

# Mikrodosiersysteme machen funktionellere Lösungen möglich

Bei der Therapie von Krankheiten spielt die Form der Verabreichung des Medikaments eine wichtige Rolle. Miniaturisierte Dosiersysteme erlauben es, die nötige Menge präzise zu verabreichen. Ein Gerät muss aber nicht komplett miniaturisiert sein; Mikro-techniken werden dort eingesetzt, wo sie einen Mehrwert versprechen.

SVEN SPIETH UND STEPHAN MESSNER

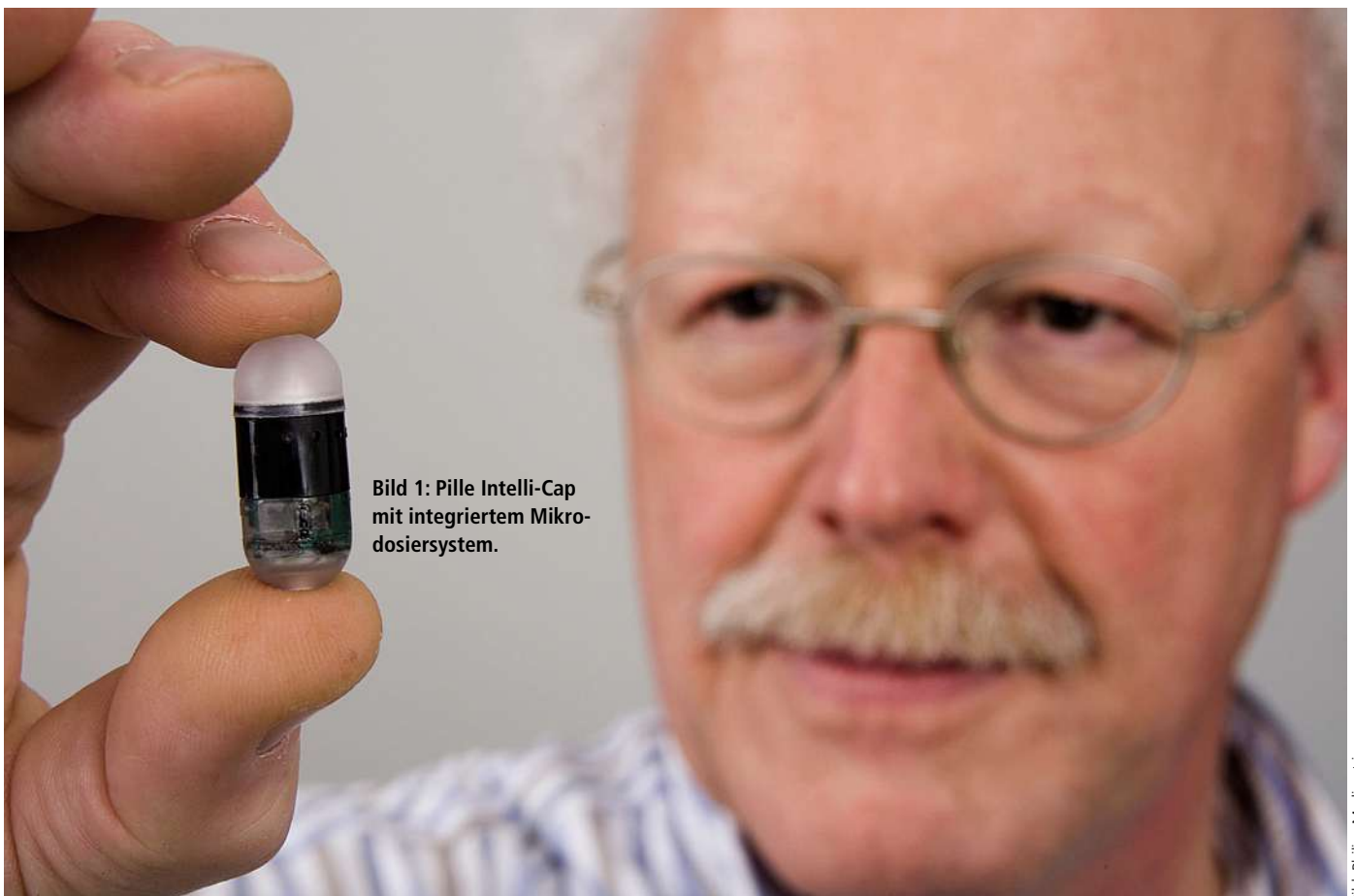
In vielen technischen und nichttechnischen Bereichen gibt es Anwendungen, bei denen genau definierte Mengen von Fluiden (Flüssigkeiten oder Gase) zur Verfügung gestellt oder verarbeitet werden müssen. Typischerweise kommen dabei Dosiersysteme zum Einsatz. Man spricht von Systemen, weil immer ein Zusammenspiel mehrerer aktiver und passiver Komponenten, zum Beispiel

