

Die biologische Verträglichkeit von intelligenten Textilien

The biological compatibility of intelligent textiles

Von Dr. Corinna Petsch, Head of BioLabs, senetics healthcare group GmbH & Co. KG
By Dr Corinna Petsch, Head of BioLabs, senetics healthcare group GmbH & Co. KG

SMART FLEXIBLES – KOMFORTABLES MONITORING DER ZUKUNFT.

Smart Flexibles sind spätestens seit der Entwicklung des ersten flexiblen Smartphones in aller Munde und werden für zahlreiche Anwendungen diskutiert und erprobt. So gibt es neben den flexiblen Smartphones auch Textilien, die verschiedene Parameter des menschlichen Körpers erfassen und eine kontinuierliche Überwachung des Pulsschlags, Blutdrucks und der Körpertemperatur ermöglichen. Gerade im Fitnessbereich gewinnt diese Art der Textilien zunehmend an Bedeutung.

STETIGER HAUTKONTAKT BIRGT RISIKEN. Da diese Materialien allerdings größtenteils rund um die Uhr in direktem Kontakt mit der Haut stehen, ist die Frage der biologischen Verträglichkeit extrem wichtig. Neben dem Hautkontakt birgt auch die Schweißbildung bei der Anwendung Gefahren. Menschlicher Schweiß kann aufgrund seiner Zusammensetzung die Textilien angreifen und kritische Substanzen aus dem Gewebe herauslösen. Diese können durch die geöffneten Poren und den direkten Hautkontakt dann leicht in den Körper eindringen und unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge haben.

Die Auswirkungen von mangelhafter Biokompatibilität können dabei vielseitig sein und hängen auch vom Anwendungsgebiet ab. So können bei Hautkontakt Ausschläge und Allergien auftreten. Diese sind für den Anwender unangenehm und führen dazu, dass das Produkt nicht mehr verwendet wird. Dies kann bei Geräten, die für die Gesundheitsüberwachung verwendet werden, schwerwiegende Folgen haben.

WAS IST BIOKOMPATIBILITÄT? Als biokompatibel werden Materialien und Stoffe bezeichnet, die keinen nachweisbaren negativen Einfluss auf Organismen und Lebewesen in ihrer Umgebung ausüben. Biokompatible Materialien können zusätzlich in drei Kategorien unterteilt werden: biotolerant, bioinert und bioaktiv (siehe Abb. 1).

SMART FLEXIBLES – COMFORTABLE HEALTHMONITORING OF THE FUTURE.

SmartFlexibles are at the latest since the development of the first flexible smartphone and are discussed and tested for numerous applications. In addition to the flexible smartphones, there are also textiles that can detect various parameters of the human body and enable continuous monitoring of the pulse rate, blood pressure and body temperature. This type of textiles is gaining in importance, especially in the gym sector and the health care.

CONTINUOUS SKIN CONTACT INVOLVES RISKS. However, since these materials are in direct contact with the skin for the most time, the question of biological compatibility is extremely important. In addition to the direct contact, transpiration also carries risks during the application. Due to its composition, human perspiration can attack the textiles and remove critical substances from the tissue. These can easily penetrate into the body through opened pores and the direct skin contact, which might cause undesirable side effects.

The effects of poor biocompatibility can be varied and depend on the field of application. For example, skin rashes and allergies can occur during skin contact. These are unpleasant for the user and lead to the product being no longer being used. This can have serious consequences for devices used for health monitoring.

WHAT IS BIOCOMPATIBILITY? Biocompatible materials and substances do not have a demonstrable negative effect on organisms and living beings in their environment. Biocompatible materials can also be divided into three categories: biotolerant, bioinert and bioactive (see Fig. 1).

Biotolerant products are best tolerated. They can remain in the body for years without being toxic. In contrast, interactions can be observed with bioinert substances. These are, however, so mild that no limits are exceeded at any time. Also, no rejection reactions can be detected. The term bioactive applies primarily to

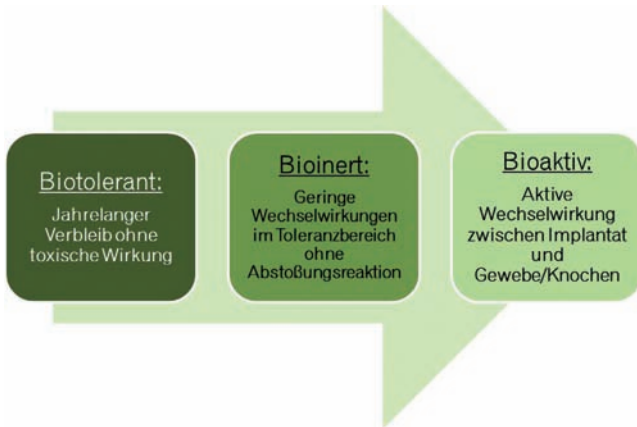


Abb. 1: Definition Biokompatibilität

Biokompatibilität kann in drei Unterbereiche unterteilt werden. Biotolerante Produkte können dauerhaft im Körper verbleiben ohne toxisch zu wirken. Im Gegensatz dazu können bei bioinerten Stoffen geringe Wechselwirkungen, im Rahmen der Grenzwerte, beobachtet werden. Bioaktive Materialien interagieren gewollt mit Gewebe und Knochen.

Biotolerante Produkte sind am besten verträglich. Sie können über Jahre im Körper verbleiben ohne toxisch zu wirken. Im Gegensatz dazu können bei bioinerten Stoffen Wechselwirkungen beobachtet werden. Diese sind allerdings so gering, dass zu keiner Zeit festgelegte Grenzwerte überschritten werden. Auch können keine Abstoßungsreaktionen festgestellt werden. Der Begriff bioaktiv gilt in erster Linie für Implantate, welche eine Wechselwirkung mit Knochen eingehen. Dabei kann es sich beispielsweise um Beschichtungen handeln, welche eine Adhäsion des Knochens an das Implantat ermöglicht. Alle anderen Materialien, welche einen Einfluss auf den Organismus haben, werden als biologisch unverträglich bezeichnet. In der Regel können dann deutliche Fremdkörperreaktionen im Organismus beobachtet werden. Die Auswirkungen der Unverträglichkeit unterscheiden sich dabei in Ihrer Schwere und abhängig vom Anwendungsgebiet.

NACHWEIS DER BIOLOGISCHEN VERTRÄGLICHKEIT. Für den Nachweis der biologischen Verträglichkeit stehen verschiedene in-vitro und in-vivo Testungen zur Verfügung. Diese werden von der internationalen ISO Normenreihe 10993 vorgegeben. Sie ist gültig für Medizinprodukte, Biomaterialien und Werkstoffe, die direkten oder indirekten Kontakt zum menschlichen Körper haben. Insgesamt umfasst die Norm 20 Unterkapitel und berücksichtigt regulatorisch-organisatorische Aspekte sowie biologische, chemikalische und physikalische Prüfungen. Die Art und Anzahl der Prüfungen sind dabei abhängig vom endgültigen Verwendungszweck des Produkts. Folgende Aspekte sollten bei der Auswahl der Testungen beachtet werden: die Art des Kontakts, die Kontaktdauer und das Risikopotential (Abb. 2). Bei der Kontaktart wird unterschieden zwischen oberflächlichem (Haut) bzw. internem (innere Organe) Kontakt und Kontakt von außen ins Körperinnere. Auch die Kontaktdauer muss entsprechend berücksichtigt werden. So erfordern implantierbare Produkte aufgrund des Anwendungsgebiets zahlreichere und gravierendere Tests, u.a. auch Tierversuche, als Produkte die kurzzeitig auf der Haut angewendet werden. Darüber hinaus ist eine ausführliche Risikobewertung im Vorfeld notwendig. Hierzu gehört unter anderem eine detaillierte Literaturrecherche im Hinblick auf ähnliche, bereits etablierte Materialien und bisherige Testungen.

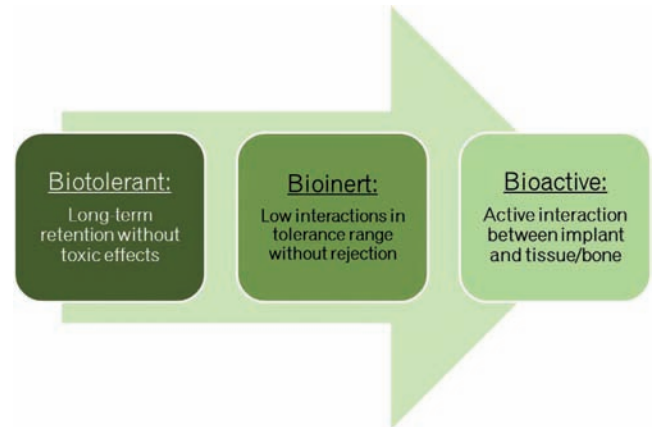


Fig. 1: Definition of biocompatibility

Biocompatibility can be divided into three sub-areas. Biotolerant products can remain permanently in the body without toxic effects. In contrast, low interactions within the limits can be observed for bioinert substances. Bioactive materials interact with tissues and bones.

implants that interact with bone. These can be coatings which allow the bone to adhere to the implant. All other materials which have an influence on the organism are called biologically incompatible. In this case, clear foreign-body reactions can be observed in the organism. The effects of intolerance differ in their severity and depending on the field of application.

PROOF OF BIOLOGICAL COMPATIBILITY. Various in-vitro and in-vivo tests are available for the detection of biological compatibility. These are specified by the international ISO series 10993. It is valid for medical products, biomaterials and materials which have direct or indirect contact with the human body. The norm covers 20 sub-chapters and takes account of regulatory-organizational aspects as well as biological, chemical and physical tests. The type and number of tests dependent on the final use of the product. The following aspects should be taken into account when selecting the tests: the type of contact, the duration of contact and the risk potential (Fig. 2). For the type of contact, a distinction is made between superficial (skin) and internal (internal organs) contact and intrusion from outside into the body. The contact time must

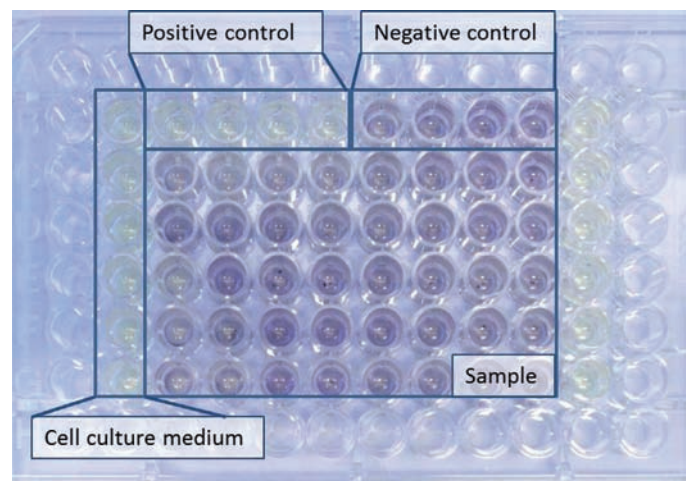


Fig. 2: Aspects for selecting the necessary tests

Fundamental aspects to be considered during the selection are the type of contact, the duration of contact and the risk potential. The number and the effort of the tests differ and depend on the final use.

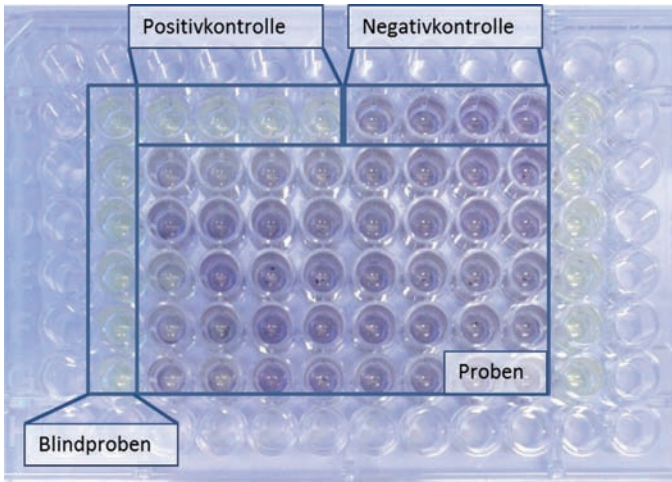


Abb.2: Aspekte zur Auswahl der notwendigen Testungen
Grundlegende Aspekte die bei der Wahl beachtet werden müssen, sind die Kontaktart, die Kontaktdauer und das Risikopotential. Daraus lassen sich dann die Anzahl und der Aufwand der Testungen festlegen.

