

ΕΝΙΑΙΑ ΔΡΑΣΗ ΚΡΑΤΙΚΩΝ ΕΝΙΣΧΥΣΕΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ & ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

«ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ»

Α΄ Κύκλος, Παρέμβαση Ι

**ΕΡΕΥΝΑ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΠΟ ΜΙΚΡΟΜΕΣΑΙΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ
ΘΕΜΑΤΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟ**

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

NanoS4Asthma

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΡΓΟΥ : Τ1ΕΔΚ-04322



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Ταμείο
Περιφερειακής Ανάπτυξης

ΕΠΑνεΚ 2014-2020
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Αντικείμενο του Ερευνητικού Έργου **NanoS4Asthma** στα πλαίσια του προγράμματος "ΕΡΕΥΝΩ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ-ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ" Κωδικός Έργου Τ1ΕΔΚ-04322 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.



MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES A.E

Η εταιρεία MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES A.E. ιδρύθηκε το 2012 με στόχο να προ-σφέρει στο χώρο της υγείας αξιόπιστες προτάσεις σύγχρονων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων. Αντι-προσωπεύει μια σύγχρονη αντίληψη στο χώρο της Υγείας, ανταποκρινόμενη στις σύγχρονες απαιτήσεις. Η Medicaïr είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη εταιρεία που παράγει και διανέμει γενόσημα φάρμακα, συ-μπληρώματα διατροφής και καλλυντικά, καθώς και ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Τα επώνυμα γενόσημα που περιλαμβάνονται στη λίστα των προϊόντων της εταιρείας καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα κατηγοριών και κυκλοφορούν σε στερεά, ημιστερεά, υγρή και σπρέι φαρμακευτική μορφή για χρήση ρινική, ει-σπνεόμενη και δερματική. Η εταιρεία εξειδικεύεται στην παραγωγή εισπνευστήρων MDI και ρινικών ψεκασμών και είναι υπερήφανη για τις σύγχρονες εγκαταστάσεις , την εμπειρία και την τεχνογνωσία της.

Το όραμά της εταιρείας είναι να αποκτήσει διεθνή καταξίωση στην παραγωγή και διανομή καινοτόμων και υψηλής ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, με ακεραιότητα, με συνέπεια και με πάθος να φέρνει νέες ιδέες και τεχνολογίες στην αγορά. Ξεκινώντας τις εμπορικές δραστηριότητές της το 1998, η Medi-caïr παρουσίασε με μεγάλη επιτυχία 2 επώνυμα προϊόντα γενικής χρήσης στην Ελληνική αγορά και δη-μιούργησε ένα πλούσιο και ποικίλο χαρτοφυλάκιο με πάνω από 80 άδειες προϊόντων.

Το 2012 η εταιρεία απέκτησε τις δικές της εγκαταστάσεις παραγωγής, οι οποίες επέτρεψαν στο να ε-πικεντρωθεί στη διανομή των προϊόντων της στην παγκόσμια αγορά. Η Medicaïr διανέμει σήμερα τα προϊόντα της σε περισσότερες από 20 χώρες σε όλον τον κόσμο. Αρκετά προϊόντα της είναι στη διαδι-κασία εγγραφής σε περισσότερες από 10 χώρες.Για την διασφάλιση της ποιότητας, οι εγκαταστάσεις παραγωγής της Medicaïr λειτουργούν με τα υψηλότερα πρότυπα παραγωγικής διαδικασίας “Good Manufacturing Practices” (“GMP”), όπως ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

QualiMetrix

Η εταιρεία **QualiMetrix** ιδρύθηκε τον Δεκέμβριο του 2013, με σκοπό την έρευνα για την ανάπτυξη φαρμακευτικών και συναφών προϊόντων με υψηλή προστιθέμενη αξία. Η δραστηριότητα της εταιρείας έδωσε τη δυνατότητα της εμπορικής αξιοποίησης ερευνητικών αποτελεσμάτων των Πανεπιστημιακών εργαστηρίων και εργαστηρίων Έρευνας και Ανάπτυξης Φαρμακευτικών εταιρειών, καθώς και τη δυνατότητα επαγγελματικής διασύνδεσης νέων πτυχιούχων με την εφαρμοσμένη φαρμακευτική έρευνα.



Η εταιρεία δραστηριοποιείται στον τομέα παροχής υπηρεσιών και επιστημονικών μελετών με κύριο αντικείμενο **χημικές αναλυτικές και βιοαναλυτικές τεχνικές.**

Το έργο NanoS4Asthma

“ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΩΝ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ ΥΠΟ ΜΟΡΦΗ ΝΑΝΟΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΕΙΣΠΝΟΗ ΜΕ ΕΚΚΕΦΩΤΗ”

είναι δομημένο στα πρότυπα ΒΕ σε 7 ενότητες εργασίας:

- ΕΕ-01: Ανασκόπηση Δεδομένων & Σύνταξη Πρωτοκόλλων
- ΕΕ-02: Μελέτες προμορφοποίησης της βουδεσονίδης σε πολυμερικούς φορείς και παραγωγή νανοσωματιδίων
- ΕΕ-03: Μελέτες Μορφοποίησης του προϊόντος
- ΕΕ-04: Ανάπτυξη & Επικύρωση Αναλυτικών Μεθόδων
- ΕΕ-05: Βιομηχανοποίηση–Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων & επικύρωση της παραγωγικής διαδικασίας
- ΕΕ-06: Μελέτες σταθερότητας του προϊόντος
- ΕΕ-07: In vitro χαρακτηρισμός του προϊόντος

EE-01: Ανασκόπηση Δεδομένων & Σύνταξη Πρωτοκόλλων.

