

## ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΩΝ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ ΥΠΟ ΜΟΡΦΗ ΝΑΝΟΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΕΙΣΠΝΟΗ ΜΕ ΕΚΝΕΦΩΤΗ

### DEVELOPMENT OF ORALY INHALED SUSPENSION OF BUDESONIDE NANOSPHERES FOR INHALATION WITH NEBULISER

#### NanoS4Asthma

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στη φαρμακευτική βιομηχανία τα τελευταία χρόνια είναι η χαμηλή διαλυτότητα ενός μεγάλου αριθμού δραστικών φαρμακευτικών συστατικών (περίπου 30% -40%) [Y.Wang, Y.Yan, J.Cui, L.Hosta-Rigau, et al. Adv. Mater. 2010, 22, 4293–4297]. Επίσης, σχεδόν το ένα τρίτο των νέων συνθετικών φαρμάκων είναι αδιάλυτα στο νερό και τα μισά από αυτά αποτυγχάνουν σε κλινικές μελέτες εξαιτίας της χαμηλής φαρμακοκινητικής τους (βιοδιαθεσιμότητας). Η κακή διαλυτότητα των φαρμακευτικών συστατικών έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες θεραπευτικές δράσεις στους ασθενείς καθώς και αρνητικές κλινικές επιδράσεις, όπως υψηλή τοπική τοξικότητα, χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και περιορισμένη κλινική χρησιμότητα. Ένα τέτοιο φάρμακο είναι η **βουδεσονίδα** (budesonide) η οποία είναι ένα συνθετικό, μη αλογονωμένο κορτικοστεροειδές. Διαθέτει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και χρησιμοποιείται σε συνιστώμενες δόσεις για τοπική χρήση με εισπνοές. Επίσης στερείται συστηματικών επιδράσεων ή ανασταλτικής δράσης για την επινεφριδική λειτουργία. Η Βουδεσονίδα (Budesonide), παράλο που έχει υψηλή φαρμακευτική δράση, είναι δυσδιάλυτη σε υδατικά μέσα καθώς και στα σωματικά υγρά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μη μπορεί να αξιοποιηθεί όλη η ποσότητα του φαρμάκου και το μεγαλύτερο μέρος αυτού (80-90%) αποβάλλεται από τον οργανισμό χωρίς να μπορεί να δράσει. Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό σήμερα δίνονται αυξημένες ποσότητες φαρμάκου, οι οποίες όμως μπορεί να επιφέρουν τοπικές τοξικές επιδράσεις, κυρίως στους πνεύμονες. **Στόχος του έργου NanoS4Asthma είναι να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα της βουδεσονίδης και η παρασκευή καινοτόμων φαρμακευτικών σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης.** Για το λόγο αυτό θα αναπτυχθούν σταθερά εναιωρήματα της δραστικής, με μορφή νανοσφαιριδίων σε νερό τα οποία θα είναι κατάλληλα για εισπνοή με εκνεφωτή (nebulizer) σε συσκευασία μιας δόσης (monodose).



Το έργο **NanoS4Asthma** εντάσσεται σε μία γενικότερη στρατηγική της εταιρίας **MediCair** για την ανάπτυξη καινοτόμων και υψηλής προστιθέμενης αξίας σκευασμάτων με σημαντική συμβολή στην οικονομική ανάπτυξη. Η σημερινή κοινωνική και οικονομική κρίση δημιουργεί νέες ιδιαίτερες προκλήσεις και επιβάλλει διαφορετικές προτεραιότητες και παρεμβάσεις σε ολόκληρη την αλυσίδα της καινοτομίας στην Ελλάδα, κυρίως με σκοπό την αλλαγή αναπτυξιακού μοντέλου και την παραγωγική ανασυγκρότηση της χώρας. Είναι επιτακτική η ανάγκη για την ανάταξη και αναβάθμιση του παραγωγικού ιστού της χώρας, η σταδιακή μεταστροφή της εγχώριας επιχειρηματικότητας από μη διεθνώς ανταγωνιστικές δραστηριότητες, στην παραγωγή διεθνώς ανταγωνιστικών προϊόντων και υπηρεσιών με υψηλή εγχώρια προστιθέμενη αξία και ένταξη σε α-

λυσίδες αξίας. Κύριος μοχλός για τη μεταστροφή αυτή είναι η **Καινοτομία** η οποία για τον κλάδο του φαρμάκου αποτελεί σημαντική πολιτική προτεραιότητα. Η **Έρευνα και η Καινοτομία** ιδιαίτερα στον τομέα **των φαρμάκων** αποτελεί μία από τις **πρώτες, στρατηγικής σημασίας προτεραιότητες παγκοσμίως**. Το παρόν έργο υπηρετεί σαφώς αυτή την αναγκαιότητα αφού στοχεύει στην ανάπτυξη ενός καινοτόμου και πρωτοποριακού προϊόντος, το οποίο 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.

