

Geometrieanalyse von 2PP-Mikronadeln zur Arzneimittelverabreichung

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

* Aalen School of Applied Photonics (AASAP), Hochschule Aalen

[mailto: cordelia.wittemann@hs-aalen.de](mailto:cordelia.wittemann@hs-aalen.de)

Die mechanische Stabilität verschiedener Mikronadelgeometrien, die durch 3D-2-Photonen-Polymerisationsdruck hergestellt wurden, wurden in experimentellen Kompressionstests untersucht. Eine Simulation mittels Finite-Element-Method analysierte die kritische Last, die die Nadelspitzen aushalten, bevor sie zu kollabieren drohen.

1 Einführung

Hohle Mikronadeln (MN) versprechen eine individuellere und schmerzlosere Medikamentenverabreichung. Um dies zu realisieren, werden neue Herstellungsmethoden wie der 2-Photonen-Polymerisationsdruck (2PP) erforscht.[1] Bei der Hautpenetration müssen Mikronadeln Kompressionskräfte im Bereich von ca. 0,03 N für eine Mikronadel und hochgerechnet bis zu 3,0 N bei einem 100 MN-Array aushalten können.[2] Trifft nun eine einzige Nadelspitze eines MN-Arrays als erste Kontaktstelle auf die Haut, so wirken sich zunächst die vollen 3,0 N auf diese eine Nadelspitze aus. Diese Arbeit befasst sich mit dem Deformationsverhalten von MN-Designs beim Kontakt mit einem Stahlstempel. Ferner wird das Knickungsverhalten der Nadelspitzen und deren kritische Belastbarkeit mittels der Finite Element Method (FEM) simuliert. Die Simulation soll dazu dienen, verschiedene MN-Designs zu vergleichen, um das Prototyping zu vereinfachen.

2 Nadeldesigns

Abb. 1 zeigt die hier getesteten Nadelcharakteristika, die miteinander kombiniert werden. Es gibt die Massiv-, Tunnel- und Hohlform mit verschiedenen Plateauhöhen. N1 entspricht einer MN ohne Plateau (0 %), N2 mit 25 % Plateau und N3 mit 50 % Plateau bezüglich ihrer Gesamthöhe. Alle Nadeln sind 1.0 mm hoch, besitzen eine quadratische, 0,35 mm breite Grundfläche und eine 10 µm breite Nadelspitze.

3 Nadelherstellung und Analyse

Die Herstellung der MN und die Durchführung der Nadelkompressionstests umfassen, wie in **Abb. 2** skizziert, die folgenden Schritte: Zunächst wird die STL-Datei der MN in die Slicer-Software geladen. Anschließend erfolgt der 3D-Druck der MN. Die aufgeführten MN werden mit einem 2PP-3D-Drucker (Quantum X Shape, Nanoscribe) hergestellt. Grundsätzlich gilt das Prinzip der Photopolymerisation, bei der ein flüssiges, lichtempfindliches Material – das Photopolymer, hier IP-S – durch gezielte Lichteinwirkung aushärtet.[1] Es folgt die

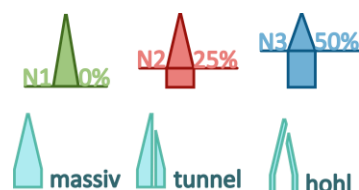


Abb. 1 Nadeldesigns in massiv, mit Tunnel und in hohl mit verschiedensten Plateauhöhen N1-N3.

Nachbearbeitung der MN, die hauptsächlich die Reinigung der MN-Hohlräume betrifft. Dies ist nötig, da das überschüssige, nicht ausgehärtete Photopolymer die Tunnel verstopft. Dafür wurden die gedruckten MN in PGMEA getaucht und mit einem Ultraschallbad tiefengereinigt. Anschließend wurden sie mit einer UV-LED (305 nm) nachgehärtet. Zuletzt werden die Kompressionstests an den MN durchgeführt. Dabei wird jede MN mit einer konstanten Kompressionsrate von 5 µm/s komprimiert, bis eine Mindestlast von 3,0 N anliegt. Jede MN-Variante wurde fünfmal getestet. In **Abb. 3** sind die resultierenden Kraft-Deformations-Kurven der neun MN-Varianten abgebildet. Die Standardabweichung der Deformation zwischen den fünf Nadelproben der jeweiligen Variante ist in Pastelltönen im Hintergrund des jeweiligen Graphs zusätzlich abgebildet. Zudem ist ein Auszug des Kompressionsverhaltens der Massivnadelvariante N1 veranschaulicht. Alle Nadeln halten eine Kraft bis mindestens 3,0 N aus, bevor die MN vollständig kollabieren und die Kraft rückläufig wird, wie es in den letzten zwei Abbildungen von N1 zu sehen ist.

4 Virtuelle Knickungsanalyse

Um das Knickungsverhalten der Nadelspitzen besser zu charakterisieren, wird eine Knickungsanalyse simulativ mithilfe von COMSOL Multiphysics durchgeführt. Für die virtuelle Knickungsanalyse wurde das nichtlineare Material IP-S in der Simulation durch das hyperelastische Storakers-Materialmodell[3] beschrieben. Die Anpassung dieses Modells erfolgte durch eine Parameterfitting: Eine experimentell ermittelte Spannungs-Dehnungskurve eines 3D-gedruckten Zylinders unter Kompression wurde an die Kurve eines simulierten Zylinders angeglichen. Danach folgt die Analyse der Knickungsverhaltens