Τα αποτελέσματα της EE-01 για την εταιρεία **Medicair** ήταν:

- ανασκόπηση δεδομένων, βιβλιογραφίας, αναλυτικών μεθόδων και αναφορών για τις δραστικές
- έρευνα στις βάσεις δεδομένων για τον χρόνο λήξης προστασίας των πρωτοτύπων σκευασμάτων και των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας
- ανασκόπηση των κυκλοφορούντων φαρμάκων
- ανασκόπηση των σύγχρονων μεθόδων ανάλυσης, καθώς και δεδομένων μορφοποίησης
- σύνταξη πρωτοκόλλων για τις αναλυτικές μελέτες
- σύνταξη πρωτοκόλλων αρχικού σχεδιασμού μορφοποίησης
- εύρεση και προμήθεια κατάλληλων υλικών

ενώ για την εταιρεία QUALIMETRIX

- η σύνταξη πρωτοκόλλων για τις αναλυτικές μελέτες και
- η σύνταξη πρωτοκόλλων αρχικού σχεδιασμού μορφοποίησης

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

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης Ενότητας Εργασίας (EE02) μελετήθηκαν η πολυ(βινυλική αλκοόλη), η β-κυκλοδεξτρίνη και η χιτοζάνη ως φορείς ενθυλάκωσης της δραστικής ουσίας βουδεσονίδης με σκοπό τον σχηματισμό νανοσωματιδίων μεγέθους 300-600 nm. Για την ενθυλάκωση της δραστικής χρησιμοποιήθηκαν τρεις τεχνικές και πιο συγκεκριμένα η τεχνική ψεκασμού κατά παλμούς, η τεχνική συμπλοκοποίησης διαλύματος και η τεχνική της ιοντικής πηκτωματοποίησης.

Με την βοήθεια του FTIR επιβεβαιώθηκαν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του πολυμερικού φορέα και της βουδεσονίδης ενώ με την βοήθεια του DSC και του XRD μελετήθηκε η κρυσταλλική κατάσταση των σκευασμάτων. Το μέγεθος των νανοσωματιδίων μελετήθηκε με την βοήθεια του DLS ενώ με τις φωτογραφίες SEM απεικονίσθηκαν τα νανοσωματίδια. Τα σωματίδια που παρασκευάσθηκαν με την τεχνική ψεκασμού κατά παλμούς ήταν σφαιρικά με λεία επιφάνεια, ωστόσο το μέγεθός τους, 2-3 μm, τα καθιστά ανεπιθύμητα στην παρασκευή εισπνεόμενων σκευασμάτων χορήγησης φαρμάκων. Σε ότι αφορά τα νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης που προέκυψαν με την τεχνική της εξάτμισης διαλύτη αυτά εμφάνισαν ικανοποιητικό μέγεθος και χαρακτηρίστηκαν πλήρως τόσο ως προς τις ιδιότητες τους όσο και ως προς τον ρυθμό αποδέσμευσης τους. Τέλος, τα νανοσωματίδια χιτοζάνης με βουδεσονίδη με τη τεχνική ιοντικής πηκτωματοποίησης έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα όχι μόνο ως προς το μέγεθος αλλά και ως προς τις ιδιότητές τους (π.χ. ζ-δυναμικό), χαρακτηρίστηκαν πλήρως και πραγματοποιήθηκε μελέτη αποδέσμευσης της βουδεσονίδης από αυτά.

Με βάση και το τελικό κόστος του σκευάσματος κρίθηκε σκόπιμο το έργο να συνεχιστεί με τα νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης που προέκυψαν με την τεχνική της εξάτμισης διαλύτη.

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



Διαυγές διάλυμα β-κυκλοδεξτρίνης,
βουδεσονίδης



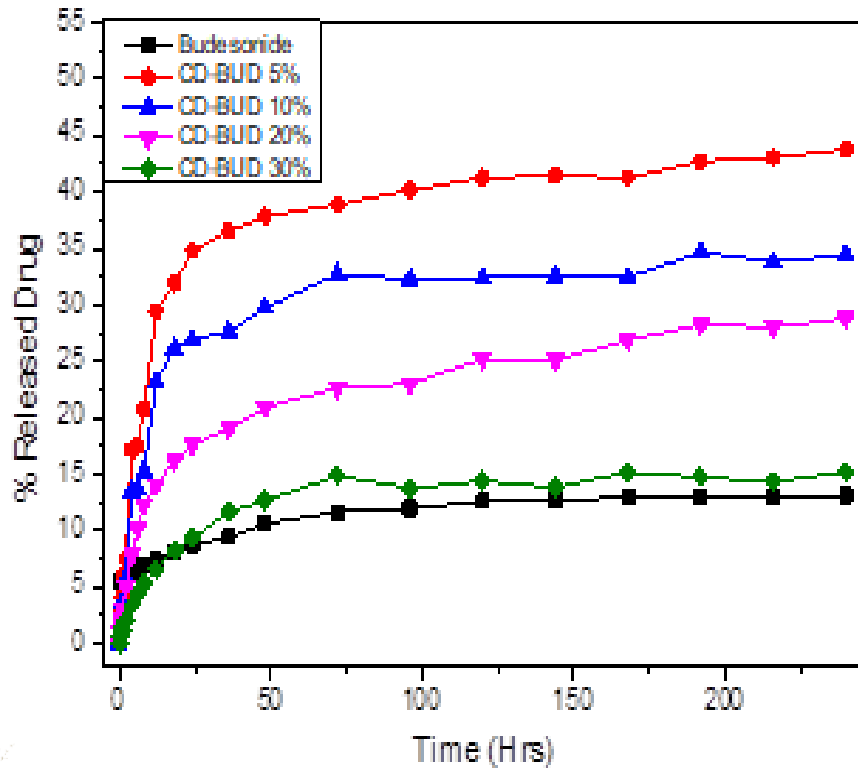
Στερεό δείγμα βCD-BUD-10_H₂O/EtOH-80/20
μετά την πλήρη εξάτμιση του διαλύτη

Sample	DrugLoading (%)
CD-BUD 5%	2,1
CD-BUD 10%	8,8
CD-BUD 20%	13,7
CD-BUD 30%	19,5

