Unternehmen müssen Rechtssicherheit und Rechtsklarheit gewährleistet sein.
- Es muss sichergestellt werden, dass europaweit gleiche Anforderungen bestehen.
- Medizinprodukte sind sicher; sie werden nur nach einer umfassenden Bewertung von Risiko und Nutzen in Verkehr gebracht.
- Die Einführung innovativer Produkte der Nanomedizin darf nicht durch restriktive Erstattungsregelungen der Krankenkassen blockiert werden.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) vertritt das breite Spektrum der pharmazeutischen Industrie auf nationaler und internationaler Ebene. Über 250 Unternehmen mit etwa 74.000 Mitarbeitern haben sich im BPI zusammengeschlossen. Das Spektrum erstreckt sich von klassischen Pharma-Unternehmen und Pharma-Dienstleistern bis hin zu Unternehmen aus dem Bereich der Biotechnologie, der pflanzlichen Arzneimittel und der Homöopathie. Ziel des BPI ist es, das Gesundheitswesen zukunftsweisend weiterzuentwickeln. So beteiligt er sich intensiv an der gesundheitspolitischen Reformdiskussion. Um sicher zu stellen, dass Patienten die für sie notwendigen Medikamente und Therapien erhalten, setzt sich der Verband für die Sicherung der Vielfalt qualitätsorientierter Arzneimittel aller Therapierichtungen ein. Hierzu befindet sich der BPI im kontinuierlichen Dialog mit anderen Partnern des Gesundheitswesens und der Öffentlichkeit.



- **BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**
Friedrichstraße 148, 10117 Berlin
Telefon 030 27909-0
Telefax 030 27909-361
www.bpi.de

Stellungnahme des BPI zu Anwendungen der Nanotechnologie in der Pharmaindustrie

Aufgabe der pharmazeutischen Industrie ist es, den Patienten wirksame und sichere Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Dabei stellen sich die Unternehmen dem globalen Innovationswettbewerb und investieren erhebliche Beträge in F&E. Nachdem Bio- und Gentechnologie bei der Entwicklung neuer Therapien nicht mehr wegzudenken sind, kommen heute Erfolg versprechende Ansätze für neue und verbesserte Diagnose- und Therapiemöglichkeiten aus dem Forschungsfeld Nanotechnologie hinzu. Die Nanobiotechnologie trägt dazu bei, biologische und biotechnologische Prozesse zu unterstützen und zu kontrollieren. So werden Medikamente mit z. B. verlängerter oder gezielterer Wirksamkeit resultieren, Wirkstoffe werden schneller zum Wirkort gelangen und sie werden auf dem Weg dorthin besser geschützt werden. Im diagnostischen Bereich wird mit weiterer Miniaturisierung gerechnet, um kleinste Proben schnell zu untersuchen.

Diese neuen Ansätze werden gerade auch von mittelständischen pharmazeutischen Unternehmen aufgegriffen werden, da es dabei häufig um wesentliche Verbesserungen vorhandener Arzneimittel geht. Hier werden sich ganz neue Kooperationsmöglichkeiten für Gruppen von Nanowissenschaftlern, jungen Nano-Biotechunternehmen und innovativen mittelständischen pharmazeutischen Unternehmen bieten.

Der BPI steht diesen neuen Ansätzen sehr positiv gegenüber, bietet doch der Einsatz der Nanobiotechnologie bei Arzneimitteln einen erhöhten Nutzen für die Patienten. Die innovativen Unternehmen des BPI sind sehr interessiert den wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Nanobiotechnologie zu nutzen und damit einen Beitrag zur Gesundheit der Bevölkerung und zum Wachstum des Forschungs- und Wirtschaftsstandorts Deutschlands und insbesondere auch Hessens zu leisten.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertritt die Interessen von 39 weltweit führenden forschenden Arzneimittelherstellern und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des VFA repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland rund 86.000 Mitarbeiter. Mehr als 14.500 ihrer Mitarbeiter sind in Deutschland für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln tätig. Allein in Deutschland investieren die forschenden Arzneimittelhersteller jährlich über 3,9 Milliarden Euro in die Arzneimittelforschung für neue und bessere Medikamente.



