

En lille løsning til store problemer

Kan du forestille dig, at erstatte store piller og medicin i sprøjter med små mikropiller på størrelse med et sandkorn? Disse mikropiller vil potentielt være både nemmere at sluge, og medicinen vil kunne optages bedre i kroppen!

Af hvad for en størrelse?

Vi har alle prøvet det på et tidspunkt i vores liv – om det er vitaminer, smertestillende eller allergimedien, gives disse oftest oralt i pilleform. Nogle gange er de dog så store, at de er svære eller ubehagelige at sluge, og nogle børn samt ældre formår ikke at sluge så store piller eller tabletter. I andre tilfælde er det ikke muligt at levere medicinen oralt, hvor det derfor bliver nødvendigt at få medicin ind i kroppen via en sprøjte. Dette oplever vi, når vi eksempelvis skal ud at rejse, eller når vores børn skal have deres vacciner. Man skal til lægen og stikkes, da vaccinen skal sprøjtes direkte ind i kroppen. Hvis givet muligheden, vil de fleste mennesker vælge at tage deres medicin gennem munden som en pille eller væske frem for et stik. Dog er rejsen fra munden til det rette sted i kroppen ikke helt uden udfordringer. Fra munden skal medicinen transporteres ned i gennem maven og derefter ned til tarmen, hvor medicinen skal optages for at have en effekt. Spørgsmålet er – kan man lave vaccinen i pilleform, der sågar er nemme at sluge?

I min PhD arbejdede jeg på at løse dette problem ved at udvikle smarte mikrocontainere. Disse kalder vi mikrocontainere, da de er små, cylinderformede kopper, som er lukket i bunden og har et hulrum, hvor der kan fyldes medicin i. Efter påfyldning af medicinen, kan mikrocontainerne lukkes med et låg. Oftest arbejdes der med pH-følsomme låg, hvilket vil sige, at lågene er intakte, når de passerer i gennem mavens pH og først opløses, når mikrocontainerne rammer den højere pH i tarmen. Derefter kan medicinen komme ud af mikrocontaineren og blive optaget i gennem tarmen og over i blodet.

En smart og naturvenlig fremstillingsproces

Mikrocontainerne adskiller sig fra polymer-partikler, som er den mest traditionelle metode at indkapsle medicin på, ved at de er større og kan fremstilles i en ensartet størrelse og form. Derudover kan medicinen kun komme ud fra én side, modsat partikler, hvor stoffet frigives fra alle sider. Mikrocontainerne er lavet ud af fotosensitive polymerer ved en to-trins fotolitografi-proces. Denne proces kendes fra gamle dage, hvor man frembragte en tegning på en sten ved hjælp af fotografi. Der blev dannet et lysfølsomt lag på stenen, som man dækkede med et positivt glasbillede og lod lyset virke derpå. Ved hjælp af en lignende metode, formår vi at fremstille mikrocontainerne i et lukket laboratorium på DTU, kaldet renrummet. Her er vi dog begrænset til kun at bruge bestemte materialer, som oftest ikke er godkendt til medicinsk brug.

For at kunne bane vejen til en reel anvendelse af disse mikrocontainere, er det derfor nødvendigt at fremstille dem i bionedbrydelige materialer, der er godkendte til lignende anvendelser og med strategier, der potentielt muliggør en skalerbar produktion. Formålet med mit PhD-projekt var derfor at fremstille og karakterisere mikrocontainere i bionedbrydelige materialer til oral levering af lægemidler. Biopolymerer har den fordel, at de

kan nedbrydes i kroppen efter at have frigivet medicinen. Derudover er processen udviklet således, at mikrocontainerne i biopolymerer kan produceres uden for renrummet, hvorved en mere økonomisk og skalérbar proces opnås. Fremstillingsprocessen minder meget om måden, man laver småkager på derhjemme; et tyndt lag af den ønskede polymer forberedes, hvorefter et stempel med de ønskede dimensioner bruges til at presse i polymerlaget med et givent tryk og en eleveret temperatur. Dette efterlader polymerlaget med adskilte mikrocontainere på et underlag. Metoden bliver kaldt "hot punching" og er sammenlignelig med processen "hot embossing", som er en meget brugt og anerkendt metode inden for fremstilling af mikrostrukturer. Disse biopolymer mikrocontainere har en diameter på omkring 300 µm (svarende til 1/3 af en millimeter!) og er omkring 100 µm høje.

Fyldning og forsegling af mikrocontainere

Efter fremstilling af mikrocontainerne skal de fyldes med medicin. Dette kan gøres på flere måder og både i væske- eller pulverform. Hvis mikrocontainerne fyldes med væske, er det en lidt langsommelig proces, da hver mikrocontainer skal fyldes individuelt ved f.eks. at bruge en printer og fylde patronen med en vandig opløsning af medicinen. I mit projekt er der blevet arbejdet på at fylde mikrocontainerne med en pulverformulering. Her bliver noget overskydende polymer fra fremstillingsprocessen brugt som en maske, så hullerne i masken passer med hulrummet i mikrocontainerne, og pulveret bliver presset ind i mikrocontainerne. Denne metode har vist sig at være brugbar til mange former for medicin.

Efterfølgende skal der lægges et låg på de medicin-fyldte mikrocontainere. For at kunne beskytte lægemidlet i gennem maven, benyttes der ofte af pH-følsomme polymerer. Disse er kommercielt tilgængelige og kan sprøjtes oven på de fyldte mikrocontainere i forskellige tykkelser alt afhængigt af, hvor det ønskes at frigives. Ved at måle hvorvidt lægemidlet frigives i et medie svarende til det, der findes i maven, kan det observeres, at det pH-følsomme låg har den tilsigtede virkning, da næsten intet bliver frigjort her. Når mikrocontainerne flyttes til et medie svarende til det i tarmen, ses en hurtig frigivelse af medicinen fra mikrocontainerne, som er den ønskede effekt.

Test på rotter

For at påvise, om de bionedbrydelige mikrocontainere senere vil kunne anvendes til f.eks. vacciner, er de første *in vivo*-studier blevet udført i rotter. Mikrocontainerne er blevet fyldt med modelstoffet paracetamol (som vi kender fra panodiler). Efter fyldningen bliver mikrocontainerne påført et pH-følsomt låg, så medicinen bliver skånet for den sure pH i maven. *In vivo*-forsøgene i rotter viser en højere biotilgængelighed (som er et udtryk for hvor stor en del af medicinen er intakt, når det når frem til det systemiske kredsløb) sammenlignet med konventionelle doseringsformer og bekræfter potentialet af bionedbrydelige mikrocontainere til oral lægemiddellevering.

En verden uden vacciner og store piller i sigte?

Hovedformålet med denne PhD-afhandling har været at optimere eksisterende og nye processer til fremstilling, fyldning og forsegling af mikrocontainere. Indsatsen har været rettet mod at opnå fremstillingsmetoder, der muliggør potential opskalering i sidste ende at opnå

en holistisk idé af, hvordan bionedbrydelige mikrocontainere kan bruges til oral lægemiddellevering. Potentielt vil disse kunne erstatte medicin, der normalt er svært at give oralt, såsom vacciner. Dette er et vigtigt redskab for at håndtere sundhedsmæssige udfordringer, hvilket især er blevet synliggjort med den globale situation, vi befinder os i pt. Vi har brug for mere effektive, acceptable, billige and pålidelige metoder til at bekæmpe fatale sygdomme!

Zarmeena Abid, PhD