

Erfolgskontrollbericht

FKZ: 03FO2181

Laufzeit des Vorhabens: 01.11.2008 - 30.04.2009

Vorhabenbezeichnung

ForMaT: Potentialscreening "Nanostrukturen in molekularen Kohlenstoffhüllen"

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen, auch zwecks Evaluierung von Förderprogrammen/-schwerpunkten/-konzepten

Das systematische Potentialscreening durch das Konzeptteam des IFW und die in diesem Zusammenhang erfolgte Evaluierung verschiedener Forschungsansätze haben es dem Projektteam ermöglicht, Ergebnisse aus rein grundlagen-orientierten Projekten hinsichtlich ihrer kommerziellen Verwertbarkeit und Marktfähigkeit einzuschätzen. Dabei ist es gelungen, einzelne besonders erfolgversprechende verwertungsrelevante FuE-Ansätze auszuwählen und die industrielle Einsatzfähigkeit der eigenen z.T. bereits patentierten FuE-Ergebnisse produkt- sowie verfahrensseitig zu belegen. In diesem Zusammenhang wurde erarbeitet, welche FuE-Arbeiten notwendig sind, um biomedizinischen Anwendungen ummantelter Nanomagnete auch tatsächlich kommerziell nutzbar zu machen. Das Interesse von in der Projektphase beteiligten Firmen an weiteren Forschungsarbeiten sowie generell die zur Zeit außerordentlich ansteigenden internationalen Aktivitäten in den Themenbereichen 1 und 2 des Projektes, d.h. humanmedizinischer Anwendungen Kohlenstoff-umhüllter Nanosonden in der Therapie mit dem Fokus Krebstherapie und beim Einsatz in bildgebenden Verfahren, belegen auch im Nachhinein die besondere Aktualität der evaluierten Forschungsansätze für die kommerzielle Verwertung.

2. Wissenschaftlich-technische Ergebnisse des Vorhabens im Vergleich zu den ursprünglichen Zielen, erreichte Nebenergebnisse und gesammelte wesentliche Erfahrungen

Während des Potentialscreenings #Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen für biomedizinische Anwendungen# wurde eine ausführliche Patentrecherche und Literaturrecherche der jeweiligen Forschungsansätze durchgeführt. Für Forschungsansatz 1 (Synthese und (Bio-)Funktionalisierung) wurden neue Ideen für ein Upscaling des Syntheseprozesses entwickelt und eine neue Laboranlage installiert bzw. optimiert. Komplett katalysatorfreie Kohlenstoffnanoröhren (CNT) wurden erstmals in größeren Ansätzen mit GdI3 gefüllt und werden zurzeit optimiert. Es sind verschiedene magnetische kohlenstoffumhüllte Nanopartikel unterschiedlicher Zusammensetzung in größeren Mengen in einem Syntheseschritt hergestellt und charakterisiert worden. Des Weiteren wurde mit der Funktionalisierung der CNT und der Nanopartikel begonnen, die sich weitaus schwieriger gestaltet als anfangs angenommen, da sich die Agglomeration der magnetischen Partikel nur schwer unterbinden lässt. Erste Ergebnisse wurden mittlerweile auch hier erzielt und werden demnächst veröffentlicht. Im Rahmen der Arbeiten zum Forschungsansatz 2 (Biomedizinische Anwendungen) konnten insbesondere in Hinblick auf die Charakterisierung einzelner Fe-gefüllter Kohlenstoffnanoröhren durch die Fertigstellung eines uHall-Magnetometers enorme Fortschritte gemacht werden. Der Heizmechanismus Fe-gefüllter CNT konnte geklärt werden (Brownsche Relaxation/Rotation der Partikel in externen AC Magnetfeldern) und gibt Aufschluss über das zukünftige Design der Nanoröhren. Weitere Füllungen wurden getestet (FeC-gefüllte CNT) und ergaben vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Schaltfeldes, welches im Bereich medizinischer Limitationen liegt. Für die Temperaturentfernung des in-vivo Nanothermometers konnte durch systematische Studien an Probenfamilien neue Impulse gewonnen werden. Vergleichende NMR-Studien an CNT-Pulver und CNT-Lösungen zeigten keine qualitativen Unterschieden der Temperaturabhängigkeiten der verschiedenen NMR-Größen. Des Weiteren konnten durch die erfolgreiche Synthese GdI3-gefüllter CNT Proben für die Optimierung bildgebender Eigenschaften erhalten werden, welche in naher Zukunft hinsichtlich ihres Potentials als MRT-Kontrastmittel getestet wird. Im Rahmen der Arbeiten zum Forschungsansatz 3

(Magnetische Mikroskopie) konnten neue Ergebnisse hinsichtlich des magnetischen Verhaltens der Fe-gefüllten Nanoröhren gewonnen werden. Die temperaturabhängigen Schaltfelder und die temperaturabhängige Breite der Schaltfeldverteilung lässt sich mit einer Energiebarriere erklären, die beim Schalten durch thermische Aktivierung überwunden wird. Die Größe dieser Energiebarriere ist vergleichbar mit der Energie einer Domänenwand im Nanodraht. Ein weiteres Ergebnis ist, dass durch mechanische Verformung von Fe-gefüllten Kohlenstoffnanoröhren der Domänenzustand maßgeschneidert werden kann (d. h. beispielsweise, dass aus einem Eindomänenmagneten ein Zweidomänenmagnet geformt werden kann). Für die Charakterisierung der Nanoröhren-MFM-Sonden konnten neue Testproben mit elektrostatisch abgeschirmten Leiterbahnschleifen entwickelt werden. Die Leiterbahnen erzeugen eine wohldefinierte Feldverteilung. Ferner finden momentan Versuche zur Herstellung von magnetischen Nanotube-Sonden auf der Basis einer hartmagnetischen FePt-Legierung statt. Mechanische Messungen an einzelnen, Fe-gefüllten CNT lieferten den Befund, dass die metallische Füllung die herausragenden mechanischen Eigenschaften der CNTs nicht beeinträchtigen. Messungen der Frequenzverhältnisse von Grund- und Oberschwingungen an einseitig eingespannten CNT zeigen eine Abweichung vom Modell des homogenen Federbalkens; diese Abweichungen können mit Defekten in der CNT-Hülle erklärt werden.

3. Fortschreibung des Verwertungsplans.

3a. Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte, die vom AN oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen wurden, sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten

Das vorliegende Projekt hatte die Verwertung von Forschungsergebnissen zum Selbstzweck. Als Ergebnis des Potentialscreenings wurde ein Konzept für die Errichtung eines Innovationslabors im IFW zur Bearbeitung zukünftiger anwendungsbezogener FuE-Arbeiten vorgelegt, in dem die zukünftigen möglichen Verwertungswege aufgezeigt und bewertet wurden.

3b. Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Auftragende (mit Zeithorizont) - z.B. auch funktionale/wirtschaftliche Vorteile gegenüber Konkurrenzlösungen, Nutzen für verschiedene Anwendergruppen/ Industrien am Standort Deutschland, Umsetzungs- und Transferstrategien

Die geplanten FuE-Aktivitäten können aufgrund der fehlenden Förderung nicht durchgeführt werden. Daher wird die Überführung der bislang vorliegenden Grundlagenergebnisse in konkrete Anwendungen kurzfristig nicht realisiert werden können. Inwieweit die derzeitige Spitzenstellung des IFW auf dem Gebiet der kohlenstoff-ummantelten Nanosonden in vermarktungsfähige Produkte und Verfahren umgewandelt werden kann, ist aufgrund der zurzeit international stark zunehmenden FuE-Aktivitäten derzeit nicht vorherzusagen.

3c. Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Auftragende (mit Zeithorizont) - u.a. wie die geplanten Ergebnisse in anderer Weise (z.B. für weitere öffentliche Aufgaben, Datenbanken, Netzwerke, Transferstellen etc.) genutzt werden können. Dabei ist auch eine etwaige Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen, Firmen, Netzwerken, Forschungsstellen u.a. einzubeziehen

Die Identifikation einzelner Themen als besonders verwertungsrelevant und der Kontakt zur Industrie hat direkten Einfluss auf die weiteren Aktivitäten in der anwendungsrelevanten Grundlagenforschung genommen. Beispielsweise konnte der internationale Marktführer im Bereich magnetischen Krebstherapie als Partner in einem EU-Projektantrag zur Grundlagenforschung gewonnen werden. Die Erkenntnisse aus dem Potentialscreeningprozess haben somit beigetragen, die internationale Sichtbarkeit und Spitzenstellung des Forschungsteams in der Grundlagenforschung auszubauen. Grundsätzlich sind die gegenwärtigen Forschungsergebnisse jedoch noch zu weit von der Anwendung entfernt, so dass die Übertragung der identifizierten potentialreichen FuE-Ergebnisse in vermarktungsfähige Produkte und Verfahren kurzfristig nicht realistisch erscheint.

3d. wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase bzw. die nächsten innovatorischen Schritte

Die Erkenntnisse aus dem Potentialscreeningprozess bilden eine Basis für die potentielle

zukünftige Verwertung von Grundlagenforschungsergebnissen am IFW. Hierbei ist auch der Effekt der Übertragung auf andere FuE-Themenfelder relevant, um eine systematische Verwertung potentialreicher Forschungsergebnisse zu ermöglichen, wobei zurzeit neue supraleitende Materialien sowie methodische/technische Lösungen im Fokus einzelner Projektteam-Mitglieder stehen. Die folgenden Forschungsanträge sind bereits bewilligt bzw. in Präparation: 1. "Herstellung und Eigenschaften von (Fe, Co, Ni)-Nanopartikeln für medizinische Anwendungen" (DFG bewilligt) 2. "Funktionalisierte Kohlenstoffnanoröhren als Kontrastmittel/Marker in der Biomedizin" (DFG in Präparation) 3. "Scanned Probe Studies of FMR Driven Spin Injection in Individual Fe-filled Carbon Nanotubes" (DFG, bewilligt) 4. "Smart carbon-based nanomaterials for biomedical applications": Projektantrag für ein EU-Forschungsnetzwerk (8 akademische Partner, 3 Industriepartner, in Vorbereitung)

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Ziel des Potentialscreenings war, am IFW vorhandene Forschungsansätze hinsichtlich ihrer wirtschaftlichen Verwertbarkeit/Attraktivität zu testen und zu identifizieren. Insbesondere die Patent- und Literaturrecherche ergab hierbei, dass sich der am IFW verfolgte Ansatz eines zielgerichteten "Drug-Delivery" mittels Kohlenstoffnanoröhren aus konkurrenzanalytischer Sicht schwer gestalten würde. Es war ein stark erhöhtes Vorkommen an bereits existierenden Patenten und Literatur verschiedener nationaler und internationaler Gruppen hinsichtlich dieser Thematik zu verzeichnen. Ein weiteren Grund, welcher ein zielgerichtetes "Drug Delivery" mittels CNT als ForMaT untauglich klassifizierte, waren weitreichende Diskussionen mit verschiedenen Experten, welche die Synthese gefüllter CNT mit hitzeempfindlichen Verschlüssen als schwieriges und langwieriges Projekt erachteten. Der Verschluss solcher gefüllten CNT mit hitzeempfindlichen Kappen ist jedoch für ein zielgerichtetes "Drug-Delivery" unbedingt notwendig, da das Therapeutikum im Gegensatz zu den anderen biomedizinischen Anwendungen (Nanoheizer, Nanothermometer, Kontrastmittel) lokal auf Zellebene freigesetzt werden soll.

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer - z.B. Anwenderkonferenzen

Unsere Projektidee wurde verschiedenen Firmen präsentiert. Dazu gehört die Unternehmensberatung HCMC Health Care Marketing Consulting, Bio City Leipzig mit ihrem Schwerpunkt in Strategieberatung, Produktmanagement sowie Marketing und Vertrieb aus dem Medizintechnik und Life Science Bereich, und die Ascenion GmbH, Berlin. Die Ascenion ist die Patentverwertungsagentur für 13 Leibniz- und Helmholtz-Institute und berät diese Einrichtungen im professionellen Umgang mit geistigem Eigentum und bei der Entwicklung von Kommerzialisierungsstrategien, u. a. bei Lizenzierung, Verkauf, Unternehmensgründung und dem Finden von Industriepartnern. Des Weiteren wurde unsere Projektidee einer Reihe von Firmen vorgestellt, die an einer Begleitung des ForMaT-Projekts in Phase II interessiert gewesen wären. Darunter befindet sich die Firma Geratherm Medical AG, Geschwenda/Thüringen, welche an einer einfachen und verlässlichen Bestimmung und Überwachung der Körperkerntemperatur im OP und bei Schockzuständen interessiert ist, sowie die BIOTECID GmbH, ein Spin-off der Universität Leipzig, das seit 2000 Entwickler und Produzent hochspezialisierter Diagnostika im Bereich chronischer Entzündungen ist. Die Firma MagForce Nanotechnologies AG, Berlin, ist das bisher weltweit führende Unternehmen im Bereich der nanotechnologischen Krebsbekämpfung. MagForce Nanotechnologies ist die in ForMaT erstellte Projektidee insbesondere biomedizinischer Anwendungen bekannt; ein Besuch der IFW-Forschergruppe in Berlin ist in naher Zukunft vorgesehen. JPK Instruments AG, Berlin, stellt "Photonische Kraftmikroskope" und Rasterkraftmikroskope speziell für Anwendungen in Biologie und Lebenswissenschaften her. JPK Instruments ist an den neuen Sondenentwicklungen hoch interessiert. Dies gilt ebenso für die Firma Nanoworld AG, Schweiz. Sie ist weltweit führend in der Entwicklung und im Vertrieb von Sonden für vielfältige AFM-Anwendungen.

6. Einhaltung der Ausgaben-/Kosten- und Zeitplanung

Die Zeitplanung und die Ausgabenplanung wurden mit einer Ausnahme nahezu vollständig eingehalten. Die Mittel für die Expertenworkshops wurde mit 10.000 # zu hoch angesetzt. Anders als vorab angenommen, gab es bei der Planung der Workshops - durch den begrenzten zeitlichen Rahmen des ForMaT Potential-screenings bedingt - Probleme, die eingeladenen Experten terminlich abzustimmen. Daher mussten die geplanten größeren Expertenworkshop mit mehreren natur- und wirtschaftswissenschaftlichen Experten (Physiker, Chemiker, Biomediziner, Spezialisten im Bereich Consulting und Patente) durch kleinere spezifische Besuche/ Diskussionen einzelner Personen ersetzt werden.

Nicht änderbare Endfassung mit der Kennung 2447-11

In der 6-monatigen Bearbeitungszeit sind folgende Veröffentlichungen entstanden:

In Journalen:

A. A. El-Gendy, E. M. M. Ibrahim, V. O. Khavrus, Y. Krupskaya, S. Hampel, A. Leonhardt, B. Büchner, R. Klingeler: Carbon coated Fe, Co and Ni nanoparticles: synthesis, magnetic properties and potential for medical applications, *Carbon* (2009).

A. Taylor, K. Lipert, K. Krämer, S. Hampel, S. Füssel, A. Meye, R. Klingeler, M. Ritschel, A. Leonhardt, B. Buechner: Biocompatibility of Iron Carbon Nanotubes in vitro, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **9** (2009) 1-8.

U. Weissker, M. Löffler, F. Wolny, M. U. Lutz, N. Scheerbaum, R. Klingeler, T. Gemming, T. Mühl, A. Leonhardt, and B. Büchner: Perpendicular magnetization of long iron carbide nanowires inside carbon nanotubes due to magnetocrystalline anisotropy, *J. Appl. Phys.* **106** (2009) 054909.

M. U. Lutz, U. Weissker, F. Wolny, C. Müller, M. Löffler, T. Mühl, A. Leonhardt, B. Büchner, and R. Klingeler, Magnetic properties of α -Fe and Fe₃C nanowires, eingereicht (2009).

A. U. B. Wolter, R. Klingeler and B. Büchner, Thermometry on the nanometer-scale for biomedical applications using NMR spectroscopy, *IJBNN* (2009).

K. Lipert, F. Kretzschmar, M. Ritschel, A. Leonhardt, R. Klingeler, B. Buechner, Nonmagnetic carbon nanotubes, *Journal of Applied Physics* **105** (2009) 63906/1-4.

Y. Krupskaya, C. Mahn, A. Parameswaran, A. Taylor, K. Krämer, S. Hampel, A. Leonhardt, M. Ritschel, B. Büchner, R. Klingeler, Magnetic study of iron-containing carbon nanotubes: feasibility for magnetic hyperthermia, *JMMM* **321** (2009) 4067-4071.

S. Yang, A.A. Popov, C. Chen, L. Dunsch, Mixed metal nitride clusterfullerenes in cage isomers: Lu_xSc_{3-x}N@C₈₀ (x = 1, 2) as compared with M_xSc_{3-x}N@C₈₀ (M = Er, Dy, Gd, Nd), *Journal of Physical Chemistry C* **113** (2009) 7616-7623.

A. Mueller, S. Schippers, M. Habibi, D. Esteves, J.C. Wang, R.A. Phaneuf, A.L.D. Kilcoyne, A. Aguilar, L. Dunsch, Significant redistribution of Ce 4d oscillator strength observed in photoionization of endohedral Ce@C+82ions, *Physical Review Letters* **101** (2008) 133001/1-3.

P. Rapta, A.A. Popov, S.F. Yang, L. Dunsch, Charged states of Sc₃N@C₆₈: An in situ spectroelectrochemical study of the radical cation and radical anion of a non-IPR fullerene, *Journal of Physical Chemistry A* **112** (2008) 5858-5865.

Eingeladene Vorträge:

T. Mühl, Magnetic nanowires inside carbon nanotubes, Nanotech-Messe, Tokyo, Japan (19. 2. 2009).

F. Wolny, Kohlenstoffnanoröhren – Vielfalt in Form und Funktion, Vortrag zur Ausstellung „nano and art“, Dresden (23. 9. 2009).

Projektskizze
„Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen
für biomedizinische Anwendungen“

für Phase II des Förderprogramms „ForMaT“ (Forschung für den Markt im Team) als Bestandteil der BMBF-Innovationsinitiative Neue Länder „Unternehmen Region“

Antragsteller: **Leibniz-Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung (IFW) Dresden**

Ausführende Stelle: Institut für Festkörperforschung
Prof. Dr. Bernd Büchner
Helmholtzstr. 20
01069 Dresden
Telefon: 0351/4659808
Fax: 0351/4659313
Email: b.buechner@ifw-dresden.de

Inhaltsverzeichnis

1	Thema und Ziel des Gesamtvorhabens sowie der Einzelprojekte	3
1.1	Darstellung des Themas und Ziels des Gesamtvorhabens	3
1.2	Grundlagen und Einordnungen	4
1.3	Einzelprojekte der Forschungsgruppen	5
2	Beschreibung der Einzelprojekte	6
2.1	Forschungsansatz 1: Synthese und (Bio-) Funktionalisierung	6
2.1.1	Stand der Wissenschaft und Technik	6
2.1.2	Beschreibung des Forschungsvorhabens	7
2.2	Forschungsansatz 2: Biomedizinischen Anwendungen	9
2.2.1	Stand der Wissenschaft und Technik	9
2.2.2	Beschreibung des Forschungsvorhabens	11
2.3	Forschungsansatz 3: Magnetische Mikroskopie	14
2.3.1	Stand der Wissenschaft und Technik	14
2.3.2	Beschreibung des Forschungsvorhabens	15
3	Einordnung der wirtschaftlichen Bedeutung	17
3.1	Forschungsansatz 1: Synthese und (Bio-) Funktionalisierung	17
3.2	Forschungsansatz 2: Biomedizinische Anwendungen	18
3.2.1	Marktanalyse	18
3.2.1.1	Krebs: Kenndaten, Entwicklung und volkswirtschaftliche Belastung	18
3.2.1.2	Krebsbehandlungen: Einordnung, Volumen und Potential	19
3.2.1.3	Zusammenfassung: Kundennutzen und Alleinstellungsmerkmale	20
3.2.2	Patentrechtliche Bewertung	21
3.2.3	Wettbewerbsanalyse	21
3.3	Forschungsansatz 3: Magnetische Mikroskopie	24
3.3.1	Marktanalyse	24
3.3.1.1	Marktabgrenzung	24
3.3.1.2	Marktpotential	24
3.3.1.3	Konkurrenzanalyse	26
3.3.2	Patentrechtliche Bewertung	28
4	Verwertungskonzept und Aufbau des Innovationslabors	29
4.1	Aufbau und Konzeption des Innovationslabors	29
4.2	Entwicklung und Umsetzung des Verwertungskonzeptes	32
4.2.1	Forschungsansatz 1: Synthese und (Bio-)Funktionalisierung	33
4.2.2	Forschungsansatz 2: Biomedizinische Anwendungen	33
4.2.3	Forschungsansatz 3: Magnetische Mikroskopie	34
5	Zusammensetzung und Aufgabenverteilung	35
6	Beschreibung des Arbeits- und Meilensteinplans	36
7	Kosten und Ausgabenplanung	40

1 Thema und Ziel des Gesamtvorhabens sowie der Einzelprojekte

1.1 Darstellung des Themas und Ziels des Gesamtvorhabens

Der Einsatz nanoskaliger Sonden verspricht radikal neue Anwendungen von Magnetfeldern in der biomedizinischen Anwendung, da Magnetfelder, die den menschlichen Körper ohne Schädigung durchdringen, nicht nur in der Sensorik, sondern auch in der nicht-invasiven Aktorik eingesetzt werden können. Neben der Visualisierung in neuartigen bildgebenden Verfahren bieten die gesteuerte Bewegung von Nanomagneten im Körper oder in einer Zelle, deren Fixierung an einem bestimmten Ort, das lokale Erwärmen durch magnetische Wechselfelder oder innovative Methoden der Sensorik (z. B. Temperaturmessung auf zellulärer Ebene) völlig neue Möglichkeiten für biomedizinische Anwendungen. Diese Funktionalitäten sind berührungslos an jeder gewünschten Stelle des menschlichen Körpers möglich, ohne auf umliegendes organisches Gewebe direkt einzuwirken. Im Rahmen des Projektes sollen konkret Anwendungsfelder in den Bereichen der Krebstherapie, der diagnostischen Sensorik, Bildgebung und der Mikroskopie behandelt werden. Als magnetische Sonden dienen dabei Nanomagnete, bei denen molekulare Kohlenstoffhüllen in einer Doppelfunktion nicht nur Schutz vor chemischen Einflüssen liefern, sondern auch Bio-Kompatibilität und Bio-Funktionalisierbarkeit gewährleisten.

