

Klinische Erprobung eines intraoralen Medikamentendosiersystems mit telemedizinischem Therapiemonitoring

Dipl.-Ing. S. Herrlich, M. Eng. Rachid Nouna, Dipl.-Ing. Sven Spieth, Prof. Dr. R. Zengerle

Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard Gesellschaft e.V. (HSG-IMIT),
Wilhelm-Schickard-Str. 10, D-78052 Villingen-Schwenningen, simon.herrlich@hsg-imit.de

Kurzfassung

Ein miniaturisiertes intraorales Medikamentendosiersystem *BuccalDose*, das als austauschbare Kartusche in einer herausnehmbaren Zahnprothese getragen und über eine Basisstation für ein telemedizinisches Therapiemonitoring ausgelesen werden kann, wurde erstmals an Parkinson-Patienten erprobt. Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Gebrauchstauglichkeit und der Funktionalität der telemedizinischen Anbindung des Gesamtsystems sowie der Funktionalität des osmotischen Pumpprinzips der Kartusche, das den vorhandenen Speichel nutzt, um eine Wirkstofflösung an die Mundschleimhaut abzugeben. Hierbei waren das Gesamtsystem trotz eingeschränkter motorischer Fähigkeiten der Parkinson-Patienten generell und die miniaturisierte Kartusche bis zu einem mild-moderaten Krankheitsstadium leicht bedienbar. Das in vivo Abgabeverhalten der osmotischen Kartusche bestätigte dabei zuvor erzielte Laborergebnisse.

1 Einleitung

Die Integration von Mikrosystemen ermöglicht der Medizintechnik Produktinnovationen mit hoher Funktionalität auf engstem Raum. Fokussiert man alleine den Mundraum, so ergeben sich durch die Miniaturisierung fortgeschrittene Therapiemöglichkeiten. Durch Sensorintegration können Zahnschienen heute Bruxismus (Zähneknirschen) drahtlos aufzeichnen und den Patienten darauf aufmerksam machen [1], lose Zahnspangen auf die Therapietreue des Nutzers schließen [2,3], oder festsitzende Zahnbrackets die auf den jeweiligen Zahn wirkende mechanischen Spannungen während einer kieferorthopädischen Behandlung messen [4]. Durch integrierte Stimulationselektroden ist bspw. eine effektive Behandlung von Xerostomie (Mundtrockenheit) möglich, indem der Nervus Lingualis elektrostimuliert und die Speichelproduktion angeregt wird [5]. Bei einseitiger Taubheit oder einer Schalleitungsschwerhörigkeit kann ein intraorales Knochenleitungshörgerät in der Größe einer halben Streichholzschachtel Vibrationen über den Zahn direkt zum Innenohr übertragen und kommt dabei ganz ohne Implantation aus [6,7].

Trotz der rauen Umgebung im Mundraum ermöglichte die Miniaturisierung auch Mikrodosiersysteme, die so klein sind, dass sie in ein Zahnimplantat passen [8,9], denn der Mundraum eignet sich insbesondere auch zur Medikamentendosierung. Er bietet dabei sowohl einen Darreichungsweg für lokale Wirkstoffe als auch einen direkten Zugang zum Blutkreislauf für systemische Wirkstoffe. Durch Umgehung des Magen-Darm-Trakts wird so auch die natürliche Entgiftungsfunktion bei der ersten Passage durch die Leber (First-Pass-Effekt) umgangen, welche Wirkstoffe in hohem Maße abbauen kann, bevor sie überhaupt den Blutkreislauf erreichen und systemisch verfügbar wären [10]. Der Patient profitiert letztlich von einer besseren Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. Die Kombination eines Mikrodosiersystems zur

Darreichung von Wirkstoffen mit einem individuellen telemedizinischen Therapiemanagement [11] erweitert die Therapiemöglichkeiten und kann zu einer höheren Therapiequalität führen. Dies ist gerade bei Parkinson der Fall, da im Krankheitsverlauf die konventionelle Gabe von Tabletten zu stark schwankenden Wirkstoffspiegeln im Blut und damit verbundenen Motorkomplikationen führen kann. Als Pilotanwendung wurde das vorgestellte telemedizinische *BuccalDose*-System daher auf die Parkinson-Krankheit angepasst und an Parkinson-Patienten erprobt.

