

Universität Rostock  Traditio et Innovatio 



Selektive Wirkstoffbeladung von Implantat-Oberflächen mittels Einzeltropfenerzeuger

Hermann Seitz, Mark Vehse

*Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik
Lehrstuhl für Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik
Universität Rostock*

*Workshop: Messung und Dosierung kleiner Volumenströme in der Medizintechnik
13. Juni 2012*



13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik


Universität Rostock  Traditio et Innovatio 

Übersicht

- Implantate mit Wirkstofffreisetzung
- Depotgenerierung
- Wirkstoffbeladung
- Ausblick


13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 2


Universität Rostock  *Traditio et Innovatio*

Drug Eluting Stent (Fa. Cordis)

- erster medikamentenfreisetzender Stent
- beschichteter Metall-Stent (E316L)
- Wirkstoff: Sirolimus
- Trägerpolymer: Blend aus PEVA-PBMA mit Topcoat aus PBMA (biostabil, nicht abbaubar)



Cypher Stent (Quelle: Fa. Cordis)



13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 3




Universität Rostock  *Traditio et Innovatio*

Drug Eluting Stent (Fa. Biotronik)

- Prinzip: beschichteter Metall-Stent (Kobalt-Chrom-Legierung)
- Wirkstoff: Sirolimus
- Trägerpolymer: PLLA (bioabbaubar)



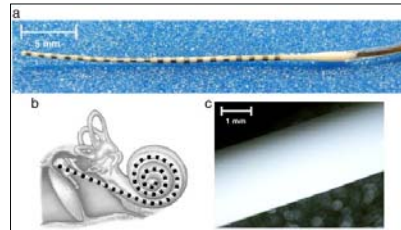
Orsiris-Stent der Firma Biotronik (Quelle: Biotronik)



13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 4

Medikamentenfreisetzende Cochlea-Implantate

- Prinzip: beschichtete Elektrode
- Wirkstoff: diverse (z.B. Sirolimus, Dexamethason, Neomycin)
- Trägerpolymer: P(4HB), Silikon Elastomer

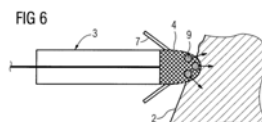


Dexamethason-beladenes Cochleaimplantat *

* Krenzlin, S. et al: Predictability of drug release from cochlear implants, *Journal of Controlled Release*, 2012

Medikamentenfreisetzende Herzschrittmacher-Elektrode

- Kavitäten auf Elektrode, Tauchverfahren und Abschleifen der Polymer-Wirkstoffbeschichtung
- Wirkstoff: diverse (z.B. Sirolimus, Tacrolimus, Paclitaxel)
- Trägerpolymer: undefiniert



Quelle: minimed, Nov 2009

Maschke, M. (Siemens AG): Intravenöse Herzschrittmacherelektrode und Verfahren zu deren Herstellung, Patent DE102004062394B4, 2008

Stand der Technik

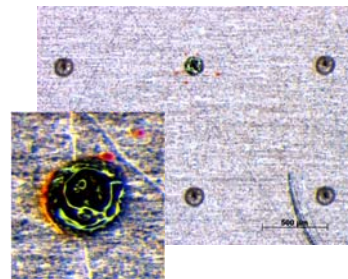
- Wirkstoffe werden in eine Trägersubstanz inkorporiert und als Beschichtung im Tauch- oder Sprühverfahren aufgebracht
- Abbauprodukte der Polymer der Beschichtung können Probleme bereiten (Entzündungsreaktionen)
- Gefahr des Abplatzens der Beschichtung
- Gleichzeitige Einbringung mehrerer Medikamente und zeitlich gesteuerte Abgabe Medikamente nur sehr eingeschränkt realisierbar





Quelle: www.uni-wuppertal.de

Selektive Wirkstoffbeladung mittels Einzeltropfenerzeuger

- Schaffung von Kavitäten auf oder in Implantat-Oberflächen
- Beladung der Kavitäten mit Wirkstofflösung mittels definierter Anzahl an Einzeltropfen
- Verschluss der Kavität mittels biodegradierbarem Biopolymer

