

KUNSKAPSKRYSSNING 2019





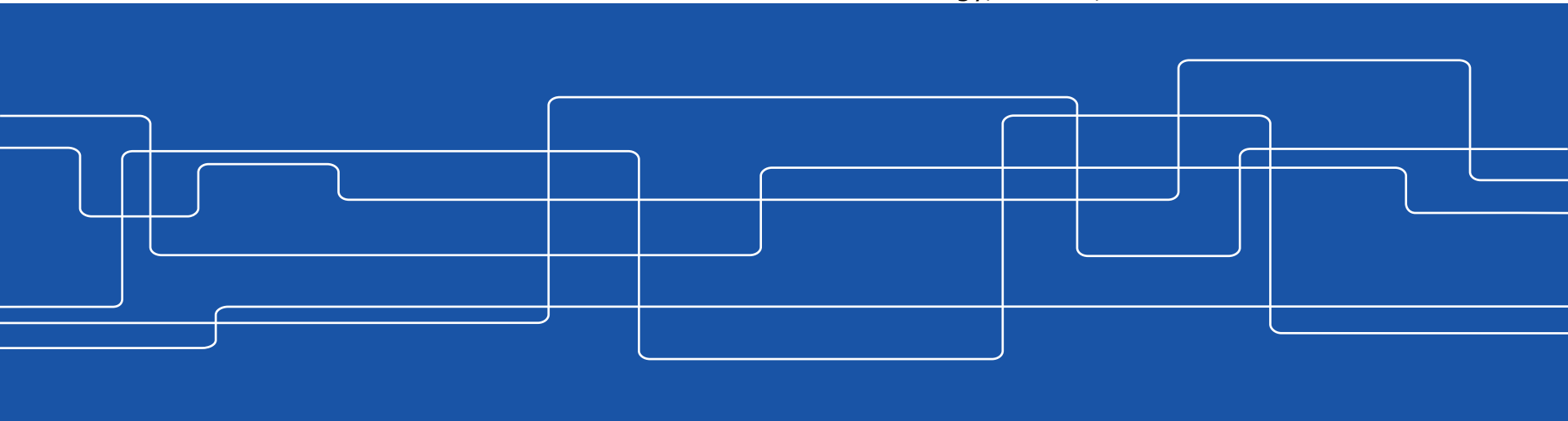
Sväljbara sprutor, godishalsband och andra tekniker som kan revolutionera sjukvården

Niclas Roxhed, Docent

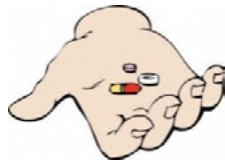
Gruppledare medicintekniska mikrosystem

Micro & Nanosystems, KTH

Affilerad forskare, Koch Institute for Integrative Cancer Research,
Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA



Dagens metoder att leverera läkemedel



Oral leverans

Fördelar:

- Enkelt
- Föredras generellt av patienter
- Låg kostnad

Nackdelar:

- Låg biotillgänglighet
- Stora piller / svårt att svälja



Sprutinjektioner

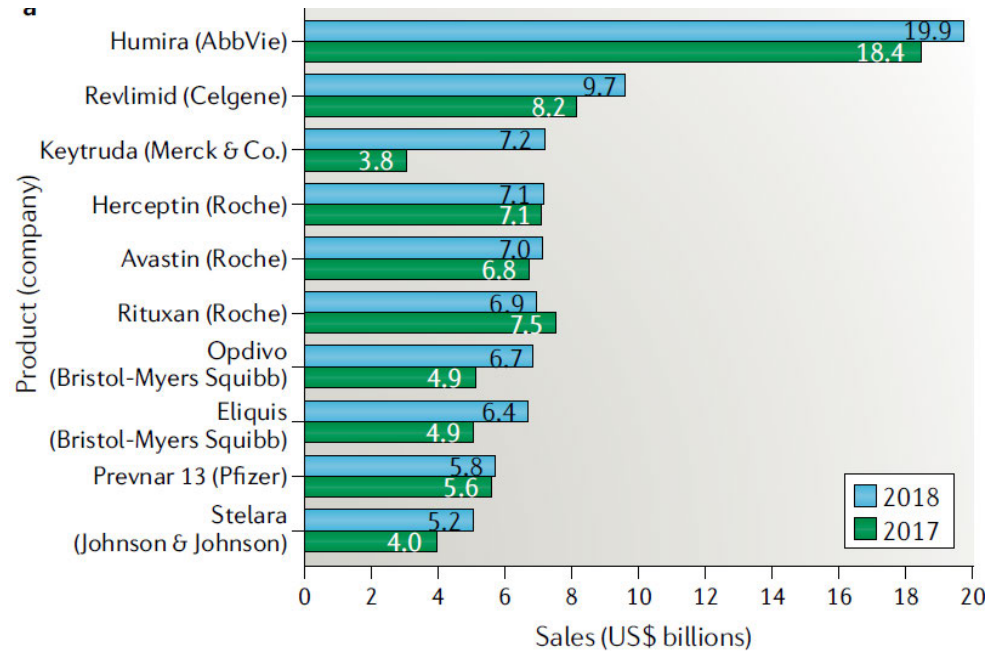
Fördelar:

- Hög biotillgänglighet
- Höga doser
- Bättre farmakokinetisk kontroll

Negativt:

- Accepterbarhet/dålig följsamhet
- Smärtsamt
- Farligt avfall
- Kräver träning/proffesionell personal

Mest sålda läkemedel 2018



Nat. Rev. drug discov., 2019

Totala marknaden för läkemedel: \$1143B under 2017

Generella utmaningar inom läkemedelsleverans

Följsamhet! (eng. *compliance*)

“Drugs don’t work in people who don’t take them.”

Former US surgeon general C. Everett Koop

I UTVECKLADE LÄNDER ÄR FÖLJSAMHETEN
FÖR LÄNGRE BEHANDLINGAR ENDAST 50%



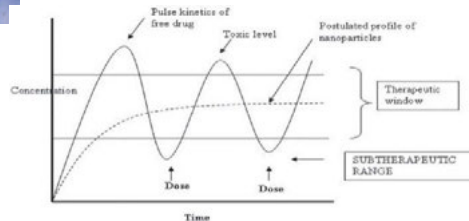
Kostnad för “oföljsamhet” \$290B (USA)

Orsaker:

- Krångligt att administrera
- Folk glömmer att ta
- Smärtfullt / ovilja
- Socialt stigmatiserat
- Ej optimal leverans / feldoseringar



➡ Utvecklingen av nya läkemedel hämmas!



Vad kan vi göra med tekniska lösningar?

Gå ner på samma längdskala som den miljö vi interagerar med:
"There's plenty of room on the bottom" (*R. Feynman, 1959*)



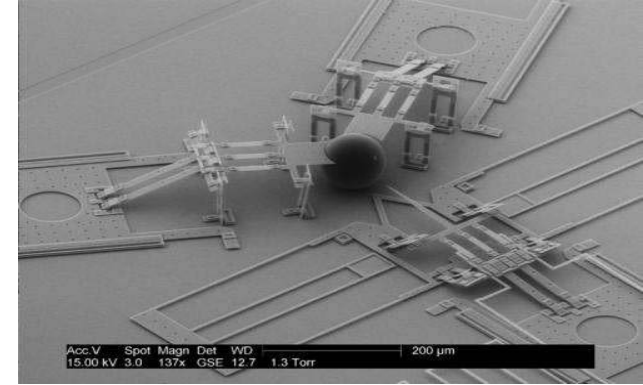
"Scout *Pierrot* and his assistant *Psi*
going on routine mission"



"Commander *Bazillus* and his mob"

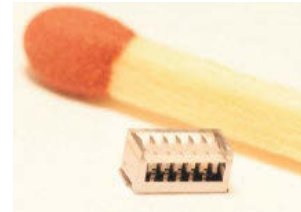
"Il était une fois... la vie" : Once Upon a Time... Life
[Swe: *En cellsam historia*] (1987)

MEMS-teknik



MEMS – “Microelectromechanical Systems”
Ingenjörsvetenskap på mikro- och nanoskala

- Litet
- Multifunktionellt (mekanik, elektronik, fluidik, optik)
- Kan tillverkas parallellt i stora volymer (billigt)

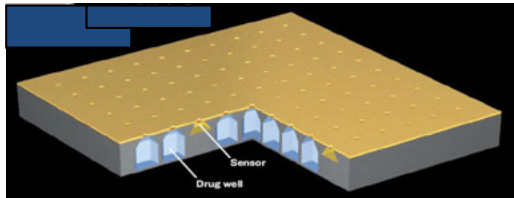


50 ml/s mikroflödesregulator
Roxhed et., 2014, Proc. MEMS

MEMS-baserad läkemedelsbehandling



IEEE Spectrum Oct. 2004

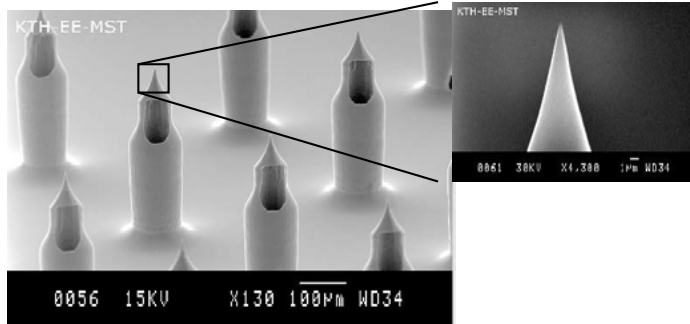


Santini et al., Nature, 1999



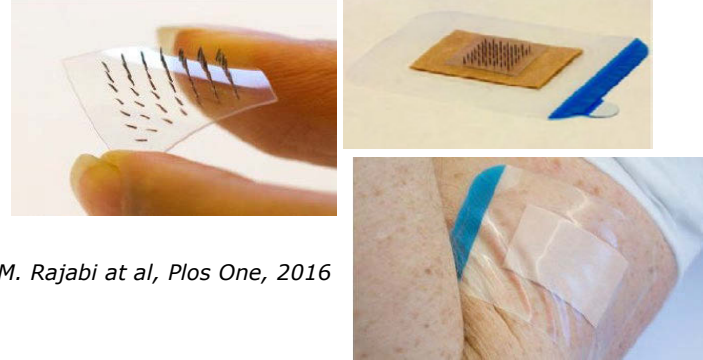
MEMS-baserad läkemedelsleverans: Mikronålar

