

DISS. ETH NO. 30142

**Bioinspired suction patches for the transbuccal delivery
of macromolecular drugs**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCE
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
David Klein Cerrejon

M. Sc. in Chemistry, University of Tuebingen
born 02.08.1993

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Jean-Christophe Leroux, doctoral thesis supervisor
Prof. Dr. Eric Allémann, co-examiner

2024

Summary

Macromolecular therapeutics, encompassing peptides and proteins, have revolutionized therapeutic interventions across a diverse array of pathologies, from metabolic dysfunctions to cancer. Nonetheless, the noninvasive delivery of such agents presents substantial obstacles, frequently relegating parenteral administration as the sole feasible modality. Despite decades of research in the quest of alternative delivery modes, such as the oral one, the success rate remains low. The buccal mucosa of the oral cavity represents a promising alternative route of administration due to its easy accessibility, low proteolytic activity, mild pH, and avoidance of the hepatic first-pass metabolism. Nonetheless, one of the significant limitations includes the low permeability of macromolecular drugs across this mucosa, limiting the applications of transbuccal delivery primarily to potent small molecule drugs.

This thesis describes a novel concept for the noninvasive administration of peptide drugs *via* the buccal mucosa. Inspired by the octopus sucker, a self-applicable suction patch orifice design (SCOD) that can be loaded with a drug matrix was developed. Its unique shape enabled the generation of high negative pressure upon compression, leading to a 10 to 100-fold increase in adhesion strength compared to traditional mucoadhesive buccal patches. A series of *ex vivo* studies performed on freshly excised porcine buccal mucosa with poorly permeable drug surrogates revealed a permeation-enhancing mechanism based on the synergy between negative pressure-induced stretching and chemical permeation enhancers (PEs). A proof-of-concept study performed in beagle dogs showed up to 150 times higher bioavailability (BA) compared to the commercial tablets of the peptide drug desmopressin (1.1 kDa). Without further optimization, the concept was translated to semaglutide (4.1 kDa), achieving a pharmacokinetic profile similar to that obtained with the commercial tablet albeit with lower variability. The local tolerability was confirmed by visual examination and histology of the mucosa after the SCOD removal. Moreover, a first-in-human comfort study with 40 healthy volunteers confirmed the ease of application and comfort of the patch.

To analyze the synergy between negative pressure-induced stretching and chemical PEs, the biomechanical response of buccal tissue to negative pressure was investigated. For that purpose, the NIMBLE technology, previously implemented for the skin, was adapted to the buccal tissue and an accompanying finite element model was proposed to describe the tissue changes obtained upon the application of the SCOD on the porcine buccal mucosa. The trained

model was able to simulate the observed negative pressure-induced deformation, epithelial thinning and single-cell stretching with reasonable accuracy.

Leveraging on a better mechanistic understanding, feedback from volunteers, and preliminary *in vivo* data, a second generation of the suction patch was proposed. The design, material and loaded matrix of the SCOD were optimized to improve the ease of use, adhesion strength, and permeability. SCODs with a larger surface area compared to the first generation device were manufactured by mold casting of medical grade silicone. The resulting negative pressure-induced deformation by the improved SCOD reduced the epithelial thickness by 60 to 80%, and stretched single cells with an elongation of more than 190%. Further, a freeze-dried drug matrix was incorporated in the SCOD to enable a simple application and rapid dissolution in the saliva upon application. In beagle dogs, the resulting suction patch achieved a 9.6 times higher relative dosage adjusted BA (rBA) for semaglutide compared to the commercial tablet with lower variability. In addition, the SCOD also delivered systemically teriparatide (4.1 kDa) with a BA of 10-14% and a rBA of 75%, *vs.* to the subcutaneous injection.

The results presented in this thesis provide an alternative concept for the painless, safe and efficacious transbuccal delivery of macromolecular drugs. The technology may spark future research on the interface between mechanobiology and drug delivery, while offering great potential for clinical translation.

Zusammenfassung

Makromolekulare Wirkstoffe, einschließlich Peptide und Proteine, haben die Behandlung eines breiten Spektrums an Krankheiten revolutioniert – von Stoffwechselstörungen bis hin zu Krebserkrankungen. Zum Leidwesen der Patient*innen stellt die nichtinvasive Verabreichung dieser Medikamente stets eine enorme Herausforderung dar und trotz jahrzehntelanger Suche nach nicht invasiven Darreichungsformen, gibt es bis heute nur wenige Alternativen zur Injektion. Eine bisher eher selten genutzter Weg der Darreichung dieser Wirkstoffe verläuft über die bukkalen Schleimhäute. Sie sind leicht zugänglich, weisen eine geringe proteolytische Aktivität sowie milde biochemische Bedingungen auf. Zusätzlich wird der hepatische First-Pass-Metabolismus umgangen. Allerdings erweist sich die geringe Permeabilität von makromolekularen Medikamenten als eine bislang nicht überwundene Hürde und beschränkt diese Darreichungsform auf niedermolekulare Medikamente.

