



VETDROP

Anfang 2006 wurde das Vetdrop-System getestet, um zu sehen, ob es einen echten Wert und Erfolgchancen hat. Es wurde eine Feldstudie durchgeführt und Folgendes festgestellt:

Indikation	Krankheitsfälle	Erfolgreich therapiert	Erfolglos therapiert
Hufgelenksentzündungen	12	10	2
Fesselgelenksentzündungen	19	18	1
Gleichbeinerkrankung	27	25	2
Vorderfußwurzelentzündung	3	3	0
Fesselträgerschaden	5	5	0
Beugesehnenschaden (Tiefe Beuge)	2	2	0
Chronische Phlegmone	2	2	0
Sehnenscheidenentzündung	2	2	0
Karpaltunnelsyndrom	2	2	0
Insertionsdesmopathie (Fesselträgerursprung)	1	1	0
Spat	8	6	2
Sprunggelenksentzündung (Talocruralgelenk)	8	8	0
Gesamt in %	94	87 92,55	7 7,45

Karina Klein

Peter Kronen

EBVS® European Specialist in Veterinary Anaesthesia and Analgesia
Past-President AVA
Member, Global Pain Council, WSAVA
Head, Experimental Anaesthesia and Analgesia, CABMM
Director and Founder, Veterinary Anaesthesia School for Technicians (VASTA)
CEO -Veterinary Anaesthesia Services-International



"In unseren Studien haben wir mehrere Versuchsschafe mit Vetdrop TDA behandelt. Die Versuchssubstanz (Carprofen) konnte kurz nach der Anwendung nachgewiesen werden. Nur was in der Zelle ankommt, kann auch in der Zelle wirken. Wir haben eine adequat wirksame Konzentration erreicht - und das ohne unnötige Belastung des Organismus."

Nach dem Studium der Veterinärmedizin in Pisa und München erhielt Dr. med. vet. Peter Kronen seinen Dokortitel von der Universität Pisa. In Boston (MA,USA) bildete er sich weiter, um später an der Cornell University (Ithaca, NY, USA) eine Residency in Anästhesie und Intensivmedizin abzuschliessen.

Er war für Forschungs- und Lehraufträge in Vietnam und Guam und an der University of California (Davis, CA, USA) Lecturer bevor er nach Europa zurückkam.

2006 gründete er sein Unternehmen VAS Veterinary Anaesthesia Services und ist seitdem an der Universität Zürich.

Dr. med. vet. Ingbert Fries

Studierte in Hannover, Wien und Berlin. Er arbeitet seit 2007 mit Vetdrop TDA. Sein 2003 gegründetes Therapiezentrum liegt südlich von Hamburg und genießt einen ausgezeichneten Ruf unter Pferdepraktikern



Natürlich ist man als Mediziner skeptisch, wenn einem eine Technologie vorgestellt wird, die Medikamente durch die Haut bis zum Ort der Krankheit bringen soll, aber schon die ersten Behandlungsversuche im November 2007 verliefen so positiv, daß ich seitdem mit Vetdrop TDA arbeite. Inzwischen habe ich **über 100 Pferde und mehrere Hunde behandelt**. Es wurde ein sehr **nachhaltiger Behandlungserfolg** erreicht. Auch bei den Hunden zeigen sich eindrucksvolle Erfolge. Ich behandle akute und chronische Muskel-, Sehnen- und Gelenkerkrankungen und selbst die bisher nur schwer oder gar nicht therapierbaren Lahmheitsursachen wie Hufrollenentzündung, Spat, Knochenzysten oder sogar Knochenabrisse können therapiert werden. Ich habe in meiner mehr als dreißigjährigen Praxistätigkeit schon viele Therapiemöglichkeiten und Technologien angewandt. Aber die **tierfreundlichste** - weil **schmerzfrei, risikoarm und nebenwirkungsfrei** - und **wirksamste Behandlungsform** ist nach meiner Erfahrung Vetdrop TDA.“

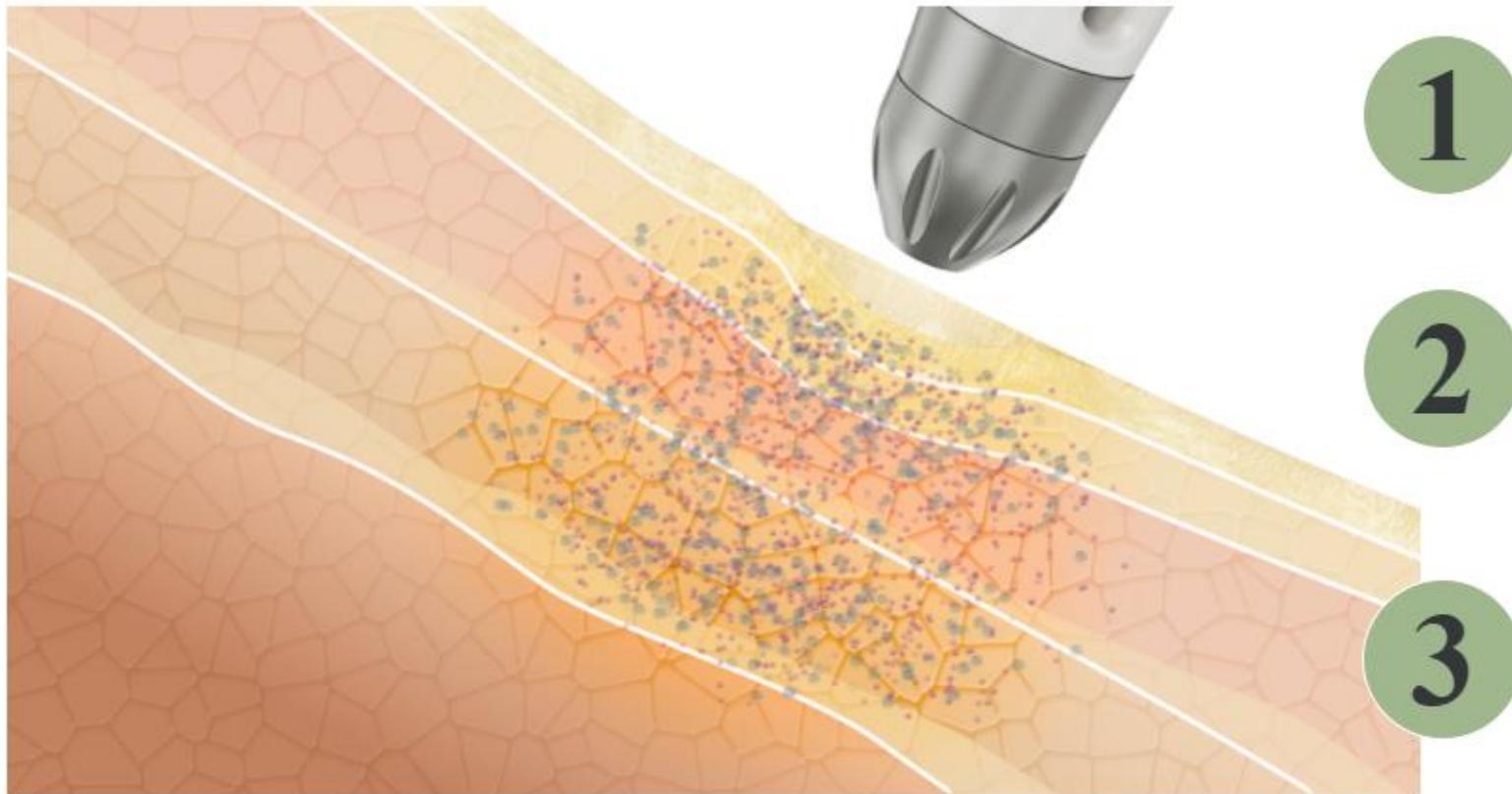
Tiefenwirksam &
effektiv

Schmerzfrei

Nicht invasiv

Tierfreundlich

Wie funktioniert Vetdrop TDA?



1

Öffnung der
Hautbarriere

2

Tiefendurchwanderung

3

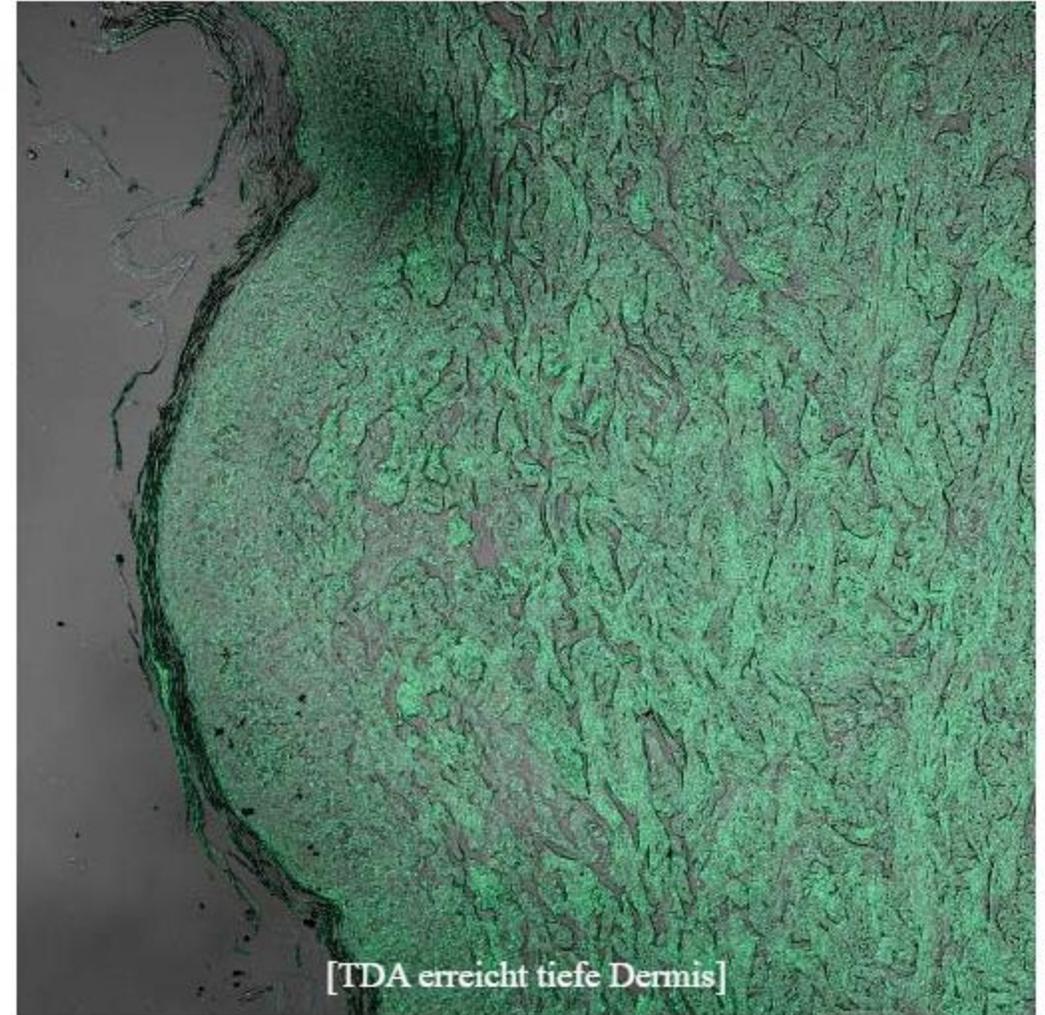
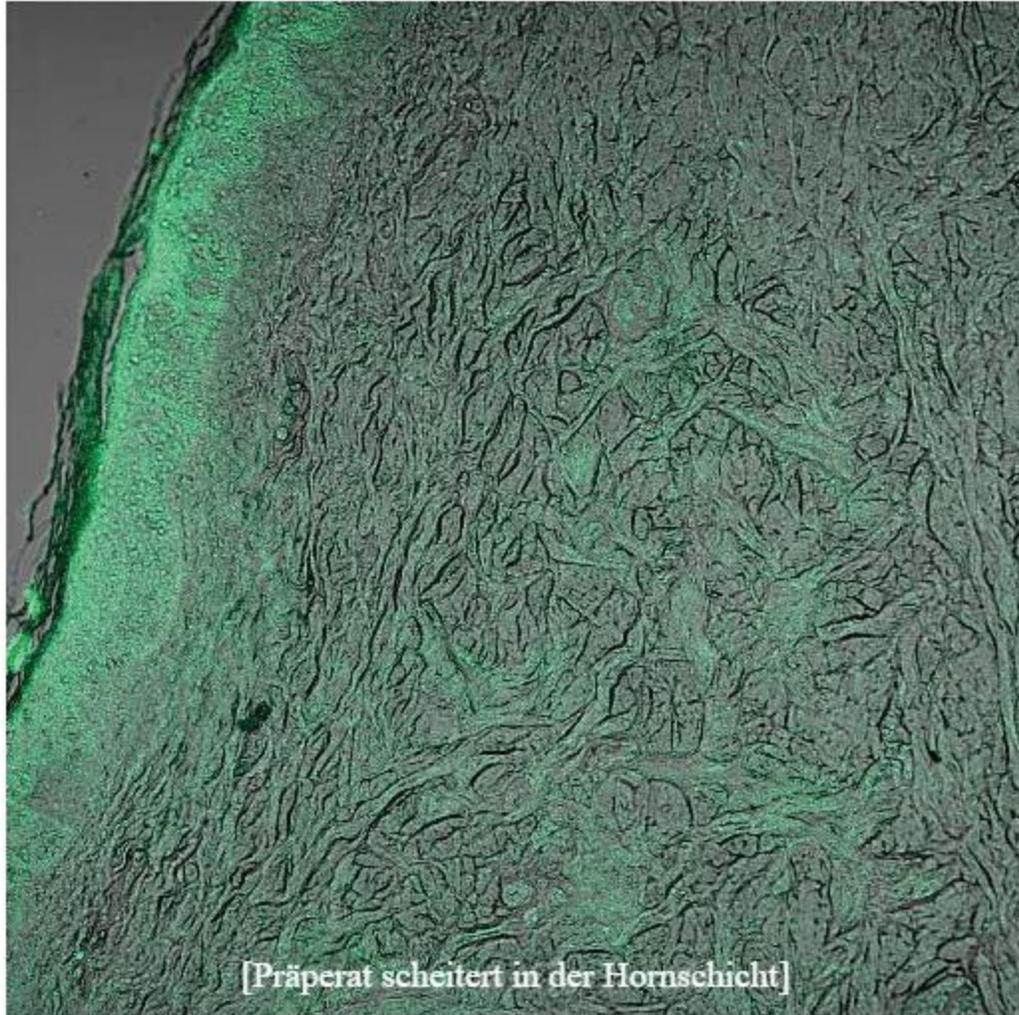
Depotbildung