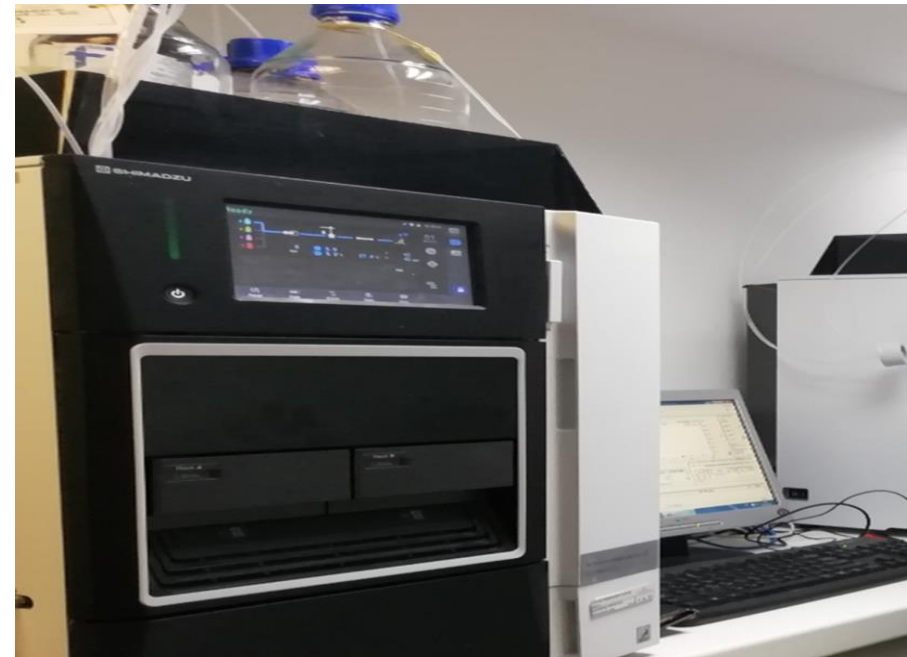
Ποσοστό (%) ενθυλάκωσης Βουδεσονίδης στην κυκλοδεξτρίνη

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

Ρυθμός απελευθέρωσης της βουδεσονίδης από τα νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης CD-BUD 5, 10, 20, 30% w/w

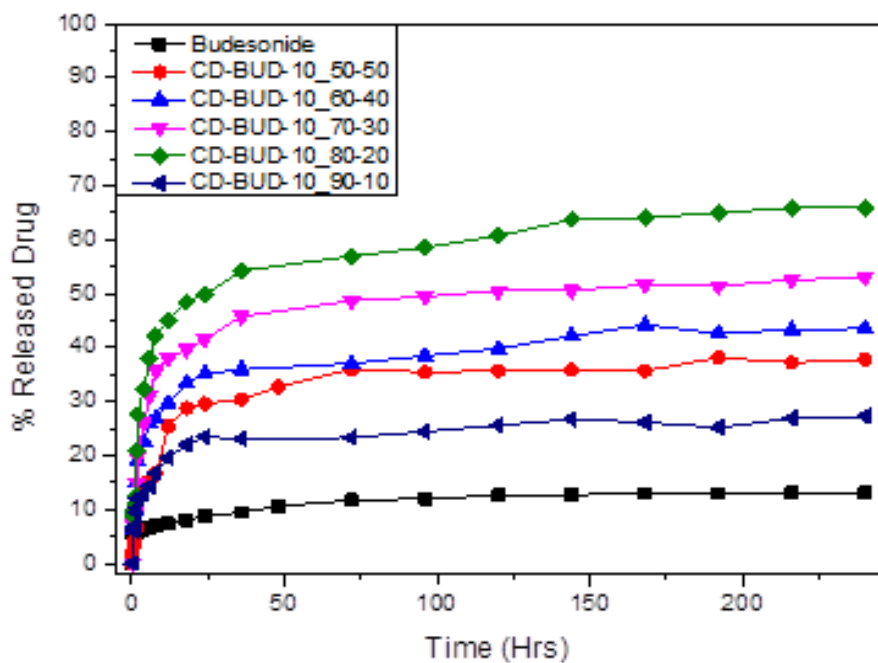


Σχηματικό Διάγραμμα Συσκευής HPLC Medicair



EE-03: Μελέτες Μορφοποίησης του προϊόντος

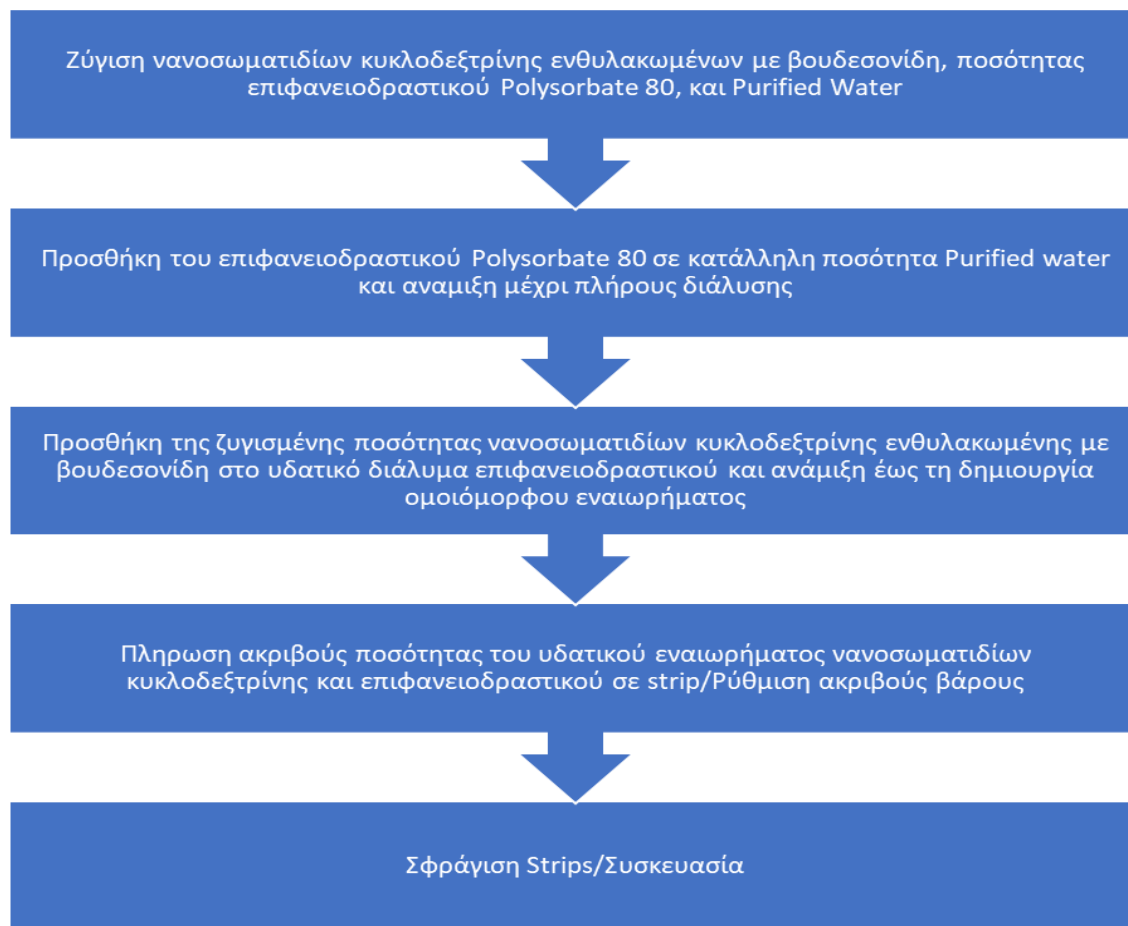
Διάγραμμα απελευθέρωσης βουδεσονίδης από τα σύμπλοκα εγκλεισμού CD-BUD 10% για τις διαφορετικές αναλογίες διαλύτη Η₂Ο/ΕtOH