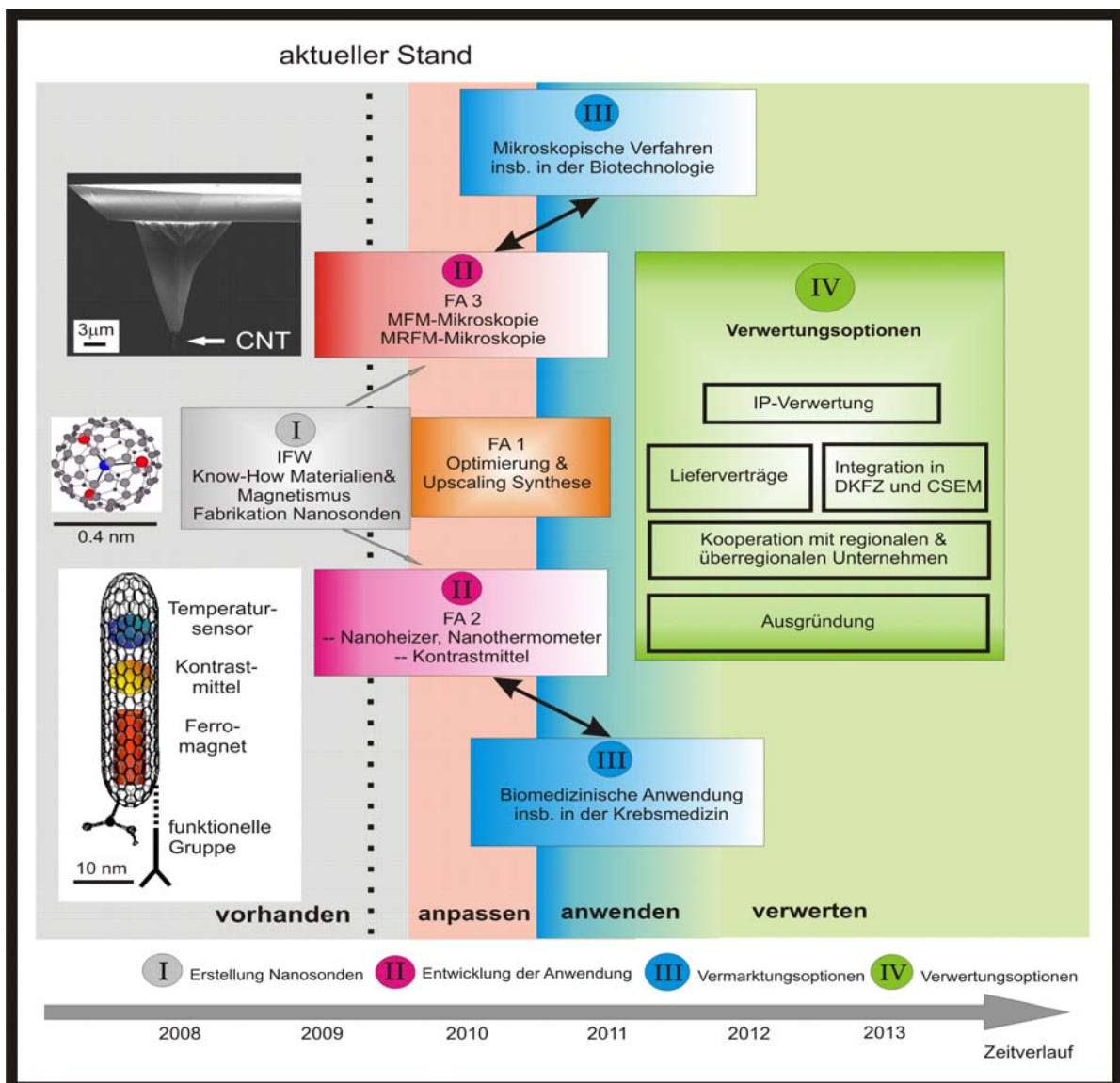


Abb.1: Darstellung des Gesamtvorhabens mit den Forschungsansätzen FA1-3 und dem geplanten F&E- und Verwertungsplan in den Entwicklungs- und Verwertungsphasen I – IV.

Wesentliche Voraussetzung der Technologie und der Anwendungen ist die Entwicklung innovativer magnetischer Nanosonden, bei denen magnetische Materialien eine stabile Schutzhülle aufweisen. Die Sonden müssen in biologische Systeme eindringen können, ohne diese zu schädigen, und sie müssen für die jeweilige Anwendung angepasste Größen, Formen und magnetische Eigenschaften besitzen. Dabei nutzen wir (i) endohedrale Fullerene, die mit einem Durchmesser von nur einem Nanometer besonders klein sind, (ii) magnetisch gefüllte Kohlenstoffnanoröhren, deren eindimensionale Form für einige Anwendungen unverzichtbar ist, und (iii) kohlenstoffumhüllte Nanomagnete, die sich durch besonders große superparamagnetische Momente auszeichnen. Bei der Synthese dieser Materialien besitzt das IFW eine weltweit führende Stellung, die zusammen mit bisherigen grundlagenorientierten Forschungsergebnissen aus DFG- und EU-Projekten genutzt werden soll, um Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen in einem interdisziplinären Team gezielt weiter zu entwickeln und herzustellen. Neben den Materialien werden im Labormaßstab bereits validierte Verfahren methodisch und technologisch weiterentwickelt, um sowohl einzelne Verfahren als auch die zugrunde liegenden Materialien und Syntheseprozesse zu verwerten. Der im Rahmen des Projekts avisierte Forschungs- und Verwertungsplan, der von der Optimierung der Synthese bis hin zu konkreten Anwendungen in Biomedizin und Mikroskopie reicht, wird in Abbildung 1 zusammengefasst.

1.2 Grundlagen und Einordnungen

Das IFW Dresden ist eines der weltweit führenden Forschungsinstitute in den Bereichen Materialforschung und Magnetismus. Das Projektteam besitzt darüber hinaus eine weltweit herausragende, durch mehr als 200 Publikationen und diverse Patente belegte wissenschaftliche Kompetenz auf dem Gebiet der molekularen Kohlenstoffsysteme und ist maßgeblich an der Entwicklung neuartiger Verfahren zur Anwendung dieser Systeme als Nanosonden für biomedizinische Anwendungen beteiligt. Dabei stellen die Materialentwicklung und -darstellung sowie die technologische Realisierung innovativer Methoden zur Anwendung der Konzepte weiterhin die wesentlichen Herausforderungen für biomedizinische Anwendungen dar. Die Fortschritte auf dem Gebiet der einheitlichen Synthese von molekularen Nanostrukturen und die Entwicklung neuer magnetischer Methoden versprechen nun entscheidende Impulse, um von der grundlagenorientierten Forschung zu industriennahen Anwendungen im Bereich der Biomedizin zu gelangen.

Da Kohlenstoffnanoröhren (Carbon Nanotubes/CNT), Fullerene und kohlenstoffumhüllte Nanopartikel über außergewöhnliche physikalische und chemische Eigenschaften wie z. B. eine extrem hohe chemische und mechanische Stabilität verfügen, sie außerdem mit verschiedensten Materialien gefüllt (CNT, Fullerene) und von außen biofunktionalisiert werden können, besitzen sie ein hohes und weitreichendes Potential in der Biomedizin. Z. B. können spezifische Antigene oder funktionale Gruppen an die Hülle geheftet werden, welche die Kopplung der Nanosonden an bestimmte Zelltypen erlauben. Dabei bietet die Kohlenstoffhülle nicht nur eine feste Containerhülle, sondern schützt Innen- und Außenbereich des Containers wirksam voneinander. Sie verhindert die Degradierung und Oxidation des Füllmaterials ebenso, wie sie z. B. eine biologische Umgebung vor eingeschlossenen ggf. toxischen Funktionsmaterialien schützt. Solche Funktionsmaterialien können Sensoren, Magnete oder Medikamente sein. CNT und Fullerene können somit als „Nano-Container“ oder genauer als „Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen“ verstanden werden.

Am IFW Dresden werden diese Forschungsansätze bereits seit vielen Jahren intensiv verfolgt. Wesentliche Arbeiten zur Anwendung von Nanosonden in Kohlenstoffnanoröhren fanden bereits am IFW Dresden und im EU-Netzwerk CARBIO, welches vom IFW geleitet wird, statt. Diese Studien haben weltweites Interesse geweckt und das große Potential von kohlenstoffumhüllten und damit geschützten magnetischen Nanosonden für medizinische Anwendungen bestätigt, zumal *in-vitro* und *in-vivo* (Mäuse) Pilotstudien keine signifikanten toxischen Effekte des am IFW synthetisierten Materials gezeigt haben. Das IFW ist durch seine ausführlichen Studien jetzt an einem Punkt angelangt, an welchem sich die Frage nach der kommerziellen Verwertbarkeit der bisherigen Forschungsergebnisse stellt, wobei sich konkret Anwendungsfelder sowohl für neuartige Materialien als auch für innovative Verfahren eröffnen. Das IFW Dresden besitzt dabei den Vorteil der kombi-

nierten Synthese, Reinigung und Charakterisierung ungefüllter als auch gefüllter Kohlenstoffnanostrukturen sowie ihrer Funktionalisierung, und ist eine der weltweit führenden Kompetenzen/Gruppen in diesem Bereich. Auch der für die Verwertung wichtige Schritt des Hochskalierens der Syntheseprozesse wird am IFW realisiert, was z. B. bereits für Kohlenstoffnanoröhren erfolgreich im BMBF-Verbundprojekt CarboScale belegt wurde.

In Hinblick auf die magnetische Charakterisierung und Methodenentwicklung ist das IFW sowohl hinsichtlich des wissenschaftlichen Know-hows als auch der apparativen Ausstattung führend. Die Kombination von Materialentwicklung, spezialisierter Grundlagenforschung und innovativer Methodenentwicklung ist ein entscheidender Vorteil gegenüber rein klinischen Einrichtungen bei der Kommerzialisierung Nanotechnologie-basierter Anwendungen in der Biomedizin. Die weitere Entwicklung und Umsetzung von Verwertungskonzepten erfordert die Bündelung von Kompetenzen aus verschiedenen naturwissenschaftlichen (Chemie, Physik) und ingenieurwissenschaftlichen (Ingenieurwissenschaft, Materialwissenschaft) Fachgebieten, die im Rahmen eines interdisziplinären Verwertungsteams bearbeitet werden.

1.3 Einzelprojekte der Forschungsgruppen

Die Arbeiten am IFW Dresden umfassen drei Forschungsansätze: Synthese und (Bio)-Funktionalisierung (FA 1), Biomedizinische Anwendungen (FA 2) und Magnetische Mikroskopie (FA 3)

FA 1: Grundlage der Arbeiten ist die Materialsynthese und -entwicklung, wobei die Optimierung hinsichtlich Einheitlichkeit und Reinheit der Produkte und das Hochskalieren der Syntheseprozesse im Vordergrund stehen. Bei Kohlenstoffnanoröhren steht die Funktionalisierung mit magnetischen Materialien, temperatursensitiven Stoffen und MRT-Kontrastmitteln für Anwendungen in der Mikroskopie und Medizin im Zentrum. Metallnitrid-Clusterfullerene sind als MRT-Kontrastmittel vorgesehen. Für den medizinischen Einsatz ist die Biofunktionalisierung der äußeren Kohlenstoffhülle erforderlich, um ein (zielgerichtetes) Einbringen in lebende Zellen zu ermöglichen.

FA 2: Die Zielstellung im Bereich der biomedizinischen Anwendungen umfasst die Materialoptimierung funktionalisierter Kohlenstoffnanoröhren und kohlenstoffumhüllter Nanopartikel durch physikalische Charakterisierung insbesondere hinsichtlich ihrer magnetischen Eigenschaften. Hiermit sollen (i) die Heizleistung der magnetischen Nanosonden für eine Hyperthermie-Krebstherapie, (ii) die Temperaturauflösung des in-vivo Nanothermometers und (iii) die bildgebenden Eigenschaften (Relaxivität) gefüllter Kohlenstoffnanoröhren in der Magnetresonanztomographie optimiert werden.

FA 3: Das Ziel der Arbeiten zur magnetischen Mikroskopie besteht (i) in der Entwicklung eines Verfahrens zur quantitativen Magnetkraftmikroskopie (MFM) auf der Basis magnetisch funktionalisierter Kohlenstoffnanoröhren sowie der Evaluation und Anpassung dieser neuen Sonden für die magnetische Resonanz-Kraftmikroskopie (MRFM) und (ii) in der Anwendung und Bewertung dieses Verfahrens zur Detektion von magnetischen Nanopartikeln und magnetisch gefüllten Kohlenstoffnanoröhren im natur- und ingenieurwissenschaftlichen Laborumfeld für eine Erweiterung des Angebotsspektrums im Mikroskopiemarkt. Einen Meilenstein stellt die Detektion von magnetischen Nanopartikeln und Molekülen in biologischen Proben dar.

Für die Leitung der Innovationsteams stehen mit Dr. Silke Hampel (FA 1), Dr. Anja Wolter (FA 2) und Dr. Thomas Mühl (FA 3) drei junge Nachwuchswissenschaftler zur Verfügung, die als Experten der jeweiligen Forschungsansätze wesentlich die Grundlagenforschungsprojekte mitgestaltet und -geleitet haben, auf deren Basis die geplante Material- und Technologieentwicklung und ihre Verwertung stattfinden.

2 Beschreibung der Einzelprojekte

2.1 Forschungsansatz 1: Synthese und (Bio-) Funktionalisierung

2.1.1 Stand der Wissenschaft und Technik

Das IFW besitzt eine langjährige, durch mehrere hundert Publikationen und diverse Patente dokumentierte, Erfahrung in der Materialforschung an molekularen Kohlenstoffstrukturen und ist weltweit führend bei der Synthese endohedral funktionalisierter (d. h. mit Fremdatomen gefüllter) Fullereene und Kohlenstoffnanoröhren (CNT). Für die **Synthese von CNT** werden am IFW die Laserablation und die chemische Gasphasenabscheidung (CVD) angewandt. Die CVD zeichnet sich dadurch aus, dass direkt während des Prozesses durch die Variation der Parameter Einfluss auf die Eigenschaften genommen werden kann. Deutlich hervorzuheben ist, dass alle am IFW über CVD synthetisierten CNT sich gegenüber kommerziell erhältlichen durch ihre Reinheit und Einheitlichkeit (hinsichtlich Durchmesser, Länge, Kohlenstoffhülle) auszeichnen, was ein Grund für die nachgewiesene gute Biokompatibilität und geringe Toxizität der am IFW hergestellten Materialien darstellt. Darüber hinaus werden CNT bereits im Grammbereich synthetisiert, was zum Beispiel im Rahmen der BMBF-Verbundprojekte LEICHTBAU NANO, CARBOSCALE und CARBOMETAL direkt mit Anwendungen verknüpft wurde. Beide Aspekte, die Mengenproduktion und das sehr einheitliche reine Material, verleihen dem IFW eine Führungsposition auf diesem Wissenschaftsgebiet und stellen einen entscheidenden Schritt in Richtung Verwertung dar. Von besonderer Bedeutung für biomedizinische Anwendungen sind auch die am IFW entwickelten Verfahren, mit deren Hilfe aus dem Syntheseprozess resultierende ferromagnetische (fm) Katalysatorpartikel (Fe, Co oder Ni) bis unter die magnetische Nachweisgrenze entfernt werden¹. Diese Methode, aber auch neue Syntheseverfahren basierend auf diamagnetischen Katalysatoren, stellen somit magnetisch hochreine Materialien für den Einsatz als Kontrastmittel und für die Verwendung als funktionalisierte Nanosonden zur Verfügung.

Im Bereich gefüllter Kohlenstoffhüllen ist das IFW eines der weltweit führenden Forschungsinstitute, wobei ferromagnetisch (Fe, Co, Ni) gefüllte CNT einen wichtigen Schwerpunkt darstellen. Diese CNT werden in einem in-situ CVD-Prozess hergestellt und können bereits heute im mg-Bereich zur Verfügung gestellt werden. Alle weiteren Füllungen werden durch einen nachträglichen Füllprozess realisiert, wobei als relevante Beispiele für die biomedizinischen Anwendungen speziell als Temperatursensoren, Kontrastmittel oder Chemotherapeutika z. B. Fe, Co, Ni, Cu, CuI, AgCl, Bi₆Cl₇ oder Carboplatin und Cisplatin zu nennen sind.

Bei der **Fullerenherstellung** und deren endohedralem Dotieren durch atomare bzw. molekulare Magnete mit hohen magnetischen Momenten ist das IFW ebenfalls weltweit führend. Nicht allein die Herstellung, auch die Forschung an endohedralen Fullerenen wurde am IFW entscheidend vorangetrieben. Die Herstellung ungefüllter Fullereene erfolgt über Lichtbogenentladung, die endohedral dotierten Fullereene werden nach einer modifizierten Krätzscher-Huffman-Lichtbogenmethode (auch „trimetallic nitride template“-Prozess) synthetisiert². Die **Reinigung erfolgt sehr effizient** mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), welche eine sehr leistungsstarke Methode zur Separierung darstellt. Der bekannteste Vertreter ist das Sc₃N@C₈₀. Weitere im IFW synthetisierte Beispiele sind M₃N@C₈₀ (M = Sc, Y, Er, Gd, Dy, Ho, Tm), X_n@C_m (X = Sc, Y, La, Seltenerden). Die Art und geometrische Anordnung der endohedralen Dotierung bestimmt dabei die physikalischen Eigenschaften. Die Realisierung von mg-Mengen mit 99.9%iger Reinheit ist ein Alleinstellungsmerkmal des IFW und ein entscheidender Schritt für eine Anwendung.

Kohlenstoffumhüllte magnetische Partikel können auf verschiedene Arten synthetisiert werden. Eine bekannte Methode ist die Sol-Gel-Technik, mit welcher kleine und vor allem einheitliche Partikel hergestellt werden können. Ein Beispiel für dieses Verfahren ist die Herstellung superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel, welche die Firma MagForce Nanotechnologies AG für die

¹ K. Lipert et al. J Appl. Phys. **105**, 063906 (2009).

² L. Dunsch et al. SMALL **3**, 1298 (2007); L. Dunsch et al. PCT/DE2003/002501; L. Dunsch et al. in 2008 angemeldetes Patent (102008043654.2).

Magnetflüssigkeitshyperthermie verwendet (siehe FA 2). Eine weitere leistungsstarke Methode zur Partikelherstellung ist wiederum die CVD. Im IFW Dresden können magnetische Nanopartikel in einer Hochdruck-CVD-Anlage (HP-CVD) hergestellt werden, wobei die Partikel gleichzeitig bereits mit kristallinem Kohlenstoff umhüllt und somit vor Oxidation geschützt sind. Der große Vorteil dieser Methode besteht in der **Synthese der Partikel als auch ihrer Umhüllung in einem einzigen Verfahrensschritt**. Diese Effizienz erlaubt eine kostengünstige Materialsynthese und ist damit wichtig für die kommerzielle Verwertung.

Die Verwendung von „Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen“ in biologischen Systemen basiert auf der Möglichkeit, die äußere **Kohlenstoffhülle biofunktionalisieren** zu können. Ausgiebige Studien zur Synthese und endohedralen Funktionalisierung von CNT oder Fullerenen sind seit über 20 Jahren durchgeführt worden. Der erste Schritt zur Biofunktionalisierung ist immer ähnlich: die äußere Kohlenstoffhülle wird mit oxidierenden Medien behandelt, um Defekte hervorzurufen, die dann für die weitere Funktionalisierung zur Verfügung stehen. Generell gut geeignet sind Proteine und andere Biomoleküle, um für Zellen „erkennbar“ zu werden und die Kopplung bzw. die **Aufnahme an bestimmte Zelltypen** zu fördern. Für eine spezifische Aufnahme kann man verschiedene Rezeptoren oder Antigene auf den Zelloberflächen anzielen, d. h. die **Kohlenstoffhülle wird mit den jeweiligen Liganden oder Antikörpern ausgestattet**. Ein verbreiteter Ansatz ist die Funktionalisierung mit Folsäure, da Folsäure-Rezeptoren von verschiedenen Krebsarten überexprimiert werden. Am IFW Dresden wurden in der Vergangenheit sowohl kovalente als auch nicht-kovalente Methoden angewandt, wobei neben der Funktionalisierung für die bisherigen zellbiologischen und medizinischen Studien z. B. die Markierung mit Fluoreszenzmarkern erfolgte.

Um die wichtige Frage nach der **Verträglichkeit für den menschlichen Organismus** zu klären, wurden für **die am IFW hergestellten CNT** Zellstudien und erste Tierversuche durchgeführt, bei denen **keine signifikanten toxischen Effekte beobachtet wurden**³. Dies wurde sowohl für menschliche Krebszellen als auch bei Mäusen gezeigt. Während die Toxizität endohedraler Fullerenen generell als unkritisch gesehen wird, gibt es bezüglich der Toxizität von Kohlenstoffnanoröhren in der Literatur zurzeit eine sehr kontroverse Diskussion. Dies ist hauptsächlich auf die oftmals mangelnde Charakterisierung des Probenmaterials hinsichtlich der Reinheit, der Länge und der unterschiedlichen Biofunktionalisierung der CNT in diesen Publikationen zurückzuführen. Humanmedizinische Anwendungen verlangen aber höchstes Niveau an Qualität, welches kommerzielles Material bisher nicht bietet.

2.1.2 Beschreibung des Forschungsvorhabens

Forschungsansatz 1 umfasst die Synthese von CNT, Fullerenen und kohlenstoffumhüllten Nanopartikeln. Schwerpunkte sind einerseits die **Optimierung der Synthese** hinsichtlich **einheitlicher Reaktionsprodukte** und andererseits das **Hochskalieren** der Prozesse, um große Mengen (im g-Bereich) in der benötigten Qualität für die Forschungsansätze 2 und 3 bereitstellen zu können und die gewünschte industrielle Anwendung zu ermöglichen. Bei der **Einheitlichkeit der Proben** sind gleichmäßige Innendurchmesser, einheitliche Kohlenstoffhüllen hinsichtlich Anzahl und Kristallinität, bei den CNT zusätzlich eine einheitliche Länge bzw. bei den Fullerenen einheitliche Füllungen in den entsprechenden Käfigen notwendig.

Die Synthese **verschiedener Arten von CNT** (ungefüllt, Fe-gefüllt sowie unmagnetisch) wird in hoher Qualität als auch Quantität in verschiedenen CVD-Reaktoren erfolgen. Die Methoden werden so optimiert, dass anschließende Reinigungsschritte entfallen können.

Für biomedizinische Anwendungen sind vor allem kurze CNT (**Längen unter 1 µm**) notwendig, um eine gute Aufnahme in Zellen zu erreichen. Durch das Einbringen von Defekten an der äußeren Hülle (z. B. Behandlung in oxidierender Atmosphäre) können die CNT an den entstandenen Defektstellen durch eine Ultraschall-Behandlung gebrochen werden. Längen unter 1 µm konnten bereits erreicht werden und 500 nm werden angestrebt.

³ I. Moench et al. JMMM **290-291**, 276 (2005); I. Moench et al. in: Nanotechnologies for Life Sciences, ed. by C.S.S.R. Kumar 6: Nanomaterials for Cancer Therapy and Diagnosis Wiley-VCH, 261 (2006); A. Taylor et al. J. Nanosci. Nanotechnol. **9**, 1 (2009).

Für die Verwendung als Kontrastmittel müssen die CNT frei von ferromagnetischen Katalysatorpartikeln sein. Neben dem Einsatz von diamagnetischen Katalysatoren können CNT auch durch eine thermische Behandlung von sämtlichen ferromagnetischen Katalysatorpartikeln befreit werden. Ein Nebeneffekt der thermischen Behandlung ist, dass die Kohlenstoffhülle ihre ursprüngliche perfekte Struktur wieder erhält.

