

Bechmarking Mission
im Rahmen von INNOVUM – MST international

MST in Life Science Anwendungen Massachusetts, Kalifornien/USA

in Verbindung mit der Konferenz „BioMEMS 2002“
23.04.-01.05.2002

Ergebnisbericht

Dr. Kristina Hartwig
VDI/VDE-Technologiezentrum
Informationstechnik GmbH
Rheinstr.10 B
14513 Teltow

Dr. Thomas Baal
VDI/VDE-Technologiezentrum
Informationstechnik GmbH
Rheinstr.10 B
14513 Teltow
+ 49-3328/435-272
baal@vdivde-it.de

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 3 |
| 1.1 | Motivation des Besuchs | 3 |
| 1.2 | Teilnehmer | 4 |
| 1.3 | Vorbereitung und Organisation | 4 |
| 2 | VERANSTALTUNGSBERICHT: KONFERENZ BIOMEMS 2002 | 4 |
| 3 | BESUCHE EINZELNER UNTERNEHMEN | 9 |
| 3.1 | Corning Intellisense, Wilmington, MA | 9 |
| 3.2 | Nanostream, Pasadena, CA | 10 |
| 3.3 | Nanogen Inc., San Diego, CA | 11 |
| 3.4 | Fluidigm Corp., South San Francisco, CA | 11 |
| 3.5 | Zyomyx Inc., Hayward, CA | 12 |
| 4 | MIKROSYSTEMTECHNIK IM VERGLEICH ZWISCHEN DEUTSCHLAND UND DEN USA | 13 |
| 4.1 | Wissenschaft und Forschung | 14 |
| 4.2 | MST- Anwendung und Industrieaktivitäten | 19 |
| 4.3 | Förderung und Finanzierung | 21 |
| 4.4 | Kooperation und Netzwerke | 22 |
| 5 | GESAMTBEWERTUNG | 23 |

1 Einleitung

1.1 Motivation des Besuchs

Im Rahmen der begleitenden Maßnahmen zum Programm MST2000+ INNOVUM, die u.a. eine begrenzte Anzahl von Benchmarking Missions vorsehen, fand im Frühjahr 2002 eine Rundreise durch die USA statt (mit regionalem Schwerpunkt Kalifornien). Schwerpunktthema dabei war die Mikrosystemtechnik in Life Science Anwendungen.

Rund um die Konferenz **BioMEMS 2002** (BioMEMS = biological microelectromechanical systems), die vom 25.04.–26.04.2002 in Boston stattfand, wurde die Besuchstour zu nordamerikanischen Unternehmen organisiert, die auf dem Gebiet der BioMEMS tätig sind. Ziel war ein informelles Zusammenkommen mit Vertretern der BioMEMS-Szene, um die in Deutschland betriebene Mikrosystemtechnik in den internationalen Vergleich zu stellen und so einen erweiterten Blick auf das Portfolio der MST und die MST-Landschaft in anderen Industrieländern zu richten. Letztendlich soll dieses Technologiemonitoring dazu dienen, die nationalen Entwicklungen und Strukturen der Mikrosystemtechnik ziel- und erfolgsorientiert so zu gestalten, dass sie weiterhin im internationalen Wettbewerb bestehen kann.

Eine begrenzte Anzahl von Teilnehmern aus Deutschland erhielt die Möglichkeit, sich der Reise auf eigene Kosten anzuschließen. Dies bot eine Plattform für Kooperationsgespräche zwischen den Teilnehmern der deutschen Delegation und den amerikanischen Gastgebern. Angesprochen wurden Vertreter aus Industrie und Forschung, die sich hierzulande mit der MST im Bereich des Schwerpunktthemas beschäftigen. Als Vertreter des BMBF begleitete Herr Dr. Herbert Zeisel, zu dieser Zeit Leiter des Referats 514, Mikrosystemtechnik, die Delegation.

Die Vorbereitung, Organisation und Begleitung der Reise standen in der Verantwortlichkeit der VDI/VDE Technologiezentrum Informationstechnik GmbH. Die Reise wurde im Rahmen der begleitenden Maßnahmen INNOVUM des Förderkonzepts MST 2000+ durchgeführt.

1.2 Teilnehmer

Die Teilnehmer der deutschen Delegation sind im folgenden alphabetisch aufgelistet:

- Dr. Thomas Baal (VDI/VDE-IT GmbH, Teltow)
- Dr. Ivonne Bieber (IPHT, Jena)
- Dr. Thomas Grunwald (FhG-ISIT, Itzehoe)
- Dr. Steffen Hardt (IMM gGmbH, Mainz)
- Dr. Kristina Hartwig (VDI/VDE-IT GmbH, Teltow)
- Dr. Herbert Zeisel (BMBF, Bonn)
- Dr. Roland Zengerle (IMTEK, Freiburg)
- Prof. Dr. Ulrich Zimmermann (Uni Würzburg)

1.3 Vorbereitung und Organisation

Die Vorbereitungen zu der Reise begannen Anfang 2002. Es wurden insgesamt 21 US-amerikanische Unternehmen der BioMEMS-Branche als potenzielle Gastgeber sowie 22 deutsche Vertreter der industriellen und institutionellen MST-Szene angeschrieben und angesprochen. Der zeitliche Rahmen der Reise sollte in etwa eine Woche betragen, die Anzahl der Teilnehmer war auf insgesamt acht begrenzt. Durch die zeitliche Limitierung und die z.T. großen Entfernungen zwischen den jeweiligen amerikanischen Unternehmen einerseits sowie das Feedback und die terminlichen Vorstellungen der Gastgeber andererseits kristallisierte sich die endgültige Rundreise heraus, die in Boston an der Ostküste der USA begann, über Pasadena und San Diego führte und in San Francisco endete. Die besuchten Unternehmen waren Corning Intellisense, Nanostream, Nanogen Inc., Zyomyx Inc. und Fluidigm Corp., die im Zuge dieses Berichts kurz vorgestellt werden sollen.

2 Veranstaltungsbericht: Konferenz BioMEMS 2002

Hauptthemen der in Boston, MA stattfindenden Konferenz waren Biomedizinische Mikrosysteme, Biosensoren und Biomarker, die kontrollierte Wirkstofffreisetzung (Drug Delivery), die Herstellung und Analyse von Mikrochips sowie die Mikrofluidik. Zwischen drei und sechs Vorträge pro Session gaben einen Einblick in die institutionelle Forschung und die industriellen Entwicklungen vorwiegend US-amerikanischer Universitäten und Unternehmen in den entsprechenden Schwerpunkten. Die hauptsächlich amerikanische Ausrichtung der Konferenz wurde in der Anzahl der ausländischen Redner deutlich, die lediglich mit drei gegenüber 20 amerikanischen Vortragenden vertreten waren.

Die Veranstaltung eignete sich sehr gut als Aufhänger der Besuchstour. Der dargestellte Stand der Technik sowie der Forschungstätigkeiten machte dem vorinformierten Teilnehmer deutlich, dass die Mikrosystemtechnik in Deutschland in den biomedizinischen Anwendungen sehr gut dem internatio

nalen Wettbewerb standhalten kann. Eine der großen Herausforderungen der BioMEMS ist die Mikrofluidik, die die Verbindung zwischen den einzelnen Komponenten der zunehmend komplexer werdenden Mikrosysteme (Beispiel Lab-on-a-chip-Technologie) darstellt. Dies wurde u.a. auch durch eine eigene Session auf der Konferenz sowie durch die jeweiligen Vorträge der anderen Blöcke deutlich, die sich z.T. intensiv mit der Thematik der Mikrofluidik beschäftigten.¹ Alle Sessions wurden nacheinander abgehalten, so dass fast alle Vorträge besucht werden konnten. Im Einzelnen waren dies:

- Biomedical Microsystems
- Biosensing and Biomarker Technologies
- Drug Delivery

sowie

- Microchip Fabrication and Analysis

In der Session über **Biomedizinische Mikrosysteme** wurde das enorme Potenzial hervorgehoben, dass die Mikrosystemtechnik in vielen Bereichen der Umwelt- und biomedizinischen Diagnostik, aber auch in der Therapie, beispielsweise der Wirkstoffentwicklung oder der minimalinvasiven Therapie hat. Der aktuellen NEXUS Markt-Studie zufolge liegen die mit Biomedizinischen Applikationen erzielbaren Umsätze der MST im Jahr 2005 bei etwa 18 Mrd. US\$, was einer Steigerung zum Jahr 2000 um mehr als das Doppelte entspricht. Damit liegen die BioMEMS nach der IT-Peripherie an zweiter Stelle, weit vor dem Automotive-Bereich, dem Haushalt und den Anwendungen in der Telekommunikation². Die Vorteile, die die Miniaturisierung und die weitestgehende Automatisierung für den biomedizinischen Bereich trägt, werden derzeit noch durch hohe Entwicklungs- und Produktionskosten relativiert.

Die *Universität von Kalifornien* stellte einige ihrer Entwicklungen, wie beispielsweise mikrofluidische Übersetzer, Schalter, Durchflussmesser oder pH-Sensoren vor. Der Vortrag enthielt keine neuen Erkenntnisse und stellte lediglich den internationalen Stand der Technik dar.

Die *iMEDD Inc.* ist auf dem Gebiet der Wirkstofffreisetzung tätig und entwickelt Implantate, die subkutan eingepflanzt werden sollen. Dabei handelt es sich überwiegend um passive Elemente, die die Therapeutika durch eine nanostrukturierte semipermeable Membran oder aus porösen Mikropartikeln freisetzen und somit einen nahezu gleichmäßigen Wirkstoffspiegel im Blut gewährleisten. Oral verabreichte Drug Delivery-Systeme sollen über bioadhäsive Beschichtungen ihre Zielorte finden, um dann gezielt ihre Inhalte auszuschütten.

Einweg-Lab-on-a-chip-Systeme wurden von der *Universität von Cincinnati* vorgestellt, die vor allem der Point-of-Care Diagnostik dienen sollen. Nicht näher spezifizierte Materialien aus zyklischen Olefin-Copolymeren sollen für die ausreichende Biokompatibilität, hervorragende optische Eigenschaften wie

¹ Das Programm der Konferenz kann auch im Internet unter www.knowledgefoundation.com/events/9271705.htm eingesehen werden.

² <http://www.nexus-emsto.com/marketsurvey.asp>

Transparenz oder ein gutes Signal/Rausch-Verhältnis sowie mechanische und chemische Stabilität sorgen. Die einzelnen Module mit den jeweiligen Einheiten für die Lagerung, den Transport oder die Reaktion der Fluide werden zu einem Chip zusammengesteckt, der dann in verschiedenen Ebenen die jeweiligen Areale enthält. Als Herstellungsmethode dient die LIGA oder die UV-LIGA-Technik. Als Transportmethode der Flüssigkeiten durch die Mikrokanäle dient Luft. Die erforderliche Energie wird durch eine Luft verpuffende Zündkapsel aufgebracht. Über einer miniaturisierten elektrischen Heizplatte entsteht eine Luftblase, die die Flüssigkeit verdrängt und somit transportiert.

Dr. Shuvo Roy von der *Cleveland Clinic Foundation* stellte Entwicklungen für die minimalinvasive Therapie wie beispielsweise ein in den zur Platzierung von stets notwendigen Katheder eingelassenes Array aus Mikronadeln vor, das kontrolliert Wirkstoffe in das verengte Gewebe appliziert. Diese Entwicklung stellt jedoch keine Neuheit dar. Der CypherTM-Stent der amerikanischen Firma Cordis ist mit einem Abgabe-System für das Antibiotikum Sirolimus versehen, das die In-Stent-Restenose unterbinden kann. Das System wurde in einer breit angelegten Studie bereits getestet und hat sehr gute Ergebnisse erzielt.

Ebenfalls minimalinvasive Techniken wurden von der *Verimetra Inc.* vorgestellt, die Komponenten für die Chirurgie herstellt. Neben den seit langem etablierten Greifern, Zangen und Klemmen, die z.T. inzwischen mit weiteren Hilfsmitteln wie beispielsweise Kraft- und Temperatursensoren oder Dichtemessern ausgestattet sind, wurden automatisierte Roboter erläutert, die dem Chirurgen eine Unterstützung während der Operation bieten. Ziel in der Weiterentwicklung solcher Systeme ist die Verbesserung der taktilen Eigenschaften und der Übermittlung der Information an den Chirurgen.

Die Session über ***Biosensoren und Biomarkierungstechnologien*** enthielt drei Vorträge. Dr. Pishko vom Department of Chemical Engineering and the Materials Research Institute der *Pennsylvania State University* stellte Methoden dar, um Hydrogel beschichtete Oberflächen zu mikrostrukturieren, die als Haftgrundlage für tierische Zellen dienen. Diese haben die Eigenschaft, am Untergrund zu adhären, benötigen hierfür jedoch einen geeigneten Haftvermittler, da ansonsten keine umfangreichen Untersuchungen mit mehreren Waschstufen an ihnen durchgeführt werden können.

Die *SRU Biosystems* stellte eine Methode dar, die es erlaubt, Bindungen von Proteinen oder anderen Biomolekülen an einem Detektor zu messen und zu charakterisieren, ohne eine Markierung vornehmen zu müssen. Darüber hinaus sollen auch Zell-basierte Assays möglich sein. Diese Methode soll helfen, massiv parallele Messungen, wie sie beim High Throughput Screening benötigt werden, zu vereinfachen und dadurch zu beschleunigen.

Die Firma *SurroMed Inc.* hat das Prinzip von Luminex aufgegriffen, mit verschiedenen Biomolekülen beladene Nanopartikel zu markieren, sodass eine eindeutige Erkennung der Partikel auch in komplexen Suspensionen ermöglicht wird. Die Entwicklung ist im Umfeld der so genannten Biochips einzuordnen, obwohl keine Chipentwicklung im Vordergrund steht. Vergleichbar ist jedoch das Bestreben, Zielmoleküle, deren Bindung an Biomoleküle erfasst und charakterisiert werden soll, eindeutig detektieren und zuordnen zu können. Die Entwicklung der SurroMed umgeht die Notwendigkeit einer Im

mobilisierung der für die Bindungsstudien notwendigen Zielmoleküle in Mikroarrays. Die Nanopartikel, die aus fünf verschiedenen Metallen hergestellt werden, tragen durch die Aneinanderreihung der verschiedenen Metalle ein eindeutig zuzuordnendes Muster, vergleichbar den Barcodes.

In der Session über **Drug Delivery Systeme** stellte das Department of Biomedical Engineering der *Boston University* Methoden dar, um biokompatible Materialien mit Nanoporen in genau definierter Größenverteilung zu versehen. Die Materialien, in der Regel Membranen, können zukünftig dazu dienen, in den Körper implantierte Zellen, wie beispielsweise Inselzellen, in einer Kapsel zu beinhalten und somit die Diffusion von Insulin in den Blutkreislauf zu gewährleisten, ohne mit einer Immun- und Abstoßungsreaktion des Körpers auf die Fremdzellen rechnen zu müssen.

Die *University of Virginia* stellte mikromechanische Systeme für die intervaskuläre Wirkstoff- und Genfreisetzung, darunter ebenfalls einen Wirkstoff freisetzenden Stent vor.

Die Firma *MicroChips* entwickelt implantierbare Mikrosysteme zur dosierten Freigabe von Therapeutika. Die dosierte Freigabe soll durch eine Art Biosensor gesteuert werden. Der Deckel der Wirkstoff enthaltenden Reservoirs stellt eine Anode dar. Scheiden sich bestimmte Moleküle an einer ebenfalls im System integrierten Kathode ab, so führt dies zur Oxidation und zur Auflösung des Anodenmaterials und damit des Deckels, das Reservoir entleert sich.

In der Session **Microchip Fabrication and Analysis** gab die Firma *Micronics* Aufschluss über einige ihrer Produkte. Mehrschichtige 3D- Mikrofluidik-Karten enthalten in den verschiedenen Ebenen verschiedene Areale, die für ein komplexes Labor benötigt werden. Dazu zählen Reservoirs für die Reaktanden, Probensammel-Systeme, Mischareale und Areale zur Lyse, Reaktionskanäle, Abfallbehälter und Areale zur Analyse und zur quantitativen Erfassung von beispielsweise Blutzellen.

Aclara BioSciences präsentierte die derzeitigen Entwicklungen des Unternehmens im Bereich der lab-on-a-chip Technologien. Dabei wurde nicht nur die Betonung auf die Herstellung der Einweg-Plastikchips gelegt, sondern auch auf die biochemischen Grundlagen der applizierten Assays, die multiplex-Bestimmungen auf einer Chipkarte mit massiv parallelen Reaktionsräumen zulassen. Anwendungen sind genetische Analysen und Applikationen im Bereich der Proteomics sowie zur Probenvorbereitung in Form einer PCR-Reaktion mit zehn Zyklen in 96-facher paralleler Anordnung.