Vorratsbehälter, Pumpen, Ventile oder Sensoren, notwendig ist.

Die Abgabe selbst kann dabei als diskrete Menge oder als einstellbarer, kontinuierlicher Fluss erfolgen. Sobald kleinste Flüssigkeits- oder Gasmengen abgegeben werden sollen oder das Dosiersystem selbst sehr klein ist, spricht man von Mikrodosiersystemen. Bei der diskreten Dosierung von Flüssigkeiten bewegen sich die abzugebenden

Volumina typischerweise im Bereich von Mikrolitern ( $\mu\text{l}$ ), Nanolitern (nl) oder sogar Picolitern (pl). Zum Vergleich: Das Volumen eines einzelnen Wassertropfens, der an einem tropfenden Wasserhahn entsteht, liegt bei circa 250  $\mu\text{l}$ .

In der Mikrodosiertechnik werden zwei grundsätzliche Arten der Dosierung unter-



**Bild 1:** Pille Intelli-Cap mit integriertem Mikrodosiersystem.

schieden. Bei der Freistrahldosierung werden kleinste Tröpfchen gezielt erzeugt und berührunglos durch die Luft abgeschossen. So können selbst kleinste Volumina bis hinunter in den unteren Picoliterbereich dosiert werden. Das wohl bekannteste Beispiel dafür sind Tintenstrahldrucker. Flüssigkeitszerstäuber sind ebenfalls Freistrahldosierer, die jedoch gleichzeitig eine Vielzahl winzigster Tröpfchen mit einem Einzelvolumen im Femtoliterbereich in Form eines Nebels abgeben. Im Gegensatz dazu können Fluide auch durch Schläuche, Kanäle oder Ähnliches bis an ihren Zielort transportiert werden. Solche Systeme eignen sich zur Abgabe diskreter Volumina ab dem oberen Nanoliterbereich oder zur definierten kontinuierlichen Dosierung über einen längeren Zeitraum.

### Alternative Verabreichungsmethoden rücken ins Zentrum des Interesses

Ein wichtiges Anwendungsfeld für Dosiersysteme stellt die Medizintechnik dar. Bei der Behandlung von Krankheiten sollen im Idealfall Medikamente zur richtigen Zeit und in der notwendigen Menge an einem bestimmten Ort im Körper zur Verfügung stehen. Es ist offensichtlich, dass dieses Ideal durch die derzeit etablierten Therapieformen, beispielsweise das Schlucken von Tabletten, oft nicht erreicht werden kann. Vielmehr ist eine an den Patienten angepasste, individuelle Therapieführung nötig, die auch als individualisierte Medizin bezeichnet wird. Dies betrifft insbesondere auch die komplexen, protein- und genbasierten biotechnologischen Medikamente der Zukunft. Um Medikamente immer schneller und gezielter in genau definierten Körperregionen abgeben zu können, rücken dabei alternative Wirkstoffpfade und Verabreichungsmethoden ins Zentrum des Interesses.