Ultrasharp side-open needles in silicon

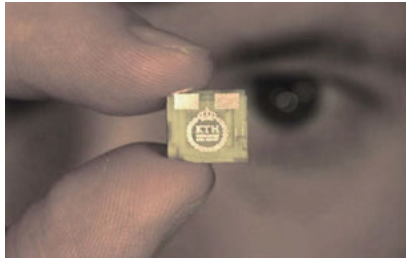


N. Roxhed et al, JMEMS, 2007

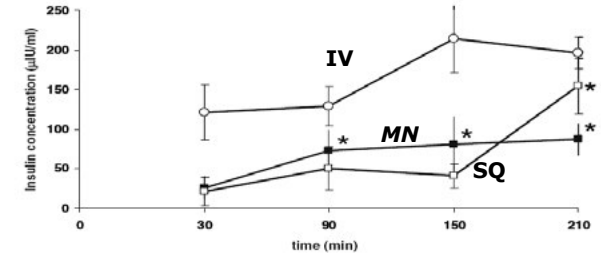
Magnetically assembled flexible microneedle patch



M. Rajabi et al, Plos One, 2016



N. Roxhed et al, IEEE Tran. Biomed Eng. 2007



L. Nordquist et al, Pharm Res, 2007
Opened through insertion

Morgondagens leveransmetoder: Kan vi kombinera MEMS med oral leverans

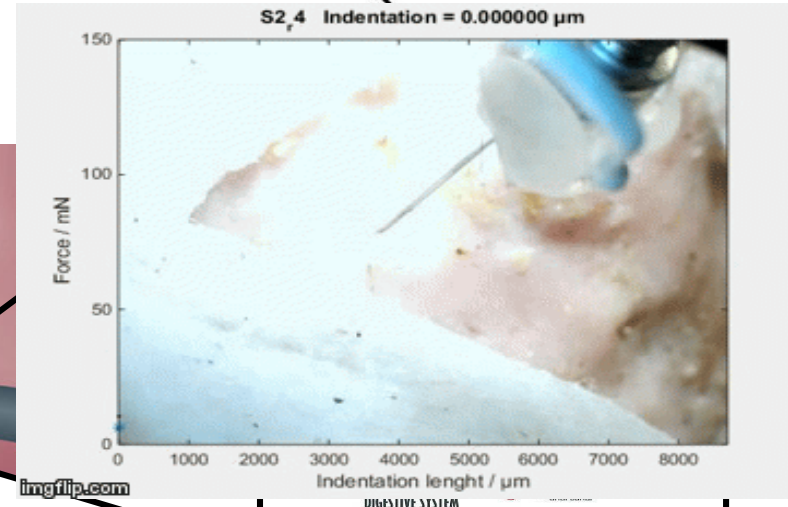
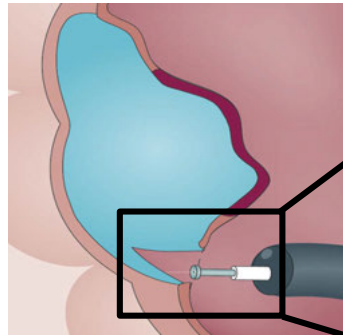


Oral leverans

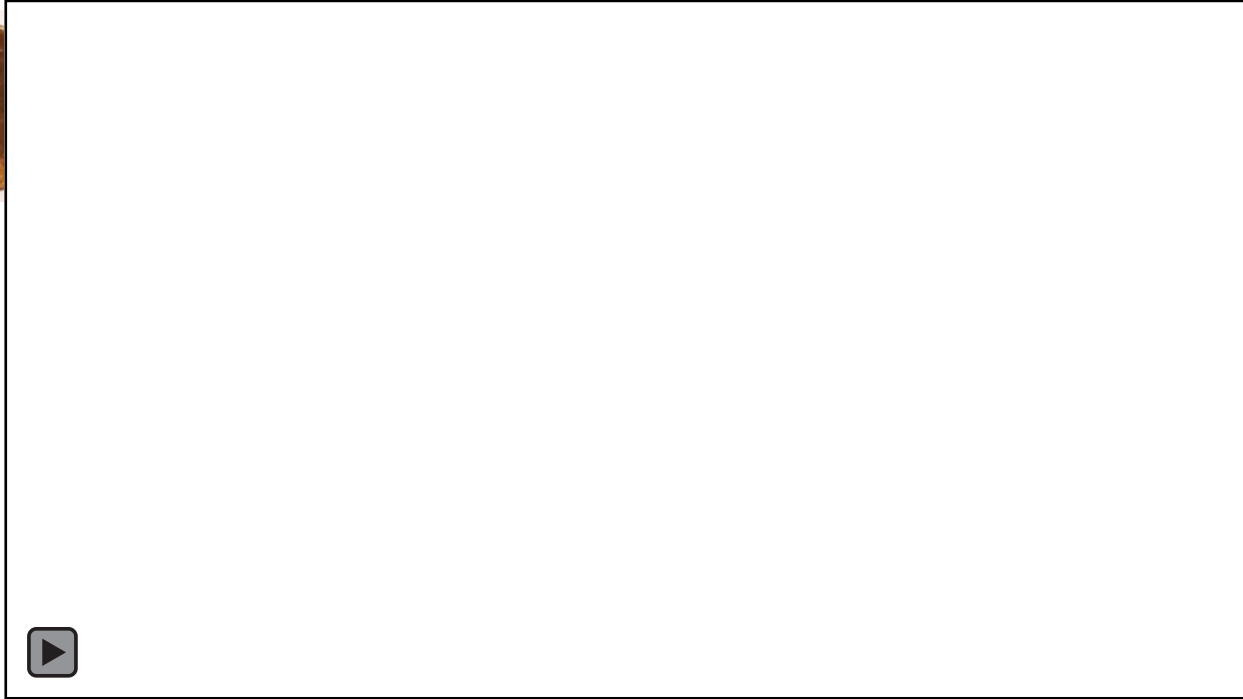


1. Hög leveranseffektivitet
2. Inga smärtreceptorer
3. Snabb läkning

Saunders et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. (2016)

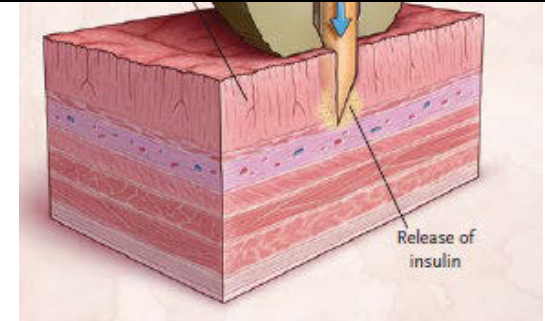
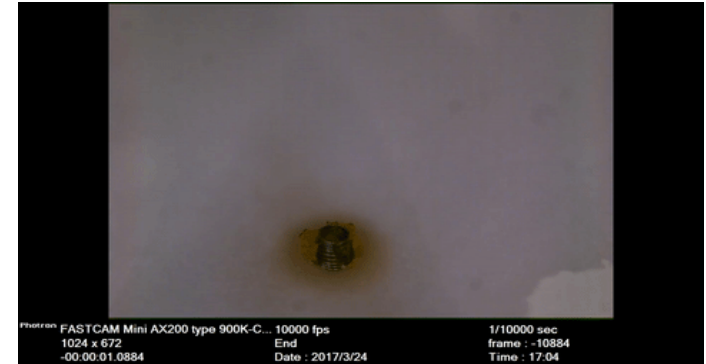
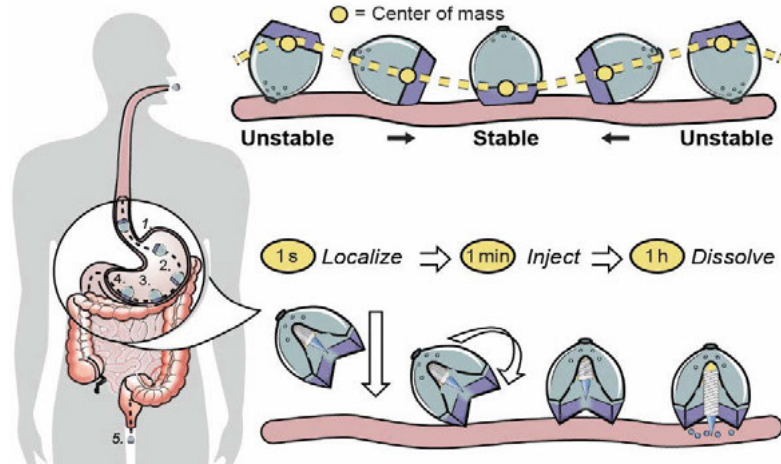


Self-Orienting Millimeter-scale Applicator (SOMA)



Abramson et al., *Science*, 2019

Self-Orienting Millimeter-scale Applicator (SOMA)

