



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Nano-amorf abirateron acetát gyógyszerforma fejlesztése, preklinikai
és Fázis I klinikai vizsgálata

Ph.D. téziszfüzet

Szerző: Solymosi Tamás
Témavezető: Dr Marosi György
Konzulensek: Dr Glavinas Hristos
Dr Molnár László

Gyógyszer-, Környezeti- és Biztonságtechnológiai Anyagok Kutatócsoport
Szerves Kémiai és Technológia Tanszék

Budapest

2019

1. Bevezetés

Az amerikai gyógyszerkönyvben listázott gyógyszerhatóanyagok harmada rossz vízoldhatóságú. Első közelítésben ez nem magas arány, de ha a fejlesztés alatt álló molekulákat, illetve az új kémiai entitásokat tekintjük, akkor ez a szám 75% illetve 90%.¹ A hagyományos gyógyszerkészítmények, melyek módosítatlan, kristályos formában tartalmazzák ezen hatóanyagokat rossz oldhatóságuk és lassú kioldódásuk miatt általában rossz biohasznosulást mutatnak.

Három módszert különíthetünk el a rossz vízoldhatóságú hatóanyagok kedvező gyógyszerformájának kifejlesztésére. Módosíthatjuk a vízmolekulák számára hozzáférhetetlen kristályszerkezetet. Ide tartoznak sóképzési és kokristály fejlesztési módszerek. Ugyancsak lehetséges magasabb energiájú polimorfokat vagy az amorf hatóanyagot használni. A második lehetőség a hatóanyag részecskeméretének csökkentése. Mikronizálással növelhető az oldódási sebesség, míg a nanotartományban a látszólagos oldhatóság is növekedhet. A harmadik kategóriába a hatóanyag szolubilizálása tartozik. Azon készítmények tartoznak ide, melyekben a hatóanyag polimer mátrixban, felületaktív anyagokban vagy lipidekben oldva van. Megjegyzendő, hogy néhány módszer nehezen különíthető el egymástól, a határvonalak és definíciók közöttük nem egzaktok és élesek és bizonyos esetekben a módszerek kombinációi használatosak.

A kontrollált kicsapás egy egyszerű módszer rossz vízoldhatóságú gyógyszerek nanorészecskéinek előállítására. A nano tartományban extrém módon növekedett felület mellett a keletkező részecskék általában amorf állapotúak, mely tovább növelheti a hatóanyag túltelítettségét és ezáltal a biohasznosulást.

Kontrollált kicsapás során a hatóanyagot és a segédanyag(ka)t (általában blokk kopolimerek) vízzel elegyedő szerves oldószerben oldjuk, majd a rendszerhez antiszolvent (leggyakrabban vizet) adunk. Az új közegben a hatóanyag egyensúlyi oldhatósága jelentősen leromlik, a rendszer túltelítetté válik. A túltelítésben lévő molekulák és a segédanyag(ok) diffúzió kontrolláltan aggregálnak.

Optimális esetben az alkalmazott segédanyag(ok) meggátolják a makroszkopikus méretű kristályok növekedését és kolloid szuszpenzió keletkezik. A kicsapódási folyamat nagyon gyors, a nanorészecskék a 10 milliszekundumos időintervallumban képződnek, így nagyon

¹ M. Rodriguez-Aller, D. Guilleme, J. L. Veuthey, and R. Gurny, "Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 30, pp. 342–351, 2015

gyors keveredés szükséges homogén nanoszuszpenziók előállításához. A nanokicsapásos folyamat általában 200 nm alatti részecskéket eredményez.²

A szuszpenziók az esetek döntő többségében termodinamikailag nem stabilak. A nanorészecskék Ostwald-éréssel növekednek, így a szuszpenziókat szükséges tovább alakítani szilárd gyógyszerformává. Hagyományos technológiák, mint például a liofilizálás vagy porlasztva szárítás alkalmasak szilárd forma kialakítására, mely után a stabilitás jelentősen megnövekszik és szilárd gyógyszerformák kifejleszthetők.³

A kicsapásos technológia előnyei közé tartozik, hogy nem igényel drága berendezést, könnyen méretnövelhető és szobahőmérsékleten, illetve atmoszferikus nyomáson használható. Ugyanakkor bizonyos hatóanyagok Ostwald-érése extrém gyorsaságú, melynek gátlásához nagy mennyiségű segédanyag lehet szükséges. Továbbá a liofilizálás vagy porlasztva szárítás a kolloidok szilárdanyag tartalmától függő mértékben hosszadalmas és energiaigényes lehet.

A folyamat egyszerűsége ellenére mindössze egyetlen kicsapással létrehozott gyógyszerkészítmény található a piacon: ezt a terméket a vemurafenib hatóanyag (Zelboraf[®]) és a HPMCAS polimer együttes kicsapásával állították elő. Ezzel az eljárással a kristályos anyaghoz képest ötszörösére sikerült növelni az expozíciót emberekben.⁴

1.1. Abirateron acetát a prosztaták kezelésében

A prosztaták a bőrrákok után a leggyakoribb ráktípus az EU-ban és az Egyesült Államokban. Átlagosan hétből egy férfit diagnosztizálnak a betegséggel. A lokalizált prosztaták prognózisa nagyon jó, az 5 éves túlélés 99% fölötti a tumor sebészeti eltávolítása majd sugárterápia után. Ugyanakkor a páciensek kb. 3-5%-a már a diagnóziskor is áttétes betegséggel néz szembe. Az áttétes prosztaták kezelési lehetőségei a mai napig erősen limitáltak, a betegek kevesebb, mint 30%-a él öt évnél hosszabb ideig.

