



Definitionen



DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
TEXTIL- und FASERFORSCHUNG

Medizinprodukt (gekürzt nach EU-Richtlinie 93/42/EWG)

Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe oder anderen Gegenstände, einschließlich Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen für folgende Zwecke bestimmt sind:

- Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, Verletzungen und Behinderungen;
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Empfängnisregelung

und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch *pharmakologische* oder *immunologische* Mittel noch *metabolisch* erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Medizinprodukte

Medizinprodukte

- Die Zulassung ist weltweit gesetzlich geregelt.
- Funktion und Sicherheit müssen nachgewiesen werden

Gesetze / Richtlinien / Normen:

- ~~93/42/EWG~~ ^{MDR 2017/745 EU-Verordnung "Alzheimer"} EG-Richtlinie für Medizinprodukte + Ergänzungen
- EU-weit gültig
- MPG Medizinproduktegesetz
- ISO 13485 Medizinprodukte-Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke
- ISO 14971 Risikomanagement für Medizinprodukte

→ Siehe Vorlesung: Zulassung von Medizinprodukten (6. Semester)

Definitionen

Biomaterial

jedes Material, das für eine Wechselwirkung mit biologischen Systemen vorgesehen ist, um ein Gewebe, ein Organ oder eine Funktion im Körper zu bewerten, zu behandeln, zu unterstützen oder zu ersetzen.

Biofunktionalität

die Fähigkeit eines Materials, eine spezifische Funktion zu erfüllen.

- **Biokompatibilität**

die Fähigkeit eines Materials, in einer spezifischen Anwendung eine angemessene Wirtsantwort hervorzurufen. (Prof. Williams, Liverpool)

Biokompatibilität



Aspekte der Biokompatibilität:

Beeinflussbare Reaktionen:

- Veränderung des Materials (Degradation, Resorption) *leicht zu beeinflussen*
- Lokale Gewebereaktionen

Zu vermeidende Reaktionen

- Sensibilisierung / Allergische Reaktion
- Beeinflussung von Infektionsprozessen
- Thrombusbildung bei Blutkontakt
- Zytotoxizität und systemische toxikologische Reaktion
- Teratogene Reaktion
- Mutagene /kanzerogene Reaktion

Normen und Richtlinien



Prüfmethoden:

- ISO 10993 Biological evaluation of medical devices
DIN EN ISO 10993 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten
- ISO 14155 Clinical Investigations of Medical Devices
- ASTM American Society for Testing and Materials
- OECD Guidelines for testing of chemicals

Horizontale Normen: allgemeingültig

Produktanforderungen **(vertikale Normen)**: *auf einzelne Produkte (z.B. Herzklappen) ausgelegt*

- EP / USP Europäische / US Pharmakopöe
- ASTM American Society for Testing and Materials
- ISO / DIN – Normen:
z.B. ISO 5840 Herz- und Gefäßimplantate – Herzklappenprothesen
ISO 25539 Kardiovaskuläre Implantate - Endovaskuläre Implantate
– Teil 2: Gefäßstents

Normen



ISO 10993: Biological evaluation of medical devices

- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system
- Part 2: Animal welfare requirements
- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- Part 6: Tests for local effects after implantation
- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- Part 10: Tests for irritation and sensitization
- Part 11: Tests for systemic toxicity

Normen



ISO 10993: Biological evaluation of medical devices

- Part 12: Sample preparation and reference materials
- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- Part 14: Identification a. quantification of degradation products from ceramics
- Part 15: Identification a. quantification of degradation products from metals a. alloys
- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances using health-based risk assessment
- Part 18: Chemical characterization of materials
- Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices

Veränderungen des Materials

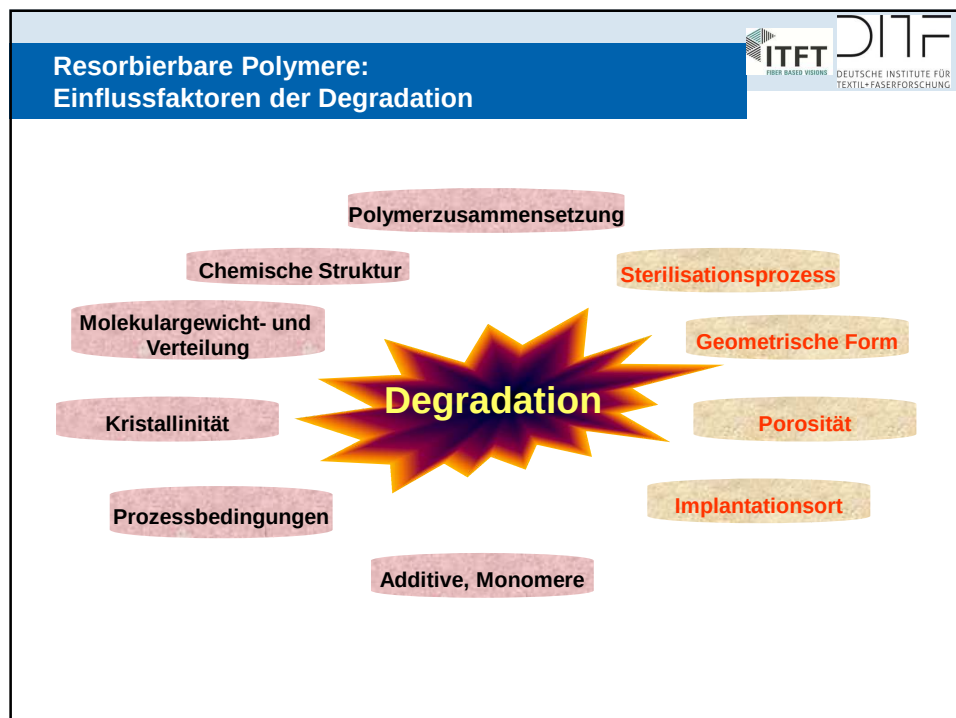


- **Degradation:** Materialabbau *Molekulargewichtsabbau - äußere Erscheinung gleich*
 spez. Polymere: Reduktion des Molekulargewichtes
 - durch Hydrolyse (chemisch, enzymatisch)
 - durch Oxidation
 ⇒ Verlust der mechanischen Stabilität
- **Resorption:** Abbau bzw. Ausscheidung des Materials durch den Organismus. *Verstoffwechselung*
 ⇒ Entfernung des Materials
- **Verschleiß:** durch Reibung, mechanische Beanspruchung
Höfte-Kniegelenke
- **Leckage:** Austreten von Substanzen aus dem Materialinneren
Brustimplantate

→ **Tests:**

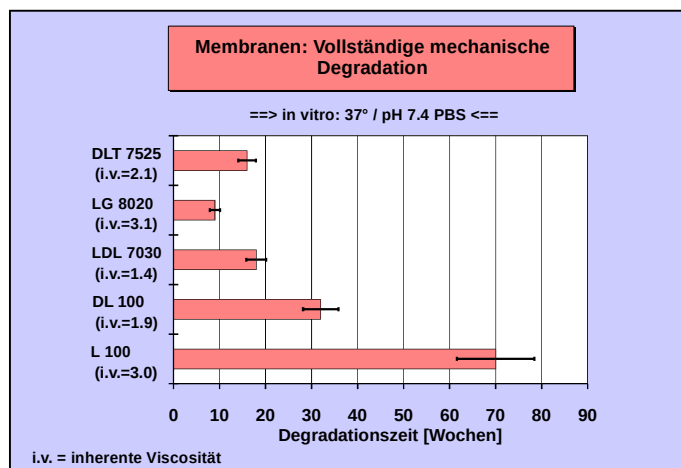
- in vitro (definierte Puffersysteme)
- in vivo (Tierversuche)

