

# Elektrisch schaltbarer Mikro-Schließmuskel zur Medikamentendosierung

Dipl.-Ing. Simon Herrlich<sup>1</sup>, Dr.-Ing. Stephan Messner<sup>1</sup>, Prof. Dr. Roland Zengerle<sup>1,2</sup>, Dr.-Ing. Stefan Haeberle<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft (HSG-IMIT), Wilhelm-Schickard-Str. 10, D-78052 Villingen-Schwenningen

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Anwendungsentwicklung, Institut für Mikrosystemtechnik - IMTEK, Universität Freiburg, Georges-Köhler-Allee 106, D-79110 Freiburg

## Kurzfassung

Wir präsentieren Mikroaktoren, die in ihrer Funktionsweise Schließmuskeln ähneln, indem sie eine oder mehrere Durchlassöffnungen einer Membran durch reversibles Quellen des elektroaktiven Polymers (EAP) Polypyrrol (PPy) verschließen und wieder öffnen können. Eine mögliche Anwendung des Aktors ist die gesteuerte Pharmakonfreisetzung aus miniaturisierten Medikamentendepots. Drei verschiedene Durchlassvarianten werden miteinander verglichen, wobei die Quellung bei Vermeidung in sich geschlossener EAP-Strukturen verdoppelt werden konnte. Die Aktoren haben keine mechanisch beweglichen Teile und werden bei kleinen Spannungen (1 V) und Strömen (ab 45  $\mu$ A) betrieben.

## 1 Einleitung

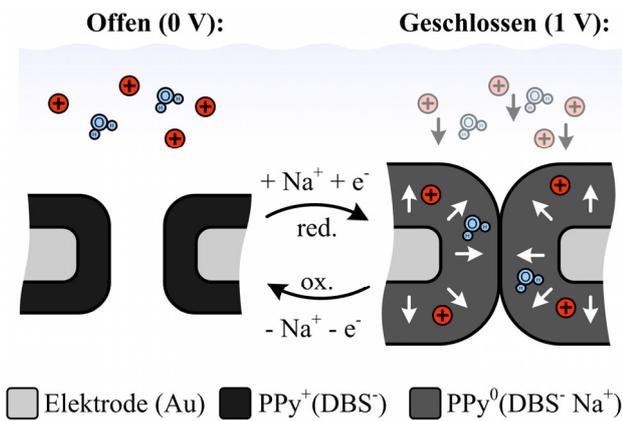
Implantierbare Mikrodosiersysteme für die gesteuerte Pharmakonfreisetzung sind seit einigen Jahren Gegenstand aktueller Forschung [1]. Sie ermöglichen eine auf den Patienten maßgeschneiderte sowie ggf. chronotherapeutische (vom Tageszeitpunkt abhängige) Medikationen und reduzieren somit unerwünschte Nebenwirkungen. Die Miniaturisierung derartiger Systeme ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine orts aufgelöste Freisetzung stark wirkender Medikamente an schlecht zugänglichen Körperteilen (z.B. bei zerebraler Medikation im Gehirn) erwünscht ist. Daher stehen neuartige Aktormechanismen im Fokus, die einen geringen Bauraum (z.B. in Implantaten) mit einem niedrigen Energieverbrauch verbinden. Konjugierte (ionische) elektroaktive Polymere stellen eine vielversprechende Lösung für diese Anforderungen dar, da sie große Aktorhübe bei geringen Spannungen ermöglichen.