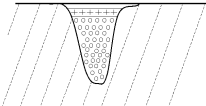


Laserstrukturierte Kavitäten

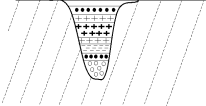



Vorteile der selektive Wirkstoffbeladung

- Keine vollständige Beschichtung des Implantats
- Bessere zeitliche Steuerung der Wirkstofffreisetzung
- Zeitlich gestaffelte Freisetzung verschiedener Wirkstoffe
- Örtlich unterschiedliche Wirkstoffbeladung (Gradient in der Wirkstoffkonzentration oder verschiedene Wirkstoffe)





Depot mit Wirkstoff und degradierbarem Deckpolymer



Depot mit unterschiedlichen Wirkstoffen und degradierbaren Trennschichten für eine zeitgesteuerte Freisetzung

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 9

Prozesskette

Lehrstuhl für Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik

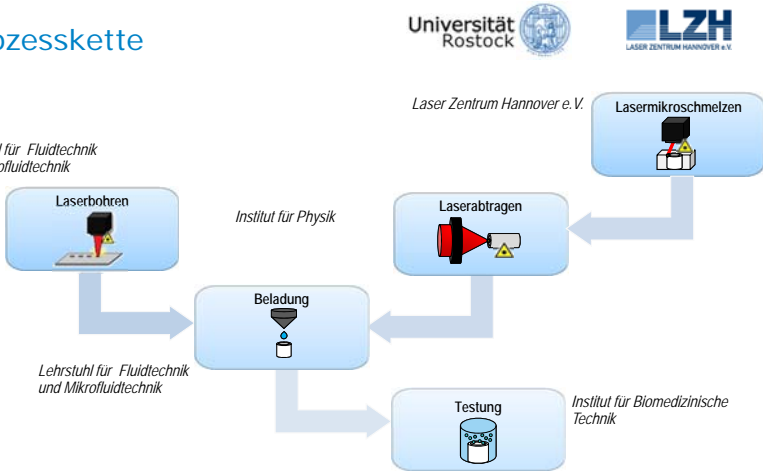
Lehrstuhl für Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik




Universität Rostock

Laser Zentrum Hannover e.V.

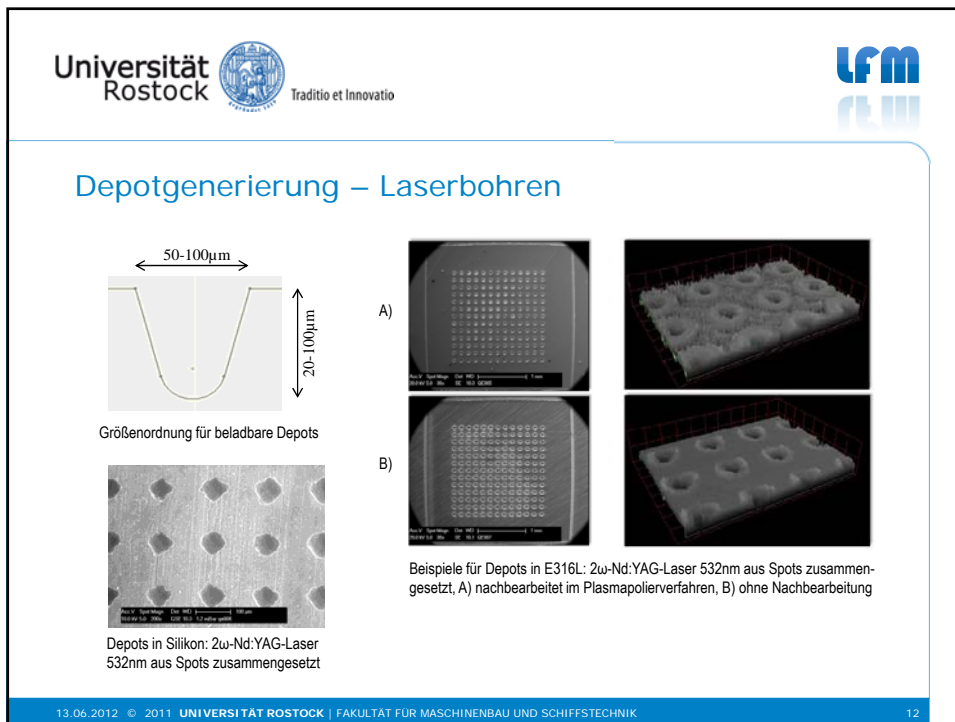
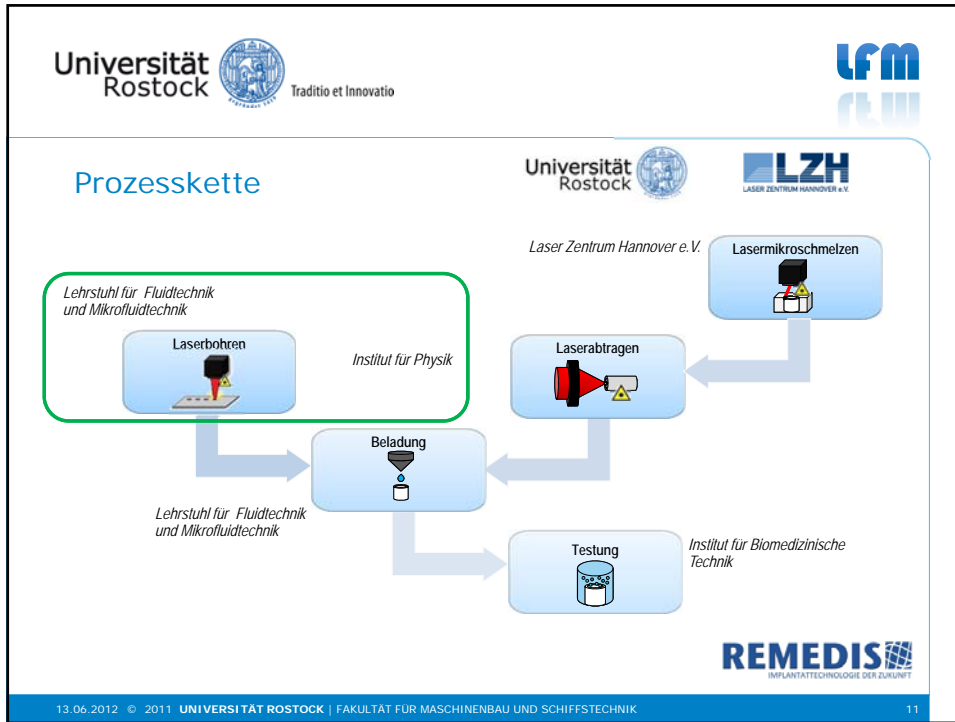
INSTITUT FÜR PHYSIK

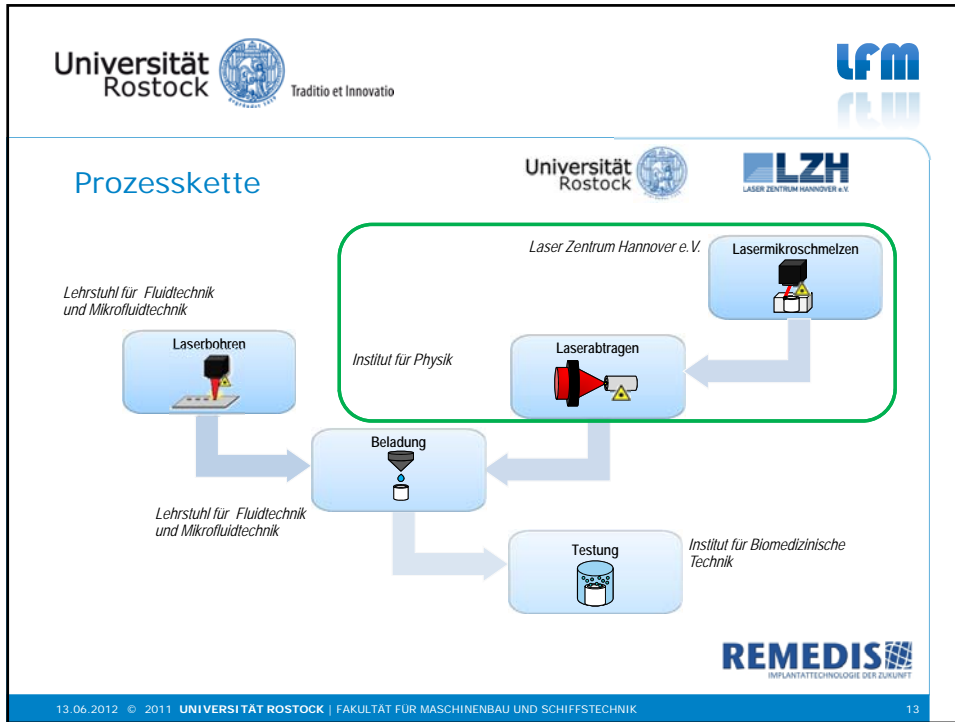
INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK



13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 10





Depotgenerierung – Lasermikroschmelzen

Generierung von Wirkstoffdepots mittels Lasermikroschmelzen*

Werkstoffe: E1316L, NiTi, L-605, Titan

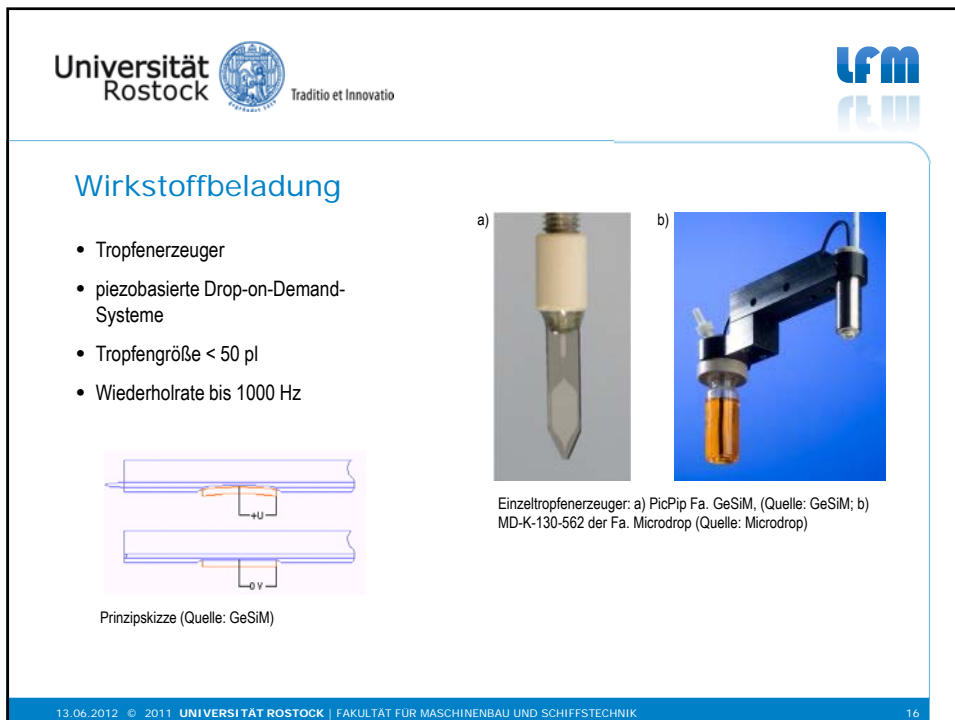
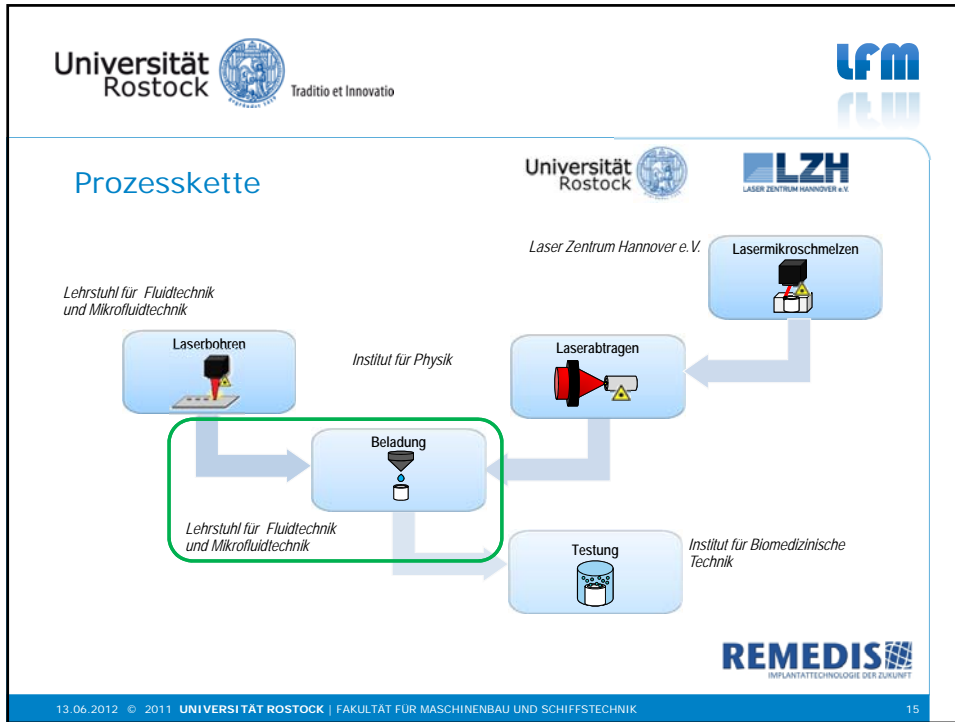
Beispiel für Depots aus E316L



