

### 30. Proyecto NANOFACTURING

Nombre del Proyecto	NANOFACTURING - Escalado de Nanopartículas de oro recubiertas de glicanos			
Resumen del proyecto (1 frase)	El objetivo de NANOFACTURING es diseñar y poner en marcha plantas piloto y de fabricación a gran escala de nanofármacos, específicamente de nanopartículas de oro recubiertas de glicanos.			
Fecha de comienzo del proyecto	2015	Fecha de fin del proyecto	2019	
Organización líder o coordinadora	MIDATECH BIOGUNE (empresa CAPV)			
Otras organizaciones participantes	Organización	Contribución principal al proyecto		
	Centre for Process Innovation Limited (UK)	Apoyo en la conversión de una investigación prometedora en un éxito comercial y económico		
	Prochimia surfaces sp. Z o.o. (Poland)	Soluciones del estado de la técnica de modificación de superficies y materiales		
	GALCHIMIA SA (Spain)	GalChimia ayuda a los diferentes actores de la industria farmacéutica, prestando servicios de química orgánica de alta calidad		
	Midatech LTD (UK)	Desarrollo y comercialización de múltiples terapias dirigidas a las principales enfermedades con necesidades médicas no cubiertas		
	University College Dublin, National University Of Ireland, Dublin (Ireland)	Plataforma multisectorial de nanoseguridad y nanomedicina		
	LGAI TECHNOLOGICAL CENTER SA (Spain)			
	IFOM FONDAZIONE ISTITUTO FIRC DI ONCOLOGIA MOLECOLARE (Italy)	Instituto de oncología molecular financiado por la Fundación Italiana de investigación del Cancer		
	ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (Switzerland)	Laboratorio Supramolecular de nanomateriales e interfaces		
Presupuesto del Proyecto (miles euros)	Año	Presupuesto Total	Participación vasca	
	2015-2019	8.341.906,75	2.614.593,75	
Fuentes de financiación de la participación vasca (miles euros)	Año	Financiación 1: Horizonte 2020	Financiación 2: Socios del proyecto	Otras Ayudas públicas
	2015-2019	2.614.593,75	No disponible	

Ámbito de actuación	<b>Áreas prioritarias estratégicas</b> <small>Marcar con una X</small>		
	Fabricación Avanzada	Energía	Biosanitaria
			X
	<b>Territorios de Oportunidad</b> <small>Marcar con una X</small>		
Alimentación	Hábitat Urbano	Ecosistemas	Ind. Cultural y Creativas
<b>Descripción resumida del Proyecto: principales objetivos y resultados a desarrollar, retos a los que responde, impacto potencial económico y social, etc.</b>			
<p>Actualmente hay una amplia gama de productos nanofarmaceúticos en desarrollo en toda Europa. Sin embargo, en la nanomedicina, el escalado de la producción a partir de la escala de laboratorio preclínica a la cantidad y calidad GMP necesarias para las pruebas clínicas se ve gravemente obstaculizada por la falta de capacidad de fabricación a escala piloto y la infraestructura de la cadena de suministro.</p> <p>Las cantidades necesarias para los estudios de pruebas clínicas son modestos (en el orden de 10 a 100 gramos), pero este tipo de procesos piloto no encajan fácilmente en las plantas de fabricación existentes. La falta de una cadena de suministro de fabricación piloto es especialmente problemático para las PYMEs y otras organizaciones que no cuentan con los recursos necesarios para desarrollar los procesos internamente.</p> <p>NANOFACTURING propone una ambiciosa plataforma de fabricación multiescala para apoyar la amplia cartera de productos nanofarmacéuticos que se están desarrollando en Europa. En él se abordarán las necesidades de los pequeños y medianos productores de ensayos clínicos de fase temprana y aplicaciones de nicho, y también el apoyo a los productos de la etapa posterior con grandes mercados potenciales, mediante el desarrollo de procesos de gran escala clínicamente compatibles y sostenibles capaces de llevar estos productos a través de ensayos clínicos de fase III a la fabricación y suministro comercial.</p>			
<b>OBJETIVOS DEL PROYECTO</b>			
<p>El objetivo principal de NANOFACURING es el diseño y puesta en marcha plantas piloto y de fabricación a pequeña, media y gran escala de nanofármacos, específicamente de nanopartículas de oro recubiertas de glicanos.</p> <p>NANOFACTURING facilitará el escalado de la fabricación de un método de administración de insulina transbucal única que será disruptiva para el mercado actual de diabetes. Como no inyectable, esto proporcionará un método más conveniente de administrar la insulina, lo que podría dar lugar a una mayor aceptación del paciente y un mayor beneficio clínico.</p> <p>La entrega de medicamentos a través de la barrera hematoencefálica es una de las aplicaciones más prometedoras de la nanotecnología en la neurociencia clínica. Las nanopartículas podrían potencialmente llevar a cabo varias tareas en una secuencia predefinida, que es clave para el suministro de fármacos a través de la barrera.</p> <p>El consorcio NANOFACURING está tratando de crear un nuevo tipo de medicina utilizando NP recubiertas de pequeñas moléculas que actúan como los medicamentos antivirales. Esto se basará en la demostración a pequeña escala de nanopartículas de oro antivirales por miembros del consorcio del proyecto.</p> <p>Los miembros del consorcio están desarrollando terapias dirigidas contra el cáncer mediante la</p>			