EAP-basierte Mikroventile, welche die natürliche Muskel-funktion nachahmen, wurden bereits für die Medikamentendosierung [2] und für Analysekartensysteme [3] vorgestellt. Als künstliches Muskelmaterial kam dabei eine geschickte Kombination aus einem Hydrogel und dem leitfähigen Polymer Polyanilin zum Einsatz, um den maximal möglichen Hub zu erhöhen. Ähnlich arbeitende Hydrogelaktoren können sogar eigenständig auf den pH-Wert reagieren [4] und wären daher z.B. als Aktormechanismus für eine „intelligente“ Pille, welche die Medikamentendosis automatisch auf physiologische Parameter anpasst, gut geeignet. Dennoch bedarf es für den Betrieb der Hydrogel-basierten Aktoren einer stark sauren Umgebung (0.5 M  $H_2SO_4$ ), was wiederum für biomedizinische Anwendungen, d.h. dem direktem Kontakt des Aktors mit Körperflüssigkeiten wie Blut oder Urin [5] un-

akzeptabel erscheint. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit der grundlegende Ansatz in zwei Punkten weiterentwickelt. Erstens wird das auch in Körperflüssigkeit schaltbare Polypyrrol (PPy) dotiert mit Dodecylbenzolsulfonat (DBS<sup>-</sup>) als Aktormaterial verwendet, welches auch auf seine Biokompatibilität getestet wurde [6]. Und zweitens konnten die Aktoreigenschaften bei geringerer Leistungsaufnahme durch Einhaltung grundlegender Designregeln verbessert werden. Das vorgeschlagene Konzept eignet sich sowohl für die zeitliche Steuerung einer diffusiven, als auch für eine infusive Pharmakotherapie. Für letztere wird der Aktor als ein veränderbarer fluidischer Widerstand genutzt um den Fluss einer Medikamentenlösung aus einem Reservoir unter Konstantdruck zu variieren [7].

## 2 Funktionsprinzip

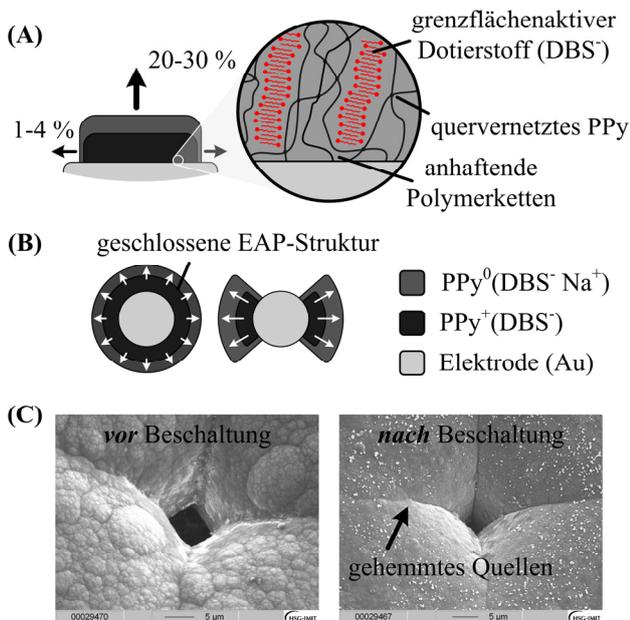
Die Mikroaktoren bestehen aus einem Goldgitter (Au), das (partiell) mit PPy beschichtet wird. Die Durchlässe können reversibel geschlossen werden, indem sich das Volumen des PPy durch Anlegen einer Spannung und damit verbundener elektrochemischer Vorgänge vergrößert. Dazu muss sich das PPy in einem Elektrolyt (z.B. Körperflüssigkeit) befinden (Bild 1). PPy hat ein konjugiertes Rückgrat, welches es elektrisch leitfähig macht. Das Einbringen oder Entnehmen von Elektronen auf diesem Rückgrat führt zu einer reversiblen Einlagerung solvatisierter Ionen. PPy, das mit dem immobilien Anion Dodecylbenzolsulfonat (DBS<sup>-</sup>) dotiert wurde, lagert zum Ladungsausgleich überwiegend mobile Kationen ein, was zu einem gequollenen reduzierten und einem ungequollenen oxidierten Zustand führt. In Körperflüssigkeiten sind z.B. Natriumionen ( $Na^+$ ) dazu vorhanden.