Kleine Mikronadeln zeigen Verschluss des Depots durch Ansinterungen

Versuchsanlage am LZH


*Gieseke, M. et al: Additive Fertigung komplexer Mikroimplantate, Mikroproduktion 1/2012, S.26-31

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 14



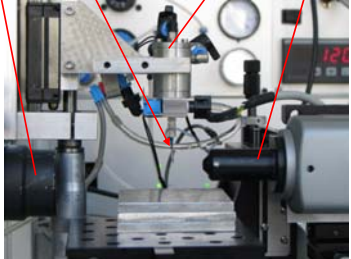



Wirkstoffbeladung



100 µm



Einzeltropfen aufgenommen mit Tropfenbeobachtungsprüfstand



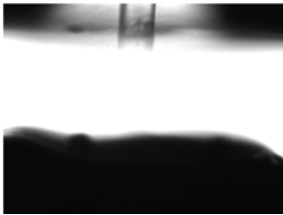
LED-Beleuchtung PicPip Vorratsgefäß Kamera

Versuchsaufbau zu Tropfencharakterisierung

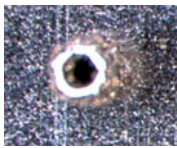
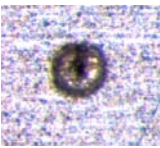
13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 17

Wirkstoffbeladung



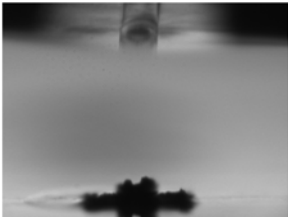
100 µm

Mikronadel Laserbohrung



Einzeltropfen: Ø ca. 50 µm
 Fluid: DMSO + H₂O + Fluorescein-Natrium

Befüllvorgang: jeweils Kaskade von 100 Tropfen
 mit f = 700 Hz

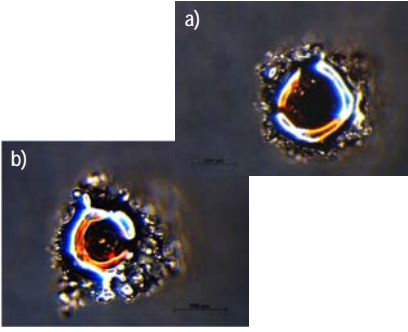


80 µm

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 18

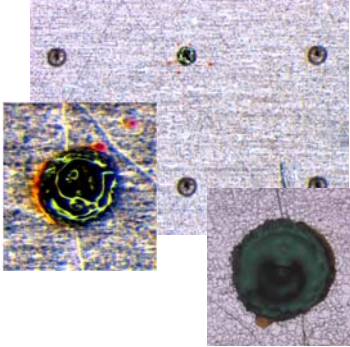
Wirkstoffbeladung
Beladung mit Farbstoff („Proof of Principle“)



a)

b)



Gefüllte Nadeln a) $\varnothing = 200 \mu\text{m}$, b) $\varnothing = 100 \mu\text{m}$



Ausschwemmen des Fluorescein-Natrium bei „wiederanfeuchten“

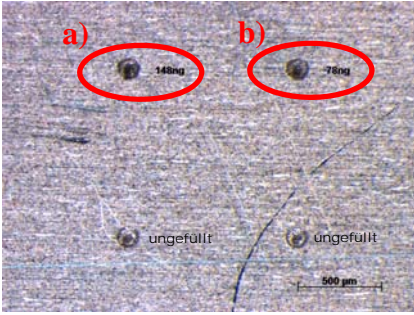
Gefüllte Löcher $\varnothing = 100 \mu\text{m}$