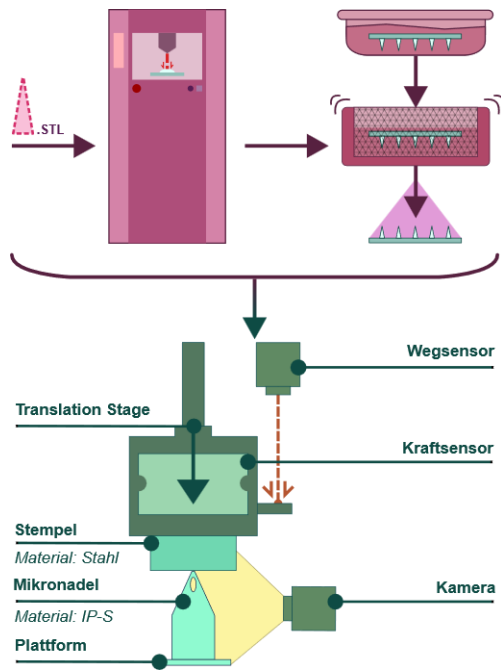


Abb. 2 Herstellungsprozess der MN und anschließende Kompressionsmessungen mit einem Test-Setup.

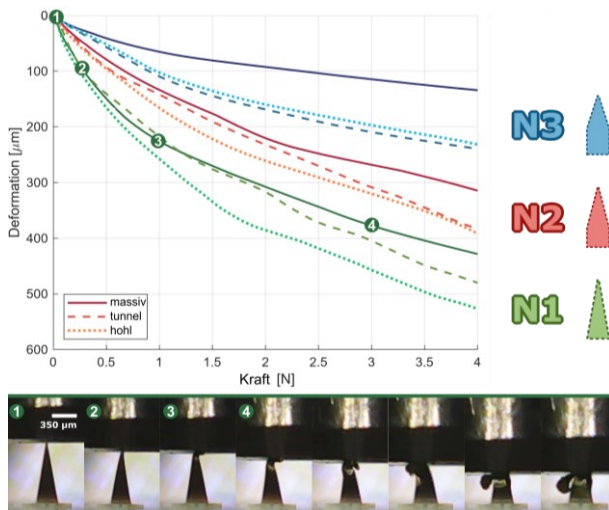


Abb. 3 Kraft-Deformations-Kurven und repräsentative Bild-für-Bild Kompression der massiven Nadelvariante von N1 (no Plateau).

der MN. Jede Knickungsart wird ein Modus gewidmet. Diese Knickmodi werden anschließend als Imperfektionen in der endgültigen Simulation berücksichtigt. Der letzte Schritt ist die nicht-lineare Lastanalyse in Abb. 4. Sie visualisiert die Spannungsverteilung innerhalb der verschiedenen MN-Variationen nach von Mises in MPa und verbindet die Materialcharakterisierung und den ausgewählten Knickungsmodus. Unterhalb jeder MN-Variante ist die kritische Last in N angegeben, bei der die jeweilige Nadelspitze zu kollabieren droht. Alle ermittelten kritischen Lastwerte liegen deutlich über dem Mindestwert von 0,03 N mit Werten zwischen 0,6 N – 1,0 N.

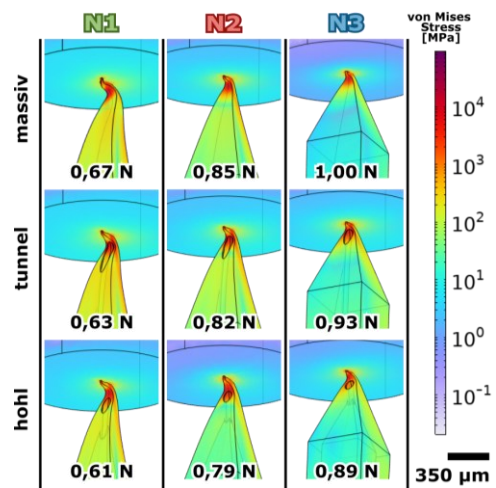


Abb. 4 Spannungsverteilung nach von Mises in MPa und kritische Lasten in N.

5 Fazit und Ausblick

Die vorgestellten Mikronadelspitzen weisen eine gute mechanische Belastbarkeit auf, die mindestens das Zehnfache der Mindestlast von 30 mN übertrifft. Sie werden daher aus mechanischer Sicht für die Forschung im Bereich der Medikamentenverabreichung als geeignet erachtet. Das vorgestellte Simulations-Setup bietet eine flexible Grundlage zur Analyse verschiedener Polymere und Designprototypen hinsichtlich ihres Knickungs- und Lastverhaltens. Eine mögliche Designoptimierung könnte die Implementierung eines regulierten Rückenradius sein. Diese Anpassung würde verhindern, dass die Nadelspitze in Richtung der Tunnelöffnung kollabiert, was einen freien Medikamentenfluss gewährleisten könnte. Dies könnte mithilfe der Simulation analysiert werden.

6 Danksagung

Die Durchführung des Projekts " SMARTMed (FKZ 13FH080KX1) wurde maßgeblich durch die bereitgestellten Fördermittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung ermöglicht.

Literatur

- [1] A. S. Cordeiro *et al.*, "Two-Photon Polymerisation 3D Printing of Microneedle Array Templates with Versatile Designs: Application in the Development of Polymeric Drug Delivery Systems," *Pharm Res*, vol. 37, no. 9, p. 174, Sept. 2020, doi: 10.1007/s11095-020-02887-9.
- [2] M. Avcil and A. Çelik, "Microneedles in Drug Delivery: Progress and Challenges," *Micromachines*, vol. 12, no. 11, p. 1321, Oct. 2021, doi: 10.3390/mi12111321.
- [3] B. Storåkers, "On material representation and constitutive branching in finite compressible elasticity - ScienceDirect," *J. Mech. Phys. Solids*, vol. 34, no. 2, pp. 125–140, 1984.