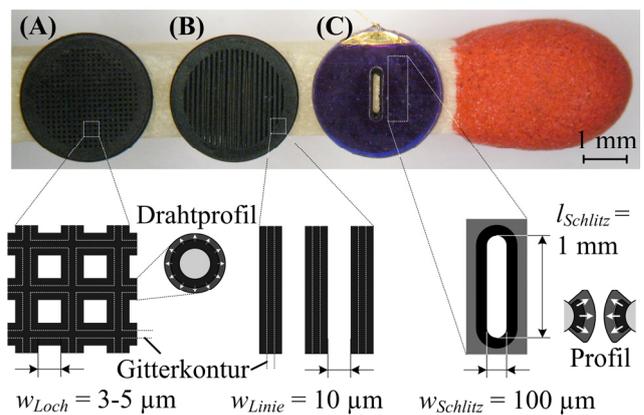
**Bild 1** Funktionsprinzip der Mikro-Schließmuskeln. Das Anlegen einer Spannung (z.B. 1 V) an das elektroaktive Polymer führt zu einer reversiblen Einlagerung solvatisierter Kationen (z.B.  $\text{Na}^+$ ). Im reduzierten Zustand ist das Polymer gequollen und die Schließmuskelöffnung verschlossen (rechts).

### 3 Designregeln

PPy weist ein stark anisotropes Quellverhalten auf [8, 9], das damit erklärt werden kann, dass bei Verwendung des grenzflächenaktiven Dotierstoffs DBS<sup>-</sup> eine laminierte Polymer-Struktur vorhanden ist. Ferner haften die Polymerketten typischerweise an einer metallischen Elektrode [10]. Der Hub ist daher senkrecht zur Elektrodenfläche („out-of-plane“) größer, als in lateraler Richtung (Bild 2, A). Dies wurde bereits für Mikroventile verwendet [11]. Folglich sollte für eine effiziente Beschaltung beim Mikro-Schließmuskel, d.h. eine große Differenz  $\Delta A$  zwischen der offenen, bzw. der geschlossenen Durch-



**Bild 2** Designregeln: A) anisotropes Quellverhalten: out-of-plane bevorzugt; B) Hemmung der Quellung in kleinen Durchlässen: Ecken vermeiden; C) Geschlossene PPy-Strukturen vermeiden.



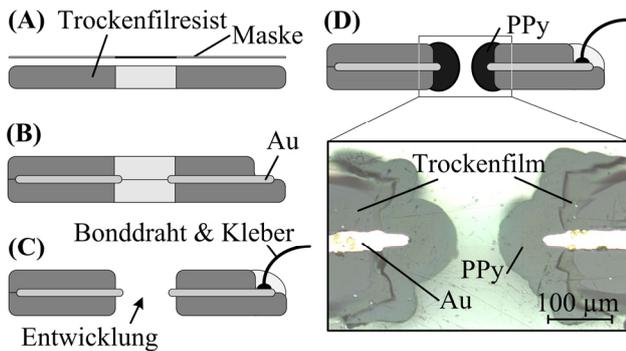
**Bild 3** Photo der EAP Mikro-Schließmuskel Aktoren (A: Lochgitter, B: Parallelgitter, C: einzelner Schlitz (mit vergrößertem Querschnitt des Durchlasses)).

lassfläche ( $A_{\text{offen}}$ , bzw.  $A_{\text{geschlossen}}$ ), ebenfalls die out-of-plane Quellung ausgenutzt werden. Weiterhin ist zu beachten, dass geschlossene EAP-Strukturen vermieden werden sollten (Bild 2, B), da diese zu „quellungshemmenden“, mechanischen Spannungen führen. Schlußendlich sollten kleine Öffnungen vermieden werden, da sich die Quellung darin ebenfalls „selbst hemmt“ (Bild 2, C).