Diese Dissertation beschreibt die Entwicklung eines neuartigen Konzepts für die nichtinvasive Verabreichung von Peptidmedikamenten über die bukkale Schleimhaut. Inspiriert von einem Oktopus wurde ein selbst applizierbarer Saugnapf (Suction Cup Orifice Design – SCOD) entwickelt, welcher mit einer Arzneimittelformulierung beladen werden kann. Das Design ermöglicht die Generierung eines hohen Unterdrucks durch eine einfache Kompression mit dem Finger. Damit wurde im Vergleich zu konventionellen mukoadhäsiven Präparaten ein 10- bis 100-fach erhöhtes Haftvermögen erreicht. In einer Reihe von *ex vivo* Studien an bukkalen Schweineschleimhäuten wurde mittels eines schlecht permeablen, fluoreszierenden Arzneimittlersatzstoffes ein neuartiger permeationsverstärkender Mechanismus entdeckt. Dieser beruht auf der Synergie zwischen einer durch Unterdruck induzierten Dehnung sowie chemischen Permeationsverstärkern (PE). In Studien an Beagle-Hunden wurde mit dem Peptidmedikament Desmopressin (1,1 kDa) eine bis zu 150-mal höhere Bioverfügbarkeit (BA) im Vergleich zur kommerziellen oralen Formulierung erreicht. Ohne weitreichende Optimierungen konnte die Formulierung auf Semaglutid (4,1 kDa) übertragen werden und dabei ein ähnliches pharmakokinetisches Profil im Vergleich zur kommerziellen oralen Tablette erzielen, während gleichzeitig die Variabilität verringert wurde. Die lokale Verträglichkeit wurde anhand visueller und histologischer Untersuchungen nach Entfernung des Saugnapfs bestätigt. Des Weiteren wurde eine erste Studie am Menschen mit 40 gesunden

Probanden durchgeführt, wobei die einfache Anwendung und der Tragekomfort bestätigt wurden.

Um die biomechanischen Auswirkungen auf bukkales Gewebe im Zuge einer Unterdruck-induzierter Dehnung zu untersuchen, nutzten wir die NIMBLE Technologie. Wir adaptierten das zuvor für die Haut verwendete Finite-Elemente-Modell (FEM) an die Histologie von bukkalem Gewebe und modellierten anhand experimenteller Daten das Verhalten unter dem Einfluss von Unterdruck. Das fertige Modell wurde anschließend dazu verwendet, die Deformation des Epithels sowie die Dehnung einer einzelnen Zelle durch den generierten Unterdruck zu simulieren. Die Vorhersagen des Modells wurden mit experimentellen Messdaten validiert und zeigten eine zufriedenstellende Übereinstimmung auf.

Basierend auf einem besseren Verständnis des Mechanismus, den Rückmeldungen der Probanden und den Resultaten der *in vivo* Studien wurde eine zweite Generation der Saugnapftechnologie entwickelt. Das Design und Material des Saugnapfes sowie die Formulierung wurden hinsichtlich Benutzerfreundlichkeit, Haftfestigkeit, Oberflächenvergrößerung und permeationsverstärkenden Effekten im Vergleich zur ersten Generation verbessert. Der optimierte Saugnapf wurde mittels eines Formgussverfahrens mit einem medizinischen Silikon hergestellt, um eine Skalierbarkeit der Produktion zu erreichen. Außerdem konnte, aufgrund der Deformation, eine Verdünnung des gesamten Epithels um 60 bis 80% und Dehnung um > 90% gezeigt werden. Weiterführend entfällt durch eine gefriergetrocknete Formulierung das Hinzufügen eines Wassertropfens zum Lösen der Formulierungsbestandteile, welches in der ersten Generation noch nötig war. In Beagle-Hunden erreichte diese Formulierung eine 9,6-mal höhere relative dosisangepasste BA (rBA) für Semaglutid im Vergleich zur kommerziellen oralen Tablette, bei einer gleichzeitig reduzierten Variabilität. Darüber hinaus erreichte sie ohne Optimierung für systemisch verabreichtes Teriparatid (4,1 kDa) eine BA von 10 – 14% und eine rBA von 75% im Vergleich zur subkutanen Injektion.

Die hier präsentierten Ergebnisse bieten eine einfache, sichere und wirksame Alternative für die Verabreichung von makromolekularen Medikamenten über die bukkale Schleimhaut. Die Technologie hat enormes Potenzial wegweisend für weiterführende Forschungsarbeiten zu sein und bietet die Grundlage für eine klinische-Entwicklung.