⇒ siehe ISO 10993-Normen

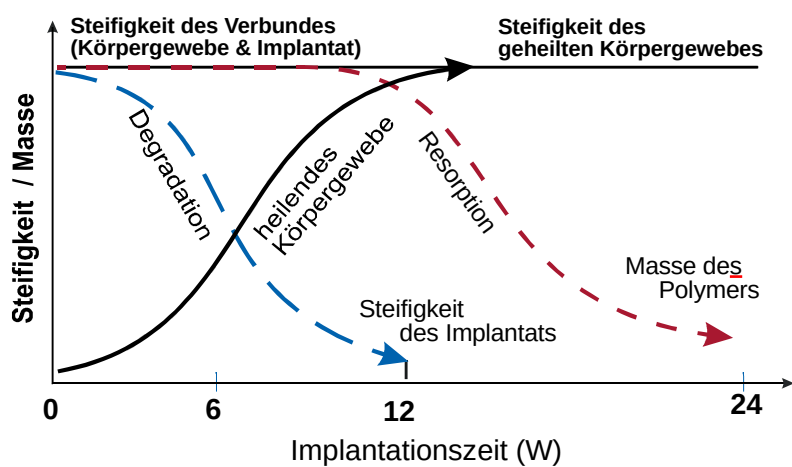


Veränderungen des Materials Degradation und Resorption

Beeinflussung der Degradationszeiten durch Polymerauswahl



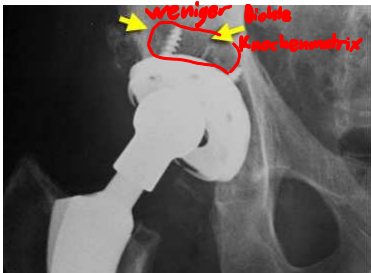
Resorbierbare Polymere: Degradation und Resorption



Veränderungen des Materials



Verschleiß: durch Reibung, z.B. im Hüftgelenk (PE-Schale / Keramik-/Stahl-Kopf)
 ⇒ Entzündungen, Lockerung



www.radiologyassistant.nl

Lokale Gewebereaktion / Entzündung



Ablauf der Reaktionen:

- immunologische Reaktion
- zelluläre Reaktion
- humorale Reaktion

```

    graph TD
      A[Reiz chem. / mech. / biol.] --> B[Schädigung von Gewebe / Zellen  
z.B. Strahlen, Chemikalien]
      B --> C[Ausschüttung von Mediatoren  
bio-aktive IL-1, IL-6]
      C --> D[Aktivierung von Immunzellen  
(Makrophagen) Folgen der Konzentrationsgradienten der Mediatoren]
      D --> E[Eliminierung  
(Phagozytose)]
      D --> F[Isolierung  
(Verkapselung d. Bindegewebe)]
      F --> G[⇒ Narbengewebe]
      G --> H[Vaskularisierung]
    
```

Lokale Gewebereaktion



Wechselwirkung Material - Gewebe

ist abhängig von:

- Zelltyp, interzellulärer Matrix
 - lokalem Stress (Mikrobewegung)
 - Grenzflächenphysik des Materials
 - Oberflächenstruktur
 - Biegesteifigkeit
- ⇒ Dies muss auch für die Regenerationsmedizin beachtet werden

Lokale Gewebereaktion



Zelladhäsion

Zelltyp, interzellulärer Matrix

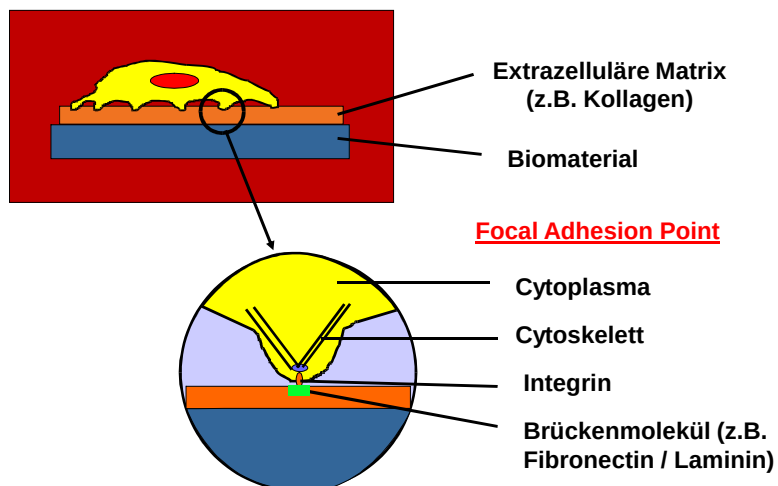
- erwünscht: Funktion, Fixation im Gewebe, Vaskularisierung, Endothel
- unerwünscht: Gefäßprothesen, Nahtmaterial (teilweise), *Verbände*

