

Mediport Biotechnik GmbH und RÖSCH AG

Zusammenfassung der Studie

**Bestimmung der Eindringtiefe und histologischen
Verteilung eines Farbstoffs nach Injektion mit dem
INJEX™-System**



INHALT

1. ÜBERSICHT

- 1.1 Ziel der Studie**
- 1.2 Studiendurchführung**
- 1.3 Zeitplan**

2. MATERIAL UND METHODEN

- 2.1 Test-Objekte**
- 2.2 Test-System**
- 2.3 Reagenzien**
 - 2.3.1 Farbstofflösung**
 - 2.3.2 Heparin**
- 2.4 Bestimmung der Eindringtiefe einer Farbstofflösung nach Applikation durch das INJEX™-System**
- 2.5. Resorptionskinetik Heparin**

3. ERGEBNISSE

- 3.1 Bestimmung der Eindringtiefe**
 - 3.1.1 Standard-INJEX™-System**
 - 3.1.2 Prototyp I**

4. ZUSAMMENFASSUNG HISTOLOGIE UND EINDRINGTIEFE

5. PHARMAKOKINETISCHE BEFUNDE (HMW-HEPARIN)

I. ÜBERSICHT

I.1 Ziel der Studie

Das nadelfreie **INJEX™**-System der RÖSCH AG Medizintechnik sollte auf seine Einsetzbarkeit für die subkutane Injektion von Arzneimitteln geprüft werden. Hierzu wurde die Eindringtiefe einer Farbstofflösung (Tinte) nach Injektion unterschiedlicher Applikationsvolumen in die isolierten Vorderextremitäten von getöteten Schlachtschweinen bestimmt und die Verteilung des Farbstoffes histologisch untersucht.

In einer zusätzlichen Untersuchungsreihe wurde die Resorptionskinetik von Heparin nach Injektion mit dem **INJEX™**-System aufgenommen und mit der Resorption von Heparin nach subkutaner Injektion mit einer herkömmlichen Kanüle verglichen.

I.2 Studiendurchführung

Die Untersuchungen wurden von der Mediport Biotechnik GmbH, Wiesenweg 10, D-12247 Berlin in den firmeneigenen Laboratorien durchgeführt. Die Arbeiten wurden von den Mitarbeitern der Mediport Biotechnik GmbH unter der Leitung von Frau S. Wagner (Studienleitung) und Herrn PD Dr. D. Sawitzky (Wissenschaftlicher Leiter) ausgeführt.

I.3 Zeitplan

Die Untersuchungen zur Aufnahme der Resorptionskinetiken wurden zwischen dem 2. Februar 2000 und dem 21. Februar 2000 durchgeführt.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Eindringtiefe und der histologischen Verteilung des Farbstoffs wurden zwischen dem 20. März 2000 und dem 24. Juli 2000 durchgeführt. Insgesamt handelte es sich um 40 Injektionen mit dem Standardsystem und 20 Injektionen mit einem Prototyp I.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Testobjekte

Im Rahmen der von der Mediport Biotechnik GmbH durchgeführten Studie wurden ein **INJEX™**-Standardsystem und fünf Prototypen untersucht:

INJEX™-Standardsystem Serien-Nr. 3 10180 A
Ampullengröße: 0,30 ml

INJEX™-Prototyp I Serien-Nr. keine, Markierung „I“
Ampullengröße: 0,30 ml

Im folgenden werden die Ergebnisse für das Standardsystem und den Prototyp I wiedergegeben. Die Untersuchungen der anderen Prototypen sind noch nicht abgeschlossen.





2.2 Test-System

Testspezies: Schwein (Deutsche Landrasse-Hybriden)
Anbieter: Lehr- und Versuchsanstalt für Tierzucht und Tierhaltung e.V.,
Ruhlsdorf, Germany
Organsystem: Vorderextremität
Organgewicht: 2000 – 3000 g

2.3 Reagenzien

2.3.1 Farbstofflösung

Identifikation: Tinte Herlitz No. 1,
Hersteller: Herlitz AG Berlin (Kat.-Nr.: 80 22 16/2)

2.3.2 Heparin

Identifikation: Liquemin N 25 000
Hersteller: Hoffman-La Roche, Grenzach-Wyhlen (Kat.-Nr.: PZN-3441331)



2.4 Bestimmung der Eindringtiefe einer Farbstofflösung nach Applikation durch das INJEX™-System

Die Organe wurden gemäß Studienprotokoll präpariert. Nach dem Transport in das Labor wurden die Organe mit 900 ml Spüllösung, die auf 37°C vorgewärmt wurde, gespült. An jeder Extremität wurden anschließend fünf Farbstoffapplikationen zur Bestimmung der histologischen Verteilung vorgenommen.