TDA ist ein neues Verfahren zur Transdermalen Applikation. Es ermöglicht eine kontrollierte und nadelfreie Angabe von Aktivstoffen bis in die tiefe Unterhaut.

Das Vetdrop TDA System besteht aus einer Computer gesteuerten Anwendungsstation ,einem Applikator und TDA Wirk- und Aktivstoffen.

Die TDA Behandlung dauert je nach Indikation zwischen 10 - 12 Minuten. Der Therapiezyklus erstreckt sich aber über mehrere Behandlungen, mit einer Häufigkeit, die von der Schwere ,der der behandelten Indikation und der Therapiehistorie des Patienten abhängt.

Lokaler Transport



Vergleich Standard mit Vetdrop TDA

Bei der Entwicklung des TDA-Systems stand schonende Tiefendurchdringung der Haut im Forschungsfokus.

Während führende Hyaluron Präparate nicht einmal in der Lage sind, die obersten Schichten der Epidermis zu durchwandern, durchdringt mit TDA verabreichte Hyaluronsäure die Epidermis und erreicht die Tiefe Dermis mit langanhaltender Verfügbarkeit.

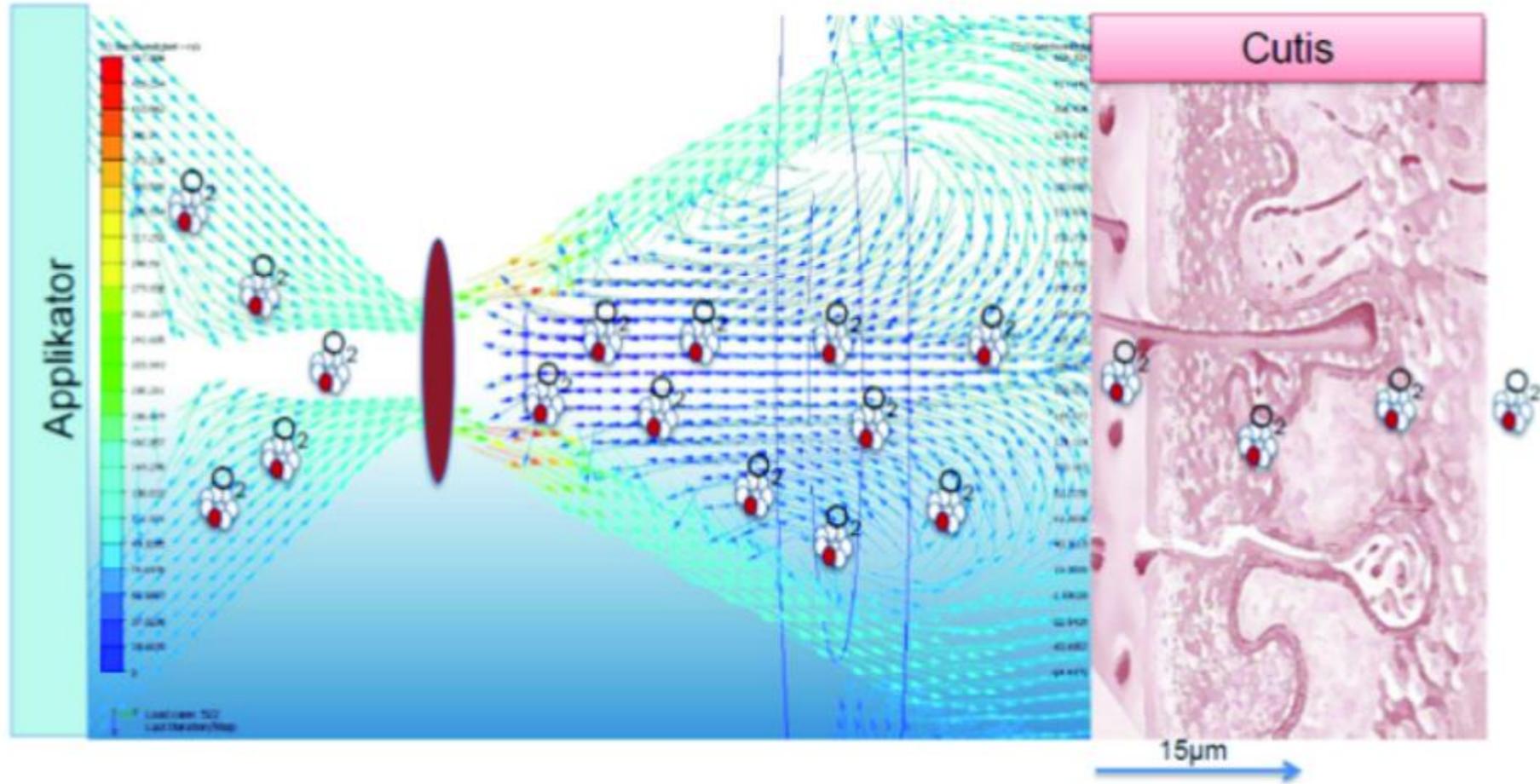
Vetdrop TDA ermöglicht es dem Anwender, hohe lokale Konzentrationen von Arzneistoffen und anderen Aktivsubstanzen in definierte Körperregionen und bis in die Tiefe des inneren Gelenks zu transportieren. Wirkstoffapplikationen.

Vetdrop TDA ist ein neuartiges Anwendungssystem für die lokale Therapie lokaler Beschwerden.