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

- VFA Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13, 10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de

Stellungnahme des VFA zum Einsatz der Nano- technologie in der pharmazeutischen Industrie

Nach der Etablierung der Gen- und Biotechnologie verspricht zu Beginn des 21. Jahrhunderts die junge Forschungsrichtung der Nanobiotechnologie große Fortschritte in den Lebenswissenschaften. Deutschland ist derzeit weltweit führend in diesem Forschungsbereich. Die Nanobiotechnologie birgt das Potenzial, die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für bisher nicht oder nicht ausreichend behandelbare Erkrankungen weiter zu verbessern. Der VFA spricht sich daher dafür aus, dieses Potenzial zum Wohle der Patienten auszuschöpfen und die hier vorhandene Technologieführerschaft systematisch weiter auszubauen. Die Forschung und Entwicklung in diesem Forschungszweig muss am medizinischen Nutzen ausgerichtet und von den Kriterien der Sicherheit und Wirksamkeit für den Anwender geleitet sein. Spezielle Gefahren oder Probleme im Hinblick auf ethische, rechtliche oder soziale Belange werden im medizinisch-pharmazeutischen Bereich nicht gesehen, zumal das Arbeiten mit kleinen Partikeln hier bereits schon lange üblich ist. Im öffentlichen Dialog sollten die großen Chancen der Nanobiotechnologie und die bereits den Patienten zugute kommenden Anwendungen der Nanobiotechnologie herausgestellt werden, um Verständnis für diese neue Technologie auf breiter gesellschaftlicher Basis zu wecken und Ängsten und Vorbehalten vorzubeugen. Dabei sollte eine deutliche Abgrenzung zu den möglichen bzw. spekulativen Risiken der Nanotechnologie im Allgemeinen vorgenommen werden. Dies würde wesentlich dazu beitragen, die Chancen, die die Nanobiotechnologie für die Patienten, die Forschung, den wissenschaftlichen Fortschritt, die öffentliche Gesundheit und auch für den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Deutschland bieten, optimal zu nutzen.

ZVEI - Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie e.V.

Der ZVEI vertritt die wirtschafts-, technologie- und umweltpolitischen Interessen der deutschen Elektroindustrie auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene. Er fördert die Entwicklung und den Einsatz neuer Technologien durch Vorschläge zur Forschungs-, Technologie- und Umweltschutzpolitik. Die einzelnen Zweige der Elektroindustrie werden durch die 24 Fachverbände des ZVEI repräsentiert. Im Fachverband Elektromedizinische Technik sind die Hersteller elektromedizinischer Geräte organisiert, um ihre Interessen auf den Gebieten Wirtschaft, Technik und Normung gegenüber den politischen Entscheidungsträgern und dem gesellschaftlichen Umfeld zu vertreten.



- ZVEI - Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie e.V.
Fachverband Elektromedizinische Technik
Lyoner Straße 9, 60528 Frankfurt am Main
Telefon 069 630-2206, Telefax 069 630-2390
www.zvei.de/medtech/index.htm

Stellungnahme des ZVEI Fachverbands Elektromedizinische Technik zum Einsatz der Nanotechnologie in der Medizintechnik

Die deutsche medizintechnische Industrie stellt seit Jahrzehnten immer neue technische Möglichkeiten für Diagnose und Therapie in der Medizin zur Verfügung. Diese Innovationen erlauben eine bessere und schnellere Diagnostik und sind in der Regel für den Patienten weniger belastend. Deutsche Unternehmen, auch aus dem Bereich der kleinen und mittelständischen Unternehmen, gehören international zu den leistungsfähigsten Anbietern, weil sie mit durchschnittlich 8 bis 10 % des Umsatzes überdurchschnittlich viel in F & E investieren und innovative Technologien zügig in bestehende Produkte integrieren oder zur Entwicklung neuer Produkte nutzen.