combinación de medicamentos quimioterapéuticos con moléculas dirigidas al tumor basadas en el conjugado de nanopartículas de oro. El objetivo es permitir que los fármacos altamente tóxicos puedan ser dirigidos y entregados específicamente a las células tumorales sin afectar el tejido sano, por lo tanto, reduciendo los efectos secundarios y mejorando la eficacia.

Las nanopartículas de oro son un vehículo ideal para fármacos contra el cáncer, mientras que sus propiedades super-paramagnéticas también hacen de la termoterapia una posibilidad real. La orientación de nanopartículas a las células cancerosas tiene el potencial de reducir la cantidad de fármaco requerido para cada administración, por lo tanto, la reducción de los efectos secundarios.

Además, se ha demostrado que la orientación de los fármacos contra el cáncer usando nanopartículas como vehículos puede superar la quimio-resistencia exhibida por algunas células tumorales.

## **RESULTADOS A DESARROLLAR EN EL PROYECTO**

### **Fabricación de nanofármacos**

Hay una serie de etapas en el proceso de fabricación de nanofármacos, cada uno de los cuales presenta sus propios desafíos individuales. Estas cuestiones se amplifican cuando se intenta ampliar la fabricación de producto, para satisfacer los requisitos de volumen de un fármaco comercializado. Esto está creando un cuello de botella en el desarrollo, y como resultado, el suministro de nanofármacos innovadores en el mercado.

NANOFACTURING propone abordar varias partes fundamentales de la cadena de suministro de fabricación: el suministro de ligandos, la fabricación por lotes de nanofármacos de oro a escala piloto, caracterización de nanofármacos y el escalado industrial. Esto creará un sistema de plataforma para la fabricación a pequeña, mediana y gran escala en la UE.

#### **Ligandos:**

El objetivo de este trabajo es poder suministrar los ligandos correctos en las cantidades requeridas para una variedad de diferentes nanomedicinas para aplicaciones metabólicas, del sistema nervioso central, antivirales y oncológicas.

Esto implicará:

- Optimización de las rutas sintéticas para la fabricación del ligando
- Escalado del el proceso de fabricación del ligando para suministrar las cantidades de kg adecuados para un tratamiento de la diabetes a base de nanopartículas de oro y las cantidades más pequeñas de ligando necesarias para otras aplicaciones.

### **Fabricación por lotes a Escala Piloto de nanopartículas de oro**

El objetivo es ser capaz de suministrar lotes de nanomedicina para los primeros ensayos clínicos en programas tales como metabólico, sistema nervioso central, antiviral y oncología.

Esto implicará:

- Escalado del proceso GMP de fabricación por lotes actual de nanopartículas de oro de 400ml hasta volúmenes de reactor de 5 y 10 litros.

## **Caracterización de los nanofármacos**

La caracterización fisicoquímica y biológica y la caracterización del comportamiento de las nanopartículas de oro es fundamental para el éxito del escalado del proyecto. Esto es porque en todas las etapas durante el escalado requieren de estudios de seguimiento para medir y controlar estas características para asegurar que se mantiene la fidelidad de las características del producto. Se va a desarrollar un paquete completo de características fisicoquímicas, biofisicoquímicas y biológicas de los nanofármacos.

## **Escalado industrial**

El objetivo es desarrollar un nuevo proceso de fabricación a escala industrial usando la tecnología capaz de suministrar kilogramos de las nanopartículas de oro requeridas para la Fase III y más allá. Esta plataforma estará disponible a través de un centro de acceso abierto para permitir la fabricación de otros nanofármacos. Esto implicará:

- Desarrollo y escalado del proceso de las nanopartículas de oro de base
- Desarrollo y escalado del proceso para producir nanopartículas de oro recubiertas de proteínas

## **La insulina transbucal**

El programa de investigación más avanzado de Midatech se centra en la aplicación de la tecnología de nanopartículas de oro para desarrollar un método de entrega de insulina para el tratamiento de la diabetes sin aguja. Este programa toma ventaja del hecho de que la unión de una hormona péptido a una nanopartícula permite su absorción a través de la mucosa de la mejilla.

La búsqueda de una ruta no invasiva para la entrega de insulina se intentó ya en 1925. Varias rutas no invasivas se han investigado incluyendo las rutas pulmonar, rectal, oral, bucal, transdérmica etc. La ruta ideal para la administración de insulina debe tener la capacidad para proporcionar de manera eficaz y previsible el descenso del nivel de glucosa en sangre. En los últimos años la mucosa bucal se ha convertido en un sitio prometedor para la entrega de insulina. La ruta transbucal ofrece las siguientes ventajas a la administración de insulina:

- Evita el metabolismo pre-sistémico de la insulina
- Evita la exposición de ácido lábil a la insulina con el medio destructivo del estómago
- Ofrece una baja actividad enzimática
- Proporciona una mejor aceptación del paciente debido a la eliminación del dolor asociado con las inyecciones.

Midatech ha co-desarrollado una tiritita oral auto-disoluble, de tamaño de un sello, que contiene nanopartículas dcon insulina conjugada. Esta tira se coloca en el interior de la mejilla y la insulina se absorbe directamente en el torrente sanguíneo a través de la membrana mucosa de la mejilla. Este modo de administración sin aguja proporciona una forma más conveniente, eficaz, segura y discreta de administración de insulina con una actuación más rápida. El programa de Midatech tiene el potencial de ofrecer una alternativa a las inyecciones a través de agujas para el tratamiento de pacientes con diabetes.

A partir de resultados positivos de la Fase I de ensayos clínicos se ha demostrado que la

formulación de insulina transbucal es segura y bien tolerada en voluntarios humanos sanos y que se absorbe más rápido que la insulina subcutánea. Un ensayo clínico de Fase IIa en pacientes con diabetes tipo 1 se ha comenzado en 2015.