Vetdrop TDA unterliegt einem umfassenden Patentschutz.

Es ist nicht nur wirksam, sondern auch praktisch für den Anwender und schmerzfrei für den Patienten.

Vetdrop TDA eignet sich nicht nur für die Behandlung verschiedenster Probleme am Bewegungsapparat und der Haut von Haus- und Hoftieren, sondern hat auf Grund der ebenso schonenden wie wirksamen Darreichungsform auch weite Verbreitung im Bereich des Equine Profisports und z.B. in Polizeihundestaffeln gefunden



Vetdrop TDA ist tiefenwirksam

Die Schutzschicht der Hornhaut wird während der Anwendung geöffnet.

Das oben abgebildete Bild zeigt eine Strömungsanalyse.

Diese zeigt, wie sich der reine Sauerstoff in einem definierten Verhältnis über zwei Zuläufe mit den Trägersubstanzen mischt und in den beiden Strömungskammern komprimiert wird.

Beim Austritt aus dem Applikator wird so das optimale Verhältnis von Molekülen.

Vetdrop TDA ermöglicht den transdermalen Transport sogar großer Moleküle bei hoher lokaler Dosierung und geringer systemischer Belastung. Die Anwendung erreicht dabei eine lang-anhaltende Verfügbarkeit aus dem Gewebe und steigert das subtopische Redox-Potential zur Vorbereitung der Zellen auf die Wirkstoffdosis.

Die meisten Wirkstoffe zur Behandlung chronischer Schmerzbeschwerden und diese Darreichungsformen gehen mit einem hohen Nebenwirkungsrisiko einher, da hohe systemische Dosierungen nötig sind, um lokal wirksame Darreichungskonzentrationen zu erreichen.

Während konventionelle lokale Darreichungsformen wie Pflaster oder Gele oft nicht in der Lage sind, tiefere Hautschichten zu erreichen, transportiert Vetdrop TDA Wirk- und Aktivstoffe bis in die Synovialflüssigkeit des Gelenks und bekämpft gleichzeitig entzündungsfördernde, subtopische Hypoxien.

Die Trägersubstanz ist dabei anwendungsbezogen mit arzneilichen oder pflanzlichen Wirkstoffen angereichert und sehr aufnahmefähig für den Sauerstoff. Neben der Hypoxie Bekämpfung schützt der Sauerstoff während der Anwendung vor bakteriellen Verunreinigungen und regt in Kombination mit den physikalischen Anwendungs Parametern die lokale Mikrozirkulation an.

Patentierete "pro-drug"- Bestandteile der Trägersubstanz interagieren mit dem Sauerstoff und verbessern den pharmazeutischen Effekt der dargereichten Substanz.

In Versuchen mit dem Fraunhofer Institut für Molekularbiologie wurde mit TDA• Cyclosporin A erfolgreich durch alle Hautschichten transportiert. Dies war bisher mit keinem transdermalen Anwendungssystem auch nur ansatzweise möglich.

Aufgrund der Vielzahl der dargebotenen Wirk- und Aktivformulierungen für Vetdrop TDA ist das Anwendungsspektrum des Systems groß. Es reicht von der Behandlung alltäglicher Beschwerden am Bewegungsapparat (Entzündungen, Zerrungen, Faserrisse, muskuläre Beschwerden) über die Behandlung von Hautproblemen (Ekzeme, Pilze und Wunden) bis hin zu der langfristigen Behandlung manifestierter degenerativer Erscheinungen (Gelenksarthrosen).

Anwendungsgebiete

Vetdrop TDA findet Anwendung bei Klein- und Grosstieren

Vetdrop TDA ermöglicht die Behandlung degenerativer und entzündlicher Prozesse am Bewegungsapparat von allen Tierarten, insbesondere von Hunden, Katzen und Pferden. Vetdrop hilft zuverlässig bei Lahmheit, Gelenkentzündungen, Sehnen-, Huf- und Hautproblemen.

Nervenreizungen und Entzündungen	Prellungen, Zerrungen, Stauchungen von Gelenken/Muskulatur/Sehnen
Arthrosen	Schmerzen und Verspannungen
Nachbehandlung von Knochenbrüchen	Hauterkrankungen (u.a. Ekzeme, Entzündungen, Verletzungen)

Erfolgreich behandelte Tiere



MEHR DAZU

Pferde

- Zerrungen
- Entzündungen
- Arthrosen
- Wunden
- etc.



MEHR DAZU

Hunde

- Schnittverletzung
- Dermatitis
- Ohrenentzündungen
- Lahmheiten
- etc.



Katzen

- Axillare Wunde
- Abrasionsverletzung



Kamel

- Sarcopesräude
- Überbein
- Bänder
- Sehnen
- etc.



Delphine

- Mykose
- Hautprobleme
- Pilz
- Hématome



Vögel

- Mykose
- Pododermatitis (Bumblefoot)



TDA 1000



TDA 1200

Pflege Produkte

Valeophyt Forte TDA – Minderung von Entzündungen und Schmerzen.

Es wird direkt punktuell auf den schmerzhaften Bereich aufgetragen und für die Dauer des ausgewählten Programm's verwendet.

Provaleo Intens TDA - allgemein regenerierend - Langzeitbehandlung

Dieses Produkt unterstützt die Regeneration der Gelenke. Es hilft möglicherweise gegen Probleme wie Arthritis, Arthrose und Spat und trägt zur eventuellen Erneuerung der knöchernen Körperteile bei. Es wird empfohlen, in der ersten Woche in Kombination mit Valeophyt zu arbeiten. Valeophyt wird in der ersten Woche zur Minderung von Schmerzen und Entzündungen eingesetzt und anschließend Provaleo in einer Langzeitkur.

Behandlungsempfehlung: Tag 1-3 Valeophyt, Tag 4 Provaleo, Tag 5 Valeophyt, ab Tag 6 jeder zweite Tag Provaleo.

(Falls nicht genau festgestellt werden kann, ob es sich um ein Gelenk- oder Bänderproblem handelt, können Sie täglich abwechselnd Hyalderm und Provaleo verwenden)

Hyalderm TDA – Hautregeneration / Sehnen-, Bänder-, Fesselträger sowie auch Muskel-Defekte

Dieses Produkt unterstützt die Regeneration der Haut sowie sämtlicher Weichteile. Ausserdem kann es auch bei Infektionen im Mund- und Zahnbereich zur Anwendung kommen, sollte aber nur äußerlich angewendet werden. Offene Wunden, Verbrennungen, Insektenstiche können eventuell gelindert werden.

Behandlungsintervall täglich für sämtliche Hautirritationen und Verletzungen, in der Regel 1-2 Wochen. Bei der Behandlung von Weichteilen infolge chronischer Entzündungen oder Zerrungen ist eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Monaten erforderlich um eine eventuelle Regeneration zu erreichen. Intensität: 3 Tage täglich, um ein Depot aufzubauen, danach jeder zweite Tag.