Die Anwendung von Nanotechnologien eröffnet der deutschen Medizintechnik hier neue Wege und Möglichkeiten. Nanotechnologien haben das Potenzial, den Einsatz und die Wirkungsweise von Medizintechnik weit über die bloße Miniaturisierung hinaus zu verändern. Beispiele sind spezielle Oberflächen oder Materialien in der Chirurgie, neue Wege zur bildgebenden Diagnostik auf der molekularen Ebene oder neue Therapiemöglichkeiten durch die gezielte Freisetzung von Arzneimitteln auf Basis von speziellen Trägerstoffen. Aus heutiger Sicht zeichnet sich eine stärkere interdisziplinäre Zusammenarbeit von Medizintechnik, Pharmazie und Biologie ab. Erste Anwendungen bei der Bekämpfung von Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder in der Neurologie zeichnen sich ab.

Die Unternehmen der deutschen Medizintechnik werden innovative Technologien, wie schon andere Innovationen in der Vergangenheit, zügig zur Anwendung bringen. Notwendig ist aber eine stärkere Vernetzung zwischen Forschergruppen und jungen Unternehmen aus dem Nanotechnologiebereich und den Herstellern von Medizintechnik in Deutschland.

Der ZVEI wird deshalb den Informationsaustausch zwischen den Beteiligten aktiv unterstützen. Der Einsatz von Nanotechnologien bietet die Chance, die Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung und die Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Industrie weiter zu verbessern.

8 Anhang

8.1 Glossar

■ Genomik

In der Genomik wird die Gesamtheit der Erbinformation eines Lebewesens, das Genom, auf seine Struktur und Funktion hin untersucht. Die systematische Analyse der Gene und ihrer Expression in Proteine stellen die Grundlage für die Entwicklung vieler neuer Medikamente, Diagnoseverfahren und Therapien dar.

■ Molekulare Diagnostik

Das Ziel der Molekularen Diagnostik ist es, krankhafte molekulare Veränderungen auf Zellebene zu erkennen, um Krankheiten frühzeitiger zu diagnostizieren und Therapien besser kontrollieren zu können. Nanotechnologie spielt in der molekularen Diagnostik eine Rolle, da mit ihrer Hilfe z.B. die Sensitivität der Kontrastmittel und ihre Verteilung im Körper optimiert werden kann.

■ Nanobiotechnologie

Nanobiotechnologie bezeichnet den Einsatz der Nanotechnologie an der Schnittstelle zur Biologie und den Life Sciences. In der Nanobiotechnologie werden die Werkzeuge der Nanotechnologie eingesetzt, um biologische Systeme zu verstehen und zu kontrollieren und es werden biologische Materialien und Prinzipien genutzt, um neue Werkstoffe und technische Systeme herzustellen.

■ Nanomedizin

Nanomedizin bezeichnet den Einsatz der Nanotechnologie in der Medizin für die Diagnose, das Monitoring und die Behandlung von Krankheiten. Nanomedizin ist damit eine Unterklasse der Nanobiotechnologie und stellt derzeit das Anwendungsfeld der Nanobiotechnologie mit dem höchsten wirtschaftlichen Potenzial dar. Da sich bestimmte Eigenschaften, wie die Durchdringung von Gewebe oder die Wechselwirkung mit Zellen, bereits auf der submikrometer Skala signifikant ändern, werden in der Nanomedizin meist Objekte und Systeme mit einer Größe von bis zu 1000 nm eingeschlossen.

■ Nanotechnologie

Nanotechnologie beschreibt die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien, inneren Grenz- und Oberflächen mit mindestens einer kritischen Dimension oder mit Fertigungstoleranzen (typischerweise) unterhalb 100 Nanometer. Entscheidend ist dabei, dass allein aus der Nanoskaligkeit der Systemkomponenten neue Funktionalitäten und Eigenschaften zur Verbesserung bestehender oder Entwicklung neuer Produkte und Anwendungsoptionen resultieren. Diese neuen Effekte und Möglichkeiten sind überwiegend im Verhältnis von Oberflächen- zu Volumenatomen und im quantenmechanischen Verhalten der Materiebausteine begründet.

■ Proteomik

Proteomik bezeichnet die Erforschung des Proteoms, d. h. der Gesamtheit aller in einer Zelle exprimierten Proteine. Wesentliche Teilgebiete sind die Identifikation der Proteine innerhalb der Zelle, die Aufklärung der räumlichen Struktur der Proteine und die Analyse der Protein-Protein-Wechselwirkungen.