Neue, innovative Mikrodosiersysteme für Medikamente adressieren die genannten Herausforderungen und ermöglichen eine verbesserte Therapieführung. Typischerweise werden Medikamentendosiersysteme direkt am Körper eingesetzt oder sogar in den Körper implantiert. Die Systeme müssen in der Lage sein, kleinste Wirkstoffmengen gemäß einem vorgegeben Zeitprofil sehr genau zu dosieren. Je kleiner der Dosiermechanismus dabei gestaltet werden kann und je energie-

Dipl.-Ing. Sven Spieth leitet die Gruppe Mikro-Medizin und Dr.-Ing. Stephan Messner den Bereich Mikrofluidik am Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft e.V. (HSG-IMIT) in 78052 Villingen-Schwenningen; weitere Informationen: Tel. (0 77 21) 9 43- 2 41, sven.spieth@hsg-imit.de

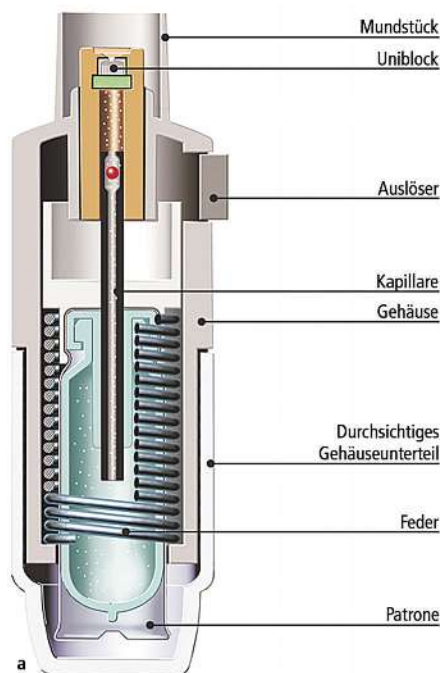


Bild: Boehringer Ingelheim

Bild 2: Respiamat-Soft-Inhaler zur Dosierung und Zerstäubung von bis zu 15 µl Wirkstofflösung.

effizienter dieser arbeitet, desto mehr Wirkstoff kann bei gegebener Baugröße vorgelagert werden. Dies ermöglicht längere Anwendungsintervalle oder bei gleich bleibenden Wirkstoffmengen eine Verkleinerung der Systeme.

### Komfortgewinn erhöht die Akzeptanz der Systeme und der Therapievorgabe

Beides ist mit einem Komfortgewinn für den Patienten verbunden, was vorteilhaft für die Akzeptanz der Systeme und die Befolgung der Therapievorgaben des Arztes ist. Die zunehmende Miniaturisierung und Energieeffizienz der Systeme ermöglicht zukünftig auch die Entwicklung von Mini-Implantaten, die Wirkstoffe direkt „vor Ort“ im Körper abgeben können. Mittlerweile finden sich Mikrodosiersysteme bereits in verschiedenen Bereichen der Medizintechnik:

Das Schlucken von Tabletten oder Pillen ist immer noch die am häufigsten verwendete Art, Medikamente zu verabreichen. Im Magen-Darm-Trakt erfolgt dabei die Aufnahme des Medikaments in den Blutkreislauf. Allerdings erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffs typischerweise zeitlich unkontrolliert, unpräzise und in Abhängigkeit von der lokalen Physiologie. Vor diesem Hintergrund entstand bereits vor längerer Zeit die Idee der intelligenten Pille, die selbst ihre Wirkstoffabgabe aktiv kontrolliert oder sogar von außerhalb des Körpers ferngesteuert werden kann. Die aktuellste Entwicklung auf diesem Gebiet stellt die Intelli-Cap-Pille von Philips Medimetrics dar. Die nur 11 mm ×

26 mm große mikroprozessorgesteuerte Kapsel beinhaltet außer einem Funkmodul, Sensoren zur Messung von pH und Temperatur auch ein Mikrodosiersystem für Flüssigkeiten. Das Mikrodosiersystem besteht dabei aus einem Reservoir, das durch einen kleinen Elektromotor mit Spindeltrieb ausgedrückt werden kann. Insgesamt können so bis zu 300 µl flüssigen oder pastösen Wirkstoffs per Funksteuerung abgegeben werden.