Αντικείμενο του Ερευνητικού Έργου **NanoS4Asthma στα πλαίσια του προγράμματος "ΕΡΕΥΝΩ–ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ–ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ"** Κωδικός Έργου **T1ΕΔΚ04322** είναι η **ανάπτυξη νέου φαρμακευτικού προϊόντος** υψηλής προστιθέμενης αξίας και εξαγωγικού ενδιαφέροντος το οποίο οδηγεί σε βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας και των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της **βουδεσονίδης**. Ειδικότερα, το έργο **NanoS4Asthma** έχει ως στόχο:

- **να βελτιώσει την ανταγωνιστικότητα** της MediCair μέσω της διείσδυσης σε νέες αγορές με την ανάπτυξη καινοτόμων και υψηλής προστιθέμενης αξίας εναιωρημάτων της δραστικής **βουδεσονίδης** σε βιομηχανικό επίπεδο ώστε να εγκριθούν και να διατεθούν στην αγορά.
- **να συμβάλει στην Καινοτομία** που παράγεται από τις "ανάγκες της αγοράς" για νέα φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης τα οποία θα είναι κατάλληλα για εισπνοή με εκνεφωτή (nebulizer) σε συσκευασία μιας δόσης (monodose).
- **να συμβάλει στην Καινοτομία** που παράγεται για την εκπλήρωση αποστολής στρατηγικής σημασίας με την διείσδυση σε νέες αγορές
- να προσφέρει μια εναλλακτική λύση στην ιατρική κοινότητα και να συμβάλλει στην **βελτίωση της ποιότητας ζωής** των ασθενών. Η καινοτόμος θεραπευτική προσέγγιση εγγυάται την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπευτική αγωγή λόγω της βελτίωσης της βιοδιαθεσιμότητας της βουδεσονίδης, της μείωσης του συνολικού αριθμού χρησιμοποιούμενων φαρμάκων καθώς και την μεγαλύτερη ασφάλεια κατά την λήψη αυτών (π.χ αποφυγή υπερδοσολογίας)
- **να αναπτύξει μια κρίσιμη μάζα Επιστημόνων** και Εξειδικευμένου Ερευνητικού Επιστημονικού δυναμικού που θα ασχοληθεί ενεργά με την σχεδίαση φαρμακευτικών προϊόντων υψηλής τεχνολογίας
- **να ενισχύσει ερευνητικές ομάδες**, με την ανάληψη ερευνητικού έργου σε εταιρείες όπως η εταιρεία **MediCair** και η **QualiMetrix** που έχουν ως στρατηγικό στόχο την έρευνα και ανάπτυξη νέων προϊόντων, τεχνολογιών και υπηρεσιών στον τομέα των Φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης και υψηλής τεχνολογίας
- **να συμβάλλει στην ενημέρωση των ασθενών** και των φορέων με την υλοποίηση δράσεων ενημέρωσης όπως η δημιουργία ιστοσελίδας, φυλλαδίων ενημέρωσης και οδηγιών, ημερίδας πληροφόρησης και δημοσιεύσεων για την χρήση νέων φαρμακευτικών προϊόντων.

Στο έργο **NanoS4Asthma** 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 στην εφαρμογή σε **βιομηχανική κλίμακα** όπως ορίζουν οι σύγχρονες σχετικές οδηγίες των Ευρωπαϊκών (EMA) και Αμερικανικών (FDA) αρχών ελέγχου φαρμακευτικών προϊόντων (ICH). Το έργο **NanoS4Asthma** είναι δομημένο στα πρότυπα ΒΕ σε 7 ενότητες εργασίας:

EE-01: Ανασκόπηση Δεδομένων & Σύνταξη Πρωτοκόλλων

EE-02: Μελέτες προμορφοποίησης της βουδεσονίδης σε πολυμερικούς φορείς και παραγωγή νανοσωματιδίων

EE-03: Μελέτες Μορφοποίησης του προϊόντος

EE-04: Ανάπτυξη & Επικύρωση Αναλυτικών Μεθόδων

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

EE-06: Μελέτες σταθερότητας του προϊόντος

EE-07: In vitro χαρακτηρισμός του προϊόντος

Στόχος του προγράμματος είναι η ανάπτυξη εναιωρημάτων με δραστική **βουδεσονίδη** (Budesonide) σε βιομηχανικό επίπεδο ώστε να εγκριθούν και να διατεθούν στην αγορά. Έτσι, με την ολοκλήρωση του παρόντος

έργου, θα έχουν αναπτυχθεί νέα σκευάσματα με υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα από τα αντίστοιχα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα. Η πρόοδος που θα επιτευχθεί με το παρόν έργο έγκειται τόσο στην χρήση καινοτόμων τεχνικών όπως είναι αυτή του ψεκάσμου με παλμούς, αλλά και νανοενθυλάκωσης με χρήση της χιτοζάνης. Στόχος και στις 2 περιπτώσεις είναι να παρασκευαστούν νανοσωματίδια όπου τα φάρμακα θα είναι ενθυλακωμένο σε άμορφη κατάσταση και να ληφθούν σκευάσματα με αυξημένο ρυθμό διάλυσης και βιοδιαθεσιμότητα.



Το ερευνητικό έργο **NanoS4Asthma** 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.



**Ευρωπαϊκή Ένωση**  
Ευρωπαϊκό Ταμείο  
Περιφερειακής Ανάπτυξης

**ΕΠΑνεΚ 2014-2020**  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ  
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης