



Abschlussbericht (Kurzfassung)

FV-Nr.: 15516 N

Thema:

Etablierung von spritzgegossenen Mikronadel-Arrays als mikroinvasive transdermale Schnittstelle zum vaskulären System des Menschen

Kurzbezeichnung: Microneedles

Auftraggeber: IGF - AiF

Projektleiter: Michael Vosseler (HSG-IMIT)
Dr. Volker Mayer (HSG-IMAT)
Tim Botzelmann (HSG-IMAT)

Bearbeitungszeitraum: 01.02.2008 bis 30.04.2010

Datum: Stand 31.07.2010

HSG-IMIT • Hahn-Schickard-Gesellschaft • Institut für Mikro- und Informationstechnik

Wilhelm-Schickard-Str. 10 – 78052 Villingen-Schwenningen – Telefon: +49 7721 943-0 – Telefax: +49 7721 943-210
Institutsleiter: Prof. Dr. H. Reinecke, Prof. Dr. Y. Manoli und Prof. Dr. R. Zengerle

HSG-IMAT • Hahn-Schickard-Gesellschaft • Institut für Mikroaufbautechnik

Allmandring 9 B • 70569 Stuttgart • Telefon: +49 711 685-83712 • Telefax: +49 711 685-83705
Institutsleiter: Prof. Dr. H. Kück

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	3
2	Projektergebnisse.....	4
3	Danksagung	7

1 Einleitung und Problemstellung

Die medizinische Behandlung von Patienten mit Medikamenten weist heute eine enorme Bandbreite auf. Von den nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Selbstmedikation bis hin zu intravenösen Infusionen bei stationären Behandlungen erstreckt sich die Produktpalette, welche von medizintechnischen und pharmazeutischen Unternehmen bedient wird. Die Verabreichung der Medikamente kann dabei in unterschiedlichsten Formen und nach verschiedensten Verfahren erfolgen, beispielsweise in Form von Salben, Tabletten, Infusionen oder Pflastern.

Intravenöse Injektionen und Tabletten sind die am weitesten verbreiteten Verfahren, um Arzneimittelwirkstoffe zur Therapie von Krankheiten in den Körper einzubringen. Neue Wirkstoffe und verbesserte Therapieansätze erfordern jedoch oftmals neue Wege und Systeme zur Verabreichung der Medikamente. Dabei sind die Schleimhäute der Lunge, der Nase und des Gaumens ebenso im Blick der pharmazeutischen Entwickler, wie auch die Haut.

Bei neuen, transdermalen Verabreichungsmethoden stellt die reproduzierbare Überwindung der natürlichen Barrierefunktion der Haut für die Pharma-, Kosmetik- und Medizintechnik-Industrie eine Schlüsselaufgabe dar, um Wirkstoffe in den Körper einzubringen oder analysefähiges Material aus dem Körper zu gewinnen. Dabei muss zudem berücksichtigt werden, dass die Medikation, z.B. in Form einer Injektion, möglichst schmerzfrei und unter Umständen auch über längere Zeiträume erfolgen soll.

Mit traditionellen Ansätzen, wie z.B. der Injektionsspritze, ist diesen Problemen prinzipiell nicht beizukommen, da nur ein kurzer Wirkstoffpuls verabreicht werden kann. Außerdem wird das von Nervenfasern durchzogene Gewebe unterhalb der Epidermis gereizt, was die typischen Schmerzen eines Nadelstichs verursacht. Bei Salben hingegen wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum schmerzfrei abgegeben. Jedoch muss der Wirkstoff zunächst die Hornhaut (Stratum Corneum), welche eine Schutz-Barriere darstellt, überwinden, bevor der Wirkstoff überhaupt vom Körper aufgenommen werden kann. Eine zeitlich exakte Wirkstoffdosierung ist dabei sehr schwierig, da die Hornhaut von Mensch zu Mensch stark variiert. Eine Lösung für diese Problemstellung können Mikronadelarrays darstellen, mit denen Wirkstoffe in unmittelbarer Nähe des Kapillarbett in die obersten Schichten der menschlichen Haut (Epidermis, Dermis) injiziert werden.

Durch den Einsatz von Mikronadelarrays können sowohl in Medizin als auch Pharmazie deutliche Fortschritte erzielt werden, da Mikronadeln eine schmerzfreie Applikation erlauben und neuen Wirkstoffen den parenteralen Weg in die Blutbahn ermöglichen.

2 Projektergebnisse

Im Rahmen des Vorhabens konnte erfolgreich gezeigt werden, dass Mikronadelarrays in den geforderten Abmessungen mittels Spritzguss hergestellt werden können (Abbildung 1) und dass die spritzgegossenen Mikronadelarrays zur Infusion und Injektion von Flüssigkeiten in die Haut grundsätzlich geeignet sind.