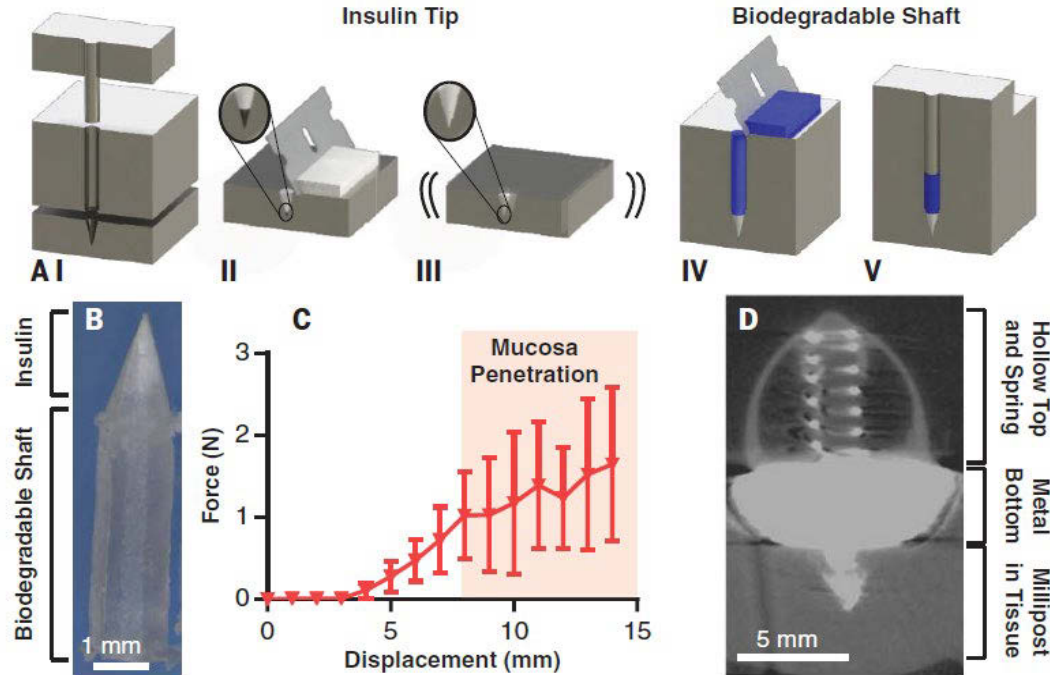


Krav:

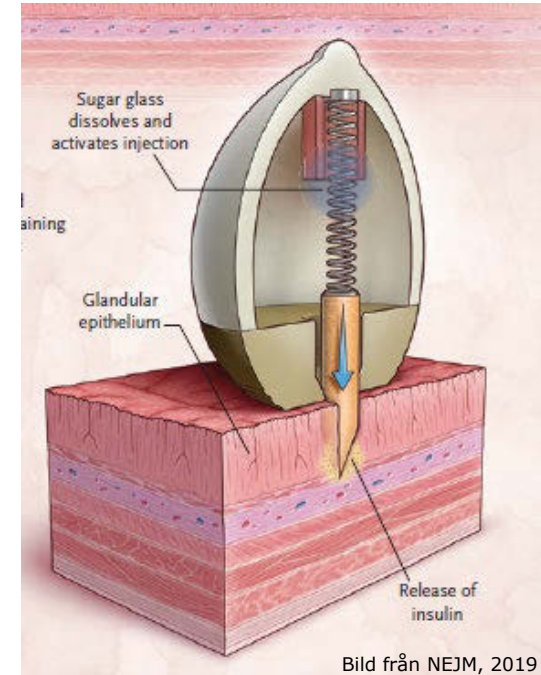
1. Hitta vävnadsväggen
2. Själv-orientering
3. Säker och effektiv aktivering
4. Kliniskt relevant dos

Abramson et al., *Science*, 2019

Self-Orienting Millimeter-scale Applicator (SOMA)

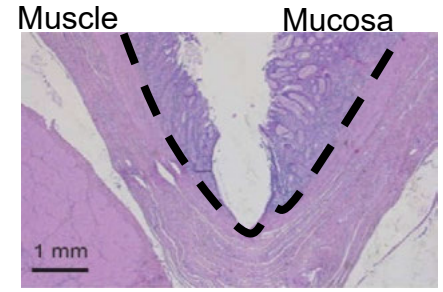
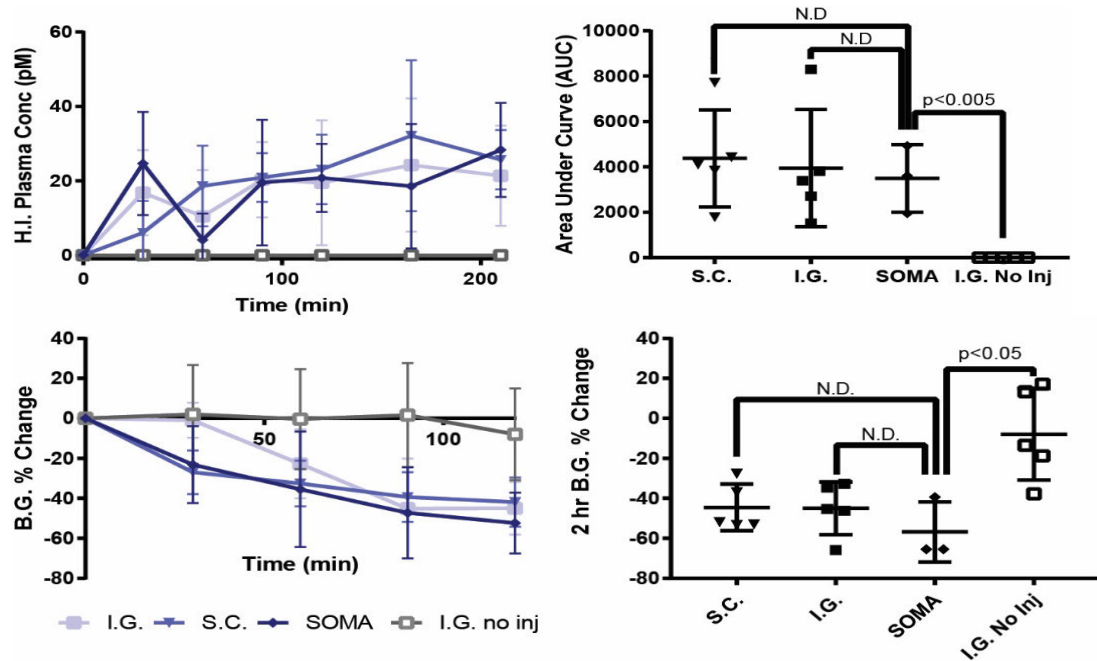


0.5 mg insulin

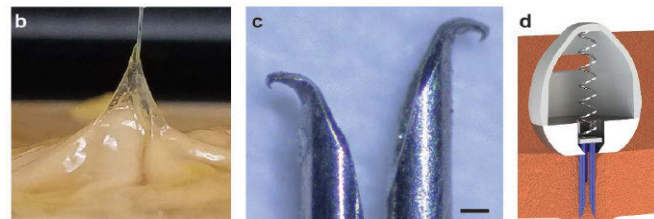
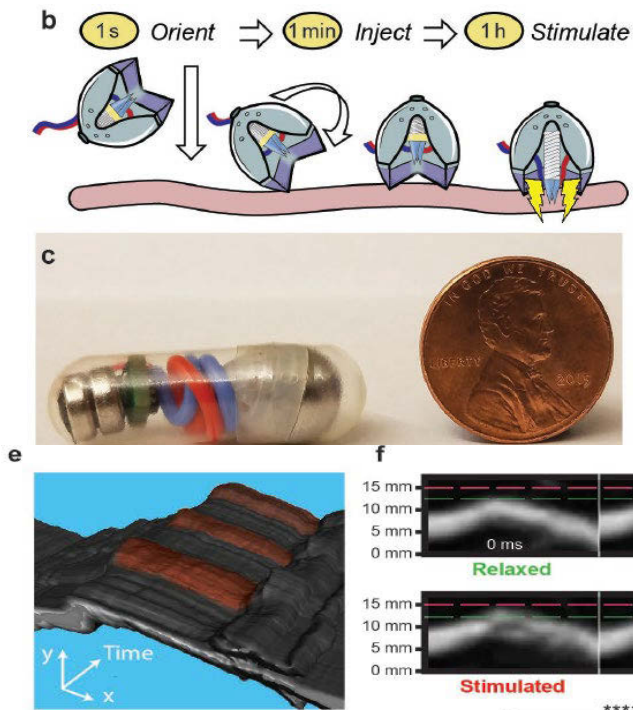


Abramson et al., *Science*, 2019

Self-Orienting Millimeter-scale Applicator (SOMA)

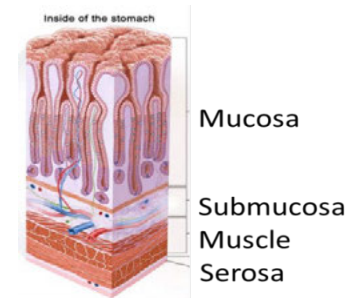


Självförankrad elektronik



Egenskaper:

- Förankrar till magsäcksväggen
- Sitter kvar i magsäcken
- Mikroprocessor för elektriska pulser

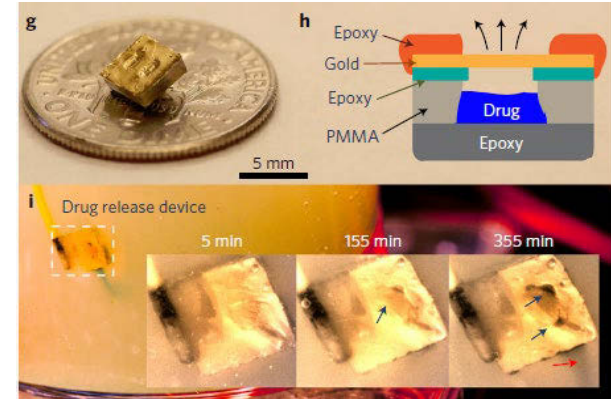
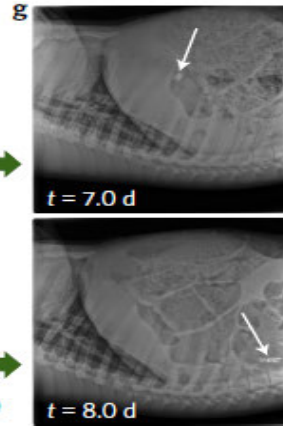
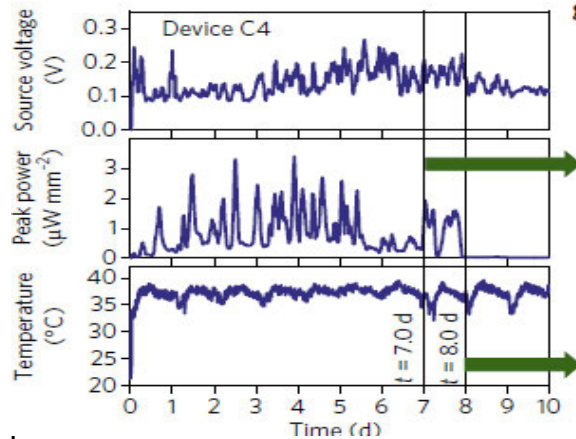


Abramson et al., *In review*

Batterifri elektronik och leverans på kommando



5 mm

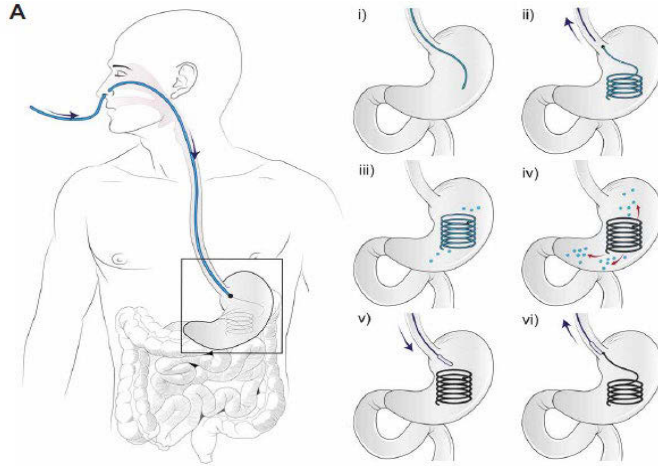


Egenskaper:

- Självförsörjande trådlös kommunikation under 6 dagar
- Koppar/Zink galvanisk cell med magsyra
- Lågenergi triggad läkemedelsleverans på kommando

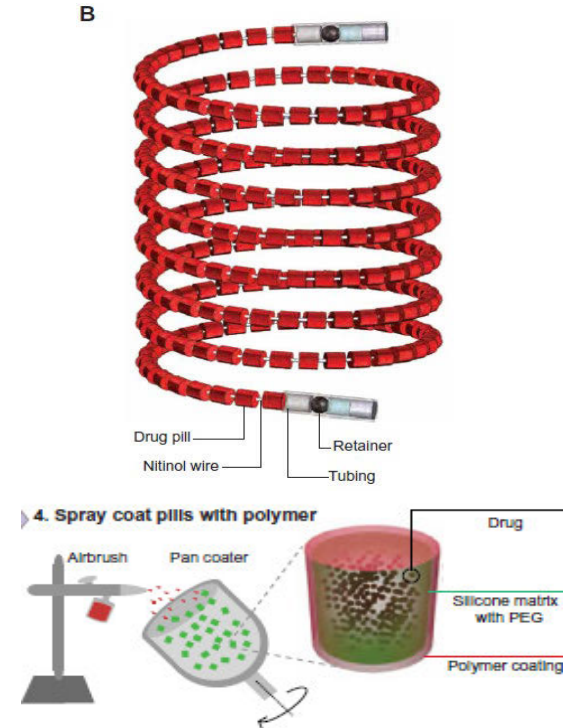
Nadeau et al., *Nature Biomed. Eng.*, 2017

Högdosleverans



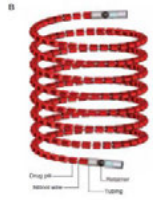
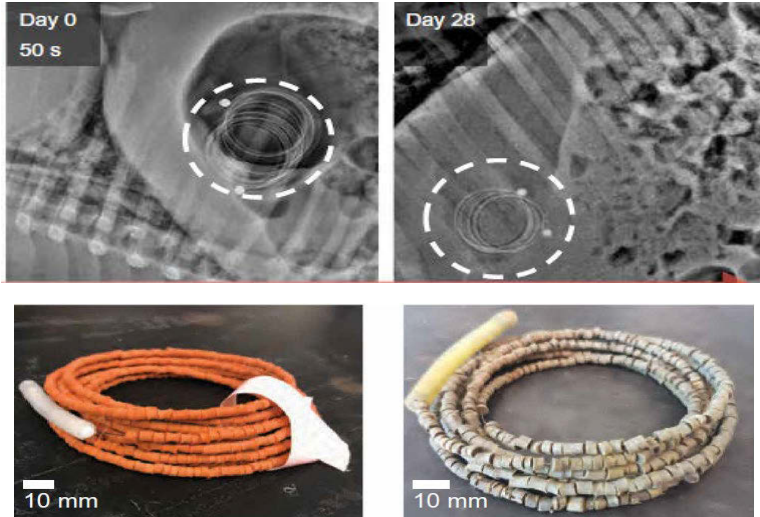
Egenskaper:

- 10 g ihållande leverans över 10 veckor
- 600 tabletter antibiotika för tuberkulos
- Sätts in via en nasogastrisk sond
- Plockas upp magnetiskt mha av en magnetsensor

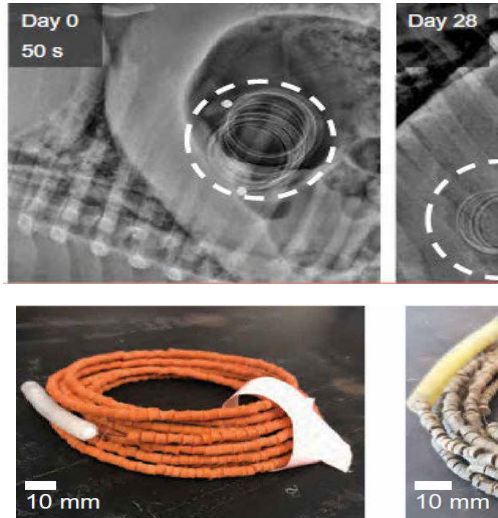


Verma et al., *Science Transl. Med.*, 2019

Högdosleverans

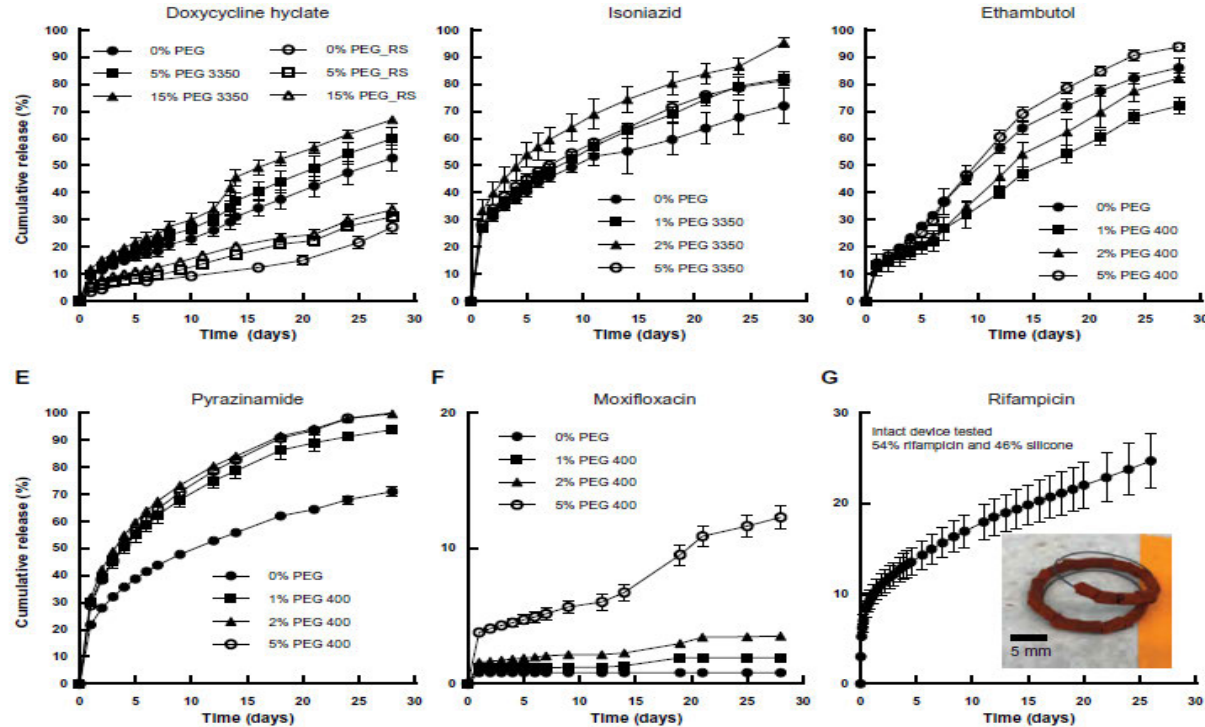


Högdosleverans



Verma et al., *Science Transl. Med.*, 2019

Högdosleverans



Verma et al., *Science Transl. Med.*, 2019

Morgondagens leveransmetoder: Kan vi kombinera MEMS med oral leverans?



