

# Mikrotechnische Systeme zur Selbstverabreichung von Medikamenten

## MEMS based systems for self-medication

Dr. Stephan Messner, HSG-IMIT, Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft e.V., Villingen-Schwenningen, Deutschland, stephan.messner@hsg-imit.de

Dr. Axel Schumacher, HSG-IMIT, Villingen-Schwenningen, Deutschland, axel.schumacher@hsg-imit.de

Dipl.-Ing. Michael Vosseler, HSG-IMIT, Villingen-Schwenningen, Deutschland, michael.vosseler@hsg-imit.de

Dipl.-Ing. Simon Herrlich, HSG-IMIT, Villingen-Schwenningen, Deutschland, simon.herrlich@hsg-imit.de

Dr. Rainer Günzler, HSG-IMIT, Villingen-Schwenningen, Deutschland, rainer.guenzler@hsg-imit.de

Prof. Dr. Roland Zengerle, HSG-IMIT, Villingen-Schwenningen, Deutschland, und Lehrstuhl für Anwendungsentwicklung, Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK), Universität Freiburg, Deutschland, roland.zengerle@imtek.de

### Kurzfassung

Der zunehmende Kostendruck im Gesundheitswesen und die sich kontinuierlich verschlechternde medizinische Versorgung in ländlichen Gebieten erfordern u. a. neue medizintechnische Hilfsmittel, die durch die Patienten selbst oder durch Pflegepersonal bedient werden können. In diesem Beitrag werden Konzepte zur Verabreichung von Medikamenten vorgestellt, die sich aufgrund des unkritischen Zugangs zum Körper besonders zur Anwendung durch den Patienten selbst oder durch Pflegepersonal eignen. Das intraorale Medikamentendosiersystem IntelliDrug wird im Mundraum platziert und gibt Medikamente direkt an die Backenschleimhaut ab. In einer ersten klinischen Studie konnte anhand des Wirkstoffs Naltrexon die prinzipielle Funktionalität des Systems nachgewiesen werden. Ferner wurde gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit (Wirkstoffkonzentration im Blut) bei der Verabreichung mit dem IntelliDrug System bis zu 25-fach höher ist als bei der Einnahme des gleichen Wirkstoffes über den Magen-Darm-Trakt. In weiterführenden Arbeiten wird derzeit eine vereinfachte Variante (BuccalDose) entwickelt, die auf die Behandlung von Parkinsonpatienten abzielt. Das Wirkstoffpflaster ChronopaDD verabreicht Medikamente in die Haut (intradermal) über Mikronadeln. Das System ist als kostengünstiger Einmalartikel konzipiert. Der zum Wirkstofftransport integrierte Pumpmechanismus arbeitet ohne elektrische Energie und ist mit einer integrierten Zeitverzögerung ausgestattet, so dass die Wirkstoffabgabe 4 – 6 h nach der Aktivierung erfolgt.

### Abstract

Ever increasing cost pressure in health care systems and continuously deteriorating medical assistance in rural areas call for new medical tools which can be handled by nursing staff or the patient himself. In this contribution concepts for administering medicine will be described which qualify for usage by nursing staff or the patient himself because of an uncritical access to the body. The intraoral drug delivery system IntelliDrug is placed in the oral cavity and releases medicine directly to the buccal mucosa. In a first clinical study using Naltrexon as agent the desired functionality could be proven. Furthermore it could be demonstrated that the bioavailability (agent concentration in blood) is 25 times higher when using the IntelliDrug system compared to taking the same drug via the gastro-intestinal tract. Further work aims to develop a simplified device (BuccalDose) for the treatment of Parkinson patients. The agent patch ChronopaDD administers medicine into the skin (intradermal) via micro needles. This system is designed to be a low-cost single use device. The integrated pumping mechanism works without electrical energy and has a built-in time delay causing the release of the agent 4 – 6 hours after activation.