Thermohyal TDA - Unterstützung der Muskelbereiche bzw. Optimierung der Hufqualität

Dieses Produkt fördert die Blutzirkulation und reguliert den Lymphfluss. Es ist eine hervorragende Methode zur Vorbeugung von muskulären Problemen. Es eignet sich auch, Muskelverspannungen aufgrund unterschiedlichster Probleme entgegenzuwirken, indem es die Blutzufuhr zum Muskel verbessert und das Dehnen des Muskels erleichtert.

Am Kronrand des Pferdes angewendet kann es ausserdem das Hufwachstum fördern und die Hornqualität verbessern.

Thermorepair TDA

Dieses Produkt hilft den Muskeln, sich zu entspannen und sich so zu regenerieren. Es fördert die Blutzirkulation und lindert Schmerzen durch Entspannung des betroffenen Muskels.

Muskuläre Anwendung von Thermohyal und Thermorepair:

Die Anwendung am warmen Muskel optimiert das Ergebnis. Es wird deshalb empfohlen, vor der Verwendung ein Solarium oder eine Magnetdecke zu benutzen. Es eignet sich auch sehr gut nach einer Massage.

Matrix A TDA

Dieses Produkt ist ein hervorragendes natürliches Schmiermittel. Es besteht nur aus Hyaluronsäure und schmiert so die Gelenke. Es kann als Präventivmaßnahme gegen diverse durch mangelnde Schmierung verursachte Probleme eingesetzt werden. Es wird direkt auf das betreffende Gelenk aufgetragen und über die Dauer des gewählten Programmes verwendet.

Proderm TDA

Dank Propolis ist dies ein ausgezeichnetes Produkt zur Behandlung von allergischen Hautproblemen wie Sommerallergie oder allgemeinen allergischen Reaktionen. Es kann auch bei Wespenstichen verwendet werden. Tragen Sie das Produkt reichlich auf die Problemstelle auf. Dank der Sauerstoffaufnahme vitalisiert das Produkt die Haut und erzielt ein besseres Ergebnis als eine Salbe.

Corneoprep TDA

Mit seinem hohen Harnstoffgehalt wird dieses Produkt zur Behandlung sehr trockener, schuppiger und rissiger Haut verwendet. Tragen Sie das Produkt reichlich auf die Problemstelle auf. Dank der Sauerstoffaufnahme vitalisiert das Produkt die Haut und erzielt ein besseres Ergebnis als eine Salbe.

Zinksulfat TDA

Dies ist ein ausgezeichnetes Produkt für offene, feuchte Wunden, die sich nur schwer heilen lassen. Es trocknet und unterstützt das Verschluss der Wunde. Zuerst müssen Sie die Wunde mit sauerstoffangereicherter Luft desinfizieren. Dadurch wird die Wunde gereinigt und beginnt zu trocknen. Tragen Sie dann das Zinksulfat reichlich auf die Wunde auf. Dies kann entweder über ein Programm oder im I-Modus erfolgen.

Kupfersulfat

Dies ist ein ausgezeichnetes Produkt zur Behandlung von Problemen wie Strahlfäule, Mauke und Pilzen. Hier wird der betroffene Bereich zunächst durch sauerstoffangereicherte Luft gereinigt und dann reichlich mit Kupfer bedeckt. Das Kupfer bildet eine Schutzschicht über den Problembereich - es wird zuerst blau/grün und dann schwarz. Wenn die Stelle unter der Kupferabdeckung geheilt ist, fällt der schwarze Teil ab und hinterlässt einen sauberen und nicht infizierten Bereich. Auch die Schwellung verschwindet praktisch über Nacht. Dieses Produkt ist sehr flüssig und die Behandlungszeit ist sehr kurz.

Allgemeiner Hinweis:

Bei Behandlungen über dem Fell, immer gegen das Haar behandeln, um sicherzustellen, dass das Produkt mit der Haut in Kontakt kommt. Bei sehr dichtem längerem Fell wird empfohlen, die Stelle vorgängig zu scheeren, bspw. punktuelle Gelenksbehandlungen an den Beinen, und Hufbehandlungen, die über den Kronrand angewendet werden.

vetrieb

TDA 1000

Verkaufspreis: € 12860.-

Leasing ab € 150.- pro Monat

Miete - € 250 pro Monat mindestens 3 Monate - Liefer- und Schulungsgebühr € 200 - Abholgebühr € 150.

Alle Preisen zzgl. USt. Oder MwSt.

TDA 1200

Verkaufspreis: € 14860.-

Leasing ab € 150.- pro Monat

Miete - € 500 pro Monat mindestens 3 Monate - Liefer- und Schulungspauschale € 350 - Abholpauschale € 150

Produktpreis Standard - Miete - Kauf möglich

Pensionsbetrieb: Mindestumsatzvereinbarung des Produktverkaufs € 4000 pro Jahr - Produktverkauf € 25 pro Ampulle - Kauf des Geräts nach 1 Jahr € 12 860 oder es wird zurückgegeben.

Alle Preisen zzgl. USt. Oder MwSt.

Produkt

Durchschnittlicher Verkaufspreis

Großes Tier - 0.6ml (50% eine Ampulle) ca € 7.-

Kleintier - 0,2ml (15% eine Ampulle) ca € 2,5

Der Verbrauch kann von Produkt zu Produkt variieren. Auch von Anwender zu Anwender.

Werbung

Budgetverteilung

30% Face Book und Instagram (Reichweite mindestens 2 Millionen Klicks)

(Werbung hauptsächlich über Youtube, um Klicks genau erfassen zu können . Von der beworbenen Reichweite erwarten wir 2 Prozent Klicks, d.h. 40.000 echte Downloads von Interessenten - Laufzeit ca. 1 Minute pro Werbung)

Google - SEO-Optimierung 20%

Es werden keine bezahlten Anzeigen bei Google geschaltet - die Position wird durch SEO-Optimierung verbessert mit dem Ziel, in den nächsten 6 Monaten 20 Keywords auf die erste Seite von Google zu bekommen.

Direkt Mailing (aus rechtlichen Gründen nur per Post) 25% Tierärzte/Pensionsställe/Therapeuten

St. Georg/Pferdeweche Schweiz 25%

Internet

ZUR WEBSEITE

MITGLIEDERBEREICH

VETDROP TDA

Non-invasive und lokale Therapie bei akuten und chronischen Beschwerden für Ihr Tier.



VETDROP TDA

Non-invasive und lokale Therapie bei akuten und chronischen Beschwerden für Ihr Tier.

ZUR WEBSEITE

MITGLIEDERBEREICH



Was ist Vetdrop?