Σχηματικό Διάγραμμα Συσκευής HPLC Medicair



EE-03: Μελέτες Μορφοποίησης του προϊόντος



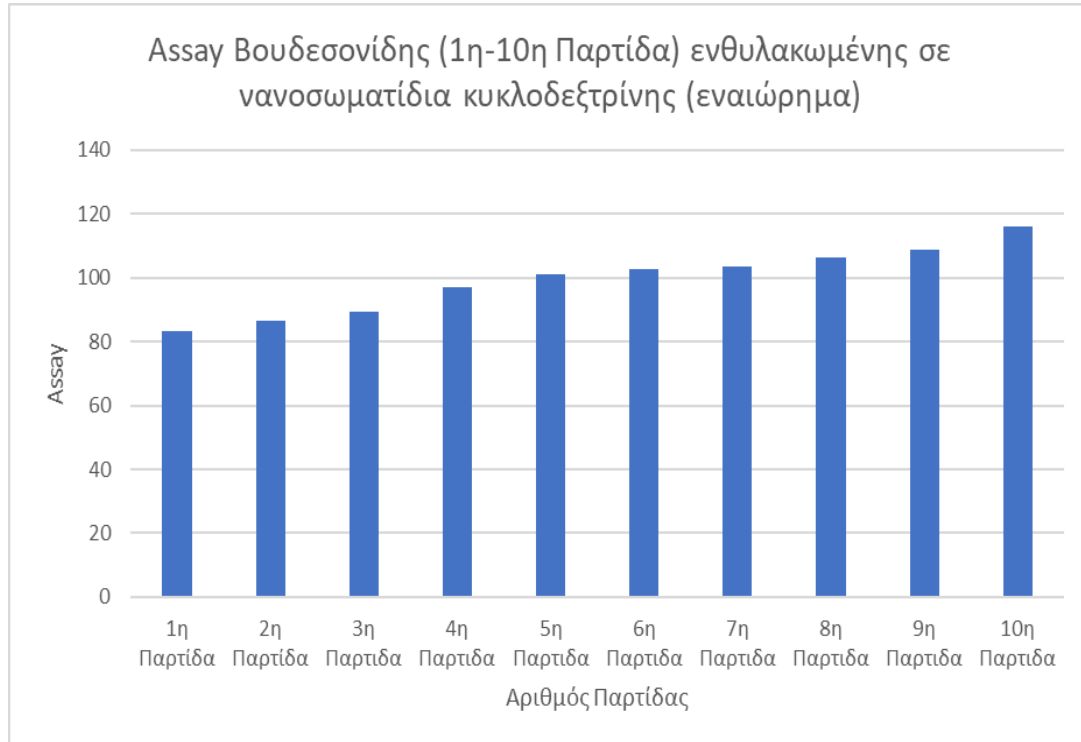
Διάγραμμα Ροής Παραγωγής Εισπνεομένου εναιωρήματος Βουδεσονίδης ενθυλακωμένης σε νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης.

	Δραστικό / Εκδοχο	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ (mg) /Περιέκτη (Strip)	ΠΟΣΟΤΗΤΑ (g) / ΠΑΡΤΙΔΑ (1000 Περιέκτες-Strips)
Δραστική Ουσία/Μέσο Ενθυλάκωσης				
1.	Νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης με ενθυλακωμένη βουδεσονίδη	Δραστικές/Μέσο Ενθυλάκωσης	5.00	5.00
Ποιοτική Σύσταση Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης/Κυκλοδεξτρίνης				
1a.	Βουδεσονίδη	Δραστική ουσία	0.50	0.50
1b.	Νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης στα οποία ενθυλακώνεται βουδεσονίδη	Μέσο Ενθυλάκωσης	4.50	4.50
Εκδοχα				
2.	Polysorbate 80	Επιφανειοδραστικό	1,00-12,00	2.00
3.	Απιονισμένο Νερό (Purified water)	Διαλύτης	1.00	1000

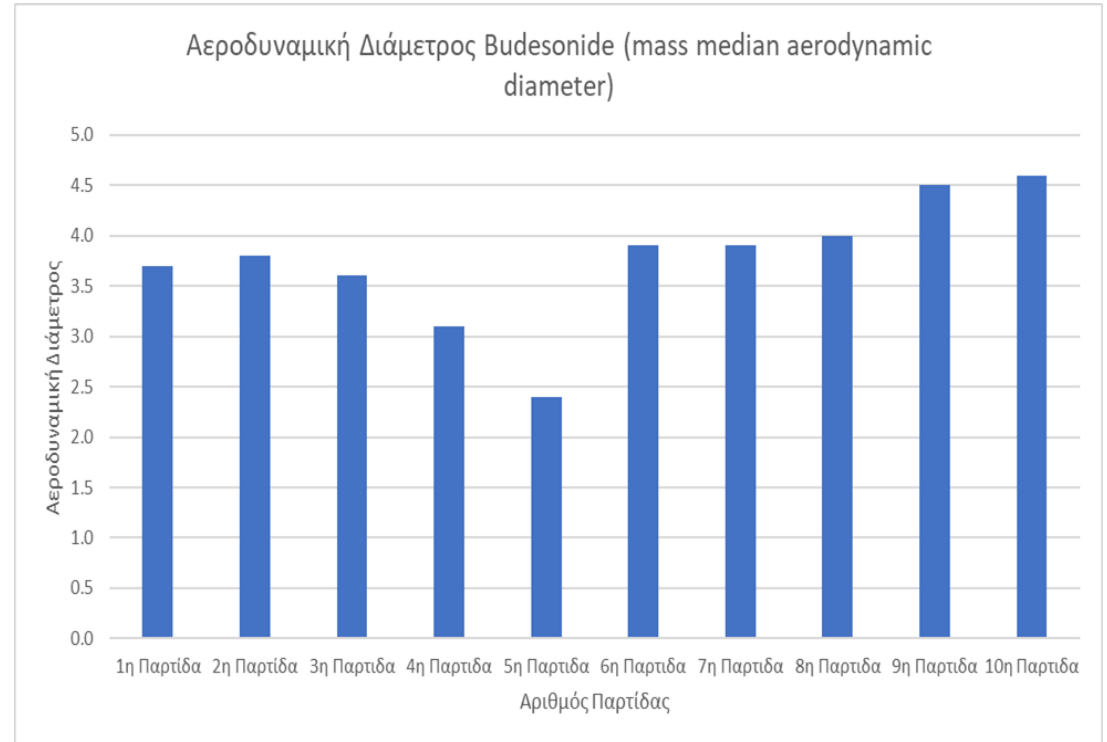
Ποιοτική/Ποσοτική Σύθεση Παρτίδων Εισπνεομένου εναιωρήματος Βουδεσονίδης ενθυλακωμένης σε νανοσωματίδια κυκλοδεξτρίνης.