# 1 Einleitung

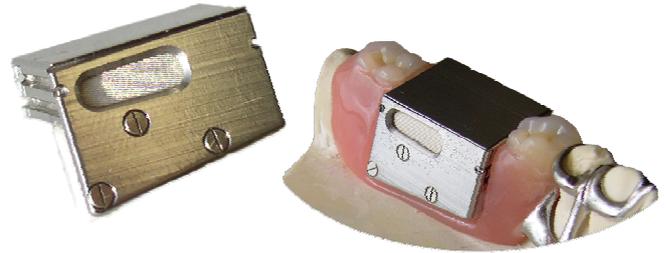
Die sich in den letzten Jahren kontinuierlich verschlechternde Situation vieler ländlicher Gebiete in der medizinischen Versorgung, insbesondere mit Ärzten, erfordert neue Lösungen. Gleichzeitig steht unser Gesundheitssystem vor einem Paradigmenwechsel. Nicht mehr nur die Versorgung Erkrankter sondern vorbeugende Gesundheitsdienstleistungen und personalisierte Medizin werden in Zukunft im Vordergrund stehen. Ein Lösungsansatz ist beispielsweise Pflegepersonal mit innovativen technischen Geräten auszustatten, um die Versorgung auch in ländlichen Gebieten effektiver zu gestalten. Mithilfe telemedizinischer Ansätze kann der Arzt Diagnostik und Therapie überwachen ohne vor Ort sein zu müssen. Das Pflegepersonal ermöglicht den von den Patienten erwünschten menschlichen Kontakt und kann vor allem auch älteren Menschen bei der Anwendung der Geräte zur Seite stehen. Zur Realisierung solcher Geräte bietet die Mikrosystemtechnik und insbesondere die Mikrofluidik das erforderliche Potential bzgl. Miniaturisierung, Portabilität und einfachster Handhabung. Mit Hilfe dieser Technologien können sowohl diagnostische Systeme zur Vorortbestimmung relevanter Parameter als auch Dosiersysteme zur Verabreichung von Medikamenten bereit gestellt werden.

Die orale Einnahme von Tabletten ist mit einem Marktanteil von 40% in 2007 [1] die am weitesten verbreitete Methode zur Verabreichung von Medikamenten überhaupt. Bei der Behandlung von insbesondere älteren Menschen tritt dabei jedoch häufig das Problem auf, dass die Einnahme vergessen wird. In solchen Fällen ist die Verwendung eines technischen Systems vorteilhaft, das die Verabreichung des Medikaments sicherstellt. Für eine Selbstverabreichung von Medikamenten eignen sich neben der Inhalation vor allem die Medikamentenabgabe in die Haut (intradermal) und aufgrund der guten Bioverfügbarkeit insbesondere über Schleimhäute (transmukös). In diesem Beitrag werden Konzepte zur Verabreichung von Medikamenten vorgestellt, die sich aufgrund des unkritischen Zugangs zum Körper besonders zur Anwendung durch den Patienten selbst oder durch Pflegepersonal eignen.

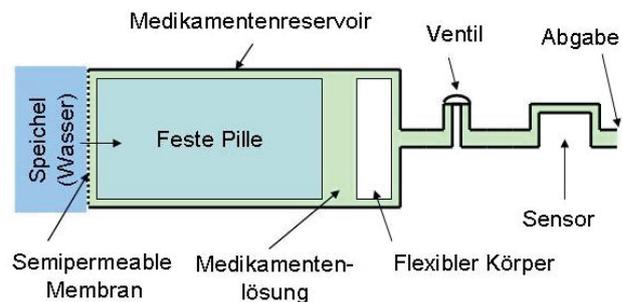
## 2 Intraorale Medikamentendosiersysteme

### 2.1 IntelliDrug

Das Medikamentendosiersystem IntelliDrug wurde zur Abgabe von Wirkstoffen an die Backenschleimhaut entwickelt [2]. Es wird im Mundraum beispielsweise als Teil einer Zahnprothese platziert und benötigt dabei den Platz von zwei Backenzähnen (Bild 1). Das zugrunde liegende Systemkonzept ist in Bild 2 dargestellt.



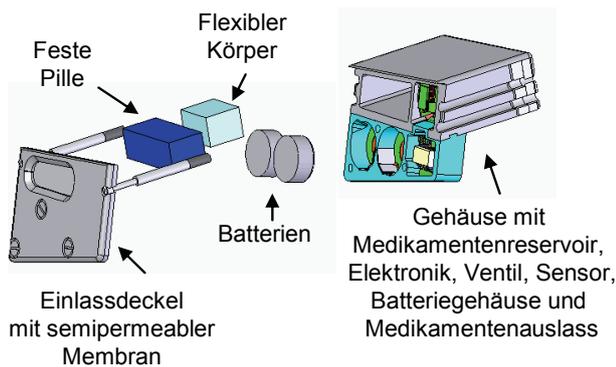
**Bild 1** Muster des intraoralen Medikamentendosiersystems IntelliDrug (links) als Teil einer Zahnprothese (rechts).