Die gesamte Pille ist zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nach dem Schlucken der Pille werden zunächst kontinuierlich Sensorinformationen gesammelt. Dabei ist insbesondere der gemessene pH-Wert von Interesse. Anhand der in Magen und Dünndarm auftretenden charakteristischen pH-Werte kann zusammen mit der Zeitinformation die momentane Position der Pille im Verdauungstrakt bestimmt werden. So kann das Mikrodosiersystem in Abhängigkeit von der Position verschiedene Mengen an Medikament abgeben oder erst bei Erreichen einer bestimmten Position gestartet werden. Zusätzlich können alle Informationen an ein Kontrollgerät außerhalb des Körpers übermittelt und so auch die Steuerung des Dosiersystems übernommen werden.

Die Intelli-Cap-Pille ist derzeit primär zur Unterstützung bei der Medikamententwicklung und für Untersuchungen in der Nahrungsmittelforschung konzipiert. Aufgrund der genannten Vorteile könnten jedoch in der Zukunft solche intelligenten Pillen auch bei kritischen Therapieführungen sowie der Behandlung von Darmkrebs und chronisch-



entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn Einzug halten.

Bei der seit Jahrzehnten bekannten Inhalationstherapie werden pulverförmige oder flüssige Medikamente zerstäubt und anschließend über die Lunge eingeatmet. Je feiner dabei die Zerstäubung ist, desto tiefer können die Wirkstoffe in die Lunge eindringen. Während Partikel mit einem Durchmesser größer 6 µm nur die oberen Atemwege erreichen, können kleinere Partikel letztlich bis zu den Lungenbläschen vordringen. Ziel bei der Entwicklung von Inhalationsgeräten ist es deshalb, über den gesamten Zeitraum des Einatmens eine möglichst gleichbleibende, optimale Größe der Wirkstoffpartikel zur Verfügung zu stellen. Außer konventionellen, gasdruckbetriebenen Pulverinhalatoren oder elektrischen Ultraschallverneblern kommen für diese Anwendung auch auf Mikrotechnologien basierende Geräte wie der RespiMat-Soft-Inhaler von Boehringer Ingelheim zum Einsatz (Bild 2).

### Inhalator kombiniert Mikrodosierung mit Zerstäubungsmechanismus

Der RespiMat kombiniert ein Mikrodosiersystem mit einem Zerstäubungsmechanismus. Zum Betrieb des Geräts wird zunächst durch eine 180°-Drehbewegung am zweiteiligen Gehäuse die notwendige Energie erzeugt, die in einer mechanischen Feder zwischengespeichert wird. Gleichzeitig wird die je nach medizinischer Anwendung bis zu 15 µl fassende Dosierkammer mit flüssigem Wirkstoff befüllt. Nach dem Auslösen wird der Inhalt der Dosierkammer durch die in der mechanischen Feder gespeicherte Energie zerstäubt. Das Kernstück dafür bildet der sogenannte Uniblock, ein 2,5 mm × 2 mm × 1,4 mm großer Chip aus Silizium und Glas mit feinen Mikrokanälen. Im Uniblock wird die aus der Dosierkammer austretende Flüssigkeit gefiltert und in zwei Flüssigkeitsstrah-