Einflussfaktoren der Biomaterialien für die Zelladhäsion:

- Bindung von Proteinen (ECM: Albumin, Laminin, Fibronectin, Kollagen)
- Oberflächenrauigkeit
- Porosität
- Kontaktwinkel
- Kristallinität
- Ladung (zeta-Potential)
- Zelluläre Wechselwirkungen
- Mediatoren / Wachstumsfaktoren

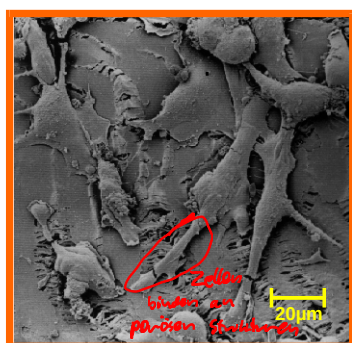
Lokale Gewebereaktion Zelladhäsion an Biomaterialien

Punktförmige Adhäsion an extrazellulärer Matrix

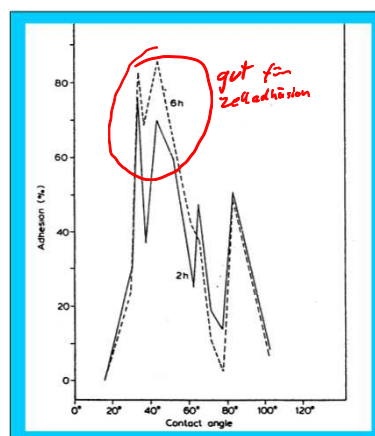


Lokale Gewebereaktion

Abhängigkeit der Zelladhäsion vom Kontaktwinkel



Endothelzellen auf
ePTFE



Endothelzelladhäsion in
Abhängigkeit vom Kontaktwinkel

Quelle: van Wachem, Groningen

Biokompatibilität



Aspekte der Biokompatibilität:

Beeinflussbare Reaktionen:

- Veränderung des Materials (Degradation, Resorption)
- Lokale Gewebereaktionen

Zu vermeidende Reaktionen

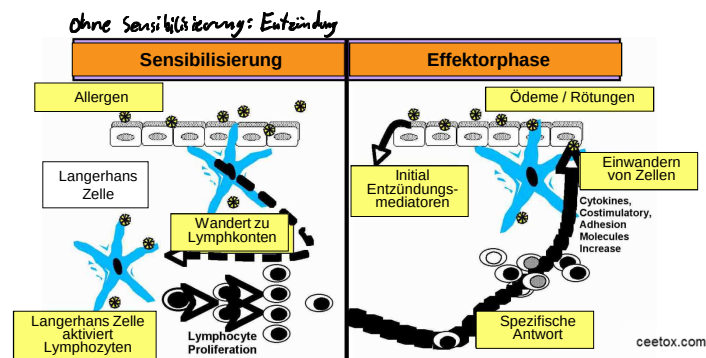
- Sensibilisierung / Allergische Reaktion
- Beeinflussung von Infektionsprozessen
- Thrombusbildung bei Blutkontakt
- Zytotoxizität und systemische toxikologische Reaktion
- Teratogene Reaktion
- Mutagene /kanzerogene Reaktion

Sensibilisierung



Fehlgeleitete Immunantwort nach Erstkontakt

- **Ursachen:** ca. 400 Chemikalien werden als sensibilisierend gekennzeichnet (R42/43)
Individuell unterschiedlich
Stark sensibilisierend können sein: Penicilline, Formaldehyd, Nickel
- **Ablauf:** Langerhans Zellen (dendritische Zellen) aktivieren spezifische Lymphozyten
- **Folgen:** bei weiteren Kontakten sind allergische Reaktionen / Schock möglich