Az abirateron egy androgén szintézis gátló, melyet áttétes, kasztráció rezisztens prosztatákban használnak. A Zytiga[®] gyógyszerkészítményt 2011-ben dobták piacra, mely a hatóanyag acetát észterét tartalmazza. Az abirateron kezelés (prednizolon szteroiddal

² R. F. Pagels, J. Edelstein, C. Tang, and R. K. Prud'homme, "Controlling and Predicting Nanoparticle Formation by Block Copolymer Directed Rapid Precipitations," *Nano Lett.*, vol. 18, no. 2, pp. 1139–1144, 2018.

³ Y. Zhang, J. Feng, S. A. McManus, H. D. Lu, K. D. Ristroph, E. J. Cho, E. L. Dobrijevic, H. K. Chan, and R. K. Prud'Homme, "Design and Solidification of Fast-Releasing Clofazimine Nanoparticles for Treatment of Cryptosporidiosis," *Mol. Pharm.*, vol. 14, no. 10, pp. 3480–3488, 2017.

⁴ N. Shah *et al.*, "Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process," *J. Pharm. Sci.*, vol. 102, no. 3, pp. 967–981, Mar. 2013.

kombinálva) jelentősen megnövelte ezen nehezen kezelhető betegcsoport teljes és progressziómentes túlélését, valamint javította az életminőségét.⁵

Az abirateron stabil kristályos formája az alacsony oldhatósága miatt nem alkalmas gyógyszerkészítmények fejlesztésére. Az abirateron acetát egy észter prodrug, mely a gasztrointesztinális lumenben, a bélhámsejtekben és a májban nagyon gyorsan abirateronná hidrolizál. Az átalakulás olyan gyors, hogy a vérben kvázi kimutathatatlan az észter. Stappaerts és társai megmutatták, hogy a gyors észter hidrolízis után az abirateron koncentrációja egy nagyságrenddel magasabb volt, mint a bélnedvben mért egyensúlyi oldhatóság. A hipotézisük szerint ez a növekedett látszólagos oldhatóság a felszívódás elsődleges hajtóereje.⁶

Az abirateron acetátot rossz oldhatóságú és rossz permeabilitású vegyületnek tartják. A Zytiga[®] a hatóanyagot az oldódási sebesség növelése érdekében mikronizált formában tartalmazza. A gyógyszerkészítmény javasolt dózisa 1000 mg, melyet négy 250 mg-os tableta formájában vesznek be. Előírás szerint a tablettákat éhgyomorra szükséges bevenni a felszívódás variabilitásának csökkentése érdekében. Ugyanakkor a Zytiga[®] tízszer magasabb biohasznosulást és 17-szeres maximális vérszintet mutat egészséges önkéntesekben magas zsírtartalmú étel után alkalmazva. Ez a jóváhagyott gyógyszerek között a legnagyobb ételkölcsonhatású.

Nyilvánvaló, hogy ezen ételkölcsonhatás eliminálása vagy csökkentése jelentősen javítaná a betegek életminőségét. Továbbá a biohasznosulás növelése a pirulaszám csökkenését vonhatja magával. Ennek eredményeként a terápia könnyebben betarthatóvá válna, mely végeredményben a hatékonyság javulását okozhatná. Összefoglalva gazdasági és terápiás előnyöket lehetne felmutatni egy magasabb biohasznosulású és csökkentett ételkölcsonhatású abirateron acetát formulával.

1.2. Kitűzött célok

A hatóanyag közismert fizikai-kémiai és farmakokinetikai hátrányai ellenére alig található az irodalomban akár abirateron akár abirateron acetát formulációval foglalkozó cikk. A fejlesztés során elsődleges célnak egy magasabb biohasznosulású és eliminált ételkölcsonhatású abirateron acetát készítmény nanokicsapással történő előállítását tűztük ki.

⁵ C. J. Logothetis, E. Efstathiou, F. Manuguid, and P. Kirkpatrick, "Abiraterone acetate," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 10, no. 8, pp. 573–574, 2011.

⁶ J. Stappaerts, S. Geboers, J. Snoeys, J. Brouwers, J. Tack, P. Annaert, and P. Augustijns, "Rapid conversion of the ester prodrug abiraterone acetate results in intestinal supersaturation and enhanced absorption of abiraterone: In vitro, rat in situ and human in vivo studies," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 90, pp. 1–7, 2015

Az alábbi feladatokat határoztuk meg:

- kicsapáson alapuló nagy áteresztőképességű szűrő platform fejlesztése, mely általánosan alkalmazható bármely rossz vízoldhatóságú vegyület stabil nanoformáinak keresésére,
- az abirateron acetát előnytelen tulajdonságainak azonosítása *in vitro*: oldhatóság tesztek, passzív permeabilitás vizsgálat és termoanalitikai karakterizálás,
- a nagy áteresztőképességű szűrő platform alkalmazása abirateron acetátra. A talált készítményforma optimalizálása és méretnövelése,
- a nanoformaként kifejlesztett abirateron acetát *in vitro* karakterizálása, majd összehasonlítása a mikronizált hatóanyagot tartalmazó Zytigával[®], illetve a nanoőrölt változattal,
- a nanokicsapással előállított készítmény és a Zytiga[®] összevetése *in vivo* (beagle kutya) kísérletekben,
- embereken végzett első Fázis I humán klinikai vizsgálat az új gyógyszerformával.

2. Anyagok és módszerek

2.1. Anyagok és előállítási módszerek

A kezeletlen és a mikronizált abirateron acetátot a LeapChemtől illetve az Olon S.p.A.-tól szereztük be. A Zytiga[®] tablettákat egy budapesti gyógyszertárban vettük.

2.1.1. A nano-amorf abirateron acetát előállítása

A nano-amorf formát kontrollált kicsapásos módszerrel állítottuk elő folyamatos áramlásos berendezéssel. A hatóanyagot és Soluplus polimert tetrahidrofuránban oldottuk. Az antiszolvens nátrium dezoxikolat vizes oldata volt. A kapott kolloidot liofilizálással szilárd formába hoztuk.

2.1.2. Nanoőrölt abirateron acetát forma előállítása

A nanokicsapással előállított formával összevetendő nanoőrölt abirateron acetátot nedves őrléssel állítottuk elő. Az őrlött minta összetétele megegyezett a kicsapással gyártott nano-amorf készítménnyel.

2.2. Analitikai módszerek

2.2.1. HPLC analízis

A gyógyszerformák hatóanyagtartalmát, illetve az abirateron acetát kémiai stabilitását HPLC módszerrel ellenőriztük.

2.2.2. Látszólagos oldhatóság mérés

A rediszpergált gyógyszerforma látszólagos oldhatóságát 450 nm-es szűrőn történő szűréssel, majd a szűrlet aktív tartalmának meghatározásával követtük nyomon.

2.2.3. Részecskeméret analízis

A rediszpergált gyógyszerforma részecskeméretét dinamikus fényszóródással illetve pásztázó elektronmikroszkóppal határoztuk meg.

2.2.4. A szilárd formula karakterizálása

A hatóanyag esetleges kristályosságát porröntgen diffrakcióval vizsgáltuk. Továbbá hőmérséklet-modulált DSC méréseket is végeztünk, hogy meghatározzuk az üvegesedési hőmérsékletet, illetve a hatóanyag esetlegesen megjelenő olvadását.

2.2.5. Maradék oldószer és víztartalom meghatározás

A maradék THF tartalmat automatizált gőztér mintaadagoló gázkromatográfiás módszerrel, míg a víztartalmat Karl-Fischer titrálással határoztuk meg.

2.2.6. Passzív permeabilitás mérés

A hatóanyagrendszerek passzív permeabilitását PAMPA módszerrel vizsgáltuk. A donor oldalon bioreleváns közegben diszpergáltuk a mintákat. A membrán 20% lecitint tartalmazó dodekán volt. A fogadó oldalon 1% nátrium dodecil szulfátot tartalmazó puffer oldatot használtunk.

2.2.7. Kioldódás teszt

A készítmények kioldódását éhgyomri és etetett állapotot szimuláló bélnedvben mértük.

2.3. Felszívódás modellezés

Az *in vitro* (kioldódás és permeabilitás) adatok alapján matematikai modellt állítottunk fel a felszívódás modellezésére. A dózis felszívott hányadát számítottuk ki éhgyomri és etetett körülmények között a nem formulázott hatóanyagra, a mikronizált gyógyszerre, a hatóanyag és segédanyagok egyszerű fizikai keverékére, a nanoőrölt, illetve a kicsapással előállított nano-amorf rendszerekre.

2.4. Kutya kísérlet

A nano-amorf készítmény és a Zytiga[®] farmakokinetikai paramétereit beagle kutya kísérletekben határoztuk meg éhgyomri és etetett körülmények között. Mindkét anyagot egységesen 50 mg dózisban orálisan adtuk be.

2.5. Klinikai vizsgálat

Fázis I klinikai vizsgálatot 11 emberen - egészséges önkéntes férfiakon - végeztünk. A nano-amorf készítményt orális szuszpenzióként alkalmaztuk 100 mg és 200 mg dózisban éhgyomri állapotban, illetve 200 mg dózisban standard magas zsírtartalmú reggeli után.

3. Eredmények és értékelésük

3.1. A nano-amorf gyógyszerforma fejlesztése és karakterizálása

Kifejlesztettünk egy kicsapáson alapuló nagy áteresztőképességű szűrő platformot a rossz vízoldhatóságú hatóanyagok kedvező gyógyszerformáinak keresésére. A rendszer olyan szilárd hatóanyag-segédanyag összetételeket azonosított, melyek vizes közegben stabil nanorészecskékké diszpergálódnak. Ezen kompozíciók a nagyon magas látszólagos oldhatóság és oldódási sebesség miatt – méretnövelés és optimalizálás után - kvázi-jó oldhatóságú gyógyszermolekulákként működhetnek. Mindössze 100 mg hatóanyag felhasználásával 3000 fölötti szilárd formula kombinációt tudtunk letesztelni két nap alatt.