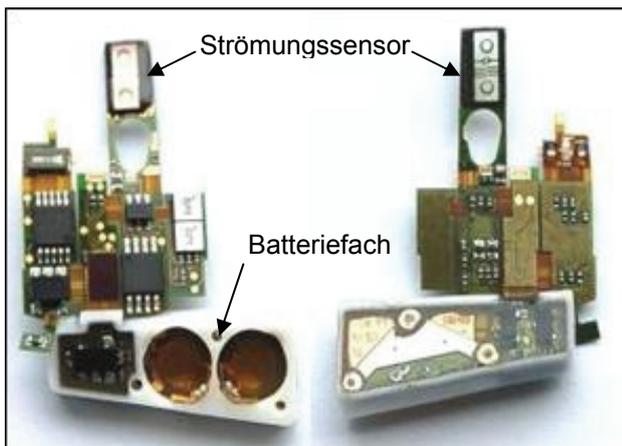
**Bild 2** Schematische Darstellung des Systemkonzepts.

Das Medikament wird in fester Form (Pille) in das System (Medikamentenreservoir) eingebracht. Durch eine auf der Zungenseite platzierte semipermeable Membran gelangt Wasser aus dem im Mund vorhandenen Speichel ins System. Das mittels Osmose einströmende Wasser löst das in der Pille vorhandene Medikament, so dass das Medikamentenreservoir mit Medikamentenlösung gefüllt ist. Sofern das am Ausgang des Medikamentenreservoirs angebrachte Ventil geschlossen ist, wird dabei ein Druck aufgebaut. Durch diesen Druck wird ein im Medikamentenreservoir vorhandener flexibler Körper (fluidische Kapazität) komprimiert, so dass sich das zur Speicherung der Medikamentenlösung vorhandene Volumen im Medikamentenreservoir entsprechend vergrößert. Beim Öffnen des Ventils wird die Medikamentenlösung zum Ausgang des Systems transportiert und an die Backenschleimhaut abgegeben. Ein Strömungssensor misst die abgegebene Menge. Bild 3 zeigt ein CAD-Modell der Komponenten des Systems.

Die für die Steuerung des Ventils und die Auswertung des Strömungssensors erforderliche Elektronik ist diskret auf einer flexiblen Leiterplatte realisiert (Bild 4). Diese flexible Leiterplatte ist so ausgeführt, dass sie gefaltet in das in Bild 1 und 3 dargestellte Gehäuse montiert werden kann. Die Bedienung des Systems erfolgt drahtlos mit einem tragbaren Zusatzgerät über eine Infrarot-Schnittstelle.



**Bild 3** CAD-Modell des intraoralen Medikamentendosiersystems IntelliDrug. Das Gehäuse enthält das Medikamentenreservoir und ein Fach in dem der Strömungssensor, das Ventil und die erforderlichen elektronischen Komponenten untergebracht sind. Die Darstellung veranschaulicht das Einbringen der Medikamentenpille, des flexiblen Körpers, der Batterien sowie die Montage des zungenseitigen Einlassdeckels.

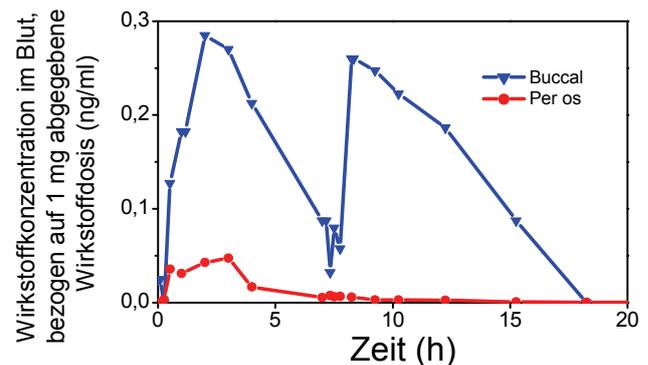


**Bild 4** Flexible Leiterplatte mit Elektronikkomponenten, Strömungssensor und Batteriefach (Ansicht von oben und unten) vor der Montage in das Gehäuse.

Im Rahmen einer ersten klinischen Studie mit 12 Probanden wurde mit vereinfachten Systemen (ohne Ventil) am Beispiel des Wirkstoffes Naltrexon die prinzipielle Funktionalität des Systems nachgewiesen.