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 19

Wirkstoffbeladung
Test mit Modellwirkstoff ASS

- Lösung 5 mg ASS/ml in DMSO $\cong 5 \times 10^{-3}$ ng/pl
- beheizt auf 26 °C
- Tropfengröße ca. 50 pl
- 0,25ng/Tropfen = Auflösung der Dosiergenauigkeit



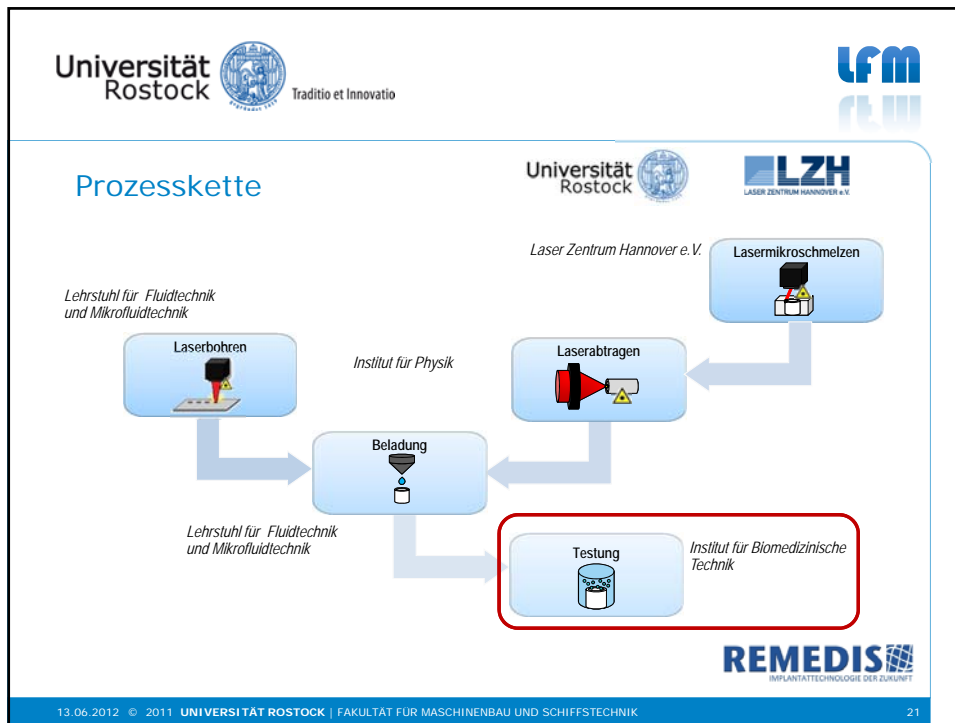
a) 148ng b) 78ng

ungefüllt ungefüllt

500 μm

Mit ASS gefüllte Löcher $\varnothing = 100 \mu\text{m}$

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 20




 Traditio et Innovatio



Wirkstofffreisetzung





Mit Sirolimus gefüllt
 Wirkstoffdepots in
 Edelstahl 316L

- Freisetzungsuntersuchungen mittels HPLC-Methode
- Freigabegeschwindigkeit unabhängig von Depotgeometrie und Nachbearbeitung
- umfangreiche Versuche mit ASS in Planung



13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 22

Universität Rostock Traditio et Innovatio

Ausblick

- Optimierung der Wirkstoffbeladung
 - Anpassung der Wirkstofflösung an den Tropfenerzeuger
 - Vermeidung von Auskristallisation des Wirkstoffs an der Düse und im Tropfenerzeuger
- Verdrucken von Biopolymeren zum Verschließen der Wirkstoffdepots
- Weitere Studien zur Wirkstofffreisetzung
- Automatisierung der Depotgenerierung und der Wirkstoffbeladung

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 23




Universität Rostock Traditio et Innovatio

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Prof. Dr.-Ing. Hermann Seitz
hermann.seitz@uni-rostock.de

Universität Rostock
 Lehrstuhl für Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik
 Justus-von-Liebig-Weg 6
 18059 Rostock

Danksagung: Laser Zentrum Hannover e.V.; Institut für Biomedizinische Technik,
 Universitätsmedizin Rostock; Institut für Physik, Universität Rostock

13.06.2012 © 2011 UNIVERSITÄT ROSTOCK | FAKULTÄT FÜR MASCHINENBAU UND SCHIFFSTECHNIK 24