

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ Salmeterol Xinafoate–Fluticasone ΓΙΑ ΕΙΣΠΝΟΗ ΥΠΟ ΠΙΕΣΗ

DEVELOPMENT OF INHALATION SUSPENSIONS CONTAINING THE ACTIVE INGREDIENTS SALMETEROL XINAFOATE-FLUTICASONE FOR INHALATION UNDER PRESSURE

MicroS4pMDI

Η **Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ - COPD)**, είναι μία χρόνια πάθηση των πνευμόνων η οποία, σε αντίθεση με το άσθμα, χαρακτηρίζεται από μόνιμη μη αναστρέψιμη (ή μερικώς αναστρέψιμη σύμφωνα με τις νεότερες απόψεις), απόφραξη των αεραγωγών (βρόγχων). Η νόσος (ΧΑΠ-COPD), αναδεικνύεται σε ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας της εποχής μας. Είναι η **4η αιτία θανάτου** και νοσηρότητας στις ΗΠΑ, ενώ προβλέπεται να ταξινομηθεί ως η 3η αιτία νοσηρότητας-θνησιμότητας έως το 2020. Είναι χαρακτηριστικό ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει τη ΧΑΠ ως τέταρτη αιτία θανάτου διεθνώς, μετά δηλαδή τη στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τις οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει κάποια πρόοδος στην αντιμετώπιση τα ασθένειας και η χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων αποτελεί σήμερα την πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία. Αυτή περιλαμβάνει τη χρήση κορτικοστεροειδών όπως η φλουטיκαζόλη, η οποία θεωρείται ως η πιο δραστική ένωση, σε συνδυασμό με χορήγηση β2-ανταγωνιστών.



Η **φλουטיκαζόνη (fluticasone)** είναι ένα κορτικοστεροειδές με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες και ενδείκνυται για μείωση των συμπτωμάτων του άσθματος και την επιδείνωση αυτού. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η τακτική θεραπεία και χορήγηση φλουטיκαζόνης με εισπνοές είχε ευεργετική δράση στην αναπνευστική λειτουργία, σημαντική επιβράδυνση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ, μείωση της φλεγμονής στους αεραγωγούς και μείωση της ανάγκης για πρόσθετη χορήγηση στεροειδών από το στόμα. Αποτελεί τον κύριο θεραπευτικό παράγοντα για το άσθμα και επιπρόσθετα βρέθηκε ότι μειώνει την ένταση και τη συχνότητα των παροξύνσεων και συνεπώς βελτιώνει την σχετιζόμενη με τη υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών. Έχει βρεθεί όμως ότι από μόνη της δεν μπορεί να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά την ασθένεια και χορηγείται μαζί με β2-ανταγωνιστές (Long-acting inhaled b2-agonists).

Η **σαλμετερόλη (salmeterol)** αποτελεί τον κυριότερο μακράς δράσεως β2-διεγέρτης και χρησιμοποιείται ως πρόσθετο φάρμακο στη θεραπεία του άσθματος που δεν ελέγχεται με χαμηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Είναι ένας εκλεκτικός παρατεταμένης δράσης (12 ώρες) β2-διεγέρτης και προσφέρει αποτελεσματικότερη προστασία κατά του βρογχόσπασμου των πνευμόνων. Χρησιμοποιείται σήμερα εκτεταμένα αφού επιτυγχάνεται μεγαλύτερης διάρκειας βρογχοδιαστολή, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες,

συγκρινόμενη με τις συνιστώμενες δόσεις συμβατικών β2-διεγερτών βραχείας διάρκειας δράσης.