Oral leverans

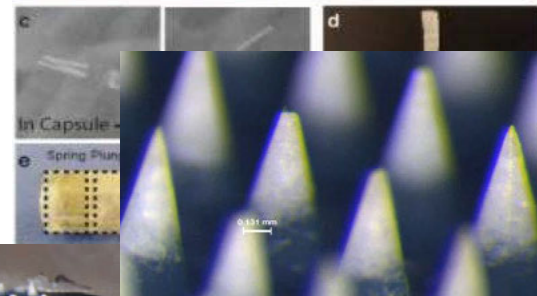
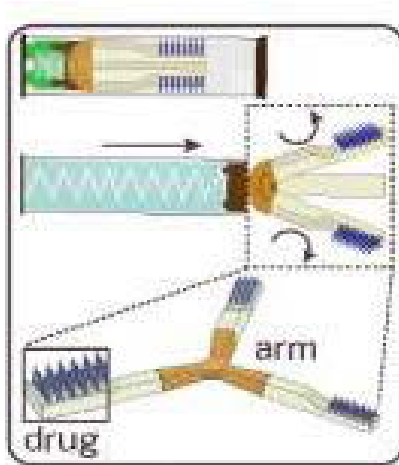
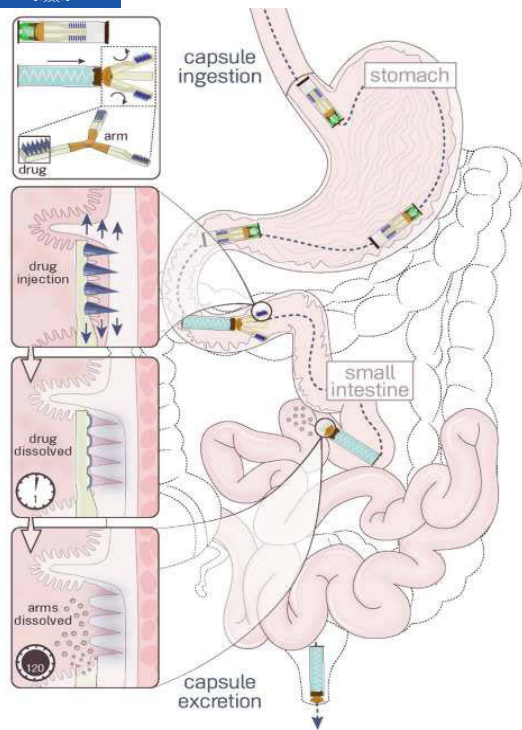


Sprutinjektioner

Kan vi även leverera så i tarmarna?

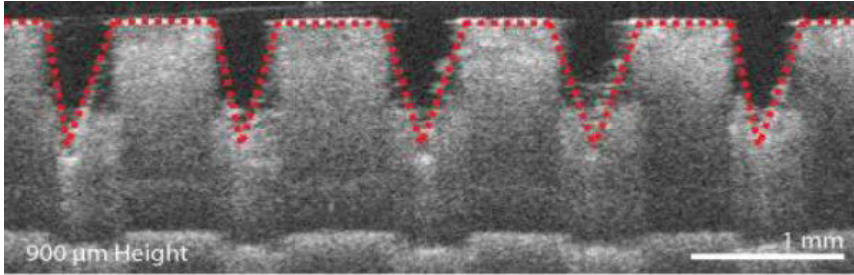


Oral leverans i tarmkanalen

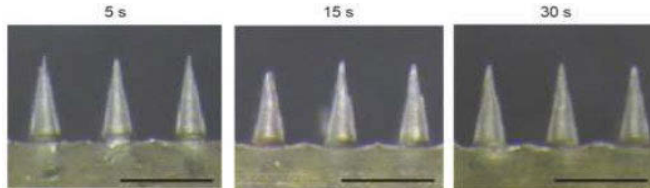


Abramson et al., *Nature Medicine*, In print

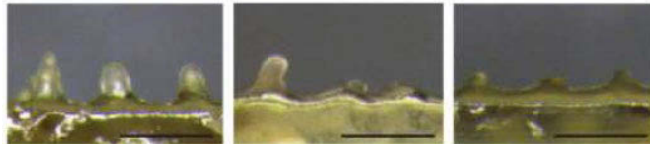
Oral leverans i tarmkanalen



Before



After

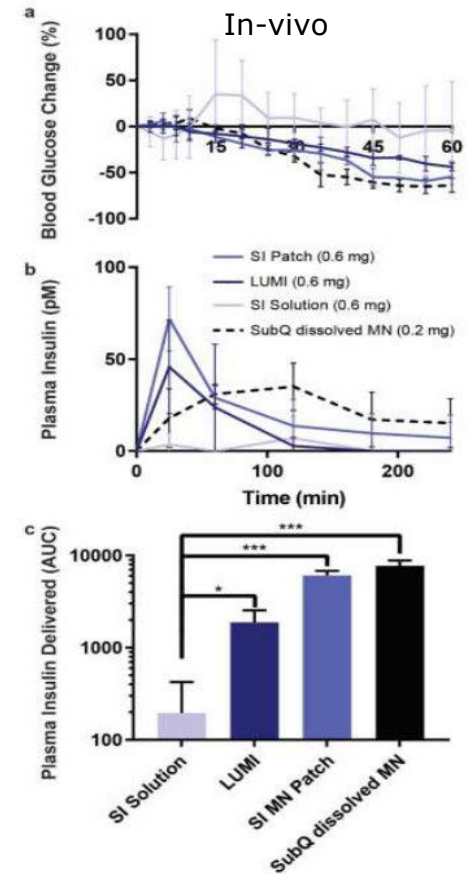


5 s

15 s

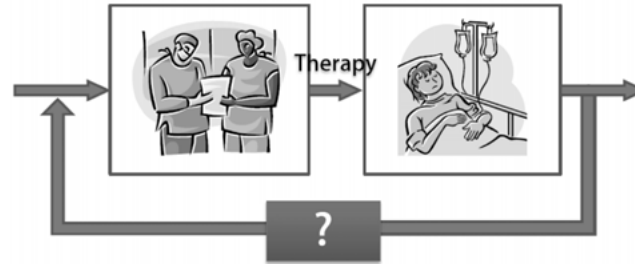
30 s

In-vitro



Abramson et al., *Nature Medicine*, In print

Läkemedelsmonitorering



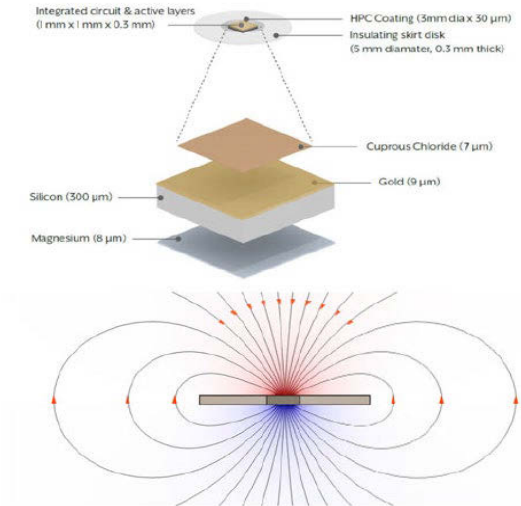
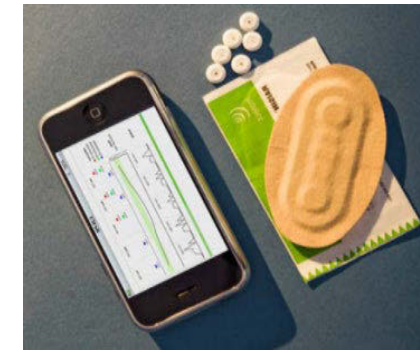
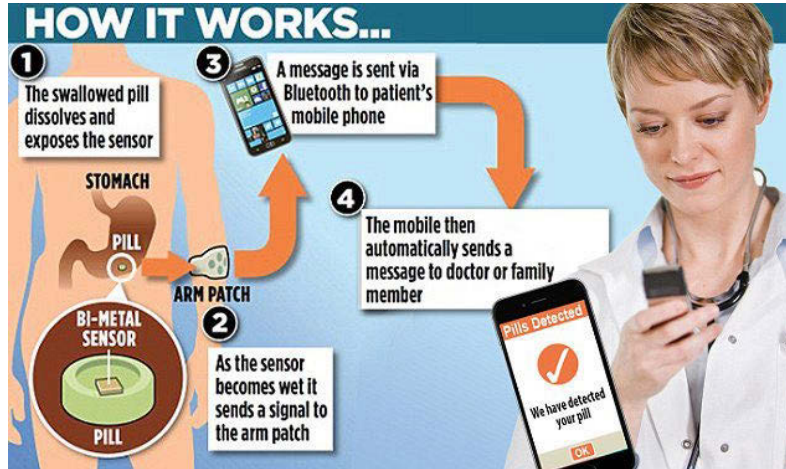
Hur kan vi åstadkomma personanpassad medicin?

Vi mäter!

"Messen ist wissen" – Werner von Siemens

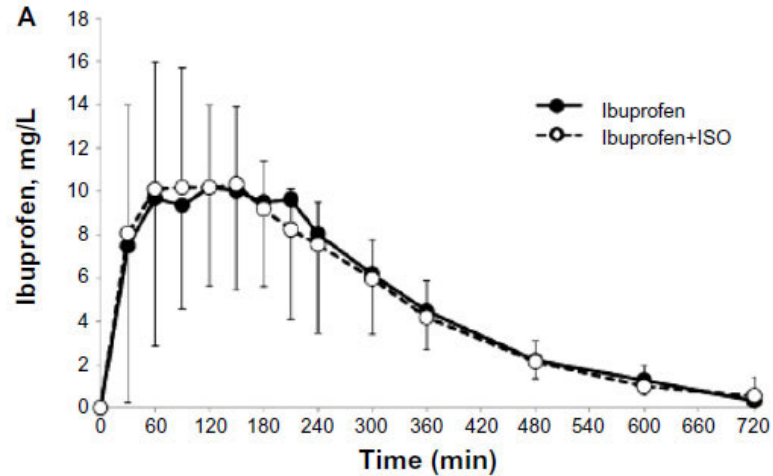
Proteus aktiva tablett

- Tablett som skickar en signal när den sväljs
- Magsyran aktiverar en $1 \times 1 \text{ mm}^2$ Mg/CuCl elektrokemisk cell (dvs ett batteri)



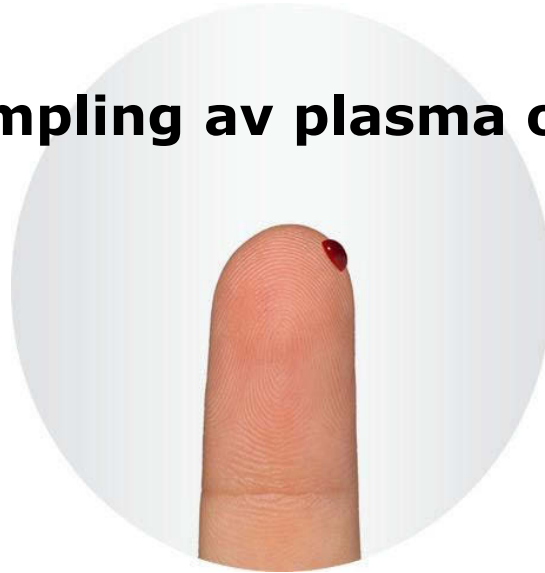
Hafezi et al., *Trans. Biomed Eng*, 2016