Ferner wurde gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit (Wirkstoffkonzentration im Blut) bei der Verabreichung mit dem intraoralen Medikamentendosiersystem bis zu 25-fach höher ist als bei der Einnahme des gleichen Wirkstoffes über den Magen-Darm-Trakt (Bild 5). Es ist deutlich zu erkennen, dass die Wirkstoffkonzentration bei der Medikamentengabe über den Magen-Darm-Trakt (rote Kurve) nach der Verabreichung deutlich ansteigt, das Maximum nach

etwa 3 Stunden erreicht und danach wieder abfällt. Nach etwa 10 Stunden ist quasi kein Wirkstoff mehr im Blut vorhanden. Bei der Abgabe (über 75 Minuten) mit dem IntelliDrug System über die Backenschleimhaut (blaue Kurve) steigt die Wirkstoffkonzentration im Blut rasch an und erreicht ihr Maximum nach etwa 2 Stunden. Danach fällt die Wirkstoffkonzentration wieder ab. Nach 6 Stunden beginnt die nächste Wirkstoffabgabe über 75 Minuten, so dass bis ca. 17 Stunden nach der ersten Abgabe die Wirkstoffkonzentration höher ist als bei der Verabreichung über den Magen-Darm-Trakt.

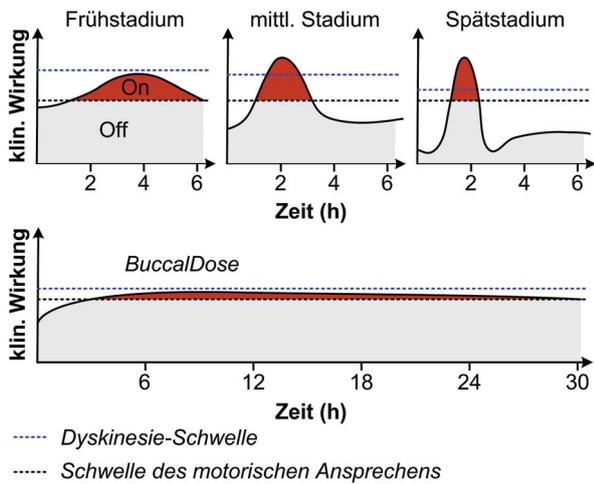


**Bild 5** Wirkstoffkonzentration im Blut bezogen auf eine Verabreichung von 1 mg Naltrexon Hydrochlorid. Verglichen wird die zweifache Abgabe von je 0,5 mg innerhalb je 75 Minuten über die Backenschleimhaut in einem Intervall von 6 Stunden mit der Abgabe von 50 mg über den Magen-Darm-Trakt (per os). Dargestellt ist jeweils der Mittelwert von vier Probanden.

## 2.2 BuccalDose

In weiterführenden Arbeiten wird das intraorale Medikamentenabgabesystem in vereinfachter Form weiterentwickelt (BuccalDose) und soll für die Hausbehandlung von Parkinson eingesetzt werden. Beim Verlauf dieser Erkrankung wird es für den behandelnden Arzt immer schwieriger das unentwegt schmalere werdende therapeutische Fenster der optimalen Beweglichkeit der Patienten mit der Dosierung der Arzneimittel zu treffen (Bild 6).

Die Patienten schwanken dann im Tagesverlauf oft zwischen der sogenannten **On**-Phase (Patient ist beweglich bis hin zu überschießenden, unwillkürlichen Bewegungen) und der **Off**-Phase (die Patienten sind steif, starr und unbeweglich, sozusagen in ihrem Körper gefangen) hin und her. Wenn die Therapie mit oralen Arzneimitteln ausgeschöpft ist (im Spätstadium) wird die Behandlung in der Regel invasiv, z.B. durch eine subkutane kontinuierliche Infusion von Dopaminagonisten mit CHRONO APO-go® oder durch die duodenale Umgehung der Magenpassage mit Duodopa® fortgeführt. Wenn alle medikamentösen Maßnahmen versagen, kommt als ultima-ratio nur noch die Tiefenhirnstimulation in Frage.