2 Das BuccalDose-System

Das Medikamentendosiersystem *BuccalDose* wird als austauschbare Kartusche in einer herausnehmbaren Zahnprothese getragen (Bild 1). Dies ist gegenüber einem festsitzenden Implantat weniger invasiv und hat den Vorteil, dass der Patient die Kartusche selbst wechseln, die Wirkstoffzufuhr unterbrechen und die Zahnprothese außerhalb des Mundes reinigen kann. Die interindividuelle Form des herausnehmbaren



Bild 1 Intraorale *BuccalDose*-Kartusche integriert in eine Zahnteilprothese.

Zahnersatzes entscheidet dabei über mögliche Einbauverfahren der Kartusche in den Zahnprothesenkörper, um die ursprünglichen Funktionsfähigkeiten der Zahnprothese, d.h. Stabilität, Langlebigkeit und Okklusion zu erhalten [12]. Die austauschbare Kartusche selbst wird aus biokompatiblen Materialien mit eigens entwickelten Verfahren der Aufbau- und Verbindungstechnik hergestellt [13,14]. Die Kartusche nutzt den Speichel im Mundraum für einen osmotischen Antrieb, der den Wirkstoff kontinuierlich freisetzt. Dabei strömt Wasser aus dem Speichel über eine semipermeable Membran in eine Salzkammer ein und löst das Salz auf (Bild 2.A). Die semipermeable Membran ist für das gelöste Salz hingegen undurchlässig, wodurch dieses nicht austreten kann. Durch die konstante Wasserzunahme dehnt sich eine elastische Membran in eine Wirkstoffkammer (Bild 2.B) und verdrängt den dort flüssig bis gelförmig gespeicherten Wirkstoff. Bei Parkinson können mit *BuccalDose* in frühen Phasen der Krankheit Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Ropinirol [15] verabreicht werden, während im späteren Verlauf Levodopa-Derivate [16] vielversprechend sind. Die derzeitige Form der Kartusche setzt beim Patienten eine Lücke von zwei Backenzähnen voraus (Bild 2.C), könnte aber wie osmotische Antriebe im Allgemeinen prinzipiell einfach weiter miniaturisiert werden [17]. Die speicherbare Wirkstoffmenge verringert sich dann jedoch ebenfalls. Für die klinische Erprobung der Pha-

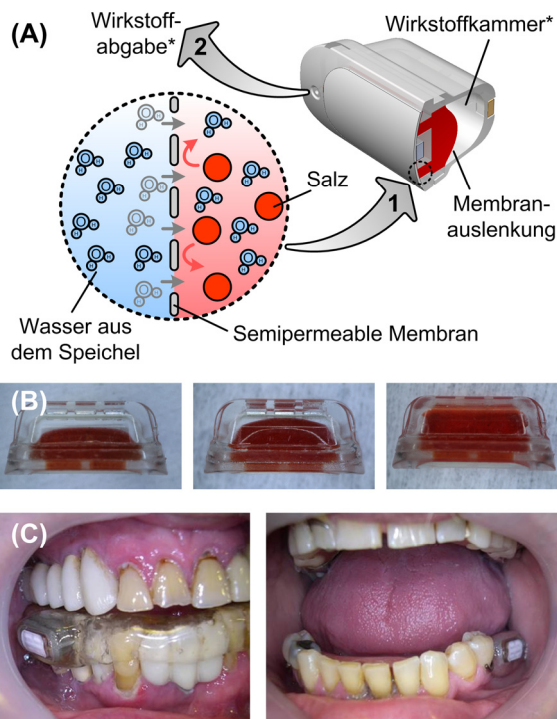


Bild 2 (A) Osmotisches Funktionsprinzip der *BuccalDose*-Kartusche; *für die klinischen Erprobung war die Wirkstoffkammer mit Luft gefüllt. (B) Exemplarische Membranausdehnung während des Betriebs. (C) Integration der Kartusche in einer Zahnschiene bzw. Zahnteilprothese während der klinischen Erprobung.