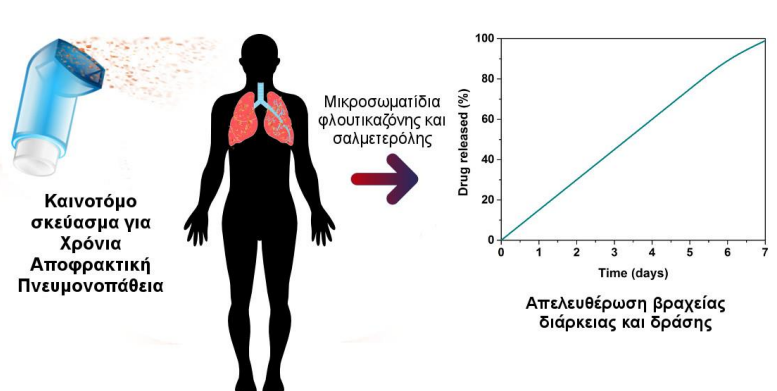
Τα φάρμακα αυτά έχουν σήμερα ουσιαστική συμβολή στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ σε παγκόσμιο επίπεδο. Η μονοθεραπεία και η χορήγηση του καθενός από τα παραπάνω φάρμακα δύο φορές την ημέρα βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία, τον κίνδυνο των παροξύνσεων και την κατάσταση της υγείας των ασθενών. Ωστόσο, **σημαντικά ερωτήματα παραμένουν σήμερα αναπάντητα** ως προς το κλινικό όφελος, τη συμμόρφωση των ασθενών, την πολυπλοκότητα της δοσολογίας και της μεθόδου με χρήση πολλαπλών δόσεων, την ασφάλεια, και τέλος την αποτελεσματικότητα της μεθοδολογίας. Από προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι η συνδυαστική δράση αυτών έχει ως επιπρόσθετο πλεονέκτημα την κατά 30% περίπου βελτιωμένη απόκριση των ασθενών και μείωση των συμπτωμάτων της ασθένειας. J. Gao, R.A Pleasants, Intern. J. of COPD 2015:10 775–789. Τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα συνδυασμού εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) και μακράς δράσης β2-ανταγωνιστών χρησιμοποιούνται για περισσότερα από 15 χρόνια και έχουν καθιερωθεί στη διαχείριση του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. J.F. Donohue. Proceedings of the American Thoracic Society 2, 2005, 272-281. Ωστόσο, εξαιτίας της κατοχύρωσης των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας σήμερα υπάρχει στην αγορά ένα και μοναδικό σκεύασμα το **Seretide®** από την Glaxo Smith Kline (GSK) με διαφορετικές περιεκτικότητες fluticasone propionate/salmeterol xinafoate όπως 50/25, 125/25 και 250/25 mcg και το Accuhaler® με περιεκτικότητες 100/50 και 250/50 mcg, για κάθε δόση. Η χρονική περίοδος προστασίας του σκευάσματος έχει παρέλθει με αποτέλεσμα πολλές εταιρίες να συναγωνίζονται σήμερα για να βγάλουν αντίστοιχα σκευάσματα στην αγορά. Ο συνδυασμός σαλμετερόλης/φλουטיκαζόνης, χορηγείται σήμερα σε ασθενείς με επίμονα συμπτώματα, επειδή παρέχουν καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων, βελτιώνουν τους δείκτες της αναπνοής, την ποιότητα ζωής και την αντοχή στην άσκηση, ενώ, επίσης, μειώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων.

Παρόλη την πρόοδο όμως η οποία έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, σήμερα είναι κοινά παραδεκτό στην επιστημονική κοινότητα ότι **τα φάρμακα αυτά έχουν και σημαντικά μειονεκτήματα** τα οποία περιορίζουν την φαρμακευτική τους δράση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φλουטיκαζόνης μετά από εισπνεόμενη λήψη μέσω των πνευμόνων (X2 ή X1 ημερησίως) είναι ιδιαίτερα μικρή, περίπου 12-26% ανάλογα με τη δοσολογία. Κατά συνέπεια η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται από τον οργανισμό χωρίς αυτό να μπορεί να δράσει. Επίσης, εξαιτίας του μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού (ημιπερίοδος ζωής περίπου 8 ώρες), οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά την λήψη της μειώνονται κατά περίπου 98% μέσα σε 3-4 ώρες. Αυτά τα δύο αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα τα οποία επιβραδύνουν την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ασθένειας. Από την άλλη, η σαλμετερόλη έχει ιδιαίτερα υψηλή διαλυτότητα και για να μπορεί να δράσει αποτελεσματικά θα πρέπει να χορηγείται X2 ημερησίως. Για τον λόγο αυτό η δράση της είναι περιορισμένη όταν χορηγείται X1 ημερησίως και πρόσφατα παρασκευάστηκαν νέοι β2-ανταγωνιστές, όπως η ινδακατερόλη, με διάρκεια δράσεως η οποία υπερβαίνει τις 24 ώρες. Τα φάρμακα αυτά θεωρούνται μακράς δράσεως βρογχοδιασταλτικά και είναι κατάλληλα για χορήγηση X1 ημερησίως. Προς το παρόν όμως βρίσκονται στο στάδιο της κλινικής μελέτης.

Ο συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων παρόλα τα προβλήματα που αναφέρθηκαν χορηγείται σήμερα X1 ημερησίως αλλά υπό αυτή την έννοια δεν μπορεί να θεωρηθεί ως μακράς δράσης. Ως τέτοια (μακράς διάρκειας και δράσης) θεωρούνται σκευάσματα από τα οποία το φάρμακο απελευθερώνεται για διαστήματα μίας εβδομάδας έως ενός μήνα. Εκτός των παραπάνω μειονεκτημάτων υπάρχει και η δυσκολία πολλών ασθενών, και ιδιαίτερα των ηλικιωμένων, να χρησιμοποιήσουν επιτυχώς τη συσκευή ψεκασμού με αποτέλεσμα να αυξάνεται το άγχος τους για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τον χρόνο ανάκαμψης. Έτσι σήμερα είναι αναγκαίο όσο ποτέ να παρασκευαστούν καινούρια και πιο αποτελεσματικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ.