Läkemedelsleverans är inte en exakt vetenskap

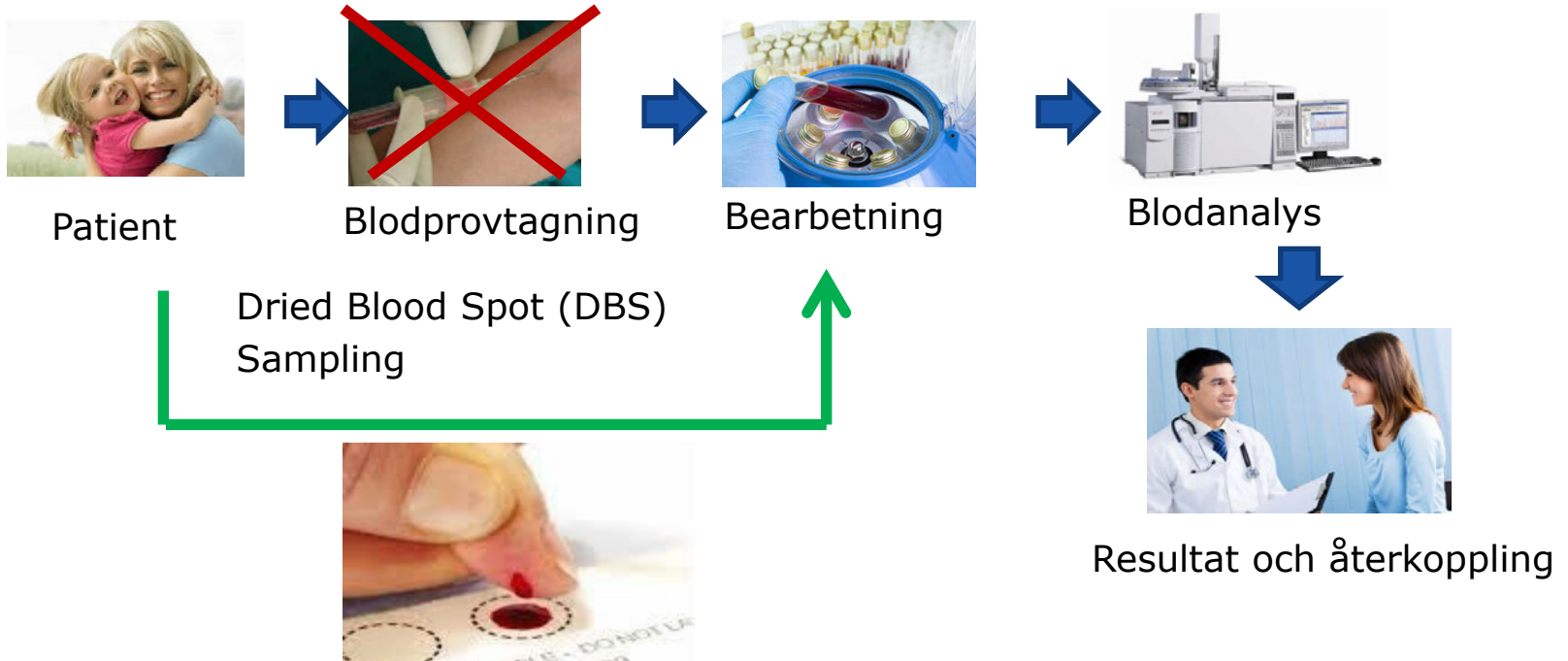


Ipren i friska försökspersoner

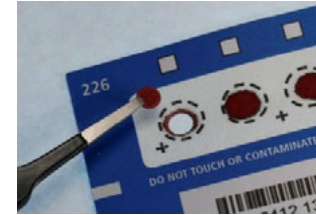
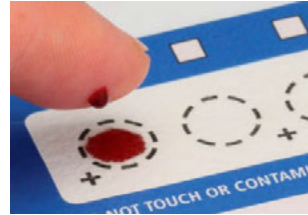
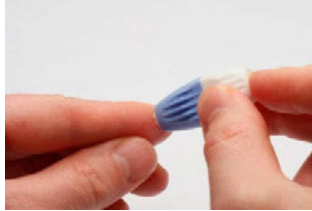
Mikrosampling av plasma och **helblod**



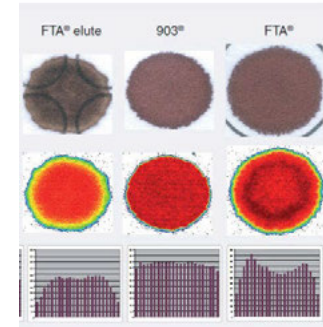
Procedur vid blodprovtagning



Dried Blood Spot Sampling

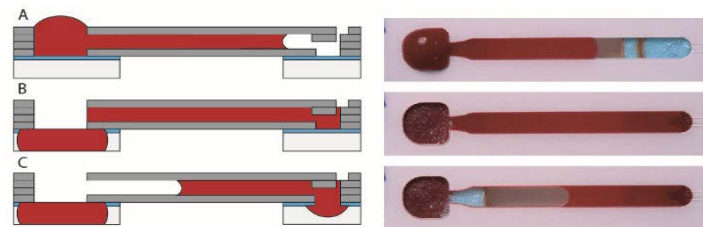
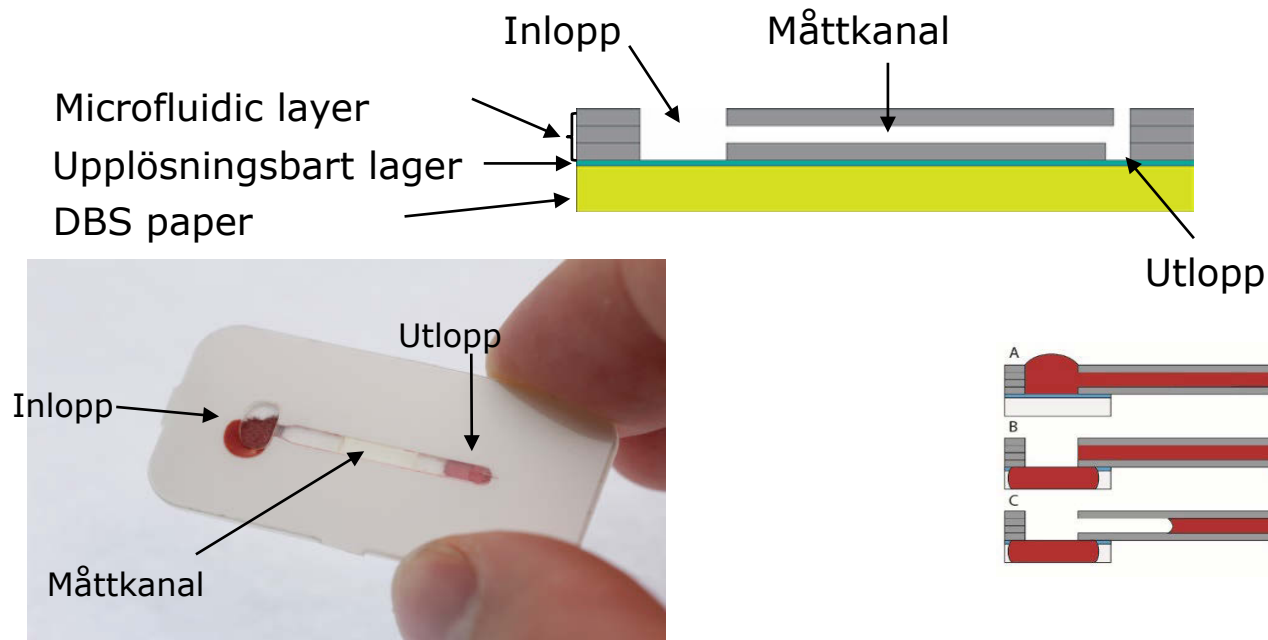


- Minimalinvasiv metod
- Enkelt provtagningsprocedur
- Hantering och förvaring är enkelt
- Etablerad metod vid screening av nyfödda
- Kan potentiellt användas vid läkemedelsmonitorering (TDM) och för läkemedelsutveckling



Ren et al., *Bioanalysis*, 2010

Volymsbestämd DBS: Mikrofluidik på DBS-papper



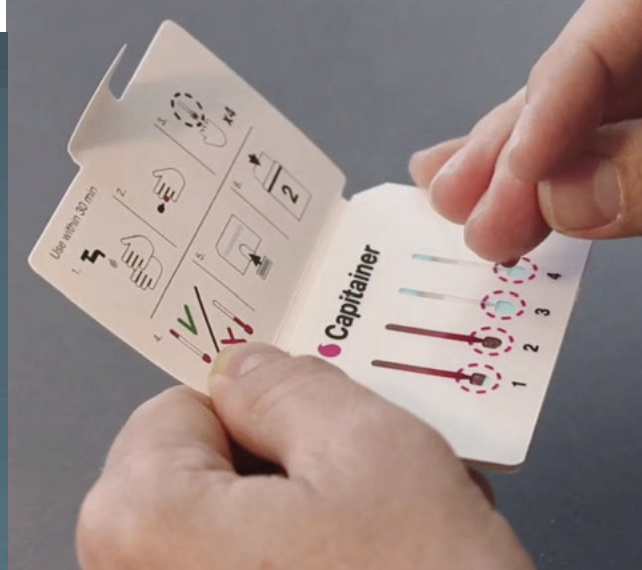
Lenk et al., *Bioanalysis*, 2015

Capitainer enables patients to collect their own volume-defined dried blood spot at home.

