

### 30. NANOFACTURING proiektua

<b>Proiektuaren izena</b>	<b>NANOFACTURING - Glikanoz estalitako urre-nanopartikulen eskalatzea</b>			
<b>Proiektuaren laburpena (esaldi 1)</b>	Nanofarmakoen, zehazki glikanoz estalitako urre-nanopartikulen, instalazio pilotuak eta eskala handiko fabrikazio-instalazioak diseinatu eta abian jartzea da NANOFACTURING proiektuaren helburua.			
<b>Proiektuaren hasiera-data</b>	2015	<b>Proiektuaren amaiera-data</b>	2019	
<b>Erakunde nagusia edo koordinatzailea</b>	<b>MIDATECH BIOGUNE (EAE-ko enpresa)</b>			
<b>Parte hartzen duten beste erakunde batzuk</b>	<b>Erakundea</b>	<b>Proiektuari egindako ekarpen nagusia</b>		
	Centre for Process Innovation Limited (Erresuma Batua)	Etorkizun bikaineko ikerketa bat merkataritza- eta ekonomia-arrakasta bihurtzen laguntzea		
	Prochimia surfaces sp. Z o.o. (Polonia)	Gainazalak eta materialak aldatzeko teknikaren egoeraren irtenbideak		
	GALCHIMIA SA (Espainia)	GalChimia enpresak farmazia-industriako eragileei laguntzen die kalitate handiko kimika organikoko zerbitzuak emanez		
	<b>Midatech LTD (Erresuma Batua)</b>	Estali gabeko premia medikoak dituzten gaixotasun nagusiei zuzendutako terapia ugari garatu eta merkaturatzea		
	University College Dublin, Irlandako Unibertsitate Nazionala, Dublin (Irlanda)	Nanosegurtasun eta nanomedikuntzako sektore anitzeko plataforma		
	LGAI TECHNOLOGICAL CENTER SA (Espainia)			
	IFOM FONDAZIONE ISTITUTO FIRC DI ONCOLOGIA MOLECOLARE (Italia)	Minbizia Ikertzeko Italiako Fundazioak finantzaturako onkologia molekularreko institutua		
	ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (Suitza)	Nanomaterialen eta interfazeen laborategi supramolekularra		
<b>Proiektuaren aurrekontua (milaka euro)</b>	<b>Urtea</b>	<b>Aurrekontua guztira</b>	<b>EAren parte-hartzea</b>	
	2015-2019	8.341.906,75	2.614.593,75	
<b>EAren parte-hartzearen finantzaketa-iturriak (mila euro)</b>	<b>Urtea</b>	<b>1. finantzaketa: Horizonte 2020</b>	<b>2. finantzaketa: Proiektuaren bazkideak</b>	<b>Bestelako laguntza publikoak</b>
	2015-2019	2.614.593,75	Ez dago eskuragarri	

<b>Jardun-eremua</b>	<b>Lehentasunezko arlo estrategikoak</b> <small>Markatu X batekin</small>			
	Fabrikazio aurreratua		Energia	Biosanitarioa
				X
	<b>Aukera-esparruak</b> <small>Markatu X batekin</small>			
	Elikadura	Hiri-habitata	Ekosistemak	Kulturaren eta sormenaren arloko industria

**Proiektuaren deskribapen laburtua: helburu nagusiak eta garatu beharreko emaitzak, zer erronkari erantzuten dion, ekonomian eta gizartean izan dezakeen inpaktua, eta abar.**

Gaur egun produktu nanofarmazeutiko ugari garatzen ari dira Europa osoan. Nanomedikuntzan, ordea, oztopo handiak daude ekoizpena aurreklinikako laborategiko eskalatik proba klinikoetarako beharrezko diren GMPen kopuru eta kalitatearekin eskalatzeko, eskala pilotuan fabrikatzeko gaitasunik ez dagoelako, ezta hornidura-katearen azpiegiturarik ere.

Proba klinikoen azterketak egiteko kopuru txikiak behar dira (10-100 gramo bitartean), baina era horretako prozesu pilotuak ez zaizkie erraz egokitzen dauden fabrikazio-instalazioei. Fabrikazio pilotuko hornidura-kate bat ez egotea bereziki problematikoa da ETEentzat zein prozesuak barnean garatzeko behar diren baliabideak ez dituzten beste erakunde batzuentzat.