8.2 Universitäre Nanomedizin-Forschung in Hessen

Eine Auswahl hessischer Wissenschaftler, die auf dem Gebiet der Nanomedizin tätig sind. Kontaktdaten finden sich unter www.nanotech-hessen.de.

Analytik

Prof. Fendler, Max-Planck-Institut für Biophysik,
Frankfurt am Main
Sensoren für die Untersuchung von Membranproteinen

Prof. Herberg, Universität Kassel
Proteinanalytik mit SPR-Sensoren

Diagnostik

Dr. Alfke, Klinikum Marburg
Klinische Anwendung von Nanotechnologie-
basierten Diagnostika

Prof. Felle, Universität Gießen
Entwicklung von Nanotechnologie-
basierten Biosensoren

Prof. Tampe, Universität Frankfurt
Entwicklung von Biochips

Implantate

Prof. Greiner, Universität Marburg
Nanotechnologie-basierte medizinische
Biomaterialien

Prof. Wendorff, Universität Marburg
Nanotechnologie-basierte medizinische
Biomaterialien, Nanofasern

Medizintechnik

Dr. Wäber, Deutsches Kunststoff-Institut, Darmstadt
Silber-Nanopartikel für antibakterielle
medizinische Werkstoffe

Wirkstofftransport

Prof. Bakowsky, Universität Marburg
Liposomale Wirkstofftransportsysteme

Prof. Kissel, Universität Marburg
Nanoskalige Wirkstofftransportsysteme
für Biopharmazeutika

Prof. Kreuter, Universität Frankfurt
Polymer-Nanopartikel für den Wirkstofftransport

PD Langer, Universität Frankfurt
Peptidbasierte Nanopartikel für den Transport
von antiviralen Medikamenten

PD Dr. Michaelis, Klinikum der Universität Frankfurt
Liposomale Verkapselung von Wirkstoffen

Prof. Seeger, Universität Gießen, Medizinische Klinik II
Nanopartikel für die Therapie von
Atemwegserkrankungen

8.3 Unternehmen mit Nanomedizin-Aktivitäten in Hessen

Eine Auswahl hessischer Unternehmen, die auf dem Gebiet der Nanomedizin aktiv sind.
Kontaktdaten finden sich unter www.nanotech-hessen.de.

Analytik / Diagnostik	Kosmetik, Nutraceuticals
IonGate Biosciences GmbH , Frankfurt Nanotechnologie-basierte Sensoren für die Analyse von Membranproteinen	adinotec , Griesheim Herstellung von kosmetischen Produkten und Nutraceuticals, die Mineralien in Form von Nanopartikeln enthalten
Milenia Biotec GmbH , Bad Nauheim Entwicklung von diagnostischen Schnelltests auf Basis der Lateral Flow Technologie unter Verwendung von Nanopartikeln	Therapiesysteme
Thomas Recording GmbH , Gießen Nanotechnologie-basierte Chemosensoren für die medizinische Diagnostik	Fresenius Medical Care AG , Bad Homburg Nanotechnologie-basierte Membranen und Oberflächen für Anwendungen in der Dialyse
Dentalmaterialien	Möller Medical GmbH & Co. KG , Fulda Nanocoatings für Analysenadeln, Kanülen und technische Rohre
Gesellschaft für Dentale Forschung und Innovationen GmbH , Rosbach Zahnfüllstoffe auf Basis von Nanokompositen	NanoRepro GmbH , Marburg Nanotechnologie für den Gewebeaufbau und die Diagnostik
SusTech GmbH & Co. KG , Darmstadt Nano-Calciumphosphat Komposite für die Dental Kosmetik (Nanit®active)	Wirkstofftransport
Implantate	Activaero GmbH (ehemals Inamed), Gemünden Entwicklung von nanoskaligen Formulierungen für die Aerosol Therapie
CINVENTION AG , Wiesbaden Nanoporöse Carbon-Beschichtungen als Wirkstoffdepots für Implantate	Aero Pump GmbH , Hochheim am Main Nanotechnologie für die Medikamentendosierung
aap Biomaterials GmbH & Co. KG , Dieburg Nanokristalline Knochenersatzmaterialien (Per Ossal und Ostim)	Aquanova AG , Darmstadt Entwicklung von Solubilisaten von Pharmaka, Kosmetika und Lebensmittelzusätzen auf Basis von nanoskaligen Mizellen
Heraeus Kulzer GmbH , Hanau Nanotechnologie für Zahnprothesen und Knochenersatzmaterialien	B. Braun Melsungen AG , Melsungen Nanotechnologie-basierte Wirkstofftransportsysteme und medizinische Materialien (explorativ)
Heraeus Medical GmbH , Wehrheim Entwicklung von Knochenzementen unter Einsatz von Nanopartikeln	Merck KGaA , Darmstadt Nanotechnologie-basierte Wirkstofftransportsysteme (explorativ)
Kosmetik	Merz Pharmaceuticals GmbH , Frankfurt am Main Nanotechnologie-basierte Wirkstofftransportsysteme (explorativ)
Evonik Degussa Advanced Nanomaterials , Hanau Zinkoxid-Nanopartikel für Sonnenschutz und kosmetische Anwendungen	Nanohale Management Ltd , Marburg Nanotechnologie-basierte Wirkstofftransportsysteme für die pulmonale und transpulmonale Behandlung von Krankheiten
	Sanofi-Aventis AG , Frankfurt am Main Verwendung der NanoCrystal-Technologie für die Formulierung von Wirkstoffen