ΕΕ-03: Μελέτες Μορφοποίησης του προϊόντος

Assay-Measurements Ανα Παραγόμενη Παρτίδα εναιωρήματος νανοσωματιδίων κυκλοδεξτρίνης με ενσωματωμένη τη Βουδεσονίδα.



Αεροδυναμική διάμετρος ανά Παραγόμενη Παρτίδα κατά το ψεκάσμο εναιωρήματος νανοσωματιδίων κυκλοδεξτρίνης με ενθυλακωμένη τη Βουδεσονίδα.

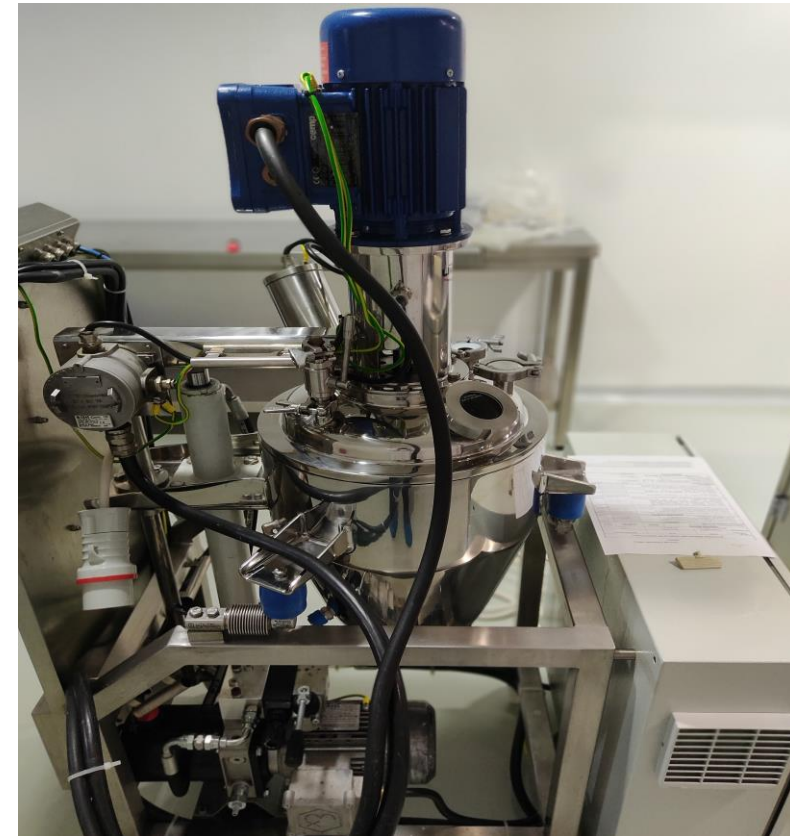


ΕΕ-03: Μελέτες Μορφοποίησης του προϊόντος

Ανοξείδωτο Δοχείο Ανάμιξης Lleal 15L



Ανοξείδωτο Δοχείο Ανάμιξης Lleal 15L



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

Μηχανή Πλήρωσης Plastic Strips_Capsulit



Μηχανή Πλήρωσης Plastic Strips_Capsulit



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

Μηχανή Σφράγισης Plastic Strips (Cotuplas)

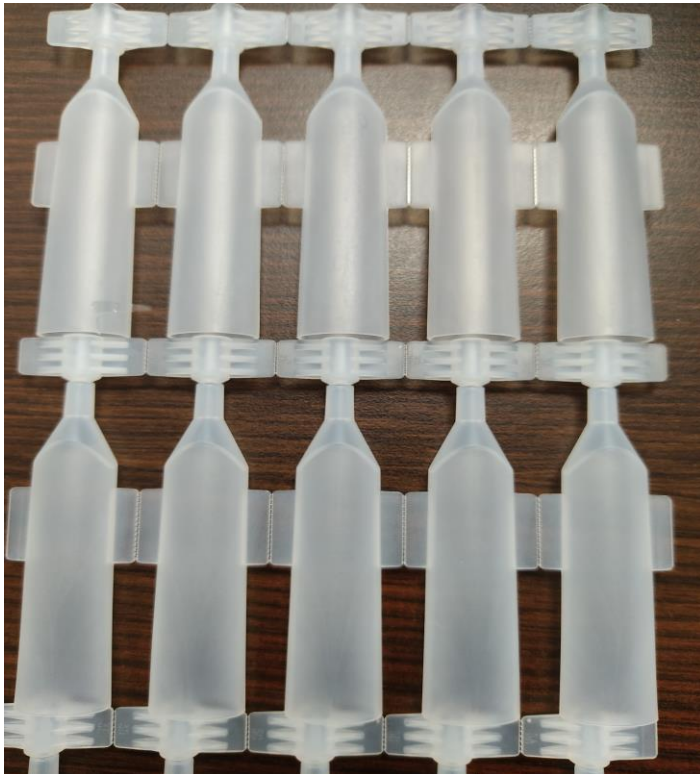


Μηχανή Σφράγισης Plastic Strips (Cotuplas)