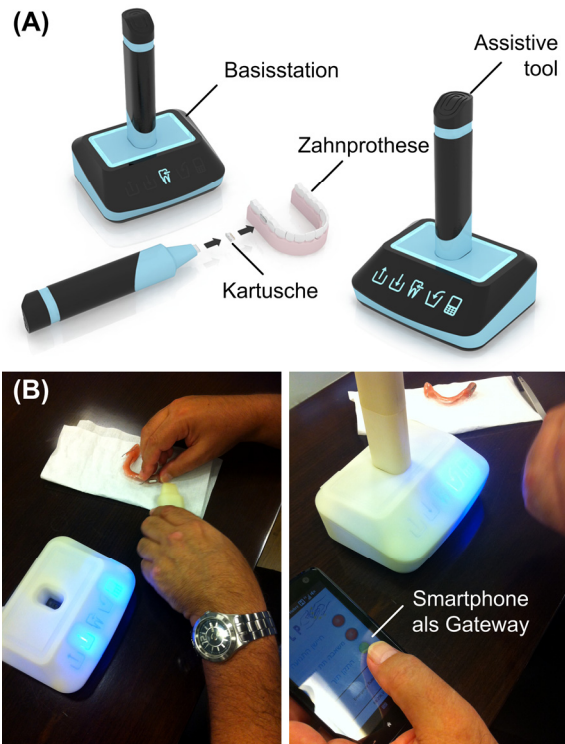


Bild 3 (A) Telemedizinische Basisstation und Assistive Tool (Bedienwerkzeug) zur Verwendung der BuccalDose-Kartusche. (B) Klinische Erprobung des Systems durch Parkinson-Patienten.

se I wurde kein Wirkstoff eingesetzt, sondern die Wirkstoffkammer mit Luft gefüllt.

Das Gesamtsystem wird durch eine telemedizinische Basisstation und einem Assistive Tool komplettiert (Bild 3.A), deren Bedienkonzept und funktionales Produktdesign in Zusammenarbeit mit einem Dienstleister in Usability Engineering entwickelt wurden [18]. Mit dem Assistive Tool soll ein Parkinson Patient mit eingeschränkten feinmotorischen Fähigkeiten in der Lage sein, die Kartusche magnetisch in die Zahnprothese einzusetzen und nach Gebrauch wieder entnehmen zu können. Zusätzlich dient das Assistive Tool gleichzeitig als Vorratsspeicher für die Kartuschen. Die Basisstation misst beim täglichen Wechsel der Kartusche optisch den Füllstand und liest einen in der Kartusche integrierten RFID-Minitag automatisch aus [19]. Mit einem Zeitstempel versehen werden diese Daten mit ZigBee über ein Smartphone, das als Gateway fungiert, an ein medizinisches Internetportal gesendet. Die abgegebene Wirkstoffmenge sowie die gewonnenen Informationen zur Therapietreue können vom behandelten Arzt oder einem telemedizinischen Service Center zur Anpassung der Therapie genutzt werden.

