Sachbericht zum Verwendungsnachweis
Teil I: Kurzbericht

Verbundprojekt
„Antibakterielle Oberflächenfunktionalisierung für zentralvenöse Katheter (OZeKa)“

Teilprojekt
„Erforschung der Grundlage für Prozess und Anlagentechnologie zur KatheterOberflächenfunktionalisierung durch superhydrophile physikalisch-chemische Effekte“

Förderkennzeichen
13GW0396A

Gefördert durch:

Bundesministerium
für Forschung, Technologie
und Raumfahrt

Laufzeit
01.12.2019 - 31.03.2025

Zuwendungsempfänger
JOLINE GmbH & Co. KG
Neue Rottenburger Straße 50
72379 Hechingen

Joline® Medical Technology
Experts in Care.

Projektleiter
Herr Dieter Seidenberger
Tel: +49 7471 9881-241
E-Mail: dieter.seidenberger@joline.de

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13GW0396A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

1 Ursprüngliche Aufgabenstellung / wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Aufgabenstellung: In OZEKA sollten die material-, prozess- und anlagentechnischen Grundlagen für eine biofilmhemmende, antibakterielle und anti-thrombogene Funktionalisierung von zentralvenösen Kathetern aus Silikon und Polyurethan erforscht werden. Da katheterassoziierte Infektion sowohl durch intraluminale als auch durch extraluminale Kolonisation entstehen können, wird eine Verfahrenstechnologie angezielt, die eine Außen- und Innenbeschichtung der Katheter ermöglicht.

Wissenschaftlich-technischer Stand: Zum Zeitpunkt der Antragstellung existierten unterschiedliche Ansätze zur Modifizierung des Kathetermaterials durch z. B. Oberflächenimprägnierung. Zum Einsatz kommen dabei Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen wie Silber, Heparin, Benzalkoniumchlorid, Platin/Silber, Heparin/Silber, Silber/Platin/Karbon, Minocyclin/ Rifampicin, CHX/Silbersulfadiazin. Es gab Hinweise, dass bisher verfügbare Beschichtungen keine signifikante Reduktion der Infektionen bewirkten und sich mit der Zeit unkontrolliert ablösten. Erste Polyelektrolyt-Multilayer-Schichten wurden erfolgreich für medizintechnische Ansätze konzipiert und es konnte u.a. gezeigt werden, dass Polyelektrolyt-Multilayer bei guter Biokompatibilität unerwünschte Immunreaktionen dämpfen können und dass sich Hämolyse und Gerinnung deutlich reduzieren lassen. Auch bezüglich Polymerbürsten gab es erste wissenschaftliche Ansätze für Anwendungen im Kontext von Dialysegeräten und Implantaten.

Lösungsansatz: Der Gesamtkonzept beinhaltete daher die Entwicklung einer Oberflächenfunktionalisierung mit einer Polyelektrolyt-Multischicht ergänzt durch die Entwicklung neuartiger, oberflächenständiger Polymerbürsten: Durch abgestimmte Kombination dieser zwei Entwicklungspfade wird als Gesamteffekt eine superhydrophile Oberfläche erreicht, die proteinabweisende, antibakterielle und anti-thrombogene Eigenschaften aufweist. Da das Wirkprofil auf robusten physikalisch-chemischen Schichtmerkmalen beruht, sollte im Gegensatz zu Lösungen nach Stand der Technik erstmals eine konstante, anhaltende Wirksamkeit erreicht werden.

2 Ablauf des Vorhabens

In OZEKA wurden die material-, prozess- und anlagentechnischen Grundlagen für eine biofilmhemmende, antibakterielle und anti-thrombogene Funktionalisierung von zentralvenösen Kathetern aus Silikon und Polyurethan erforscht. Die ursprüngliche Planung für **OZEKA** sah eine Projektlaufzeit von 36 Monaten vor (s. Abbildung 1, Teil II: Sachbericht).

Die Aussichten auf Zielerreichung entsprachen der im Antrag dargestellten Perspektive. Aufgrund von, der Covid-19-Pandemie bedingten, organisatorischen Schwierigkeiten und damit verbundenen Verzögerungen in der Arbeitsumsetzung erfolgte die tatsächliche Projektdurchführung im Teilprojekt von Joline zeitlich stark versetzt zum ursprünglichen Plan. Es waren wiederholt substanzielle Herausforderungen in der Systemintegration und -optimierung zu bewältigen (AP3, 4 & 5) und die geplanten Tierversuchsreihen (AP6) konnten letztlich erst im Jahr 2024 durchgeführt werden. Wie in den Zwischenberichten geschildert führten in Summe vier Anträge auf kostenneutrale Laufzeitverlängerung um insgesamt 28 Monate zu einer Verlängerung der Projektlaufzeit auf 64 Monate (s. Abbildung 2, Teil II: Sachbericht). Bis Ende der mehrfach verlängerten Projektlaufzeit konnte dann auch die finale Auswertung einer Tierversuchsreihe erfolgreich abgeschlossen werden.

3 Wesentliche Ergebnisse (sowie ggf. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen)

Das Projekt konnte zentrale wissenschaftlich-technologische Grundlagen für eine biofilmhemmende, antibakterielle und antithrombogene Katheteroberfläche schaffen, wobei vor allem prozesstechnische und anlagentechnische Innovationen im Mittelpunkt standen. Die wesentlichen Erkenntnisse kurzgefasst (detaillierte Darstellung in Teil II: Sachbericht) ○ Entwicklung einer roboterbasierten Beschichtungstechnologie für zentralvenöse Katheter: Erfolgreiche Konzeption, labormaßstäbliche Umsetzung und Teilintegration einer automatisierten, robotergestützten Anlage zur Polyelektrolyt-Multilayer-Beschichtung. Diese ermöglicht eine gleichmäßige und reproduzierbare Funktionalisierung auch komplexer Kathetergeometrien – einschließlich des Katheterlumens.

- Optimierte Vorbehandlung mittels Niederdruckplasma: Die gezielte Auswahl und Prozessoptimierung einer Plasmavorbehandlung [redacted] ermöglichte eine reproduzierbare Erhöhung der Oberflächenenergie [redacted] was sich als zentral für die Haftung der nachfolgenden Beschichtungen erwies.
- Auswahl und Bewertung des Multilayer-Beschichtungsverfahrens (Layer-by-LayerTechnologie): Im Vergleich konkurrierender Ansätze wurde die Layer-by-Layer-Technologie als technisch, funktionell und regulatorisch tragfähig bewertet. Durch die Entwicklung eines hybriden Tauchverfahrens mit integrierten Spülschritten sowie durch die robotergestützte Prozessführung konnte ein stabiler und kontrollierter Schichtaufbau erreicht werden.
- Anlagentechnische Umsetzung mit hohem Innovationsgrad: Die entwickelte Beschichtungsanlage mit 13 Tauchbehältern, integrierter Prozesssteuerung (z. B. pH-, Füllstand- und Zeitüberwachung) und modularer Erweiterbarkeit erlaubt eine flexible Anpassung an verschiedene Kathetertypen.
- Teilerfolge bei der Funktionalisierung mit Polymerbürsten: Die im Projekt geplante Endgruppenfunktionalisierung der Multilayer-Beschichtung mit Polymerbürsten konnte methodisch noch nicht vollständig abgeschlossen werden.
- Gebrauchstechnische Charakterisierung und Validierung: Erste Ansätze zur anwendungstechnischen Bewertung wurden etabliert. Trotz anfänglicher Schwierigkeiten bei der messtechnischen Erfassung der LbL-Schichten auf komplexen Kathetergeometrien konnte durch parallele Beschichtung planarer Kontrollproben sowie durch Laboreigenanalysen die Prozessqualität besser abgesichert werden.
- Biokompatibilitätsnachweis durch tierexperimentelle Studien: Die subkutanen

  Implantationsversuche an Ratten (gemäß DIN EN ISO 10993) bestätigten die Biokompatibilität der beschichteten Katheter. Auch im Großtiermodell (Hausschwein, Vena jugularis) konnten erste erfolgreiche Implantationen durchgeführt werden, wobei die Nachuntersuchung keine negativen Effekte der Beschichtung aufzeigte.

Sachbericht zum Verwendungsnachweis Teil II: Ausführlicher Abschlussbericht

Verbundprojekt
„Antibakterielle Oberflächenfunktionalisierung für zentralvenöse Katheter (OZeKa)“

Teilprojekt
„Erforschung der Grundlage für Prozess und Anlagentechnologie zur KatheterOberflächenfunktionalisierung durch superhydrophile physikalisch-chemische Effekte“

Förderkennzeichen
13GW0396A

Gefördert durch:

Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt

Laufzeit
01.12.2019 - 31.03.2025

Zuwendungsempfänger
JOLINE GmbH & Co. KG
Neue Rottenburger Straße 50
72379 Hechingen

Joline® Medical Technology
Experts in Care.

Projektleiter
Herr Dieter Seidenberger
Tel: +49 7471 9881-241
E-Mail: dieter.seidenberger@joline.de

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13GW0396A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung	1
2	Erzielte Ergebnisse	1
3	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	16
4	Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten	16
5	Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse	17
6	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	18
7	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	18

1 Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung

In OZEKA wurden die material-, prozess- und anlagentechnischen Grundlagen für eine biofilmhemmende, antibakterielle und anti-thrombogene Funktionalisierung von zentralvenösen Kathetern aus Silikon und Polyurethan erforscht. Die ursprüngliche Planung für **OZEKA** sah eine Projektlaufzeit von 36 Monaten vor (s. Abbildung 1).