### 4 Herstellung

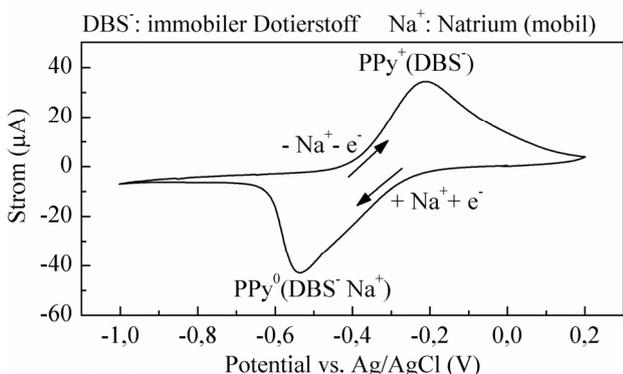
Diesen Designregeln folgend, wurden drei verschiedene Varianten der Mikro-Schließmuskeln aufgebaut und charakterisiert: 1) Lochgitter, 2) Parallelgitter und 3) „einzelner Schlitz“ (Bild 3). Die Grundstruktur wird dabei durch den gewählten TEM-Goldgittertyp vorgegeben (A: G400, B: G200P, C: GS1x0.2, *GilderGrids, Grantham, UK*).

Die Mikroaktoren werden durch direkte Polymerisation von PPy(DBS<sup>-</sup>) auf den Gittern hergestellt. Für den einzelnen Schlitz wurde ein spezieller Herstellungsprozess entwickelt, um PPy(DBS<sup>-</sup>) nur in der Öffnung abzuscheiden und somit das out-of-plane Quellen unter Vermeidung einer geschlossenen Struktur zu ermöglichen. Hierfür wird das Gitter, wie in Bild 4 gezeigt, zwischen zwei zuvor belichteten 100 µm dicken Trockenfilmresistfolien (Photec H-6250, *Enthone, Langenfeld, D*) eingelegt. Danach wird der Stapel in 1% Natriumcarbonat (10 s, 30°C) entwickelt und elektrisch kontaktiert (Bild 4, C). Abschließend wird das PPy(DBS<sup>-</sup>) lediglich an der Elektrodenfläche innerhalb der Öffnung elektrochemisch abgeschieden (D). Die Öffnungen im Trockenfilmresist sind im Gegensatz zur Gitteröffnung leicht verbreitert, wodurch das Polymer mit der Goldoberfläche verankert und ein Ablösen während dem Beschalten verhindert wird. Somit ist ein out-of-plane Quellen möglich und eine in sich geschlossene Polymerstruktur wird vermieden. Da lediglich eine geringe Menge PPy an den Innenwänden der Öffnung aufgebracht wird, verringert sich auch die Energieaufnahme im Vergleich zu den anderen Aktorvarianten (siehe Bild 5).

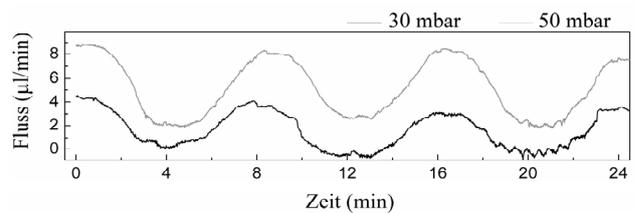


**Bild 4** Herstellung der Variante „einzelner Schlitz“: Das Au-Gitter wird zwischen zwei zuvor belichteten (A), 100 µm dicken Trockenfilmresistfolien eingelegt (B). Der Stapel wird dann entwickelt und elektrisch kontaktiert (C). Abschließend wird das PPy(DBS<sup>-</sup>) innerhalb der Öffnung abgeschieden (D & Schlibfbild).