Allergische Reaktionen

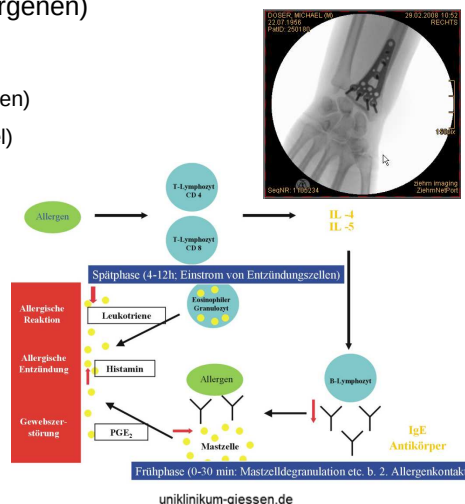
Überreaktion des Immunsystems auf wiederholten Kontakt mit körperfremden Substanzen (Allergenen)

Allergene (nach Kontaktart):

- Inhalations-Allergene (Staub / Kot, Pollen)
- Hautallergene (Pflanzen, Lösungsmittel)
- Nahrungsmittel (Eiweiß, Milch, Nüsse)
- Arzneimittel (Antibiotika)
- Metalle (Nickel, Wolfram, Nitinol?)
z.B. Stents
- Invasionsallergene (Implantate)
- Bakterien

Tests:

- in vivo: Meerschweinchen (GPMT)
- in vitro: Mediatorenbest.
- Lymphnode-Assay (LLNA)



Infektionsprozesse

Abdeckungen an inneren und äußeren Körperoberflächen müssen für Keime undurchlässig sein:

- Hautersatz
- Wundabdeckung
- Trachea- u. Oesophagusprothesen

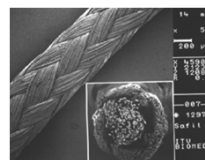
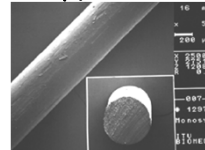
Material, das durch die Körperoberfläche dringt:

- Nahtmaterial (**monofil**, multifil)
- Kanülen *gerst Infektionsgefahr*
- Schläuche (Katheter, Blutpumpen)