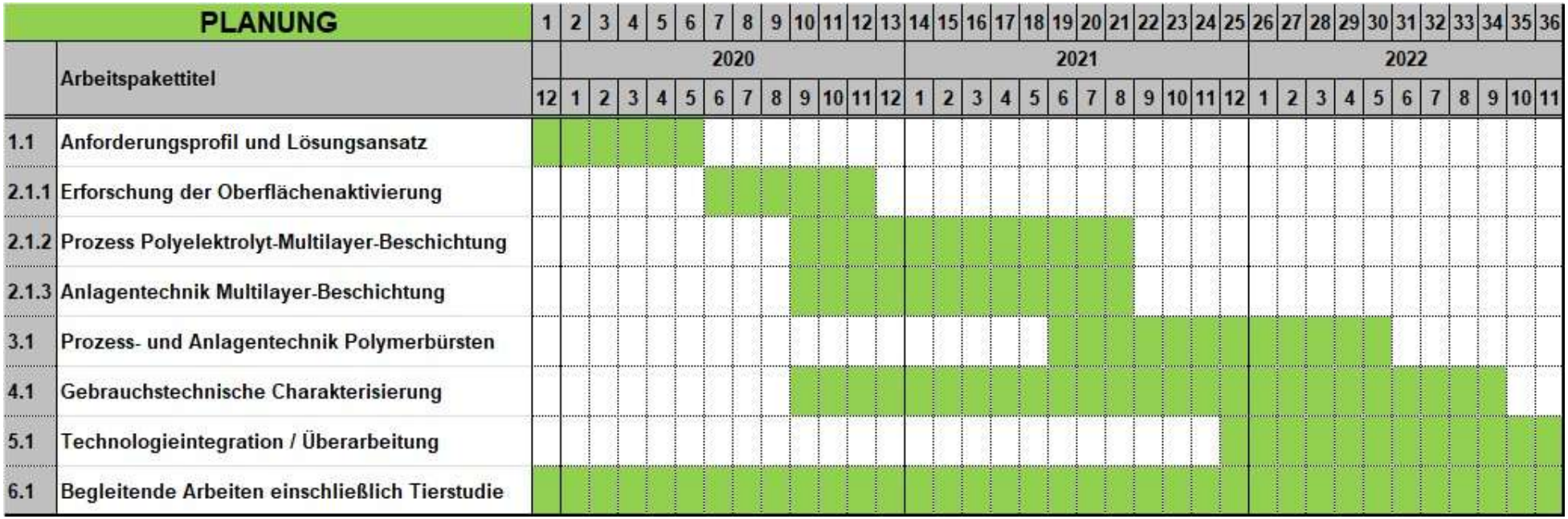

Abbildung 1: Darstellung der ursprünglichen Zeitplanung der Arbeitsschritte (mit Beteiligung von Joline)

Die Aussichten auf Zielerreichung entsprachen der im Antrag dargestellten Perspektive. Aufgrund von, der Covid-19-Pandemie bedingten, organisatorischen Schwierigkeiten und damit verbundenen Verzögerungen in der Arbeitsumsetzung erfolgte die tatsächliche Projektdurchführung im Teilprojekt von Joline zeitlich stark versetzt zum ursprünglichen Plan. Es waren wiederholt substanzielle Herausforderungen in der Systemintegration und -optimierung zu bewältigen (AP3, 4 + 5) und die geplanten Tierversuchsreihen (AP6) konnten letztlich erst im Jahr 2024 durchgeführt werden. Wie in den Zwischenberichten geschildert führten in Summe vier Anträge auf kostenneutrale Laufzeitverlängerung um insgesamt 28 Monate zu einer Verlängerung der Projektlaufzeit auf 64 Monate (s. Abbildung 2). Bis Ende der mehrfach verlängerten Projektlaufzeit konnte dann auch die finale Auswertung einer Tierversuchsreihe erfolgreich abgeschlossen werden.

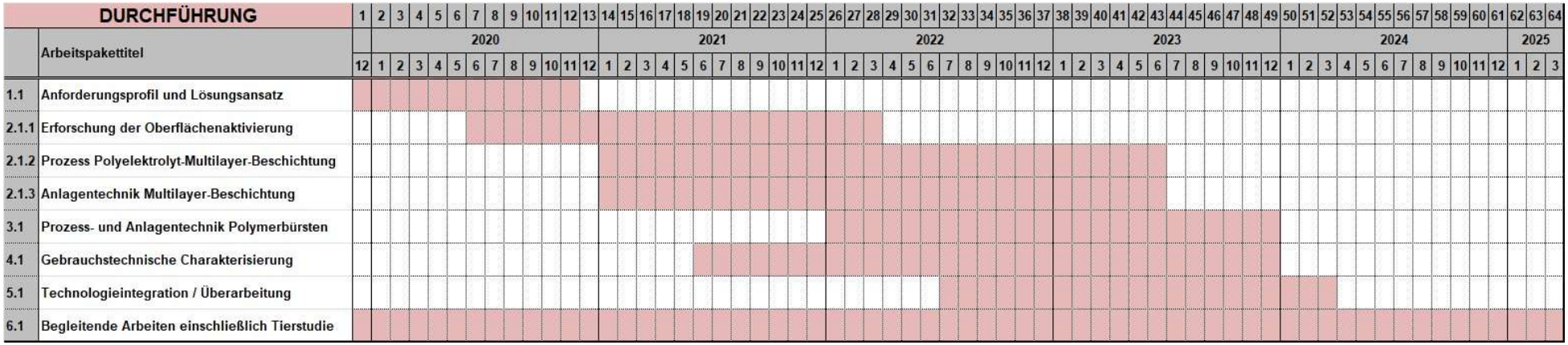

Abbildung 2: Darstellung der tatsächlichen Durchführung der Arbeitsschritte (mit Beteiligung von Joline)

Übersicht Meilensteinplan

Tabelle 1: Meilensteine und Status zum Projektabschluß

MS	Inhalt	Status Projektabschluß
I	Feindefinition Lösungskonzept; Bestätigung grundsätzliche Umsetzbarkeit	Vollumfänglich erreicht
II	Beschichtung erreicht; Anlagentechnische Umsetzung erreicht	Vollumfänglich erreicht
III	Polymerbürsten inkl. Fertigungstechnologie umgesetzt; Endgruppenfunktionalisierung bestätigt; Gesamtintegration begonnen	Nicht vollumfänglich erreicht, Teilaspekte Innenteil und Thrombenbildung noch ausstehend
IV	Zielstellung entsprechend Planung vollständig abgeschlossen	Nicht vollumfänglich erreicht, Versuche hinsichtlich Sicherheit bei Silikon als Träger noch ausstehend

Übersicht Arbeitsplan

Tabelle 1: Arbeitspakete und Status zum Projektabschluß

Nr.	Inhalt	Status Projektabschluß
1.1	Anforderungsprofil und Lösungsansatz	Erfolgreich abgeschlossen
2.1.1	Erforschung der Oberflächenaktivierung	Erfolgreich abgeschlossen
2.1.2	Prozess Polyelektrolyt-Multilayer-Beschichtung	Erfolgreich abgeschlossen
2.1.3	Anlagentechnik Multilayer-Beschichtung	Erfolgreich abgeschlossen
3.1	Prozess- und Anlagentechnik Polymerbürsten	Nicht vollständig umgesetzt
4.1	Gebrauchstechnische Charakterisierung	Nicht vollständig umgesetzt
5.1	Technologieintegration / Überarbeitung	Nicht vollständig umgesetzt
6.1	Begleitende Arbeiten einschließlich Tierstudie	Tierversuche bzgl. Sicherheit erfolgreich abgeschlossen, Versuche zur Performance und für Silikon als Träger noch ausstehend

2 Erzielte Ergebnisse

Folgend eine detaillierte Darstellung der im einzeln erzielten Ergebnisse. Weitere Details sind den Zwischenberichten für die Jahre 2020 – 2024 zu entnehmen:

AP1.1 Anforderungsprofil und Lösungsansatz i) Ausführungsmerkmale und Anforderungen

Aus der Untersuchung der spezifischen Ausführungsmerkmale und Anforderungen funktionalisierbarer Katheter hinsichtlich Zugänglichkeit für die Beschichtung, Prozessfähigkeit etc. wurde eine Aktualisierung des anlagentechnischen Lösungskonzepts angestoßen, die im Rahmen von der Erforschung der Anlagentechnik zur Multilayer-Beschichtung (AP 2.1.3) dann weiter ausgearbeitet wurde. Wesentlicher Aspekt dieser Arbeiten waren Handhabung und Zugänglichkeit der Katheter für die Beschichtung (alternierender Wechsel der anionischen und kationischen Beschichtungslösungen mit intermittierenden Spülschritten). Hier wurde insbesondere der Einsatz eines Roboterarms vorgesehen, um eine variable und dynamische Handhabung der Katheter im Beschichtungsprozess zu ermöglichen.

ii) Weiterführende Technologie- und Literaturrecherche

Als von besonderem Interesse für vorliegenden FuE-Kontext wurden insbesondere nachfolgende Reviews identifiziert:

- Ibeas-Lopez J (2015) New technology: heparin and antimicrobial-coated catheters. J Vasc Access 16(9): S. 48-53
- Lai NM et al. (2016) Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. Cochrane Database Syst Rev 16/3(3): CD007878
- Wu G et al. (2017) Impregnated central venous catheters in children: a systematic review of randomized controlled trials. Intensive Care Med 43(8): S. 1159-1161
- Buetti N, Timsit JF (2019) Management and Prevention of Central Venous CatheterRelated Infections in the ICU. Semin Respir Crit Care Med 40(4): S. 508-523

- Skelton-Dudley F et al. (2019) Spinal Cord Injury Creates Unique Challenges in Diagnosis and Management of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. Top Spinal Cord Inj Rehabil 25(4): S. 331-339
- Wei L et al. (2019) Chlorhexidine-impregnated dressing for the prophylaxis of central venous catheter-related complications: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 19(1): 429
- Malek AE, Raad II (2020) Preventing catheter-related infections in cancer patients: a review of current strategies. Expert Rev Anti Infect Ther 18(6): S. 531-538
- Sun Y, Ren P, Long X (2020) Role of noble metal-coated catheters for short-term urinary catheterization of adults: a meta-analysis. PLoS One 15(6): e0233215
- Timsit JF et al. (2020) Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. Ann Intensive Care 10(1): 118
- Balikci E et al. (2020) Surface modification strategies for hemodialysis catheters to prevent catheter-related infections: A review. J biomed mat res Part B, Applied biomaterials

Bei der Literaturrecherche und der Aktualisierung der Untersuchungen zu Markt und Marktanforderungen konnten die im Projektvorfeld definierten Lösungsansätze und als technische Teilziele definierten Leistungsmerkmale der Zieltechnologie als auch vor diesem Hintergrund schlüssig und sinnvoll bestätigt werden.