A módosítatlan abirateron acetátot *in vitro* körülmények között karakterizáltuk. Megmutattuk, hogy a hatóanyag felszívódását a nagyon alacsony oldhatóság okozza az éheztetett állapotot szimuláló bélnedvben. Az oldhatóság és permeabilitás eredmények összhangban voltak a klinikai vizsgálatokon mért extrém magas ételkölsönhatással.

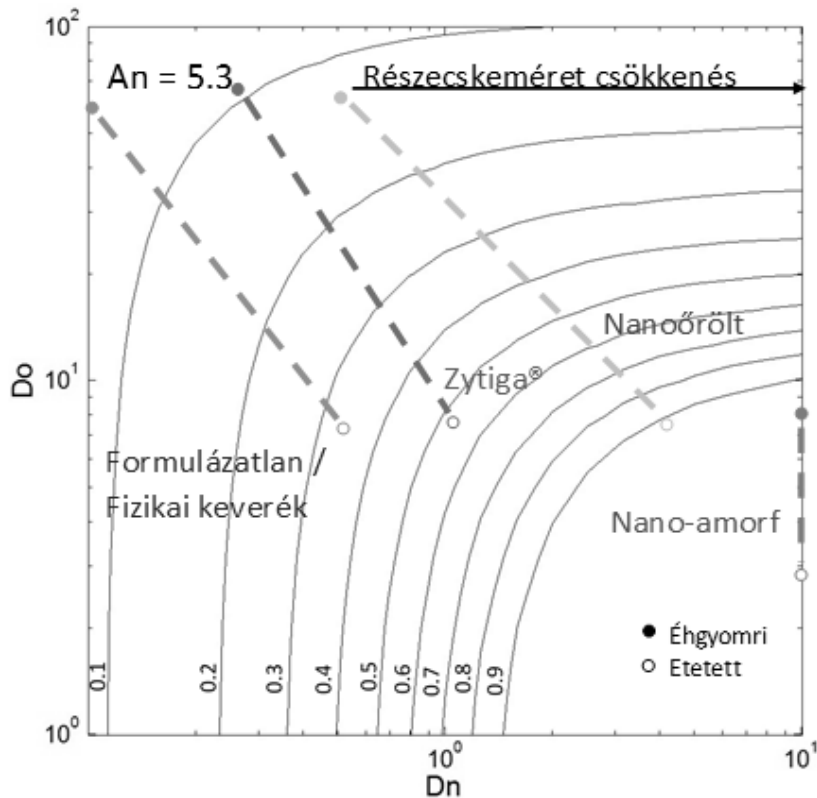
A nagy áteresztőképességű szűrő platformot alkalmazva azonosítottunk egy kedvező kombinációt, mely a hatóanyag mellett Soluplus polimert és nátrium dezoxikolát segédanyagot tartalmazott és a látszólagos oldhatósága, valamint permeabilitása egy nagyságrenddel meghaladta a referens hatóanyagét. Az összetétel gyártását méretnöveltük, transzferáltuk folyamatos áramlásos berendezésre és végül liofilizált por-az-üvegben gyógyszerformát fejlesztettünk. A hármas összetétel gyorsan diszpergálódott vízben és a keletkező szuszpenzió alkalmas volt orális alkalmazásra.

A gyógyszerformát *in vitro* vizsgálatoknak vetettük alá. Vízben diszpergálva az átlagos részecskeméret 140-180 nm-nek adódott dinamikus fényszóródás módszerrel mérve. A hatóanyag – a porröntgen diffrakciós mérés és DSC tanúsága szerint - amorf állapotban volt jelen a készítményben. A látszólagos oldhatóság és permeabilitás egy nagyságrenddel növekedett a mikronizált anyaghoz viszonyítva. HPLC alapján a készítményfejlesztés során nem keletkezett bomlástermék. A szilárd termék maradék THF tartalma 5 ppm alatt volt.

A stabilitás tesztek alapján a készítmény 4°C-on és szobahőmérsékleten legalább 1 hónapig stabil maradt, a gyártás utánival egyező analitikai eredményeket adott. Ugyanakkor 2 hét után 40°C-on a hatóanyag a nano-amorf állapotból kikristályosodott, mely együtt járt a látszólagos oldhatóság és permeabilitás jelentős csökkenésével. A 40°C-on tapasztalt elégtelen stabilitást az összetétel relatíve alacsony üvegesedési hőmérsékletével ($T_{\text{üv}} \cong 50^\circ\text{C}$) előre lehetett jelezni.