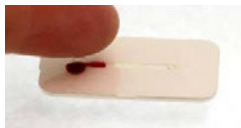
- PEth
- Drug trials
- Immunosuppressant



Capitainer
A Blood Sampling
Revolution



Jämförelse av provtagningsvolymer från helblod



	Chip DBS * (n=51)	Pipetted DBS* (n=36)	Mitra™ [1] Microsampling **
Mean volume [μl]	13.90	14.52	10.6
Stddev. [μl]	0.43	0.73	n. a.
% CV [%]	3.06	5.06	8.7

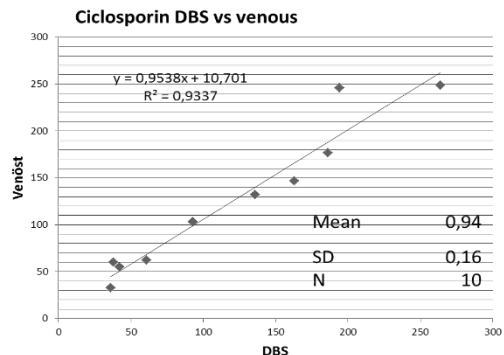
*mätningar gjorda med olika HCT (26-60%), ** HCT (20-65%) [1]

- Precis provtagningsvolym **13.90 μl ± 3.1%** oberoende av hematokrit möjlig med provtagningskortet

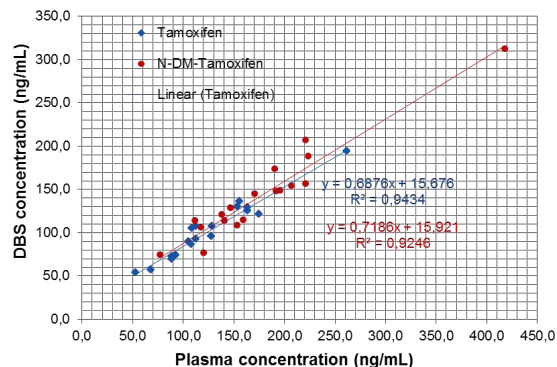
[1] N. Sponner et al. *Bioanalysis* 2015,.

Test med läkemedel

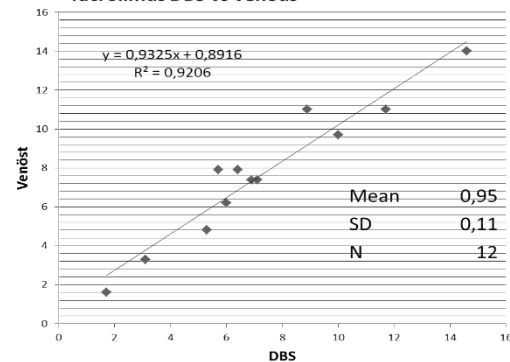
Ciclosporin



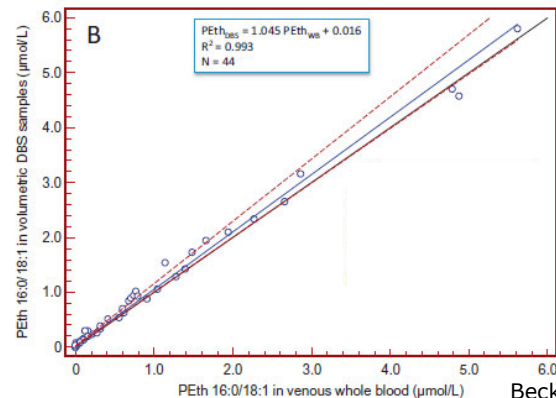
Tamoxifen



Tacrolimus DBS vs venous



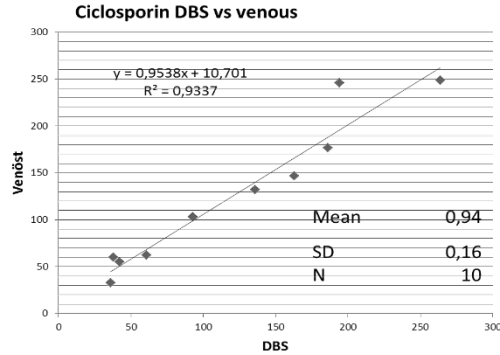
Tacrolimus



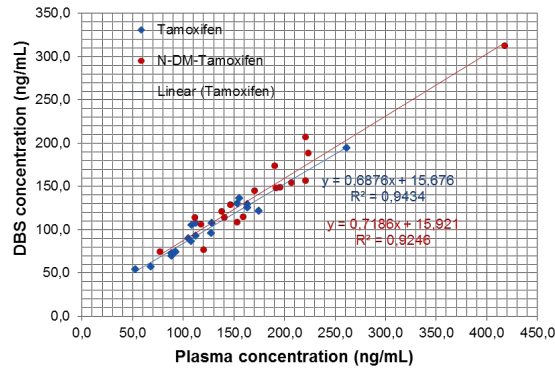
PEth

Test med läkemedel

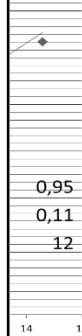
Ciclosporin



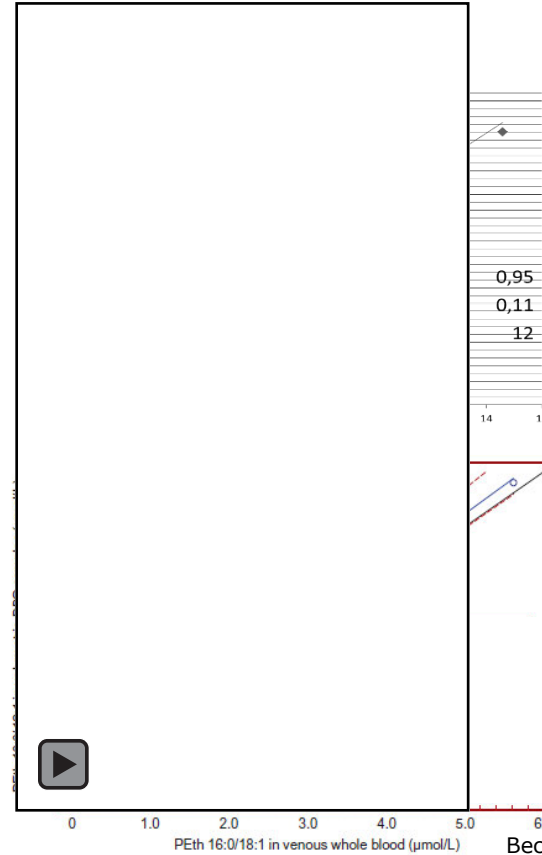
Tamoxifen



Tacrolimus



PEth



Helblod jämfört med blodplasma



Helblod



Plasma

?

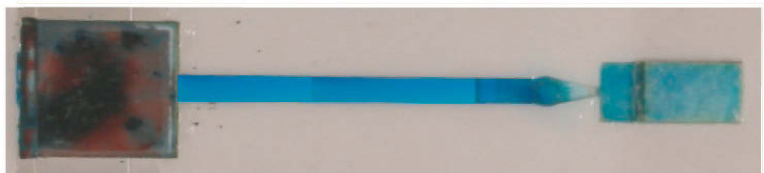
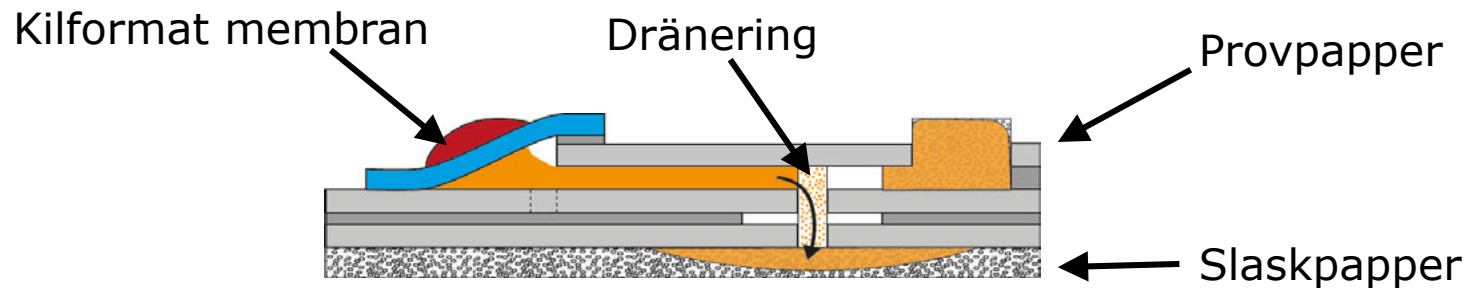


DBS (torkade blodfläckar)



DPS (torkade plasmafläckar)