Αντικείμενο του Ερευνητικού Έργου **MicroS4pMDI στα πλαίσια του προγράμματος "ΕΡΕΥΝΩ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ"** Κωδικός Έργου **T1EAK02667** είναι να παραχθεί ένα καινούριο εισπνεόμενο προϊόν πραγματικής μακράς δράσης το οποίο θα χορηγεί το φάρμακο για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας. Επιπρόσθετα, στόχος είναι το προϊόν να έχει σαφώς βελτιωμένα χαρακτηριστικά σε σχέση με το υπάρχον σκεύασμα στο οποίο θα επιλύονται τα βασικά προβλήματα που υπάρχουν. Τα προβλήματα αυτά έχουν να κάνουν τόσο με τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου με τη χρήση μικροσυσκευής ψεκασμού όσο και με τη διαλυτότητα κατά την απελευθέρωση των φαρμάκων και το χρόνο δράσης αυτών. Για το σκοπό αυτό τα δύο φάρμακα **φλουטיκαζόνη** και **σαλμετερόλη** θα ενθυλακωθούν σε μικροσφαιρίδια βιοσυμβατών πολυμερών

όπως είναι η χιτοζάνη και τροποποιημένα παράγωγα αυτής με κατάλληλο μέγεθος για τη χρήση τους σε συσκευή εκνέφωσης. Τα μικροσφαιρίδια αυτά θα χορηγούνται εισπνεόμενα στον ασθενή και η ελευθέρωση αυτών στους πνεύμονες θα γίνεται ελεγχόμενα για χρονικό διάστημα μέχρι 2 ημερών. Η μικροενθυλάκωση των φαρμάκων αποτρέπει τη δημιουργία κρυσταλλικού πλέγματος με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαλυτότητα και βιοδιαθεσιμότητα (απορροφητικότητα) της **φλουτικαζόνης**. Επίσης, η απελευθέρωση της **σαλμετερόλης** θα ελέγχεται από το φαινόμενο της διάχυσης με αποτέλεσμα να μπορεί να ελευθερώνεται σταδιακά στο οργανισμό καλύπτοντας την χορήγηση των απαιτούμενων ποσοτήτων φαρμάκου.



Το έργο **MicroS4pMDI** εντάσσεται σε μία γενικότερη στρατηγική της εταιρίας για την ανάπτυξη καινοτόμων και υψηλής προστιθέμενης αξίας σκευασμάτων με σημαντική συμβολή στην οικονομική ανάπτυξη. Το προτεινόμενο πρόγραμμα Έρευνας και Καινοτομίας **MicroS4pMDI** έχει στόχο:

- **να βελτιώσει την ανταγωνιστικότητα** της εταιρείας Medicair SA μέσω της διείσδυσης σε νέες αγορές με την ανάπτυξη καινοτόμων και πιο αποτελεσματικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ και του άσθματος.
- **να συμβάλει στην Καινοτομία** που παράγεται από τις "ανάγκες της αγοράς" και την εκπλήρωση αποστολής στρατηγικής σημασίας
- να προσφέρει μια εναλλακτική λύση στην ιατρική κοινότητα και να συμβάλει στην **βελτίωση της ποιότητας ζωής** των ασθενών. Η καινοτόμος θεραπευτική προσέγγιση εγγυάται την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών γιατί θα παραχθεί ένα καινοτόμο εισπνεόμενο προϊόν πραγματικής μακράς δράσης το οποίο θα χορηγεί το φάρμακο για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας.
- **να προωθήσει την E&K** της Medicair SA, αφού θα βάλει τις βάσεις για ανάπτυξη προϊόντων καλύτερης συμμόρφωσης
- **να αναπτύξει μια κρίσιμη μάζα Επιστημόνων** και Εξειδικευμένου Ερευνητικού Επιστημονικού δυναμικού που θα ασχοληθεί ενεργά με την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων
- **να ενισχύσει ερευνητικές ομάδες**, με την ανάληψη ερευνητικού έργου σε εταιρείες όπως η Medicair SA που έχουν ως στρατηγικό στόχο την έρευνα και ανάπτυξη νέων προϊόντων, τεχνολογιών και υπηρεσιών στον τομέα των Φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης και υψηλής τεχνολογίας σε συνεργασία με ΑΕΙ (ΑΠΘ)
- **να συμβάλει στην ενημέρωση των ασθενών** και των φορέων με την υλοποίηση δράσεων ενημέρωσης και δημοσιεύσεων για την χρήση νέων συνδυασμών δραστικών φαρμακευτικών ουσιών σε συνδυασμό με εξειδικευμένες συσκευές.