Zunächst wurde die Geometrie für ein spritzgegossenes Mikronadelarray unter Berücksichtigung von spritzgießtechnischen, werkzeugbaulichen, fluidischen, mechanischen und medizinischen Randbedingungen ausgelegt. Zur geometrischen Dimensionierung wurden zahlreiche Vorversuche mit Hilfe von gefrästen Prototypen von Mikronadeln und Mikronadelarrays durchgeführt. Die Geometrie wurde auf ein Mikronadelarray von 2x2 Mikronadeln, die im Abstand von 5 mm platziert sind, festgelegt. Die Mikronadeln selbst weisen eine Länge von 600 µm bei einem Außendurchmesser von ca. 300 µm und einem Fluidkanal von ca. 120 µm Durchmesser auf. Zusätzlich wurden die Mikronadeln auf Sockeln positioniert, um die elastische Verformung der Haut während des Einstechvorgangs zu kompensieren.

Die Mikronadelspitze weist dabei die Geometrie eines Schrägschliffs auf, wie er für Infusionsnadeln üblich ist auf. Anhand von Einstichversuchen konnte die Spitzengeometrie der Mikronadel weiter optimiert und so die Einstichkraft minimiert werden. Nach Festlegung der Mikronadelarray-Geometrie wurde ein Spritzgusswerkzeug konzipiert, konstruiert, angefertigt und aufgebaut. Dabei stellten die Abmessungen der Mikronadeln, insbesondere der Bohrung in der Mikronadel und die Anforderung an die Schärfe der Mikronadelschneide eine enorme Herausforderung dar, die deutlich über den Stand der Technik hinausgeht. Für die erfolgreiche Herstellung waren deshalb zahlreiche Vorversuche in verschiedenen Fertigungstechnologien notwendig. In Vorversuchen wurden geeignete Fertigungsverfahren und Fertigungsparameter ermittelt, welche die Abbildung der dramatisch kleinen Strukturabmessungen im Werkzeugstahl überhaupt erst ermöglichten. Beispielsweise wurden Hartmetallstifte von der Firma Schreurs-Tools GmbH auf einen Durchmesser von 120 µm bei einer Länge von über 2 mm geschliffen, was sich als große technologische Herausforderung darstellte.

Das Spritzgusswerkzeug wurde am HSG-IMAT vorwiegend durch Mikro- und Hochpräzisions-Frästechnik aus Werkzeugstahl angefertigt, kann aber durch seinen intelligenten konstruktiven Aufbau auch mittels konventioneller Erodieretechniken hergestellt werden. Letztendlich wurden im Verlauf des Vorhabens zwei Spritzgusswerkzeuge konstruiert und aufgebaut, da das erste Spritzgusswerkzeug noch nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnis geführt hatte.

Mit dem optimierten, zweiten Spritzgusswerkzeug konnten voll funktionsfähige Mikronadelarrays in sehr guter Qualität aus dem Werkstoff SAN-Luran abgeformt werden. Die Mikronadelbohrung von nur ca. 120 µm Durchmesser wurde ebenso gut abgebildet wie die Geometrie „Zusatzbohrung“ sowie scharfe Schneidkantenradien von etwa 3 µm.

Die mechanische Charakterisierung der Mikronadeln ergab eine maximale Abscherkraft von $2,50 \pm 0,17$ N, eine maximale Biegekraft auf halber Nadelhöhe von $1,55 \pm 0,16$ N und Kräfte größer $1,35 \pm 0,70$ N um die Nadelspitze mit einer glatten Fläche einzuebnen.

Durch Entwicklung eines geeigneten Aufbaukonzeptes der spritzgegossenen Mikronadelarrays wurde die Zuführung von Flüssigkeit realisiert. Dies erlaubte erst die Durchführung von Infusions- und Injektionsversuchen. Dabei wurden zunächst ex vivo Versuche mit Schweinhaut durchgeführt.