NANOFACTURING proiektuak eskala anitzeko fabrikazio-plataforma bat proposatzen du Europan garatzen ari diren produktu nanofarmazeutikoen zerrenda luzea laguntzearren. Fase goiztiarreko eta nitxo-aplikazioetako saiakuntza klinikoen ekoizle txiki eta ertainen beharrei erantzungo diete horretan, eta merkatu potentzial handiak dituzten ondorengo etapako produktuak ere lagunduko dituzte; hartarako, eskala handiko prozesuak garatuko dituzte, klinikoki bateragarriak eta jasagarriak, era horretako produktuak III. faseko saiakuntza klinikoen bitartez fabrikazio eta hornidura komertzialera eraman ahal izateko.

**PROIEKTUAREN HELBURUAK**

Nanofarmakoak, glikanoz estalitako urre-nanopartikulak zehazki, eskala txiki, ertain eta handiko instalazio pilotuak zein fabrikazio-instalazioak diseinatu eta abian jartzea da NANOFACTURING proiektuaren helburu nagusia.

Aho bidezko intsulina emateko metodo baten fabrikazioa eskalatzea erraztuko du NANOFACTURING proiektuak. Intsulina hori disruptiboa izango da diabetesen gaur egungo merkatuarentzat. Injektagarria ez denez, intsulina emateko metodo egokiagoa izango da; izan ere, bezeroak hobeto onartu ahal izango du, eta onura kliniko handiagoa ekarriko du.

Sendagaiak barrera hematoentzefalikoaren bitartez ematea nanoteknologiaren etorkizun handieneko aplikazioetako bat da neurozientzia klinikoan. Nanopartikulek hainbat zeregin egin litzakete aurretik zehaztutako sekuentziari jarraikiz; azken hori funtsezkoa da barreraren bitartez sendagaiak emateko.

NANOFACTURING partzuergoa sendagai mota berri bat sortzen saiatzen ari da molekula txikiez estalitako NPak erabiliz; horiek birusen kontrako sendagaien antzera jokatzen dute. Proiektuaren partzuergoko kideek birusen kontrako urre-nanopartikulak eskala txikian frogatzean oinarrituko da hori.

Partzuergoko kideak minbiziaren kontrako terapia gidatuak garatzen ari dira kimioterapiako sendagaiak tumorera zuzendutako molekulekin konbinatuz; molekula horiek urre-nanopartikulen konjugatuan daude oinarriturik. Sendagai oso toxikoak zehazki tumore-zeluletara zuzendu eta bideratu ahal izatea da helburua, ehun osasuntsuari eragin gabe, eta ondorioz, albo-ondorioak murriztuta eta eraginkortasuna handituta.

Urre-nanopartikulak eramaile ezin hobea dira minbiziaren kontrako sendagaietan erabiltzeko, eta haien ezaugarri super-paramagnetikoek termoterapia aukera erreal bat bihurtzen dute, halaber.

Nanopartikulak minbizi-zeluletara bideratuz gero, aldi bakoitzean erabili beharreko sendagai kopurua ere murriztu daiteke, baita, horrenbestez, albo-ondorioak ere.

Minbiziaren kontrako sendagaiak nanopartikulak eramaile gisa erabiliz bideratzeak tumore-zelula batzuen kimioerresistentzia gaindi dezakeela ere frogatu da, orobat.

## **PROIEKTUAN GARATU BEHARREKO EMAITZAK**

### **Nanofarmakoak fabrikatzea**

Nanofarmakoak fabrikatzeko prozesuan hainbat etapa daude, eta bakoitzak bere erronkak ditu. Arazo horiek are handiagoak izaten dira produktuaren fabrikazioa handitzen saiatzen direnean merkaturatutako sendagai baten bolumen-eskakizunei erantzutearren. Horren ondorioz itogune bat sortzen ari da garapenean, eta merkaturatutako nanofarmako berritzaileez hornitzea galarazten du horrek.

NANOFACTURING proiektuak fabrikazio-hornidurako katearen funtsezko alderdi batzuk jorratu nahi ditu: estekatzaileen hornidura, urre-nanofarmakoak eskala pilotuan loteen arabera fabrikatzea, nanofarmakoak karakterizatzea eta eskalatze industrialak. Horrek plataforma-sistema bat sortuko du EBn eskala txiki, ertain eta handian fabrikatzeko.

### **Estekatzailak:**

Lan honen bidez helburua da behar adina estekatzaile hornitu ahal izatea hainbat nanobotikentzat (aplikazio metabolikoak, nerbio-sistema zentrala, birusen kontrakoak eta onkologikoak).

Hau ekarriko du horrek:

- Estekatzailea fabrikatzeko bide sintetikoak optimizatzea
- Estekatzailea fabrikatzeko prozesua eskalatzea urre-nanopartikuletan oinarritutako diabetes-tratamendu baterako kg kopuru egokiak eta beste aplikazio batzuetarako beharrezko diren estekatzaile kopuru txikiagoak hornitzeko.

### **Urre-nanopartikulak eskala pilotuan loteen arabera fabrikatzea**

Programa batzuetan (metabolikoa, nerbio-sistema zentrala, birusen kontrakoak eta onkologia) lehen saiakuntza klinikoetarako nanobotika-loteak hornitu ahal izatea da helburua.

Hau ekarriko du horrek:

- Urre-nanopartikulen loteen araberako fabrikazioko egungo GMP prozesua (400 ml) 5-10 litro arteko erreaktore-bolumenetara eskalatzea.

### **Nanofarmakoak karakterizatzea**

Karakterizazio fisikokimiko eta biologikoa eta urre-nanopartikulen portaeraren karakterizazioa funtsezkoa da proiektuaren eskalatzea arrakastatsua izan dadin. Izan ere, etapa guztietan, eskalatzea egin bitartean, jarraipen-azterketak behar dira horrelako ezaugarriak neurtu eta kontrolatzeko, produktuaren ezaugarriak atxikitzen direla bermatzearren. Nanofarmakoen ezaugarri fisikokimiko, biofisikokimiko eta biologikoen pakete osoa garatuko da.

### **Eskalatze industrialia**

Eskala industrialeko fabrikazio-prozesu berri bat garatzea da helburua, hartarako behar diren urre-nanopartikulen kilogramoak III. faserako eta hurrengoetarako hornitu ahal duen teknologia erabiliz. Plataforma hori sarbide irekiko zentro baten bitartez egongo da eskuragarri beste nanofarmako batzuk fabrikatu ahal izateko. Hau ekarriko du horrek:

- Oinarrizko urre-nanopartikulen prozesua garatzea eta eskalatzea
- Proteinez estalitako urre-nanopartikulen prozesua garatzea eta eskalatzea

### **Aho bidezko intsulina**

Midatech enpresaren ikerketa-programa aurreratuenean urre-nanopartikulen teknologia aplikatzen ari dira diabetesaren tratamendurako intsulina orratzik gabe emateko metodo bat garatzeko. Hormona peptido bat nanopartikula bati batzen zaionean masaileko mukosaren bitartez xurgatzeko aukera dagoela baliatzen du programa honek.

1925ean jada ekin zioten intsulina emateko bide ez-inbaditzaile bat bilatzeari. Bide ez-inbaditzaile batzuk ikertu dira (birikatik, ondestetik, ahotik, azaletik hartzeko, besteak beste). Intsulina emateko bide egokiena odoleko glukosa-mailaren beherakada modu eraginkor eta aurreikusgarrian lortzeko gauza izan behar da. Aho-mukosa intsulina emateko itxaropen handiko toki bihurtu da azken urteetan. Ahoaren bidezko bideak intsulina emateko abantaila hauek ditu:

- Intsulinararen metabolismo aurreratuena saihesten du
- Urdailaren ingurune suntsitzailean intsulina azido labilen eraginpean egotea saihesten du
- Entzima-jarduera txikia eskaintzen du
- Pazienteak hobeto onar dezake, injekzioei lotutako mina desagertzen baita.

Midatech enpresak beste batzuekin batera ahozko lotura auto-disolbagarri bat garatu du; zigilu baten neurrikoa da, eta intsulina konjugatua duten nanopartikulak dauzka. Zerrenda hori masailaren barnean ipintzen da, eta odolean zuzenean xurgatzen da intsulina masaileko muki-mintzaren bitartez. Orratzik gabe emateko modu hori intsulina hartzeko era egoki, eraginkor, seguru eta diskretuagoa da, eta eragin azkarragokoa da. Mediatech enpresaren programak orratzen bidezko injekzioen ordeko aukera bat eskain dezake diabetesa duten pazienteen tratamendurako.

Saiakuntza klinikoen I. faseko emaitza positiboen bitartez frogatu egin da intsulina ahoaren bidez formulatzea segurua dela, boluntario osasuntsuek ongi onartzen dutela eta intsulina azkarrago xurgatzen dela azalpeko injekzioen bidez baino. II. faseko saiakuntza klinikoa

2015ean hasi da 1 motako diabetesa duten pazienteekin.

## PROIEKTUAREN AURREIKUSITAKO INPAKTUAK

NANOFACTURING partzuergoaren ikuspegi koordinatuak hornidura-katearen funtsezko etapa guztiak hartzen ditu barne; horri esker, nanomedikuntza modu jasangarrian garatu ahal izango da EBn. NANOFACTURING plataformaren teknologia berritzailearen eskalatze industrialerako prozesuak garatzea ez ezik, elkartutako erakunde bakoitzean sortutako jakintza eta esperientzia ere lagungarriak izango dira EBren lehiakortasuna bultzatzeko, Europako nanofarmazia-industriaren barruan gaitasuna eta trebetasunak handitzeko zein bazkideen, zehazki ETEen, ikerketa eta berrikuntza-gaitasuna sendotzen laguntzeko, horri esker lidergo-posizioa har dezaten mundu osoan azkar hazten ari den merkatu horren barruan.

### ✓ **Merkatu-tamaina**

Nanomedikuntzaren munduko merkatua (neurologia, kardiobaskularrak eta onkologiako aplikazioak, infekzio-kontrakoak, hantura-kontrakoak barne hartuta) 79 mila milioi dolarretan baloratu zuten 2012an, eta 2019an 178 mila milioi dolarretako baliora iristea aurreikusten da; hortaz, % 12,3ko hazkundera aurreikusten da 2013-2019 bitartean.

Aurreikusitakoaren arabera, nanogarraiatazaileak, nanoteknologiari esker, farmakoen hornidura-merkatuaren % 40 izango dira 2021ean (136 mila milioi dolar gutxira). Europak farmakoen hornidura-merkatu osoaren % 27 inguruko (36 mila milioi dolar) ekarpena egin zuen 2010ean, eta merkatu hori 2016an 49 mila milioi dolarretara handitzea aurreikusten da. Uneotan fabrikazio-enpresa gutxi daude sektore horretan; hala bada, EBk aukera handia du garatzen ari den balio handiko merkatu honetan gaitasun gehigarria sortzeko. Liposomak eta urre-nanogarratzaileak merkatu osoaren % 45 dira, eta urre-nanogarratzaileekin hazkunde-tasa handiena lortzea aurreikusi da datorren hamarkadarako.

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

### ✓ **Aplikazio potentzialak**

#### 1. **Endokrinologia**

##### **Arazoa:**

Diabetesa bosgarren heriotza-kausa da garatutako herrialdeetan; munduan 380 milioi pertsonako prebalentzia dago, eta azkar handitzen ari da kopuru hori. Gaixotasun metaboliko hori konplikazio garrantzitsu batzuekin lotzen da (obesitatea, arteria-presio altua, kolesterol altua, itsutasuna, bihotzeko gaixotasunen ondoriozko heriotza goiztiarra eta anputazioak, besteak beste).

##### **Premia klinikoa:**

Diabetesen prebalentzia mundu osoan % 5 handitu da urtean, eta joera ez da eten. Gaur egun 387 milioi diabetiko daude munduan; horietatik % 90-95 2 motako diabetikoak dira. Merkatu globala (1 eta 2 mota) 2017an 47,2 mila milioiko dolarretakoa izango dela aurreikusten da.

Erref.: Diabetesaren Nazioarteko Federazioa

##### **Eragina:**

Aho bidezko intsulina emateko metodo baten fabrikazioa eskalatzea erraztuko du NANOFACTURING proiektuak. Intsulina hori disruptiboa izango da diabetesen gaur egungo merkatuarentzat. Injektagarria ez denez, intsulina emateko metodo egokiagoa izango da; izan ere, bezeroak hobeto onartu ahal izango du, eta onura kliniko

handiagoa ekarriko du.

## 2. Nerbio-sistema zentrala (NSZ)

### Arazoa:

Garunaren alde espezifikoetara eragile terapeutikoak ematearen zailtasuna gainditzea erronka handia da garuneko nahasmendu gehienek tratamendurako. Molekula txikiko farmako gehienek ezin dute barrera hematoentzefaliko (BBB) zeharkatu. Ez dago barrera zeharkatu dezakeen molekula handiko sendagairik, peptido natural batzuk eta proteina jakin batzuk (intsulina kasu) izan ezik. Nerbio sistema zentralako gaixotasunen azpimultzo txiki batek baino ez die erantzuten gaur egungo farmakoei; nerbio-sistema zentralako beste afekzio askok eta minbiziak, oro har, ez dute tratamendu-aukerarik, edo urriak dira horiek.

### Premia klinikoa:

Sendagai eraginkor gutxi daude nerbio-sistema zentralako nahasmendu gehientzat. Premia medikoa ez da estaltzen honako gaixotasun hauetan, besteak beste: Alzheimer-a, Parkinsona, Huntington-en gaixotasuna, alboko esklerosi amiotrofikoa, esklerosi anizkoitza, neuro-HIESa, garuneko minbizia, garuneko isuria, garuna edo ornomuineko traumatismoa, autismoa, lisosoma-metatzearen nahasmenduak, X hauskorraren sindromea, ataxiak, itsutasuna eta abarrak.

### Eragina:

Sendagaiak barrera hematoentzefalikoaren bitartez ematea nanoteknologiaren etorkizun handieneko aplikazioetako bat da neurozientzia klinikoan. Nanopartikulek hainbat zeregin egin litzakete aurretik zehaztutako sekuentziari jarraikiz; azken hori funtsezkoa da barreraren bitartez sendagaiak emateko.

## 3. Birusen kontrakoak

### Arazoa:

Birus-infekzio gehienek ez dute tratamendu ezagunik, eta batzuk (GIB/HIESa, C hepatitis, dengea eta ebola) hilgarriak izan daitezke. Adibidez, 500.000 pertsona, asko umeak, ospitaleratzen dituzte urtero denge sukar hemorragikoagatik, eta 20.000 inguru hiltzen dira. Dengea estali gabeko premia medikoa da. Gaur egungo tratamendua ahotik eta bena bernetik berriz hidratatzen dituzte gaixoak eritasun arina edo moderatua dutenean, eta likidoak bena bernetik zein odol-transfusioak eman dizkiete kasu larrietan.

### Premia klinikoa:

Organismo polimorfiko eta erresistenteenetako bat dira birusak, eta beren genoma aldatu ere egin dezakete, dela kanpoko aldea aldatuz (gizakiaren sistema immuneak ez ditu ezagutzen, beraz), dela entzimak aldatuz (erabilgarri dauden sendagai apur horiek berrituz eragin ez diezaieten). Horregatik dira hain arriskutsuak birusak. Birusen kontrako sendagai gutxi batzuk baino ez daude erabilgarri, eta askotan kontrako efektuen tasa handiak eta eraginkor-tasa txikiak dituzte. Birusen tratamendurako estali gabeko premia klinikoa agerikoa da.

### Eragina:

NANOFACTURING partzuergoa sendagai mota berri bat sortzen saiatzen ari da molekula txikiez estalitako NPak erabiliz; horiek birusen kontrako sendagaien antzera jokatzen dute. Proiektuaren partzuergoko kideek birusen kontrako urre-nanopartikulak eskala txikian frogatzean oinarrituko da hori.

## 4. Onkologia

### Arazoa:

*Journal of Cancer* aldizkarian argitaratutako azken datuen arabera bi pertsonatik

batek minbizia garatuko du bizitzan. Biztanleria gero eta handiagoa eta zaharragoa denez, minbiziaren estatistikek, ezinbestean, aurrerantzean ere gora egingo dute, eta horrek kostu oso-oso handia ekarriko die mundu osoko osasun-sistemei.

**Premia klinikoa:**

Tratamendu onkologikoetan aurrerapen handia egon den arren, gaixotasunaren andui askok oraindik ez dute tratamendurik gaur egun. Zehazki, farmazia-enpresek dituzten presio ekonomikoak direla eta, minbiziaren tratamendu umezurtzak ez daude garatu beharreko lehentasunetan. NANUFACTURING partzuergoko kideek arreta garatzeko area hauetan jarrita dute gehienbat: garuna, gibela, obulutegia eta pankreako minbizia; premia klinikoa estalita ez duten gaixotasunak dira horiek guztiak.

**Eragina:**

Partzuergoko kideak minbiziaren kontrako terapia gidatuak garatzen ari dira kimioterapiako sendagaiak tumorera zuzendutako molekulekin konbinatuz; molekula horiek urre-nanopartikulen konjugatuan daude oinarriturik. Sendagai oso toxikoak zehazki tumore-zeluletara zuzendu eta bideratu ahal izatea da helburua, ehun osasuntsuari eragin gabe, eta ondorioz, albo-ondorioak murriztuta eta eraginkortasuna handituta.

- Urre-nanopartikula eramaile ezin hobea da minbiziaren kontrako sendagaietan erabiltzeko, eta haren ezaugarri super-paramagnetikoen termoterapia aukera erreal bat bihurtzen dute, halaber.
- Nanopartikulak minbizi-zeluletara bideratuz gero, aldi bakoitzean erabili beharreko sendagai kopurua ere murriztu daiteke, baita, horrenbestez, albo-ondorioak ere.

Minbiziaren kontrako sendagaiak nanopartikulak eramaile gisa erabiliz bideratzeak tumore-zelula batzuen kimioerresistentzia gaindi dezakeela ere frogatu da, orobat.