3 Klinische Erprobung

Die Phase-I-Studie ohne Wirkstoff wurde zweistufig an jeweils 4 bzw. 5 Patienten der Hoehn & Yahr Stadien 1

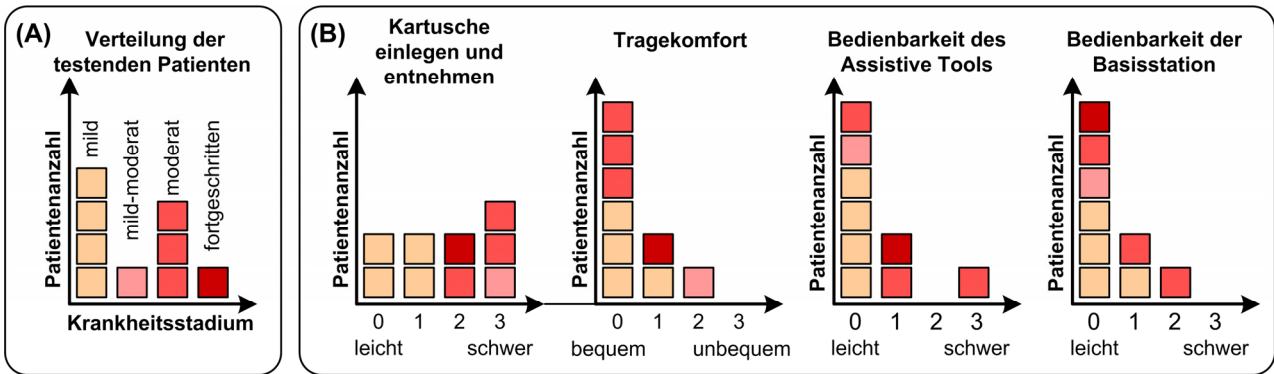


Bild 4 (A) Anzahl und Krankheitsstadium der testenden Patienten. (B) Testauswertung bzgl. der Gebrauchstauglichkeit von Kartusche, Prothese, Assistive Tool und Basisstation.

bis 2 [20] in Tel Aviv, Israel und in Palermo, Italien durchgeführt.

In der ersten Stufe fand die Studie eintägig unter Beobachtung in einer Klinik, in der zweiten Stufe an drei aufeinanderfolgenden Tagen unbeobachtet in der häuslichen Umgebung der Patienten statt.

Die serielle Datenübertragung des Füllstands und der auf dem RFID-Minitag der *BuccalDose*-Kartusche gespeicherten Informationen über das mobile Gateway (ZigBee-Verbindung) an ein medizinisches Serviceportal (mobiles Internet oder WLAN) war in insgesamt 71 von 72 durchgeführten Messungen (11 von 12 in Israel, 60 von 60 in Italien) erfolgreich. Das System konnte dabei ohne einen redundanten Übertragungsweg auskommen, da es bei fehlender Verbindung die Daten zwischenspeichert und zeitlich versetzt versenden kann.

Die alltägliche Gebrauchstauglichkeit des *BuccalDose*-Systems wurde anhand eines Patientenfragebogens und in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums verifiziert. Die genaue Verteilung der testenden Patienten in den jeweiligen extrapyramidalen Krankheitsstadium war dabei wie folgt (Bild 4.A): 4 Patienten mit mildem, 1 Patient mit mild-moderatem, 3 Patienten mit moderatem und 1 Patient mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium.

Die Bedienbarkeit der Basisstation und des Assistive Tools zur Handhabung und Speicherung der miniaturisierten Kartuschen wurde vorwiegend als leicht empfunden, wobei Patienten in einem höheren Krankheitsstadium die Bedienbarkeit tendenziell eher schwieriger fanden (Bild 4.B). Der Tragekomfort der Kartusche auf einer Zahnprothese oder einer Kauschiene wurde unabhängig vom Krankheitsstadium ebenfalls als bequem bewertet. Insbesondere das Entnehmen der Kartusche aus der Zahnprothese war jedoch für Patienten mit eingeschränkteren motorischen Fähigkeiten im moderaten bzw. fortgeschrittenen Stadium trotz Assistive Tool schwierig. Hierbei ist zu vermuten, dass sich über die Zeit die Haftkraft zwischen Kartusche und der Zahnprothese durch den Speichel im Zwischenraum erhöht.

