

Mikronadelarrays zur Medikamentenabgabe und optischen Konzentrationsmessung

Cordelia F. Wittemann, Christos Karapatzakis, Selina Burkert, Andreas Heinrich

Aalen School of Applied Photonics, Hochschule Aalen

cordelia.wittemann@hs-aalen.de

Mikronadelarrays zur Medikamentenabgabe und optischen Konzentrationsmessung wurden mittels Zwei-Photonen-Polymerisation gefertigt. Die Nadelspitzen der Hohladeln widerstanden in Kompressionstests Kräften von mindestens 0,6 N. Zusätzlich wurden Mikronadeln mit integrierter Mikrooptik für Absorptionsmessungen bei 780 nm entwickelt.

1 Einführung

3D-gedruckte Mikronadeln (MN) bieten die Möglichkeit, Medikamente gezielt und minimalinvasiv über die Haut zu verabreichen. Gleichzeitig besteht bei vielen Anwendungen der Bedarf, den Zustand des Patienten oder die Konzentration eines relevanten Stoffes kontinuierlich zu erfassen. Dies ist im Allgemeinen bei der Diabeteserkrankungen der Fall, in welcher sowohl die Zuckerkonzentration im Blut gemessen, als auch die darauf abgestimmte Insulinabgabe reguliert werden muss [1].

Die zentrale Motivation dieser Arbeit ist, beide Funktionen in einem einzigen Mikronadelpflaster zusammenzuführen. Ein Teil des Arrays besteht aus hohlen Mikronadeln, die für die Medikamentenabgabe vorgesehen sind. Ein zweiter Teil nutzt optisch funktionalisierte Sensornadeln, um Konzentrationsänderungen über Absorptionsmessungen als Feedback zu erfassen.

2 Hohladeln zur Medikamentenabgabe

Untersucht wurden MN mit einer Höhe von 1000 μm , einer Basisbreite von 350 μm und einer etwa 40 μm Öffnung. Es wurden verschiedene Geometrien, wie in Abb. 1 dargestellt, konzipiert.

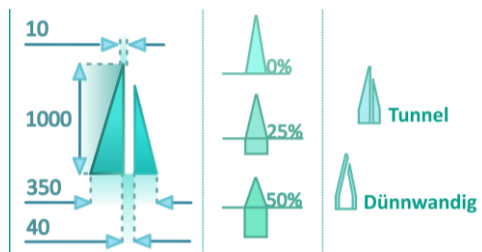


Abb. 1 Kerndaten der 3D-gedruckten Hohladelvarianten. Maße sind in μm angegeben.

Die Herstellung erfolgte mittels Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP). Zur Bewertung der mechanischen Stabilität wurden die Nadeln uniaxialen Kompressionstests unterzogen. Dabei erreichten die gedruckten Strukturen Kräfte zwischen 4 – 5 N.

Ergänzend wurde eine Finite-Element-Knickungsanalyse durchgeführt, die speziell kritische Instabilitäten im Bereich der Nadelspitzen berechnete. Dieses Verhalten wurde zwischen Kräfte von 0,6 – 1,0 N erreicht [2]. Neben einzelnen Nadeln konnten auch Arrays mit 3×3, 5×5 und 10×10 Mikronadeln hergestellt werden.

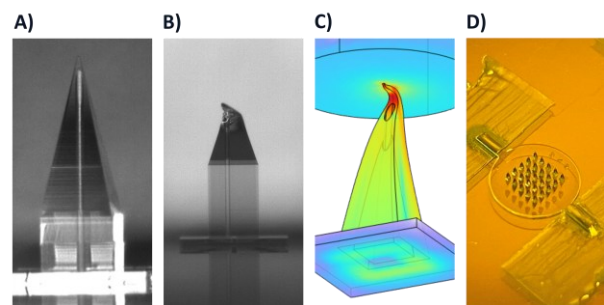


Abb. 2 Hohl-MN zur Medikamentenabgabe. A) intakte 2PP-gedruckte MN mit 25 % Plateau und Tunnel. B) MN mit 50 % Plateau und Tunnel nach Kompressionstests mit kollabierter Nadelspitze. C) Simulation des Nadelspitzenknickverhaltens einer dünnwandigen MN mit 0 % Plateau. D) 3D-gedrucktes 5×5 MN-Array.

3 Sensornadeln als Feedbacksystem

Das Grundprinzip der optischen Signalübertragung besteht aus einer Emittiernadel und einer Empfängernadel, zwischen denen das Licht in einer flüssigen Substanz relativ zum Ausgangssignal absorbiert wird. Über eine Glasfaser wird das Licht in die Emittiernadel eingekoppelt, innerhalb der Nadel geführt und über einen gedruckten Lichtleiter durch Totalreflexion in ein Linsensystem umgelenkt, das den Strahl zuerst aufweitet und danach auf die gegenüberliegende Linse der Empfängernadel kollimiert emittiert. Nach dem Durchgang durch die flüssige Substanz wird das verbleibende Licht von der gegenüberliegenden Empfängernadel invertiert wie bei der Emittiernadel aufgenommen und wieder in eine zweite Glasfaser eingekoppelt und zu einem Detektor weitergeleitet. Die relative Abschwächung des Signals kann dabei als Maß für die Konzentration einer lichtabsorbierenden Substanz dienen.

(Abb. 3). Im Falle der Betrachtung von Glukosekonzentrationen wird eine Wellenlänge von 940 nm empfohlen, die von Glukose absorbiert werden kann [3].

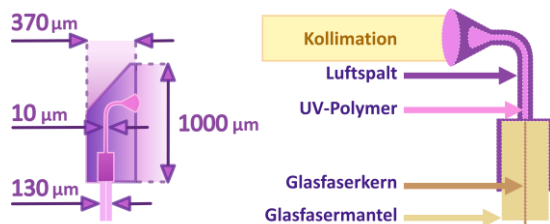


Abb. 3 Aufbau der Sensornadeln.

Zur Verbesserung der Effizienz wurden die Linsenkrümmungen mithilfe einer LightTools-Simulation optimiert. Im gezeigten Beispiel wurde eine Effizienz von etwa 60 % am Detektor erreicht (Abb. 4). Der Vorteil hierbei ist, dass die Simulation adaptiv ist. Z.B. kann der Nadelspitzenwinkel variiert werden und der Lichtleiter verschiebt sich simultan, damit eine gewisse Wandstärke zwischen Lichtleiter und Nadelwand gewährleistet ist. Auch die Wellenlänge und die Substratlösung können nach Belieben gewählt und direkt der Strahlengang auf Knopfdruck erneut optimiert werden.

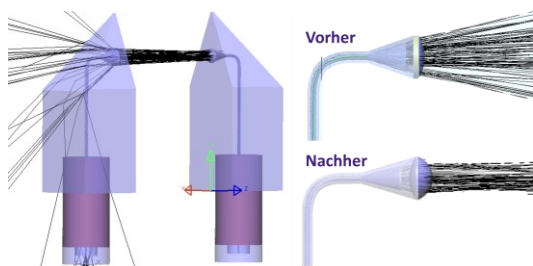


Abb. 4 Simulative Geometrieoptimierung und Optimierung der Signalausgabeffizienz mittels der Linsenkrümmungen.

Anschließend wurden Emitter- und Empfänger-MN in CAD mit Spülkanälen und Stützstrukturen versehen und mittels 2PP gedruckt (Abb. 5). Erste Experimente mit einem Laser der Wellenlänge 785 nm, dessen Signal durch eine Singlemode-Glasfaser eingekoppelt wird, zeigen an der Linse ein Signal. Dies wird jedoch stark beeinflusst von der Glasfaserpositionierung, die zu extremer Lichtstreuung führen kann (Abb. 6).

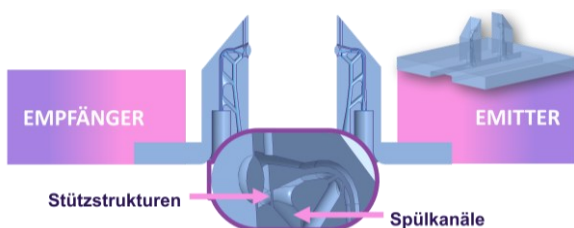


Abb. 5 Erstellung der Sensornadeln. Konzeptionalisierung der Nadeln mit Stützstrukturen und Spülkanäle

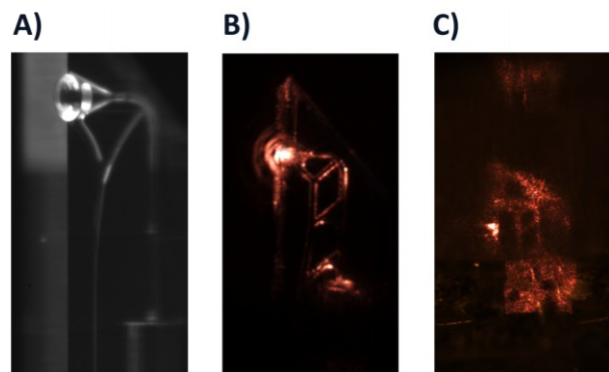


Abb. 6 Signalleitung durch eine Sensornadel. A) Sensor-nadel ohne Lichtsignal. B) mit Lichtsignal (785 nm). C) Streusignal durch fehlplatzierte Glasfaser. Skalenbalken: 200 µm.

4 Fazit und Ausblick

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Stabilitätsanalyse der Hohl-nadeln, dass diese aus mechanischer Sicht für weiterführende Untersuchungen zur Wirkstoffabgabe geeignet sind. Die Sensornadeln lassen sich simulationsgestützt optimieren, und erste Versuche bestätigen die grundsätzliche Lichtleitung in den 3D-gedruckten Strukturen.

Als nächster Schritt ist eine relative Konzentrationsmessung in Flüssigkeiten, beispielsweise anhand der zuvor genannten Glukoseabsorption bei 940 nm, vorgesehen.

5 Danksagung

Diese Forschungsarbeit ist Teil des SMARtMed-Projekts, das vom BMFTR im Rahmen des Förderprogramms „FH-Kooperativ“ unter der Nummer 13FH080KX1 finanziert wurde.

Literatur

- [1] Sun X, Ji W, Zhang B, Ma L, Fu W, Qian W, Zhang X, Li J, Sheng E, Tao Y, Zhu D. A theranostic microneedle array patch for integrated glycemia sensing and self-regulated release of insulin. *Biomater Sci.* 2022 Mar 2;10(5):1209-1216. doi: 10.1039/d1bm01834e
- [2] C. F. Wittemann, S. Burkert, C. J. Karapatzakis, A. Schwegler, A. Heinrich, "Geometry Analysis Of Two Photon Polymerized Microneedles—An Experimental And Simulated Approach," *Journal Of Applied Polymer Science* (2026): E70663, <https://doi.org/10.1002/App.70663>.
- [3] M. Naresh, V. Siva Nagaraju, Sreedhar Kollem, Jayendra Kumar, Samineni Peddakrishna, Non-invasive glucose prediction and classification using NIR technology with machine learning, *Heliyon*, Volume 10, Issue 7, 2024, e28720, ISSN 2405-8440, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28720>.