Behandlungsjournale



Behandlungsmöglichkeiten



Tutorials



Anbieter & Vertreiber



Reportagen



Referenzen



Kontakt





VETDROP^{TDA}



STARTSEITE

TDA ▾

ANWENDUNG ▾

Anwendungsgebiete

Behandlungsjournale

Behandlungsmöglichkeiten

Reportagen & Empfehlungen

Facebook Artikel

Referenzen

FAQ

Tutorials

100 Dokumentierte Behandlungen

36 Behandlungsvorschläge

36 detaillierte Berichte oder Empfehlungen

64 von uns selbst veröffentlichte Artikel in FB

20 von unseren Kunden genehmigte Referenzen

12 Tutorials, die die Verwendung des Systems für verschiedene Probleme beschreiben



STARTSEITE

TDA ▾

ANWENDUNG ▾

STUDIEN ▾

Universität Zürich

4 Studien, darunter 1 Dissertation der Universität Zürich (Tiere)

Publikationen

1 Veröffentlichung in einem Artikel im Journal of Investigative Dermatology (Menschen-Krebs)

UNTERNEHMEN ▾

MITGLIEDER ▾



App

VETDROP^{TDA}



Homepage



Search for Problem



Find a Provider



Sales
Representatives



Treatment Journal



Video Calling



Shop



Contact Us



User



Home



Treatment Suggestions/
Treatment Recommendations
(If member logged in)



FAQ



Blog



Terms & Conditions



Login



Find Providers

(Providers nearest to you)



Freiburg im
Breisgau

Basel

ZURICH

LIECHTENSTEIN

SWITZERLAND

Nathaly Stark

📍 Goldhecke 37106 flieden

✉ xyz@gmail.com

☎ 5698742365

Find Sales Representatives
(Sales Representatives nearest to you)



Search for Problem

Search bar containing the text "Aller"

- Treatment Suggestions**
Horse Gate Forum 2009 report
Treatment for osteoarthritis 2020
- Treatment Journal**
 - Allergic reaction to a lambskin saddle strap
 - Bruise -Phlegmon - hottie
- Reports**
St Georg report August 2020
Reiter Journal / Bavaria's Horses July 2020
- References**
Alpaca - treatment of an infection on the jaw
BBZ Arenenberg farm animal
- Videos and Tutorials**
Videos and tutorials related to aller

Treatment Journal

VETDROP.TDA

HOME TDA APPLICATIONS STABLES CONTACT US ABOUT US

Articles 1000

Allergic reaction to a lambskin saddle strap

Original language: [German](#)

Published: 2020-08-10
Age: 10-12 years

Treatment date: 01/10/21
Treatment end: 25/08/21

Content type: [Text](#)

I was introduced to zinc with an allergic reaction to a lambskin saddle girth. After only 2 treatments with an interval of 5 days, the sores had completely gone back to normal. In addition, the zinc also helped with the allergic reaction to the saddle.



Treatment description:
The horse was treated with zinc and a course of 5 days.

After the second treatment after 7 days:



Shop

Categories

All Substances Equipment

 Zinc Sulphate TDA € 75.90	 Zinc Sulphate TDA € 75.90
 Zinc Sulphate TDA € 75.90	 Zinc Sulphate TDA € 75.90
 Zinc Sulphate TDA € 75.90	 Zinc Sulphate TDA € 75.90

Vetdrop Blog



VETDROP

PROFIL AUFRUFEN

Archiv



Labels



Missbrauch melden

Vetdrop

- Februar 07, 2021



Faina - Zahnwurzelninfektion Behandlung Journal - ao here Hallo Zusammen ich muss wirklich etwas mit euch allen

Download.png



IMG_7842.MOV



Alle anzeigen





Mein Kanal
Vetdrop

Inhalte des Kanals

Bereits über 40 Videos hochgeladen

Uploads Livestreams

Filter

<input type="checkbox"/>	Video	Sichtbarkeit	Einschränkungen	Datum ↓	Aufrufe	Kommentare
<input type="checkbox"/>	Mauke ein 28 Jahre altes Pferd mit einem schweren Fall von Mauke wird mit Vetdrop wieder fit gemacht 0:58	Öffentlich	Keine	09.02.2021 Veröffentlicht	135	0
<input type="checkbox"/>	Hottie und Hordi genießen den Schnee Und Schaft sie es? 1:19	Öffentlich	Keine	07.02.2021 Veröffentlicht	72	0
<input type="checkbox"/>	Headshaking - Sie sollten hoffen, dass Sie nie ein Pferd mit einem ... Es ist ein Zustand, der sehr schwer zu diagnostizieren und oft sehr schwer zu lindern ist. Mit Vetdrop haben wir den größten Erfolg bei der... 0:31	Öffentlich	Keine	07.02.2021 Veröffentlicht	466	0
<input type="checkbox"/>	Auch Kühe lassen sich gerne behandeln Diese Behandlung war nicht für Mortellaro, sondern für ein geschwollenes Bein. Haben Sie von Mortellaro gehört? Vetdrop hat sic... 0:32	Öffentlich	Keine	04.02.2021 Veröffentlicht	260	1
<input type="checkbox"/>	Faina: unserer ersten Alpaka Behandlung unserer ersten Alpaka. Die Besitzer liessen sie in der Klinik untersuchen, und sie sagten, sie habe fast keine Überlebenschance. Si... 0:14	Öffentlich	Keine	04.02.2021 Veröffentlicht	109	0
<input type="checkbox"/>	Faina duschen nach der Behandlung Nach der Behandlung die verdiente Abkühlung. Vergessen Sie nicht, dass wir sie wegen einer großen Infektion in ihrem Kiefer behandeln... 1:20	Öffentlich	Keine	04.02.2021 Veröffentlicht	117	1
<input type="checkbox"/>	Faina - unserer ersten Alpaka Behandlung unserer ersten Alpaka. Die Besitzer liessen sie in der Klinik	Öffentlich	Keine	04.02.2021 Veröffentlicht	8	0

Dashboard

Inhalte

Playlists

Analytics

Kommentare

Untertitel

Urheberrecht

Monetarisierung

Anpassen

Einstellungen

Feedback senden

Latest Publication by Brigitte von Rechenberg

Prof. Dr. med. vet. Dipl ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

Department of Small Animal Surgery

The Competence Center for Applied Biotechnology and Molecular
Medicine (CABMM)

The CABMM's Professor Dr Brigitte von Rechenberg and her fellow researchers outline their studies into transcutaneous drug delivery using a novel transdermal application technology

Transcutaneous drug delivery

Chronic deep wounds and chronic joint disease are always a problem for patients due to the constant pain and restrictions in daily living, for both people and animals. Chronic wounds may prove difficult to heal for many reasons. Among them one of the major inhibitions is scarce distribution of drugs to wound beds and edges due to excess fibrosis and scar formation. Missing vascularity, often alongside chronic infection within the scar tissue, is just one of the major underlying problems.