Die Abscheidung von PPy(DBS<sup>-</sup>) erfolgt durch elektrochemische Oxidation aus einer wässrigen Lösung des Monomers Pyrrol (*Merck, Darmstadt, D*) und dem Dotierstoff NaDBS<sup>-</sup> (*Fluka, Buchs, CH*) in je 0.1 M Konzentration mit einem Autolab PGSTAT12 Potentiostat (*EcoChemie, Utrecht, NL*). In einer Drei-Elektroden-Anordnung ist das Gitter als Arbeitselektrode (WE), eine Platinelektrode, welche eine zehnfach größere Elektrodenoberfläche haben sollte als Gegenelektrode (CE), und eine Ag/AgCl-Elektrode als Referenzelektrode (RE) beschaltet. Anfangs wird für 30 sek. eine konstante Spannung von +1.0 V (WE - RE) angelegt, um eine vollständige Bedeckung der Elektrodenoberfläche zu erhalten. Danach wird die Polymerisation mit 0.8 V fortgeführt, bis die angestrebte Gitteröffnung  $w$ , bzw. die PPy-Dicke  $t$  erreicht ist. Das Einstellen der PPy-Dicke erfolgt entweder über a) einer Überwachung der während der Polymerisation verbrauchten Ladungsmenge pro Elektrodenfläche, b) das Messen der Flussratenänderung bei einem über den Mikroaktor angelegten Differenzdruck oder über c) optische Kontrolle. Zur Herstellung der in Tab. 1 dargestellten Strukturen,



**Bild 5** Cyclovoltammogramm während Beschaltung des Mikroaktors „einzelner Schlitz“. Die geringe Elektrodenfläche im Vergleich zu den anderen Varianten führt zu einem geringeren Energieverbrauch von  $I_{max} = 45 \mu A$  (im Vergleich zu  $I_{max} = 300 \mu A$  für Loch- und Parallelgitter), Scan Rate = 5 mV/s



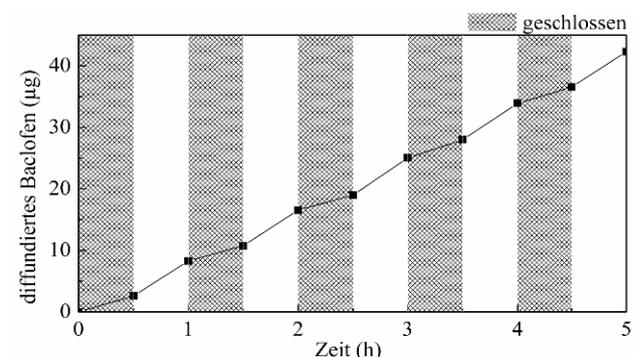
**Bild 6** Infusive Wirkstoffabgabe: Steuerung des Durchflusses einer Flüssigkeit bei verschiedenen Reservoirdrücken (Lochgitter-Variante).

wurde die elektrochemische Abscheidung durch ein Mikroskop mit Immersionslinsen beobachtet, und parallel die verbrauchte Ladung gemessen. Hierdurch konnten reproduzierbare Polymerisationsergebnisse erzielt werden. Für die Lochgitter-Variante wurde z.B.  $400 mC \pm 10\%$  verbraucht, was mit den Literaturangaben gut übereinstimmt ( $1 mC/mm^2$  für eine Schichtdicke von 700 nm [13]). Aufgrund der komplexen Elektrodenoberflächen, welche während der Polymerisation auch noch zunimmt, sollte parallel immer eine optische Kontrolle stattfinden.

### 5 Experimentelle Ergebnisse

Die Mikroaktoren werden, wie in Bild 4 gezeigt, potentiodynamisch betrieben. Um die Membran vom offenen (0 V) in den geschlossenen Zustand (1 V) zu schalten, sind bei der Variante C (einzelner Schlitz) nur sehr geringe Ströme notwendig ( $I_{max} = 45 \mu A$ ), und die Halteströme sind nochmals geringer ( $I_{halt} < 5 \mu A$ ). Aufgrund der größeren Elektrodenfläche wird bei der Loch- bzw. Parallelgitterversion ein höherer Strom verbraucht ( $I_{max} = 200-300 \mu A$ ,  $I_{halt} < 10 \mu A$ ).