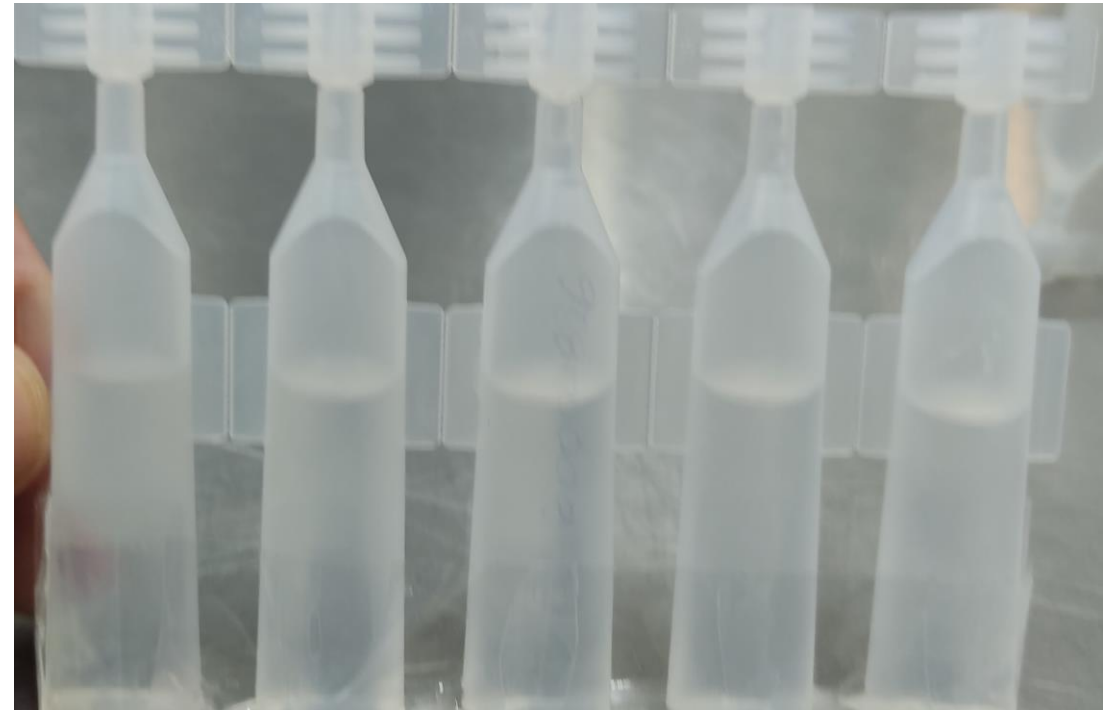


EE-05: Βιομηχανοποίηση–Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων & επικύρωση της παραγωγικής διαδικασίας

**Budesonide Cyclodextrine Nanoparticles Suspension
0.25mg/ml packaged in Plastic Strips 2ml.**



**Budesonide Cyclodextrine Nanoparticles Suspension
0.25mg/ml packaged in Plastic Strips 2ml.**



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

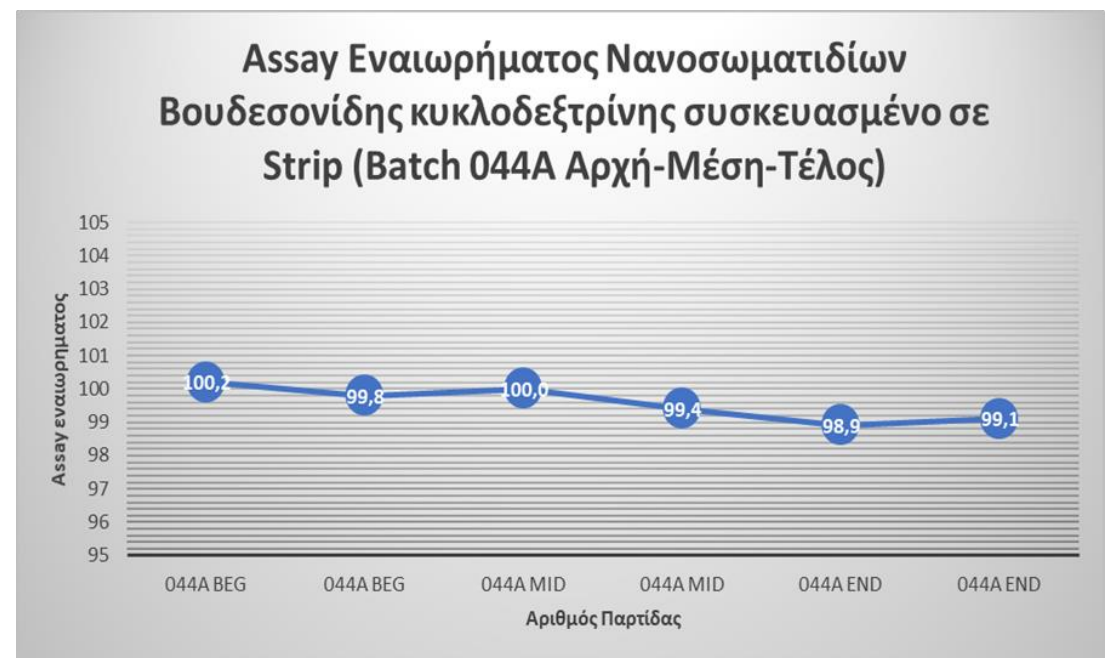
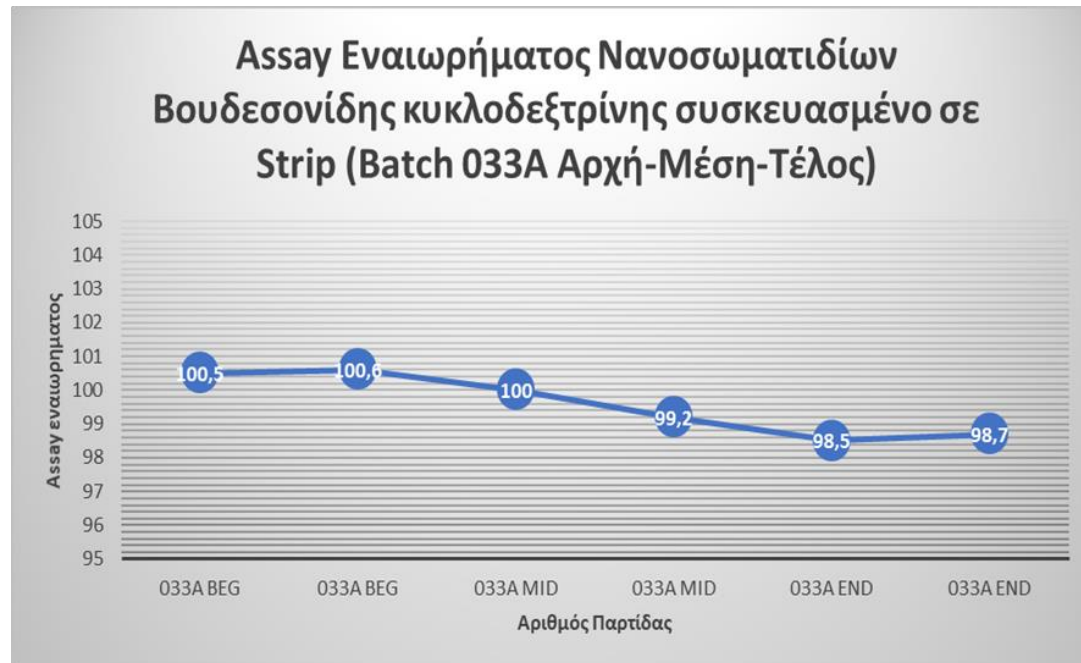
Budesonide Nanoparticles Neb Susp 0.25mg/ml (Batches 033A-044A-045A)



