

## Intelligentes Speicher- und Freisetzungssystem für Medikamente unter der Haut

**Keine Zukunftsmusik mehr: Ein ausgeklügeltes Reservoir, das unter der Haut sitzt und bei Bedarf Medikamente in zeitlich und örtlich begrenztem Ausmaß freisetzt und dabei noch biokompatibel ist. Der Doktorand Christian Böhler hat im Team um Dr. Maria Asplund in Kooperation mit Prof. Dr. Margit Zacharias am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Universität Freiburg einen kleinen Speicher aus organisch-anorganischem Hybridmaterial entwickelt. Dieser kann implantiert werden und dient einer kontrollierten Molekülfreisetzung. Die Forscher sind Teil der Nachwuchsforschungsgruppe des Exzellenzclusters BrainLinks-BrainTools. Sie planen mit der neuen Erfindung, die Entzündungsproblematik bei der Implantation von Elektroden zur Steuerung von Prothesen in den Griff zu bekommen. Zahlreiche andere Anwendungen in der Tumorthherapie sind ebenfalls denkbar.**

Eine Schnittstelle zwischen Gehirn und Maschine (brain-machine interface) kann vielfach genutzt werden, um etwa gelähmten Patienten die Steuerung eines Rollstuhls, Computers oder einer Prothese zu ermöglichen. Arm- oder Beinprothesen werden mittels implantierbarer Elektroden direkt an die vorhandenen Nerven angeschlossen. Dies ruft oft Entzündungsreaktionen hervor, da der Körper die Elektroden und Prothesen als fremd erkennt. Mit fortschreitender Entzündung wird auch das gemessene Signal an der Elektrode immer schlechter und geht möglicherweise vollständig verloren. Setzt man nun ein entzündungshemmendes Medikament an der Schnittstelle frei, könnte man das System stabil halten, ohne regelmäßig operieren zu müssen. Die Idee von Christian Böhler, Doktorand in der Nachwuchsforschungsgruppe bei Dr. Maria Asplund im Exzellenzcluster BrainLinks-BrainTools und am Institut für Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg (IMTEK), ist es, diesen Medikamentenspeicher gleich in eine multifunktionale Elektrode zu integrieren.

### 20-mal dünner als ein Haar

Verfügbare Strategien der Medikamentenspeicherung zeigen bisher keine Kombination der effektiven Kontrolle der Freisetzung mit adäquater Speicherung in einem angemessen kompakten System. Viele von ihnen bergen Nachteile wie Größe, Infektionsgefahr oder fehlende Kontrollierbarkeit. Das Team der Universität Freiburg liefert mit der Entwicklung des Speichers einen vielversprechenden Ansatz, um die Schwierigkeiten eines implantierbaren Freisetzungssystems zu überwinden. Der Clou ist hier unter anderem die getrennte Funktionalität von Speicherung und Freisetzung der Moleküle in zwei Einheiten. Das biokompatible Konstrukt



Doktorand Christian Böhler möchte mit einer Mini-Apotheke die Entzündungen an implantierten Elektroden in den Griff bekommen.

© privat

setzt sich aus Hybridmaterialien und leitenden Polymeren zusammen und kann mit seiner kompakten und minimalistischen Architektur eine Speicherung verschiedener Moleküle zeitgleich gewährleisten. In der Miniatur-Apotheke befindet sich eine Speicherschicht aus organisch-anorganischem Hybridmaterial, eine Mischung aus Polyethylenglykol (PEG) und Zinkoxid, in die die Medikamente eingelagert sind. Darüber liegt die Freisetzungsschicht aus PEDOT, einem leitenden Polymer, die das Hybridmaterial wie einen dünnen Film überzieht und durch eine Spannungsänderung ihre Porengröße verändert. Vorstellen kann man es sich als ein Netz mit Löchern, das die Substanz bei Bedarf herausströmen lässt, wenn, getriggert durch elektrische Signale, die Löcher größer werden. Das Ganze besteht lediglich aus Schichten und ist nicht dicker als fünf Mikrometer – nur ein Bruchteil des Durchmessers eines menschlichen Haares. „Wir wollten das Ganze so klein und kompakt wie möglich machen, da wir mit Elektroden arbeiten, die wir implantieren“, erklärt Böhler, „daher spielt die Größe eine Rolle.“

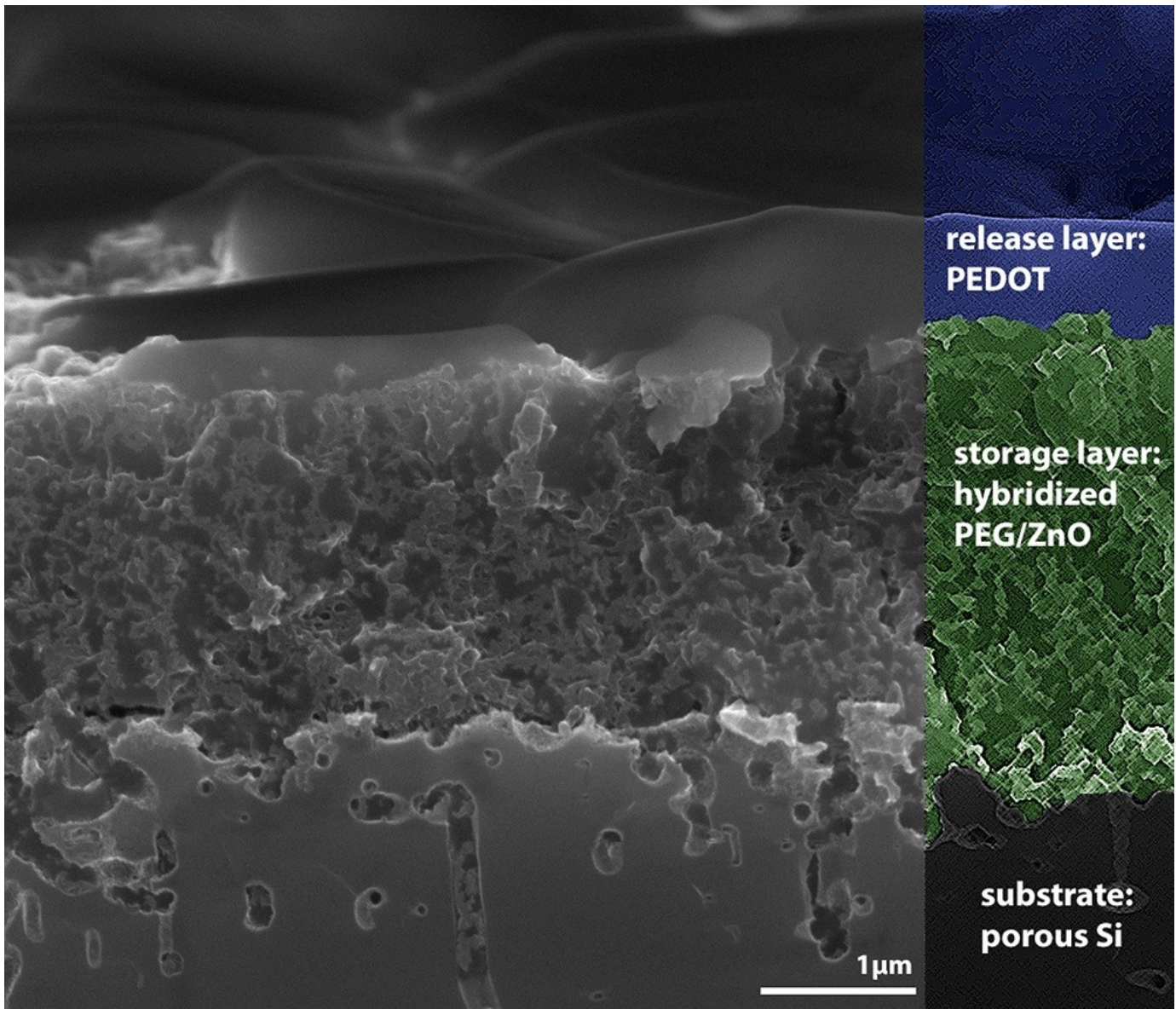
## Per Atomlagenabscheidung zum

## Hybridmaterial

Der Prozess zur Herstellung der Hybridschicht nennt sich Atomlagenabscheidung und wird bereits seit Langem in der Beschichtungstechnik eingesetzt. Man benutzt die beiden Gase Diethylzink und deionisierter Wasserdampf, die bei hohen Temperaturen in einer Vakuumkammer alternierend auf die flüssige Kunststoffoberfläche PEG aufgebracht werden und diese mithilfe des entstehenden Zinkoxids von innen heraus verfestigen. Die gewünschten bioaktiven Substanzen wie Medikamente sind in dem PEG schon eingemischt. Da sie quasi in der festwerdenden Schicht dispergiert sind, können in derselben Matrix beliebig viele Substanzen sowie verschieden geladene und auch ungeladene Moleküle gespeichert werden. Dieser Ablauf wird 150-mal wiederholt, um eine vollständige Überführung in die feste Phase zu gewährleisten. Durch diese Wachstumsprozesse formt sich eine anorganische Matrix, die das organische Polymer wie ein Käfig umschließt. Mit Irritationen wegen des Materials rechnet Böhler nicht, da es sich um ungiftige Substanzen handelt. „PEG und Zinkoxid sind zwei biokompatible Ausgangssubstanzen, die schon in Wirkstoffpräparaten in der Medizin und Industrie vorhanden sind und die in den Körper eingebracht werden können, ohne dass es Reaktionen gibt“, meint er.

## Modulation der Porosität



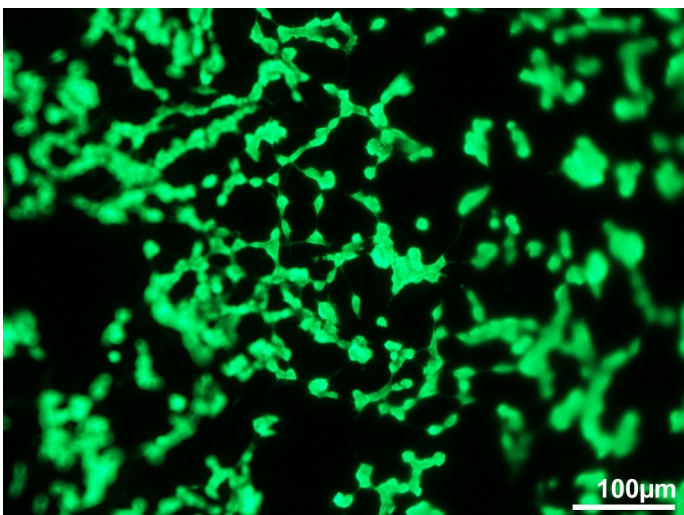


Im Rasterelektronenmikroskop sind die einzelnen Schichten des Medikamenten-Reservoirs erkennbar: Die nach außen begrenzende Freisetzungs- oder Kontrollschicht (blau: release layer, PEDOT), darunter die Speicherschicht aus Hybridmaterial (grün: storage layer, hybridized PEG/ZnO) und das Ganze auf porösem Silicium als Trägermaterial (schwarz: porous si).

© Christian Böhler

[www.Nature.com](http://www.Nature.com)

[CC-Lizenz](#)



Zur kontrollierten Freisetzung der Medikamente wird die Hybrid-Speicherschicht mit dem leitenden Polymerfilm PEDOT überzogen. Diese Freisetzungs- oder Kontrollschicht dient der präzisen Abgabe der gewünschten Substanz in den Körper. Neben der passiven Diffusion kann die Durchlässigkeit der Schicht aktiv moduliert werden, indem eine elektrische Spannung angelegt wird. PEDOT besteht aus einem positiv geladenen Gerüst, an dem negative Ionen angelagert sind, das sich spannungsabhängig ausdehnt oder

Neuroblastomzellen, die auf der PEDOT-Oberfläche wachsen, nehmen von dort die Modellsubstanz Fluorescein auf und beginnen unter UV-Licht zu leuchten.

© Christian Böhler, IMTEK, Universität Freiburg

zusammenzieht. Bei positiver Spannung werden die Poren kleiner und halten die darunterliegenden Moleküle zurück, bei negativer Spannung vergrößern sie sich und lassen sie durchströmen. Mit der gut detektierbaren Proof-of-Concept-Substanz

Fluorescein charakterisierten die Forscher die Freisetzungsfunktion und zeigten, dass die Moleküle bei Bedarf elektrostatisch durch die Membran geschleust oder zurückgehalten werden konnten. Da Fluorescein eine ähnliche Größe und Ladung wie entzündungshemmende Medikamente besitzt, ist sie für diese Zwecke eine gute Modellsubstanz. In direktem Kontakt-Test in Neuroblastom-Zellkulturen haben die Forscher gezeigt, dass die PEDOT-Oberfläche als Kultursubstrat brauchbar ist. Die Zellen waren lebensfähig, breiteten sich über die ganze Probenoberfläche aus und bildeten Netzwerke. „Wir konnten tatsächlich nachweisen, dass die Zellen unser Fluorescein aufgenommen haben“, berichtet Böhler, „denn sie fingen unter UV-Licht an zu leuchten.“

## Entzündungshemmer, Tumorthherapie und Lab-on-a-Chip-Anwendung

Böhler und das Team um Asplund haben bereits viel Feedback für ihre Mini-Apotheke bekommen. Ein nächster Schritt ist, gemeinsam mit Klinikpartnern zu schauen, wo die beste Anwendung für das System liegt. Sehr interessant wäre in der Krebstherapie das Einsetzen eines Reservoirs als Quelle für Chemotherapeutika gezielt in die Nähe des Tumors, aus dem das Medikament kontrolliert über einen bestimmten Zeitraum freigesetzt wird. Ebenso denkbar wären Lab-on-a-Chip-Verfahren, bei denen Analyse und Stoffaustausch auf kleinstem Raum stattfinden. „Eine Analysesubstanz, Blut oder Urin, läuft beispielsweise an Kammern vorbei, aus welchen die gespeicherten Testmoleküle gezielt freigesetzt werden und Signale erzeugen“, so Böhler. Seine Lieblingsanwendung liegt jedoch eindeutig im brain-machine interface. Er will eine Möglichkeit finden, eine Elektrode, die Nerven und Prothese verbindet, über einen langen Zeitraum stabil zu erhalten, indem Entzündungsreaktionen vermieden werden.

---

### Fachbeitrag

04.04.2016

Stephanie Heyl

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

### Weitere Informationen

Christian Böhler

Dr. Maria Asplund

Institut für Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg (IMTEK)

Georges-Köhler-Allee 102

79110 Freiburg

Tel.: +49 (0)761 203-67375

E-Mail: christian.boehler(at)imtek.de

► **IMTEK - Institut für  
Mikrosystemtechnik**

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Chemische Werkzeuge für biologische Anwendungen



Medizintechnik - Technik für die Gesundheit

Mikrosystemtechnik

Entzündung

Materialforschung

Implantat

Biokompatibilität

Wirkstoff

Neurotechnologie

Applikationsformen