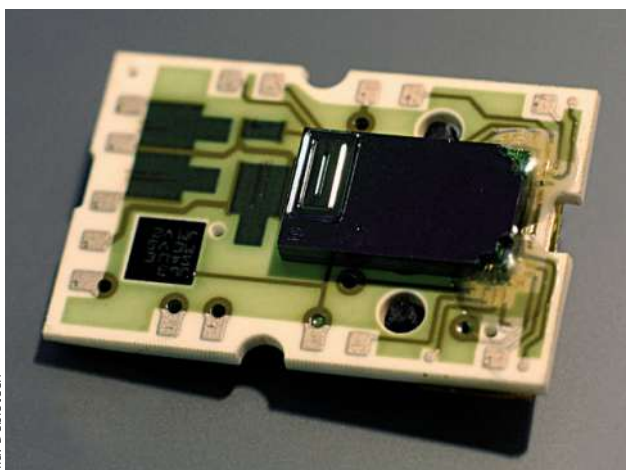


Bild: Debiotech

**Bild 3: Leiterplatte mit pumpendem Mikrochip (Mikromembranpumpe), der das Herzstück der Jewel-Pump bildet.**

len aufgeteilt, die dann in einem genau definierten Winkel aufeinander treffen und die Sprühwolke erzeugen. Beim auftretenden Crash bei über 500 km/h entstehen dabei Tröpfchen mit einem Durchmesser von weniger als 6 µm. Der RespiMat wird derzeit ausschließlich zur Behandlung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) sowie bei Asthma eingesetzt.

In Deutschland sind circa 250.000 Menschen von Typ-1-Diabetes (Zuckerkrankheit) betroffen und müssen dem Körper künstlich das Hormon Insulin zuführen. Etwa 5% von ihnen verwenden kleine, tragbare Insulinpumpen, die direkt am Körper getragen werden und kontinuierlich Insulin an den Körper abgeben, meistens über einen Infusionsschlauch. Insulinpumpen stellen sicherlich die bekanntesten Mikrodosiersysteme in der Medizintechnik dar. Typischerweise besteht eine solche Insulinpumpe aus einer verkleinerten Spritzenpumpe, bei der eine befüllte Spritze automatisch mithilfe eines Antriebs ausdrückt wird. Auch hier geht der Trend zu immer kleineren Systemen, die vor allem unauffällig getragen werden können. Ein Beispiel ist das Omni-Pod-

System von Insulet. Die Spritzenpumpe ist gerade einmal 41 mm × 62 mm × 17 mm groß bei nur 34 g Gewicht. Da sie wie ein Pflaster direkt auf die Haut aufgeklebt werden kann, entfällt der Infusionsschlauch komplett.

Allerdings sind der weiteren Verkleinerung von Spritzenpumpen technische Grenzen gesetzt. Aus diesem Grund rücken auch hier neuartige Dosierkonzepte in den Fokus. Einen möglichen Ansatz bilden alternative, extrem verkleinerte Pumpentypen, wie sie beispielsweise in der noch nicht kommerziell verfügbaren Insulinpumpe Jewel-Pump von Debiotech zum Einsatz kommen.

Das Herzstück der nur 60 mm × 40 mm × 13 mm großen und 22 g schweren Jewel-Pump bildet ein pumpender Mikrochip aus Glas und Silizium, der kleiner als eine Fingerkuppe ist und piezoelektrisch angetrieben wird (Bild 3). Der Chip enthält im Wesentlichen eine Mikromembranpumpe und kann Insulinmengen bis auf 200 nl genau dosieren. Als Sicherheitsfunktion wird jeder Pumpenschlag kontrolliert, um beispielsweise Verstopfungen der Infusionsnadel frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich wird die Temperatur im Gerät überwacht, um rechtzeitig auf eine mögliche Insulinverschlechterung hinzuweisen.

### Kabellose Steuerung der Dosierung über PDA-ähnliche Geräte

Ein gemeinsames Merkmal aller neuen Insulinpumpen ist die kabellose Steuerung der Dosierung über PDA-ähnliche Geräte. Verschiedene Hersteller wie Medtronic oder Animas bieten mittlerweile sogar Sensoren an, die permanent den Blutzucker messen und ebenfalls kabellos mit dem Steuergerät kommunizieren. Der Anwender erhält so Echtzeitinformationen über seinen Blutzuckerspiegel und kann die Insulinabgabe der Pumpe entsprechend einstellen. Letztendlich



**Bild 4: Medikamentendosierkartusche, die in zwei künstliche Zähne einer Zahnprothese eingesetzt wird.**

Bild: HSG-IMT

---

schließt der Anwender somit über das Steuergerät den offenen Dosierregelkreis aus Physiologie, Blutzuckersensor und Insulinpumpe. Ob zukünftige intelligente Steuergeräte diese Aufgabe direkt übernehmen werden, bleibt abzuwarten.