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

Assay εναιωρήματος Νανოსωματιδίων Βουδεσονίδης-Κυκλοδεξτρίνης ανά strip κατά την αρχή-μέση-τέλος της διαδικασίας γέμισης (Batch 033A)

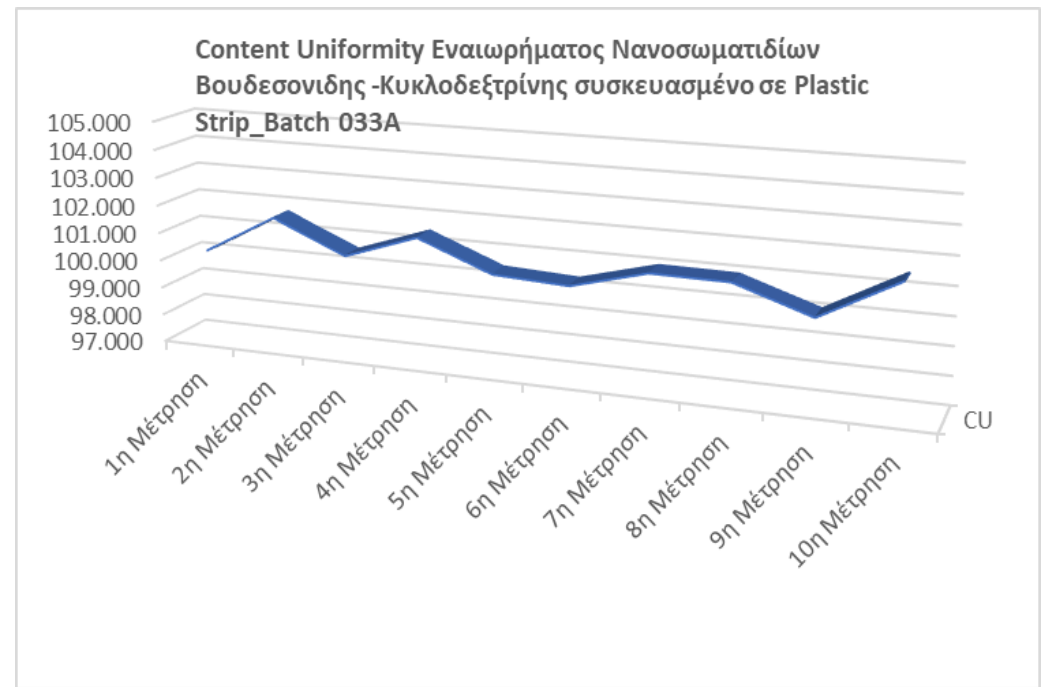
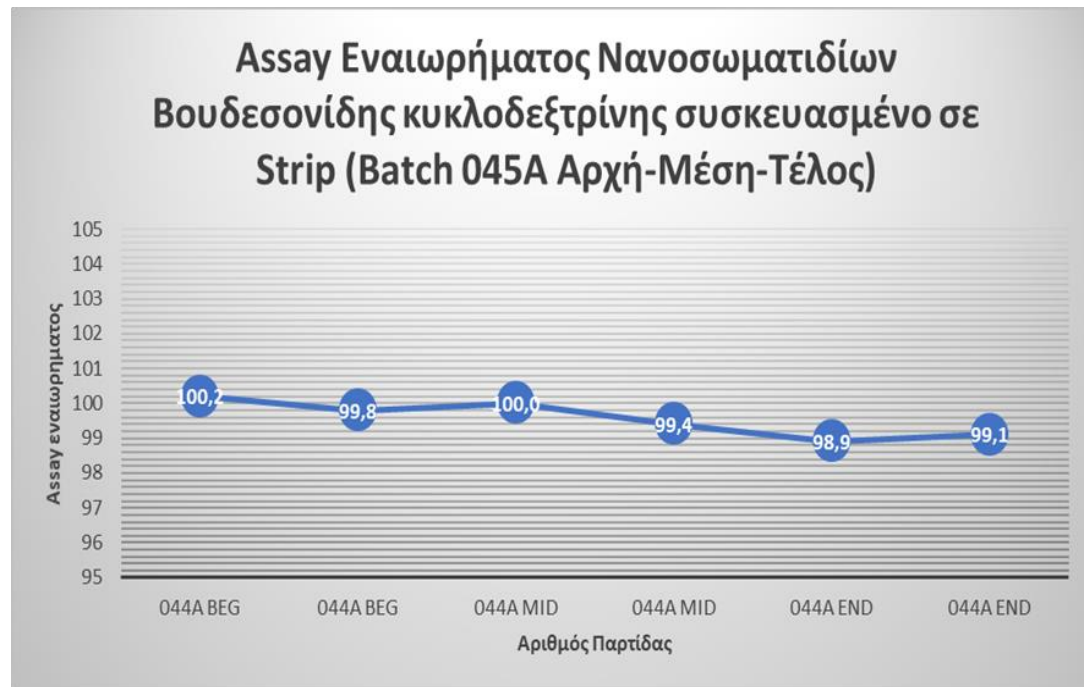
Assay εναιωρήματος Νανοςωματιδίων Βουδεσονίδης-Κυκλοδεξτρίνης ανά strip κατά την αρχή-μέση-τέλος της διαδικασίας γέμισης (Batch 044A).