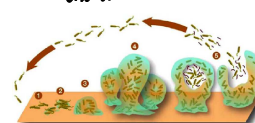
Biofilme

- Materialien im Körper sollten keine Keime binden

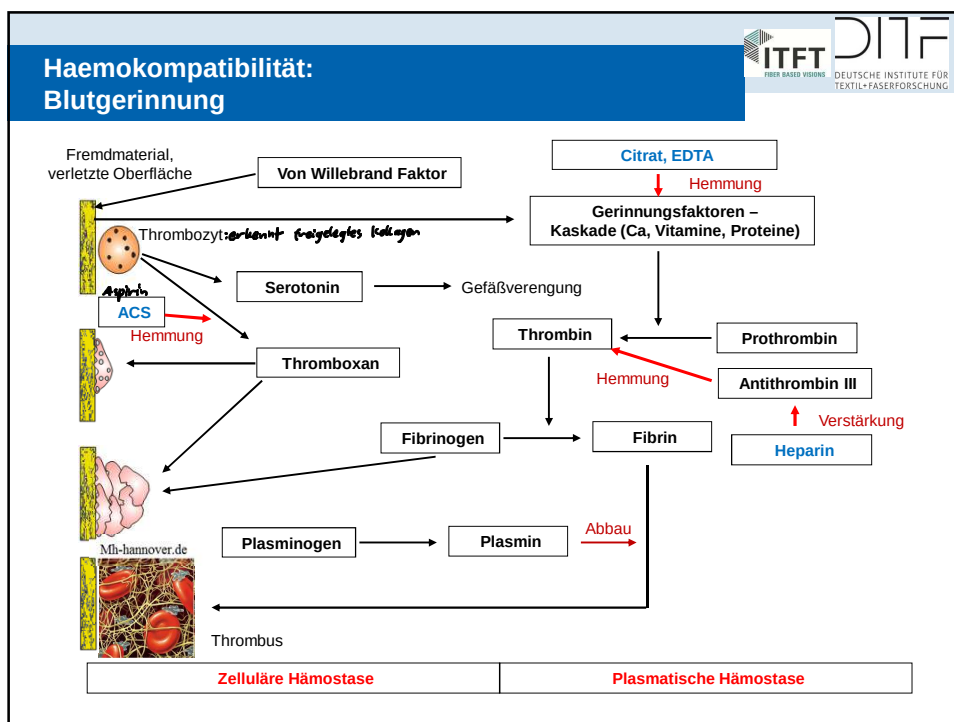
monofile Fäden: -dichter Wundverschluss



multifile Fäden: besserer Knotenhalt



mse.uiuc.edu



Haemokompatibilität

DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
 TEXTIL-FASERFORSCHUNG

- Optimaler Schutz: natürliche Endothelzellschicht
- Tests: in vitro (spezielle Perfusionskammern (Chandler-Loop)
 Parameter: Blutzellen, Komplement, Plättchen, Gerinnung (TAT)
- in vivo (z.B. AV-Shunt beim Hund, extrakorporal)
 Parameter: Explantat, makroskop. / histologische Beurteilung
Hund: bessere Gerinnung als Mensch
besser: Schwein

Test-system: Chandler-Loop model

www.dr-gumpert.de

Haemokompatibilität



- Vermeidung einer Thrombusbildung / Calcifizierung bei Kontakten
Biomaterialien - Blut
 - Gefäßprothese
 - Sensoren
 - Katheter
 - Stents
 - Herzklappen



bvmed.de

- Erwünschte Gerinnung: Haemostyptika *aus Kollagen bzw. Gelatine*



www.bb Braun.de

Systemische Toxizität



- Ursachen:
 - Lösungsmittel
 - Additive
 - Sterilisation
 - bakterielle Toxine
 - Degradationsprodukte



harry-hilft-tieren.de

- Tests in vivo:
 - Akuter systemischer Test
 - Subakuter systemischer Test
 - Implantation (z.B. intradermal)
 - Augen-Irritationstest
 - Pyrogenitätstest - *deshalb Reinearm*
pyrogen = fieberauslösend durch Membranen
von Bakterien nach Sterilisation



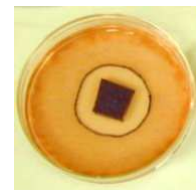
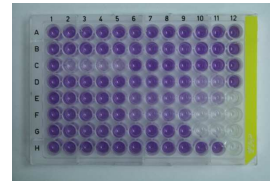
britannica.com

Systemische Toxizität: Cytotoxizität



Tests in vitro:

- LAL-Test / Bioburden
- Zellkulturen
 - Proliferation (Wachstumskurve)
 - Klonkultur
 - Agar-Overlay
 - Vitalität (MTT, Trypanblau)
 - Release-Assay (LDH, Chrom)
 - Cytokin-ELISA (IL1, TNF- α)



mbresearch.com

Applikationsarten:

- Direktkontakt
- Indirekter Kontakt
- Extrakt

Teratogene Reaktion



Keimschädigende Wirkung:

- 1. -3. Schwangerschaftsmonat (Organentwicklungsphase)
- Tests:
 - Tierversuche (schwängere Nagetiere)
 - Nabelschnur-Test (Substanzdurchtritt)



Wdr.de

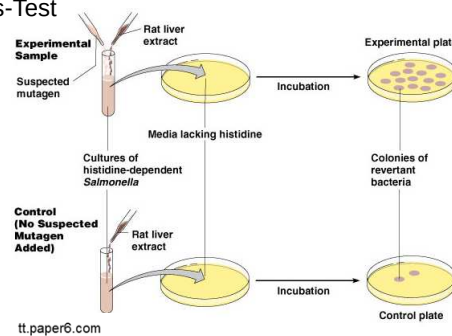


Aref.de

Mutagene / Cancerogene Reaktion

Veränderungen an der Erbsubstanz (DNS, Chromosomen):
⇒ langfristige Wirkung : (Krebs, Vererbungsschäden)

- Mutationsarten: - Genommutationen
- Chromosomenmutationen
- Punktmutationen
- Tests: - Zellkulturen (Chromosomenabberation)
- Ames-Test



Funktionalisierung

Aspekte der Funktionalisierung:

- Beeinflussung der lokale Gewebereaktionen
- Verbesserung / Verhinderung der Zelladhäsion
- Vermeidung von Infektionen
- Biologisierung von Biomaterialien
- Steuerung der Heilungs- / Regenerationsprozesse
- Drug Delivery
- Integrierte Sensorik z.B. Chemosensoren