## **IMPACTOS ESPERADOS DEL PROYECTO**

El enfoque coordinado del consorcio NANOFACTURING, que abarca todas las etapas fundamentales de la cadena de suministro, permitirá el desarrollo sostenible de la nanomedicina en la UE. El desarrollo de procesos para el escalado industrial de la innovadora tecnología de la plataforma de NANOFACTURING y el conocimiento y la experiencia que esto creará dentro de cada una de las organizaciones asociadas apoyará la competitividad de la UE, el avance de la capacidad y las habilidades dentro de la industria nanofarmacéutica Europea y contribuir a fortalecer la investigación y la capacidad de innovación de los socios, en particular de las PYMEs, para tomar una posición de liderazgo dentro de este mercado de rápido crecimiento global.

### **✓ Tamaño de mercado**

El mercado mundial de la nanomedicina, incluida la neurología, cardiovasculares, y aplicaciones de oncología, antiinfecciosos, antiinflamatorios, fue valorada en \$ 79 mil millones en 2012 y se espera que alcance un valor de \$ 178 mil millones en 2019, por lo que se prevé un crecimiento de 12,3% de 2013 a 2019.

Se prevé que los nanotransportadores representarán el 40% del mercado de suministro de fármacos gracias a la nanotecnología de \$ 136 mil millones en 2021. Europa aportó cerca del 27% (\$ 36 mil millones) del total del mercado de suministro de fármacos en 2010 y se espera que este mercado crezca a \$ 49 mil millones en 2016. En este momento hay pocas empresas de fabricación en este sector; esta por lo tanto, proporciona una importante oportunidad para la UE para crear capacidad adicional en este mercado emergente de alto valor. Los liposomas y nanotransportadores de oro representan el 45% del total del mercado, con nanotransportadores de oro se espera experimentar la más alta tasa de crecimiento en la próxima década.

Ref: <http://www.transparencymarketresearch.com/nanomedicine-market.html>

### **✓ Aplicaciones potenciales**

#### **1. Endocrinología**

##### **Problema:**

La diabetes es considerada la quinta causa de muerte en los países desarrollados, con una prevalencia global de cerca de 380 millones de personas y está creciendo rápidamente. Esta enfermedad metabólica se asocia con complicaciones importantes como la obesidad, presión arterial alta, colesterol alto, la ceguera, la muerte prematura debido a enfermedades del corazón y las amputaciones.

##### **Necesidad clínica:**

La prevalencia de la diabetes se ha incrementado a nivel mundial a un ritmo anual del 5% y la tendencia continúa. Actualmente hay 387 millones de diabéticos en todo el mundo, el 90-95% de los cuales son diabéticos tipo 2. Se espera que el mercado global (tipo 1 y 2) para dar cuenta de \$ 47.2bn a nivel mundial en 2017.

Ref: Federación Internacional de Diabetes

##### **Impacto:**

NANOFACTURING facilitará el escalado de la fabricación de un método de

administración de insulina transbucal única que será disruptiva para el mercado actual de diabetes. Como no inyectable, esto proporcionará un método más conveniente de administrar la insulina, lo que podría dar lugar a una mayor aceptación del paciente y un mayor beneficio clínico.

## 2. Sistema Nervioso Central (SNC)

### **Problema:**

La superación de la dificultad de suministrar agentes terapéuticos a las regiones específicas del cerebro presenta un desafío importante para el tratamiento de la mayoría de los trastornos cerebrales. La mayoría de los fármacos de molécula pequeña no pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BBB). No hay medicamentos de molécula grande capaces de cruzar la barrera, con la excepción de unos pocos péptidos naturales y proteínas tales como la insulina. Sólo hay un pequeño subconjunto de las enfermedades del sistema nervioso central que responden a los fármacos actuales, muchas otras afecciones del sistema nervioso central y el cáncer en general, no tienen o tienen muy pocas opciones de tratamiento.

### **Necesidad clínica:**

Hay un número muy limitado de medicamentos eficaces para la mayoría de los trastornos del SNC. Enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neuro-SIDA, cáncer cerebral, derrame cerebral, el cerebro o traumatismo de la médula espinal, el autismo, trastornos de almacenamiento lisosomal, el síndrome de X frágil, heredaron ataxias, ceguera, etc. son todos de alta insatisfacción necesidad médica.