Dr. Telleman von der *Dänischen Technischen Universität* erläuterte zunächst die Grundlagen sowie die Methoden der in der Arbeitsgruppe durchgeführten Arbeiten in der MST, die Laserablation, Heißprägen, Spritzguss, Photolithographie, Fräsen und Bonden umfasst. Als derzeitige Entwicklungen wurde ein Glucose Sensor und ein Zell-Zähler vorgestellt.

Von der *BioTrove Inc.* wurde der LivingChipTM vorgestellt, der eine passive Nanotiterplatte darstellt, die in 10.000 parallelen Kanälen jeweils 50 nl Flüssigkeit aufnehmen kann. Die Kanäle sollen als Kultivierungsgefäße für Zellen aus Zellsuspensionen dienen. Mit dem Chip soll die Anzucht von Einzelzellkolonien ermöglicht werden, die anschließend auf ihre biochemischen Eigenschaften gescreent werden können sollen. Der Vorteil dieser Methode liegt dem Unternehmen zufolge in der Möglichkeit

der massiv parallelen Beladungsmöglichkeiten mehrerer Chips gleichzeitig, die als Stapel geschichtet, mit Mikronadeln befüllt werden. Die entsprechenden Suspensionsreservoirs befinden sich in Multiwellplates unter dem Stapel. Mikronadeln durchstoßen von oben die Kanäle und ziehen die Suspension beim Herausziehen der Nadel mit sich nach oben. Der Transport geschieht über Kapillarkräfte.

Dr. Arai von der *Nagoya Universität, Japan* stellte Methoden zur Manipulation von Mikropartikeln im elektrischen Feld dar, die im wesentlichen die Ergebnisse des BMBF- geförderten Verbundprojektes ELMA-Zell widerspiegeln. Dieser Beitrag zeigte deutlich, dass die MST in Deutschland sehr gut im internationalen Vergleich bestehen kann und darüber hinaus Standards setzt, die noch Jahre nach Abschluss der jeweiligen Projekte (das Projekt Elma-Zell wurde im Dezember 1999 erfolgreich abgeschlossen) Aufmerksamkeit in der internationalen Fachöffentlichkeit erhält.

3 Besuche einzelner Unternehmen

Die Besuche bei den amerikanischen Unternehmen dauerten im Durchschnitt drei Stunden. Der Ablauf gestaltete sich in der Regel so, dass sich nach einer im Umfang und der Tiefe stark variierenden Vorstellung der Gastgeber die Teilnehmer der deutschen Delegation präsentierten. Die Schwerpunkte der jeweiligen Darstellungen wurden im Vorfeld auf den entsprechenden Gastgeber und dessen Anwendungsfelder abgestimmt. Anschließend fand ein Rundgang durch die jeweiligen Unternehmen statt, während derer es z.T. zu kurzen bilateralen Gesprächen zwischen den Vertretern der deutschen Delegation und den Gastgebern kam.

3.1 Corning Intellisense, Wilmington, MA

| | |
|------------------------------|--|
| Adresse | 36 Jonspin Rd. Wilmington, MA 01887 USA Tel: (978) 988-8000 Fax: (978) 988-8001 intellisense_info@corning.com www.intellisense.com |
| Datum des Besuchs | 24.04.2002 |
| Arbeits- und Aufgabenbereich | Das 1991 gegründete Unternehmen, das im Jahre 2000 von der Corning Inc. übernommen wurde, ist in den Bereichen Telekommunikation sowie Life Sciences tätig und will zukünftig verstärkt in die Mikroinstrumentierung vordringen, wobei der Schwerpunkt auf Mikropumpen und -ventilen sowie Lab-on-a-chip Technologien liegen soll. Die Präsentation im Rahmen des Besuches beschäftigte sich neben der Historie des Unternehmens hauptsächlich mit dem hauseigenen Simulationstool IntelliSuite™ für Ätzprozesse in Silizium. Das Unternehmen, das spezielle Entwicklungen in Kleinserien durchführt, bietet seinen Kunden nach eigenen Aussagen als Dienstleistung den Technologietransfer vom Design zur Entwicklung sowie von der Entwicklung zur Produktion an. Das Unternehmen, das überwiegend im R&D-Bereich tätig ist, ist in seinem Aufbau und seiner Struktur vergleichbar mit deutschen MST-Instituten wie Fraunhofer-Instituten, dem FZK oder dem IMM. |
| Ansprechpartner | Andrew K. Swiecki , VP Marketing & Sales, MEMS Technologies, swiecki@corning.com Carlos Mastrangelo , Ph.D., VP Engineering, MEMS Technologies, masteranch@corning.com Nora Finch , Software Partnerships Manager, MEMS Technologies, finchna@corning.com |

3.2 Nanostream, Pasadena, CA

| | |
|------------------------------|--|
| Adresse | Nanostream, Inc. 580 Sierra Madre Villa Pasadena, CA 91107 626-351-8200 phone 626-351-8201 fax info@nanostream.com www.nanostream.com |
| Datum des Besuchs | 29.04.2002 |
| Arbeits- und Aufgabenbereich | Das Anfang 1999 gegründete Unternehmen entwickelt Mikrofluidik-Chips vorwiegend für Wirkstoffentwicklungsprozesse der Pharmabranche. Die mehrschichtigen, dreidimensionalen und transparenten Polymerchips beherbergen Reservoirs, Transportkanäle, Reaktionsräume, Mischräume, Ventile, Filter etc. Die Reaktionen können, wie üblich bei der Lab-on-a-chip Technologie, parallel und mit minimalen Chemikalienmengen auf einem Chip durchgeführt werden. Die Strukturen werden mit Hilfe des Rapid Prototyping erstellt. Die Strukturierung der verschiedensten Materialien ist möglich, was den Umgang mit schwer handhabbaren Lösungsmitteln wie beispielsweise DMSO ermöglicht. Das Snap-n-Flow™ System, mit dem verschiedene Chips über standardisierte Schnittstellen miteinander zu einem bis zu 30 Schichten dicken integrierten Gesamtsystem zusammengefügt werden können, bietet einen modularen Ansatz. Einer der großen Vorteile der Schnelltestsysteme in Einwegausführung ist nach Aussage des Unternehmens darin zu sehen, dass die Formate der Chips sich an gängige, bei den Anwendern bereits etablierte Laborautomationsgeräte anpassen und dadurch die bei den Kunden vorhandene Infrastruktur genutzt werden kann, um die Chips zu beladen, bzw. die Reaktionsprodukte zu messen und zu analysieren. Darüber hinaus können die Chips durch die Herstellungsmethode schnell und sehr preisgünstig angeboten werden. |
| Ansprechpartner | Hugh McManus , VP Sales, hugh@nanostream.com Surekha Vajjhala , Sales & Marketing Manager, surekha@nanostream.com Christopher Phillips , Manager Sales & Marketing, chris.phillips@nanostream.com Gene Dantsker , Ph.D. , VP Technology, gene@nanostream.com |

3.3 Nanogen Inc., San Diego, CA

| | |
|------------------------------|---|
| Adresse | 10398 Pacific Center Court San Diego, California 92121 Tel.: 858 410- 4600 www.nanogen.com |
| Datum des Besuchs | 30.04.2002 |
| Arbeits- und Aufgabenbereich | <p>Das 1993 gegründete Unternehmen entwickelt und produziert mikroelektronische Biochips mit integrierten mikrofluidischen Komponenten. Die arrayartig in Polymer eingelassenen Elektroden können einzeln angesteuert werden. Die Systeme sind vorwiegend als DNA-Chips ausgelegt, die die Ladungseigenschaften einzelsträngiger DNA-Fragmente nutzen, um zunächst eine automatisierte Beladung der Chips (in Form arrayartig angeordneter Spots) mit Fängermolekülen zu erlauben. Nach erfolgter Bindung (Hybridisierung) von Probenmolekülen kann durch die Umkehrung der Ladung eine Stringenz erzielt werden, mit der unspezifisch gebundene Moleküle abgestoßen werden. Dies führt zu einer besseren Ergebnisqualität. Die Chips werden in speziell entwickelten Analysesystemen ausgelesen.</p> <p>Die derzeitigen Anwendungen liegen nach Angaben des Unternehmens in der SNP- (Single-Nucleotide-Polymorphism) und STR-Analyse (short tandem repeat). In diesem Jahr soll ein Nachweissystem für Cystische Fibrose auf den Markt gebracht werden.</p> |
| Ansprechpartner | <p>Ira Marks, VP Business Development, imarks@nanogen.com Ruth Vahle, Project Manager, rvahle@nanogen.com Michael J. Heller, CTO, mheller@nanogen.com</p> |

3.4 Fluidigm Corp., South San Francisco, CA

| | |
|------------------------------|---|
| Adresse | 7100 Shoreline Court South San Francisco, CA 94080 Tel.: 650 266- 6000 Fax: 650 871- 7152 www.fluidigm.com |
| Datum des Besuchs | 01.05.2002 |
| Arbeits- und Aufgabenbereich | <p>Das 1999 gegründete Unternehmen stellt Mikrofluidikchips mit Hilfe einer speziell entwickelten Methode, der Multilayer-Soft-Lithographie oder MSL™ in Elastomeren her. Die Chips bestehen aus zwei Schichten, von denen die untere mit Fluidkanälen und die darüber liegende mit sogenannten Kontrollkanälen</p> |

ausgestattet ist, die senkrecht zu den Fluidkanälen verlaufen. Die Kontrollkanäle können reguliert mit Pressluft beaufschlagt werden, wodurch sie eine Ausdehnung erfahren und die darunter liegenden, kreuzenden Fluidkanäle abdrücken. Durch die geschickte Anordnung von Fluid- und Kontrollkanälen können auf diese Weise komplexe Transportvorgänge durchgeführt und Substanzen reguliert zur Reaktion geführt werden. Die derzeitigen Entwicklungen sollen in der Röntgen-Kristallographie, in den Proteomics sowie in zellbasierten Assays (Zellfilter, Zellhandling) Anwendungen finden.

Ansprechpartner

Rodney Turner, VP Business Development,
rodney.turner@fluidigm.com
Michael Lee, Director of Microfluidic Design Automation,
mike.lee@fluidigm.com

3.5 Zyomyx Inc., Hayward, CA

Adresse

26101 Research Road
Hayward CA 94545
Tel.: 510 266 7500
Fax: 510 784 2569
info@zyomyx.com
www.zyomyx.com

Datum des Besuchs

01.05.2002

Arbeits- und Aufgabenbereich

Das Unternehmen wurde 1998 gegründet und ist im Bereich der Proteomics tätig. Das Produktportfolio erstreckt sich von Proteinchips, der zentralen Entwicklung des Unternehmens, über Scanner und die entsprechende Auswerte-Software bis zu Reaktanden und Protokollen für die Versuchsdurchführung. Die Proteinchips sind aus Silizium gefertigt. Die einzelnen Reaktionsorte (Spots) der Arrays liegen auf arrayartig angeordneten mikrostrukturierten Säulen, auf deren Oberfläche die verschiedenen Fängermoleküle (Antikörper) befestigt sind. Zur Immobilisierung werden die Säulen in Suspensionen getaucht, die die Fängermoleküle enthalten. Dabei kann jede Säule in ein separates Reaktionsgefäß mit unterschiedlichen Fängermolekülen eingeführt werden. Die Reaktion erfolgt so lange, bis eine optimale Bindung an die Oberfläche erfolgt ist. Das Ergebnis sind dicht beladene, klar voneinander abgegrenzte Spots. Nach Inkubation mit einem Antigen enthaltenden Analysat, kann eine positive Reaktion mit hoher Sensitivität erfasst und als positives Signal ausgewertet werden. Anwendungen der Entwicklungen liegen im Bereich der Strukturaufklärung, der Messung von Protein-Protein-Interaktionen sowie der Charakterisierung von Enzymfunktionen. Ein zentrales Applikationsfeld, auf dem Zyomyx sich etablieren will, ist die Cytokinforschung. Bei den Cytokinen handelt es sich um körpereigene Substanzen, die von Zellen des Immunsystems während der Immunantwort freigesetzt werden. Sie sind wichtig für Reparaturmechanismen von Gewebeschäden

und stimulieren spezifisch das Wachstum von Zellen. Cytokine sind als Entzündungsvermittler bekannt, einige werden als Therapeutika z.B. bei bestimmten Krebsformen eingesetzt, stellen jedoch auch Ziele für Wirkstoffe dar und gelten als Biomarker unterschiedlichster Krankheiten, darunter bestimmte Autoimmunkrankheiten.

Ansprechpartner

Peter Wagner, Senior VP, CTO,

peter.wagner@zyomyx.com

Frank G. Zaugg, Senior Research Scientist,

fzaugg@zyomyx.com

Pierre Indermuhle, Research Scientist,

Pindermuhle@zyomyx.com

Ming X. Tan, Principal Scientist,

mtan@zyomyx.com

Jonathon E. Forman, Manager, Process Development,

jforman@zyomyx.com

4 Mikrosystemtechnik im Vergleich zwischen Deutschland und den USA

Dieses Kapitel soll sich mit übergreifenden Ergebnissen der Rundreise beschäftigen. Aufgrund der geringen Anzahl der besuchten Unternehmen können diese nicht statistisch repräsentativ sein. Bei den einzelnen Besuchen und in den daran direkt anschließenden Diskussionen mit den Teilnehmern der deutschen Delegation, in denen die jeweiligen Eindrücke reflektiert wurden, kristallisierten sich jedoch verschiedene qualitative Aspekte heraus: die in Deutschland derzeit praktizierte MST unterscheidet sich von der amerikanischen wobei es darüber hinaus auch Entwicklungs- und Zielrichtungen gibt, die in beiden Ländern gleichermaßen als wichtig erachtet werden.

Geographische Verteilung der BioMEMS-Unternehmen

Ein Großteil der BioMEMS-Unternehmen hat sich in den ohnehin schon etablierten Technik-Regionen um Boston und in Kalifornien angesiedelt. Das zeigt die folgende USA-Karte, auf der exemplarisch einige Unternehmen eingezeichnet sind, bei denen es sich z.T. bereits um namhafte Vertreter der BioMEMS-Branche handelt. Bei den abgebildeten Unternehmen handelt es sich gleichzeitig um diejenigen, die im Vorfeld der Reise als potenzielle Gastgeber angesprochen wurden.



Abb.1: Geographische Verteilung von BioMEMS-Unternehmen

4.1 Wissenschaft und Forschung

Schwerpunktthemen

Die Forschungs- und Entwicklungsthemen im Bereich der BioMEMS sind in beiden Ländern sehr ähnlich. Die Beiträge der Konferenz, der Schwerpunkt der Tätigkeiten der besuchten wie auch der im Vorfeld der Reise angesprochenen Unternehmen, wie auch die Einschätzung der momentanen Trends im Life Science Bereich lassen erkennen, dass die Hauptanwendungen für BioMEMS in den USA und in Deutschland im Bereich der Gesundheit liegen, innerhalb dessen jedoch noch differenziert werden muss. Diese Unterteilung soll mit der folgenden Abbildung verdeutlicht werden. Diese enthält neben den Schwerpunktthemen der Reise auch die Medizintechnik.

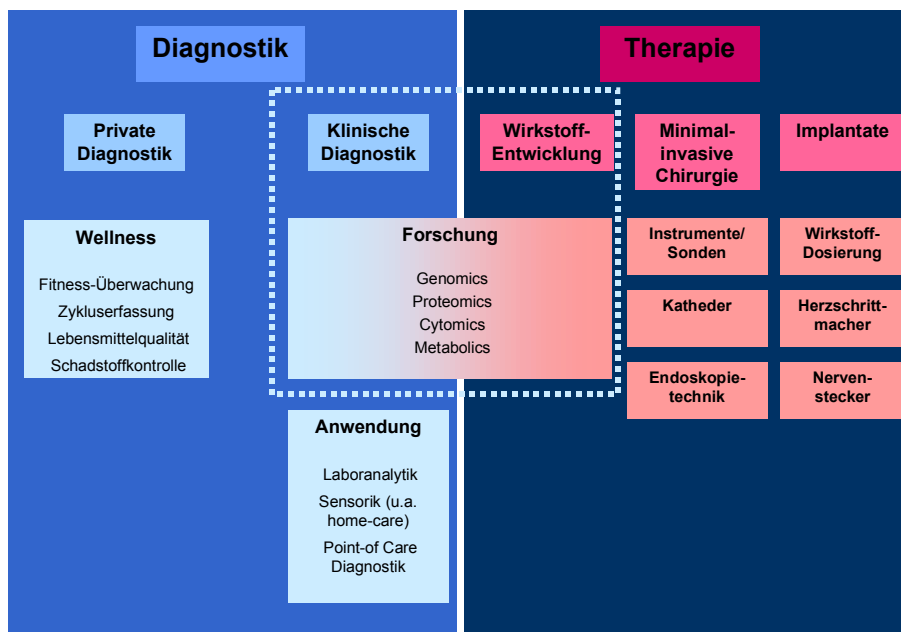


Abb.2: Übersicht über Einsatzgebiete von BioMEMS, die z.T. bereits in der Anwendung sind, ansonsten aber weiterhin Schwerpunktthemen für Wissenschaft und Forschung darstellen

Der Gesundheitsbereich kann in zwei Hauptbereiche gegliedert werden, die **Diagnostik** und die **Therapie**. Innerhalb dieser Bereiche müssen weitere Unterteilungen vorgenommen werden. Die Diagnostik beinhaltet zwei Sparten, zum einen die private Diagnostik, zum anderen die klinische Diagnostik, die sich grundlegend voneinander unterscheiden. Gleichwohl stellen beide einen potentiellen Massenmarkt dar, wenn auch mit anderen Anforderungen an die Produkte.

Private Diagnostik

Gerade die westliche Welt ist von einer zunehmenden Individualität geprägt. Das Vertrauen in die Technik ist besonders dort relativ groß, wo dem Benutzer das Gefühl vermittelt wird, dass er die Technik beherrscht und selbst steuern kann. Gleichzeitig ist ein ausgesprochener Trend zu erkennen, der sich um das persönliche Wohlergehen des Einzelnen dreht. Dieser Trend wird auch mit dem Begriff „Wellness“ bezeichnet. BioMEMS, beispielsweise in Form von handlichen, transportablen Komplettsystemen könnten Unterstützung bieten, beispielsweise bei der Überwachung von Körperdaten, die keiner ärztlichen Interpretation bedürfen (z.B. Herzfrequenz, Fettgehalt, Temperatur, Flüssigkeits- und Mineralstoffbedarf etc., bei der weiblichen Zykluserfassung, oder aber auch bei der Qualitätskontrolle von Lebensmitteln und anderen Verbrauchsgütern, z.B. Schadstoffnachweis, Frischegarantie, etc.). Die in diesem Bereich eingesetzten Systeme müssen möglichst selbsterklärend, kompakt, wartungsarm, robust und preiswert sein. Sicher

wäre es von Vorteil, wenn es für die jeweiligen Bereiche Komplettsysteme gäbe, die auf verschiedene Fragestellungen adaptiert werden könnten, denn der Bedarf an einer Vielzahl unterschiedlicher Geräte ist sicherlich begrenzt.

Klinische Diagnostik

Innerhalb der klinischen Diagnostik gibt es zwei Richtungen. Einerseits werden Systeme benötigt, die nah am Menschen eingesetzt werden. Die sogenannte Point-of-Care Diagnostik soll es Mediziner ermöglichen, direkt beim Patienten schnell, preiswert und möglichst genau Krankheitsdaten zu erfassen, die eine sofortige und gezielte Therapie ermöglichen. Bei den gemessenen Parametern kann es sich auch um solche handeln, die einen ärztlichen Sachverstand voraussetzen. Trotzdem müssen auch diese Systeme wartungsarm, zuverlässig, möglichst mit wenigen Handgriffen bedienbar und die Ergebnisse leicht interpretierbar sein.

Von Systemen für den home-care-Bereich verspricht man sich eine Kosteneinsparung im Gesundheitsbereich bei gleichzeitiger individueller, flächendeckender Patientenbetreuung.

Es wird erwartet, dass sich die Laboranalytik zukünftig drastisch weiterentwickeln wird, indem mehr krankheitsrelevante Parameter entdeckt werden, die zunehmend kostengünstig, aber auch zunehmend individuell erfasst werden sollen.

Andererseits gilt es nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms nun die dazugehörigen Proteinstrukturen (Proteomics) und deren komplexe Funktion im Stoffwechsel (Metabolics) zu erfassen. Dafür ist es wichtig, diese möglichst in ihrer natürlichen Umgebung und nicht isoliert zu untersuchen. Gleichzeitig ist eine hohe Parallelität der Messungen erforderlich, um die Kosten so niedrig wie möglich zu halten (geringerer Aufwand durch zunehmende Automatisierung, geringerer Einsatz an z.T. hochpreisigen Reaktanden etc.) und um eine statistisch auswertbare Masse zu erfassen. Daher werden zunehmend Systeme interessant, die gesamte Zellen „handeln“ und die erforderlichen Untersuchungen durchführen können.

Dieser Bereich ist in engem Zusammenhang mit der *Wirkstoffentwicklung* zu sehen. Sind die relevanten Strukturen und möglicherweise pathogenen Stoffwechselzusammenhänge aufgeklärt, ist es notwendig, möglichst nebenwirkungsfreie Medikamente zu entwickeln, die spezifisch an die Zielstrukturen binden. Auch hier ist wiederum eine hohe Parallelität und eine Automatisierung notwendig. Die Wirkstoffe sollen auf Gen-, aber auch auf Proteinebene wirken. Daher müssen auch hier Systeme geschaffen werden, die die Zielstrukturen möglichst in ihrer natürlichen Konformität und, wenn

möglich, komplexen Umgebung erfassen. Das bedeutet einen hohen Anspruch an die Komplexität der Systeme. Die Sensitivität, Zuverlässigkeit, Automatisierbarkeit und die Möglichkeit der hochparallelen Messung ist von ausgesprochener Wichtigkeit. Mit steigender Komplexität werden auch höhere Ansprüche an die Schnittstellen sowie an die Datenerfassung und –auswertung gestellt.

BioMEMS in der *minimalinvasiven Chirurgie* und in intelligenten *Implantaten*, wie beispielsweise Medikamentenpumpen sind bereits etablierter als in den anderen vorgestellten Bereichen. Trotzdem gibt es auch hier noch zahlreiche Hürden zu nehmen, was sich in intensiver Forschungstätigkeit zeigt.

Eine besondere Rolle bei den BioMEMS spielt die Schnittstelle zwischen den biologischen und den technischen Komponenten. Angefangen bei den Implantaten, bei denen die erforderliche Biokompatibilität sehr eindeutig nachvollziehbar ist, ist selbstverständlich auch bei allen anderen Systemen, bei denen biologische Moleküle mit der Technik in Kontakt kommen, die Oberflächenbeschaffenheit der technischen Komponenten von enormer Wichtigkeit. Daher ist gerade im Bereich der Schnittstelle zwischen Mikroebene und molekularer, also Nanoebene noch sehr viel Forschungsarbeit zu leisten. Beispielhaft sei angeführt, dass komplexe Fluide, wie z.B. Blut die Tendenz haben, Mikrokanäle zuzusetzen. An wartungsarme Mikrosysteme, die möglichst ohne viel Peripherie die Probenaufbereitung, Analyse, Detektion und Ergebnisauswertung vornehmen, wird der Anspruch gestellt, dass sie langlebig sind und keinerlei Rückstände behalten, die eine neue Messung beeinflussen. Daher müssen die Oberflächen der Kanäle so beschaffen sein, dass keine unspezifische Bindung von Proben erfolgt. Gleichzeitig müssen biologische Moleküle, die für die biochemischen Prozesse in den Systemen notwendig sind, optimal an die Oberflächen binden.

Durch die Kombination von Nanotechnologie und Mikrosystemtechnik werden zukünftig die entscheidenden Grundlagen geschaffen werden können, um Moleküle zu analysieren, zu manipulieren, zu synthetisieren oder eine molekulare Aktorik aufzubauen. Daher ist durch die Kombination der beiden Technologien und die Einbettung neuartiger nanobasierter Effekte mit neuen Impulsen und ganz neuen Anwendungsmöglichkeiten innerhalb der BioMEMS zu rechnen.

Dienstleistende MST-Institute, die mit deutschen Instituten vergleichbar wären, sind offensichtlich in den USA nicht verbreitet.

Bei den Teilnehmern der deutschen Delegation handelte es sich ausschließlich um Vertreter deutscher Institute mit mikrosystemtechnischem Schwerpunkt. Dieses stiftete bei den meisten potenziellen Gastgebern bereits im Vorfeld der Reise zunächst Verwirrung, da eine solche „non-profit“-Institutsstruktur allem Anschein nach in den USA nicht existiert. Zahlreiche Start-Up-Unternehmen der BioMEMS-Branche sind in ihrer Struktur und in ihrer Ausrichtung auf Dienstleistungen im FuE-Bereich mit deutschen Instituten vergleichbar. Mittel- bis langfristig streben diese Unternehmen jedoch an,

profitabel zu werden. Aufgrund der thematischen Nähe der in der Delegation vertretenen Institute zu den gastgebenden Unternehmen war im Vorfeld der Reise die Skepsis auf amerikanischer Seite bezüglich des gegenseitigen Nutzens eines informellen Treffens groß. Viele der bereits im Vorfeld getätigten Absagen hatten konkret zum Inhalt, dass eine Delegation potenzieller Anwender, beispielsweise aus der Pharmabranche, sehr willkommen sei, dass jedoch kein Interesse bestünde, Wettbewerber einzuladen. Bemerkenswert ist, dass alle besuchten Unternehmen einen Bezug entweder zu Deutschland haben, weil entweder die Hauptgesprächspartner in der Vergangenheit selbst lange Zeit in Deutschland gewesen waren, aus Deutschland oder dem deutschsprachigen Raum kommen, deutsche Mitarbeiter beschäftigen oder gemeinsam mit einem europäischen Unternehmen ein deutsches Jointventure halten.

Strukturelle Rahmenbedingungen sind eine Barriere für die Grundlagenforschung in Deutschland

Die Institute, die ursprünglich in Deutschland gegründet wurden, um Grundlagenforschung zu betreiben, nutzen ihre Grundfinanzierung nach Einschätzung der institutionellen Teilnehmer der Reise nicht in dem vorgesehenen Maße für die Grundlagenforschung. Ein zu hoher Anteil dieser Finanzierung wird nach der Einschätzung der Teilnehmer für den Betrieb der bestehenden Strukturen verbraucht (Kosten für overhead). Die Gelder zur Projektfinanzierung stammen häufig zu einem Großteil von industriellen Auftraggebern. Daher handelt es sich bei den Projekten, die einen erheblichen Teil der personellen Kapazitäten binden, in der Regel um konkrete Anwendungsentwicklungen.

Der diesbezügliche Unterschied zu den USA wurde besonders in einem Gespräch mit den Gastgebern deutlich, in dem diese versuchten, die Funktion der deutschen Institute zu verstehen und darauf hinwiesen, dass Universitäten (universitätsnahe Institute), die sich der Forschung widmen, davon mehr verstünden, die Umsetzung sollten sie den Unternehmen überlassen.

Universitäten mit Aktivitäten im Bereich BioMEMS, die auch auf der o.g. Konferenz vertreten waren, sind z.B.:

| | |
|--------------------------------------|---|
| Boston University | Department of Biomedical Engineering |
| CFD Research Corporation | Biomedical Technology Branch |
| Cleveland Clinic Foundation | BioMEMS Laboratory |
| Georgia Institute of Technology | School of Electrical & Computer Engineering |
| Lawrence Livermore National Lab | Center for MicroTechnology |
| Pennsylvania State University | Department of Chemical Engineering |
| University of California at Berkeley | Department of Bioengineering |
| University of California at Irvine | Center for Biomedical Engineering |

4.2 MST- Anwendung und Industrieaktivitäten

Entsprechend den bereits vorgestellten Themen aus Wissenschaft und Forschung bildet die Medizin mit den Bereichen Diagnostik und Therapie auch den Rahmen für die industriellen Anwendungen der MST. Der Schwerpunkt der besuchten Unternehmen lag diesbezüglich klar im Bereich Pharmaforschung und -entwicklung, wobei die Forschung auch hier in Richtung der Zielstrukturen (Strukturaufklärung, Stoffwechselzusammenhänge, Charakterisierung, individuelle Zuordnung etc.), wie auch in der der Wirkstoffe geht. Für die Lab-on-a-chip-Systeme, die sich derzeit in ihrem Entwicklungsstand überwiegend noch am Anfang dessen befinden, was sie zukünftig darstellen sollen, nämlich möglichst vollautomatisch komplexe Arbeitsabläufe der Laborpraxis durchführen zu können, ist weltweit noch viel Forschungs- und Entwicklungsarbeit notwendig. Besonders die Probenaufbereitung, die Mikrofluidik und die Systemintegration stellen daher zukünftige Schwerpunkte der Industrieaktivitäten dar.

Erkennbar, gerade im Bereich der BioMEMS, ist jedoch sowohl in den USA als auch in Deutschland, dass es den derzeit in diesem Feld aktiven Unternehmen offensichtlich weniger auf die Technik, sondern eher auf die biochemischen Prozesse (content) ankommt, die mit Hilfe der Technologie erfasst werden sollen. Dementsprechend sehen die Unternehmen der BioMEMS Branche sich häufig auch nicht als MST-, sondern vielmehr als Biotech-Unternehmen. Dies ist in beiden Ländern vergleichbar.

Die Technologieentwicklung sowie die Fertigungsmöglichkeiten und -techniken in Deutschland können sich mit den amerikanischen auf allen Ebenen messen

Die Beiträge der BioMEMS Konferenz sowie die Einschätzung der Teilnehmer nach den Unternehmensbesuchen zeigten deutlich, dass sich Deutschland, sowohl was das potenzielle Know-how für die Technologieentwicklung, als auch den Stand der Technik im Bereich der Fertigung angeht, sehr gut mit den USA messen lässt. Die Ausbildung in Deutschland in den erforderlichen fachlichen Bereichen ist nach wie vor sehr gut. Verstärkt wurde der Eindruck durch z.T. reges Interesse der amerikanischen Gastgeber an den vorgestellten, in Deutschland entwickelten Bausteinen und Systemen.

Zusammenarbeit zwischen Industrie und Wissenschaft gestaltet sich eng

Die Listen der Sponsoren und Kooperationspartner am Schluss der wissenschaftlichen Beiträge auf der BioMEMS-Konferenz und die Gespräche machten deutlich, dass in den USA eine enge Zusammenarbeit zwischen der Industrie und den Universitäten besteht. Auf diese Weise hat die Industrie die Möglichkeit, die Eigentumsrechte (IP), die in den Vereinigten Staaten eine außerordentlich große

Rolle spielen, gleich zu Beginn einer potenziellen Entwicklung zu sichern, während den Universitäten eine Finanzierung der Patente ermöglicht wird. Gleichzeitig können die Industrieunternehmen ihren potenziellen Nachwuchs kennen lernen und fördern.

In Deutschland ist ebenfalls eine zunehmende industrielle Drittmittelfinanzierung von Forschungsprojekten erkennbar. Allem Anschein nach besteht hier jedoch ein höherer Widerstand der Professoren gegenüber dieser Art der Zusammenarbeit als in den USA, da die sehr wichtige Grundlagenforschung als Ideenschmiede immer mehr an Bedeutung verliert und industrienaher Forschung betrieben wird. Gerade dies scheint jedoch in den USA anders zu sein, wo die Industrie neben anwendungs- und projektbezogener Forschung auch die Grundlagenforschung fördert. Die später noch angesprochene finanzielle Situation der US-Unternehmen vermag dieses jedoch eventuell auch besser zu ermöglichen. Dazu kommt, dass in den USA keine vergleichbare breite staatliche Finanzierung der Universitäten besteht wie in Deutschland und diese neben den Studiengebühren, die z.T. sehr hoch sind, auf weitere Finanzierungen aus der Industrie angewiesen sind.

Die Umsetzung von Produktideen in Produkte erfolgt in den USA im betrachteten Schwerpunktthema allem Anschein nach schneller als in Deutschland

Der Vorstoß der Mikrosystemtechnik in die Lebenswissenschaften stößt weltweit auf viel Hoffnung. Denn in vielen Bereichen der medizinischen Diagnostik und Therapie bzw. der Wirkstoffentwicklung und der klinischen Forschung eröffnen sich neue Anwendungen. Schnellere Ergebnisse mit oftmals besserer Ergebnisqualität werden erwartet. Bedingt durch die hohen Erwartungen hat sich in den ersten Jahren eine Art Pionierstimmung breit gemacht. Jeder versucht, seine Ideen umzusetzen und seine Marktnische zu finden. Einerseits existieren in der Geburtsstunde einer neuen Technologie noch nicht sehr viele Komponenten auf die man zurückgreifen und aufbauen kann, zum anderen sind diese für neue Applikationen z.T. nicht geeignet oder entsprechen noch nicht den erforderlichen Qualitätsansprüchen.

So werden oftmals komplette Systeme innerhalb eines Unternehmens von der Hardware bis zu den Verbrauchsmaterialien sowie dem biochemischen bzw. medizinischen Content vollständig neu entwickelt und es wird eine z.T. ausgesprochen große Fertigungstiefe vorgehalten. Da die Systementwicklung sehr kostenintensiv und die Erwartung an sie recht hoch ist sowie zumindest in den vergangenen Jahren die Zahlungsbereitschaft der Anwender (oftmals Pharmaunternehmen) sehr groß war, spiegelt sich das in sehr hohen Preisen für die kompletten Endgeräte wieder.

Das wiederum lässt erwarten, dass in absehbarer Zeit eine Marktsättigung mit Hardware erreicht wird. Wer also u.a. auch Hardware-Komponenten am Markt platzieren möchte, muss sehr schnell sein, denn zum einen wird die Bereitschaft der Anwender, in neue hochpreisige Geräte zu investieren, mit zunehmendem Gerätepark geringer, zum anderen sinkt auch die Investitionsbereitschaft der Anwender in die neuen Technologien, wenn diese noch nicht das halten, was sie versprechen ("verbrannter Markt").

Dies ist bereits jetzt zu beobachten. Obwohl die Marktprognosen für BioMEMS von verschiedenen Marktforschungsinstituten für die kommenden Jahre sehr positiv sind, scheint sich der Markt zögerlicher zu entwickeln, als erhofft. Für die Hersteller der BioMEMS heißt es jedoch, dass ein zeitnaher Markteintritt absolut notwendig ist, um Kunden frühzeitig an ein System zu binden. Dieser offensive Markteintritt scheint amerikanischen BioMEMS-Unternehmen z.T. besser zu gelingen, als den deutschen. Zum einen, weil die jungen US-Unternehmen oftmals mit sehr viel mehr privatem Kapital ausgestattet sind als die deutschen und daher breit angelegte Marketingmaßnahmen vornehmen können. Zum anderen, weil die gesamte amerikanische Forschungs- und Entwicklungsstruktur Profit orientierter, pragmatischer und vielmehr auf die Umsetzung in vermarktungsfähige Produkte ausgerichtet zu sein scheint als die deutsche. Darüber hinaus besteht eine relative Ignoranz der amerikanischen Unternehmen bezüglich außeramerikanischer Aktivitäten. Das erschwert die Möglichkeit für deutsche Unternehmen mit ihren Produkten an den sehr stark amerikanisch geprägten Markt zu treten und dort Fuß zu fassen.

Auf die angesprochene Finanzierung der US-Unternehmen soll im Folgenden eingegangen werden.

4.3 Förderung und Finanzierung

Öffentliche Förderung

Die öffentliche Förderung der BioMEMS-Branche gestaltet sich anders als in Deutschland. Während in Deutschland FuE im Bereich der MST v.a. durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden, existieren in den USA mehrere Förderinstitutionen. So werden zum einen öffentliche Gelder in Amerika maßgeblich von der Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) bereitgestellt. Im Jahr 2000 hat die DARPA zwei neue Lab-on-a-chip-Programme („Bio-Fluidic Chips“ und „Microflumes“) aufgelegt, die zum Ziel haben, mehrere fluidische Komponenten auf einem Chip zu integrieren.

Einige der besuchten Unternehmen äußerten sich über die Finanzierung aus dem Verteidigungsressort kritisch. Forschungsaufträge würden oftmals parallel an verschiedene Unternehmen oder Universitäten vergeben, anschließend entstehe jedoch kein Produkt daraus. Die Ergebnisse könnten von den Unternehmen nicht oder in nur sehr geringem Maße für andere Produkte genutzt werden, so dass lediglich das Know-how und die Expertise, die im Zuge des Projektes erworben worden seien, in die weitere Arbeit einfließen könne.

Es ist davon auszugehen, dass das National Institute of Standards and Technology (NIST), das das „Advanced Technology Program“ (ATP) für die Förderung bereithält, zweitgrößter Geldgeber für Lab-on-a-Chip Entwicklungen ist.

Weitere Förderungen können vom National Institute of Health (NIH) bzw. von der National Science Foundation erhalten werden, aber auch die NASA stellt begrenzt Fördergelder für bestimmte Forschungsthemen bereit. Über die Art der Zuwendung und äußere Bedingungen wie Rahmenprogramme oder ähnliches konnte leider keine Aussage bekommen werden.

Private Finanzierung

Die private Finanzierung der aufstrebenden BioMEMS-Branche durch VC-Gelder in den USA ist vergleichbar mit den Start-Up's der Biotech-Sparte in Deutschland. Im Unterschied zu Deutschland, wo nach den großen Börseneinbrüchen eine relative Zurückhaltung der Investoren zu verzeichnen ist, scheint die amerikanische Finanzwelt zwischen potenziellen Tops und Flops jedoch stärker zu differenzieren. Die BioMEMS und Biotech-Branche stellt allem Anschein nach weiterhin einen Hoffnungsträger dar, da weiterhin mit viel Kapital auf sie gesetzt wird. Vier der fünf besuchten Unternehmen sind fast ausschließlich durch private Investoren finanziert. Über die Höhe der Beteiligungen wurde keine Aussage gemacht. Eines der besuchten Unternehmen, dessen Infrastruktur sich bereits sehr kostenintensiv darstellte, da es ausschließlich mit den neuesten und modernsten hochpreisigen Geräten ausgestattet ist, nannte jedoch seine monatliche burn-rate von etwa 400.000 US\$, die deutlich machte, dass die Investitionssummen in den USA weitaus höher liegen als in Deutschland.

Die durch privates Kapital z.T. sehr dicken Finanzpolster gestatten den amerikanischen Unternehmen ausgesprochene Vorteile. Einerseits ermöglichen sie den Einsatz von sehr viel mehr spezialisiertem Personal zur Umsetzung der Entwicklungsziele, das auch von bedeutenden und etablierten Wettbewerbern abgeworben werden kann. Dies lässt weniger „Reibungsverluste“ erwarten, als wenn das Know-how durch horizontale Kooperationen erworben werden muss, da durch dieselbe Firmenphilosophie alle am gleichen Strang ziehen. Andererseits ist es den Unternehmen möglich, eine breit angelegte Patentierung z.T. in Form von Basispatenten vorzunehmen und, was viel wichtiger ist, durch die ständige Überprüfung und die Möglichkeit, fremde Patente anzufechten und eigene Patente zu verteidigen, das wertvolle IP nachhaltig zu sichern.

4.4 Kooperation und Netzwerke

Durch die bereits beschriebene Struktur, dass die in Deutschland etablierte anwendungsorientierte Institutsstruktur in den USA nicht verbreitet ist und an den Universitäten Grundlagenforschung betrieben wird, gibt es kaum Kooperationen zwischen MST-anbietenden Unternehmen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen der gleichen Branche und keine gemeinsam vorangetriebene Produktentwicklung. Stattdessen weisen die amerikanischen Unternehmen jeweils eine sehr große Fertigungstiefe auf. Kooperationen sind häufig vertikal über vor- oder nachgelagerte Stufen der Wertkette vorzufinden, d.h. der Technologieanbieter kooperiert mit einem Anwender (z.B. einem Pharma- oder einem Diagnostikhersteller), der den biochemischen content für die Systeme liefert. Diese Struktur ist zwar in Deutschland auch zu erkennen, nach Einschätzung der Teilnehmer der Reise in den USA jedoch ausgeprägter.

Wichtige Netzwerke speziell aus dem Bereich BioMEMS auf internationaler Ebene sind (nicht nur USA):

- Lab-on-a-chip-Network www.Lab-on-a-chip.com
- Laboratory on a Chip Network (LOCN) <http://www.chemsoc.org/networks/locn/index.htm>
- European Centre of Competence for Biomedical Microdevices <http://www.medics-network.com>
- BioChip Technologies www.biochipnet.de
- National Nanofabrication Users Network (NNUN) www.nnun.org

5 Gesamtbewertung

Im Frühjahr 2002 wurde eine Benchmarking-Reise in die USA durchgeführt, in dessen Rahmen einige Vertreter deutscher MST-Institute, des BMBF sowie des Projektträgers für das Förderprogramm „MST2000+“ (VDI/VDE-IT) zunächst die BioMEMS Konferenz der Knowledge Foundation und im Anschluss daran fünf amerikanische Unternehmen der BioMEMS-Szene besuchten. Die Reise hatte zum Ziel, mehr über die amerikanische MST-Landschaft zu erfahren, einen Vergleich zur deutschen Struktur herzustellen sowie die Grundlage für mögliche Kooperationen zwischen den deutschen teilnehmenden Instituten und den gastgebenden Unternehmen zu schaffen.

Folgende Erfahrungen wurden gesammelt:

- Die Forschungs- und Entwicklungsthemen im Bereich der BioMEMS sind in beiden Ländern sehr ähnlich und beschäftigen sich hauptsächlich mit Anwendungen für den Gesundheitsbereich. Dieser lässt sich in die Kategorien Diagnostik (private Diagnostik, vorrangig im Zusammenhang mit der Wellness-Welle zu sehen, und klinische Diagnostik) sowie Therapie unterteilen.
- Eine besondere Rolle bei den BioMEMS spielt sowohl in den USA als auch in Deutschland die Schnittstelle zwischen den biologischen und den technischen Komponenten (Mikro-/Nano-Ebene). Durch die Kombination der beiden Technologien und die Einbettung neuartiger nanobasierter Effekte ist mit neuen Impulsen und ganz neuen Anwendungsmöglichkeiten innerhalb der BioMEMS zu rechnen.
- Noch sind bei weitem nicht alle synergistischen Potenziale der beiden Technologien ausgeschöpft. Daher wurde von den Teilnehmern der Reise angeregt, zum einen wieder mehr Forschungsprojekte diesbezüglich zu forcieren, zum anderen auch die Forschungsanteile in den anwendungsorientierten Verbänden nicht zwangsläufig drastisch zu reduzieren.

- Der Besuch der BioMEMS Konferenz sowie die Unternehmensbesuche machten deutlich, dass die Forschung und Entwicklung in Deutschland beispielsweise im Schnittstellenbereich zwischen Mikrosystemtechnik und Nanotechnologie („Mikro-Nano-Interface“), aber auch im Bereich der Anwendungspotenziale der MST in den Life Sciences derzeit im internationalen Vergleich zu kurz kommt. Wie beschrieben sind beispielhaft im Zusammenspiel zwischen Mikro- und Nanoebene, gerade für biomedizinische Applikationen der Mikrosystemtechnik, noch entscheidende Impulse zu erwarten. *Daher sind nun verstärkt die Aktivitäten darauf zu lenken, diese Synergien in Forschungs- und Entwicklungsprojekten herauszuarbeiten und in neue Produkte sowie neue Anwendungen münden zu lassen.*
- Dienstleistende MST-Institute vergleichbar mit deutschen Instituten (z.B. FhG) sind offensichtlich in den USA nicht verbreitet. Dagegen sind die Universitäten in den USA viel unternehmerischer geprägt als in Deutschland und auf die Finanzierung durch die Industrie angewiesen. Dadurch besteht eine enge Zusammenarbeit zwischen der Industrie und der Wissenschaft. Auf diese Weise hat die Industrie die Möglichkeit, das IP, das in den Vereinigten Staaten eine außerordentlich große Rolle spielt, gleich zu Beginn einer potenziellen Entwicklung zu sichern, während den Universitäten eine Finanzierung der Patente ermöglicht wird. Trotz massiver Vorbehalte deutscher Hochschulprofessoren gegen den Einfluss industrieller Projektförderung auf die Qualität und die Durchführbarkeit von Grundlagenforschung, steht diese hinter den USA zurück.
- Die Technologieentwicklung sowie die Fertigungsmöglichkeiten und -techniken in Deutschland können sich jedoch mit den amerikanischen auf allen Ebenen messen.
- Die öffentliche Projektförderung in den USA erfolgt zum Großteil aus Mitteln des Verteidigungshaushaltes. Die DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) ist anscheinend der größte Sponsor der BioMEMS-Technologie. Auch das National Institute of Standards and Technology (NIST) fördert darüber hinaus mit öffentlichen Geldern die BioMEMS, speziell die Lab-on-a-Chip-Technologie.
- Für die Finanzierung von Start-Up-Unternehmen stehen weitaus mehr private Gelder und Investoren bereit als in Deutschland.
- Die Umsetzung von Produktideen in Produkte erfolgt im betrachteten Bereich in den USA allem Anschein nach schneller als in Deutschland

Neben diesen Charakteristika im Bereich MST existieren noch generelle Charakteristika des US-Innovationssystems. Die Merkmale, die u.a. zu der genannten schnelleren Entwicklung und Etablierung von Technologien in den USA beitragen, wurden bereits im Zuge des Halbleiter-Booms diskutiert und mit Deutschland verglichen. Obwohl sich in dieser Branche inzwischen bereits Ernüchterung eingestellt hat, sind bestimmte Kennzeichen als Besonderheit hervorzuheben, die die wirtschaftliche Struktur und das Innovationssystem in den USA prägen. Diesbezüglich ist die Entwicklung der dot.com-Branche vergleichbar mit der der BioMEMS-Branche.

- Die amerikanische Gesetzgebung erleichtert und fördert allem Anschein nach Technologien, Innovationen und das Gründen neuer Firmen mehr als in Deutschland.
- In den USA ist eine Konzentration auf Spitzentechnologien und zukunftsweisende Wirtschaftszweige zu beobachten, die zwar mit sehr hohem Risiko behaftet sind, in die jedoch mit sehr viel privatem Kapital investiert wird.
- Die Universitäten als Ideenschmieden neuer Technologien und Anwendungen stehen in ständigem Kontakt mit der Industrie.
- Es existiert ein talentierter und mobiler Arbeitskräftepool. Die vielen Möglichkeiten, die Risikobereitschaft und die Entwicklungschancen für junge Unternehmen ziehen viele motivierte Firmengründer auch aus dem Ausland an, die in die USA einwandern.
- Spezielle Wirtschaftszweige und „Versorgungsnetzwerke“, die sich ausschließlich auf unterstützende Dienstleistungen für neu gegründete High-Tech-Firmen konzentrieren, bilden sich recht schnell. Hierzu zählen beispielsweise Dienstleistungen zur Finanzierung, Rechtsberatung, Buchhaltung, zum Personalmanagement und Marketing. Diese sind oftmals auch örtlich sehr dicht an die Start-Up-Unternehmen angelehnt.
- Es besteht nach wie vor eine außergewöhnlich hohe Bereitschaft, auch privater Investoren, in neue Technologien zu investieren. Dadurch stehen große Mengen von Wagniskapital zur Verfügung.
- Die Lebenseinstellung vieler Amerikaner zeichnet sich durch einen ausgesprochenen Unternehmergeist und eine hohe Risikobereitschaft aus.

Damit liegen Unterschiede zwischen den USA und Deutschland vor. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Deutschland damit im betrachteten Bereich eine schlechtere Position innehat. Vielmehr ist insgesamt festzustellen, dass Deutschland eine gute Ausgangsbasis besitzt, um die MST für weitere Anwendungen, auch und vor allem im BioMEMS-Bereich zu nutzen und hat die Chance, im internationalen Wettbewerb mit hochwertigen Ideen und Produkten mithalten zu können.

Wirtschaftlich sehr interessant sind Bereiche wie medizinische Diagnostik und pharmazeutische Wirkstoffentwicklung. Hier ist zu erwarten, dass sich aus den heute noch vorherrschenden „Insellösungen“ systemische Technologieplattformen entwickeln, die eine breite Masse von Anwendungen ermöglichen und damit eine dynamische wirtschaftliche Entwicklung entfachen. In den USA ist eher anzunehmen, dass sich durch das Venture Capital einzelne, aber sehr „schlagkräftige“ Anbieter von Gesamtsystemen recht schnell durchsetzen können.

Gerade in Deutschland müssen durch gezielte Förderung die zwischen KMUs und anwendungsorientierten Forschungseinrichtungen eher verstreuten Entwicklungsaktivitäten gebündelt werden. Entwicklungen, die bestehende Insellösungen integrieren und im Sinne von breit einsetzbaren systemischen Technologieplattformen vorantreiben, sollten dabei gezielt gefördert werden.