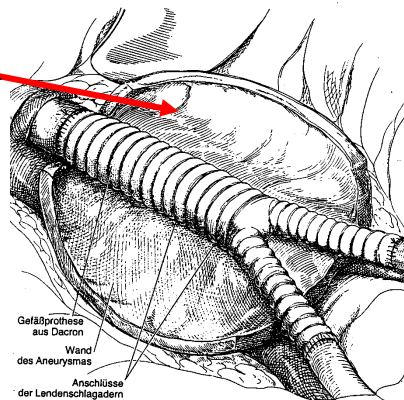
Funktionalisiert werden meisten Oberflächen, teilweise auch die Matrix

Problem: wird aus dem Medizinprodukt durch Funktionalisierung ein Arzneimittel ?

Funktionalisierung: Infektionskontrolle

Beispiel Gefäßprothesen:

- Aneurysma
- Überbrückung geschlossener Gefäße (By-pass)
- Deformation
- Verletzungen



Funktionalisierung: Infektionskontrolle

Beispiel: B.Braun - SilverGraft®



Vorteile von Silber:

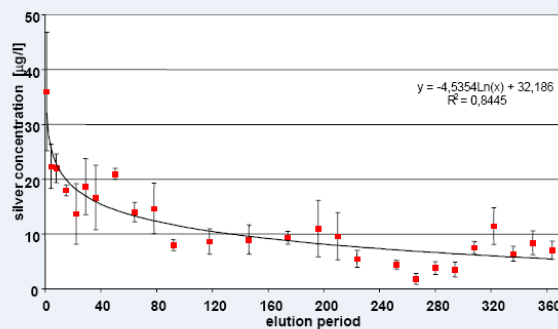
- gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen aktiv
- bisher kaum Resistenzbildung
- hoch effektiv in geringen Konzentrationen

Quelle: Dr. Goldmann, Aesculap

Funktionalisierung: Infektionskontrolle

Langzeiteffekt – Silber - Freisetzung

Does silver adhere to the graft surface in the long term?
Determination of silver release rate: Results



T. Übereck et al, J. Biomed. Mat. Res., accepted

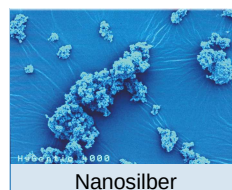
Funktionalisierung: Infektionskontrolle



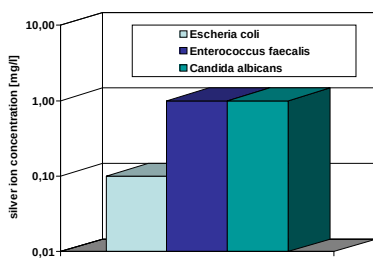
Resorb. Monofil mit
2 % Nanosilber



Stent-ähnliche, kathetergängige Geflechte als
antimikrobiell wirksame Harnblasenimplantate



Nanosilber



Minimal bakterizide Ag⁺-Konz gegen
diverse Pathogene in künstlichem Urin



Shake-flask Test auf
antibakterielle Wirksamkeit

Aber: Albumin fängt Silberionen ab

Funktionalisierung: Zelladhäsion

Projekt: Titan - beschichtete Polymere

Partner:

- Universitätsklinikum Regensburg (Prof. Birnbaum, Dr. Lehle)
- GfE, Nürnberg (Dr. Breme, Dr. Buttstädt)

Verfahren:

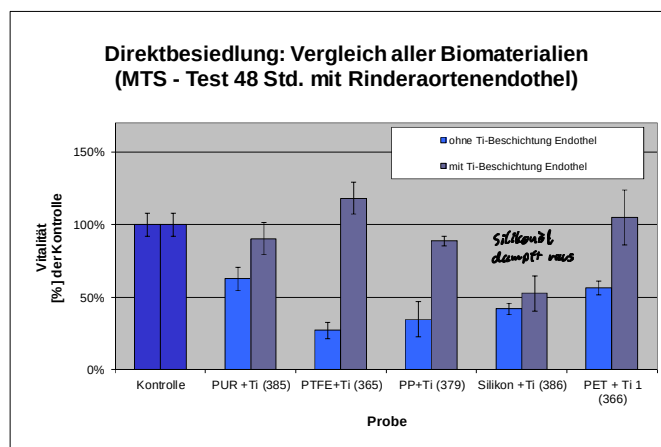
- PACVD (plasma activated chemical vapour deposition)
- Bildung von Schichten aus Titaniumnitrid u. Titaniumcarbid bis 100 nm
- Niedrige Temperatur (< 70°C)