Hierfür wurde das Applikationsareal vor der Farbstoffapplikation mit einer Peeling-Creme behandelt (Aok Seesand Peeling, Kräuter aktiv, 41 10 Z 92, Schwarzkopf & Henkel, Art. 4015000 260 145).

Vor der Applikation wurden die entsprechenden Hautstellen auf dem medialen Areal zwischen Ellenbogenbeuge und Handwurzelgelenk mit einem wasserfesten Stift markiert. Die für die Testung vorgesehenen Volumina Farbstoff wurden in eine Applikationsampulle aufgenommen und durch das **INJEX™**-System appliziert. Anschließend wurde die Haut zentral an den Applikationspunkten mit einem Skalpell geöffnet und die Eindringtiefe der Farbstofflösung manuell ausgemessen. Die Applikationen wurden dabei fotografisch dokumentiert. Für jedes Applikationsvolumen wurden dabei fünf Messungen vorgenommen.

Für die histologische Begutachtung wurden für jedes Applikationsvolumen je zwei Proben nach Farbstoffapplikation entnommen und in Formalin (4%) fixiert. Die Befundung erfolgte durch Dr. H.B. Nothelfer, 88332 Bad Waldsee (Fachtierarzt Pathologie). Die histologischen Befunde wurden fotografisch dokumentiert.

2.5 Resorptionskinetik Heparin

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Resorption von HMW-Heparin nach Applikation durch das **INJEX™**-System und ein herkömmliches Nadelsystem wurden an isoliert perfundierten Vorderextremitäten des Schweins durchgeführt. Die resorbierte Heparinmenge wurde im Perfusionsmedium bestimmt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Bestimmung der Eindringtiefe

3.1.1 Standard-INJEX™-System

Test Volumen (ml)	0,05 Epilation	0,10 Epilation	0,10	0,15	0,20
N. of Injections	5	5	10	10	10
Minimum (mm)	3,200	4,700	3,700	5,000	5,200
Maximum (mm)	5,400	5,900	5,200	6,700	6,500
Median	4,600	5,700			
Mean	4,440	5,380	4,520	5,740	5,880
Stand. Deviation	0,838	0,540	0,471	0,513	0,503

3.1.2. Prototyp I

Test Volumen (ml)	0,05 Epilation	0,10 Epilation	0,15 Epilation	0,20 Epilation
N. of Injections	5	5	5	5
Minimum (mm)	3,200	4,600	5,300	6,300
Maximum (mm)	4,400	5,700	6,900	7,400
Mean	3,880	5,120	6,120	6,960
Stand. Deviation	0,581	0,396	0,729	0,404

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der hier durchgeführten Studie wurde das nadelfreie Injektionssystem **INJEX™** des Auftraggebers (RÖSCH Medizintechnik AG) untersucht. Untersuchungsgegenstände waren das Standardsystem und fünf Prototypen, die sich in der Stärke der Federkraft und der Größe der verwendbaren Applikationsampullen unterschieden. Im Mittelpunkt der Untersuchungen stand die Bestimmung der Eindringtiefe einer Lösung nach Applikation mit dem **INJEX™**-System. Hierzu wurden verschiedene Volumen einer Farbstofflösung mit den unterschiedlichen Systemen in die Vorderextremitäten von getöteten Schlachtschweinen injiziert. Dabei konnte eine direkte Abhängigkeit der Eindringtiefe vom Applikationsvolumen beobachtet werden. Die Untersuchungen zeigten weiterhin, dass Applikationsvolumen bis 0,3 ml sicher und zuverlässig subkutan injiziert werden können. Die Farbstoffverteilung erfolgte mit Ausnahme einer von 60 Injektionen bei vollständig intakter Epidermis mit einem sich zur Tiefe der Subkutis hin verbreiternden Depositionskonus ohne Gewebszerstörungen oder auffällige Ödembildungen (Abbildungen 1-4).





Die erreichten Eindringtiefen reichten hierbei von 3,2 mm (Applikationsvolumen: 0,05 ml) bis 7,4 mm (Applikationsvolumen: 0,20 ml). Die gegenüber dem Standardsystem leicht reduzierte Federkraft des Prototypen I führte in den hier durchgeführten Untersuchungen nicht zu einer Veränderung der Eindringtiefe.

Im Vergleich mit der herkömmlichen Injektionsmethode, zeigte sich das **INJEX™**-System als eine gewebeschonende Injektionsmethode. Abbildung 5 zeigt die Gewebeschädigung nach Injektion der in dieser Untersuchung eingesetzten Farbstofflösung mit einem Nadelsystem. In Abbildung 6 ist zugleich die Verteilung des Farbstoffs im Gewebe dokumentiert.

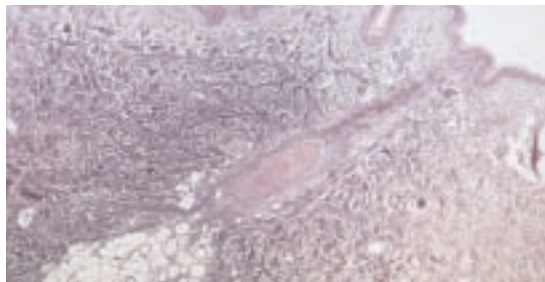


Abb. 1:
Konusförmige Farbstoffverteilung (0,1 ml) in der Subkutis um einen Haarbalg

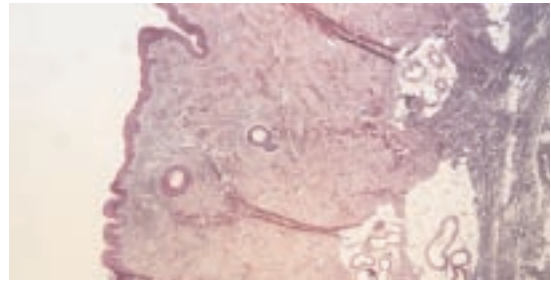


Abb. 2:
Farbstoffdepot im subkutanen Fettgewebe unter intakter Epidermis ohne Gewebeerstörung oder Ödeme.

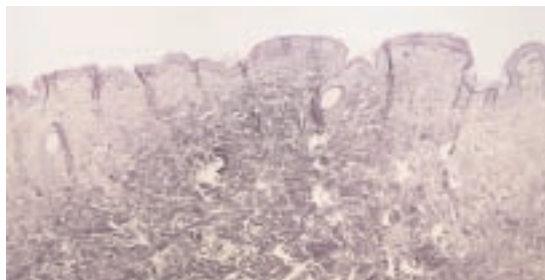


Abb. 3:
Modellhafter Injektionskonus unter vollständig intakter Epidermis.

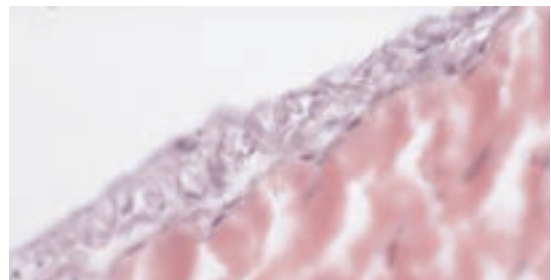


Abb. 4:
Grenzlinie der Farbstoffausbreitung (0,2 ml) an der Faszie ohne Penetration des Skelettmuskels.

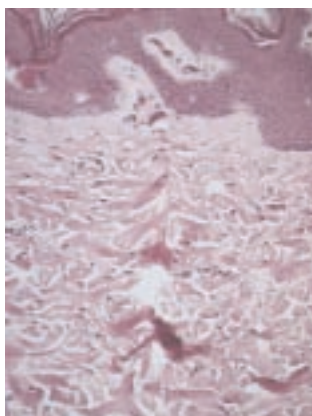


Abb. 5:
Stichkanal nach Farbstoffinjektion mit einem herkömmlichen Nadelsystem.

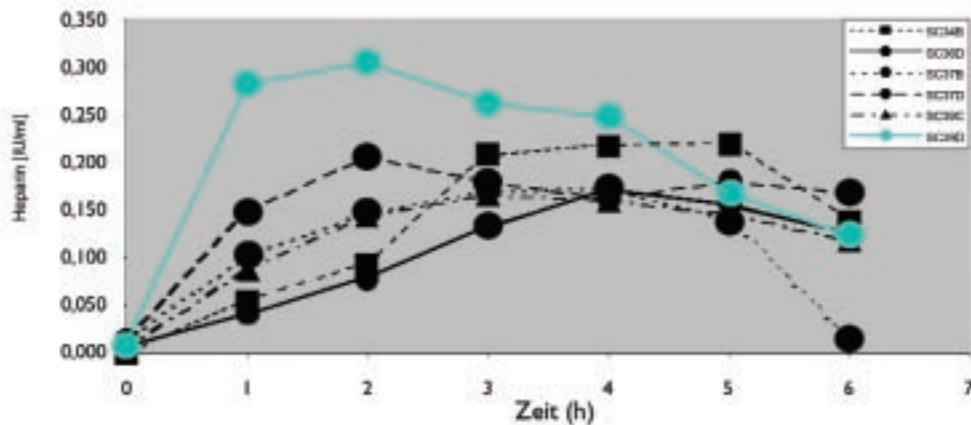


Abb. 6:
Farbstoffverteilung nach subkutaner Injektion mit einem Nadelsystem.

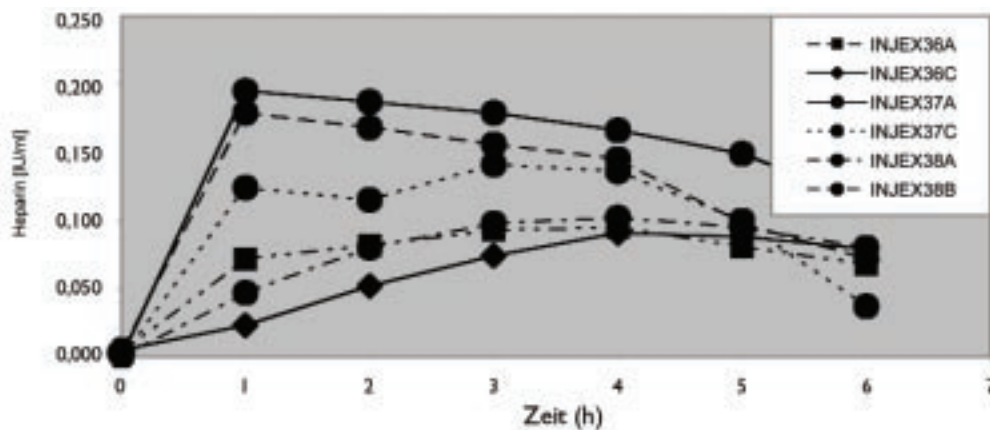
5. PHARMAKOKINETISCHE BEFUNDE (HMW-HEPARIN)

Die in dieser Studie durchgeführten Resorptionsuntersuchungen zeigen, dass nach Injektion von HMW-Heparin mit dem **INJEX™**-System eine mit der herkömmlichen Nadelinjektion vergleichbare Resorption erfolgte. Hierbei blieben die gemessenen Konzentrationen etwas unter denen, die bei Injektion mit dem Nadelsystem beobachtet werden konnten. Die maximale Konzentration wurde nach 3-4 Stunden erreicht und entspricht damit den in der Literatur publizierten Daten (Harenberg et al., 1982; Black et al., 1978).

Resorption von Liquemin 1500 IU nach subkutaner Nadel-Injektion



Resorption von Liquemin nach Applikation durch INJEX™





Die Mediport Biotechnik GmbH ist ein junges, innovatives Unternehmen, das mit exklusivem Know-how Dienstleistungen in der biomedizinischen Auftragsforschung anbietet. Die erfahrenen Wissenschaftler der Mediport Biotechnik GmbH sind spezialisiert auf in vitro Testsysteme. Mediport Biotechnik GmbH bietet leistungsfähige Methoden für die Entwicklung und Erprobung von medizinischen Produkten und biomedizinischen Wirkstoffen.



Mediport Biotechnik GmbH

Wiesenweg 10

D-12247 Berlin

Tel.: +49 (0)30-7694-3100

Fax: +49 (0)30-7694-3105

www.focus-mediport.de/firmen/biotechnik

Stand 06/2001