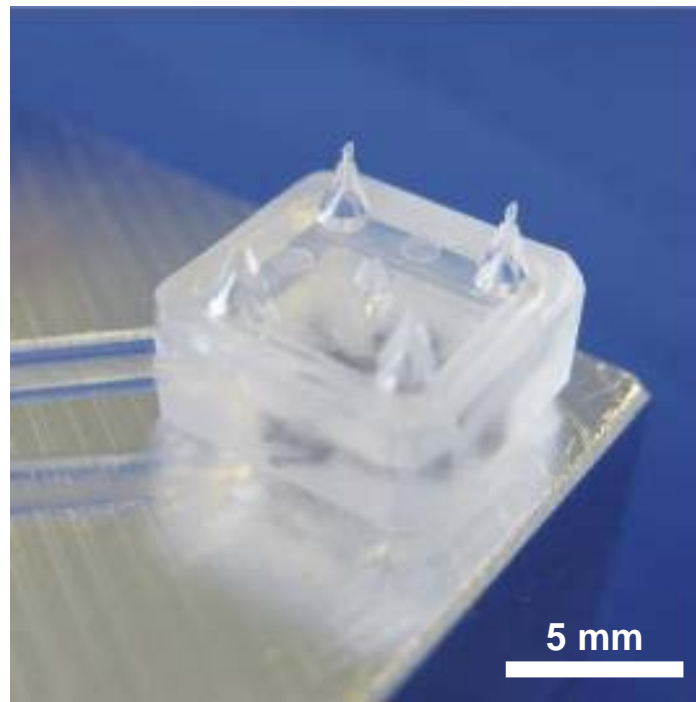


Abbildung 1: Mikronadelarray mit fluidischem Anschluss

In diesen Versuchen zeigte sich, dass die Mikronadelarrays mit hinreichend hoher Geschwindigkeit in die Haut appliziert werden müssen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene federbasierte Applikatoren für den mobilen wie auch stationären Laboreinsatz entwickelt. Nach Applikation des Arrays in die Haut ist ebenfalls ein anhaltender Anpressdruck notwendig, um Austreten von Flüssigkeit zwischen Mikronadel und Haut zu vermeiden. Für das entwickelte Array sollte dieser Anpressdruck mindestens 5 N betragen, um Leckagen zu vermeiden. Allerdings erhöht der Anpressdruck ebenfalls die während der Infusion auftretenden Gegendrücke. Beim genannten Mindestanpressdruck ist mit ca. 2 bar Gegendruck bei Infusionsraten von 100-200 $\mu\text{l/h}$ zu rechnen. Weiterhin wurde festgestellt, dass Flüssigkeit bevorzugt nur aus einer Nadel abgegeben wird, obwohl weitere durchlässige Nadeln zur Verfügung stehen. Höchstwahrscheinlich ist dies auf den dominierenden fluidischen Übergangswiderstand zwischen Nadel und Haut zurückzuführen. Folglich ist es zukünftig ausreichend, Arrays aus ein bis zwei Mikronadeln aufzubauen, was jedoch die Infusionsfläche und somit die Geschwindigkeit der Wirkstoffaufnahme ebenfalls reduziert. Da ein Anpressdruck von 5 N über längeren Zeitraum auf der Haut als unangenehm empfunden wird, wurde ebenfalls die Möglichkeit einer 10-sekündigen Injektion mit einer entsprechend hohen Flussrate von 36 ml/h (=36000 $\mu\text{l/h}$) untersucht. Trotz geschätzter Gegendrücke größer 10 bar war nahezu immer eine Injektion ohne Leckage möglich, was die weitere Eignung des Mikronadelarrays für Injektionen demonstriert.

Abschließend konnten erfolgreiche in vivo Infusionsversuche an Schweinhaut durchgeführt werden. Dabei zeigte sich, dass die während einer Infusion auftretenden Gegendrücke absolut vergleichbar mit den ex vivo ermittelten Werten sind. Daraus kann abgeleitet werden, dass physikalische Betriebsparameter für Mikronadelarrays sinnvoll im Labor identifiziert werden können, bevor eine Überprüfung am lebenden Objekt notwendig ist.

Innerhalb des Projekts Microneedles konnten somit zum einen die technologischen Ziele des Spritzgusses und Werkzeugbaus von Mikronadelarrays aus Kunststoff mit für den Spritzguss absolut grenzwertigen Abmessungen durch mehr als 3000 hergestellte Mikronadelarrays nachgewiesen werden. Zum anderen konnte anwendungsseitig die ex vivo und in vivo Infusions- bzw. Injektionseignung der Mikronadelarrays inklusive der zugehörigen kritischen Betriebsparameter bestimmt werden.

Ein ausführlicher Bericht kann bei Interesse angefordert werden.

3 Danksagung

Das IGF-Vorhaben 15516 N der Forschungsvereinigung Hahn-Schickard-Gesellschaft e.V. wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und –entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.

Für diese Förderung sei gedankt.

Dem projektbegleitenden Ausschuss sei für die Unterstützung und die Hinweise aus den zahlreichen Diskussionen gedankt. Insbesondere sei den betreffenden Firmen auch für die Durchführung von zahlreichen Versuchen, die Bereitstellung von Materialien und die vielfältige Beratung in speziellen Fragestellungen gedankt, ohne die dieses Projekt nicht so erfolgreich hätte abgeschlossen werden können.

Dies sind:

Schreurs-Tools GmbH – Herr Werner Schreurs

Schreurs-Tools GmbH – Herr Christian Korden

Horst Scholz GmbH & Co. KG – Herr Stefan Altwasser

RKT Rodinger Kunststoff-Technik GmbH – Herr Werner Schneider

ECMTEC GmbH – Herr Thomas Gmellin

ECMTEC GmbH – Frau Dr. Eva Fais

B.Braun Melsungen AG – Herr Dr. Hans-Otto Maier

Optimags GmbH – Herr Dr. C. Zimmermann

Novineon Healthcare Technology Partners GmbH – Herr Fabian Rieber

Across Barriers GmbH – Herr Dr. Udo Bock

UPT Optik Wodak GmbH – Herr Horst Wodak

Hochschule Furtwangen - Herr Prof. Dr. Hartmut Schiefer