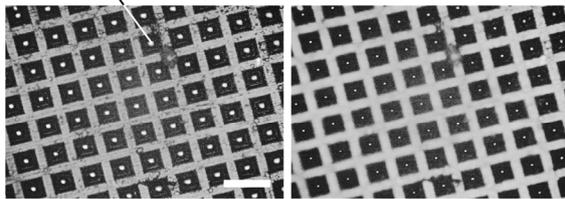
Eine Scan Rate von 5 mV/s führt zu einer Schaltzeit von 240 sek., um vom offenen in den geschlossenen Zustand und v.v. zu wechseln. Vergleicht man das Quellverhalten der drei Aktorvarianten (Tabelle 1), so zeigt sich, dass die schaltbare Durchlassfläche  $\Delta A = A_{offen} - A_{geschlossen}$  beim Parallelgitter 20-fach höher ist als beim Lochgitter. Der einzelne Schlitz quillt aufgrund einer ungehemmten out-of-plane Richtung nahezu zweimal so stark. Das Quellverhalten ist während der anfänglichen Beschaltung durch



**Bild 7** Diffusive Wirkstoffabgabe: Gemessen wurde in alternierenden Intervallen die Abgabe des Wirkstoffs Baclofen. Geöffnete Durchlässe resultieren in einer verdoppelten Abgaberate (Lochgitter-Variante).

**Tabelle 1** Vergleich der drei Varianten des Mikroaktors: Lochgitter (A), Parallelgitter (B), und „einzelner Schlitz“ (C) bzgl. schaltbarer Öffnungsfläche  $\Delta A$  und Quellbarkeit  $\Delta t_{PPy}$ .

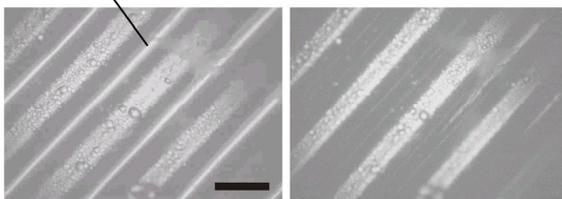
(A) Loch-Öffnung



$$A_{\text{offen}} = 0.02 \text{ mm}^2 \quad A_{\text{geschlossen}} \sim 0 \text{ mm}^2$$

$$\Delta A = 0.02 \text{ mm}^2; \Delta t_{PPy} = 12.2 \pm 3.4 \%$$

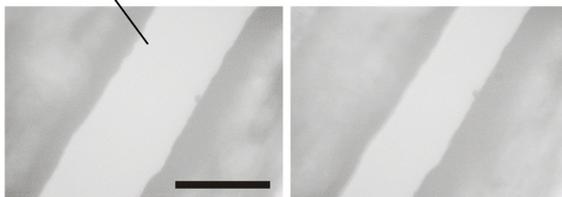
(B) Linien-Öffnung



$$A_{\text{offen}} = 0.42 \text{ mm}^2 \quad A_{\text{geschlossen}} \sim 0 \text{ mm}^2$$

$$\Delta A = 0.42 \text{ mm}^2; \Delta t_{PPy} = 14.3 \%$$

(C) Schlitz-Öffnung



$$A_{\text{offen}} = 0.1 \text{ mm}^2 \quad A_{\text{geschlossen}} \sim 0.75 \text{ mm}^2$$

$$\Delta A = 0.25 \text{ mm}^2; \Delta t_{PPy} = 25 \%$$

alle Maßstäbe = 100  $\mu\text{m}$

Gesamtfläche  $A_{\text{abs}} = 5.31 \text{ mm}^2$  für alle drei Strukturen

Wassereinlagerung irreversibel und nachfolgend vermindert. Die quantitativen Angaben beziehen sich daher auf den ersten Schaltzyklus.