AP2.1.1 Oberflächenaktivierung

Im Rahmen der Eingrenzung in Frage kommender Materialien wurde bezüglich der PolyurethanVariante eine Carbothane-Ausführung in den Fokus gestellt als Polyurethan auf Basis von Polycarbonat in medizinischer Qualität. Hiermit wurden Untersuchungen zur Eingrenzung und Ausdifferenzierung der Oberflächenvorbehandlung durchgeführt, wobei der Fokus recht schnell auf die in diesem Kontext geeignetste Aktivierungsmethode durch Plasma eingegrenzt wurde.

Die [redacted] Untersuchungen wurden mit einer Niederdruckplasma-Anlage in Sauerstoff- [redacted] Atmosphäre reduzierten Drucks [redacted] durchgeführt, und hierbei sowohl geeignete [redacted] Behandlungszeiten als auch Anlagenparameter (insbesondere Förderleistung der Pumpe in Abstimmung auf Ausgasungen des Materials) eingegrenzt wurden. Eine Darstellung der Plasmakammer und behandelter Materialproben findet sich in nachfolgender Abbildung 3:

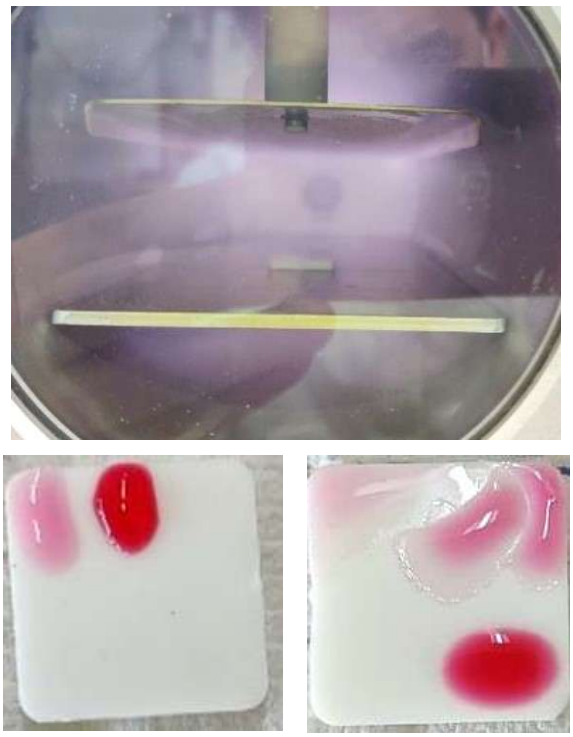

Abbildung 3: Einleitende, vergleichende Versuche zur Oberflächenaktivierung/Benetzungsfähigkeit unter Verwendung standardisierter Test-Tinten

Untersuchungsgegenstand war sowohl die Optimierung der Prozess-/Anlagenparameter (Behandlungsdauern, Druck, Plasmaintensität, ...), wie auch der Einsatz des Plasmas für eine schwerpunktmäßige Wirkung im Sinne von Reinigen/Aktivieren/Ätzen je nach steigender Behandlungsdauer. In der [redacted] final gewählten Ausführung wird mit einer [redacted] Prozessdauer von eine [redacted] Oberflächenenergie von erreicht.

AP2.1.2 Beschichtungsprozess

Für die Erforschung eines anwendungsgeeigneten Polyelektrolyt-MultilayerBeschichtungsprozesses und dessen anlagentechnische Abbildung wurden in Frage kommender Verfahrensansätze spezifiziert und unter Berücksichtigung der laufenden Erkenntnisse des Projektpartners NMI zu Ausführungsmöglichkeiten und Anforderungen der Schichtsynthese bewertet. Bezüglich der in Frage kommenden prozesstechnischen Lösungsalternativen Tauchprozess oder Rotationsbeschichten wurde letztlich ein hybrider Lösungsansatz gewählt, bei dem die Vorteile der Tauchbeschichtung (robusterer Prozesscharakter, bessere Kontroll- und Steuerungsmöglichkeiten) mit denen der Rotationsbeschichtung (höherer Durchsatz) kombiniert werden konnten. Hierzu ist der Einsatz eines Roboterarms vorgesehen, mit dem die zu behandelnden Katheter gehandhabt werden, wobei die LbL-Beschichtung anhand von Tauchbädern erfolgt, in die die Katheter anhand des Roboterarms eingebracht werden (Abbildung **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Vorteile dieses Ansatzes s ind u. a.:

- Variable, flexibel anpassbare und zugleich gut kontrollierbare Expositionsbedingungen der Katheter gegenüber den Beschichtungs- und Spüllösungen (Expositionsdauer, Bewegung der Katheter in den Bädern entsprechend Anforderungen der Polyionenabscheidung und Charakteristik von z. B. Konzentrationsgefällen und fluiddynamischen Merkmalen der Grenzschicht zwischen Substrat und Lösung.
- Gute Anpassungsmöglichkeiten der Exposition zur Sicherstellung auch einer ausreichenden Beschichtung des Katheter-Lumens.
- Gute Skalierbarkeit bei der späteren anwendungspraktischen Verwertung durch Ergänzung um weitere Roboterarme

- Hohe Handhabungsflexibilität z. B. auch für das „Abschütteln“ verbleibender Lösungsreste auch bei komplexeren Kathetergeometrien

Aus FuE-methodischer Perspektive ermöglicht der gewählte Lösungsansatz darüber hinaus, dass auf u. U. aktuell noch nicht antizipierte Anforderungen an die Anlagentechnik, die sich ggf. aus der weiteren Prozesserforschung ergeben, vergleichsweise flexibel reagiert werden kann.

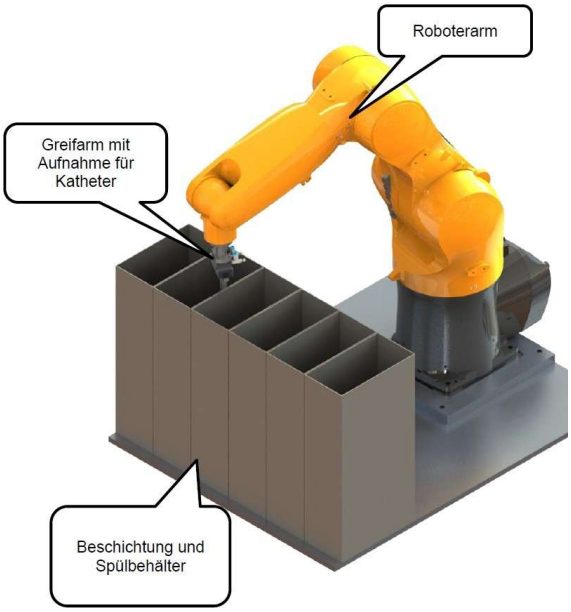

Abbildung 4: Grundsätzliches Konzept zur Beschichtung der Katheter. (Anlagendetails wie Mess- und Regeltechnik für die Behandlungsbäder sowie Verrohrung etc. hier nicht dargestellt.)

Durch den Robotereinsatz entfallen einerseits Teilaufgaben zur Umsetzung der ursprünglich angedachten Vorrichtungstechnik. Anderseits ergeben sich ergänzende Anforderungen und Arbeitsaufgaben im Kontext der reinraumtauglichen Integration des Roboterarms (Einhausung, Übergabepunkte), der Entwicklung einer geeigneten Haltevorrichtung für die Katheteraufnahme am Roboterarm, sowie der Bahndefinition und -optimierung für die Katheterhandhabung im Rahmen von Vorbehandlung, iterativem Beschichtungsaufbau und abschließender Schichtfunktionalisierung (Polymerbürsten).

Die weitere konzeptionelle Ausdifferenzierung des Katheter-Handlings für den Beschichtungsprozess ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Bezüglich Dimensionierung wird dabei aktuelle mit folgenden Parametern gearbeitet:

- Verwendung von 7 Behältern [redacted]
- Innendurchmesser der Behälter 200 mm, Tiefe 850 mm
- Fassungsvermögen 24 l je Behälter