8.4 Publikationen

- Allen, T. and Cullis, P. R., Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream, *Science*, 303, 1818-1822, 2004.
- Duncan, R., The Dawning Era of Polymer Therapeutics, *Nature Reviews*, 2, 347-360, 2003.
- Duncan, R., Nanomedicines in action, *The Pharmaceutical Journal*, 273, 485-488, 2004.
- Luther, W., Malanowski, N., Bachmann, G., Zweck, A., Heimer, T., Werner, M., Mietke, S., Köhler, T., Nanotechnologie als wirtschaftlicher Wachstumsmarkt, VDI Technologiezentrum GmbH, Düsseldorf, 2004.
- Moghimi, S. M., Huner, A. C., Murray, J. C., Nanomedicine: current status and future prospects, *The FASEB Journal*, 19, 311-330, 2005.
- Moszner, N., and Klapdohr, S., Nanotechnology for dental composites, *Int. J. of Nanotechnology*, 1, 130-156, 2004.
- Paull, R., Wolfe, J., Hebert, P., Sinkula, M., Investing in Nanotechnology, *Nature Biotechnology*, 21, 1144-1147, 2003.
- Rabinow, B. E., Nanosuspensions in Drug Delivery, *Nature Reviews*, 3, 785-794, 2004.
- Rollo, F. D., Molecular imaging and molecular medicine: expectations and requirements, *Medicamundi*, April, 2003.
- Sato, M., and Webster, T. J., Nanobiotechnology: implications for the future of nanotechnology in orthopaedic applications, *Expert Rev. Medical Devices*, 1, 105-114, 2004.
- Schaeffter, T., Molekulare Bildgebung in der Medizin, *Physik Journal*, 4, 29-35, 2005.
- Wagner, V., Wechsler, D., Nanobiotechnologie II: Anwendungen in der Medizin und Pharmazie, Zukünftige Technologien Consulting, VDI Technologiezentrum GmbH, Düsseldorf, 2004
- Wagner, V., Dullaart, A., Bock, A.-K., Zweck, A., The emerging nanomedicine landscape, *Nature Biotechnology*, 24, 1211-1217, 2006.
- Wickline, S. A. and Lanza, G., Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy, *Circulation*, 107, 1092-1095, 2003.