Plasmaprovtagningsenhet



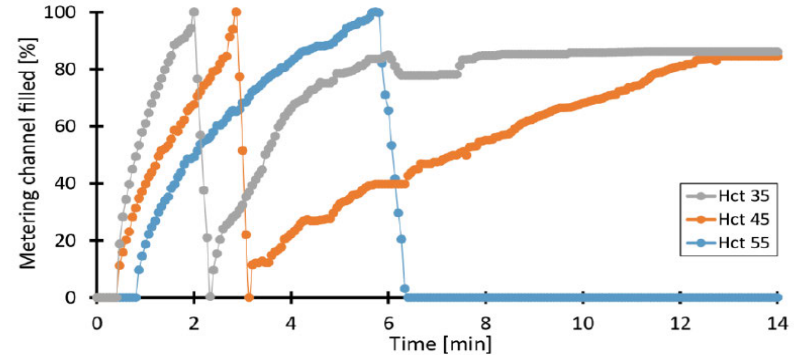
Hauser et al., *Anal. Chem.*, 2018

Hauser et al., *Anal. Chem.*, 2019

Resultat

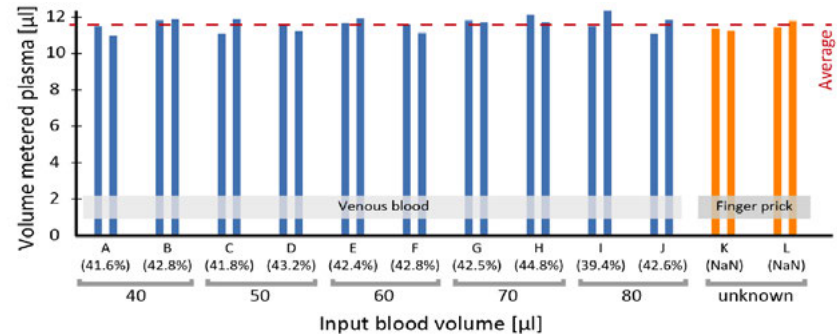
Hematokritkompensering

- Volymmåttning trots olika filtrationshastigheter



Volymetrisk prestanda

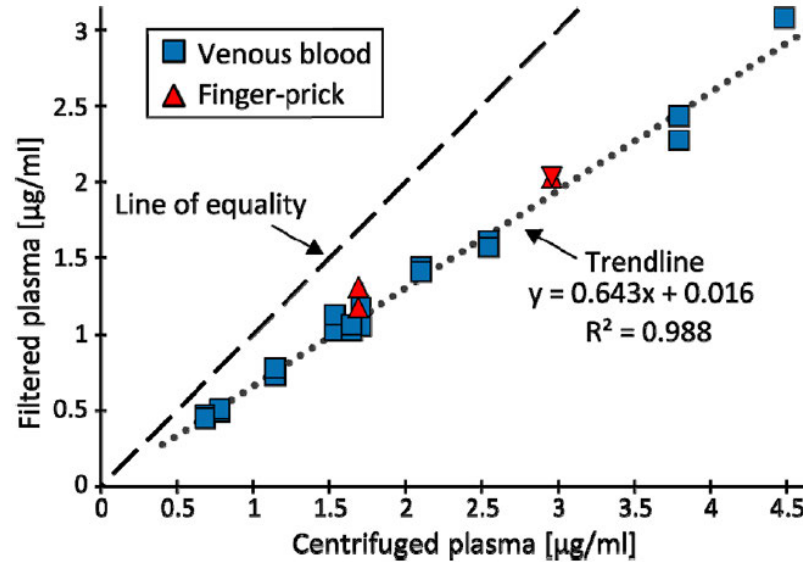
- $11.6 \mu\text{l} \pm 3\%$ (n=24)
- Oberoende av involym



Mätning av koffein

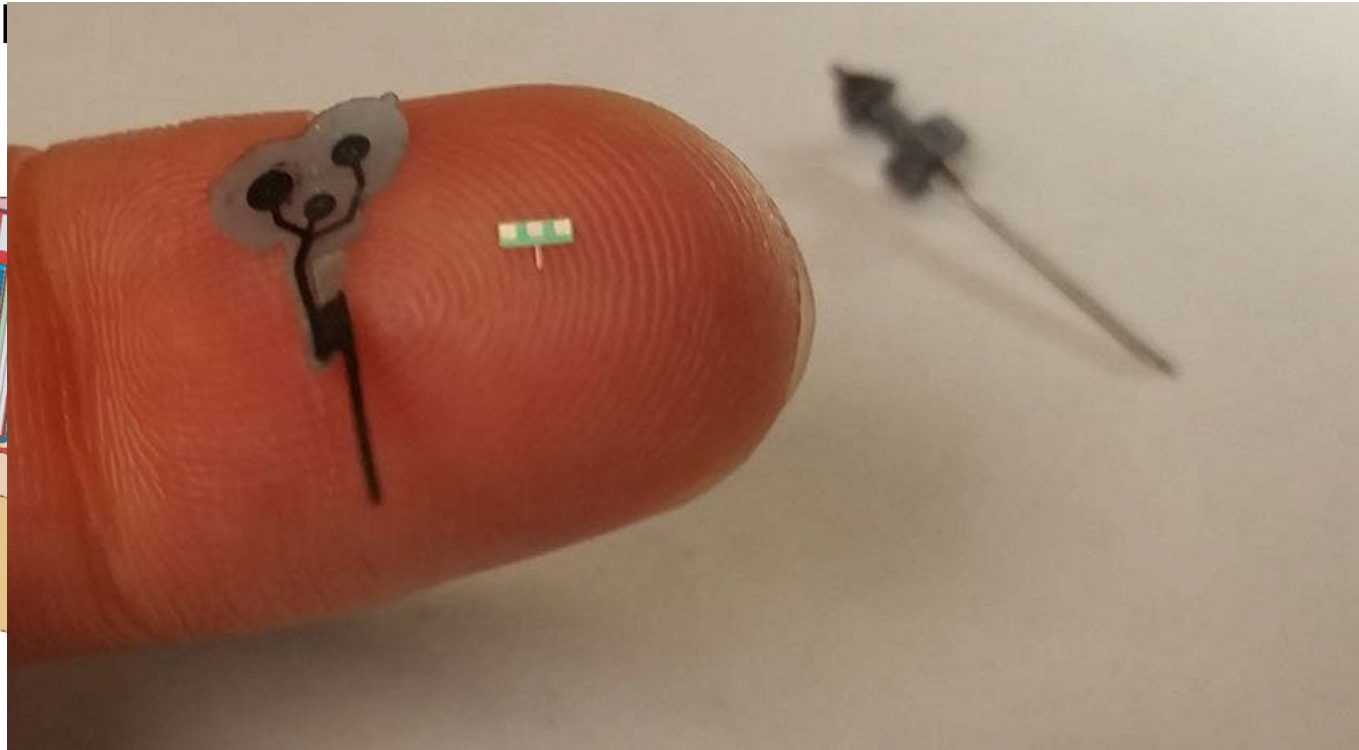
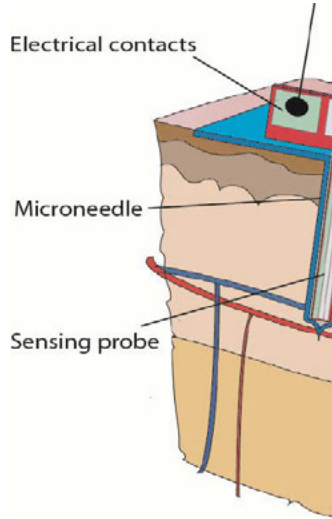
Mätning med masspektrometri i DPS

- LC-MS/MS metod för koffein
- Venöst blod från 10 frivilliga
- Stark korrelation mellan centrifugerat och filtrerat blod



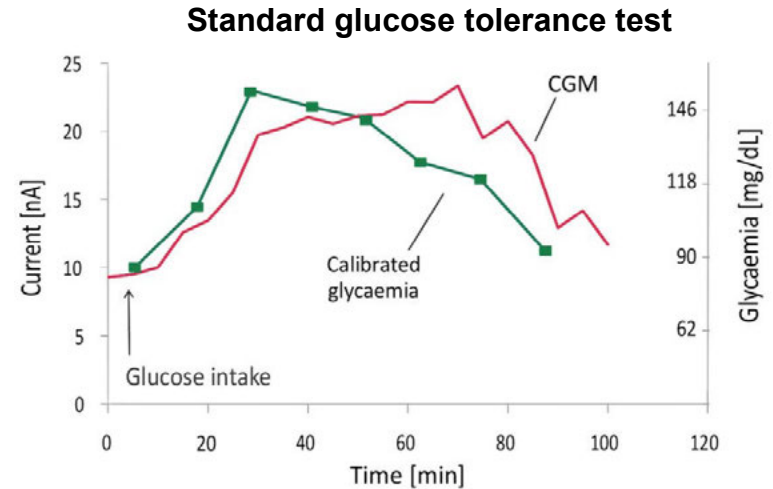
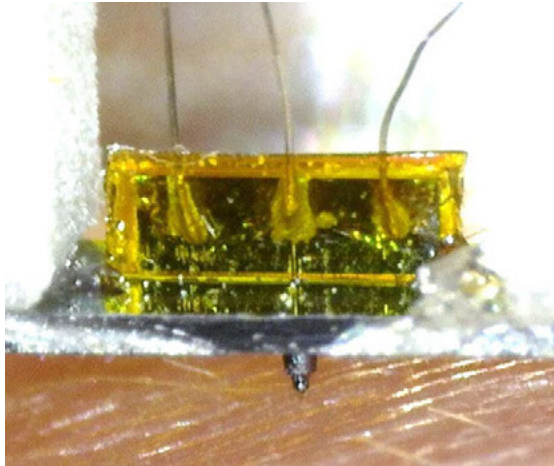
Hauser et al., *Anal. Chem.*, 2019

Morgondagens leveransmetoder:



?

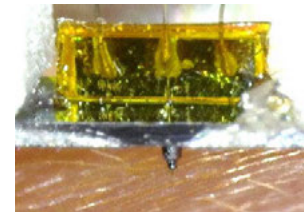
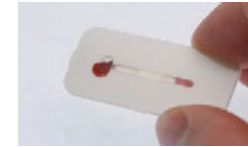
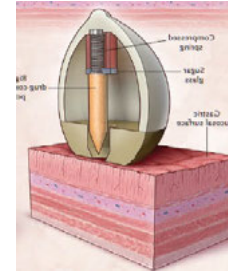
Morgondagens leveransmetoder: Kan vi kombinera MEMS-leverans med analys?



Ribet et al., *Biomed. Microdev.*, 2018

Sammanfattning

- Genom fysiska metoder (elektriska och mekaniska), kan man åstadkomma patientvänliga sätt att leverera makromolekyler via mag-tarmkanalen
- Minimalinvasiv mikrosampling gör det möjligt att återkoppla läkemedelsnivåer på ett patientvänligt sätt
- Kombinationen av MEMS-baserad leverans och analys gör det möjligt att övervaka terapin och på sikt även följsamheten





Prof. Göran Stemme
Gabriel Lenk
Federico Ribet
Xiaojing Wang
Mina Rajabi
Torben Last
Janosch Hauser
Mikolaj Dobielewski
Mikael Sandell
Filipe Marques



Asc. Prof. Giovanni Traverso, MD
Prof. Bob Langer
Dr. Alex Abramson
Dr. Ester Caffarel Salvador
Dr. Malvika Verma
Dr. Phillip Nadeau

Tack!

roxhed@kth.se



Viking Olof Björk Scholarship Trust