Mechanische Eigenschaften von Polymer, aber Titanoberfläche

Funktionalisierung: Zelladhäsion

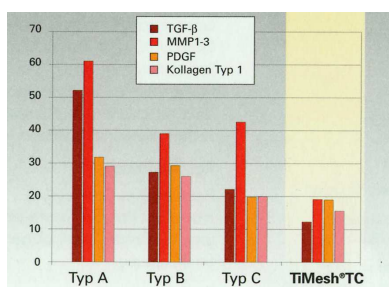
Einfluss der Oberfläche auf die Zelladhäsion: Beschichtung von Polymeren mit Titan

Direktbesiedlung: Vergleich aller Biomaterialien (MTS - Test 48 Std. mit Rinderaortenendothel)



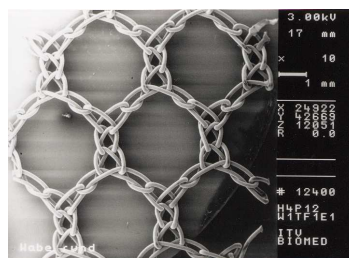
Funktionalisierung: Zelladhäsion

Titan-beschichtete Hernien-Netze



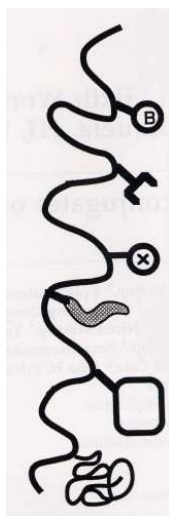
Reduzierte Entzündungsreaktion

pfmmedical
Quality and Experience



Funktionalisierung

Funktionalisierung mit Liganden:



Biofunktionale Moleküle (resorb. Spacer + Mediatoren)

Liganden (RGD / ECM, Heparin, Rezeptorspezifische Moleküle)

Signalmoleküle (f.Bildverarbeitung)

Lipophile Gruppen (Membranverankerung)

Plasmid Vektoren (Gentechnik)

Kontaminationen verhindernde Gruppen

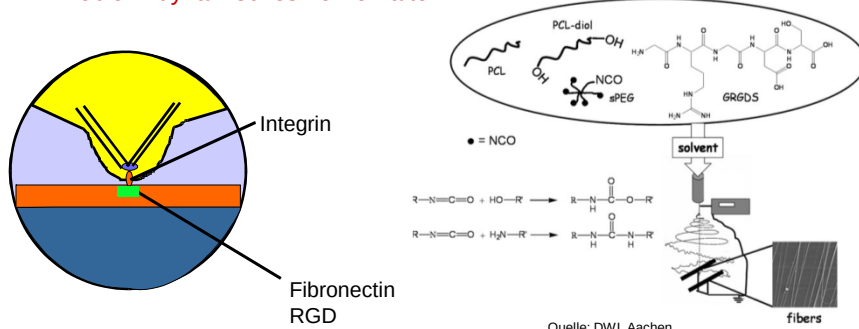
Hoffman et al., J.Biomed.Mat.Res. (2000)

Funktionalisierung: Zelladhäsion

Beispiel RDG-Peptid:

- Die AS-Sequenz RDG ist Erkennungsregion der ECM für Integrine
- RGD bzw. GRGDS wird über Spacer (z.B. Star-PEG mit Isocyanatgruppen) an Biomaterialien kovalent gebunden
→ Zellen erkennen Biomaterial als ECM und binden.

→ Problem: dynamisches Zellverhalten



DITF
DEUTSCHE INSTITUTE FÜR
TEXTIL+FASERFORSCHUNG

Die Zukunft ist Textil

Kontakt: michael.doser@ditf.de