Die Funktionalität des osmotischen Pumpprinzips wurde ohne pharmakokinetische Untersuchungen überprüft. Durch die konstante Wasserzunahme dehnt sich die elastische Membran in die für die klinische Studie unbefüllte Wirkstoffkammer (siehe Bild 2.A). Hierdurch kommt es während dem Betrieb zu einer konstanten Gewichtszunahme. Diese betrug im 37 °C temperierten künstl. Speichel $1,85 \pm 0,02$ mg/h und *in vivo* $1,65 \pm 0,3$ mg/h. Das Entnehmen der Kartusche über Nacht führte allerdings durch Verdunstung zu einer entgegengerichteten Gewichtsabnahme (Bild 5).

4 Zusammenfassung & Ausblick

Die klinische Erprobung des telemedizinischen Gesamtsystems lieferte wichtige Erkenntnisse über die notwendigen funktionalen Designmerkmale, die benötigt werden um ein intraorales Mikrosystem für Patienten mit Bewegungsstörungen bedienbar zu machen. Die Idee des Gesamtsystems wurde dabei von den Patienten als „sehr gut“ beurteilt. Die derzeitige Version des Systems scheint bis zu einem mild-moderaten Krankheitsstadium und bei den Patienten vorliegenden mittel- bis hohen Bildungsniveau bedienbar zu sein. Bei fortgeschrittenem Parkinson könnte jedoch intensives Training für eine korrekte Bedienung notwendig werden. Für Parkinson-Patienten mit einge-

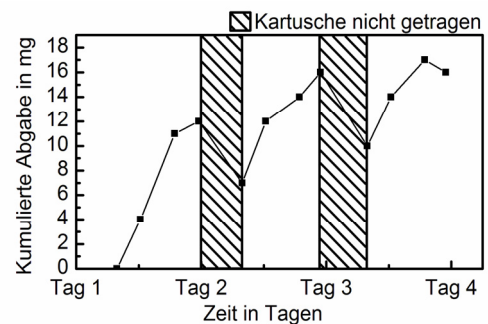


Bild 5 Abgabe (*in vivo*) bei nächtlicher Entnahme der Kartusche und folglich Gewichtsabnahme durch Verdunstung.

schränkten kognitiven Funktionen scheint die derzeitige Version noch nicht geeignet zu sein.

Der nächste Schritt ist nun die Umsetzung einer neuen, und verbesserten Version des *BuccalDose*-Systems, welches intuitiver und mit weniger Bedienschritten auskommen kann. Eine Integration des Gateways in die Basisstation würde dies bspw. ermöglichen. Im Rahmen des EUREKA-Projekts OPTIMED wird derzeit eine neue Version der Kartusche entwickelt, welche auch bei komplett erhaltenen Zähnen tragbar sein wird und insbesondere pharmakokinetisch untersucht werden soll.

5 Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei allen beteiligten Kollegen des Projekts HELP (<http://www.help-project-parkinson.com/>) zur Durchführung der klinischen Erprobung, insbesondere bei: Andy Wolff, Ben Z. Beiski (Peh-Med Ltd.), Giuseppina Campisi, Roberto Monastero, Libero Italo Giannola (Università degli Studi di Palermo), Hadas Lewi, Joseph Bregman (Nevet Ltd.), Pierangelo Garino (Telecom Italia), Claas Ahlrichs (neusta mobile solutions) und Jordi Rovira Simón (Telefonica I+D).

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Vorhaben wurde durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unter dem Förderkennzeichen 16SV3797 sowie durch die Europäische Kommission im Rahmen des AAL Joint Programme 1st call, Förderkennzeichen 2008-1-022, gefördert.