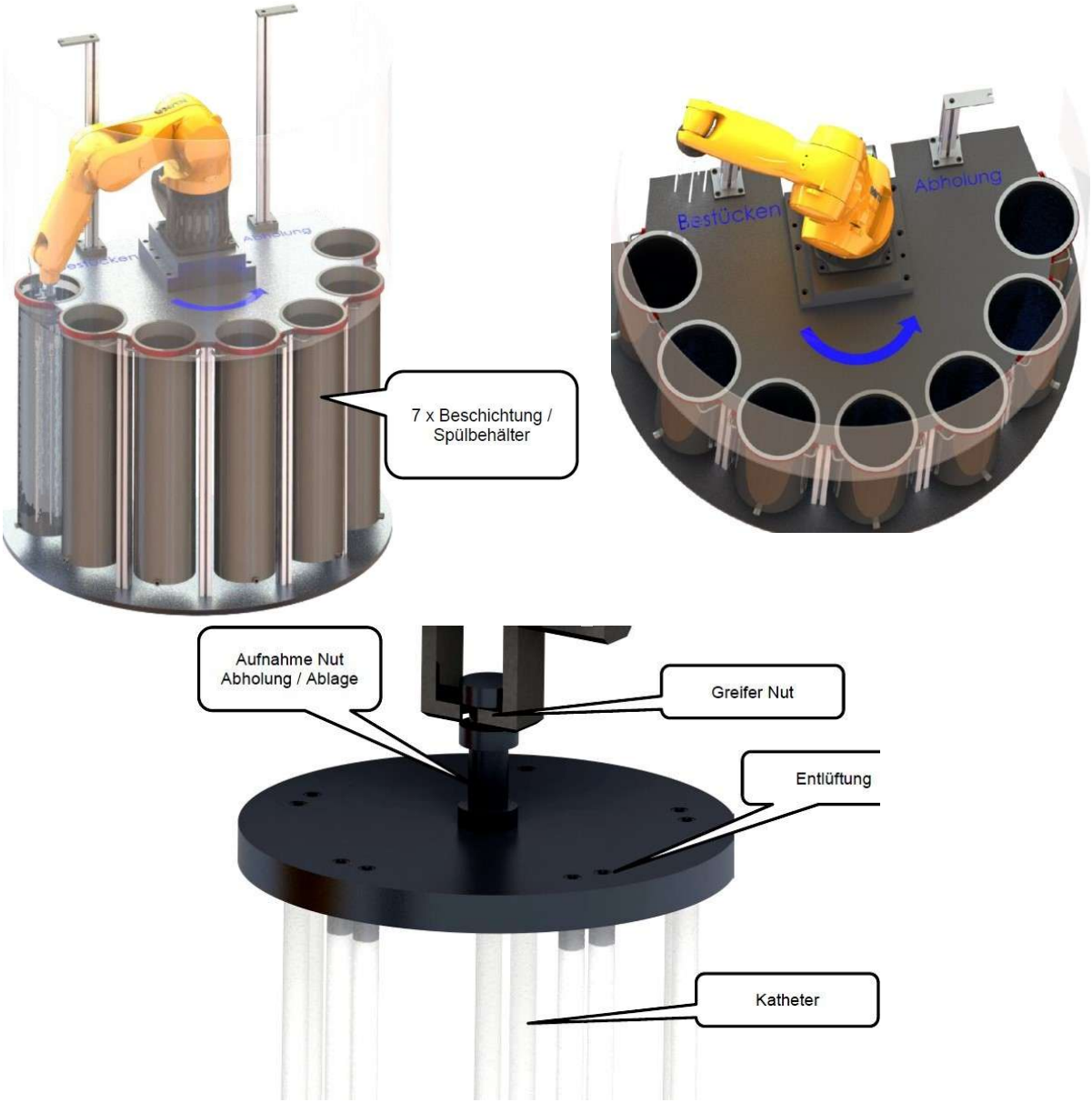

Abbildung 5: Detaillierung der Anlagenkonfiguration für die Katheterbeschichtung. Oben: Anordnung von Roboterarm und Behältern mit Beschichtungs-/Spüllösung. Unten: Detailspezifikation der Katheteraufnahme am Greifer.

AP2.1.3 Prozess und Anlagentechnik der Multilayer-Beschichtung

Ausgehend von eigenen Vorversuchen und Ergebnissen des NMI wurde die Grundlegung und Ausdifferenzierung des Beschichtungsprozesses und einer darauf abgestimmten Anlagentechnik bearbeitet.

Bei der Ermittlung des geeignetsten verfahrenstechnischen Ansatzes zur leistungsfähigen und wirtschaftlichen Beschichtung standen folgende Konzepte zur Disposition:

- Aufsprühen
- Rotationsbeschichtung
- Tauchverfahren mit anschließendem Trocknungsschritt

Ebenfalls ist grundsätzlich eine Kombination der o. g. Ansätze für unterschiedliche Teilprozesse denkbar.

Als Ergebnis experimenteller und theoriebasierter Bewertung unterschiedlicher Lösungsvarianten wurde letztlich die Beschichtung im Tauchverfahren und eine roboterbasierte Umsetzung als am zielführendsten eingegrenzt: Das Tauchverfahren bietet den Vorteil einer zuverlässig sicherstellbaren homogenen Beschichtung inkl. Innenlumen der Katheter. Ergänzende vorrichtungstechnische Anforderungen wie z. B. Arbeitsschutzmaßnahmen bezüglich der beim Sprühverfahren gebildeten Aerosole sind beim Tauchverfahren nicht erforderlich.

Zugleich kann durch die roboterbasierte Umsetzung eine hohe *zeitliche Dynamik* der automatisierten Handhabung der Katheter erreicht werden, wodurch auch eine gute Ausgangsbasis für die projektnachfolgende Skalierung zur wirtschaftlichen Verwertung der Technologie etabliert wird. Ebenfalls eröffnet das umfassende Bewegungsrepertoire des Roboters in allen Raumrichtungen einschließlich Rotationsbewegungen wichtige Spielräume für die Optimierung der Prozessführung und Handhabung von Beschichten und Spülen und bietet sehr gute Möglichkeiten für die Feindefinition des Verfahrensablaufs, Bewertung von Varianten und Durchführung experimenteller Untersuchungen im Rahmen der weiteren FuE-Arbeiten im Projekt bei hoher Flexibilität zur Berücksichtigung etwaiger im weiteren Verlauf noch auftretender zusätzlicher technischer Anforderungen zur Realisierung der vollständigen Zieltechnologie.

In der weiteren Ausdifferenzierung wurden folgende Festlegungen getroffen:

- Verwendung von 13 Behältern [redacted]
- Innendurchmesser der Behälter 114 mm, Tiefe 850 mm
- Fassungsvermögen 7,5 l je Behälter
  [redacted]
-
- VE Wasser als Arbeitsmedium ausreichend
- Der Trocknungsschritt soll und kann direkt in Anlage integriert werden
- Die Dauer je Tauch- und Spülvorgang kann mit ca. [redacted] abgeschätzt werden

Ausgehend von einer Systematisierung der einzelnen technischen Prozessanforderungen wurden unterschiedliche mögliche Varianten der Anlagenausführung erarbeitet und bewertet. Als Endergebnis wurde das in Abbildung 6 dargestellte Anlagenkonzept festgelegt, mit dem auf kleiner Stellfläche eine optimale Prozessumsetzung möglich wird. Durch die konzentrische Anordnung der Behälter werden die Verfahrwege minimiert, sodass eine hohe Durchsatzgeschwindigkeit erreicht werden kann.

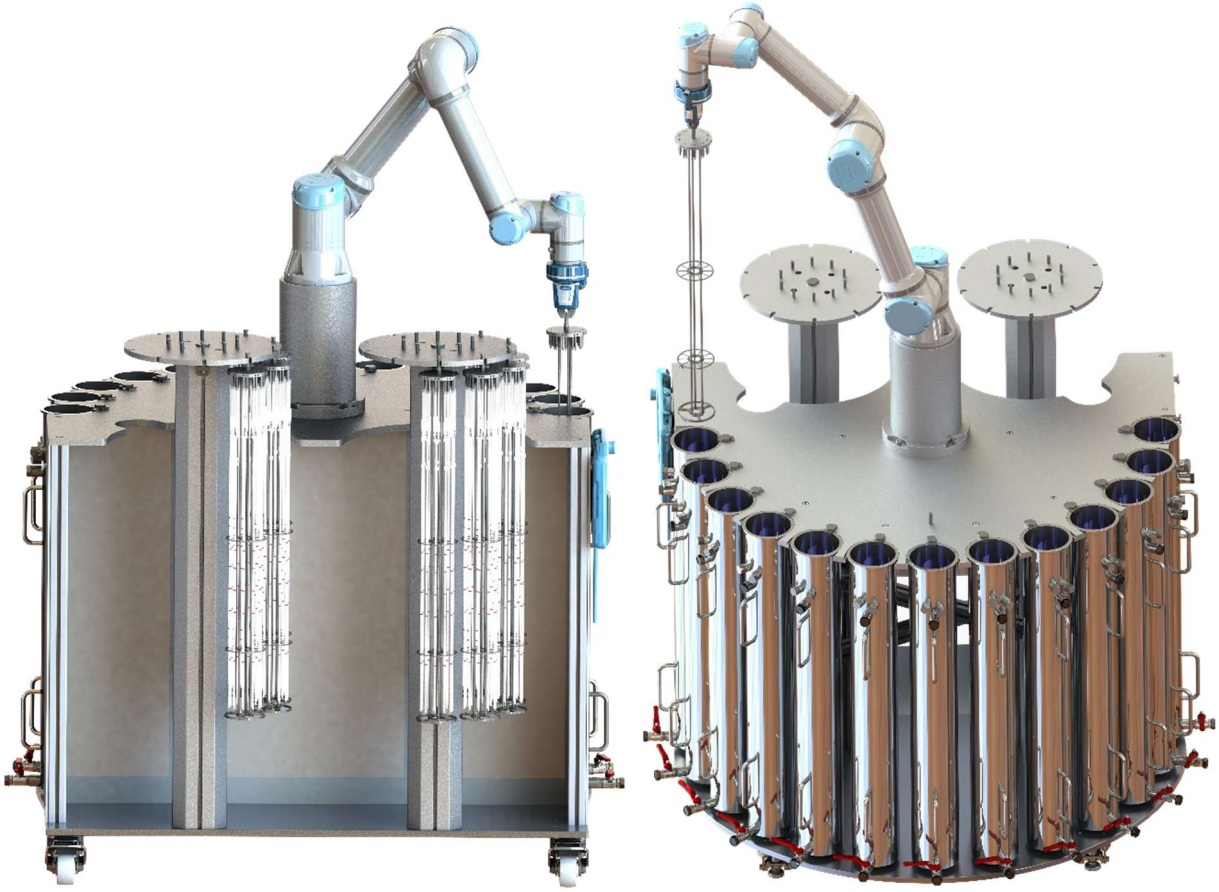

Abbildung 6: Anlagenkonzept zur Umsetzung der Prozessschritte der Beschichtung im Tauchverfahren (Polyanionen- / Polykationenlösung und Spülschritte)

Besondere FuE-Herausforderungen ergaben sich bezüglich der anlagentechnischen Detailspezifikation bei der Auslegung und Konstruktion der Katheteraufnahme, mit der sichergestellt werden muss, dass Katheter unterschiedlicher Länge und Ausführungsart schnell und sicher aufgenommen und für den Beschichtungsvorgang zuverlässig fixiert werden können. Zugleich muss die Fixierung so ausgeführt werden, dass am Katheter keine unbeschichteten Bereiche zurückbleiben aufgrund von am Katheter anliegenden Vorrichtungsstrukturen.

Die letztlich entwickelte Konstruktion wurde in Teilen und als Ganzes mit unterschiedlichen Modellen simuliert. Dabei erarbeitete zusätzliche Erkenntnisse wurden zur Feinabstimmung der Konstruktion genutzt.

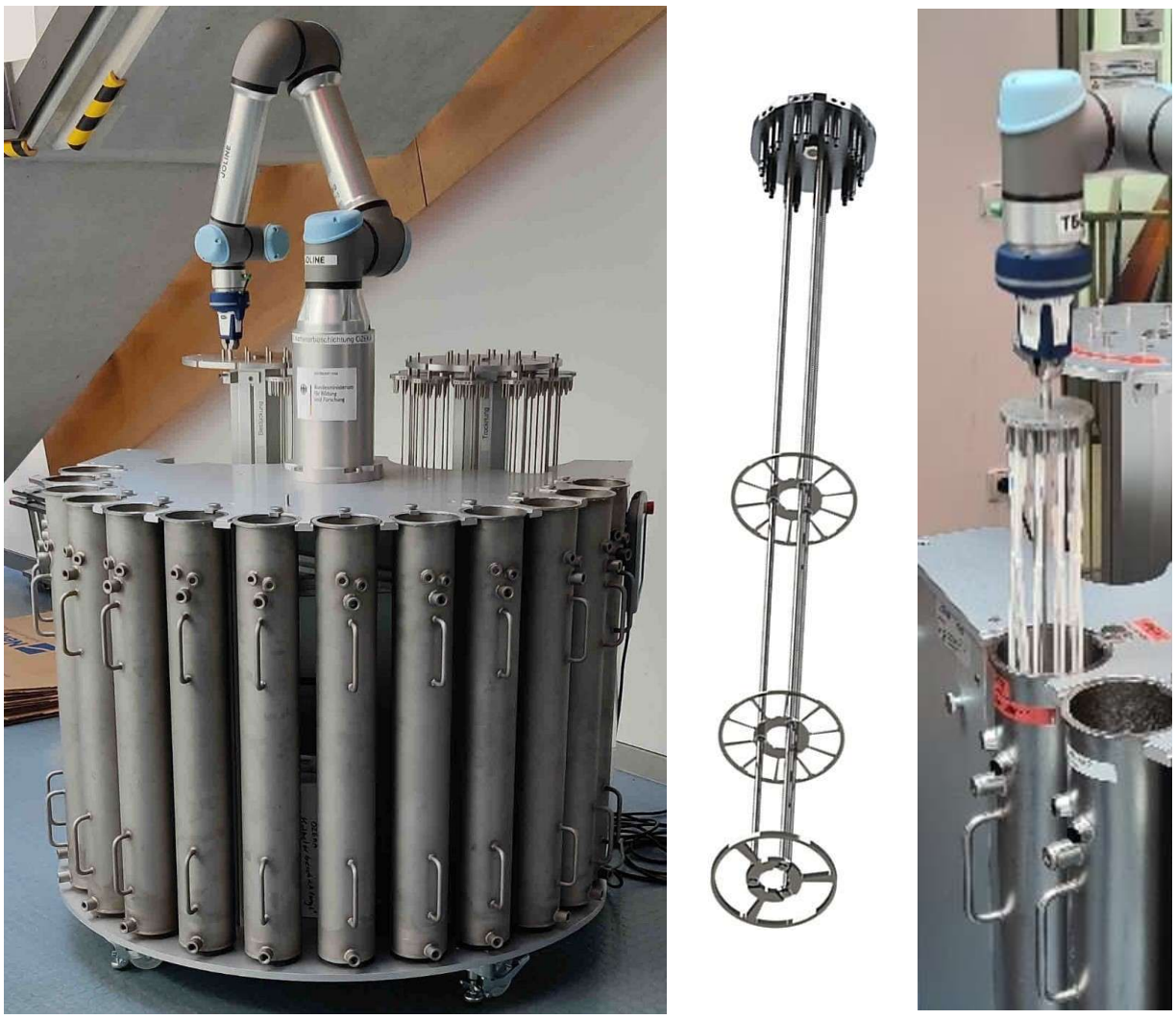

Abbildung 7: Labormusterartige Anlagenausführung (links), Katheteraufnahme (Mitte) und Katheter in der Aufnahme während des Beschichtens (rechts).

Weitere FuE-Arbeiten betreffen die Konzeption und Spezifikation von Methoden der Prozessführung/-regelung und Prozessüberwachung. Hierzu wurden vor allem die primär prozessbestimmenden Parameter wie Temperatur, pH-Wert, Wirkstoff- und Salzkonzentration betrachtet. Nach aktuellem Stand ist eine vergleichsweise gute Robustheit des Prozesses gegeben, sodass – zumindest für die vorliegende labormusterartige Anlagenausführung – auf z. B. eine aktive Temperaturführung verzichtet werden konnte. Weitere Faktoren wie pH-Wert und Lösungskonzentrationen werden zunächst über eine entsprechende Pufferung und geeignete Begrenzung der Verwendungsdauer der einzelnen Lösungen kontrolliert. Hier ist zu erwarten, dass – auch im Hinblick auf die Polymerbürstensynthese – ggf. spezifische Anlagenmerkmale im Rahmen der Technologieintegration und -überarbeitung in begrenztem Umfang noch ergänzt werden. Bereits konstruktiv vorgesehen sind Füllstandsensoren und eine pH-Wert-Kontrolle zur Überwachung der Prozessführung.

Der im Rahmen der FuE-Arbeiten zur Verfahrenskonkretisierung entwickelte Gesamtablauf als Zusammenführung der Prozessschritte und Anlagentechnik ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Ablaufdiagramm der Polyelektrolyt-Multilayer-Katheterbeschichtung

AP 3.1: Prozess- und Anlagentechnik Polymerbürsten

Bezüglich der Erforschung der Verfahrensgrundlagen für die Polymerbürstenfunktionalisierung des Polyelektrolyt-Multilayers hat es sich als erhebliche Herausforderung erwiesen, einen Ansatz zu bestimmen, für den bezüglich Anlagentechnik und Prozessführung eine gute anwendungstechnische Übertragbarkeit in Aussicht steht. Diesbezüglich hat Joline im Projektzeitraum eng mit dem NMI zusammengearbeitet, wobei seitens Joline produktionstechnische Fragestellungen betrachtet wurden, die FuE-Arbeiten allerdings schwerpunktmäßig noch auf die Erforschung eines zielführenden Ansatz als solches fokussieren und damit in erster Linie Aktivitäten des NMI betreffen (s. Verwendungsnachweis NMI).

AP 4.1: Gebrauchstechnische Charakterisierung von Beschichtungsausführungen

Für die gebrauchstechnische Charakterisierung wurde die Konzeption von Prüfmethoden vorangetrieben, einschließlich der konkreten Parametrierung von Prüf- und Anforderungsprofilen. Ziel ist es hier, durch abgestimmte Ergänzung der am NMI durchgeführten grundlagenorientierten Analysen ein insgesamt aussagekräftiges, fundiertes Feedback bezüglich der perspektivischen anwendungstechnische Eignung zu erreichen.

Eine Darstellung definierte Tests zu anwendungsbezogenen Eigenschaften und Leistungsmerkmalen der Zielprodukte ist in nachfolgender Tabelle dargestellt. Hierbei fallen insbesondere die Tests bezüglich Schaft und Extensionsschlauch in den Relevanzbereich der vorliegenden Zieltechnologie.

Tabelle 3: Darstellung relevanter Testmethoden zur Bestimmung von Anwendungsrelevanten Leistungsmerkmalen

Benötigte Baugruppen (Katheter / Extensionen / Trokar /Prefill / Mandrin als Baugruppe)	**TESTS**
Katheter	Gängigkeit Schleuse 16F
Katheter + Mandrin	Kraft entfernen Mandrin in Radius 20 mm
Extensionen	Dichtigkeit Miniklemme an den Extensionen; optische Verformung
Katheter	Zug Schaft & Extensionschlauch
Katheter	Zug Hub – Schaft
Katheter	Zug Cuff
Extensionen	Zug der komplett vormontierten Extensionen (Klebung einer Extension)

Für die Untersuchung der Ausführung, Integrität und Robustheit von Beschichtungsvarianten wurden in enger Abstimmung mit dem NMI und unter Nutzung der bei Joline entwickelten und labormusterartig aufgebauten Prozess- und Anlagentechnik entsprechende Proben anhand beschichteter Dialysekatheter generiert.

Bei der Untersuchung der Proben musste überraschend festgestellt werden, dass der <u>messtechnische Nachweis der aufgebrachten LbL-Beschichtung</u> nicht entsprechend den zu erwartenden Ergebnissen ausfiel. Für die Ursachenfindung wurde sowohl untersucht, ob Probleme beim Aufbringen der Beschichtungslösung auf die Dialysekatheter verantwortlich sein könnten, als auch, ob es u. U. Probleme mit der Anwendbarkeit des Messverfahrens auf die Geometrie der Katheter geben könnte.

Parallel dazu wurde ein weiterer Beschichtungslauf mit einer Beschichtungslösung gestartet, die im Labor kontrolliert wurde, sowohl vor als auch nach der Verwendung zur Funktionalisierung der Katheter. Für ergänzende Kontrollmöglichkeiten wurden bei dem Beschichtungslauf zusätzliche Probenplättchen (planarer Geometrie) mitbeschichtet. Diese Kontrollproben wurden unten und in der Mitte des Beschichtungsträgers aufgehängt (Abbildung 9). Auch in den weiteren Beschichtungsversuchen sollen derartige Kontrollplättchen zunächst als In-Prozess-Kontrolle immer mitbeschichtet werden.

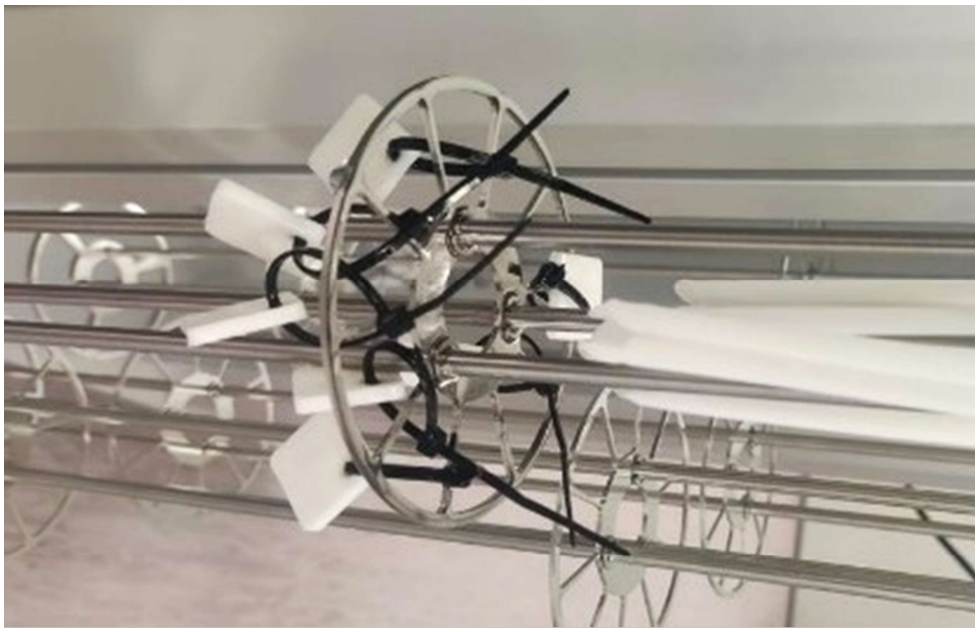

Abbildung 9: Beschichtungsträger für die zu beschichtenden Katheter – hier ergänzt um entsprechende Probenplättchen zur Ermöglichung einer In-Prozess-Kontrolle mit minimierten Fehlerpotenzialen bezüglich der Messtechnik

Als weitere Arbeiten nach der Validierung des messtechnischen Nachweises aufgebrachter LbLBeschichtungen und Klärung etwaiger Störeffekte beim Beschichtungsprozess ist die weitere Ausdifferenzierung geeigneter Prüf- und Messbedingungen entsprechend den gebrauchstechnischen Anforderungen an das spätere Produkt (für z. B. die Bewertung der

Beschichtungsrobustheit unter Anwendungsbedingungen) geplant, um die perspektivische Bewertung der anwendungstechnischen Eignung zu ermöglichen.

Im Rahmen der gebrauchstechnischen Charakterisierung von Beschichtungen auf Dialysekathetern traten zunächst Herausforderungen bei der Applikation der Beschichtungslösung auf. Es war erforderlich, eine Prüfung durch das NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut) durchzuführen, um die Kompatibilität des Messverfahrens mit der spezifischen Geometrie der Katheter zu verifizieren. Es wurden mehrere Beschichtungsversuche unternommen und die Ergebnisse eingehend durch das Labor bzw. NMI überprüft. Parallel dazu initiierten wir eine Analyse der Beschichtungslösung in unserem eigenen Labor, für die in Absprache mit dem NMI geeignete Gerätschaften beschafft wurden. Um eine kontinuierliche Qualitätskontrolle zu gewährleisten, wurden ebenso Probenplättchen parallel mitbeschichtet und untersucht (siehe Abbildung 9).

AP 5.1: Integration der Gesamttechnologie; Überarbeitung / Optimierung

Im Rahmen der Gesamtintegration traten bei dem Scale-Up des Beschichtungsprozesses vom Labormaßstab auf Großbehälter mit je 7 l Reaktionsvolumen [redacted] unerwartete technische Herausforderungen bezüglich der Sicherstellung einer hohen Prozessstabilität auf, die in enger Abstimmung mit dem NMI adressiert und letztlich bewältigt werden konnten. In Serien von Beschichtungsversuchen (Abbildung 10a) wurde durch Feinparametrierung der Prozessführung die *optimale Verweilzeit* in den jeweiligen Großbehältern ausdifferenziert (Abbildung 10b). Ebenfalls wurden Untersuchungen zur *Haltbarkeit der Beschichtungslösung* durchgeführt.

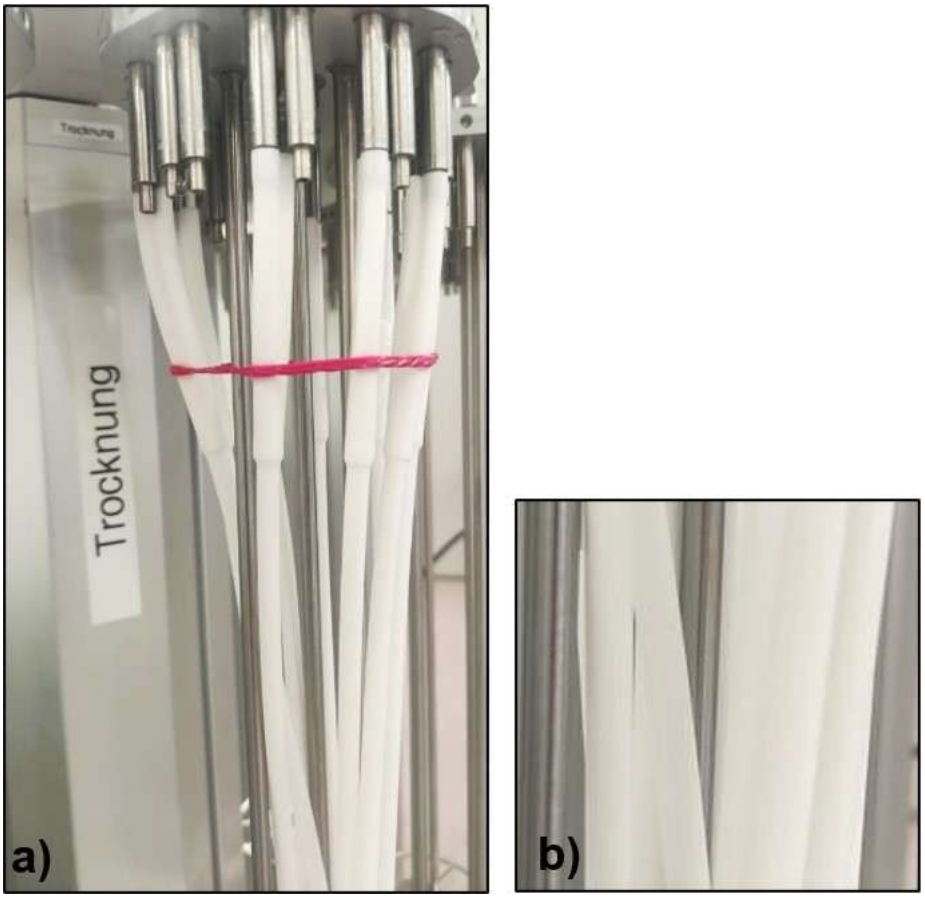

Abbildung 10: a) Beispielhafte Darstellung eines Teilschritts der integrierten Gesamttechnologie: Bestückung der Beschichtungsträger. b) Hochgradig hydrophile Oberfläche nach erfolgreicher Beschichtung: Ablaufen des Wassers als durchgängiger Film anstelle einer Tropfenbildung.

Weitere Arbeiten des vorliegenden Schwerpunkts zielten auf die Bestimmung und produktspezifische Parametrierung einer geeigneten Sterilisationsmethode . Hierbei konnte eine Behandlung mit Ethyloxid so ausdifferenziert werden, dass dadurch keine Veränderung/Beeinträchtigung der Beschichtung verursacht wird.

Die Skalierung der Laborbeschichtungsmengen auf die Größenordnungen der industriellen Beschichtungsanlage von Joline stellte zunächst eine Herausforderung dar. Die verwendeten Behälter für die Katheterbeschichtung haben ein Fassungsvermögen von jeweils 7 Litern, wovon drei für die Beschichtungslösungen und neun für deionisiertes Wasser vorgesehen sind. In enger Zusammenarbeit mit dem NMI wurden der Herstellungsprozess optimiert und die Beschichtungsparameter finalisiert (s. Tabellen 4 und 5, sowie Abbildung 11). Sämtliche Untersuchungen erfolgten an sterilisierten Produkten, wobei als Sterilisationsmethode Ethylenoxid verwendet wurde, ohne dass dadurch negative Einflüsse auf die Beschichtung festgestellt wurden. Ein Zwischenfall mit dem Ausfall der Taucheinheit konnte durch den zügigen Einbau eines Ersatzteils behoben werden. Die Beschichtung der Katheter für Tierexperimente wurde bereits im Juli 2023 durchgeführt. Anschließende Verzögerungen aufgrund einer Dachreparatur an der Tierversuchsanstalt führten leider dazu, dass die für Schweineversuche vorgesehenen Katheter verworfen werden mussten.

Tabelle 4: Beschichtungsreihenfolge und Prozessparameter

[redacted]

Tabelle 5: Detaillierter Ablauf der Beschichtungslayer OZeKA

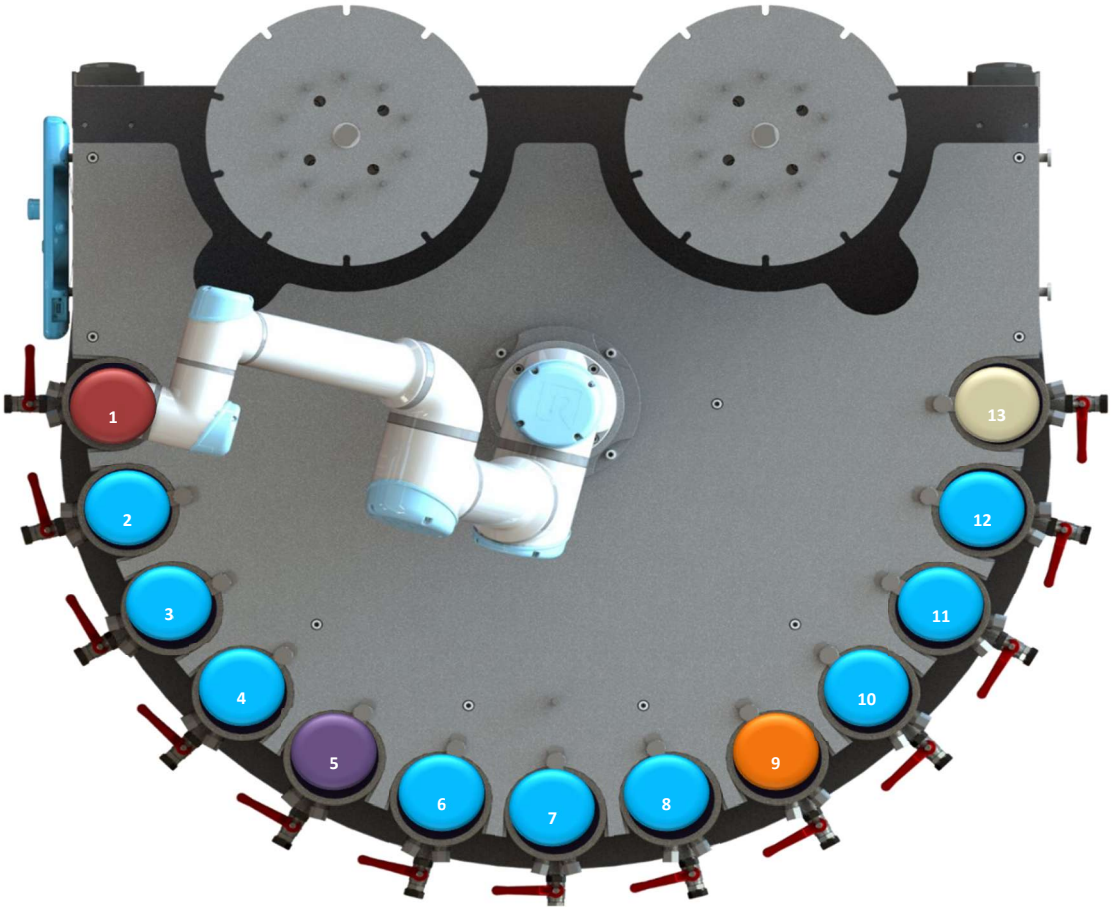

Abbildung 11: Schema Beschichtungsanlage

AP6.1 Begleitende Arbeiten: Katheter-Testung im Tiermodell

Für die Vorbereitung und Planung der Durchführung der Tierstudie zur Testung der Katheterbeschichtung im Tiermodell und Evaluation der perspektivischen Eignung zum Einsatz am Menschen wurden im Berichtzeitraum intensive Abstimmungen mit dem NMI, der Tierversuchseinrichtung und dem für die Auswertungen zuständigen Labor durchgeführt. Dabei wurden folgende Festlegungen ausgearbeitet:

- Die Katheter können in die Vena jugularis externa oder interna gelegt werden
- Fixierung der Katheter soll am Hals erfolgen
- Pro Tier wird nur ein Katheter implantiert
- Der Beobachtungszeitraum der Tiere soll nach Implantation 3-5 Wochen betragen.

Als Tier wurde das Landrassenschwein (Körpergewicht 12-30 kg) festgelegt. Es soll vorzugsweise mit 20 kg Tieren gearbeitet werden. Für die Orientierungsstudie sollen 12 Tiere plus 1 - 2 Ersatztiere verwendet werden. Pro Trial wird nur ein Material verwendet, beginnend mit Polyurethan.

Die Operation wird mittels einer Inhalationsnarkose in Rückenlage durchgeführt. Das Zielgefäß wird dann operativ freigelegt. (Distale Ligatur des Zielgefäßes und Fixierung des Katheters im Gefäß durch externe Ligaturen). Der Katheter wird auf den Nacken getunnelt.

Es sollen regelmäßig Blutentnahmen bei den Tieren erfolgen, um z. B. eine Entzündungsreaktion frühzeitig erkennen zu können. Weiterhin sollen adhärierende Proteine bestimmt und immunologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Nach der Explantation wurden die Gefäße und Katheter durch ein externes Labor untersucht.

i) Subkutane Implantationsversuche

Um die Verträglichkeit der Beschichtungslösung gemäß DIN ISO 10993 zu überprüfen, wurden subkutane Implantationsversuche an Ratten vorgenommen. Das dafür zuständige Labor BerlinAnalytix GmbH ist nach DIN ISO 17025 akkreditiert und spezialisiert auf derartige Untersuchungen. Insgesamt wurden 40 Proben (Versuchs- und Kontrollgruppe) in 20 Tieren implantiert, die nach der Euthanasie explantiert und gemäß den Richtlinien der DIN ISO 109931, 10993-2 und 10993-10 (sowie 10993-23) aufbereitet wurden.

Ziel der Studie war die biokompatible Bewertung eines neu entwickelten, beschichteten Polyurethan-Langzeitdialysekatheters im Vergleich zu einem unbeschichteten, klinisch etablierten Katheter. Beide Materialien wurden in einem validen subkutanen Implantationstest an Wistar-Ratten gemäß DIN EN ISO 10993-6:2017 über Beobachtungszeiträume von 10 und 30 Tagen geprüft. Die histopathologische Auswertung erfolgte anhand eines standardisierten Scoringsystems.

Jeweils neun beschichtete und unbeschichtete Katheterproben wurden subkutan in Ratten implantiert. Die Bewertung erfolgte histopathologisch anhand eines standardisierten Scoresystems. Ziel war die qualitative und semi-quantitative Beurteilung von Gewebereaktionen, insbesondere Inflammation, Fibrose, Nekrose und Gefäßneubildung.

[redacted] Die geringe Messunsicherheit des Scorings (2,78 %) unterstreicht die Aussagekraft der Befunde.

Unter den Bedingungen der Studie wurde das beschichtete Kathetermaterial als nicht reizend eingestuft. Es zeigten sich keine biologisch relevanten Unterschiede zum klinisch etablierten unbeschichteten Vergleichsmaterial. Damit erfüllt das beschichtete Kathetermaterial zentrale Anforderungen an die Biokompatibilität gemäß DIN EN ISO 10993-6:2017.

Eine ausführliche Darstellung des Studienprotokolls und der Ergebnisse war dem Zwischenbericht (12/2024) als pdf-Datei im Anhang beigefügt.

ii) Großtierversuche

Im Rahmen der präklinischen Validierung des Kathetersystems mussten die ursprünglich für das vierte Quartal 2023 geplanten Großtierversuche aufgrund organisatorischer Engpässe in der Tierversuchseinrichtung in das erste Quartal 2024 verschoben werden. Im Vorfeld fanden mehrere Koordinierungstreffen mit dem NMI, der Tierversuchsanstalt und dem mit den Auswertungen beauftragten Labor statt. Die ersten Implantationen konnten am 19. Februar 2024 erfolgreich umgesetzt werden. In der Vorbereitungsphase wurden mehrere Koordinierungsgespräche mit dem NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut), der durchführenden Versuchseinrichtung sowie dem für die histologischen Auswertungen beauftragten Labor durchgeführt, um eine standardisierte Durchführung und Auswertung sicherzustellen.

Als Versuchstiere wurden Hausschweine mit einem Körpergewicht von etwa 25 kg eingesetzt. Die Tiere wurden gemäß den tierethischen und veterinärmedizinischen Standards des Versuchszentrums prämediziert, unter Maskennarkose gesetzt und für den Eingriff in Rückenlage positioniert. Der chirurgische Zugang erfolgte über einen etwa 3 cm langen Hautschnitt an der

rechten Halsseite. Anschließend wurde die Vena jugularis externa freipräpariert und der Katheter über eine separate Inzision in das Gefäßsystem eingeführt.

Nach der Platzierung des Katheters erfolgte die Funktionsprüfung durch Aspiration von Blut. Anschließend wurden die Wunden schichtweise verschlossen und sterile Verbände angelegt. Jedes Tier erhielt genau einen Katheter, der am Hals fixiert wurde, mit einem Beobachtungszeitraum von 3-5 Wochen nach der Implantation.

Die Studie war als Orientierungsuntersuchung angelegt. Ziel der Orientierungsstudie war es, 12 Tiere plus ein oder zwei Ersatztier(e) zu verwenden und der Versuchsaufbau sah eine schrittweise Testung der unterschiedlichen Kathetermaterialien vor, beginnend mit beschichteten Polyurethankathetern, gefolgt von Silikonkathetern. Zur Erfassung systemischer Reaktionen wurden regelmäßige Blutentnahmen vorgenommen, um etwaige Entzündungsreaktionen (CRP, Cortisol) frühzeitig zu detektieren und immunologische Parameter (TNF-alpha, IL-6, IL-10) zu erfassen. Eine ausführliche Darstellung der Daten und PWerte ist dem Zwischenbericht 2024 als pdf-Datei beigefügt (s. Anhang Daten & PWerte). Nach Ablauf der Beobachtungszeit erfolgte die Explantation, gefolgt von einer externen Analyse der Gefäßabschnitte und Katheter hinsichtlich makroskopischer und mikroskopischer Veränderungen.