Das Füllen der CNT soll in diesem Projekt in erster Linie über die Gasphase erfolgen, da hier bereits viele Vorarbeiten existieren, in welchen hohe Füllgrade erreicht wurden. Das Hauptaugenmerk liegt auf Gadoliniumfüllungen (GdCl_3 , GdI_3), wobei Mangan- (MnI_2 , MnCl_3 , $\text{Mn(III)-acetylacetonat}$) und Eisenverbindungen (FeI_3) ebenfalls getestet werden sollen. Im Einzelfall kann auch auf nasschemische Methoden ausgewichen werden, was aber die Löslichkeit der Salze in einem geeigneten Medium voraussetzt. **Unser Ziel ist es vor allem, kurze CNT mit geringem Durchmesser zu befüllen, um superparamagnetische Eigenschaften der Füllpartikel zu erreichen. Es sollen geeignete Kontrastmittel ausgewählt, hohe Füllgrade und große Materialmengen realisiert werden.**

Das nachträgliche Füllen von CNT setzt ein Öffnen voraus, was gleichzeitig mit dem Kürzen erfolgt oder ebenfalls in oxidierenden Medien (Säuren oder Gasen) durchgeführt werden kann. Ein wichtiger Aspekt ist das **Reinigen der CNT nach dem Füllen** von möglicherweise außen anhaftenden Partikeln durch Waschen mit geeigneten Lösungsmitteln und das **Wiederverschließen**, um die gewünschte schützende Kohlenstoffhülle zu erreichen. Hierzu werden die gefüllten Röhren erneut mit einer Kohlenstoffquelle thermisch behandelt, wobei durch eine sehr kurze Behandlungszeit die Füllungen nahezu vollständig erhalten bleiben. Die Abfolge der Prozess-Schritte ist jeweils an die Zielsetzung anzupassen: Die Reinigung der offenen CNT im direkten Anschluss an den Füllprozess hat den entscheidenden Nachteil, dass Material wieder aus den CNT herausgelöst werden kann. Im Gegensatz dazu erlaubt das sofortige Wiederverschließen der CNT, dass die jetzt geschützten Füllmaterialien auch mit aggressiveren Mitteln gereinigt werden können. Bei dieser Variante kann sich allerdings Kohlenstoff beim Wiederverschließen auf den Verunreinigungen ablagern, was deren Entfernen erschwert. Für die angestrebte medizinische Anwendung ist eine hundertprozentige Entfernung der anhaftenden Partikel unbedingt notwendig. Hier müssen die optimalen Bedingungen für die einzelnen Schritte für jedes Material gefunden und die Reihenfolge festgelegt werden.

Für die Anwendung der **CNT als „Nanoheizer“ und MFM-Messspitzen** kommen die in-situ mit Fe, Co oder Ni gefüllten CNT zum Einsatz, die ebenfalls über CVD synthetisiert werden. Bei dieser Methode sind die CNT geschlossen, d. h. die Metalle sind demzufolge oxidationsgeschützt und bedürfen keiner weiteren Behandlung. Ein wichtiges Ziel ist hier, sehr **einheitliche Proben in hoher Reinheit und in hoher Quantität** bereitstellen zu können.

Im Fall der **Fullerene** sollen am IFW verschiedene Clusterfullerene aus den Probengruppen $\text{M}_3\text{N@C}_{80}$ ($\text{M} = \text{Seltenerden}$) und $\text{X}_n\text{@C}_m$ ($\text{X} = \text{Sc, Y, La, Seltenerden}$) an einer DC-arc discharge-Anlage synthetisiert werden. Diese Methode ist die optimierte Variante des vielfach bekannten Krätschmer-Huffman-Fulleren-Generators. Sie zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass hier die gewünschte Füllung in dem entsprechenden Käfig gezielt und in einem Schritt hergestellt werden kann. Das IFW kann die oben erwähnten **Clusterfullerene mit 99,9%iger Reinheit anbieten und Mengen im mg-Bereich** zur Verfügung stellen. Das ist weltweit Bestleistung und zeichnet das IFW gegenüber anderen Forschergruppen besonders aus. Die Trennung bzw. Reinigung der einzelnen Clusterfullerene muss bisher mittels der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgen. Das ist zwar eine elegante und sehr leistungsstarke Methode, jedoch nicht unmittelbar für eine Mengenproduktion geeignet. Daher soll **innerhalb des Projektes vor allem ein einheitliches Reaktionsprodukt und eine Erhöhung der Quantität und erreicht werden.**

Die **magnetischen kohlenstoffumhüllten Nanopartikel** werden an der bereits beschriebenen HP-CVD-Anlage synthetisiert. Der Kern der Partikel soll aus $\text{Fe}_x\text{Co}_y\text{Ni}_{100-x-y}$ -Legierungen bestehen. Diese Zusammensetzung wird dadurch erreicht, dass mehrere metallorganische Precursoren unabhängig voneinander in den Reaktionsraum eingedüst werden. Dazu muss die bereits vorhandene Anlage entsprechend umgebaut werden. **Ziel sind Legierungen mit hohen Sättigungsmagneti-**

sierungen und **angepasste magnetische Ordnungstemperaturen**, etwa im Bereich von 40 – 50 °C, da z. B. bei einem Einsatz als Nanoheizer beim Überschreiten dieser Ordnungstemperatur der Heizeffekt verschwindet, d. h. der Heizer schaltet sich selbst ab. Die während des Prozesses gebildete Kohlenstoffhülle bietet einen ausgezeichneten Schutz vor Oxidation und auch die Biofunktionalisierung kann vorgenommen werden. Mit zunehmender Dicke der Kohlenstoffhülle sinkt jedoch das magnetische Moment bezogen auf die Gesamtmasse. Wählt man die Kohlenstoffhülle zu dünn, bleibt das gewünschte hohe magnetische Moment bezogen auf die Gesamtmasse erhalten, aber gerade nach der Biofunktionalisierung der Außenhülle ist der vollständige Schutz vor Oxidation nicht mehr gewährleistet. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Beschaffenheit der Kohlenstoffhülle: je defektärmer sie ist, desto stärker ist ihre Schutzfunktion. Deshalb werden Experimente konzipiert, bei denen durch zusätzliche Einspeisung eines Kohlenwasserstoffes Einfluss auf diese Eigenschaften genommen wird. **Das Ziel ist eine defektarme, kristalline und möglichst dünne Kohlenstoffhülle mit ausreichendem Schutz**, wobei die Core-Partikel eine geringe Korngrößenverteilung bei maximaler Sättigungsmagnetisierung aufweisen sollen.

Für einen Einsatz in biologischen Systemen müssen alle Materialien biokompatibel sein, um ein Einbringen in biologische Systeme zu ermöglichen^{3,4}. Das wird durch eine Funktionalisierung der äußeren Kohlenstoffhülle erreicht, wobei die Methoden im Rahmen des CARBIO-Projektes entwickelt wurden und am IFW zur Verfügung stehen. Es wird mit Folsäure oder Streptavidin begonnen, und um eine kovalente Bindung zu erreichen werden Pluronic oder PEG als Bindemolekül zwischen der Kohlenstoffhülle und der Folsäure/Streptavidin verwendet. Weitere spezifische Liganden werden im Verlauf des Projektes ausgewählt. **Es soll eine gute Zellgängigkeit der kohlenstoffumhüllten Nanomagnete erreicht werden. Eine optimale Suspendierung erleichtert das Einbringen und eine bessere Verteilung im Gewebe.** Für langzeitstabile Suspensionen werden die CNT oder Partikel mit Molekülen ummantelt (nicht-kovalente Bindung). Dazu kommen ganz verschiedene Dispersionsmittel (Tween 80 und Bovine Serum Albumin) zum Einsatz. **Eine optimale Verteilung in Gewebe ist das Ziel.**

Eine Ausnahme bilden die Fullerene. Die Biofunktionalisierung und Suspendierung der am IFW synthetisierten wird vom DKFZ Heidelberg übernommen: eine Arbeitsteilung, die in den vergangenen Jahren erfolgreich angewandt wurde (siehe z. B. Ref. 2). Aufgrund der extrem guten Qualität der am IFW hergestellten Clusterfullerene sind die Forschungen schon sehr weit fortgeschritten und sehr nahe am Endprodukt. Es werden bereits Tierstudien am DKFZ durchgeführt, die bald in die klinische Phase übergehen werden. Dabei sind die Methoden zur Funktionalisierung von Fullerenen und CNT eng verwandt, so dass wie bereits in der Vergangenheit die Erfahrungen in den beiden Materialklassen miteinander kombiniert wurden.

2.2 Forschungsansatz 2: Biomedizinische Anwendungen

2.2.1 Stand der Wissenschaft und Technik

Biofunktionalisierte magnetische Nanosonden können als intrazelluläre Sonden eingesetzt werden, um den Einsatz von Magnetfeldern in biologischen Systemen zu vermitteln. Für humanmedizinische Anwendungen auf zellulärer Ebene bringen sie z. B. **für eine Krebstherapie** neuartige, wesentliche Vorteile mit sich. Idealerweise ist das Ziel einer Krebsbehandlung durch eine Entfernung oder Zerstörung aller Tumorzellen gegeben. Dies ist sowohl für eine operative Entfernung als auch für eine Radio- oder Chemotherapie der Fall. Leider kommt es jedoch bei allen Therapieformen häufig durch starke Nebenwirkungen und Metastasen zu Komplikationen und insbesondere bei der Chemotherapie zu stark schädigenden Effekten auf benachbartes gesundes Gewebe. Daher sind nach wie vor die **frühzeitige Erkennung von Krebstumoren** und die Suche nach **neuen, zielgerichteten Therapieformen** die wichtigsten Aspekte, um Krebs zu heilen.

⁴S. Hampel et al. *Nanomed.* **3**, 175 (2008); A. Taylor et al. *J Urol.* **179**, 392 (2008); R. Klingeler et al. *J Hyperth.* **24**, 496 (2008); A. Leonhardt et al. *Adv. Science Techn.* **49**, 74 (2006); D. Kunze et al. *Euro. Urol. Suppl.* **7**, 277 (2007).

Einen vielversprechenden Ansatz zur Lösung dieses Problems stellt die Verwendung magnetischer Nanosonden im Rahmen einer **Magnetflüssigkeitshyperthermie (MFH)** als mögliche selektive Therapieform dar. Das bisherige Interesse der Forschung lag in diesem Gebiet hauptsächlich auf superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln, welche ihre Verwendung für eine MFH bereits unter Beweis stellen konnten (MagForce Nanotechnologies AG, Berlin). Bei dieser Art der Krebstherapie werden dem Patienten dispergierte magnetische Eisenoxid-Nanopartikel ins Tumorgewebe injiziert, und es wird ein magnetisches (AC)-Wechselfeld appliziert. Dabei wird ausgenutzt, dass ein äußeres AC-Feld durch Dissipationseffekte zu einem induktiven Aufheizen der Nanoteilchen in den Krebszellen führt, während umliegendes Gewebe ohne Nanopartikel nicht erwärmt wird. Somit können Krebszellen für längere Zeit lokal auf Temperaturen $> 42\text{ °C}$ erhitzt und dadurch zerstört werden. Phase II Studien zur Anwendung beim Prostatakarzinom bzw. Glioblastom belegen bereits die Wirksamkeit des Verfahrens, so dass die magnetische Hyperthermie mittels Aminosilan-umhüllten Eisenoxid-Nanopartikeln kurz vor der klinischen Zulassung steht. Bislang sind die verwendeten Partikel noch nicht mit Zielfindungsmolekülen ausgestattet und müssen in das Tumorgewebe eingespritzt werden. Die Behandlung von metastasierenden oder multifokal ausgedehnten Krebserkrankungen ist daher noch nicht möglich.

Die alternative Verwendung ferromagnetischer Kohlenstoffnanoröhren und auch kohlenstoffumhüllter magnetischer Nanopartikel für die Erwärmung in einem alternierendem Magnetfeld könnte hier eine wesentliche Verbesserung bringen, welches am IFW bereits in *in-vitro* und *ex-vivo* Studien bestätigt werden konnte. Erste erfolgreiche Studien am Tiermodell (Maus), bei welchen eisengefüllte CNT getestet wurden, verliefen 2 Jahre ohne Anzeichen signifikanter toxischer Effekte. Parallel hierzu verfolgt das IFW Untersuchungen an kohlenstoffumhüllten magnetischen Nanopartikeln (Fe@C, Co@C, Ni@C). Vergleichbare Ergebnisse wurden hier in Bezug auf ihre Heizleistung erzielt.

Die **Vorteile der am IFW hergestellten Nanosonden** sind für diese Therapieform auf strukturelle und magnetische Unterschiede zurückzuführen: (i) CNT und C-umhüllte Nanopartikel besitzen eine sehr **stabile Hülle**, was einen prinzipiellen Unterschied zu der vergleichsweise weichen Hülle anderer Nanoteilchen (z. B. auf Basis synthetischer Polymere oder Lipide) darstellt. (ii) Die Kohlenstoffhülle eignet sich hervorragend z. B. zum Anbringen von Antigenen und damit zum **wirklich selektiven Heizen**. (iii) Da die verwendeten Nanosonden ferromagnetisch sind, können **prinzipiell höhere Heizleistungen** erwartet werden, so dass deutlich weniger Partikel in den Tumor eingebracht werden müssen. (iv) Grundsätzlich können CNT als **multifunktionaler Nanocontainer** fungieren, d. h. sie können auch mit verschiedenen Funktionsmaterialien gleichzeitig gefüllt und der jeweiligen Anwendung angepasst werden.

Beispielhaft sei hier die gleichzeitige Füllung mit ferromagnetischem Material für eine **Hyperthermie in Kombination mit einem Nanothermometer zur Bestimmung der lokalen Temperatur** erwähnt, welches zukünftig auch mit einem zusätzlichen Chemotherapeutikum zur Freilassung auf Zellebene erweitert werden könnte.⁵ Ein solches **CNT-basiertes Nanothermometer**, mit dem die lokale Temperatur direkt in der Umgebung der Sonde ermittelt werden kann, konnte bereits am IFW realisiert werden. Es basiert auf Substanzen mit einem stark temperaturabhängigen kernmagnetischen Resonanzsignal (NMR-Signal), welches in Kohlenstoffnanoröhren gefüllt wird. Nach einem Transfer in die Zellen kann so eine orts aufgelöste Temperaturbestimmung durch nicht-invasive Magnetresonanztomographie (MRT) am Kern des Füllmaterials erfolgen.

Unter anderem wurden CuI-gefüllte Kohlenstoffnanoröhren hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als *in-vivo*-Nanothermometer charakterisiert. Es wurden verschiedene NMR-Parameter wie die Resonanzfrequenz und die Spin-Gitter (T_1) Relaxationsrate an beiden Kernsonden getestet. Die beste Temperaturauflösung von 2 K wurde bislang bei Verwendung der T_1 -Relaxationsrate am ^{127}I -Kern ermittelt. Das Verfahren wurde erfolgreich in verschiedener Umgebung (Suspension, Agarose,

⁵ A. Vyalikh, *et al.*, *Nanomedicine* **3**, 321 (2008).

Muskelgewebe) und bei Mischung mit ferromagnetisch gefüllten CNT getestet. Letzteres bestätigte die Theorie des durch die Kohlenstoffhülle geschützten Sondennukleus trotz Anwesenheit ferromagnetischer Partikel. Bislang war dies bei MFH-Therapien mittels konventioneller Protonen-MRI prinzipiell nicht möglich, da hohe Dichten magnetischer Nanoteilchen im Zielgebiet hohe lokale Magnetfelder induzieren und dadurch das Protonen-MRT-Signal unterdrücken. Aus diesem Grund konnte die Überwachung der lokalen Temperaturerhöhung bei einer MFH bisher nur mittels invasiver Methoden wie z. B. fiberoptischer Thermometer oder Thermoelemente gelöst werden. **Aufgrund möglicher gesundheitlicher Risiken sind solche invasiven Methoden jedoch kontaktlosen Methoden von vergleichbarer Genauigkeit, wie der am IFW generierten Idee, unterlegen.**

Komplementär zur Therapie können **magnetische Nanoteilchen** auch in der **Diagnostik von Tumoren (als MRT-Kontrastmittel)** eingesetzt werden. In klinischen Studien verwendete Kontrastmittel umfassen dabei hauptsächlich Gd-Chelatverbindungen und Eisenoxid-Nanopartikel, welche aber durch (i) eine unzureichende Kontrastgebung für die Früherkennung und Bestimmung kleiner Tumore, (ii) eine zu geringe Verweildauer im Körper sowie (iii) eine fehlende Zielsteuerung der Mittel, die mit einer schlechten Bioverteilung und hohen Dosierung einhergeht, limitiert sind.

Der Beginn einer neuen Ära wurde in diesem Bereich durch die Entwicklung innovativer nanoskaliger Objekte wie der Fullerene und CNT eingeläutet. Im Beispiel der Gadofullerene (z. B. Luna nanoWorks, USA), d. h. **Fullerenen mit inkorporiertem Gd³⁺**, wurde bereits gezeigt, dass die **Relaxivität im Vergleich zu traditionellen Gd-Chelatverbindungen um bis zu 80fach erhöht** werden kann.⁶ Letzteres führt dann in Kombination mit einer erhöhten Verweilzeit im menschlichen Körper zur Möglichkeit einer gleichen oder sogar **geringeren Dosierung bei verbesserter Kontrastgebung**. Studien an ultrakurzen einwandigen CNT, in welche Defektstellen zur Befüllung mit Gd³⁺-Clustern eingebracht wurden, zeigen vergleichbare Resultate.⁷ Klinische Studien an diesen Gd-gefüllten CNT weisen neben einer stark erhöhten Relaxivität auch deren Feldunabhängigkeit bis zu Feldern > 60 MHz auf. Dieses Phänomen ist insbesondere in Hinblick auf die Verbesserung der Auflösung bei MRT-Scannern mit höheren Feldstärken wichtig, da z. B. kommerzielle Gd-Chelatverbindungen einen Abfall zu höheren Feldern verzeichnen.

Detaillierte in-vitro Studien an mehrwandigen Kohlenstoffnanoröhren des IFW (ungefüllte CNT, CuI-CNT, Fe-CNT) konnten ebenfalls erfolgreich das große Potential dieser Materialklasse für die MRT-Bildgebung aufzeigen. Relaxationszeitmessungen an in Albumin dispergierten CNT zeigten erhöhte Relaxivitäten, welche für die unterschiedlichen Füllungen stark variierten. Im Vergleich zu den in der Literatur verwendeten ultrakurzen, einwandigen CNT bieten die am IFW synthetisierten CNT den prinzipiellen entscheidenden Vorteil einer mehrwandigen Kohlenstoffhülle, so dass selbst nach einer zielgerichteten Biofunktionalisierung durch den Erhalt einer abgeschlossenen inneren Hülle der direkte Kontakt des Füllmaterials mit dem menschlichen Körper verhindert wird. Hierdurch wird die Toxizität stark verringert und der behandelbare Patientenkreis erweitert.

2.2.2 Beschreibung des Forschungsvorhabens

In Kapitel 2.2.1 wurden die Problemstellung, die daraus resultierende Zielstellung dieses Forschungsvorhabens „innovative, zielgerichtete Krebstherapie“, sowie der Stand der Forschung und die Expertise des IFW zu dieser Thematik dargelegt. Für eine Überführung dieser Forschungsansätze in Verwertungsansätze müssen verschiedene Ziele weiterentwickelt werden: (1) **die Optimierung der Heizleistung kohlenstoffumhüllter Nanomagnete** für eine effiziente Hyperthermie-Krebstherapie, (2) **die Verbesserung der Temperaturentlösung des in-vivo Nanothermometers** in Richtung auf die im humanmedizinischen Bereich geforderten Standards und (3) **die Materialoptimierung gefüllter Kohlenstoffnanoröhren zur Verwendung als Kontrastmittel bei der MRT-Bildgebung**. Im Folgenden werden diese drei Forschungsvorhaben genauer dargestellt.

⁶ R.D. Bolskar, *Nanomedicine* **3**, 201 (2008).

⁷ B. Sitharaman, *et al.*, *Chem. Comm.* **31**, 3915 (2005).

1. Optimierung der Heizleistung des Nanoheizers

Die Optimierung der Heizleistung soll bei den gefüllten Kohlenstoffnanoröhren und den C-umhüllten Nanopartikeln durch systematische Studien zum Verständnis des zugrunde liegenden physikalischen Heizmechanismus in Abhängigkeit vom Füllmaterial und der Partikelgröße (Länge und Durchmesser der Nanosonden) realisiert werden. Die Heizleistung des Materials ist durch die magnetischen Eigenschaften des Nanomagneten bestimmt. Je nachdem, ob es sich um ein ferro- oder superparamagnetisches Material handelt, führen unterschiedliche Heizmechanismen zur Erwärmung in einem äußeren alternierenden Magnetfeld. Bei einem Ferromagneten handelt es sich entweder um Wärmeerzeugung durch Hystereseverluste oder durch Relaxationseffekte wie Brownsche oder Néel-Relaxation. Bei superparamagnetischen (spm) Materialien hingegen handelt es sich stets um die genannten Relaxationsverluste.

Die bestimmenden physikalischen Größen sind hierbei durch **die Größe und das Aspekt-Verhältnis** des magnetischen Partikels gegeben. Bei Erniedrigung der Partikelgröße geht ein Multidomänen-Ferromagnet in ein Eindomänenteilchen über, bis schließlich unterhalb einer für das jeweilige Material charakteristischen Größe D_{cr} spm Verhalten vorgefunden wird. Diese Grenze gilt es für die jeweiligen Nanosonden zu bestimmen. Hierzu werden Magnetisierungsmessungen an CNT- und Nanopartikel-Ensembles als auch hochsensitive Micro-Hall- und MFM-Studien an einzelnen Sonden eingesetzt. Die Unterscheidung von Ensemble- und Einzelcharakterisierung ist wichtig, da selbst die HPCVD-Synthese immer eine gewisse Größenverteilung und Zusammensetzung liefert. Diese detaillierten Studien sind am IFW durch die sehr gute apparative Ausstattung standardmäßig möglich.

Um die Heizleistung quantitativ evaluieren zu können, werden anschließend Hyperthermie-Studien bei verschiedenen Frequenzen und AC-Magnetfeldern zunächst im hauseigenen System durchgeführt. Die besten Varianten werden im Anschluss auch im kommerziellen Thermosterapiesystem MHF-300F der Firma MagForce getestet. Dieses Gerät erzeugt die benötigten AC-Magnetfelder und besitzt zurzeit marktbeherrschende Stellung. Aufgrund geringer Entwicklungsmöglichkeiten auf diesem Gebiet soll im Rahmen des ForMaT Projekts in Phase II kein konkurrierendes Gerät entwickelt werden.

Konkret sollen diese Studien an den folgenden Füllmaterialien für CNT und Nanopartikel durchgeführt werden: **einfache Eisen-, Kobalt- und Nickelfüllungen bzw. Fe@C, Co@C und Ni@C** sollen genauso wie **Eisenlegierungen $Fe_xCo_yNi_{100-x-y}$** untersucht werden. Da es aus der Literatur bekannt ist, dass die Curietemperatur verschiedener Eisenlegierungen durch Verkleinerung der Partikelgröße in den Bereich von 40 – 50 °C getunt werden kann, könnte sogar ein **automatischer Nanoheizer** für Hyperthermie-Zwecke generiert werden. Durch Verlust ihrer fm Eigenschaften stellen solche Partikel das Heizen bei Erwärmung des Tumorgewebes oberhalb der Curietemperatur automatisch ab, während nach einem zu starkem Abkühlen unterhalb der Curietemperatur der Heizmechanismus wieder eingeschaltet wird.

2. Verbesserung der Temperaturlösung des Nanothermometers

Der Forschungsrahmen des in-vivo Nanothermometers baut auf dem Proof-of-principle des CuI-gefüllten CNT-Thermometers auf. Hauptziel ist es, die bereits realisierte **Temperaturlösung von 2 K in Richtung auf die im humanmedizinischen Bereich notwendigen Standards von 0.1 - 0.2 K durch Suche geeigneter Materialien zu bewegen**. Dies soll **durch Charakterisierung** verschiedener Probenfamilien **anhand systematischer NMR-Studien** geschehen. Diese Vorgehensweise liefert einen Einblick in die physikalischen Hintergründe einer schwachen bzw. starken Temperaturabhängigkeit der NMR-Parameter, wodurch der Suchprozess vereinfacht wird.