Der einzelne Schlitz war nicht vollständig verschließbar, da das PPy nicht dicker als 50  $\mu\text{m}$  abgeschieden werden konnte. Ein Parallelgitter mit der beim Schlitz verwendeten Technologie zur selektiven PPy-Abscheidung wäre demnach die beste Variante.

Die Mikro-Schließmuskeln können für zwei Wirkstofftransportmechanismen eingesetzt werden: 1. infusiv, d.h. Medikamentenlösung fließt durch (Bild 6) und 2. diffusiv, d.h. Wirkstoffmoleküle diffundieren hindurch (Bild 7).

## 6 Zusammenfassung

Geringer Energieverbrauch bei großen Stellwegen sind die Hauptvorteile der EAP-basierten Mikro-Schließmuskeln und insbesondere bei Kleinleistungsanwendungen (z.B. implantierbare Medikamentendosierung) ausschlaggebend.

Die Langzeitstabilität stellt derzeit die größte Herausforderung dar, weshalb die ersten kommerziell erhältlichen Produkte mit EAP-Technologie [14] als Einmalartikel ausgelegt sein sollten.

## 7 Danksagung

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13N9003 gefördert.

## 8 Literatur

- [1] D. LaVan, T. McGuire, R. Langer, "Small-scale systems for in vivo drug delivery", *Nat. Biotechnol.*, vol. 21, pp. 1184-1191, 2003.
- [2] L. Low, S. Seetharaman, K. He, M. Madou, "Microactuators toward microvalves for responsive controlled drug delivery", *Sens. Actuators B*, vol. 67, pp. 149-160, 2000.
- [3] F. Garnier, "Electrically-driven valve comprising a microporous membrane", US Pat. Appl., 0138371A1, 2006.
- [4] D. Beebe et al., "Functional hydrogel structures for autonomous flow control inside microfluidic channels", *Nature*, vol. 404, pp. 588-590, 2000.
- [5] E. Smela, "Conjugated polymer actuators for biomedical applications", *Adv. Mater.*, vol. 15, pp. 481-494, 2003.
- [6] P. George et al., "Fabrication and biocompatibility of polypyrrole implants suitable for neural prosthetics", *Biomaterials*, vol. 26, pp. 3511-3519, 2008.
- [7] S. Herrlich et al., "Adjustable Diffusion Barrier for Controlled Drug Release in Spastic and Pain Therapy", in *Proc. of eMBEC 2008*, Antwerp, November 23-27, 2008, pp. 2368-2371.
- [8] E. Smela, N. Gadegaard, "Surprising volume change in PPy(DBS): an atomic force microscopy study", *Adv. Mater.*, vol. 11, pp. 953-957, 1999.
- [9] E. Smela, N. Gadegaard, "Volume change in polypyrrole studied by atomic force microscopy", *J. Phys. Chem. B*, vol. 105, pp. 9395-9405, 2001.
- [10] T. F. Otero, "Sensing Muscles Based on Conducting Polymers: Conformational Energy", in *Proc. Of Actuator '08 Conference*, Bremen, June 9-11, 2008, pp. 248-251.
- [11] Y. Berchidevsky, Y.-H. Lo, "Polymer microvalve based on anisotropic expansion of polypyrrole", in *Proc. of the Materials Research Society Symposium*, Boston, December 1-3, 2003, pp. 101-110.
- [12] Y. Wu et al., "Polypyrrole Based Switchable Filter-System", in *Proc. of IEEE EMBS*, Lyon, August 23-26, 2007, pp. 4090-4091.
- [13] J. Causley et al., "Electrochemically-induced fluid movement using polypyrrole", *Synth. Met.*, vol. 151, pp. 60-64, 2005.
- [14] www.creganna.com (accessed 2009)