### **Mikrodosiersystem für den direkten Einsatz im Mundraum sind in der Entwicklung**

Lutschtabletten, die sich direkt im Mund auflösen, werden typischerweise als erstes mit Halsschmerzen in Verbindung gebracht. Allerdings ist die Aufnahme von Medikamenten über die Mundschleimhaut generell von Interesse. Gerade die Backenschleimhaut kann verschiedene Wirkstoffe besser aufnehmen und schneller dem Körper zur Verfügung stellen als dies durch das Schlucken einer Tablette erreichbar ist. Aufgrund der Lage im menschlichen Blutkreislauf wird zusätzlich ein vorzeitiges Herausfiltern von Wirkstoffen durch die Leber vermieden. Sicherlich würde man ein Mikrodosiersystem zunächst nicht im Mundraum erwarten. Aufgrund der genannten Vorteile und mithilfe fortschreitender Miniaturisierung entstehen jedoch auch an dieser Stelle erste Geräte. Das sich derzeit noch in der Entwicklung befindende Buccal-Dose-System von HSG-IMT ist Teil einer herausnehmbaren Zahnprothese (Bild 4).

Auf der Zahnprothese sind zwei nebeneinander liegende Backenzähne miteinander verbunden und enthalten eine zur Backenseite hin offene Aussparung, in der eine Medikamentendosierkartusche magnetisch befestigt werden kann. Die Kartusche selbst besteht aus Kunststoff und enthält zwei separate Kammern, die durch eine elastische Wand getrennt sind. Die erste Kammer ist mit Salz befüllt, während die zweite das flüssige Medikament enthält. Wasser aus dem Mundspeichel kann nun über eine semipermeable Membran in die Salzkammer einströmen. Für das Salz ist die Membran undurchlässig und verhindert so ein Austreten. Physikalische Grundgesetze führen dazu, dass so lange Wasser in die Kammer strömt, bis die Salzlösung unendlich verdünnt ist. Die Wasserzunahme durch diesen als Osmose bezeichneten Vorgang führt zu einer Ausdehnung der elastischen Wand in die zweite Kammer hinein. Dadurch wird das dort enthaltene Medikament an die Backenschleimhaut ausgestoßen. Dieser osmotische Antrieb führt ohne jegliche Elektronik zu einer extrem gleichmäßigen Medikamentenabgabe. Zusammen mit den günstigen Aufnahmeeigenschaften der Backenschleimhaut kann so die Konzentration des Wirkstoffs im Blutkreislauf eines Patienten sehr genau eingestellt werden. Für Krankheiten, wie etwa Parkinson, ist dies von großem Interesse. Je weiter die Parkinson-Krankheit fortschreitet, desto exakter muss eine bestimmte Wirkstoffkonzentration im Blut gehalten werden, da sowohl Unter- als auch Überdosierung zu unerwünschten Nebeneffekten führt.

Es ist offensichtlich, dass die gezeigten Mikrodosiersysteme nur einen kleinen Auszug aus dem breiten Anwendungsfeld der Mikrodosierung in der Medizintechnik darstellen. Grundsätzlich lässt sich ableiten, dass die fortschreitende Miniaturisierung immer funktionellere Geräte ermöglicht. Dabei muss ein Gerät nicht notwendigerweise komplett „Mikro“ sein. Vielmehr werden Mikrotechniken gezielt dort eingesetzt, wo sie einen Mehrwert versprechen. Für die Zukunft wird die individualisierte Medizin sicherlich eine treibende Kraft bei der Entwicklung neuer Mikrodosiersysteme darstellen. Dabei steht nicht nur eine individuellere und somit verbesserte Therapieführung im Fokus, sondern auch die damit verbundene Senkung der Behandlungskosten.