3.2. A felszívódás modellezése

A módosíthatlan abirateron acetátot, a mikronizált gyógyszerkészítményt, a fizikai keveréket (abirateron acetát, Soluplus és nátrium dezoxikolát), a nanoőrölt formát, illetve a nano-amorf mintát összehasonlító *in vitro* vizsgálatoknak vetettük alá. A nano-amorf anyag kivételével az összes többi minta kristályosnak bizonyult. Továbbá a nano-amorf anyag minden másiknál egy nagyságrenddel magasabb látszólagos oldhatóságot és sokkal gyorsabb kioldódást mutatott. Az *in vitro* paraméterek alapján kiszámoltuk adott dózissal a hatóanyag felszívódott hányadát. A minták éhgyomri és etetett állapotú felszívódott hányadát a 1. ábrán látható kontúrtérkép mutatja. A modell alapján alacsony mértékű felszívódást és nagyon magas ételkölcsonhatást becsültünk a nano-amorf minta kivételével az anyagokra. A többivel ellentétben a nano-amorf termék nagyon magas mértékű felszívódását és eliminált ételkölcsonhatását jeleztük előre.



1. ábra: A dózis felszívódott hányadának kontúrtérképe. Az egymáshoz tartozó éhgyomri és etetett pontok szaggatott vonallal vannak összekötve.

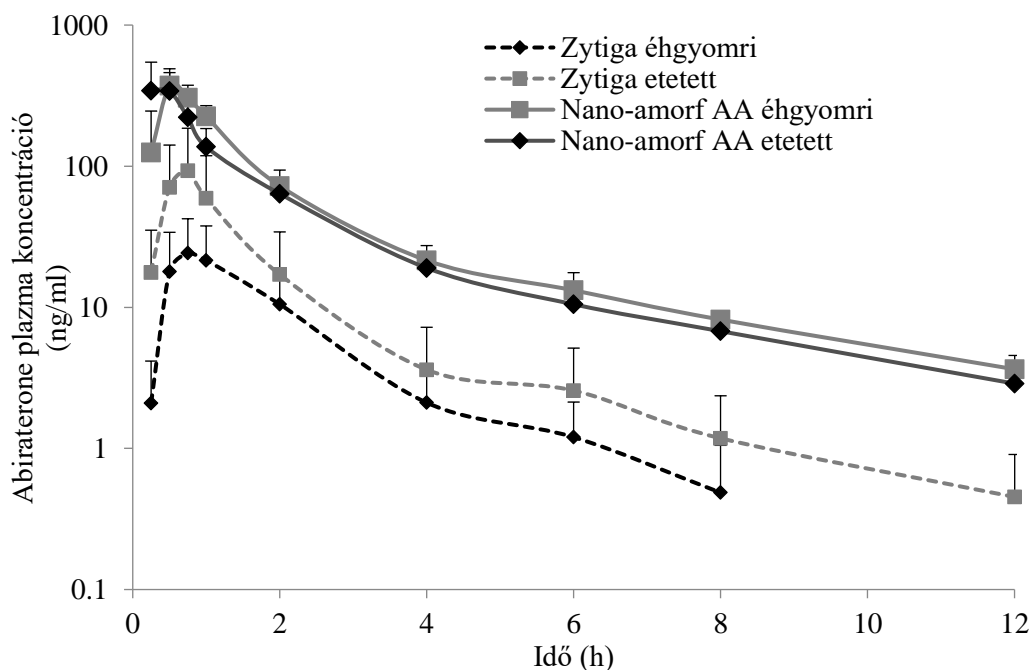
3.3. A kutya kísérlet eredménye

A Zytiga[®] és a nano-amorf készítmény egy éjszakán át tartó koplalás, illetve standard magas zsírtartalmú étel után lett beagle kutyáknak beadva. A farmakokinetikai paramétereket az 1. táblázatban gyűjtöttük össze, míg a vérszint görbéket a 2. ábra mutatja. A Zytiga[®] több, mint ötszörös biohasznosulást mutatott etetett állapotban az éhgyomrihoz képest. A mért ételkölsönhatás összemérhető a klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal. A nano-amorf készítmény éhgyomri állapotban 11-szeres, míg etetett állapotban kb kétszeres biohasznosulást eredményezett a Zytigához[®] képest.

1. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek 50 mg Zytiga[®] vagy nano-amorf abirateron acetát orális beadása után (beagle kutya, N=4)

Minta	Állapot	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{last} (h·ng/ml)*
Zytiga [®]	Éhgyomri	1,06 ± 0.63	27 ± 13	48 ± 26
	Etetett	0,81 ± 0.13	154 ± 75	270 ± 104
Nano-amorf abirateron acetát	Éhgyomri	0,50 ± 0	371 ± 76	551 ± 119
	Etetett	0,38 ± 0.13	379 ± 151	470 ± 152