Hyaline cartilage damage within the joint, often resulting from synovial membrane inflammation or small lesions, will worsen over time and result in irreversible changes. Matrix destruction is the end-result for both chronic inflammation and small lesions. In both cases, matrix-degrading enzymes such as metalloproteinases, aggrecanases, hyaluronidases and cathepsins are triggered by inflammatory mediators (nitric oxide (NO), prostaglandin (PGE2)) and cytokines (interleukins (IL1, IL6) and tumour necrosis factor) and will finally degrade the collagen network and proteoglycans, thus changing the hydro-osmotic pressure of the hyaline cartilage. It is then only a question of time until fibrillation of the cartilage surface occurs, followed by fissures and cleft formation down to the subchondral bone plate. Erosion of cartilage down to the subchondral bone is the devastating result for patients, at which point stronger

Fig. 2 Valeoskin scaffold



measures of therapy such as joint replacements through full or partial prosthesis may become necessary.

Although research in this field of osteoarthritis is extensive and has elucidated many important mechanisms about how the homeostasis of the hyaline cartilage is imbalanced, it is not yet possible to stop the degenerative processes, nor can full regeneration of the cartilage surface be achieved. Chondroprotective supplements or anti-inflammatory drugs can partially slow down the mechanism and take some of the pain away. Some approaches have engaged in cell-based therapies, but even these cannot fully restore joint integrity. Like in chronic wounds, one of the major problems in joint disease is also the local distribution of medication and keeping a therapeutic drug level over a longer period of time in the affected tissues.

Although non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or cortison derivatives may decrease the degree of chronic inflammation and pain, they cannot put a halt to the degradation process. In contrast, NSAIDs may dose-dependently accelerate the activity of metalloproteinases and cortison derivatives may completely inhibit the synthesis of new macromolecules. Furthermore, chronic systemic application of NSAIDs and particularly cortison derivatives may cause complications, such as gastric ulcers, liver and kidney failures.

For both deep wound infections and joint diseases, alternative and innovative drug

Fig. 1 MedDrop device

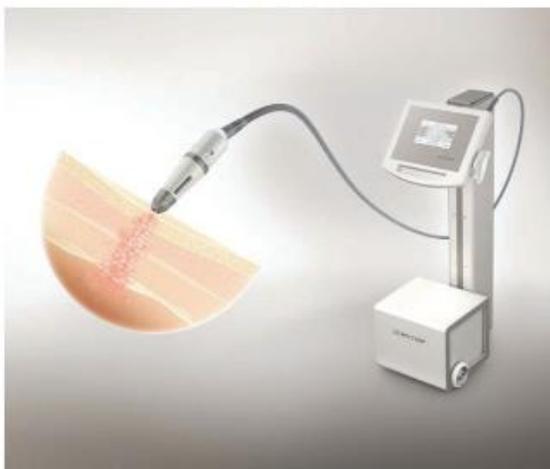


Fig. 3 Wound healing in cats at 24 days after experimental skin lesions: wound closure with hydrogel (Fig. 3a) is significantly slower compared to those treated with Valeoskin® (Fig. 3b)

application techniques resulting in effective tissue concentrations with fewer systemic side effects are needed.

Transdermal application (TDA) technology

The TDA technology we used was developed for human and veterinary applications ('MedDrop' and 'VedDrop'). The principle of this technology is based on a non-invasive, pain-free delivery of active ingredients through or onto the skin. Applications are meant for therapies of skin and also joint problems. The system has been applied successfully in human patients with a variety of skin diseases and in horses with lameness. In fact, a declared goal is the medical device registration for the human medical market and, therefore, preclinical studies in animals were and are still conducted at our institution.

The technology was developed by MedDrop Technology AG (Zürich, Switzerland) and is based on an oxygen flow through a Venturi valve as well as a computer-operated application system which produces a nanodispersion of a drug mixture in the oxygen flow (Fig. 1). Compressed oxygen is delivered through special tubing to the applicator system. The applicator is a nanodispersion device that has a drug reservoir (customised capsules). The oxygen propels the carrier vehicle and the active ingredients under pressure through the diffuser system, which is held to the skin at a distance of approximately 2cm. The combination of the oxygen and the carrier

molecule transports the active ingredients through the skin into the deeper tissues.

TDA for skin problems

As for the skin, the TDA technology is used in deep wounds with a chitosan-based scaffold (Valeoskin®) in combination with porcine gelatin to give a vertical structure for the wound and ingrowing cells from the regenerating wound bed (Fig. 2). This scaffold is degraded into amino acids, oligopeptides and glucosamine monomers, which can be utilised for regeneration processes, thus improving cell proliferation and vascularisation within the wound bed. Together with the TDA technology, other molecules (such as NSAIDs) can further be delivered into the deeper wound areas, and thus reach areas unreachable with conventional application methods.

Ongoing experimental preclinical studies in rats and cats at the CABMM have shown that the combination of the Valeoskin scaffold and the TDA technology is far superior to conventional wound treatment, such that closure of standardised wounds is almost 50% faster compared to controls that were only treated with hydrogel alone (Fig. 3). Along the same lines, it could be shown in clinical studies with deep and chronically infected wounds in humans due to diabetic ulcers that long term wounds over several years could be closed within a few months using the TDA technology in combination with the Valeoskin scaffolds (clinical study ongoing).

TDA for cartilage lesions

For cartilage lesions, preclinical studies in sheep were conducted at the CABMM to study the regeneration potential of the TDA technology using the femoral condyles of the stifle joint as an animal model. Experimental lesions of 6mm diameter were created in the weight-bearing area of both condyles and treated with a microfracturing technique in combination with the TDA technology for post-operative treatment (Fig. 4). Several groups were formed with treatments immediately after surgery and then every two to three days for a total of 18 applications. The application area was of 10cm² over the femoral condyles. Sheep

either received the vehicle alone, vehicle plus chito-oligosaccharide, vehicle plus carprofen (ca. 6.7%), vehicle plus chito-oligosaccharides plus carprofen, or the carrier oxygen alone, and, finally as controls, carprofen at a dosage of 4mg/kg/DW given intravenously.

Blood concentrations of carprofen concentrations were measured at different time intervals from all animals, the controls and the ones where carprofen was also part of the TDA mixture. After the first treatment, concentrations were measured over 18 hours, and then six hours after each treatment up to 40 days. For the intravenous control group, concentrations were measured at several intervals for 12 hours for five days, and then at eight and 12 days after the intravenous applications of carprofen. In addition, synovial fluid measurements were conducted at weekly intervals over six weeks.

Results

For the TDA groups, carprofen concentration could already be measured at 30 minutes after treatment with the peak concentration at 18 hours. Plasma levels increased after each application and could be well maintained over the entire 18 applications. Although lower than in blood samples, carprofen concentrations in synovial fluid correlated well with the plasma concentrations and could be measured also with the peak at six weeks. The combination with oligosaccharides increased the permeability and the concentration in the synovial fluid. Not surprisingly, the control groups had the highest peak plasma concentration of carprofen at just ten minutes after intravenous application, and also about a 300-fold higher overall concentration compared to the TDA group.



Fig. 4 TDA application in living sheep at the medial aspect of the stifle joint



Fig. 5 Histology picture of cartilage lesion at three months after surgery and six weeks after the last TDA application with either vehicle alone (Fig. 5a) or vehicle + carprofen as a mixture (Fig. 5b): note the adjacent cartilage (black arrow), which shows considerable loss of matrix staining when vehicle alone is applied compared to the mixture of vehicle + carprofen

It has to be noted, however, that the carprofen concentration was higher in the classic intravenous injection than in the mixture of the TDA to begin with. Interesting was the fact that the TDA technology provided a longer lasting, steady and increasing concentration of carprofen after each application, whereas the high peaks after intravenous application decreased rather quickly and had no long-lasting effect. Although lower in concentration, with the TDA technology the local concentration was sufficient to have an improved effect on the degradation of the adjacent hyaline cartilage without having the same complication effects as seen in systemic applications.

Normally, the edges of a cartilage lesion degrade quickly and are almost acting as a 'nucleus' for degradation to spread further into the cartilage matrix – this being a major reason why cartilage degradation cannot be stopped once it has started. In our preclinical sheep experiments, it could be shown that the TDA technology using the vehicle plus chito oligosaccharides plus carprofen combination improved the histological score of the adjacent cartilage above all other groups (Fig. 5). These results suggested that the lower intra-articular concentration of carprofen may have a more beneficial effect on maintaining a proper balance between regenerative and degenerative processes within the joint.

Further study

Encouraged by these results, another pilot study in sheep was conducted with an animal model for chronic hyaline cartilage degradation after the creation of a subchondral bone defect in the proximal metaphyseal area of the tibia. A rectangular defect of 1.5cm width, 1.5cm height and 1.8cm depth was created at the medial aspect of the tibia plateau, just 4mm below the articular cartilage surface. The bone defect was filled with autologous bone grafts for all six animals.

Earlier studies performed with this animal model of 136 experimental sheep at the CABMM demonstrated severe cartilage matrix degeneration in 100% of the animals within the first two to three months, starting with severe signs of matrix damage at just two weeks after surgery. In the pilot study comparing three sheep to three untreated animals, the TDA technology was applied immediately after surgery and for daily treatments thereafter until sacrifice of the animals at two weeks. This time, the TDA mixture for the active ingredients consisted of vehicle plus chito-oligosaccharides plus Diclofenac instead of carprofen (another NSAID).

Our earlier findings with the effect of TDA technology to prevent damage to the adjacent cartilage could be confirmed: the three animals treated with vehicle plus chito-oligosaccharides plus Diclofenac showed better cartilage surface preservation compared to the untreated animals, where fibrillation and cleft formation was readily visible. Overall proteoglycan loss was clearly less severe, indicated by improved matrix staining using toluidine blue. Interestingly, small clefts were also seen which, in contrast to the control groups, were still 'glued' together and where the edges were still filled with viable cells as if in an attempt to heal the lesion (Fig. 6). Clefts in cartilage surfaces are normally wide open and do not grow back together. In addition, more viable chondrocytes were seen in the TDA-treated cartilage samples compared to the untreated controls, which only received autografts to fill the bone defect.

Our hypothesis at this point is that the TDA treatments may have several positive effects on cartilage preservation: the relatively low



Fig. 6 Histology picture of hyaline cartilage after creating a subchondral metaphyseal defect in the proximal tibia: note that the cleft in the cartilage, which is a common sign for cartilage degeneration, is still sealed together. In addition, no loss of cellular viability or loss of metachromatic staining of the matrix is noted close to the cleft after TDA application

Additional authors

Michèle Sidler, Dr med vet, PhD, and Nathalie Fouché, Dr med vet, Musculoskeletal Research Unit (MSRU);

Peter Kronen, Dr med vet, Dipl ECVA, DVM, and Katja Nuss, Dr med vet, MSRU and Small Animal Surgery Department, CABMM;

Claudio Venzin, Vetsuisse Faculty ZH, University of Zurich, Switzerland; and

Friedrich von Hahn, MedDrop Technology AG, Mühlbachstrasse 72, 8008 Zurich, Switzerland.

concentration of the NSAIDs may just be enough to inhibit cartilage degradation locally while not interfering with the regenerative processes and required increase of macromolecule synthesis to maintain the homeostasis of the matrix. In addition, oxygen as the carrier system may beneficially influence chondrocyte viability and proliferation at the same time. Further studies are ongoing where optimal concentrations of the active ingredients and long term effects are tested in the same animal model.

Outlook

The TDA technology is a promising tool for the transcutaneous delivery of active ingredients to deeper layers of tissue which in disease may not be amenable to classic ways of medication. Future studies at the CABMM will investigate the possibility of modulating regenerative and inflammatory processes with this type of regimen in wound and cartilage regeneration.

References

1. Roland Schubert: Der Füllfluss eines defizienten Defektes im subchondralen Knochen auf den darüberliegenden Knorpel (thesis accepted, December 2008)
2. Nathalie Fouché: Konzentrationsanstieg und pharmakokinetische Betrachtungen transdermalen Applikation von Carprofen mit Hilfe einer neuartigen Applikatorelektrode (thesis accepted September 2012)
3. Sidler Michèle, Nathalie Fouché, Ingmar Meth, Friedrich von Hahn, Brigitte von Rechenberg and Peter W Kronen (2013): Transcutaneous Treatment with VetDrop® Sustains the Adjacent Cartilage in a Microfracture Joint Defect Model in Sheep. *The Open Orthopedics Journal*, 7, 57-66. DOI: 10.2174/187432501307010057
4. Sidler Michèle, Nathalie Fouché, Ingmar Meth, Friedrich von Hahn, Brigitte von Rechenberg, Peter W Kronen (2014): Preliminary study on carprofen concentration measurements after transcutaneous treatment with VetDrop® in a microfracture joint defect model in sheep. *BMC Veterinary Research*, 10 265. doi:10.1185/s12917-014-0268-6

HORIZON 2020

Brigitte von Rechenberg
Prof Dr med vet, Dipl ECVS
Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Small Animal Surgery Department
The Competence Center for Applied Biotechnology and Molecular Medicine (CABMM)

<http://www.cabmm.uzh.ch/index.html>
http://www.vet.uzh.ch/index_en.html