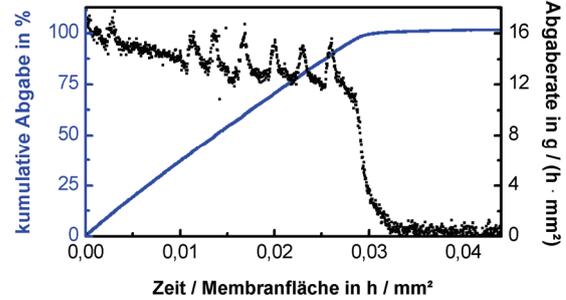
**Bild 6** Die Parkinson Therapie am Beispiel von Levodopa geht mit der Entwicklung motorischer Komplikationen einher (oben von links nach rechts). Die verkürzte Dauer der klinischen Wirkung zeichnet sich durch eine erhöhte Inzidenz von Dyskinesien (überschießende, unwillkürliche Bewegungen) aus. *BuccalDose* (unten) soll durch die hochpräzise und kontinuierliche Medikamentenabgabe dafür sorgen, dass der Patient medikamentös optimal eingestellt ist.

Eine kontinuierliche und zugleich hochpräzise Medikamentenabgabe in einer nicht-invasiven transmukösen Darreichungsform steht beim Abgabesystem *BuccalDose* im Vordergrund. Es soll erreicht werden, dass durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit der Wirkungsverlust des Parkinson-Medikaments und damit ein Rückgriff auf invasive Therapieformen hinausgezögert werden kann.

Da von einem steuerbaren auf ein gesteuertes (voreingestelltes) System umgestellt wird, verliert die *IntelliDrug*-Weiterentwicklung zusätzlich auch an Komplexität. Das Konzept sieht vor, dass der Patient innerhalb vom Arzt gewählter Grenzen seine Tagesdosis nach Empfindung selbst variieren kann. Hierfür kann er in seine Zahn-Teilprothese oder in eine Kauschiene täglich eine Kartusche einsetzen, die durch ein Zusatzgerät vor und nach der Anwendung automatisch identifiziert und deren Füllstand gemessen wird. Die therapierelevanten Informationen (Einhaltung des Therapieplans & Medikation) werden gesammelt, analysiert und über das Mobilfunknetz mit einem medizinischen Überwachungszentrum ausgetauscht. Durch das Telemonitoring hat der Arzt die Möglichkeit frühzeitig medikamentös zu intervenieren oder die Therapie anzupassen. Die Bedienung und der Kartuschenwechsel müssen sehr einfach und auch grobmotorisch in wenigen Schritten durchführbar sein. Hiefür ist ein Unterstützungswerkzeug in Entwicklung, mit welchem die Kartusche einfach an die Zahn-Teilprothese befestigt und auch wieder entfernt werden kann.

Gesteuert wird das Abgabesystem durch ein osmotisches Pumpprinzip, welches unabhängig von den Umgebungsparametern im Mundraum (Temperatur, pH-Wert, Speichelmenge und seröse bis muköse Konsistenz) gleichbleibend

funktionieren muss. Die Pumpe muss dabei so einstellbar sein, dass es nach dem Einsetzen zu einer sofort einsetzenden Basalrate kommt. Nach einem vordefinierten Gebrauchsende soll die Pumpe abrupt aufhören. Dies hat den Vorteil, dass es 1) zu einer nahezu vollständigen Entleerung der Kartusche und 2) zu einer bei erwünschter Dosisreduktion unverzögerten Auswaschung im Vergleich zu herkömmlichen Tabletten kommt. In ersten Laborversuchen wurde die prinzipielle Funktionsfähigkeit des *BuccalDose* Systems bereits nachgewiesen (Bild 7).



**Bild 7** Abgabeprofil von *BuccalDose* im Labormaßstab. Abgaberate (schwarz) und kumulative Abgabe (blau) bezogen auf die Membranfläche der osmotischen Membran des Systems.

### 3 Intradermales chronotherapeutisches Wirkstoffpflaster - ChronopaDD

Das Medikamentendosiersystem ChronopaDD ermöglicht die zeitgesteuerte Abgabe von flüssigen Wirkstoffen in die Haut mittels Mikronadeln. Die Nadeln penetrieren dabei nur die obersten Hautschichten und gelangen in die Dermis. Somit ist es ein potentiell sehr sicheres Verfahren, da die sehr hohe Immunkompetenz der Haut erhalten bleibt. Dieses Verfahren eignet sich deshalb besonders für eine Anwendung durch den Patienten selbst oder durch Pflegepersonal. Erste Einstechversuche wurden an Schweinehautproben durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass eine Menge von 100 µl einer blau gefärbten Lösung mit einem Druck von < 0,5 bar und einem Volumenstrom von 100 µl/h in die Haut abgegeben werden kann (Bild 8).