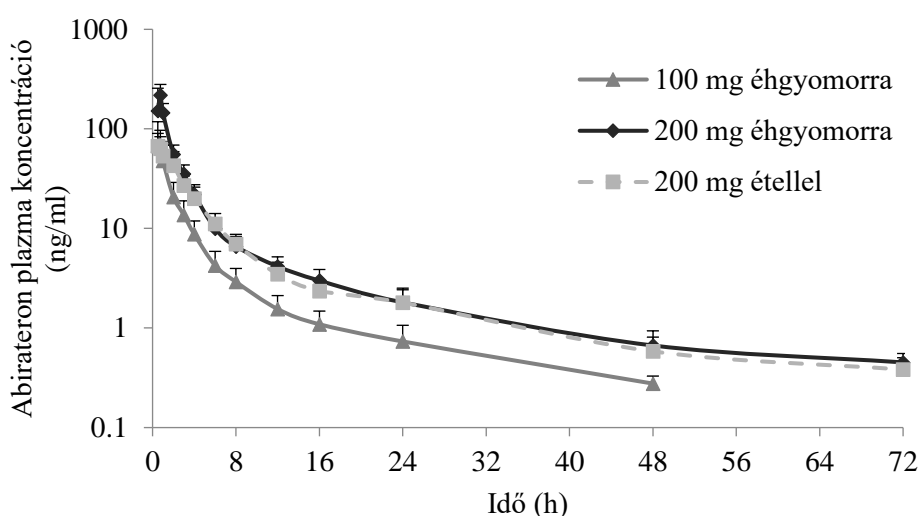
*statisztikai analízis: Zytiga[®] ételkölsönhatás: $p < 0,005$, nano-amorf formula ételkölsönhatás: $p > 0,5$; a Zytiga[®] és a nano-amorf abirateron acetát relatív biohasznosulása: $p < 0,01$ éhgyomri állapotban, $p < 0,1$ etetett állapotban



2. ábra: Átlagos abirateron plazma koncentráció 50 mg Zytiga[®] illetve nano-amorf abirateron acetát készítmény beagle kutyáknak történő beadása után (N=4)

3.4. A klinikai vizsgálat eredménye

A Fázis I klinikai vizsgálatot 9 alany fejezte be. Nem tapasztaltunk súlyos mellékhatásokat és halálesetet a vizsgálat során. Az összes mellékhatás enyhe illetve a vizsgált gyógyszerkészítménytől független volt. A nano-amorf készítmény beadását követően az abirateron vérszint gyorsan növekedett a maximumig, majd kétfázisú csökkenést mutatott (3. ábra). Az átlagos t_{max} dózistól és étkezéstől függetlenül 1 óránál kevesebb volt. 200 mg dózis után 72 óráig, míg 100 mg után 48 óráig volt detektálható abirateron a vérben. A számolt farmakokinetikai paraméterek az irodalmi Zytiga[®] adatokkal összevetve 2. táblázatban láthatók.⁷



3. ábra: Átlagos abirateron plazma koncentráció egészséges önkéntesekben

2. táblázat: A nano-amorf abirateron acetát farmakokinetikai paramétereinek összehasonlítása historikus Zytiga[®] adatokkal

Paraméter	100 mg dózis éhgyomorra (N=10)	200 mg dózis éhgyomorra (N=9)	200 mg dose étellel (N=9)	1000 mg Zytiga [®] éhgyomorra (N=433)
C_{max} (ng/ml), átlagos (CV%)	82,1 (48)	206 (41)	84,2 (39)	93,5 (63)
t_{max} (h)	≤1*	≤1*	≤2*	2 (1 - 8)
AUC_{last} (ng·h/ml), átlagos (CV%)	158 (39)	397 (28)	292 (23)	N.A.
AUC_{inf} (ng·h/ml), átlagos (CV%)	164 (38)	408 (29)	301 (23)	503 (59)
$t_{1/2}$ (h), átlagos (CV%)	13,6 (31)	14,4 (21)	15,5 (21)	15,2 (26)

* pontos számolása nem lehetséges (N.A.: nem elérhető)

⁷ FDA, "Abiraterone acetate - Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (NDA 202-379 Review)," 2010.

A nano-amorf készítmény 100 mg dózisa az 1000 mg Zytiga[®] maximális plazmakoncentrációjának 88%-át, míg expozíciójának 33%-át adta. 200 mg dózis esetén, a maximális plazmakoncentráció meghaladta az 1000 mg Zytiga[®] értékét, míg az expozíciója 81% volt. A dózis kétszeresre növelésével 2.5-szeres (tehát a dózisok arányainál magasabb és statisztikailag szignifikáns) expozíció-növekedést mértünk. A páciensek közötti variabilitás jelentős mértékben lecsökkent a Zytigához[®] viszonyítva. Az étel enyhén késleltette a felszívódást. Az maximális vérszint illetve az expozíció statisztikailag szignifikánsan, 59%-kal illetve 26%-kal volt alacsonyabb etetett állapotban.

Ez a klinikai vizsgálat nem hasonlította közvetlenül össze a nano-amorf és a piaci gyógyszerkészítményt, az eredményei alapján mégis meg tudtuk becsülni, hogy milyen mértékű javulás érhető el az új formulációval. Végeredményben a becslések szerint a nano-amorf készítmény 250 mg dózisa 1000 mg Zytigával[®] azonos mértékű gyógyszer expozíciót eredményezne jóval alacsonyabb variabilitással és csökkentené vagy eliminálná az ételkölcsonhatást.

4. Tézisek

1. Új, kontrollált kicsapáson alapuló platformot fejlesztettünk ki rossz vízoldhatóságú hatóanyagok nanoformulálására. A folyamatot a nagy áteresztőképességű szűréstől félüzemi méretig sikerült méretnövelni. E technológiát használva számos hatóanyag formulálását lehetett sikeresen megvalósítani.

Kapcsolódó cikkek: I, V

Kapcsolódó szabadalmak: VIII, X, XI

2. Azonosítottuk az abirateron acetát hatóanyag rossz biohasznosulását és magas ételkölcsonhatását okozó fizikai és kémiai paramétereket. Kontrollált kicsapással nanogyógyszerformát fejlesztettünk a hatóanyagból, mely a kristályos anyagnál, illetve a piaci gyógyszerkészítménynél (Zytiga[®]) is jelentős mértékben jobb látszólagos oldhatóságot, látszólagos permeabilitást és bioreleváns közegben mért kioldódás profilt mutatott.

Kapcsolódó cikkek: II, IV

Kapcsolódó szabadalom: IX

3. A felszívódás matematikai szimulációjával megmutattuk, hogy nem elégséges csupán az abirateron acetát oldódási sebességét megnövelni, hanem a látszólagos oldhatóság növelése is szükséges ahhoz, hogy a gyógyszerforma biohasznosulása növekedjen.

Kapcsolódó cikk: IV

4. *In vivo* (beagle kutya) kísérletek validálták az abirateron acetát hatóanyaggal elért *in vitro* eredményeket. Az új gyógyszerforma egy nagyságrenddel jobb biohasznosulást mutatott éhgyomri állapotban a kereskedelmi forgalomban kapható Zytiga[®] termékhez viszonyítva.

Kapcsolódó cikk: IV

Kapcsolódó szabadalom: IX

5. Bebizonyítottuk, hogy a gyógyszerforma nem csak *in vitro* és preklinikai *in vivo* teszteken, hanem Fázis I humán klinikai vizsgálaton is előnyösebb a kereskedelmi forgalomban kapható Zytiga[®] termékénél. Azt találtuk, hogy az új gyógyszerformát használva a dózis negyedelhető és a pozitív ételhatás eliminálható. Érdekes módon kis mértékű, de statisztikailag szignifikáns negatív ételkölcsonhatást figyeltünk meg.

Kapcsolódó cikk: III

5. Az eredmények alkalmazása

Egy univerzális nagy áteresztőképességű szűrő platformot fejlesztettük rosszul oldódó vegyületek nanoformájának kialakítására. Megmutattuk, hogy a technológia méretnövelhető és a kifejlesztett gyógyszerkészítmények előnyös tulajdonságokat mutathatnak a piaci gyógyszerformával szemben.

Kifejlesztettünk egy új abirateron acetát gyógyszerformát, melyet *in vitro* és *in vivo* jellemeztünk. A Fázis I vizsgálat alapján az új készítmény 250 mg dózisa 1000 mg Zytigával[®] egyező expozíciót ad jelentős ételkölcsonhatás nélkül. Ezek alapján a dózis negyedelhető és az előírás, mely szerint szigorúan éhgyomorral kell szedni a gyógyszert elhagyható. Az új gyógyszerforma jelentősen alacsonyabb variabilitással bír a Zytigához[®] képest. Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az abirateron-vérszint és a progressziómentes túlélés összefügg áttétes prosztatárakos betegek esetén, magasabb vérszinteknél hatékonyabb a terápia. A Zytiga[®] tablettákkal nem lehet konzisztensen magas vérszinteket elérni, mert 750 mg és 2000 mg között kvázi állandó mértékű az expozíció. A nano-amorf készítményt használva elérhető lehet a vérszint precízebb beállítása és a magasabb expozíció.

Végeredményben az új terméket használva a jelenleg rendelkezésre álló terápiáknál hatékonyabban kezelhetnénk az áttétes prosztatárakos betegeket.

6. Publikációk

6.1. Tudományos közlemények:

- I. T. Solymosi, R. Angi, O. Basa-Dénes, S. Ránky, Z. Ötvös, H. Glavinas, G. Filipcsei, and G. Heltovics, “Sirolimus formulation with improved pharmacokinetic properties produced by a continuous flow method,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 94, pp. 135–140, 2015., IF = 4,51
- II. T. Solymosi, O. Basa-Dénes, R. Angi, F. Tóth, J. Orosz, T. Jordán, Z. Ötvös, and H. Glavinas, “Solubility measurement, thermoanalytical and crystallographic characterization of abiraterone and abiraterone acetate,” *J. Chem. Eng. Data*, vol. 63, no. 12, 2018., IF = 2,32
- III. T. Solymosi, Z. Ötvös, R. Angi, B. Ordasi, T. Jordán, L. Molnár, J. McDermott, V. Zann, A. Church, S. Mair, G. Filipcsei, G. Heltovics, and H. Glavinas, “Novel formulation of abiraterone acetate might allow significant dose reduction and eliminates substantial positive food effect,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 80, no. 4, pp. 1–6, Aug. 2017., IF = 2,81
- IV. T. Solymosi, Z. Ötvös, R. Angi, B. Ordasi, T. Jordán, S. Semsey, L. Molnár, S. Ránky, G. Filipcsei, G. Heltovics, H. Glavinas, L. Molnár, G. Filipcsei, G. Heltovics, and H. Glavinas, “Development of an abiraterone acetate formulation with improved oral bioavailability guided by absorption modeling based on in vitro dissolution and permeability measurements,” *Int. J. Pharm.*, vol. 532, no. 1, pp. 427–434, Sep. 2017., IF = 4,22
- V. R. Angi, T. Solymosi, Z. Ötvös, B. Ordasi, H. Glavinas, G. Filipcsei, G. Heltovics, and F. Darvas, “Novel continuous flow technology for the development of a nanostructured Aprepitant formulation with improved pharmacokinetic properties,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 86, no. 3, pp. 361–368, 2014., IF = 4,51
- VI. R. Angi, T. Solymosi, N. Erdősi, T. Jordán, B. R. Kárpáti, O. Basa-Dénes, A. Ujhelyi, J. McDermott, C. Roe, S. Mair, Z. Ötvös, L. Molnár, and H. Glavinas, “Characterization, pre-clinical and clinical evaluation of a novel rapidly absorbed celecoxib formulation,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 20, no. 2, pp. 90, 2019., IF = 2,67
- VII. O. Basa-Dénes, T. Solymosi, Z. Ötvös, R. Angi, A. Ujhelyi, T. Jordán, G. Heltovics, and H. Glavinas, “Rapid dissolution and absorption of a nano-amorphous abiraterone acetate formulation is driven by elevated intestinal conversion to abiraterone,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 129, pp. 79-86., 2019., IF = 3,47