Στο έργο **MicroS4pMDI** έχουν ληφθεί υπόψη μια σειρά από παράγοντες που συμβάλλουν, τόσο στη **διασφάλιση της ποιότητας** από την πρώτη φάση του σχεδιασμού του φαρμακευτικού σκευάσματος, αλλά και στη εφαρμογή σε **βιομηχανική κλίμακα** όπως ορίζουν οι σύγχρονες σχετικές οδηγίες των Ευρωπαϊκών (EMA) και Αμερικανικών (FDA) αρχών ελέγχου φαρμακευτικών προϊόντων (ICH Topic Q 8 (R2) Note for guidance on Pharmaceutical Development). Το έργο είναι δομημένο στα πρότυπα ΒΕ σε 7 ενότητες εργασίας:

EE-01: Ανασκόπηση Δεδομένων & Σύνταξη Πρωτοκόλλων

EE-02: Μελέτες Προμορφοποίησης

EE-03: Μελέτες Μορφοποίησης

EE-04: Ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων & Επικύρωση Αναλυτικών Μεθόδων

EE-05: Βιομηχανοποίηση-Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων & επικύρωση της παραγωγικής διαδικασίας

EE-06: Μελέτες σταθερότητας
 EE-07: In vitro χαρακτηρισμός

Τα επιστημονικά αποτελέσματα του έργου **MicroS4pMDI** για την ανάπτυξη εισπνεόμενων διαλυμάτων του συνδυασμού των δραστικών ουσιών Salmeterol X -Fluticasone για εισπνοή υπό πίεση είναι:

- **διευκολύνει τους ασθενείς** (ειδικότερα τους ηλικιωμένους) να ακολουθούν πιστά την φαρμακευτική αγωγή. Τα δύο φάρμακα **φλουטיκαζόνη** και **σαλμετερόλη** θα ενθυλακωθούν σε μικροσφαιρίδια βιοσυμβατών πολυμερών όπως είναι η χιτοζάνη και τροποποιημένα παράγωγα αυτής με κατάλληλο μέγεθος για τη χρήση τους σε συσκευή εκνέφωσης. Τα μικροσφαιρίδια αυτά θα χορηγούνται εισπνεόμενα στον ασθενή και η ελευθέρωση αυτών στους πνεύμονες θα γίνεται ελεγχόμενα για χρονικό διάστημα μέχρι 2 ημερών
- **υπάρχει προσθετική ενέργεια** σε επίπεδο δράσης
- **διατήρηση της βέλτιστης συγκέντρωσης φαρμάκου και της αυξημένης διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος.** Η μικροενθυλάκωση των φαρμάκων αποτρέπει τη δημιουργία κρυσταλλικού πλέγματος με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαλυτότητα και βιοδιαθεσιμότητα (απορροφητικότητα) της **φλουטיκαζόνης**. Επίσης, η απελευθέρωση της **σαλμετερόλης** θα ελέγχεται από το φαινόμενο της διάχυσης με αποτέλεσμα να μπορεί να ελευθερώνεται σταδιακά στο οργανισμό καλύπτοντας την χορήγηση των απαιτούμενων ποσοτήτων φαρμάκου
- **σταθεροποίηση της απόκρισης του ασθενούς στην θεραπεία**
- **αύξηση της συμμόρφωσης του ασθενούς** με την ανάπτυξη ενός καινοτόμου εισπνεόμενου προϊόντος πραγματικής μακράς δράσης το οποίο θα χορηγεί το φάρμακο για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας.
- **μεγαλύτερη ασφάλεια** από την χορήγηση φαρμάκων (π.χ αποφυγή υπερδοσολογίας)
- **βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας**
- **μειωμένο κόστος για το φορέα περίθαλψης και για τον ίδιο τον ασθενή**

Το έργο **MicroS4pMDI**, είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τις επιχειρηματικές και επιχειρησιακές στρατηγικές του κλάδου και καθορίζεται με βάση τις τεχνολογικές εξελίξεις, τα ευρήματα της Έξυπνης Ειδίκευσης και την αξιοποίηση των συγκριτικών εγχώριων πλεονεκτημάτων. Το έργο εντάσσεται στην κατηγορία Έρευνας για Έρευνα και Ανάπτυξη στον τομέα των **Φαρμακευτικών προϊόντων**, διότι αφορά την **ανάπτυξη νέου φαρμακευτικού προϊόντος** υψηλής προστιθέμενης αξίας και εξαγωγικού ενδιαφέροντος που **σε συνδυασμό με εξειδικευμένη συσκευή (pMDI) επιτυγχάνουν επιτυχή χορήγηση του φαρμάκου.**



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης