

## NUMBAT

Biofunctional nanoporous hydrogel on microneedle-based enzymatic biosensors for minimally invasive monitoring of glucose

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Produktion der Zukunft, Produktion der Zukunft, 19. AS Produktion der Zukunft 2016 national	<b>Status</b>	abgeschlossen
<b>Projektstart</b>	01.07.2017	<b>Projektende</b>	30.06.2021
<b>Zeitraum</b>	2017 - 2021	<b>Projektlaufzeit</b>	48 Monate
<b>Keywords</b>	glucose monitoring; third-generation biosensor; minimally invasive microneedles; nanoporous hydrogel; direct electron transfer enzyme		

### Projektbeschreibung

Die Basis jeder Diabetestherapie ist die gute Einstellung der Blutzuckerwerte. Regelmäßige Blutzuckermessungen helfen dabei, zu hohe und zu tiefe Werte zu vermeiden und Folgekrankheiten zu vermeiden. Die gängige Methode, mehrmals täglich mit Hilfe einer Stechhilfe und Lanzette den Fingerkuppen Blut zu entnehmen, stellt eine Belastung für die Patienten dar, und kann bei unsachgemäßer Durchführung zu verfälschten Resultaten führen. Systeme für kontinuierliches Glukosemonitoring sind seit kurzem auf dem Markt. Durch die hohe Frequenz der Glukosemessungen werden Blutzuckerschwankungen im Tagesverlauf besser erfasst, und Fehlbedienungen durch den Patienten verhindert. Die Anbringung der Sensorköpfe ist jedoch nicht schmerzfrei, da diese aus mehrere Millimeter langen Nadeln bestehen, die in das subkutane Gewebe eingeführt werden. Dieser Vorgang muss alle 1-2 Wochen wiederholt werden, und ist mit einem gewissen Infektionsrisiko und dem gelegentlichen Auftreten allergischer Hautreaktionen behaftet.

Das hier vorgestellte Projekt NUMBAT zielt auf die Erforschung innovativer Konzepte zur Herstellung von minimalinvasiven Systemen zum Glukosemonitoring, und ihre Implementierung in massenfertigungstauglichen Produktionsmittel ab. Das Konzept basiert auf Mikronadeln mit geringem Spitzenradius und Höhen von ca. 500 µm auf einer flexiblen Folie, die wie ein Pflaster täglich auf die Haut aufgebracht werden und den Glukosegehalt in der Hautinterstitialflüssigkeit messen. Durch die Verwendung von Mikronadeln wird die Gewebeverträglichkeit gegenüber herkömmlichen Systemen deutlich verbessert, eine weitere Verbesserung wird durch die Beschichtung der in den Körper eindringenden Spitzen mit einem biokompatiblen Hydrogel erzielt. Das Hydrogel spielt aber vor allem auch im Zusammenhang mit der eigentlichen Glukosemessung eine wesentliche Rolle. Durch die Einbettung eines glukosespezifischen Enzyms in das nanoporöse Netzwerk des Hydrogels wird die Arbeitselektrode des elektrochemischen Sensors funktionalisiert. Auf diese Art werden neuartige elektrochemische Glukosesensoren der dritten Generation realisiert, die im Gegensatz zu herkömmlichen Sensoren ohne zusätzliches Substrat für die enzymatische Reaktion bzw. ohne potentiell toxische Mediatoren auskommen. Für die Herstellung der angesprochenen Polymer-Mikronadeln auf flexiblen Substraten existiert derzeit keine kostengünstige, massenfertigungstaugliche Herstellungsmethode. Ein wesentliches Ziel von NUMBAT ist daher auch die Etablierung eines 3D-Mikrostereolithographie Druckers und eines Druckprozesses zur Herstellung von Polymer-Mikronadeln auf flexiblen Substraten mit einer Zielhöhe von 500 µm und Spitzenradien unter 3 µm.

Die hergestellten Sensoren werden in Hinblick auf ihre Eignung für Glukosemessungen in anwendungsrelevanten Umgebungen charakterisiert. Dies dient zur Optimierung der einzelnen Prozessschritte und bildet die Basis für ein Produkt mit hohem Marktpotential.

## **Abstract**

A good management of blood glucose levels is a requirement of every diabetes therapy. Regular measurements of blood glucose levels help to avoid too high and too low levels and resulting sickness. The common method, to draw blood from the fingertips several times a day with a lancing device, is a burden to the patients, and improper handling can easily lead to wrong results. Continuous glucose monitoring systems have recently entered the market. Due to their high measurement frequency, circadian fluctuations of the glucose level are far better registered, and faulty operation by the patient is avoided. The application of the sensor heads, however, is not painless, as the sensors consist of several millimeters long needles, which are introduced into the subcutaneous tissue. This procedure has to be repeated every 1-2 weeks, and bears a certain risk of infection and the occurrence of allergic skin reactions.

The project NUMBAT presented here aims at the research on innovative concepts for the fabrication of minimum invasive systems for glucose monitoring, and their implementation in a production line. The concept is based on microneedles with small tip radii and heights around 500  $\mu\text{m}$ , which measure the glucose level in the dermal interstitial fluid. The microneedles are placed on a flexible foil, and can be applied to the skin like a patch on a daily basis. The use of microneedles improves tissue compatibility as compared to conventional systems. A further improvement is achieved by coating the penetrating tips with a biocompatible hydrogel. The hydrogel also plays an essential role in the measurement of the glucose level. By embedding a glucose-specific enzyme in the nanoporous network of the hydrogel, the working electrode of the electrochemical sensor is biofunctionalised. In this way, novel third-generation electrochemical glucose sensors are realised. In contrast to their conventional counterparts, these sensors require no additional substrate for the enzymatic reaction, and no potentially toxic mediators. At present, there is no cost-effective fabrication method for the mass production of polymeric microneedles on a flexible substrate. An essential goal of NUMBAT is therefore also the setup of a 3D-microlithography printer and a printing process for the fabrication of microneedles with a target height of 500  $\mu\text{m}$  and tip radii smaller than 3  $\mu\text{m}$ .

The glucose sensing properties of fabricated sensors will be characterised in use-oriented environments. This will allow the optimization of individual process steps and forms the basis for a product with high market potential.

## **Projektkoordinator**

- AIT Austrian Institute of Technology GmbH

## **Projektpartner**

- IN-VISION Technologies AG
- DirectSens GmbH