### **Impacto:**

La entrega de medicamentos a través de la barrera hematoencefálica es una de las aplicaciones más prometedoras de la nanotecnología en la neurociencia clínica. Las nanopartículas podrían potencialmente llevar a cabo varias tareas en una secuencia predefinida, que es clave para el suministro de fármacos a través de la barrera.

## 3. Antivirales

### **Problema:**

La mayoría de las infecciones virales no tienen tratamiento conocido y algunos, como el VIH / SIDA, la hepatitis C, el dengue y el ébola, puede ser letal. A modo de ejemplo, en torno a 500.000 personas con fiebre hemorrágica del dengue requieren hospitalización cada año, una gran parte de los cuales son niños, lo que lleva a unas 20.000 muertes. El dengue es una necesidad médica no cubierta. El tratamiento actual consiste en utilizar rehidratación oral o intravenosa para la enfermedad leve o moderada, y líquidos por vía intravenosa y transfusiones de sangre para los casos más graves.

### **Necesidad clínica:**

Los virus son uno de los organismos más polimórficos y resistentes, cambian rápidamente, y puede modificar su genoma, ya sea cambiando su exterior por lo que el sistema inmune humano no los reconoce o cambiando sus enzimas para que los pocos medicamentos disponibles no les afecten nunca más. Esto es lo que hace tan peligroso los virus. Sólo hay una serie limitada de medicamentos antivirales disponibles y en muchos casos se presentan altas tasas de efectos adversos y bajas tasas de eficacia. La necesidad clínica no satisface para el tratamiento de los virus es claramente evidente.

### **Impacto:**

El consorcio NANOFACTURING está tratando de crear un nuevo tipo de medicina utilizando NP recubiertas de pequeñas moléculas que actúan como los medicamentos

antivirales. Esto se basará en la demostración a pequeña escala de nanopartículas de oro antivirales por miembros del consorcio del proyecto.

#### 4. Oncología

##### **Problema:**

Los datos más recientes publicados en el Journal of Cancer, sugieren que una de cada dos personas desarrollará cáncer en su vida. Con una población cada vez mayor y cada vez más envejecida, las estadísticas del cáncer, inevitablemente, seguirán aumentando, y como resultado tendrá un costo millonario en los sistemas de salud de todo el mundo.

##### **Necesidad clínica:**

A pesar del gran avance en los tratamientos oncológicos, todavía hay muchas cepas actualmente intratables de la enfermedad. En particular, debido a las presiones económicas que enfrentan las compañías farmacéuticas, los tratamientos de cáncer huérfanos a menudo no son una prioridad de desarrollo. Cerebro, hígado, ovario y cáncer de páncreas son áreas de desarrollo en las que actualmente los miembros del consorcio NANOFACTURING están centrados, y todas ellas son enfermedades con necesidades clínicas insatisfechas.

##### **Impacto:**

Los miembros del consorcio están desarrollando terapias dirigidas contra el cáncer mediante la combinación de medicamentos quimioterapéuticos con moléculas dirigidas al tumor basadas en el conjugado de nanopartículas de oro. El objetivo es permitir que los fármacos altamente tóxicos puedan ser dirigidos y entregados específicamente a las células tumorales sin afectar el tejido sano, por lo tanto, reduciendo los efectos secundarios y mejorando la eficacia.

- La nanopartícula de oro es un vehículo ideal para fármacos contra el cáncer, mientras que sus propiedades super-paramagnéticas también hacen de la termoterapia una posibilidad real
- La orientación de nanopartículas a las células cancerosas tiene el potencial de reducir la cantidad de fármaco requerido para cada administración, por lo tanto, la reducción de los efectos secundarios

Además, se ha demostrado que la orientación de los fármacos contra el cáncer usando nanopartículas como vehículos puede superar la quimio-resistencia exhibida por algunas células tumorales.