Für Textilien, welche in direktem Hautkontakt stehen, aber nicht mit dem Körperinneren in Berührung kommen, empfehlen sich die folgenden drei Testungen: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität (DIN EN ISO 10993-5) und Prüfungen auf Irritation und Hautsensibilisierung (DIN EN ISO 10993-10).

Grundsätzlich sollte zunächst die Frage nach der Zytotoxizität des Materials geklärt werden. Diese Untersuchung wird mit etablierten Zelllinien in einem Viabilitätsassay überprüft (siehe Abb. 3). Dabei wird das Material in Medium gespült, um lösliche Bestandteile, welche sich auch bei der späteren Verwendung lösen könnten, auszuwaschen. Dieses Extrakt wird anschließend in verschiedenen Verdünnungsstufen auf murine Zellen pipettiert und verbleibt dort für 24 Stunden. Die Auswertung erfolgt dann anhand der Stoffwechselaktivität der Zellen. Kann ein hoher Stoffwechsel-

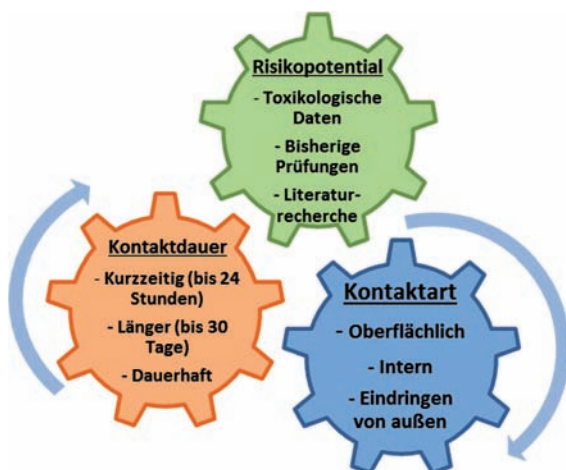


Abb.3: MTT-Zytotoxizitätstest mit murinen Zellen
In der obersten Reihe befinden sich die Kontrollen. Bei der Positivkontrolle sind alle Zellen abgestorben, sodass kein Farbschlag festgestellt werden kann. Im Gegensatz dazu sind die Zellen der Negativkontrolle lebensfähig und es konnte ein Stoffwechsel festgestellt werden. Links und rechts befindet sich jeweils nur Medium ohne Zellen in den Vertiefungen; in der Mitte wurde das Extrakt des Prüfobjekts in verschiedenen Konzentrationen aufgebracht. Der dargestellte Zytotoxizitätstest ist negativ, da keine Zytotoxizität festgestellt werden konnte.

also be considered accordingly. Thus, implantable products require more numerous and more severe tests due to the field of application. In addition, a detailed risk assessment is necessary in advance. This includes, among other things, a detailed literature review with attention to similar, already established materials and previous tests.

The following three tests are recommended for textiles which are in direct contact with the skin, but do not have contact with the body's interior: tests for in-vitro cytotoxicity (DIN EN ISO 10993-5) and tests for irritation and skin sensitization (DIN EN ISO 10993-10).

In principle, the question of the cytotoxicity of the material should first be clarified. This test is checked with established cell lines in a viability assay (see Fig. 3). The material is rinsed in medium in order to wash out soluble constituents, which could also dissolve during later use. This extract is then pipetted onto murine cells in various dilution stages and remains there for 24 hours. The evaluation is then carried out on the basis of the metabolic activity of the cells. If a high metabolic turnover is observed, the cells are vital and no cytotoxic effect can be detected. If there is a cytotoxic effect, the cells die and thus a reduced or no metabolic activity can be detected.

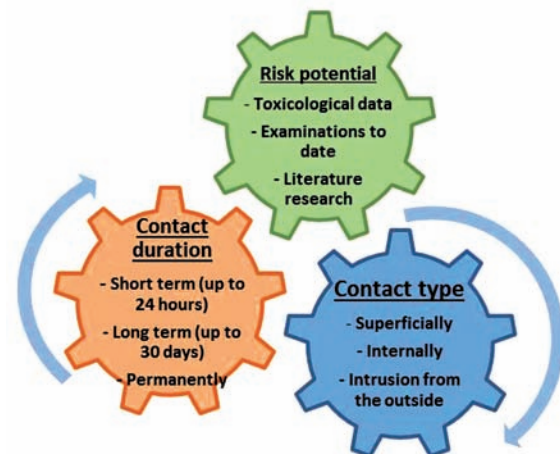


Fig.3: MTT cytotoxicity test with murine cells
In the case of positive control, all cells are dead, so that no color change and therefore metabolism can be detected. In contrast, the cells of the negative control are viable and metabolism can be shown. On the left and on the right are blind samples without cells; in the middle the extract of the test object was applied in various concentrations. The cytotoxicity test shown is negative, cell metabolism is detectable and therefore the extract shows no cytotoxicity potential.

If it is found that the material is not cytotoxic, further tests can be carried out with regard to skin irritation and sensitization. For this purpose, the effect of the extracts on 3D skin models is examined and the lymphocyte proliferation in murine lymph nodes is determined. If there are signs of negative interactions, the material selection should be reconsidered. The conduction of these tests is decisive for the success of the product, since this is the only way to ensure an irritant-free wearing of the textiles.

BIOCOMPATIBILITY ESSENTIAL FOR USER SAFETY. In summary, it can be stated that biocompatibility tests should be taken in advance to avoid incompatibilities. This saves costs and time, which require

umsatz festgestellt werden, sind die Zellen vital und es kann keine zytotoxische Wirkung festgestellt werden. Bei einem zytotoxischen Effekt sterben die Zellen ab und somit ist eine verringerte bzw. keine Stoffwechselaktivität mehr nachweisbar.

Wenn sich zeigt, dass das Material nicht zytotoxisch ist, können weitere Tests bezüglich der Hautreizung und -sensibilisierung durchgeführt werden. Hierfür wird die Wirkung der Extrakte auf 3D-Hautmodelle überprüft bzw. die Lymphozytenproliferation in murinen Lymphknoten festgestellt. Bei Anzeichen für negative Wechselwirkungen sollte die Materialauswahl noch einmal überdacht werden. Das Bestehen dieser Tests ist für den Erfolg des Produkts ausschlaggebend, da nur so ein reizungsfreies Tragen der Textilien gewährleistet werden kann.

BIOKOMPATIBILITÄT UNERLÄSSLICH FÜR ANWENDERSICHERHEIT.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bereits im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden sollten um Unverträglichkeiten zu vermeiden. Dadurch werden neben Zeit auch Kosten eingespart, welche mögliche Materialänderungen erfordern. Sollte sich nämlich im Verlauf der Untersuchungen herausstellen, dass ein Rohstoff oder Material nicht verträglich ist, kann sich dies auf den gesamten Entwicklungsprozess auswirken und im schlimmsten Fall einen kompletten Neustart des Projekts erfordern!

Die Testung der biologischen Verträglichkeit sollte daher als essentieller Bestandteil der Produktentwicklung angesehen werden und darf nicht auf die leichte Schulter genommen werden! Eine sorgfältige Planung und Testung während der Entwicklung kann hier wertvolle Zeit und unnötige Kosten ersparen.

senetics healthcare group GmbH & Co. KG, D-91522 Ansbach,
www.senetics.de

possible material changes. If, during the course of the investigations, it becomes apparent that a raw material or material is not compatible, this can have an effect on the entire development process and, in the worst case, require a complete restart of the project!

The testing of biological compatibility should therefore be regarded as an essential component of product development and should not be taken lightly! Careful planning and testing during development can save valuable time and unnecessary costs.

senetics healthcare group GmbH & Co. KG, D-91522 Ansbach,
www.senetics.de