6 Literatur

- [1] J. F. Clauss, Intelligente Zahnschiene als Technologieplattform für sensorische Implantate, Dissertation TU München, 2011.
- [2] T. C. Schott und G. Goetz, Applicative Characteristics of New Microelectronic Sensors Smart Retainer® and TheraMon® for Measuring Wear Time, *Journal of Orofacial Orthopedics-Fortschritte der Kieferorthopädie*, vol. 71, no. 5, pp. 339–347, 2010.
- [3] T. C. Schott und G. Goetz, Wearing times of orthodontic devices as measured by the TheraMon® microsensor, *Journal of Orofacial Orthopedics-Fortschritte der Kieferorthopädie*, vol. 72, no. 2, pp. 103–110, 2011.
- [4] S. Rues et al.: An analysis of the measurement principle of smart brackets for 3D force and moment monitoring in orthodontics, *Journal of Biomechanics*, vol. 44, no. 10, pp. 1892–1900, 2011.
- [5] F. P. Strietzel et al.: Efficacy and Safety of an Intraoral Electrostimulation Device for Xerostomia Relief: A Multicenter, Randomized Trial, *Arthritis & Rheumatism*, vol. 63, no. 1, pp. 180–190, 2011.
- [6] M. Murray et al.: Efficacy and Safety of an In-the-Mouth Bone Conduction Device for Single-Sided Deafness, *Otology & Neurotology*, vol. 32, pp. 437–444, 2011.
- [7] M. Murray et al.: Long-Term Safety and Benefit of a New Intraoral Device for Single-Sided Deafness. *Otology & Neurotology*, vol. 32, pp. 1262–1269, 2011.
- [8] O. A. Scholz, et al.: Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device, *Drug Discovery Today*, vol. 13, no. 5-6, pp. 247–253, 2008.
- [9] C. Paderni et al.: Controlled delivery of naltrexone by an intraoral device: In vivo study on human subjects, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 452, pp. 128–134, 2013.
- [10] S. Herrlich und S. Spieth: Die Apotheke in der Zahnprothese, *DZKF*, vol. 2, pp. 48–52, 2013.
- [11] S. Herrlich, et al.: Ambulatory Treatment and Telemonitoring of Patients with Parkinson's Disease, in *Ambient Assisted Living*, 1st Edition, Springer, Berlin, 2011, pp. 295–305.
- [12] S. Herrlich et al.: Mikrosystemintegration im herausnehmbaren Zahnersatz, *Biomed Tech*. 2013. Graz, A, 19-21 September 2013.
- [13] S. Herrlich et al.: Solvent bonding of polymer combinations for micromedical applications. In *Proc. of MMB*, Luzern, CH, 4.-6. Mai 2011, pp. 265-266.
- [14] S. Herrlich et al.: Solvent Bonding of a Drug Delivery Device by Using Hansen Solubility Parameters. In *Proc. of 8th International Conference on Multi-Material Micro Manufacture*, Stuttgart, D, 8.-10. November 2011, pp. 38–41.
- [15] V. de Caro et al.: New prospective in treatment of Parkinson's disease: Studies on permeation of ropinirole through buccal mucosa. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 429, no. 1, pp. 78–83, 2012.
- [16] V. de Caro et al.: Transbuccal delivery of L-Dopa Methyl Ester: Ex vivo permeation studies, *8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*. Istanbul, TR, 19-22 März 2012, pp. 2
- [17] S. Herrlich et al., Osmotic micropumps for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. 14, pp. 1617–1627, 2012.
- [18] A. Steffen, T. Walke, und S. Donadel: User-friendly design of a drug delivery system for Parkinson patients. *Biomed Tech* 2012; 57 (Suppl. 1) 956–958.
- [19] S. Herrlich et al.: Miniaturized osmotic pump for oromucosal drug delivery with external readout station, in *Proc. of IEEE-EMBC*, Boston, USA, 30. August- 3. September 2011, pp. 8380–8383.
- [20] M. Hoehn und M. M. Yahr: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427–442, 1967.