Ursprünglich war innerhalb der verlängerten Projektlaufzeit (bis 31.03.2025) noch die Durchführung einer zweiten Runde mit Tierversuchen geplant. Da sich die Auswertung der ersten Runde der Tierversuche (siehe Kapitel 1 und Anhänge) aber länger hingezogen hat als antizipiert, wurde aus ethischen Überlegungen beschlossen auf die zweite Runde zu verzichten. Erst nach der abgeschlossenen Auswertung der ersten Runde war bekannt, dass die Beschichtung keinen negativen Einfluss im Tier hat. Hätte sich das als gegenteilig erwiesen, hätten die Tiere bei schon begonnener Vorbereitung trotzdem getötet werden müssen.

3 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Für das Projekt wurden ursprünglich Kosten in Höhe von 704.300 € beantragt. Die tatsächlichen Gesamtkosten beliefen sich abschließend auf etwa 757.340 €. Davon entfielen ein Großteil (ca. 69 %) auf die Personalkosten, ca. 15 % auf FuE-Fremdleistungen, ca. 10 % auf die Materialkosten und ca. 6 % auf sonstige unmittelbaren Vorhabenskosten.

Der Schwerpunkt der bewilligten Mittel lag ursprünglich mit rund 60 % auf der Entwicklungsleistung in Form von Personalkosten. Nachträglich erhöhte sich dieser Anteil auf fast 70 % der tatsächlichen Projektkosten. Hauptursache hierfür war die Verlängerung der Projektlaufzeit von ursprünglich 36 auf insgesamt 64 Monate – bedingt vor allem durch die Auswirkungen der Corona-Pandemie. Im Jahr 2024 wurden innerhalb der einzelnen Kostenpositionen Umschichtungen vorgenommen, um die tatsächliche Kostenstruktur des Projekts präziser abzubilden.

4 Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Die durchgeführten Arbeiten im Projekt OZEKA weichen in wesentlichen Teilen vom ursprünglich geplanten zeitlichen Ablauf ab. Diese Abweichungen sind jedoch sowohl notwendig als auch im Hinblick auf die Komplexität des Vorhabens als angemessen zu bewerten. Das Projektziel – die Entwicklung und Validierung einer biofilmhemmenden, antibakteriellen und anti-thrombogenen Beschichtungstechnologie für zentralvenöse Katheter – stellt ein technisch hochanspruchsvolles,

multidisziplinäres Forschungsvorhaben dar, das auf die Integration materialwissenschaftlicher, verfahrenstechnischer und biomedizinischer Komponenten ausgerichtet ist.

Die pandemiebedingten Einschränkungen ab 2020 führten insbesondere zu Verzögerungen bei der Durchführung physischer Arbeiten in Labor- und Reinraumbereichen, bei der Systemintegration sowie im Bereich der präklinischen Validierung.

Diese externen Faktoren machten eine zeitlich gestreckte Durchführung zwingend erforderlich. Die mehrfach genehmigte kostenneutrale Projektverlängerung um insgesamt 28 Monate stellt somit eine sachlich und administrativ begründete Maßnahme dar, um die angestrebten technologischen Ergebnisse ohne Qualitätsverlust erreichen zu können.

Darüber hinaus traten im Verlauf der technologischen Entwicklung substanzielle Herausforderungen bei der Systemintegration auf, etwa im Hinblick auf die Handhabung und Beschichtung von Kathetern mittels robotergestützter Tauchprozesse sowie bei der Funktionalisierung mit Polymerbürsten. Die Bearbeitung dieser Aspekte erforderte zusätzliche Iterationen in der Prozess- und Anlagenentwicklung, die in der ursprünglichen Zeitplanung so nicht antizipiert werden konnten, jedoch für die Erreichung eines funktional robusten und skalierbaren Systems essenziell waren. Auch die Verzögerung der Tierversuchsreihen – bedingt durch logistische Einschränkungen der Versuchseinrichtungen – ist vor diesem Hintergrund nachvollziehbar und wurde in einem koordinierten Verfahren transparent adressiert.

Die Entscheidung, auf eine zweite Tierversuchsrunde zu verzichten, ist als ethisch und wissenschaftlich fundiert zu bewerten. Sie basiert auf den Ergebnissen der ersten präklinischen Untersuchungsreihe, die nach sorgfältiger Auswertung keinen Anlass zu sicherheitsbezogenen Bedenken gegeben hat. Die damit verbundene Minimierung der Tieranzahl entspricht den geltenden Prinzipien der 3R (Replacement, Reduction, Refinement) in der biomedizinischen Forschung.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Abweichungen vom ursprünglichen Projektplan im Rahmen des Projekts OZEKA nicht nur sachlich begründet, sondern aus Sicht der wissenschaftlichen und technologischen Zielverfolgung notwendig und gerechtfertigt waren. Die realisierten Fortschritte belegen, dass das Projektziel trotz erschwerter Rahmenbedingungen methodisch konsequent und mit hoher technischer Tiefe verfolgt wurde. Die Projektergebnisse bestätigen die Angemessenheit der getroffenen Maßnahmen im Sinne einer zielorientierten und qualitätsgesicherten Forschungs- und Entwicklungsarbeit.

5 Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die im Rahmen des Projekts OZEKA entwickelten technologischen Grundlagen zur biofilmhemmenden, antibakteriellen und antithrombogenen Beschichtung zentralvenöser Katheter zeigen weiterhin ein hohes Innovationspotenzial mit klar erkennbarem klinischem Nutzen. Die im Antrag formulierte Verwertungsperspektive ist nach wie vor tragfähig und wird durch strategische Unternehmensentwicklungen, insbesondere die im April 2020 erfolgte Übernahme der Vertriebsgesellschaft Achim Schulz-Lauterbach Vertrieb Medizinischer Produkte durch Joline, gezielt gestärkt. Diese Akquisition hat nicht nur den direkten Marktzugang im deutschsprachigen Raum konsolidiert, sondern auch den Zugang zu europäischen Märkten, insbesondere in den Segmenten Dialyse, Akutdialyse und Intensivmedizin, deutlich erweitert. Damit wurde eine tragfähige Vertriebsstruktur geschaffen, welche die Implementierung der Projektergebnisse in die klinische Anwendung substanziell erleichtert.

Trotz dieser positiven Ausgangslage ist festzuhalten, dass sich das regulatorische Umfeld seit Projektbeginn grundlegend verändert hat. Die Umstellung von der bisherigen Medizinprodukterichtlinie (MDD) auf die Medizinprodukteverordnung (MDR) führt zu erheblich erweiterten Anforderungen an technische Dokumentation, klinische Evidenz und laufende

Produktüberwachung. Diese Veränderungen betreffen insbesondere kleine und mittelständische Unternehmen wie Joline und erhöhen den Ressourceneinsatz für Produktzulassung und Markteinführung signifikant. In diesem Kontext sind vorbereitende Maßnahmen wie eine GAPAnalyse zur Ermittlung regulatorischer Lücken essenziell, wobei deren Umfang und Komplexität unter den aktuellen Rahmenbedingungen nur schwer abschätzbar sind.

Zugleich gestaltet sich die Einbindung klinischer Zentren in Zulassungsstudien zunehmend schwierig – ein Umstand, der durch pandemiebedingte Nachwirkungen, Personalengpässe und erhöhte administrative Anforderungen zusätzlich verstärkt wird.

Auch auf wirtschaftlicher Ebene bestehen relevante Herausforderungen: Die global instabile Kostenlage bei Rohmaterialien und Vorprodukten erschwert derzeit eine belastbare KostenNutzen-Kalkulation. In einem Umfeld, in dem klinische Einrichtungen kaum Spielraum für Preisanpassungen bieten, stellt dies ein erhebliches Hemmnis für die marktnahe Weiterentwicklung und Industrialisierung der Beschichtungstechnologie dar. Eine präzise wirtschaftliche Bewertung der Technologie im Hinblick auf ihre Skalierbarkeit und Preisakzeptanz in der Zielklientel ist deshalb gegenwärtig nur eingeschränkt möglich.

Nichtsdestotrotz bleibt festzuhalten, dass die durch das Projekt generierten FuE-Ergebnisse eine leistungsstarke technologische Plattform darstellen, deren Innovationshöhe deutlich über dem Stand der Technik liegt. Die entwickelte Anlagentechnologie, insbesondere das robotergestützte Beschichtungskonzept, bietet eine solide Grundlage für eine industrielle Umsetzung, die auch mittel- bis langfristig skalierbar erscheint. Die in präklinischen Studien nachgewiesene Biokompatibilität sowie die nachweisbaren funktionellen Vorteile der Beschichtung (z. B. hinsichtlich Thrombogenität und Biofilmprävention) stellen eindeutige Alleinstellungsmerkmale dar, die unter wirtschaftlich und regulatorisch erschwerten Bedingungen entscheidend für eine erfolgreiche Produktzulassung und Marktpositionierung sein können.

Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Verwertungsperspektive im Grundsatz erhalten bleibt – auch wenn sich die Zeitschiene zur Markteinführung infolge regulatorischer, wirtschaftlicher und klinischer Hürden verlängert. Um diesen Übergang erfolgreich zu gestalten, bedarf es einer gezielten Priorisierung innerhalb des Unternehmens sowie einer engen Abstimmung mit regulatorischen Beratungsstellen, klinischen Partnern und Vertriebskanälen. Die im Projekt erreichten technologischen Fortschritte bilden dafür eine belastbare Basis, auf der weitere Schritte zur Zulassung und Markteinführung fundiert aufbauen können.

6 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Möglicherweise projekt-relevante Forschungsergebnisse sind in den unter AP1.1 „“ aufgeführten Veröffentlichungen Malek und Raad (2020), Sun et al. (2020), Timsit et al. (2020) und Balikci et al. (2020) zusammengefasst. Eine Analyse dieser Arbeiten sowie die fortlaufende Beobachtung von Markt und Mitbewerbern sowie die Auswertung wissenschaftlicher Publikationen neu auf den Markt kommender Produkte und neuer Schutzrechtsanmeldungen haben keine unmittelbar für OZeKa relevanten Ergebnisse aufgezeigt.

7 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Bislang sind keine vorhabenbezogene Veröffentlichungen erfolgt.