8.5 Internetlinks zur Nanotechnologie und Nanomedizin

- Aktionslinie Hessen-Nanotech
www.hessen-nanotech.de
- Plattform zur Nanotechnologie in Hessen
www.nanotech-hessen.de
- HA Hessen Agentur GmbH
www.hessen-agentur.de
- TTN-Hessen - TechnologieTransferNetzwerk Hessen
www.ttn-hessen.de
- Portal des BMBF und VDI zur Nanotechnologie
www.techportal.de
- Kompetenzzentrum Nanobiotechnologie
www.cc-nanobiotech.de
- Excellence Network Nanobiotechnology ENNaB
www.ennab.de
- Kompetenznetzwerke in der Nanotechnologie in Deutschland
www.kompetenznetze.de/navi/de/Innovationsfelder/nanotechnologie.html
- Europäische Technologieplattform Nanomedizin
www.cordis.lu/nanotechnology/nanomedicine.htm
- Informationsserver (Cordis) der EU zur Nanotechnologie Priorität im 6. Rahmenprogramm
www.cordis.lu/nanotechnology/
- Internetportal „Nanoforum“ zu den Nanotechnologie-Aktivitäten innerhalb der EU
www.nanoforum.de

Schriftenreihe

der Aktionslinie **Hessen-Nanotech** des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung

- Band 1 Einsatz von Nanotechnologie in der hessischen Umwelttechnologie**
Innovationspotenziale für Unternehmen
- Band 2 Nanomedizin**
Innovationspotenziale in Hessen für Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie
- Band 3 Nanotechnologie im Auto**
Innovationspotenziale in Hessen für die Automobil- und Zuliefer-Industrie
- Band 4 NanoKommunikation**
Leitfaden zur Kommunikation von Chancen und Risiken der Nanotechnologien für kleine und mittelständische Unternehmen in Hessen
- Supplement zum Leitfaden NanoKommunikation**
Innovationsfördernde Good-Practice-Ansätze zum verantwortlichen Umgang mit Nanomaterialien
- Band 5 Nanotechnologien für die optische Industrie**
Grundlage für zukünftige Innovationen in Hessen
- Band 6 NanoProduktion**
Innovationspotenziale für hessische Unternehmen durch Nanotechnologien im Produktionsprozess
- Band 7 Einsatz von Nanotechnologien in Architektur und Bauwesen**
- Band 8 NanoNormung**
Normung im Bereich der Nanotechnologien als Chance für hessische Unternehmen
- Band 9 Einsatz von Nanotechnologien im Energiesektor**
- Band 10 Werkstoffinnovationen aus Hessen - Potenziale für Unternehmen**

Kompetenz- und Infrastrukturatlas Nanotechnologien in Hessen

Informationen / Download / Bestellungen:
www.hessen-nanotech.de

Schriftenreihe

der Aktionslinie **Hessen-Biotech** des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung

- **Hessen - Your Gateway to the Diagnostics Market in Europe**
- **Kompetenzatlas Hessen-Biotech**
- **Förderoptionen für technologieorientierte Unternehmen**
- **Werkzeuge der Natur. Weiße Biotechnologie in Hessen**
- **Medizintechnik in Hessen - Strukturen und Potenziale**
- **Hessen - Gateway to Biomanufacturing in Europe**
- **Hessen - Gateway to Clinical Research**

Informationen / Download / Bestellungen:
www.hessen-biotech.de

Bildnachweis Seite 9, Größenskala

Oben, von links nach rechts: ■ Modell eines DNA-Moleküls. Die Abbildung der DNA-Hydratation wurde mit VMD erstellt und die Bildrechte liegen bei der Computational Biophysics Group der NIH-Abteilung für Macromolecular Modeling and Bioinformatics am Beckman Institute, University of Illinois in Urbana-Champaign. ■ Protein MetAP-2 mit gebundenem Fumagillin-Molekül, Prof. J. Clardy, Science, 282, 1324-1327, 1998. ■ HIV Virus, © Nihal ElRayess
■ Rote Blutzellen, © Russell Kightley Media, rkm.com.au ■ REM-Aufnahme eines Haares

Unten, von links nach rechts: ■ Kalottenmodell eines Aspirin-Moleküls ■ Dendrimer, Prof. A. Hirsch, Universität Erlangen ■ AFM Aufnahme eines Semliki Forest Virus, Dr. H. O'Shea, Cork Institute of Technology ■ Liposom für den Wirkstofftransport, © André Pampel, Universität Leipzig

Hessen

Biotech

www.hessen-biotech.de

Hessen

Nanotech

www.hessen-nanotech.de

VDI

Technologiezentrum



Projekträger der Aktionslinien
Hessen-Nanotech und Hessen-Biotech



HessenAgentur

HA Hessen Agentur GmbH