6.2. Megadott szabadalmak:

- VIII. R. Angi, T. Solymosi, R. B. Kárpáti, Z. Fenyvesi, Z. Ötvös, L. Molnár, H. Glavinas, G. Filipcsei, K. Ferenczi, G. Heltovics: Complexes of Fulvestrant and its derivatives, process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them; Priority date: 12 November 2013; WO2015/071836A1; Granted in the EU
- IX. R. Angi, T. Jordán, O. Basa-Dénes, T. Solymosi, Z. Ötvös, H. Glavinas, G. Filipcsei: Complexes of Abiraterone acetate, process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them; Priority date: 9 February 2015; WO2016/128891; Granted in the US, EU and Singapore

- X. R. Angi, T. Solymosi, R. B. Kárpáti, Z. Fenyvesi, Z. Ötvös, L. Molnár, H. Glavinas, G. Filipcsei, K. Ferenczi, G. Heltovics: Complexes of Sirolimus and its derivatives, process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them; Priority date: 14 February 2014; WO2015/121836; Granted in Australia
- XI. R. B. Kárpáti, G. Patyi, O. Basa-Dénes, R. Angi, T. Jordán, T. Solymosi, H. Glavinas, G. Filipcsei: Complexes of ivacaftor and its salts and derivatives, process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them; Priority date: 25 April 2016, WO2017/187336; Granted in the US

6.3. Előadások:

- XII. T. Solymosi, L. Molnár: *Nanoformulációk nagy átteresztőképességű (HT) szűrése*, MTA Kolloidkémiai Munkabizottság Ülés, Velence, Hungary, 4-5 June 2015
- XIII. T. Solymosi, O. Basa-Dénes, R. Angi, T. Jordán, Zs. Ötvös, H. Glavinas: *Nano-amorf abirateron acetát formula növekedett biohasznosulással és eliminált ételhatással*, MKE Kristályosítási Kerekasztal, Balatonszemes, Hungary, 4-5 May 2018
- XIV. T. Solymosi, Zs. Ötvös, R. Angi, O. Basa-Dénes, T. Jordán, H. Glavinas: *Nano-amorphous abiraterone acetate formulation with improved bioavailability and eliminated food effect*, 12th Nano Drug Delivery 2018, Dublin, Ireland, 16-18 August 2018

6.4. Poszter prezentációk:

- XV. R. Angi, T. Solymosi, Zs. Ötvös, B. Ordasi, H. Glavinas, G. Filipcsei, G. Heltovics and F. Darvas, *Physicochemical and in vitro pharmacokinetic comparison of traditional nanomilled and novel NanoActive drug formulations*, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 19-22 March 2012, Istanbul, Turkey
- XVI. R. Angi, T. Solymosi, Zs. Ötvös, B. Ordasi, H. Glavinas, G. Filipcsei, G. Heltovics and F. Darvas, *Pharmacokinetic evaluation of novel formulations of poorly soluble drugs prepared by controlled continuous flow precipitation*, 3rd International Congress BioNanoMed, 2 March 2012, Krems, Austria
- XVII. T. Solymosi, R. Angi, T. Jordán, B. Szabóné, B. Kárpáti, Zs. Ötvös, L. Molnár, H. Glavinas, G. Filipcsei, *Scalable continuous flow technology for the development of pharmaceutical nanoformulations*, 5th Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology, Budapest, Hungary, 21 - 23 October 2015
- XVIII. H. Glavinas, T. Solymosi, R. Angi, O. Basa-Dénes, T. Jordán, Zs. Ötvös, G. Heltovics: *Rapid absorption of nano-amorphous abiraterone acetate is driven by improved dissolution and accelerated conversion of the drug to abiraterone in the intestine*, 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada, Spain, 19 - 22 March 2018