Konkret sollen hier aufgrund von Erfahrungswerten, die in den letzten Jahren am IFW gesammelt werden konnten, zunächst temperaturabhängige NMR-Messungen am reinen Füllmaterial durchgeführt werden. Da bisher keine größeren qualitativen Unterschiede in den Temperaturabhängigkeiten des reinen Materials im Vergleich zum Material innerhalb von Kohlenstoffnanoröhren gefunden wurde, kann so eine effektivere Planung vorgenommen werden. Für vielversprechende Kandi-

daten werden diese NMR-Messungen an den jeweiligen Sondenkernen innerhalb von CNT wiederholt. Testmessungen an Mischungen aus Nanothermometer und ferromagnetischen CNT gewährleisten den Blick auf die Anwendung. Vielversprechende **Füllmaterialien sind hier im Bereich metallischer und magnetischer Substanzen zu suchen**. Diese Materialien zeigen normalerweise eine erhöhte und vor allem temperaturabhängige Relaxation und Resonanzfrequenz.

Für eine Evaluierung des Nanothermometers im klinischen MRT sind im Anschluss ortsaufgelöste MRT-Experimente an den gefüllten CNT in heizbaren Phantomen geplant. Diese Untersuchungen finden im Rahmen bereits jahrelang bestehender wissenschaftlicher Kollaborationen am Uniklinikum der TU Dresden und an der PTB Berlin statt. Es werden Messungen an reinen CNT-Thermometersonden als auch an Gemischen aus Nanothermometer und ferromagnetischen CNT durchgeführt, um ein Proof-of-concept für die gleichzeitige Verwendung eines NMR-basierten Thermometers mit fm Nanosonden zu liefern.

Die im Rahmen des Screeningprozesses durchgeführten **Expertenbefragungen und Firmengespräche zeigten ein großes Interesse an unserem Konzept des in-vivo Nanothermometers**. Auf Grund dieser fruchtbaren Gespräche haben wir uns entschieden, **das Konzept einer alternativen Auslesetechnik im Forschungsansatz aufzunehmen**. Das Prinzip der Temperatureauslesung mittels traditioneller klinischer MRT stieß hier teilweise an die realisierbaren Grenzen gegebener Anwendungsbereiche. Ideen für eine **portable, fernabfragbare Auslesetechnik** für unser Nanothermometer sind jedoch durch den Rahmen der Methode „NMR“ vorgegeben. Die sogenannte **NMR MOUSE (M**obile **U**niversal **S**urface **E**xplorer), welche bereits in verschiedensten Bereichen von der Medizin bis zur kommerziellen Qualitätsüberwachung genutzt wird, bietet einen Ansatzpunkt für die portable Weiterentwicklung.⁸ Detaillierte Studien mit der NMR-MOUSE an CNT, die in heizbare Phantome injiziert sind, werden hier Aufschluss über die Reichweite, Sensitivität und Auflösung geben und somit den weiteren Weg (Modifikation der NMR MOUSE, andere fernabfragbare Auslesetechniken) entscheiden.

3. Materialoptimierung gefüllter CNT für die MRT-Bildgebung (Kontrastmittel)

Die **Materialoptimierung gefüllter Kohlenstoffnanoröhren für die Verwendung als Kontrastmittel bei bildgebenden Verfahren (MRT) soll durch das Finden geeigneter Füllmaterialien in optimalen Dimensionen** realisiert werden. Besonders gut geeignet sind magnetische Substanzen, also Substanzen mit ungepaarten Elektronenspins, die mit den im Körper vorhandenen Protonenspins wechselwirken können. Diese Wechselwirkungen sind magnetischer Natur und verändern die Kontrastgebung im Vergleich zu „freien“ (nicht wechselwirkenden) Protonen. Angepasst an die Vorgehensweise beim Nanoheizer sollen im Rahmen dieses Projekts **mit Gd³⁺, Fe³⁺ und Mn^{2+/3+} gefüllte CNT** mit verschiedenen Längen und Durchmessern zunächst hinsichtlich ihrer magnetischen Eigenschaften charakterisiert werden. Dies dient dem Zweck einer eindeutigen Bestimmung des unterliegenden physikalischen Mechanismus, welcher zu einer veränderten Relaxation und damit veränderten Kontrastgebung führt. Mittels Bestimmung der Protonen-Relaxivität im NMR-Spektrometer wird ermittelt, welches Potential diese kurzen CNT mit geringen Durchmessern für die MR-Diagnostik besitzen. In diesem Forschungsansatz wird sich wegen geringer NMR-Sensitivitäten für Gd und Fe auf Messungen am Proton aus der Dispergierung beschränkt.

Aus der Literatur ist außerdem bekannt, dass nicht nur die innere, sondern auch die äußere Funktionalisierung der Kohlenstoffcontainer einen großen Einfluss auf die Protonen-Relaxivität besitzt. Dies wird durch die Vermittlerrolle der magnetischen Wechselwirkungen zwischen dem Elektronenspin des Kontrastmittels und dem Kernspin der ¹H-Sonde verständlich. Aus diesem Grund werden die NMR-Messungen nicht nur in Abhängigkeit vom Partikeldurchmesser, sondern auch für verschiedene Dispergierungen (Albumin, TWEEN80) als Funktion der Konzentration für verschiedene Füllungen durchgeführt. Anschließend sind an viel versprechenden Materialien ortsaufgelöste MRT-Studien in unterschiedlichen Phantomen in Kollaboration mit dem Uniklinikum der TU Dresden geplant. Messungen der Relaxationszeiten als Funktion des Füllmaterials, des Röhrendurchmessers und der Dispergierung werden stattfinden.

⁸ G. Eidmann, et al., J. Magn. Res. Series A **122**, 104 (1996).

2.3 Forschungsansatz 3: Magnetische Mikroskopie

2.3.1 Stand der Wissenschaft und Technik

Die Magnetkraftmikroskopie (MFM) ist ein auf dem Prinzip der Rasterkraftmikroskopie basierendes hochauflösendes Verfahren zur Aufzeichnung von Komponenten des magnetischen Probenstreufeldes bzw. genauer der entsprechenden Feldgradienten. MFM wird von der Industrie und von Forschungseinrichtungen bei der **Weiterentwicklung magnetischer Schichtsysteme insbesondere für Datenspeicherung** eingesetzt. MFM kann auch als hochauflösende **Methode zur Detektion von Strömen in mikroskopischen Leiterbahnen** durch Messung des induzierten Magnetfeldes angewendet werden. Diese Methode wurde auch schon zur Detektion von magnetischen Partikeln in biologischen Proben eingesetzt.⁹ Das Grundprinzip des MFMs basiert auf einer Messung der Änderung der effektiven Federkonstante eines schwingenden miniaturisierten Federbalkens. Entscheidend sind hierbei die Beiträge zur Federkonstante, die durch die Wechselwirkung der am Federbalken (Cantilever) befestigten ferromagnetischen Strukturen mit dem magnetischen Streufeld der zu untersuchenden Probe entstehen. Kommerzielle MFM-Sonden bestehen aus Si-Cantilevern mit pyramidenförmigen Spitzen am freien Ende, die mit einem ferromagnetischen Film beschichtet und anschließend in Richtung der Pyramidenachse magnetisiert wurden. Die Herstellung dieser Sonden stellt überschaubare Anforderungen, entsprechend moderat sind die Sondenpreise mit 30 bis 60 € pro Stück.¹⁰ Solche Dünnschicht-MFM-Sonden haben sich zur qualitativen Abbildung von Streufeldverteilungen mit **Ortsauflösungen im Bereich einiger zehn Nanometer** bewährt. Einschränkungen ergeben sich aus der begrenzten mechanischen Stabilität der meist wenig abriebfesten magnetischen Schicht, der möglichen Schädigung durch die Umgebungsbedingungen, der begrenzten lateralen Auflösung und den Schwierigkeiten, die magnetische Wechselwirkung dieser Sonden mit Probenstreufeldern quantitativ auszuwerten.

In der Literatur werden schon seit mehreren Jahren verschiedene Ansätze vorgestellt, in denen **Kohlenstoffnanoröhren als zentrales Bauelement für MFM-Sonden** verwendet werden. Bei einer Variante wird die am Cantilever befestigte CNT mit ferromagnetischen Materialien beschichtet,¹¹ in einer weiteren Variante werden CNT benutzt, bei denen ein ferromagnetisches Katalysatorpartikel am freien Ende des CNT eingeschlossen ist.¹² Schon vor mehr als 10 Jahren wurde darauf verwiesen, dass ein **ferromagnetischer Nanodraht** ein Modell für **eine ideale MFM-Sonde** darstellt und dass das freie Ende eines solchen ausgedehnten Nanodrahtes als magnetischer Monopol betrachtet werden kann, auf den eine Kraft **direkt proportional zum magnetischen Streufeld** am Ort dieses Monopols wirkt.¹³

Die am **IFW Dresden hergestellten ferromagnetisch gefüllten CNT** kommen dieser **Idealvorstellung einer MFM-Sonde sehr nahe**. Dabei werden Füllungsmaterialien eingesetzt, die eine Dominanz der magnetischen Formanisotropie gegenüber der magnetokristallinen Anisotropie aufweisen – wie beispielsweise bei Eisen. Diese Eisen-Nanodrähte sind einkristallin und magnetisch eindomänig. Die spontane und remanente Magnetisierung zeigt in Richtung der Zylinderachse. Dies ist die Voraussetzung für die **Anwendung der schon erwähnten Monopol-Modellvorstellung**. Magnetische Nanodrähte wie beispielsweise Fe-gefüllte CNT als MFM-Sonden versprechen folgende herausragende Eigenschaften, die sie von konventionellen MFM-Sonden unterscheiden:

- Außergewöhnliche mechanische und chemische Stabilität (im Falle der CNT)
- Die detektierte Feldkomponente wird nur durch die Schwingungsrichtung des Cantilevers bestimmt, nicht durch die Orientierung des magnetischen Nanodrahtes.
- Messung bei hohen äußeren Feldern ohne Störung der Sondenmagnetisierung.
- Die universelle, eindeutige Kalibrierung des Sensors ist möglich; dies erlaubt die quantitative Messung der ersten Ableitung der z-Komponente des Probenstreufeldes. Eine experimentelle

⁹ S. Schreiber, et al., SMALL 4, 270 (2008).

¹⁰ <http://www.nanosensors.com/pricelist.htm>

¹¹ Z. Deng et al., Appl. Phys. Lett. 85, 6263 (2004).

¹² N. Yoshida, et al., Physica B 323, 149 (2002).

¹³ H. J. Hug et al., J. Appl. Phys. 83, 5609 (1998).

Integration des Messsignals über den Sonden-Proben-Abstand würde die direkte Bestimmung der z-Komponente des Proben-Streufeldes erlauben.

Für die am IFW hergestellten MFM-Sonden wurden Fe-gefüllte CNT an Si-Cantilevern befestigt.¹⁴ Diese Sondenherstellung funktioniert sehr gut, aber immer noch in **Einzelfertigung**, da bisher **kein ausgereiftes Konzept für das Wachstum einer einzelnen, vollständig gefüllten und ausgerichteten CNT auf Cantilevern** vorliegt. Für diese CNT-basierten MFM-Sonden konnte am IFW bereits eine magnetische **Ortsauflösung nahe am Weltrekord von 10 Nanometern** gezeigt werden. Im Gegensatz zu kommerziellen MFM-Sensoren sind die IFW-Sonden mechanisch stabil und abriebfest, die elastischen CNT überstehen Probenberührungen unbeschadet. Gegenwärtig werden diese CNT-MFM-Sonden **Testmessungen an mikroskopischen Leiterbahnschleifen** mit bekannten Streufeldverteilungen unterzogen. Ferner wurde eine **elektronenstrahl-basierte Methode** entwickelt, um ungewünschte Kohlenstoffhüllen lokal zu entfernen. Das Einsatzpotential der CNT-MFM-Sonden hängt entscheidend von der mechanischen Stabilität der Nanoröhren ab. Daher werden momentan lokale **Messungen des Elastizitätsmoduls an gefüllten CNT** durchgeführt. Erste Ergebnisse zeigen E-Module der Kohlenstoffhülle von etwa einem Terapascal. Es stellt sich heraus, dass neben der Steifigkeit der CNT auch die **Qualität der Befestigung** eine Rolle spielt. Mit Lorentzkraft-induzierter Durchbiegung von CNT konnte die Befestigung der CNT (wie sie bei den MFM-Sonden durch elektronenstrahlinduzierte Kontamination erreicht wird) durch eine Torsionsfeder mit einer **Federkonstanten in der Größenordnung von 10^{-14} Nm/rad** modelliert werden.

2.3.2 Beschreibung des Forschungsvorhabens

1. MFM und dafür entwickelte CNT-Sonden

Für die **Präparation der neuartigen Sonden sollen Fe-gefüllte CNT** mit möglichst dünner Kohlenstoffhülle (bei Beachtung einer ausreichenden mechanischen Stabilität, die wesentlich durch die Hülle bestimmt wird) und geringem Durchmesser des Fe-Nanodrahtes aus dem innerhalb von Forschungsansatz 1 zu lieferndem Material ausgewählt werden. Der Transfer jeweils eines einzelnen Nanomagneteten in der CNT-Hülle zum kommerziell erworbenen Cantilever soll zunächst mittels Nanomanipulator (einem künstlicher Finger, der mit Nanometer-Präzision bewegt werden kann) ausgeführt werden. Auch an Herstellungsverfahren, die eine weniger zeitaufwendige Serienfertigung ermöglichen, soll gearbeitet werden. Dazu gehören die selbstorganisierte Befestigung einzelner CNT an den Cantilevern durch Dielektrophorese und die direkte Synthese einzelner CNT auf Cantilevern.

Ein großes Potential von ferromagnetischen Nanodrähten in CNT als Sonden besteht darin, das Modell eines magnetischen Monopols – als solcher können die beiden Enden eines Nanodrahtes mit hohem Aspektverhältnis betrachtet werden – radikal zu berücksichtigen. Das Feld eines Monopols hat nur radiale Komponenten, d. h. im Gegensatz zum Dipolfeld keine tangentialen Beiträge (Abb. 2). Daher ist die räumliche Orientierung des ferromagnetischen Nanodrahtes hinsichtlich der Wechselwirkung mit dem Probenstreufeld unerheblich. Der Nanodraht muss nicht mehr senkrecht zur Probenoberfläche angeordnet sein. Daraus ergibt sich ein **großes Potential für MFM-Messungen in unbegrenzt hohen äußeren Magnetfeldern**. Der ferromagnetische Nanodraht sollte dafür so am Cantilever befestigt sein, dass er entlang der Richtung des äußeren Feldes ausgerichtet ist – damit wird die magnetische Konfiguration der Sonde sogar stabilisiert. Diese Möglichkeit, **senkrechte Streufeldkomponenten** einer Probe auch bei **starken äußeren in-plane-Feldern quantitativ zu messen**, gibt es für **herkömmliche MFM-Sonden nicht**.

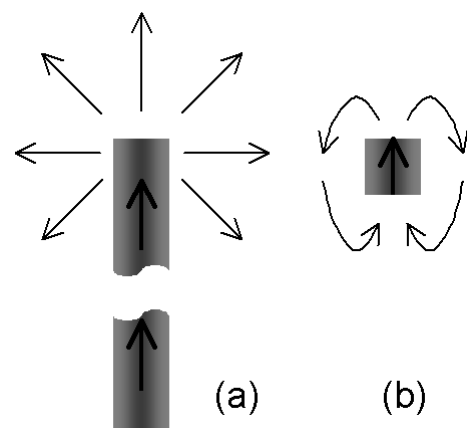


Abb. 2: (a) Streufeld eines magnetischen Monopols (langer Stabmagnet) (b) Feld eines magnetischen Dipols.

¹⁴ F. Wolny, U. Weißker, T. Mühl et al., J. Appl. Phys. **104**, 064908 (2008).

Konventionelle Sonden richten ihre Magnetisierung entlang des äußeren Feldes aus und detektieren dementsprechend auch Streufeldkomponenten, die in diese Richtung zeigen. Im Zusammenhang mit den Konzepten zum Sensordesign sollen auch **experimentelle Untersuchungen und Simulationen** zur Frage durchgeführt werden, ob ein gebogener Nanodraht, dessen Magnetisierungsrichtung der Biegung folgt, immer noch im Monopolbild betrachtet werden kann, oder ob die Bogenstücke Quellen von Streufeldern sind.

Experimente mit CNT-Sonden und Proben mit definierter Streufeldverteilung (z. B. stromtragende mikroskopische Leiterbahnen) werden die Modellvorstellung verifizieren, ob auf Sensoren mit eindomänen Nanodrähten tatsächlich exakt eine Kraft proportional zum lokalen Streufeld wirkt. Ein wichtiger Meilenstein dieses Projektes wird die Demonstration einer **experimentellen Integration über den mit diesem Ansatz direkt zugänglichen Feldgradienten** sein, damit soll die **Messung der absoluten Größe des Probenstreufeldes** gezeigt werden.

2. Magnetische Resonanzkraft-Mikroskopie (MRFM) und dafür entwickelte CNT-Sonden

Die neuen magnetischen Sonden mit Fe-gefüllten CNT sind prinzipiell wegen des hohen Feldgradienten in der Nähe der Zylindergrundfläche des Fe-Nanodrahtes sehr interessant für die **dreidimensionale Mikroskopiemethode MRFM**. Dies bestätigt sich auch in der schon begonnenen Zusammenarbeit des IFW mit einer der bezüglich MRFM weltweit führenden Gruppen, der Hammel-Gruppe an der Ohio-State-University. Die ersten Mikroskopie-Experimente speziell mit CNT-MRFM-Sonden, die am IFW präpariert werden, sollen bei den amerikanischen Partnern durchgeführt werden. Gleichwohl ist im Rahmen dieses Projektes der **Aufbau eines MRFM am IFW** vorgesehen. Im Hinblick auf die umfangreichen Erfahrungen am IFW mit Rastersondenverfahren und mit magnetischen Resonanzverfahren (NMR, ESR) sowie die Zusammenarbeit mit der amerikanischen MRFM-Gruppe ist dies ein realistisches Vorhaben. Für die **Präparation der Nanotube-MRFM-Sonden** werden die Erfahrungen der MFM-Sonden-Herstellung direkt genutzt – insbesondere die Designentwicklungen hinsichtlich der für das äußere Magnetfeld nötigen Ausrichtung des Eisen-Nanodrahtes. Der Streufeldgradient der neu hergestellten MRFM-Sonden wird unmittelbar durch abstandsabhängige MRFM-Experimente bestimmt. Die Messempfindlichkeit für die Detektion kleinster lokaler magnetischer Momente in der Probe ist bei MRFM proportional zum Gradienten des Streufeldes des Sondenmagnetes. Daher kann der Erfolg der hier vorgeschlagenen Arbeiten nachgewiesen werden, indem gezeigt wird, dass ein gegebener **MRFM-Messaufbau kleinere magnetische Momente detektieren** kann, wenn anstatt von herkömmlichen Mikromagneten Fe-gefüllte CNT als Sonde verwendet werden. Da der höhere Feldgradient der CNT-Sonde den räumlichen Bereich, in dem die Resonanzbedingung erfüllt ist, verkleinert, sollte eine wesentliche **Erhöhung der Ortsauflösung** nachweisbar sein. Eine Beispielprobe dafür können gefüllte Fullereine sein, die in geeigneter Weise und Dichte in Oberflächenbereiche eines Substrates eingebaut werden. Die entsprechenden Fullerenproben, z. B. Gd-gefüllte Fullereine, werden im Rahmen des Forschungsansatzes 1 präpariert.

Magnetische Mikroskopie an biologischen Proben mit CNT-Sonden

Diese neuen magnetischen Sonden auf der Basis von gefüllten CNT versprechen ein großes Anwendungspotential nicht nur in der Materialwissenschaft, sondern auch für die Mikroskopie an biologischen Proben. Dies betrifft beide Methoden – MFM und MRFM. Es sind **MFM-Experimente mit CNT-Sonden an ferromagnetischen Partikeln in Zell-Proben** geplant, wobei es die Monopol-Charakteristik der Sonden erlaubt, durch die Messung der Streufeldcharakteristik des jeweils detektierten Partikels **auf die Partikelgröße zu schließen** und darüber hinaus die **genaue Lage des Partikels nahezu dreidimensional zu bestimmen**. Es wird erwartet, dass die Messung der z-Abhängigkeit des Partikelstreufeldes Informationen über die vertikale Lage des magnetischen Partikels geben kann. Die Evaluierung der neuen Sonden für MRFM-Messungen an biologischen Proben soll zunächst im Vakuum erfolgen. Als Testproben können wieder **Gd-gefüllte Fullereine in Zellen** verwendet werden, darüber hinaus kann auch entsprechend jüngster Experimente der Rugar-Gruppe die **¹H-Kernspindichte beispielsweise von Viren** gemessen werden. Hier lässt der hohe Feldgradient der neuen MRFM-Sonden eine erhebliche **Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und außerdem der Ortsauflösung** erwarten.

3 Einordnung der wirtschaftlichen Bedeutung

3.1 Forschungsansatz 1: Synthese und (Bio-) Funktionalisierung

Die Grundlage sowohl der bereits entwickelten als auch der weiter zu optimierenden innovativen Verfahren zur Anwendung nanoskaliger Magnete ist die Synthese optimierter Kohlenstoff-ummantelter Nanostrukturen. Die zugrundeliegenden Methoden zur Darstellung der Materialien und ihrer Funktionalisierung wurden in den vergangenen Jahren am IFW z. T. in verschiedenen Netzwerken und Kollaborationen entwickelt, z. T. patentiert, und veröffentlicht. Dennoch erwarten wir im Zuge der Materialentwicklung, -optimierung und Aufskalierung der Syntheseprozesse die Generierung neuer **Verfahrenspatente** zur Synthese und Funktionalisierung von Kohlenstoffhüllen für biomedizinische Standards, die einen eigenen Wert darstellen und im Rahmen einer Auslizenzierung verwertet werden könnten. Auf diese Ausstiegsoption soll jedoch im Sinne einer **integrierten Vermarktung der Forschungsansätze des IFW** verzichtet werden. Eine eigene Marktbetrachtung des FA 1 im engeren Sinne erscheint daher nicht relevant, da das Marktpotential der Materialien implizit in die Betrachtung der Forschungsansätze 2 und 3 einfließt.

Der Wert der Ergebnisse aus FA 2 und FA 3 wird durch diese Integration der Ergebnisse aus FA 1 gesteigert und die Gefahr von alternativen Weiterentwicklungen Dritter wird minimiert. Die Zurückhaltung der Ergebnisse aus FA 1 stellt eine wirksame Markteintrittsbarriere für die angestrebten Anwendungen aus FA 2 und 3 dar. Zum anderen besteht im Teilbereich der Fullerene das außerordentliche Potential für eine eigenständige Anwendung als MRT Kontrastmittel. Da Kontrastmittel auch Bestandteil der CNT-Anwendung (FA 2) sind, kann hier auf die Behandlung des Marktpotentials an dieser Stelle verwiesen werden.

Außerdem wurde am Ende der Beschreibung des Forschungsvorhabens 1 auf die Beziehung zum DKFZ Heidelberg im Rahmen der Fullersynthese verwiesen (kollaborierende Arbeiten, Kompetenzverteilung). Um eine ForMaT-konforme Handhabung sicherzustellen (keine Verbundforschung) verzichtet das IFW Dresden auf eine Entwicklung über die Synthese hinaus. Die weitere Entwicklung gefüllter Fullerene hin zu einem marktfähigen MRT-Kontrastmittel wird vollständig dem DKFZ überlassen. Im Bewusstsein der Leistungsfähigkeit dieses Ansatzes wird die Übergabe der Ergebnisse (Synthese, Syntheseverfahren) an das DKFZ Heidelberg als Verwertungsoption behandelt. Der frühe Ausstieg innerhalb dieses Ansatzes (gegenüber den FA 2 und 3) wird als Vorteil in der Risikoverteilung des Verwertungsportfolios des IFW angesehen.

Im Zuge dieser Verflechtungen ist auch die Patentsituation von Forschungsansatz 1 zu bewerten. Ziel ist eine (humanmedizinische) Anwendung maßgeschneiderter Nanosonden. Forschungsansatz 2 enthält daher, aktiv wie passiv, eine Reihe von Patenten, welche sowohl die Synthese als auch Verwendung umschließen. Diese werden detailliert im Kapitel 3.2.2 behandelt. Im Sinne reiner Verfahrenspatente kann das IFW als Erfinder und alleiniger Inhaber auf folgende erteilten Schriften aktiv zurückgreifen bzw. von nachfolgender Situation ausgehen:

- (i) **PCT/DE2006/041515 A. Leonhardt, S. Hampel, B. Büchner, Verfahren zur Herstellung von ein- oder mehrwandigen, mit einem oder mehreren Übergangsmetallen beschichteten Kohlenstoff-Nanoröhren**
- (ii) **PCT/DE2003/002501 L. Dunsch, P. Georgi, F. Ziegls, H. Zöller, Verfahren zur Herstellung endohedraler Fullerene**

Die **Recherche im Datenbestand von FAMPAT** nach relevanten Patenten Dritter ergab 570 Treffer. Von unkritischen Dachpatenten abgesehen, handelt es sich bei allen Patenten nicht um gefüllte, magnetische und funktionalisierte Kohlenstoffhüllen. Es wurden Patente recherchiert, die nur Teilwege zu den Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen beschreiben. Zahlreiche Patente befassen sich mit der exohedralen Funktionalisierung von CNT oder Kohlenstoffhüllen, jedoch wird als Anwendung oft eine Einbettung z. B. in Polymere genannt. Für den im vorliegenden Projekt angestrebten ersten Ansatz einer Funktionalisierung mit Folsäure wurden keine Patente gefunden. Da die weiteren spezifischen Liganden im Verlauf des Projektes ausgewählt werden, ist es absolut not-

wendig, eine erneute zielgenaue Patentrecherche durchzuführen. Hier muss mit den im Projekt ausgewählten Zielfindungsmolekülen erneut recherchiert werden.

3.2 Forschungsansatz 2: Biomedizinische Anwendungen

Der am IFW Dresden verfolgte Ansatz zur Charakterisierung und Optimierung gefüllter Kohlenstoffnanoröhren eröffnet grundsätzlich weitreichende Möglichkeiten zur quasi-kontaktlosen Manipulation und Darstellung von biologischen Systemen und Mechanismen im Nanometerbereich.

Ein daraus abgeleitetes Technologieportfolio, bestehend aus (i) Bildgebung, (ii) Temperatursensorik und (iii) zielgerichtetem magnetischen Heizen zur Manipulation von Körperzellen, ermöglicht im Bereich der Medizintechnik neuartige Behandlungsmöglichkeiten.

Wie in der Medizin üblich, bedarf die Freigabe und Einführung einer Schrittmachertechnologie, etwa in Form des zuvor genannten Technologieportfolios, einer hinreichenden **Legitimationsgrundlage**. Hierbei werden technische und finanzielle Hemmnisse mit der persönlichen und vor allem gesellschaftlichen Bürde der potentiell zu therapierenden Krankheit in Relation gesetzt.

Diesbezüglich werden die drei Teilsegmente als Technologiepaket zusammengefasst und deren medizinischer sowie gesellschaftlicher Zusatznutzen nachfolgend **konsequent am Markt für Krebsindikation** im Bereich der Diagnose sowie der anschließenden zielgerichteten Krebstherapie dargelegt. Insbesondere im Bereich der Onkologie ist die medizinische Notwendigkeit des Eingriffes belegbar und die innovative sich gegenseitig ergänzende Kombination aus Diagnostik/Früherkennung und Therapie im Nanometerbereich weltweit einmalig. Grundsätzlich kann **jede feste Form bösartigen Tumorgewebes**, im Gegensatz zu alternativen Verfahren, behandelt werden. Der Krebstherapiemarkt ist daher ein hinreichender Indikator für die Evaluation des Marktpotenzials.

3.2.1 Marktanalyse

3.2.1.1 Krebs: Kenndaten, Entwicklung und volkswirtschaftliche Belastung

Statistisch gesehen erkrankt jeder dritte Europäer im Laufe seines Lebens an Krebs, Tendenz zunehmend.¹⁵

Bösartiges Tumorgewebe, im Folgenden als Krebs bezeichnet, stellt eine der Haupttodesursachen dar und verursacht neben persönlichen Tragödien weltweit erhebliche volkswirtschaftliche Belastungen. Während weltweit im Jahr 2008 etwa 28 Millionen Menschen mit Krebsleiden lebten, sind zusätzlich 12,4 Millionen Menschen an Krebs erkrankt und es wurden 7,6 Millionen Krebstote verzeichnet. Bis im Jahr 2030 wird der Anteil der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle sich mehr als verdoppeln auf dann ca. 26,4 Millionen. Jährlich werden etwa 17 Millionen Menschen ihrem Krebsleiden erliegen. Dies entspricht einem Anstieg um 220 % gegenüber dem Jahr 2008. Bis dahin wird Krebs die Herz-Kreislaufkrankungen als derzeit häufigste Todesursache überholt haben.¹⁶

Das zuvor beschriebene Szenario weltweit steigender Krebsraten wirkt sich neben den gesundheitlichen und finanziellen Belastungen der betroffenen Person ebenfalls auf die gesellschaftliche Prosperität an sich aus. Im Jahr 2007 wurden allein in den USA zur Krebsbekämpfung US\$ 219,2 Milliarden veranschlagt. Unterteilt in die folgenden Ausgabenpositionen: (i) direkte Kosten für Medikamente (US\$ 89 Milliarden), (ii) indirekte Morbiditätskosten – Kosten der verlorenen Produktivität durch krankheitsbedingten Ausfall (US\$ 18,2 Milliarden) und (iii) indirekte Mortalitätskosten – Kosten der verlorenen Produktivität durch vorzeitigen Tod (US\$ 112 Milliarden), wird deutlich, dass insbesondere durch direkte Krebsbehandlungen ein erheblicher Teil der Gesamtkosten (40,6 %) verursacht wird.¹⁷ Die Bürde der Krebsbehandlung ist demnach ein Hauptkostentreiber des gesamten Gesundheitssystems, gleich wie es finanziert wird. Auch deutschlandweit stiegen die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen um 37 % auf 161 Milliarden € (BMG 2008) oder 6,5 % des deutschen BIP im Vergleich zum Jahr 1994 (117,4 Milliarden €).

¹⁵ European Journal of Cancer, 1995-2002: The Eurocare Study, Vol. 45, (April 2009), 901-1094 (2008).

¹⁶ World Health Organisation - IARC, World Cancer Report, 16 – 43 (2008).

¹⁷ American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2008, Atlanta (2008).

Nachfolgend werden aktuelle Diagnose- und Therapieverfahren im Verhältnis zum Forschungsansatz des IFW hinsichtlich ihrer heutigen und zukünftigen wirtschaftlichen Bedeutung diskutiert.

3.2.1.2 Krebsbehandlungen: Einordnung, Volumen und Potential

Es besteht, insbesondere im Bereich von Krankheiten wie Krebs und neurologischen Erkrankungen, ein wachsender Diagnose- und Behandlungsbedarf in einer frühen Phase der Krankheit.²³

Krebstherapie im Sinne einer Einheit von frühzeitiger Diagnose und Behandlung ermöglicht es, die zuvor beschriebenen persönlichen und volkswirtschaftlichen Bürden der Krankheit zu mildern. Die aufstrebenden Bereiche molekularer Bildgebung und Diagnose sowie der anschließenden Thermo-behandlung sind entscheidende Schlüsseltechnologien im Innovationswettbewerb zur Krebsfrüherkennung, Überwachung und zielgerichteter Behandlung.

Diagnose- bzw. Kontrastmittelmarkt

Wie Abbildung 3 verdeutlicht, wird mit einer sich zunehmenden Verschiebung im Bereich der medizinischen Bildgebung gerechnet. Molekulare und **nanoskalige Kontrastmittel** treten teils substitutiv in den Markt ein und wachsen **mit überdurchschnittlicher Geschwindigkeit**. Mit einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum von 17,9 bzw. 13,1 Prozent gewinnen die zuvor genannten Kontrastmittel zunehmend an Bedeutung.

Aufgrund der großen Brandbreite von speziellen Anforderungen sowie historischen Entwicklungstendenzen existieren mehrere zum Teil konkurrierende technische Verfahren zur medizinischen Bildgebung simultan. Zum Einsatz kommende Verfahren sind die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) und die konventionelle Röntgendiagnostik. Neben den zuvor genannten Verfahren existieren weitere, stark spezialisierte Verfahren wie etwa Ultraschall oder die Protonen-Emissions-Tomographie. Alle deutschen Krankenhäuser besitzen mind. eines der zuvor genannten Bildgebungseinrichtungen.

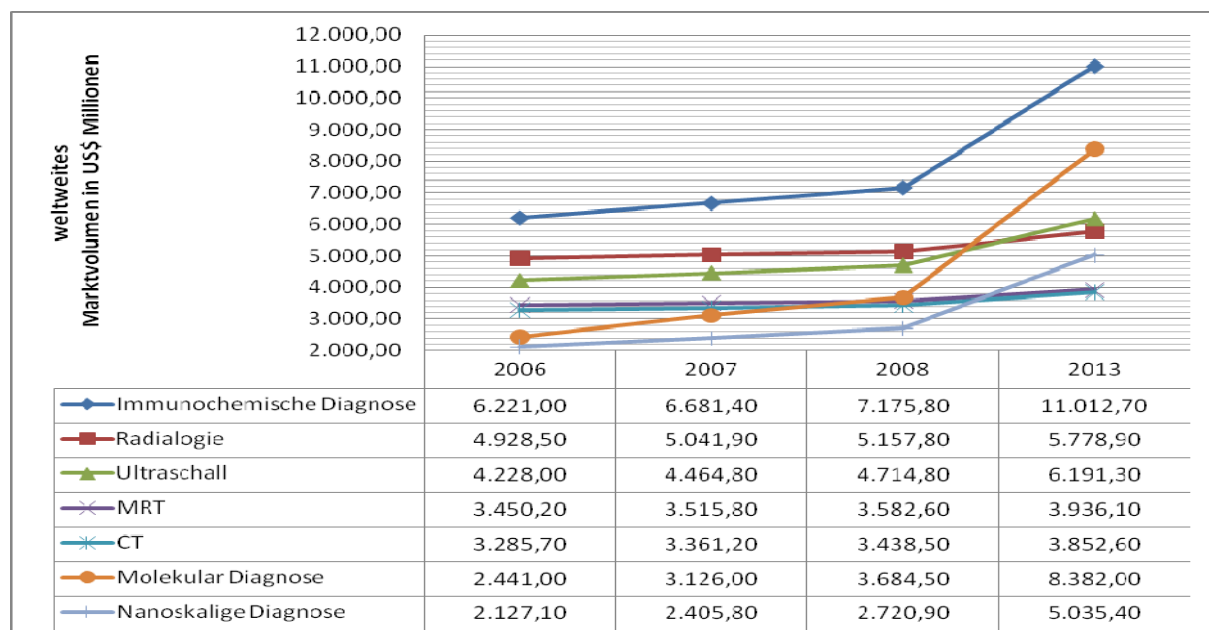


Abb. 3: Marktvolumen medizinischer bildgebener Diagnoseverfahren¹⁸

Dabei ist der Anteil stark ungleichverteilt: Röntgen 75 %, CT 15 % und MRT 10 %¹⁹. Steigende Anforderungen an Diagnostik und Bildgebung sowie fallende Anschaffungskosten lassen jedoch einen Trend hin zur CT- bzw. MRT-Bildgebung erkennen. Bereits heute wird vor allem im Bereich der Krebsdiagnostik, um die Auflösung und damit die Erkennungsgenauigkeit zu steigern, verstärkt

¹⁸ BCC Research, Cancer Therapies: Technologies And The Global Market, BCC Research, Wellesley (2008).

¹⁹ Dii imaging census, Assessment of the Installed Base of Radiography in European Hospitals, S.10 (2007).

auf den Einsatz von CT- und MRT-Bildgebungsverfahren und damit Kontrastmitteln zurückgegriffen. Etwa 50 % bzw. 75 % aller CT- und MRT-Untersuchungen werden bereits mithilfe eines Kontrastmittels (KM) durchgeführt¹⁹.

Dies entspricht in absoluten Werten jährlich etwa 3 Millionen bzw. 1,3 Millionen CT- und MRT-Behandlungen mit KM. Diese Zahlen scheinen wenig überraschend, denn insbesondere KM auf MRT-Basis ermöglichen eine quasi nicht-invasive auflösungsstarke Bildgebung. Diese kann zielgerichtet erfolgen und lässt sich mit Hilfe der bestehenden Geräte durchführen. Dementsprechend stark wird zukünftig der weltweite Bedarf an Kontrastmitteln wachsen.

Therapiemarkt

Zielgerichtete Therapie, auch *Targeted Therapien* genannt, stützen das Wachstum des gesamten Krebstherapiemarktes nachhaltig.²⁰

Laut einer Studie von BCC Research¹⁸ betrug das weltweite Marktvolumen für Krebsbehandlungen und –therapien im Jahr 2008 US\$ 47,3 Milliarden und wird voraussichtlich bis 2013 um jährliche 12,6 % auf dann US\$110,6 Milliarden wachsen. Neben den traditionellen Behandlungsmethoden Operation, Chemo-, Hormon- und Bestrahlungstherapie treten neue Therapien oft in Kombination mit weiteren Behandlungen (im Sinne einer auf Krebszellen zielgerichtete **Polytherapie**) in den Markt ein.

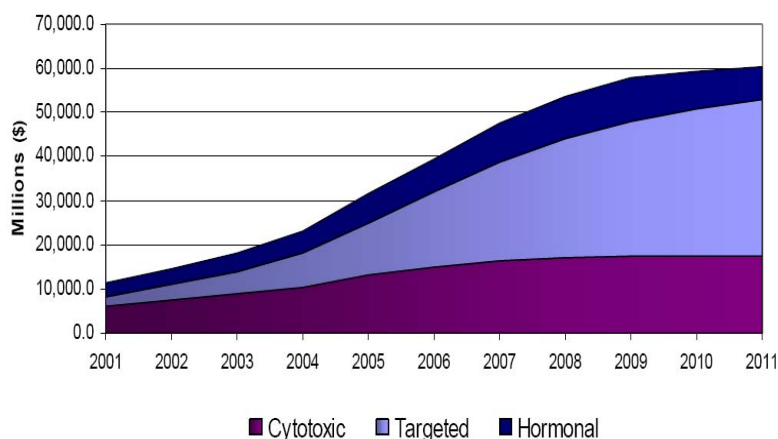


Abb. 4: Prognose des Gesamtmarktumsatzes nach Teilbereichen (2001 bis 2011).²⁰

Die sogenannten **Targeted-Therapien**, zu denen beispielsweise Gentherapien, photodynamische Therapien und Hyperthermie-Therapien – und damit auch der IFW-Ansatz – zählen, werden mit großem Nachdruck entwickelt und mit enormem Aufwand am Markt platziert. Im Bereich der Chemo- und Hormontherapie wird erwartet, dass das bislang starke jährliche Wachstum aufgrund von auslaufendem Patentschutz und einer nur mäßig gefüllten Produktpipeline **abgeschwächt** und in den kommenden Jahren **schwach rückläufig** sein wird. Demnach ist das branchenüberdurchschnittliche Gesamtmarktwachstum in erster Linie auf die **Targeted-Therapien als Wachstumstreiber** zurückzuführen.²⁰ Dem allgemeinen Trend folgend bietet die innovative zielgerichtete Lösung des am IFW entwickelten **Technologieportfolios** zur induzierten Thermo-therapie, wie bei *Targeted-Therapien* üblich, „add-on“ features, d. h. sie wird ergänzend zu anderen Therapien angeboten. Daher sind direkte substitutive Effekte auf andere Therapieformen zumindest **kurz- bis mittelfristig nicht zu erwarten**.

3.2.1.3 Zusammenfassung: Kundennutzen und Alleinstellungsmerkmale

„Früherkennung, Diagnose und Therapie – diese drei Faktoren bestimmen maßgeblich, ob und wie lange man eine Tumorerkrankung überlebt.“²¹

Im Vergleich mit herkömmlichen Verfahren ermöglicht das am IFW entwickelte Technologieportfolio Tumore durch die (i) **in-vivo Diagnostik** früher zu erkennen, da nanoskalige Kontrastmittel zur Magnetresonanztomographie (MRT, engl. MRI) im Vergleich zu herkömmlichen KM höhere

²⁰ Frost & Sullivan, Global Cancer Therapeutics Market Outlook, Frost & Sullivan, Palo Alto, S.22ff (2005).

²¹ European Journal of Cancer, Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002, Vol. 45, 901 (2008).

Auflösungen, bei gleichzeitig geringerer toxischer Belastung und gesteigerter Verweildauer im Patienten (Mehrfachuntersuchungen) ermöglichen. Den früher diagnostizierten Tumoren steht dann mit der (ii) **Thermobehandlung**, auch induziertes Heizen genannt, eine im Vergleich zu anderen Verfahren höhere selektive Heizleistung bei verringerter toxischer Belastung zur Verfügung. Krebszellen können zielgerichtet und unter stetiger Überwachung der Temperatur durch die im Technologieportfolio bereitgestellte (iii) **in-vivo Thermometrie** (Nanothermometer) quasi nicht-invasiv zerstört werden. In das biologische System des Patienten muss demnach weniger stark eingegriffen werden, um einen im Endeffekt dem heutigen Verfahren überlegenen Behandlungserfolg zu erreichen. Dies mündet in geringere Vor- und Nachbetreuungsaufwendungen, unwahrscheinlicheren Komplikationen und einer nachhaltig gesteigerten medizinischen Akzeptanz.

Letztlich, so urteilt das VDI Technologiezentrum²², ist aufgrund dieser vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in der Diagnose und Therapie bei den magnetischen Nanosonden ein zunehmender medizinischer Bedarf und ein erhebliches Marktpotenzial zu erwarten.

3.2.2 Patentrechtliche Bewertung

Um die volle Handlungsfreiheit („freedom to operate“) bei der späteren kommerziellen Verwertung der Forschungsansätze des IFW bezüglich existierender Patente Dritter sicherzustellen, wurde sowohl aktiv also auch passiv bei der Patentanalyse vorgegangen.

Auf der Aktivseite wurden dem IFW im Bereich der humanmedizinischen Anwendungen mehrere Patente als Erfinder und alleiniger Inhaber erteilt bzw. die Anmeldung abgenommen:

- (i) **PCT/EP2005/003790 I. Mönch, A. Leonhardt, B. Büchner, A. Meye, M.P. Wirth, K. Krämer, G. Hammermann, *Method for the production of carbon nanotubes that are ferromagnetically filled in part and carry biomolecules, and use thereof in diagnosis and therapy.***
- (ii) **PCT/EP2006/050633 R. Klingeler, B. Büchner, A. Leonhardt, J. Haase, A. Meye, G. Hammermann, *Particles for local temperature measurements in organic and non-organic matter.***
- (iii) **AZ 102008043654.2/42 (Anmelder IFW Dresden 3/2009) K. Braun, M. Bock, R. Pipkorn, W. Laudenschlag, M. Wiesler, B. Diddinger, J. Debus, V. Ehemann, L. Dunsch, *Diagnostisches und/oder therapeutisches Agens, Verfahren zu seiner Herstellung und Verwendung.***

Auf der Passivseite wurde eine Patentrecherche in Hinblick auf eine Verwendung funktionalisierter CNT, kohlenstoffumhüllter Nanopartikel und endohedraler Fullerene im humanmedizinischen Bereich durchgeführt.

Aufgrund der hohen Anzahl stichwortbasierter Treffer wurde die Suche mit Schlüsselwörtern innerhalb 619 relevanter IPCs verknüpft, um gezielt nach (i) Nanoheizern auf Basis von CNT und Nanopartikeln in molekularen Kohlenstoffhüllen, (ii) mit (NMR/MRT auslesbare) in-vivo Thermometer aus gefüllten CNT und (iii) Kontrastmittel auf Basis von CNT und endohedralen Fullerenen zu suchen. In der Recherche wurde der gesamte Datenbestand von FAMPAT durchgeführt, welche weltweit in über 80 Ländern recherchiert.

Das **Ergebnis dieser Recherche** ist, dass **keine Patente Dritter** existieren, welche a) es verbieten, im gleichen Forschungs-/Anwendungsfeld weitere IP-Rechte zu generieren, und b) den Schutzzumfang der erteilten/angemeldeten Patente des IFW verlassen bzw. umgehen. Dazu reichen bei gleichem Anwendungsziel z. B. geringe Modifikationen in der chemischen Struktur. D. h. es wurde kein weiteres Patent gefunden, welches (i) gefüllte CNT oder kohlenstoffumhüllte Nanomagnete zum Heizen in einer AC-Magnetfeld-Hyperthermie, (ii) gefüllte CNT als in-vivo Thermometer mittels NMR/MRT, (iii) mit speziellen BioShuttle Molekülen funktionalisierte endohedrale Fullerene oder z. B. mit Gd-gefüllte MWCNT als Kontrastmittel beschreiben.

3.2.3 Wettbewerbsanalyse

Abgrenzungen zu alternativen (marktreifen) Verfahren der Krebsbehandlung wurden bereits in Kapitel 3.2.1. behandelt. Die Alleinstellung des Ansatzes des IFW wurde dabei herausgearbeitet. An

²² VDI Technologiezentrum, Zukünftige Technologien Nr. 50 Düsseldorf, Deutschland (2004).

dieser Stelle soll der Wettbewerb im engeren Sinne betrachtet werden, d.h. das Verhältnis zu Ansätzen mit ähnlichen Eigenschaften und Bezeichnungen, jedoch unabhängig von einer konkreten Zielstellung bzw. Indikation. Aufgrund des Neuerungsgrades findet dieser Wettbewerb grundsätzlich auf Entwicklungsebene statt. Aufgrund der Marktferne sind Patentschriften dabei die am nächsten zugängliche Quelle.

Aus der Zusammenführung von Markt- und Patentanalyse wird daher in Tabelle 1 eine Übersicht über konkrete Ergebnisse im Bezug auf „Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen“ in Kombination mit „Humanmedizinische Anwendungen“ im Sinne einer Konkurrenzanalyse gegeben. Die einzelnen Ansätze wurden dabei im Verhältnis zum IFW als unkritisch (grün), neutral (ocker), offen (gelb) oder kritisch (rot) eingestuft. Als kritisch gelten jene Patente mit vergleichbaren Kerneigenschaften in weit fortgeschrittenem Stadium. Unkritisch sind Ansätze mit fundamental anderen Eigenschaften. Als neutrale Patente entsprechen jene dazwischen. Ansätze vorbehaltlich genauerer Informationen bzw. einer vertiefenden Wettbewerbsanalyse sind als offen gekennzeichnet und Aufgabe der Projektunterstützung in Phase II. Nachfolgend zusammenfassende Beurteilung:

a) **Nanoheizer**

→ Grundsätzlich lässt sich ein erhöhtes Patentvorkommen für CNT in der Hyperthermie bestimmen. Fast alle Ansätze beziehen sich jedoch auf unmagnetische CNT, bei welchen die Antennenwirkung bei Infrarotbestrahlung zum Heizen ausgenutzt wird. Die dabei zu erzielende Heizleistung ist prinzipbedingt begrenzt (beschränkter Energieeintrag der Infrarotbestrahlung). Folglich ist der Materialeintrag zu erhöhen, was mit zusätzlichen Kosten und Belastungen für den Patienten verbunden ist. Außerdem enthalten diese Ansätze weder die Möglichkeit der magnetischen Steuerbarkeit, noch ist eine spezifische, zielgerichtete Biofunktionalisierung erwähnt.

b) **Nanothermometer**

→ Es lässt sich eindeutig ein erhöhtes Patentvorkommen für die Verwendung Ga- und Ingefüllter CNT als Nanothermometer erkennen. Im Gegensatz zu der am IFW generierten Idee, welche mit der nicht-invasiven Methode der NMR/MRT ausgelesen wird, basiert der physikalische Effekt und damit das Auslesen auf der thermischen Ausdehnung des Galliums/Indiums bei Temperaturerhöhung. Eine konkrete, realisierbare in-vivo Messung dieses Ansatzes ist nicht bekannt und erscheint befragten Experten nicht möglich.

c) **Kontrastmittel**

→ Im Bereich der Verwendung von CNT und Fullerenen als Kontrastmittel lässt sich eindeutig - insbesondere bei den Fullerenen - das höchste Patentvorkommen erkennen, welches damit das kritischste Szenario darstellt. Zum einen sind dies jedoch allgemein gehaltene Dachpatente, welche unspezifisch die Idee an sich patentieren lassen („mit Kontrastmitteln gefüllte CNT“). Zum anderen heben sich spezifische Beispiele eindeutig von unseren Forschungsschwerpunkten ab; dieses insbesondere durch die Funktionalisierung mittels wasserlöslichen Ummantelungen, welche im Verdacht der Toxizität stehen, oder auch aufgrund der Struktur der Kohlenstoffhülle (einwandig), welche kein vollständiges Umschließen der Füllung sicherstellen. Demgegenüber stehen mit Bioshuttlen funktionalisierte Metallnitrid-Clusterfullerene und funktionalisierbare mehrwandige Kohlenstoffnanoröhren - beides überzeugende Qualitätsmerkmale des IFW Ansatzes (Dosierung und Kontrastgebung, sichere komplette Ummantelung der Füllung wie Gd etc.). Aufgrund des weit fortgeschrittenen Stadiums der konkurrierenden Ansätze sollte dennoch eine gewisse Sensibilität und Beobachtung erfolgen.

Patentnummer	Titel	Hauptinstitution	Thema	Abgrenzung zur IFW Forschung	Bewertung	
WO2007139936	Hyperthermic technologies & therapeutic uses thereof	WAKE FOREST UNIV HEALTH SCIENCES	CNT & Kohlenstoffnanopartikel zum Heizen mittels (Infrarot-) Bestrahlung	magnetisches Heizen mittels externem AC-Magnetfeld	unkritisch	a) „NANOHEIZER“
WO2008063683	Electromagnetic heating of SWCNT in aqueous solutions & biological	WILLIAM MARSH RICE UNIV	einwandige ungefüllte CNT (SWCNT) zum Heizen mittels elektromagnetischer Strahlung (Infrarot...)	Heizen magnetischer CNT mittels AC-Magnetfeldern	unkritisch	
WO2006116021	Intracellular thermal ablation using ESR	INTEMATIX CORP	spm Nanopartikel für die Bildgebung, Thermometrie und Therapie mittels ESR	Heizen magnetischer CNT mittels AC-Magnetfeldern	offen	
US2006013280	Nanotube, nano thermometer & method for producing the same	NAT INST MATERIAL SCIENCE	Ga-gefüllte CNT zur Temperaturmessung mittels thermischer Ausdehnung	gefüllte CNT zur in-vivo Temperaturmessung mit NMR	unkritisch	b) „NANTHERMOMETER“
WO2004051207	Temperature sensing element, method of manufacturing the element & nanothermometer	NAT INST FOR MATERIAL SCIENCE	Indium-gefüllte CNT zur Temperaturmessung mit thermischer Ausdehnung	gefüllte CNT zur in-vivo Temperaturmessung mit NMR	unkritisch	
WO2006116021	Intracellular thermal ablation using electron spin resonance	INTEMATIX CORP	spm Nanopartikel zur Temperaturmessung im humanmedizinischen Bereich mittels ESR	gefüllte CNT zur in-vivo Temperaturmessung mit NMR	offen	
US20080003182	Shortened carbon nanotubes	R.D. BOLSKAR, L.J. WILSON	spezifisch auf kurze (<100nm) SWCNT als KM bezogen	gefüllte MWCNT versch. Längen	unkritisch	c) KONTRASTMITTEL
WO2007143558	Targeted nanostructures for cellular imaging	RES DEV FOUNDATION, WILLIAM MARSH RICE UNIV	unspezifisches Dachpatent über mit zielgerichtetem Agens funktionalisierte Fullerene als KM	Metallnitrid Clusterfullerene spezifisch mit BioShuttle Molekülen funktionalisiert	neutral	
US20070014727	Contrast media for nuclear spin tomography with use of Overhauser effect	K. DINSE, W. HARNEIT, A. HIRSCH, M. ROHRER, A. WEIDINGER	endohedrale Fullerene der Form Z@C_x (Z=N,P) , die als KM über den Overhauser Effekt funktionieren	Metallnitrid Clusterfullerene spezifisch mit Bio Shuttle Molekülen funktionalisiert	unkritisch	
WO200384399	Endohedral metallofullerenes contrast agent	VIRGINIA TECH INTELL PROP, INC.	Metallnitrid-Clusterfullerene wie Gd₃N@C₈₀ im Mix mit radioaktiven Fullerenen wie Lu ₃ N@C ₈₀ als KM	Metallnitrid Clusterfullerene spezifisch mit BioShuttle Molekülen funktionalisiert	kritisch	

Tabelle 1: Konkurrenzanalyse/Patentrecherche zu Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen für humanmedizinische Anwendungen.

3.3 Forschungsansatz 3: Magnetische Mikroskopie

Im Unterschied zum FA 2 ist dieser Ansatz technologiegetrieben, d. h. es liegt kein im Ursprung fokussiertes und konzentriertes Anwendungsfeld vor. Der klassische Fall einer Schlüsseltechnologie hat mehrere Kundengruppen. Entsprechend differenziert ist die Marktbetrachtung.

3.3.1 Marktanalyse

3.3.1.1 Marktabgrenzung

Die Einteilung des Mikroskopiemarktes ist durch seine technischen Prinzipien (Licht, Elektronen, Atomkräfte, Magnetkräfte) und Leistungs- bzw. Auflösungsvermögen und weniger durch konkrete Anwendungsfelder gekennzeichnet.

Die Magnetkraftmikroskopie (MFM) basiert als Spezialformen der Rastersondenmikroskopie auf der Atomkraftmikroskopie (AFM). Magnetkraftmikroskope können **zusätzlich zu den atomaren Kräften, zur Darstellung der Topographie der Probenoberfläche, auch magnetische Kräfte detektieren und visualisieren**. Dieses zentrale Merkmal bestimmt die Bedürfnisse der Nachfrageseite und die Leistungen der Anbieter, darin ordnet sich der Forschungsansatz des IFW ein. Die MFM ist jedoch immer an ein AFM-Mikroskop gekoppelt und wird auch so kombiniert vermarktet. **Da es sich um eine Spezialanwendung der AFM handelt, kann nicht auf einen genau abgegrenzten Markt für MFM zurückgegriffen werden.**

Die am IFW entwickelten **MFM-Spitzen** sind nicht nur in der Lage, magnetische Streufelder qualitativ wahrzunehmen, sondern können durch die Einbettung des Ferromagneten in die Kohlenstoffummantelung und die eindeutige Kalibrierung jeder einzelnen dieser Felder auch quantitativ darstellen. Außerdem können sogar bei äußeren Magnetfeldern magnetische Messungen an Proben vorgenommen werden, ohne Störung der Sonden-Proben-Wechselwirkung befürchten zu müssen. Dies stellt **eine Neuerung dar, welche die Einordnung in bestehende Märkte nicht erlaubt**.

Um dennoch eine Einschätzung über das Marktvolumen zu erhalten und das Entwicklungspotenzial des Marktes abschätzen zu können, müssen der **Rastersondenmikroskopiemarkt im Allgemeinen und der AFM-Markt im Speziellen als Benchmark** dienen.

3.3.1.2 Marktpotential

Marktvolumen, Marktentwicklung

Der Markt der Rastersondenmikroskopie ist ein wachsender Markt mit zweistelligen jährlichen Zuwachsraten von durchschnittlich 15 %. Dabei werden die Umsätze 2008 auf 420 Mio. \$ geschätzt. Insgesamt wird das potentielle Gesamtvolumen auf über 850 Mio. \$ im Jahr 2013 veranschlagt. Die größten Anbieter von Mikroskopen, die auf dieser Technologie basieren, sind Veeco Instruments und JEOL Ltd. Veeco, der größere von beiden Marktteilnehmern mit über 8000 weltweit installierten Systemen,²³ erzielte im Jahr 2008 im Geschäftsbereich Metrology einen Umsatz von 128 Mio. \$.²⁴ Auch durch den Erwerb von IP hat sich Veeco in den Jahren 1998 bis 2001 diese Vormachtstellung im Bereich der Nanocharakterisierung von Materialien erarbeitet.²⁵

Der durchschnittliche Preis eines Rastersondenmikroskops lag 2007 bei 150.000 \$. Die zunehmende Akzeptanz der Technologie einerseits und die verbesserte Performance der Geräte andererseits haben den Preis leicht ansteigen lassen. Die Nachfrage nach günstigen und gleichzeitig hochwertigen Geräten, speziell von Universitäten und Forschungszentren, haben zu einer Entwicklung hin zu kostengünstigeren, effektiven und einfacher zu bedienenden Geräten geführt. Als ein elementarer Bestandteil des Rastersondenmikroskops ist dabei die Messspitze (Sonde) anzusehen.

Der Preis ist wertbasiert, d. h. für eine gute Geräteleistung sind auch die kostenbewussten Kunden bereit, einen angemessenen Preis zu bezahlen. Die Schlüsselkunden des Rastersondenmarkts kommen aus dem Lifescience- und biomedizinischen Bereich, gefolgt von Anwendern der Halbleiter- und Elektronikindustrie, sowie den Materialwissenschaften. Speziell die AFM-Technologie erfreut

²³ Frost&Sullivan „World Microscopes Markets“, chapter 5 (2007).

²⁴ Veeco Q4 2008 Earnings Call: Financial Highlights, 02/2009, S.3 (2008).

²⁵ Frost&Sullivan “Advances in Microscopy – a global technology assessment“, S.41 (2005).

sich dabei zunehmender Beliebtheit in der Molekularbiologie, der Pharmazie und biotechnologischen Industrien. **Durch die steigende Akzeptanz in diesem Anwenderkreis eröffnen sich naturgemäß auch Möglichkeiten für MFM-Geräte.**

Anwendungspotentiale, Kundengruppen

Durch die chemische und biologische Beständigkeit der CNT gegenüber den sie umgebenden Medien ist es möglich, mit der CNT-Messspitze sowohl in aggressiven Medien als auch in gegenüber der Eisenfüllung sensibleren Medien zu arbeiten. Insbesondere die Kombination mit magnetischen Markern, die in Zell- und Gewebeproben eingebracht werden, ist für die Biotechnologie interessant. Speziell in sehr kleinen Organismen wie Bakterien, oder bei der Untersuchung von intrazellulären Kräften, kann diese Technologie zum Einsatz kommen. Die dazu notwendigen Marker, die in Zellen eindringen, werden ebenfalls am IFW entwickelt. Es sind biofunktionalisierte gefüllte CNT. Durch die Abstimmung der beiden Forschungsbereiche könnte ein gut funktionierendes **System aus Mikroskop und Marker** angeboten werden.

Genau zu dieser Einschätzung kommt auch das VDI Technologiezentrum in seiner Studie im Auftrag des BMBF zur Technologiefrüherkennung der Nanobiotechnologie: ...“das Potenzial zur Untersuchung biologischer Nanosysteme bietet die [MFM] Messung von mit Magnetpartikeln markierten Molekülen innerhalb von lebenden Zellen.“²⁶ Befragungen an der Mikroskopieeinrichtung des Max-Planck-Institutes für Zellbiologie und Genetik sowie am Lehrstuhl für Biophysik von Frau Prof. Schwille am Biotec Dresden bestätigten dies.

→ hohes, neuartiges Anwendungspotential in der **Biotechnologie**

Zur Evaluierung des Potentials der am IFW entwickelten CNT-MFM-Sonden wurden Gespräche mit Vertretern solcher Firmen geführt, die Rastersondenmikroskope und Sonden herstellen und vertreiben, darunter mit *JPK Instruments* und mit *Nanoworld*. Die Firma Nanosensors bietet ungefüllte CNT-Spitzen für SPM (Scanning probe microscopy) zum Preis von bis zu 450 \$ pro Stück an.²⁷ Da es sich dabei aber um reine AFM-Tips handelt, ist davon auszugehen, dass durch die verbesserten Eigenschaften und den zusätzlichen Nutzen der IFW-Messspitzen ein höherer Preis tragbar wäre. Die Experten vermuten, dass MFM-Nutzer (Industrie und Forschung) bereit wären, für neuartige MFM-Sonden einen etwa verdoppelten oder verdreifachten Preis zu zahlen, wenn die Sonden die am IFW bereits erreichten Eigenschaften und Funktionalitäten aufweisen. Daher ist davon auszugehen, dass der Wert von 500 € als untere Grenze anzusehen ist. Experten gehen davon aus, dass weltweit rund 10.000 AFM-Mikroskope im Einsatz sind, welche ca. 80 traditionelle Sonden pro Jahr verbrauchen. Der geschätzte MFM-Anteil liegt bei 4 %. Bei einem Sondenpreis von 500 € ergibt sich für den Anteil der Vielnutzer (ca. 15 %), für den ein geringer Verschleiß vorteilhaft ist, ein Marktvolumen von 3 - 5 Mio €

→ durchschnittliches Potential im klassischen Anwendungsfeld der **Ingenieurwissenschaften**

Elementar ist die MFM dabei bspw. in Bereichen der **Mikroelektronik**. Schon heute sind Magnetkraftmikroskope beim Charakterisieren von magnetischen Speichermedien, wie Festplatten und allem was zu deren Entwicklung zurechenbar ist, unersetzlich. Dabei werden nicht nur die Festplatten, sondern auch die Leseköpfe charakterisiert. Ein weiteres Anwendungsgebiet aus der Welt der Mikroelektronik und Halbleitertechnik ist die orts aufgelöste Detektion von elektrischen Strömen in mikroskopischen Leiterbahnen, indem das durch den Stromfluss induzierte Magnetfeld gemessen wird. Damit soll es ermöglicht werden, dass Testingenieure eine kontaktlose und schaltungsinterne Funktions- und Fehleranalyse betreiben können.²⁸

²⁶ VDI Technologiezentrum (2004): Technologieanalyse Nanobiotechnologie II, Düsseldorf.

²⁷ www.nanosensors.com/pricelist.htm

²⁸ Weber, R. Dissertation: „Entwicklung einer kontaktlosen Magnetkraftmikroskopie- Messtechnik für Gleich- und Wechselströme in integrierten mikroelektronischen Schaltungen“, Gerhard-Mercator-Universität-Gesamthochschule Duisburg (2002).

3.3.1.3 Konkurrenzanalyse

Alleinstellungsmerkmale

CNT-Messspitzen sind elastisch verformbar. Das bedeutet, dass sie bei Kollisionen nicht wie traditionelle pyramidenförmige Messspitzen abbrechen. Mit den neuen Sensoren auf der Basis gefüllter CNT können daher erstmals auch für die Magnetkraft-Mikroskopie mechanisch stabile Messspitzen angeboten werden, da bisher nur ungefüllte (unmagnetische) Messspitzen für eine reine Rasterkraftmikroskopie erhältlich waren.

Damit kann in der MFM **der Verschleiß deutlich reduziert** und die **Lebenszeit der Messspitzen erhöht** werden. Daneben reduzieren sich auch die **Rüstzeiten für den Wechsel** und die **Kalibrierung neuer Spitzen**.

→ Zeit- und Kostenvorteil durch **Mechanische Belastbarkeit**

In selbem Maße eröffnen sich der kombinierten Magnetkraft- und Rasterkraft-Mikroskopie auch in den Abbildungseigenschaften die Möglichkeiten von CNT-Messspitzen:

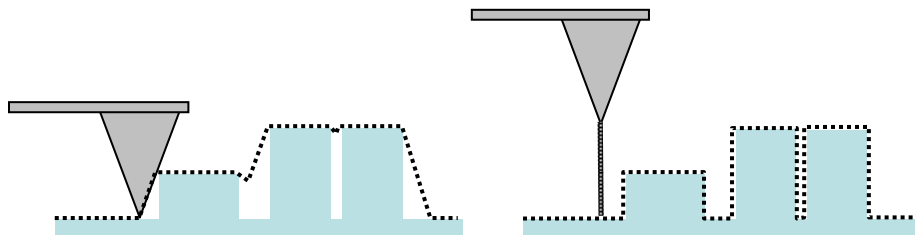


Abb. 5: Vergleich von herkömmlicher (links) und CNT-Messspitze (eigene Darstellung).

Während pyramidenförmige Spitzen durch ihren Spitzenwinkel nur begrenzt in Kantenbereiche von 90° vorzudringen können, ist dies den dünnen und langen CNT-Spitzen möglich.

→ Qualitätsvorteil **präziseres Bild der Oberfläche**

Ferner erlaubt die chemische Beständigkeit und biologische Neutralität der CNT-Messspitze problemlos den Einsatz der MFM in aggressiven oder empfindlichen Umgebungen. Bisher war für einen solchen Einsatz eine speziell beschichtete MFM-Messspitze notwendig.

→ Qualitätsvorteil **universeller Einsatz**

Eine echte Neuerung auf dem Gebiet der Magnetkraftmessung ist die **Quantifizierung des Streufeldes**. Das ermöglicht ein sehr genaues Bild der magnetischen Eigenschaften der Probe. Bisher war es nur möglich, qualitative Messung vorzunehmen. Im Zusammenspiel mit magnetischen Markern bspw. in biologischen Umgebungen ist dadurch auch die Visualisierung dieser Marker in **drei Dimensionen** möglich, was bisher in dieser Form unmöglich war.

→ Qualitätsvorsprung über die **Kalibrierung der Messspitze**

Wettbewerber

Wettbewerber sind auf drei Ebenen anzutreffen. Zum einen sind dies **Hersteller von kompletten AFM/Magnetkraftmikroskopen**. Zum anderen existieren aber auch **spezialisierte Hersteller von Messspitzen**. Letztlich sind auch Hersteller von **alternativen Visualisierungstechnologien**, wie der Fluoreszenzmikroskopie bei speziellen Anwendungen wie bspw. der Biotechnologie Wettbewerber im weiteren Sinne. Da es sich bei der am IFW entwickelten Technologie um ein frühes Forschungsstadium handelt und sich der Magnetkraftmikroskopiemarkt noch in einer sehr frühen Entwicklungsphase befindet, soll, zur Verdeutlichung der **Konkurrenz auf diesem Markt**, die **Anzahl der Patente** der verschiedenen Wettbewerber als Kriterium für deren Stellung dienen, weil dies in einer sehr frühen Phase der Technologieentwicklung der bessere Vergleichsmaßstab ist.

In der folgenden Abbildung sind die größten Anbieter des Mikroskopiemarktes nach Anzahl der

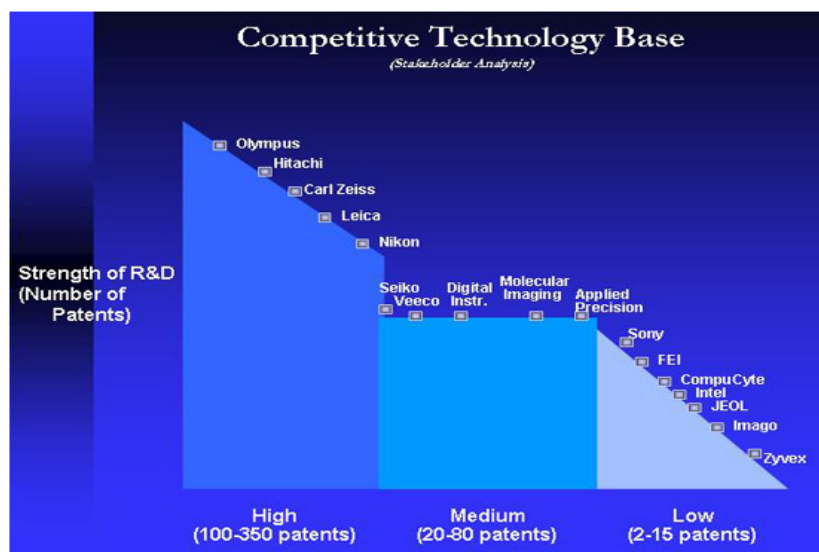


Abb. 6: "Competitive technology Base" aus Frost&Sullivan "Advances in Microscopy – a global technology assessment", 2005.

eigenen Patente in diesem Geschäftsbereich abgebildet. Die auf dem Rastersondenmarkt am stärksten vertretenen Firmen, **Veeco und JEOL**, sind dabei nicht unter den fünf führenden Mikroskopherstellern. Speziell im Bereich der Biotechnologie wird der Markt von der Fluoreszenzmikroskopie und damit von Lichtmikroskopen beherrscht. Daher müssen auch die auf diesem Markt führenden Hersteller in die Betrachtung mit einbezogen werden. Durch eine Kooperation mit Leica auf dem Gebiet der Biotechnologie ist es Veeco aber bereits in diesem Anwendungsbereich gelungen,

sich das Know-how und die Unterstützung eines der großen fünf Hersteller zu sichern. Es bleibt abzuwarten, wann die anderen großen Hersteller entweder mit eigenen Entwicklungen oder mittels Mergers & Acquisitions ebenfalls verstärkt in den Markt eintreten werden. Das erwähnte Wachstumspotenzial des Rastersondenmikroskopiemarktes und die allmähliche Sättigung des Lichtmikroskopiemarktes, mit Wachstumsraten von jährlich nur 4 %, lässt aber erahnen, dass dieser Schritt spätestens bis 2013 vollzogen sein wird. Die Wettbewerbssituation im Bereich der MFM ist aber als unkritisch anzusehen. Von den großen Mikroskopherstellern haben bisher lediglich **Olympus in Kooperation mit dem Nagoya Institute of Technology (EP1830367) und Hitachi (US20050151536)** geistiges Eigentum zu Sonden aus Kohlenstofflinien gesichert. Diese Patente werden aber von den Wissenschaftlern des IFW als unkritisch eingestuft, da sie sich sowohl in der Herstellungsmethode als auch bei den Funktionalitäten von den am IFW hergestellten Messspitzen unterscheiden. Ansonsten liegen zu ähnlichen Themenkomplexen ausschließlich Ergebnisse von Universitäten und Forschungsinstituten vor, die aber vom Aufbau und der Funktionalität nicht mit den Sonden des IFW konkurrieren können. Dazu wird im folgenden Abschnitt detailliert auf die patentrechtliche Situation eingegangen.

Ein vom IFW anzumeldendes Patent für gefüllte CNT als MFM-Spitzen verspricht daher, mit der Sicherung sowohl des Prozesswissens als auch des Produktes selbst dieses Wissen auf einem wachsenden und aussichtsreichen Markt in den wirtschaftlichen Erfolg zu überführen.

3.3.2 Patentrechtliche Bewertung

Die Patentrecherche magnetischer Mikroskopie und entsprechender Sonden ergab 198 relevante Patente. Obwohl viel zur Kombination von Rastersondenmikroskopie bzw. entsprechenden Sonden und Kohlenstoffnanoröhren gefunden wurde, sind nur die folgenden Patente relevant:

Patentnummer	Titel	Haupt-institution	Thema	Abgrenzung zur IFW-Forschung	Bewertung
US2007235340	Cantilever probes for nanoscale magnetic and atomic force microscopy	TRUSTEES OF BOSTON COLLEGE	Zweiteiliger Cantilever; am Ende u. a. CNT mit magnetischer Beschichtung	CNT-Sensoren, bei denen magnetisches Material geschützt in CNT vorliegt	unkritisch
US20080166560	Probe for a scanning MFM, method for producing CNT	NAT. INST. OF ADV. INDUSTR. SCIENCE & TECHNOL. Tokyo	MFM-Sensor mit CNT, welches mit ferromagnetischen Schichten bedeckt ist	CNT-Sensoren, bei denen magnetisches Material geschützt in CNT vorliegt	unkritisch
EP1830367	Carbon nanotube probe	NAGOYA INST TECHNOLOGY, OLYMPUS CORP	Sonden aus dünnen „Kohlenstofflinien“, z. T. auch CNT hergestellt und mit Metall gefüllt	Zusätzliche Funktionalitäten bzgl. quantitativer Mikroskopie & externer Felder	unkritisch
US20050151536	Magnetic carbon nanotube	HITACHI LTD.	Sonde für MFM, die aus einem dotierten CNT besteht, welche fm ist	CNT-Sensoren mit CNT, deren Füllung eine besonders hohe Magnetisierung aufweist	unkritisch
WO2004102582	Carbon nanotube-based probes, related devices and methods of forming them	UNIVERSITY OF FLORIDA	Sonde für AFM oder MFM; CNT oder ferromagnetisches Material als Kern innerhalb eines Erweiterungselementes	CNT gefüllt mit ferromagnetischem Material als Sonde	unkritisch

Tabelle 2: Patentergebnisse zur Recherche bzgl. Magnetkraftmikroskopie und Sonden auf Basis von Kohlenstoffnanoröhren.

Die ersten beiden Patente erwähnen zwar auch CNT als Komponenten von magnetischen Sensoren, das magnetische Material wird jedoch außen aufgetragen. Das dritte Patent erwähnt zwar magnetische Sonden unter Verwendung von „Kohlenstofflinien“, die teilweise auch als CNT ausgebildet sind und mit magnetischen Materialien gefüllt sein können, sowohl die Herstellung als auch die Funktionalitäten sind aber von den hier vorgeschlagenen MFM-Sonden weit entfernt. Das vierte Patent beschreibt einen CNT-Sensor, dessen magnetisches Moment bzw. Magnetisierung nicht mit den hier behandelten Fe-Füllungen konkurrieren kann. Beim zuletzt genannten Patent schließen sich CNT und magnetisches Material gegenseitig aus. Insgesamt zeigt die Patentliteratur aber, dass kommerzielles Interesse an neuen Designs und Konzepten für MFM-Sonden besteht.

Zwar kann das IFW bisher noch keinen Schutz an geistigem Eigentum hinsichtlich neuer magnetischer Sonden und entsprechender Mikroskopiefunktionalitäten vorweisen, entsprechende Patentanmeldungen sind aber in Kürze zu erwarten. Magnetische Sensoren, die als aktive Elemente Fe-gefüllte CNT enthalten und die zusätzliche Mikroskopiefunktionalitäten wie quantitative magnetische Mikroskopie und hohe externe Magnetfelder ermöglichen, sind durch die recherchierte Patentliteratur noch nicht geschützt.

4 Verwertungskonzept und Aufbau des Innovationslabors

4.1 Aufbau und Konzeption des Innovationslabors

Das Screeningteam zum Projekt „Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen“ hat die Vorstellung von einem hausartigen Aufbau des Innovationslabors entwickelt (vgl. Abb. 7). Es soll der Zusammenführung in- und externer Forschungs- und Marktexpertise sowie der Optimierung von Transferprozessen dienen. Ein Nebeneffekt ist die Kompetenzentwicklung des Forschungspersonals bzgl. des marktorientierten Denkens und der dezentralen Verwertungsverantwortung.

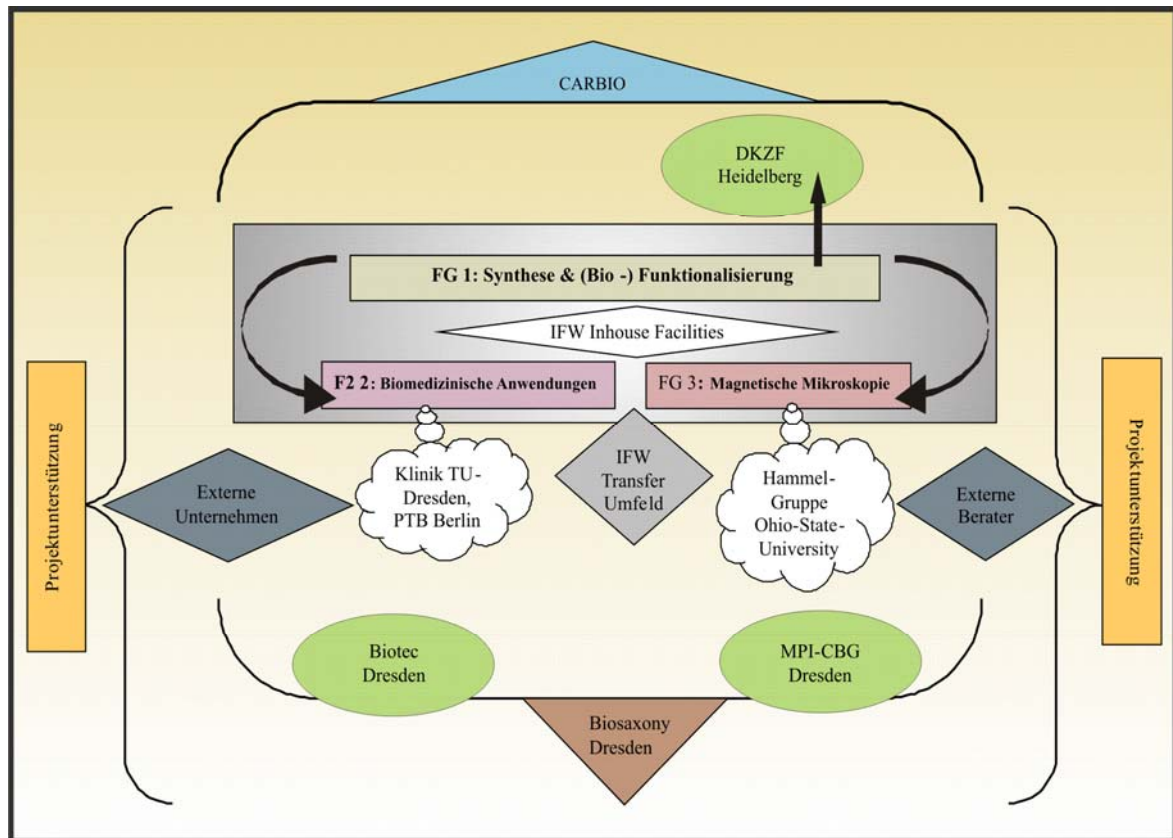


Abb. 7: Innolab „Nanosonden in molekularen Kohlenstoffhüllen“ am IFW Dresden.

1. Inhouse - Kern des Innovationslabors:

a) Die Forschungsgruppen (FG): Synthese, Biomedizin, Mikroskopie

Die Forschungsgruppen (FG) werden direkt aus den Forschungsansätzen (FA) abgeleitet. Sie sind dezentral organisiert, d. h. es gibt keine Hierarchie und jede Gruppe hat ein eigenständiges Ergebnis bzw. eine eigene Anwendungs- und Verwertungsorientierung. Die Beziehung zueinander ist jedoch asymmetrisch. Forschungsgruppe 2 und 3 ist von Forschungsgruppe 1 abhängig. Der Schlüsselfunktion bewusst, wird die Verantwortung für den Gesamterfolg des Projektes getragen. Andererseits kann durch die Generierung eines eigenen Wertes (Verfahrenspatente) bei Schwierigkeiten in FG 2 und 3 autonom agiert werden. Die Physiker und Materialwissenschaftler der Forschungsgruppe 2 und 3 dagegen haben von einander unabhängige Anwendungs- und Verwertungsgebiete (Krebstherapie und Magnetkraftmikroskopie). Für die Leitung der Forschungsgruppen stehen mit Dr. Silke Hampel (FA 1), Dr. Anja Wolter (FA 2) und Dr. Thomas Mühl (FA 3) drei junge Nachwuchswissenschaftler zur Verfügung, die als Experten die bisherigen Grundlagenforschungsprojekte wesentlich mitgestaltet und geleitet haben.

b) IFW interne Facilities: Technologietransfer, Öffentlichkeitsarbeit, Labore und Großgeräte, Institutsleitung

Das Innovationslabor baut auf bestehende Transferstrukturen des IFW wie der zentralen **Technologietransferstelle** (Herr W. Pfeiffer), der **Öffentlichkeitsarbeit** (Frau Dr. C. Langer) und Prozessen des IFW auf, kann diese nutzen und weiterentwickeln. Hierdurch wird das Kernteam bei transferrelevanten Aufgaben wie Vertrags- und Patentmanagement und Forschungscoordination professionell unterstützt. Neben den Kernmitgliedern des Innovationslabors erfolgt eine flexible zeitweise Einbindung von weiteren Mitarbeitern des IFW, welche nicht ForMaT gefördert sind. Dies wird im Bereich der Nutzung verschiedener **Labore und Großgeräte** am IFW der Fall sein.

Zu den am IFW bereits etablierten Großgeräten, welche im Rahmen des ForMaT Projekts genutzt werden, zählen bspw. die umfangreichen CVD-Anlagen, die Hydrothermal-Autoklave sowie das kombinierte AFM/STM/C-AFM/MFM der Firma Veeco. Im Bereich der magnetischen Charakterisierung kann das „Physical Properties Measurement System“ PPMS sowie das „Superconducting Quantum Interference Device“ SQUID verwendet werden. **In früher Phase des Entwicklungsprozesses ist die freie Nutzung einer derartig umfangreichen Institutsinfrastruktur für die Inkubation von Forschungsansätzen eine essentielle Größe.**

Die **Projektsteuerung** wird dem Institutsleiter für Festkörperforschung, gleichzeitig Antragsteller, Initiator und Mentor im Screeningprozess, Herrn Prof. Dr. Bernd Büchner übertragen. Aufgrund dieser dezentralen Struktur und Nutzung unabhängiger Einrichtungen am IFW ist es notwendig, die **Projektleitung** einem langjährigen institutsvertrauten Leiter anzuvertrauen.

2. Dachstruktur CARBIO

Im **wissenschaftlichen Forschungsumfeld** steht das **ForMaT Projekt** unter der Schirmherrschaft des vom IFW koordinierten **EU-Netzwerkes Carbio**, welches seit 2006 von der Europäischen Union gefördert wird. Es zielt auf den Einsatz multifunktionaler Kohlenstoffnanoröhren für biomedizinische Anwendungen ab. Das Kernteam des Innovationslabors kann hierbei auf bestehendes Know-How (fachliche Absicherung) und auch teilweise auf die Infrastruktur der europäischen Partner und den **Schutz des wissenschaftlichen Beirats** dieses Netzwerkes zurückgreifen. Der **Leiter des Carbio-Netzwerkes, Dr. Rüdiger Klingeler**, ist am IFW Dresden tätig.

3. Ideenfenster - fachlich akademische Beziehungen

Für die Forschungsgruppe 2 sei das **Universitätsklinikum der TU Dresden** herausgestellt, wo im Rahmen bestehender Kollaborationen bereits eine Vielzahl an toxikologischen Untersuchungen wie Zellstudien und Tierversuche von am IFW hergestellten CNT aber auch MRT-Studien am klinischen 1.5T Gerät der Firma Siemens durchgeführt wurden. Im Bezug auf die MRT Studien ergaben sich außerdem wissenschaftliche Kollaborationen mit der **PTB Berlin**. Die PTB Berlin hat sich bereit erklärt, MRT Studien an deren etablierten in-house Geräten durchzuführen.

Die Forschungsgruppe 3 steht in enger Kooperation mit der **Hammel-Gruppe von der Ohio State University**, einer bezüglich MRFM weltweit führenden Gruppe. Die ersten Mikroskopie-Experimente mit am IFW gefertigten CNT-MRFM-Sonden werden bei diesen Partnern erfolgen.

Eine Sonderstellung nimmt die Einbeziehung des **Deutschen Krebsforschungszentrums DKFZ** in Heidelberg an. Es ist sowohl kollaborierende FuE-Einrichtung (für FG 1 und 2) als auch direkter Abnehmer, welches die am IFW hergestellten hochreinen Metallnitrid-Clusterfullerene für ihre Studien benötigt (Verwertung für FG 1). Das DKFZ (insbesondere Herr Dr. Klaus Braun) steht dem Team beratend zur Seite und kann somit die Lücke zwischen dem Entwicklungs- und Erprobungsprozess und den Kundenproblemen am Markt schließen.

4. Verankerung „Biosaxony“

Mit seinem Schwerpunkt Biomedizinische Anwendungen ist das Innovationslabor hervorragend in den Cluster der Lebenswissenschaften und **Biotechnologie** „Biosaxony“ eingebunden. Zudem bescheinigt das VDI Technologiezentrum der **Nanotechnologie** im Raum Dresden Sachsen überdurchschnittlich gute Standortbedingungen. Der Ansatz des IFW ordnet sich hier hervorragend in die **Bionanotechnologie** ein.

Der nachhaltigen Entwicklung der Branche liegt ein innovatives Konzept zugrunde: In den Inkubatoren BioInnovationsZentrumDresden und BIO CITY LEIPZIG arbeiten Wissenschaft und Wirt-

schaft unter einem Dach. Im Fokus steht der Bereich Molekulares Bioengineering, dessen Ergebnisse international Beachtung finden. Moderne Zellbiologie, Genetik und Ingenieurwissenschaften arbeiten hier beispielhaft zusammen.

Entscheidender Motor der Entwicklung des Kompetenzfeldes ist die Spitzenforschung. Initialzündung dafür war die Ansiedlung des **MPI-CBG**. Anknüpfungspunkte hat hier die Forschungsgruppe 3 über die Mikroskopie an biologischen Proben und den Kontakt zur Nanobiotechnologie-Gruppe von Dr. Stefan Diez.

Insbesondere durch die Zusammenarbeit mit dem **Biotec Dresden** (AG Prof. Dr. Petra Schwille) steht ein weiterer FuE-Partner zur Verfügung, welcher im Rahmen der Evaluierung der CNT-Sonden für magnetische Messungen an biologische Proben Know-How zum Umgang mit Zellkulturen, wie z. B. Bakterienzellen zur Verfügung stellen wird; ggf. können die am Biotec vorhandenen Labore beschränkt mitbenutzt werden.

Nicht zuletzt sei an dieser Stelle die Einbindung in die **Exzellenzinitiative der Krebsforschung** in Dresden um Prof. Baumann und Prof. Enghardt (Oncoray) und den Radiopharmakologen vom Forschungszentrum Dresden-Rossendorf (FZD) erwähnt.

5. Durchdringung vom IFW nahen Transferumfeld:

Das Innovationslabor wird intensiv auf die Transferberatung dem Institut nahe stehender Organisationen zurückgreifen:

LeibnizX ist die Gründungs- und Technologietransferberatung der Leibniz-Gemeinschaft. LeibnizX wird im Rahmen des ForMaT-Projekts die Mitarbeiter innerhalb des Konzeptteams bei der Vorbereitung und Durchführung der Verwertungsaktivitäten unterstützen. Die Leistungen von LeibnizX sind für die Leibniz-Institute kostenfrei.

Die **Gründungsinitiative Dresden exists** der Dresdner Hochschulen und Forschungseinrichtungen betreute mehr als 500 Gründungsprojekte, aus denen über 175 Gründungen hervorgegangen sind. Das IFW Dresden ist insbesondere durch einen speziell die Leibniz-Institute im Raum Dresden betreuenden Mentor, Herrn Dr. Björn Wolf, privilegiert.

Aufgrund der Dichte an ForMaT-Förderungen im Raum Dresden hat **Dresden exists** ein spezielles **Weiterbildungsprogramm** für die Belange dieser Einrichtungen ausgearbeitet. Aufgrund der Synergieeffekte kann das Angebot aufwendiger als in diesem Rahmen üblich gestaltet werden. Die Inhalte sind einerseits akademischer Art, andererseits werden auch Praktika und Unternehmer-Workshops im Bereich Innovationsmanagement, Controlling, Marketing und Finanzierung angeboten. Die Naturwissenschaftler des Innovationslabors werden so mit gründungs- und transferrelevanten Themen vertraut gemacht, die speziell auf die frühe Phase des Innovationsprozesses abgestimmt sind. Darüber hinaus haben sich im Bereich Lebenswissenschaften die **erfolgreichen Projekte** aus der ForMaT-Vorrunde (MIGRATA, CLSD, Biomint) zusammengeschlossen, um Erfahrungen im Verwertungsprozess auszutauschen. Das Projektteam am IFW Dresden plant hier einen Anschluss.

Weiterhin steht die **Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer der TU Dresden mbH** (GWT) sowie das **Patentinformationszentrum der TU Dresden (PIZ)** unterstützend zur Seite. Insbesondere das PIZ hat in Phase I der ForMaT-Förderung einen entscheidenden Beitrag im Screeningprozess geleistet. Auf diese positive Erfahrung soll in Phase II aufgebaut werden.

6. Ausgänge/Externe Verbindungen

a) **Externe Berater:**

Als Verbindung zur „Außenwelt“ greift das Innovationslabor auf professionelle Berater und Intermediäre zurück. Hierzu wird es von der Projektleitung initiierte, regelmäßige Sitzungen geben. Zur Expertenrunde zählen insbesondere:

Die Unternehmensberatung **HCMC Health Care Marketing Consulting, Dr. André Henke, Bio City Leipzig** mit ihrem Schwerpunkt in Strategieberatung, Produktmanagement sowie Marketing und Vertrieb aus dem Medizintechnik und Life Science Bereich.

Die **Patentanwaltskanzlei Rauschenbach** als Stammadresse für die Patentanmeldung und –prüfung des IFW Dresden. Sie wird insbesondere die Schutzrechtstrategie bewerten.

Die **Ascenion GmbH, Berlin** ist die **Patentverwertungsagentur** für 13 Leibniz- und Helmholtz-Institute. Ascenion berät diese Einrichtungen im professionellen Umgang mit geistigem Eigentum und bei der Entwicklung von Kommerzialisierungsstrategien, u. a. bei Lizenzierung, Verkauf, Unternehmensgründung und dem Finden von Industriepartnern.

b) **Externe Unternehmen**

Innerhalb des Screeningprozesses (Phase I) konnte eine Reihe von Firmen identifiziert, interessiert und z. T. bereits eingebunden werden. Die Fachexperten unterstützten im Bewertungsprozess u. a. mit Auskunft zu potenziellen Anwendern/Kunden.

Auf Seiten des industriellen Forschungsumfelds/externe Partner aus der Industrie steht **Geratherm Medical AG**, Geschwenda/Thüringen beratend zur Seite und ist an einer Begleitung des ForMaT-Projekts in Phase II interessiert. Geratherm ist an einer einfachen und verlässlichen Bestimmung und Überwachung der Körperkerntemperatur im OP und bei Schockzuständen interessiert.

Ein Besuch der **BIOTECID GmbH**, einem Spin-off der Universität Leipzig, seit 2000 Entwickler und Produzent hochspezialisierter Diagnostika im Bereich chronischer Entzündungen, ergab Anknüpfungspunkte für die Biofunktionalisierung (Unteraufträge), Verwertung generierter IP bzgl. Kontrastmittel (Einlizenzierung) und mögliche Forschungskollaborationen (Kontrastmittel).

Ebenso ist der führende Anbieter von Produkten zur magnetischen Zellsortierung und -analyse, die **Miltenyi Biotec GmbH**, Bergisch Gladbach, von Interesse. Anknüpfungspunkte finden sich hier auch im Bereich der Biofunktionalisierung über Dienstleistungsaufträge.

Durch das EU-Projekt Carbio existiert bereits seit mehreren Jahren eine enge Kollaboration zwischen dem IFW und der Firma **MagForce Nanotechnologies AG**, Berlin. MagForce ist das bisher weltweit führende Unternehmen im Bereich der nanotechnologischen Krebsbekämpfung. Die revolutionäre Technologie hat zum Ziel, in naher Zukunft eine schonende Tumorbehandlung mit magnetischen Nanopartikeln zu erlauben.

JPK Instruments AG, Berlin stellt "Photonische Kraftmikroskope" und Rasterkraftmikroskope speziell für Anwendungen in Biologie und Lebenswissenschaften her. JPK Instruments ist an neuen Sondenentwicklungen interessiert und bietet dem IFW an, unabhängige Dauertests an den neu entwickelten CNT-MFM-Sonden durchzuführen. Dies gilt ebenso für die Firma **Nanoworld AG, Schweiz**. Sie ist weltweit führend in der Entwicklung und im Vertrieb von Sonden für vielfältige AFM-Anwendungen. An der Abnahme und Vermarktung eines Komplettsystems MFM-Mikroskopie wiederum wäre die **ScIDre GmbH, Dresden**, welche sich auf die Weiterentwicklung und Vermarktung wissenschaftlicher Geräte spezialisiert hat, interessiert. Die ScIDre ist eine aktuelle Ausgründung aus dem Bereich Forschungstechnik des IFW Dresden.

7. Umklammerung durch die Projektunterstützung

Der Zusammenhalt des gesamten Innovationslabors wird durch ein Team aus zwei Betriebswirtschaftlern gewährleistet. Neben der allgemeinen Stärkung der Innovationskultur bzw. der Integration der Marktanforderungen in der Forschungs- und Entwicklungstätigkeit ist es ihre Aufgabe, die verschiedenen Parteien zu koordinieren. Die betriebswirtschaftliche Stelle wird dabei geteilt (50 % Anstellung), um so sicherzustellen, dass insbesondere die zwei verschiedenen Anwendungsbereiche (Biomedizin und Mikroskopie) fachlich abgegrenzt betreut werden. Die geplante Besetzung durch Herrn Dipl. Kfm. Sven Schellin und Herrn cand. Dipl. Wing. Joseph Scheithauer bringt dabei die Kombination aus Erfahrung und der Förderung von Absolventen in die wirtschaftswissenschaftliche Expertise ein.