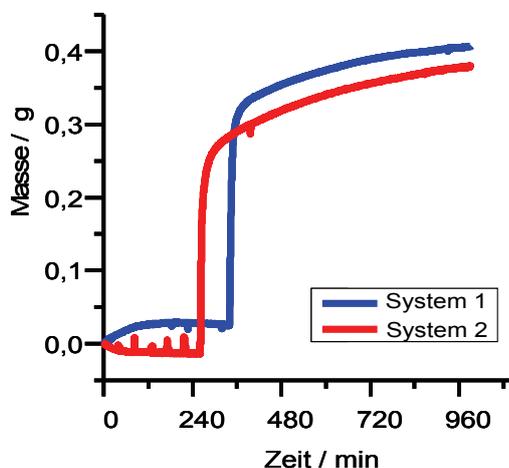
**Bild 8** Infusionsversuche an einer Schweinehautprobe. Eine Menge von 100 µl einer blau gefärbten Lösung konnte mit einem Druck von < 0,5 bar und einem Volumenstrom von 100 µl/h in die Haut abgegeben werden.

Das ChronopaDD System besteht aus einem flexiblen Wirkstoffreservoir, das mit den Mikronadeln verbunden ist, einer Pumpeinheit, die ohne elektrische Energie das Medikament aus dem Reservoir in den Körper infundieren kann und einer Vorrichtung zum Aktivieren der Pumpeinheit (Bild 9).



**Bild 9** Komponenten des intradermalen Medikamentendosiersystems ChronopaDD.

Alle Komponenten sind so ausgeführt, dass sie in massentauglichen Verfahren aus Kunststoffen sehr kostengünstig herstellbar sind und sich das System somit zum Einmalgebrauch eignet. Die Aktivierung kann dabei zeitverzögert ausgeführt werden, so dass die Abgabe des Wirkstoffes einige Stunden nach Aufbringen des Systems auf die Haut erfolgt (Bild 10).



**Bild 10** Zeitverzögerte (4 h bzw. 6 h) Abgabe von Wasser mit zwei unterschiedlichen Systemen über einen Zeitraum von 16 h. Insgesamt wurde eine Gesamtmasse von etwa 0,4 g (entspricht ~ 0,4 ml) abgegeben.

Dies ist vor allem für chronotherapeutische Anwendungen relevant, bei denen die Wirkung des Medikaments signifikant von der Tageszeit abhängt zu der es verabreicht wird. Ein Beispiel dafür ist die täglich auftretende Morgensteifigkeit bei rheumatoide Arthritis bei der eine Medikamentenverabreichung in den frühen Morgenstunden (d.h. vor

dem Aufstehen des Patienten) vorteilhaft ist. Wie in Bild 10 dargestellt, ist das ChronopaDD System so konzipiert, dass die Abgabe des Medikaments erst 4 – 6 Stunden (je nach Auslegung) nach der Aktivierung erfolgt. Somit kann das System z.B. abends beim Zubettgehen (z.B. 23:00 Uhr) aufgebracht und aktiviert werden. Die Abgabe erfolgt dann (je nach Auslegung) z.B. um 5:00 Uhr morgens.

## 4 Danksagung

Die Arbeiten zum intraoralen Medikamentendosiersystem wurden im 6. Rahmenprogramm der EU (Projekt IntelliDrug, FP6-IST-002243, [www.intellidrug.org](http://www.intellidrug.org)) gefördert. Für die finanzielle Unterstützung der Arbeiten zum intradermalen Wirkstoffpflaster ChronopaDD bedanken wir uns bei der Landesstiftung Baden-Württemberg gGmbH.

## 5 Literatur

- [1] Drug Delivery Technologies - Current Market Dynamics, Future Market Opportunities and Lifecycle Strategies; Arrowhead Publishers, Minneapolis USA, 2008
- [2] A. Schumacher, T. Goettsche, S. Haerberle, T. Velten, O. Scholz, A. Wolff, B. Beiski, S. Messner, R. Zengerle; Intraoral Drug Delivery Microsystem; Proceedings EMBEC 2008 conference, Antwerpen, Belgium, November 23.-27, 2008, pp. 2352-2355.
- [3] M. Vosseler, M. Jugl, D. Hradetzky, S. Messner, R. Zengerle; Integration of microneedle-arrays and micro pumps in disposable and cheap drug delivery devices; Proceedings EMBEC 2008 conference, Antwerpen, Belgium, November 23.-27, 2008, pp. 2364-2367.