4.2 Entwicklung und Umsetzung des Verwertungskonzeptes

Dem relativ abstrakten Ansatz der „Angaben zum Vorgehen zur Entwicklung und Umsetzung von Verwertungskonzepten“ entsprechend der ForMaT-Richtlinie kann aufgrund der Differenziertheit der Forschungsansätze nicht generell entsprochen werden. Das Screeningteam hat sich für eine **konkretere Darlegung möglicher Verwertungswege** (je FA) entschieden. Diese sollen in ForMaT Phase II als Ausgangspunkt dienen und weiter evaluiert und adaptiert werden.

4.2.1 Forschungsansatz 1: Synthese und (Bio-)Funktionalisierung

Wie bereits im Abschnitt 2.1 dargelegt, ist die Hauptaufgabe des Forschungsansatzes 1 die Belieferung von FA 2 und 3 mit Material (v. a. gefüllte CNT) in den benötigten Eigenschaften. Von der Veräußerung von Verfahrenspatenten zur Synthese und Funktionalisierung von Kohlenstoffhüllen für biomedizinische Standards als **Exitoption** abgesehen, wird eine **Verwertung im engeren Sinne nicht angestrebt**.²⁹ Sofern man den Lizenzgegenstand einschränkt, behindert es die weiteren IFW-Aktivitäten (Verwertung aus FA 2 und 3) zwar nicht, zugunsten einer integrierten Vermarktung der Forschungsansätze des IFW wird dennoch darauf verzichtet. Aus Gründen der Wertsteigerungen und auch aus Kapazitäten des Innovationslabors sind die Verwertungsaktivitäten auf die Ansätze 2 und 3 konzentriert.

Eine Ausnahme bildet die Klasse der **Fullerene**. Diese sind Gegenstand einer eigenständigen Synthese und Funktionalisierung, ohne die anderen Forschungsansätze zu berühren. Die Fullerene finden Anwendung als MRT-Kontrastmittel, welche jedoch am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg entwickelt werden und nicht Gegenstand von Anstrengungen des IFW sind. Am IFW findet die reine Verfahrensentwicklung und Herstellung des Materials statt. Die **Übergabe der Produkte an das DKFZ** ist die indirekte Verwertungsmöglichkeit des Forschungsansatzes 1. Es soll eine klare Trennung zwischen den beiden Instituten erfolgen (Kompetenzverteilung) und der Übergang vertraglich geregelt werden. Dessen Ausarbeitung ist Aufgabe der Projektunterstützung in Phase II der Förderung. Für die Beziehung zum DKFZ Heidelberg bestehen dabei folgende Optionen:

- a) Lieferverträge: Das IFW (ggf. seine Ausgründung) tritt als Lieferant gegenüber dem DKFZ und dessen eigenen zukünftigen Verwertungsoptionen auf.
- b) assoziierte Partnerschaft (Personalaustausch): In rechtlich unverbindlichen Rahmenvereinbarungen kann in diesem Umfang ein Wissens- und Technologietransfer erfolgen (Einbringen von eigenen FuE Empfehlungen, Informationen über Neuentwicklungen).

Weiterhin kann in diesem Zusammenhang auf die Beziehung zu Dienstleistungsaufträgen (Biofunktionalisierungen - Biotecid GmbH und Milteny Biotec GmbH) verwiesen werden. Auch hier findet indirekt ein Wissens- und Technologietransfer statt. Insbesondere hat das Forschungs- und Entwicklungspersonal des IFW Dresden Einblick in die Abläufe privatwirtschaftlich organisierter wissenschaftlicher Tätigkeiten.

4.2.2 Forschungsansatz 2: Biomedizinische Anwendungen

Forschungsansatz 2 zeichnet sich durch konkrete Produktabsichten (Technologiepaket Heizer, Thermometer, Kontrastmittel) und ein eingegrenztes Anwendungsfeld (Krebstherapie) aus, ohne dabei den Status der Prototypentwicklung zu besitzen. Die Arbeiten des IFW sind auf die Anpassung (Anwendungsforschung) und Überführung der Technologie (Marktgängigkeit) beschränkt. Verwertungsoptionen (Exits) werden wahrgenommen, um nachfolgende Stufen im Innovationsprozess (Produktentwicklung, Marketing) anderen Akteuren zu überlassen. Dieser Schnitt **muss relativ früh im Entwicklungsprozess** (proof of concept) erfolgen, da

- a) das IFW Dresden nicht die Expertise in der Biomedizin haben kann, sondern sich auf seine Kernkompetenz (physikalische Charakterisierung und Materialoptimierung) konzentrieren muss
- b) die Therapiesysteme (Geräte) als solche am Markt existieren und mit denen nicht konkurriert werden soll.

Umso wichtiger ist die Einbeziehung externer Marktexpertise (vgl. 4.1) in die Forschungs- und Entwicklungstätigkeit. Dabei soll bereits in dieser frühen Phase entlang der gesamten Wertschöpfungskette gedacht werden. Die Forschungseinrichtung steht an der Spitze der Verwertung. Alle nachfolgenden Stufen müssen folglich als Kundengruppen hinsichtlich der Nachfragemotivation berücksichtigt werden (Abb. 8).

²⁹ Dieser gegenwärtige Standpunkt soll jedoch in Phase II entsprechend der einleitend genannten Vorgehensweise laufend überprüft und ggf. angepasst werden werden.

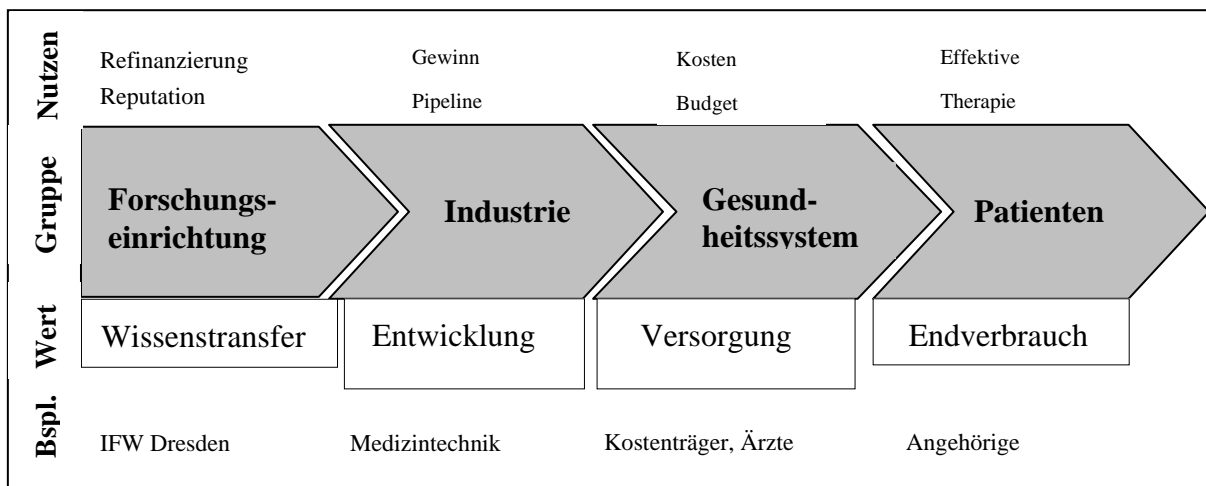


Abb. 8: Wertschöpfungskette im Gesundheitswesen (eigene Darstellung).

Die **Auslizenzierung oder der Verkauf forschungsintern generierter IP** an Akteure in der Biomedizin/Medizintechnik ist der vom Screeningteam bevorzugte Weg. Eine Ausgründung (Spin-off) würde diesen Schritt nur mittelfristig verzögern. Die interne Verwertung des technologischen Wissens, die Produktentwicklung bis zur Marktreife, würde zu hohe Anstrengungen verlangen.

Für eine konkrete **Verwertung der Ergebnisse aus der Forschungstätigkeit der Gruppe 2** ist eine Anbahnung mit der Venture-Capital-Gesellschaft **Nanostart AG** sehr aussichtsreich. Die Nanostart AG ist die einzige deutsche VC-Gesellschaft, welche sich auf den Bereich der **Nanotechnologie für Medizintechnik und Life science** spezialisiert hat. Zudem ist sie durch den Einstieg in die frühe Entwicklungsphase bei hohem Potential (und Risiko) mit hohen Beteiligungssummen (Leadinvest) charakterisiert und legt dabei v. a. auf eine patentrechtliche Absicherung Wert. Voraussetzungen, für welchen der IFW-Ansatz geradezu prädestiniert ist.

Da **Nanostart** bereits an 11 Gesellschaften beteiligt ist, insbesondere auch beim Nano-Krebstherapie Anbieter Magforce Nanotechnologies AG, stehen die Chancen gut einen **mittelbaren Kapitalgeber** für die **Veräußerung von geistigem Eigentum an eine passende Gesellschaft** vorzufinden.

4.2.3 Forschungsansatz 3: Magnetische Mikroskopie

Forschungsansatz 3 ist stärker technologisch geprägt, d. h. es stehen Verfahren, Konzepte und Geräte der magnetischen Mikroskopie im Fokus. Die Anwendungsfelder (Biotechnologie/ Ingenieurwissenschaften) sind jedoch breiter gestreut und nicht den hohen Regulationen der Biomedizin ausgesetzt. Die Arbeiten des IFW sind auch hier auf die Anpassung (Anwendungsforschung) und Überführung der Technologie in die Industrie (Marktgängigkeit) ausgerichtet. Insgesamt ist die Marktreife wesentlich früher zu erwarten. Die Mikroskopie entspricht nicht der Komplexität eines Therapiesystems und ist damit weniger ressourcenintensiv (Kapital, Know-How, Zeit). Zudem bewegt sich das IFW hier innerhalb seiner Kernkompetenzen (Magnetismus, Materialwissenschaften). Die Externalisierung kann später im Entwicklungsprozess erfolgen. **Verwertungsoptionen** gestalten sich damit insgesamt freier.

FA 3 kann, sofern der Ansatz für eine Serienproduktion erreicht wird, mit der Produktion von Messspitzen oder gar der eines Komplettsystems zur magnetischen Mikroskopie eine Ausgründung ermöglichen. Dafür würde das **Schreiben eines Businessplans und die Zusammenstellung des Gründerteams** anstehen. Wahrscheinlicher ist aber auch hier die Vergabe von Lizenzen an etablierte Mikroskopiehersteller. Die Möglichkeiten lassen sich jedoch am besten in einem Kontinuum von der frühen **Lizenzvergabe an die Industrie bis zur Ausgründung** forschungsintern generierten geistigen Eigentums beschreiben (vgl. Abb. 9). Welches (Erlös-)Modell sich als günstig erweist ist, wie oben erwähnt, Aufgabe der Analyse in Phase II. In Frage kommen Patente/Lizenzen (nach Zeitpunkt) und Produkte/Plattformen (nach Integrationsgrad).

Inhaltlich stehen dabei die Verfahren (z. B. MRFM, quantitative MFM), die speziellen MFM-Messspitzen als auch komplette (Rasterkraft-) Mikroskop-Systeme bzw. deren Anbieter im Fokus.

Neben gängigen Herstellern sind hier insbesondere die bereits genannten Firmen **JPK Instruments AG**, **Nanoworld AG** und **SciDre GmbH** interessant. An welcher Stelle sich der IFW-Transfergegenstand (Lizenz/Gründung) hier einordnet (Anbieter/Lieferant) ist Gegenstand der Untersuchung in Phase II. **Kriterien** sind neben dem Erlöspotential der Kapitalbedarf und die Patentierbarkeit (Übertragbarkeit, implizites Wissen, Informationsasymmetrien).

Die Ausrichtung des FA 3 auf Komplettsysteme für Endabnehmer ist für das IFW insofern interessant, als dass aus dem starken Bereich der Forschungstechnik die gegenwärtige Ausgründung SciDre GmbH zu Weiterentwicklung und Vermarktung wissenschaftlicher Geräte hervorgeht, in welche sich der Ansatz aufnehmen ließe.

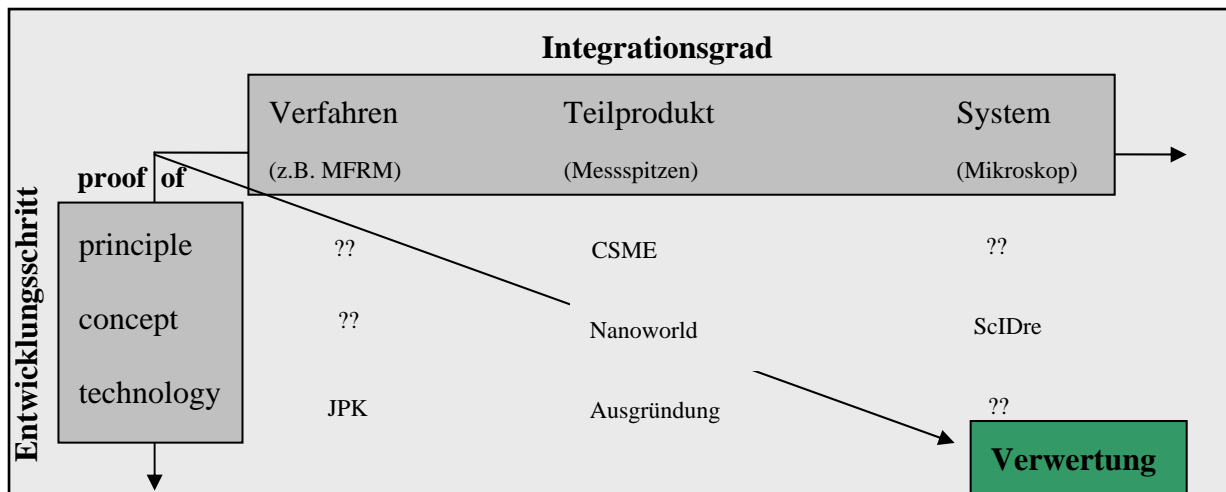


Abb. 9: Verwertungssystematik in Forschungsansatz 3 „Magnetische Mikroskopie“.

Ein Verwertungsweg, welcher alle Wege (Lizenz/Gründung) vereint, wäre die **Integration in das Center for Electronics and Microtechnology (CSEM)**. Die Schweizer Gesellschaft hat sich in der **Entwicklung von Prototypen im Bereich Mikro- und Nanotechnologie** spezialisiert. Damit setzt das CSEM für die Ergebnisse des IFW-Ansatzes zur magnetischen Mikroskopie sowohl fachlich passend (Mikro- und Nanotechnologie) als auch an der richtigen Stelle im Innovationsprozess (Technologieindustrialisierung und Produktentwicklung) an. Diese Einrichtung ist dabei im Ergebnis klar auf Ausgründungen ausgerichtet. Pro Jahr besteht die Pflicht zu **mindestens zwei Start-ups**, eine Entwicklungsrichtung, die auch (ohne Rückkehr) verpflichtend für die Mitarbeiter gilt. Damit ist ein effektiver (Personal-)Transfer in die Privatwirtschaft sichergestellt. Befristet angestellte Mitarbeiter im Forschungsansatz 3 hätten so eine attraktive Perspektive. Eine Kontaktabahnung wird vom Screeningteam als viel versprechende Verwertungsoption eingestuft.

5 Zusammensetzung und Aufgabenverteilung

Das Bewertungsteam aus Phase I der ForMaT Förderung hat den Schwerpunkt dieser Analyse in die Arbeitsplanung gelegt. Nachfolgend wird daher nur die Zusammensetzung der Forschungsgruppen bzw. der Projektunterstützung genannt. Eine detaillierte Aufgabenverteilung je Zielsetzung geht aus dem Arbeits- und Meilensteinplan in Kapitel 6 hervor.

Forschungsgruppe 1: Synthese und (Bio-) Funktionalisierung (Dr. Silke Hampel)

Zusammensetzung: 1 Chemiker/Post-Doc (Chem1), 1 Chemiker/Doktorand (Chem2),
1 Chemieingenieur (ChemIng)

Forschungsgruppe 2: Biomedizinische Anwendungen (Dr. Anja Wolter)

Zusammensetzung: 1 Physiker/Post-Doc (Phys1), 2 Physiker/Doktoranden (Phys2/Phys3)

Forschungsgruppe 3: Magnetische Mikroskopie (Dr. Thomas Mühl)

Zusammensetzung: 1 Physiker/Post-Doc (Phys4), 2 Physiker/Doktoranden (Phys5/Phys6)

Projektunterstützung (Dipl. Kfm. Sven Schellin)

Zusammensetzung: 2 Betriebswirtschaftler/ 2 x 0,5 Stelle (BWL1, BWL2)

6 Beschreibung des Arbeits- und Meilensteinplans

		Forschungsgruppe 1	2009		2010										2011													
			Monat	Nov	Dez	Jan	Feb	März	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	März	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	
Arbeitspakete (AP) / Milestones (M)																												
AP1		Synthese von ungefüllten CNT, C-umhüllten magnetischen Nanopartikeln, Fe-gefüllten CNT und Clusterfullerenen (gefüllte Fullerene)																										
	AP1.1	Synthese ungefüllter CNT und Fe-gefüllter CNT; Optimierung Durchmesser, Länge, Kohlenstoffhülle; Hochskalieren der Methode																										
	AP1.2	Synthese der Clusterfullerene; Optimierung und Hochskalieren der Methode (Auswahl der endohedralen Füllmaterialien)																										
	AP1.3	Synthese C-umhüllter magnetischer Nanopartikel; Umbau der HiPCO-Anlage; Optimierung Zusammensetzung der Partikel, Durchmesser, Kohlenstoffhülle; Hochskalieren der Methode																										
M1	M1.1	Synthese maßgeschneiderten ungefüllten und Fe-gefüllten CNT in hoher Qualität und Quantität																										
	M1.2	Synthese von maßgeschneiderten Clusterfullerenen in hoher Qualität und Quantität																										
	M1.3	Synthese maßgeschneiderten magnetischen C-umhüllten Nanopartikeln in hoher Qualität und Quantität																										
AP2		Füllen von CNT mit MR-Kontrastmitteln und temperatursensitiven Materialien																										
	AP2.1	Kürzen der CNT auf einheitliche Länge < 1µm																										
	AP2.2	Füllen von CNT unterschiedlicher Durchmesser mit Temperatursensoren (Auswahl der Füllmaterialien, Füllen und Wiederverschließen)																										
	AP2.3	Füllen von CNT unterschiedlicher Durchmesser mit MR-Kontrastmitteln (Auswahl der Füllmaterialien, Füllen und Wiederverschließen)																										
M2	M2.1	geeignete gefüllte CNT zur Temperaturmessung mittels NMR/MRT																										
	M2.2	geeignete gefüllte CNT als MR-Kontrastmittel																										
AP3		Biofunktionalisierung der CNT und der C-umhüllten magnetischen Nanopartikel																										
	AP3.1	Funktionalisierung der gefüllten CNT für langzeitstabile Suspensionen und zum spezifischen Einbringen in Zellen (Auswahl der Substanzen, Nachweis des Funktionalisierungsgrades)																										
	AP3.2	Funktionalisierung der C-umhüllten magnetischen Nanopartikel für langzeitstabile Suspensionen und zum spezifischen Einbringen in Zellen (Auswahl der Substanzen, Nachweis des Funktionalisierungsgrades)																										
M3	M3.1	proof of principle Langzeitstabilität von funktionalisierten C-umhüllten Nanosonden in Zellen																										
	M3.2	proof of principle Einbringen von funktionalisierten C-umhüllten Nanosonden in Zellen																										

7 Kosten und Ausgabenplanung

Budgetplan ForMaT Phase II							
Position	Bezeichnung	Gesamtansatz	2009	2010	2011	Erläuterungen	
0812	Wissenschaftler(innen) TVöD E12-15	827,996	60,695	418,528	348,774	siehe Tabelle unten	
0817	Angestellte TVöD E1-11	92,518	6,747	46,784	38,987	siehe Tabelle unten	
0820	Lohnempfänger(innen) MtArb	0	0	0	0		
0822	Beschäftigungsentgelte	76,800	6,400	38,400	32,000	siehe Tabelle unten	
0831	Geräte bis zu 410€	0					
0834	Miete und Rechnerkosten	0					
0835	Vergabe von Aufträgen	123,500	12,000	53,500	58,000	Patentanalyse- und Beratung, Patentanmeldung, wiss. Dienstleistungen nach außen, Beratungen, Workshops, Qualifizierung (max. 10% der Gesamtsumme)	
0842	Overheads	99,731	7,384	50,371	41,976	10% der Personalkosten	
0843	Verbrauchsmaterialien	108,100	6,300	51,400	50,400	Gase, Chemikalien, heizbare MRT Phantome, AFM-Sensoren etc.	
0846	Dienstreisen	61,200	3,600	37,300	20,300	siehe detaillierte Liste	
0850	Gegenstände über 410€	337,900	0	337,900	0	LUMiFuge, LUMiSizer, MFC Regler, NMR MOUSE, Lap NMR, Messelektronik AC-Suzeptometer, Hochfrequenzgenerator (Hyperthermie), Probenkopf AGM Magnetometer, MRFM-Aufbau (HV-Amplifier, Mikrowellenquelle, Laser current source, DSP Scan-Controller, Spektrumanalysator)	
0861	Gesamtausgaben	1,727,745	103,126	1,034,183	590,436		
0862	Eigenmittel	0	0	0	0		
0863	Mittel Dritter/Einnahmen	0	0	0	0		
0864	Zuwendung/Gesamtsumme	1,727,745	103,126	1,034,183	590,436		
Details zu Personal							
No.	Position	Name/ Funktion	Eingrupp. TV-L (Ost)	AG-Brutto EUR/m	AG-Brutto EUR/m	AG-Brutto EUR/m	Legende:
1	0812	Dr. Silke Hampel (Chem 1), Postdoc	E13	3892.35	4500.3	4500.3	AP = Arbeitspaket
2	0812	Dr. Anja Wolter (Phys 1), Postdoc	E13	3892.35	4500.3	4500.3	M = Meilenstein
3	0812	Franziska Wolny (Phys 4), Postdoc	E13	4074	4500.3	4500.3	BWL = alle Betriebswirtschaftler des Innovationslabors
4	812	Steve Kupke (Phys 5), Doktorand	E 13 (75%)	2919.26	3375.23	3375.23	BWL1/2 = Betriebswirtschaftler 1 oder 2 des Innovationslabor
5	0812	Sven Schellin (BWL 1)	E13 (50%)	1946.18	2250.15	2250.15	Phys = alle Physiker des Innovationslabors
6	0812	Joseph Scheithauer (BWL 2)	E13 (50%)	1946.18	2250.15	2250.15	Phys 1/n = Physiker 1 und n des Innovationslabor
7	812	N.N. (Chem 2), Doktorand	E 13 (75%)	2919.26	3375.23	3375.23	Chem = alle Chemiker des Innovationslabors
8	0812	N.N. (ChemIng), Laboringenieur	E11	3373.65	3898.65	3898.65	Chem 1/n = Chemiker 1 und n des Innovationslabor
9	0812	N.N. (Phys 2), Doktorand	E13 (75%)	2919.26	3375.23	3375.23	ChemIng = Laboringenieur (Chemie)
10	0812	N.N. (Phys 3), Doktorand	E13 (75%)	2919.26	3375.23	3375.23	HiWi = alle studentischen Hilfskräfte des Innovationslabors
11	0812	N.N. (Phys 6), Doktorand	E13 (75%)	2919.26	3375.23	3375.23	HiWi 1/n = Studentische Hilfskraft 1 und n des Innovationslabor
12	0822	Martin Grebenstein (HiWi 1)	19h/w	800	800	800	PA = Patentanwalt
13	0822	N.N. (HiWi 2)	19h/w	800	800	800	Exp = Experten
14	0822	N.N. (HiWi 3)	19h/w	800	800	800	NW = Naturwissenschaftler
15	0822	N.N. (HiWi 4)	19h/w	800	800	800	