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

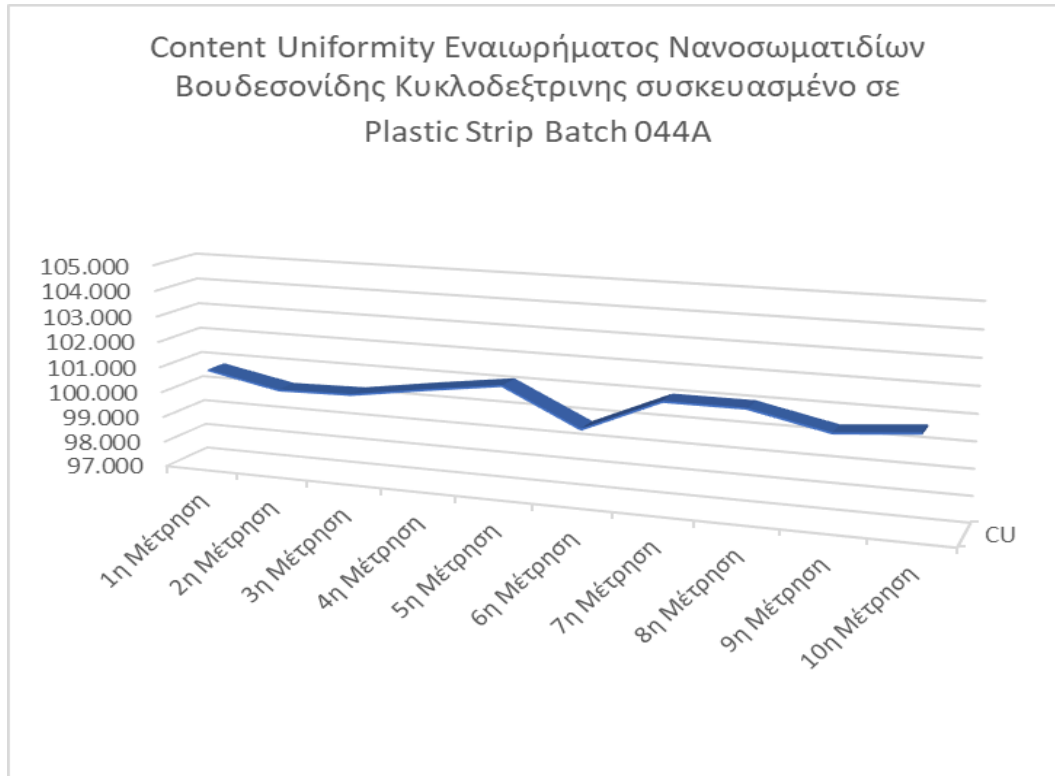
Assay εναιωρήματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης-Κυκλοδεξτρίνης ανά strip κατα την αρχή-μέση-τέλος της διαδικασίας γέμισης (Batch 045A)

Ομοιομορφία δόσης Εναιώρηματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης (Batch 033A Αρχή-Μέση-Τέλος).

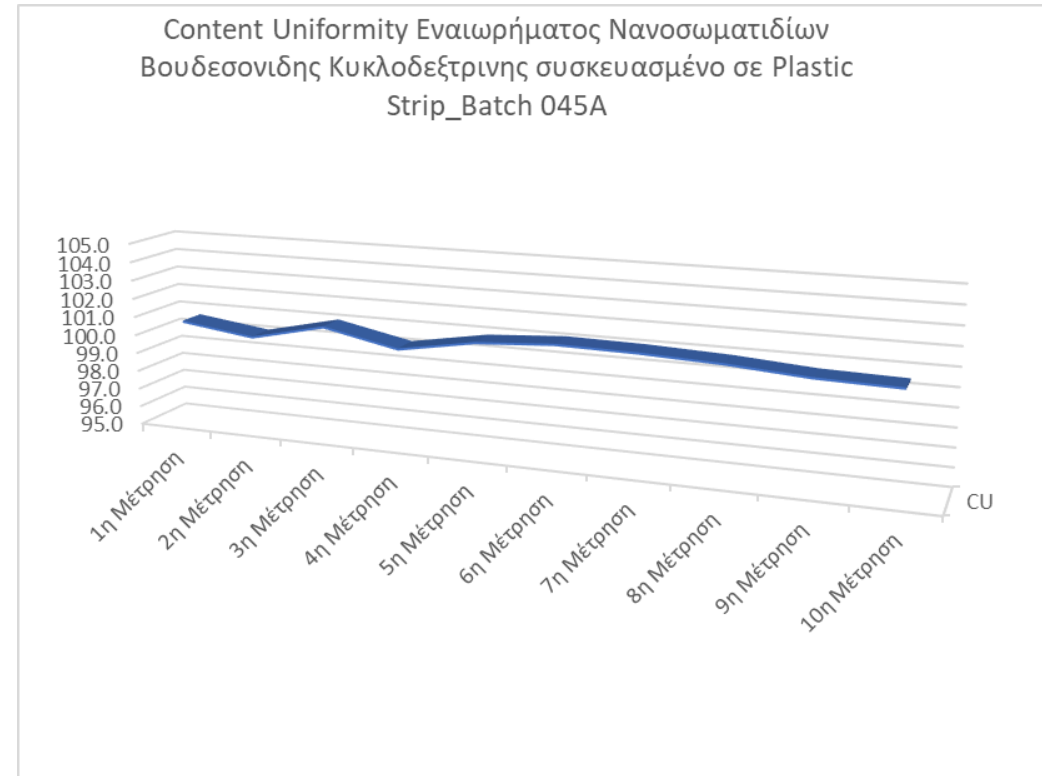


EE-05: Βιομηχανοποίηση–Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων & επικύρωση της παραγωγικής διαδικασίας

Ομοιομορφία δόσης Εναιώρηματος Νανοςωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης Batch 044A (Αρχή-Μέση-Τέλος).

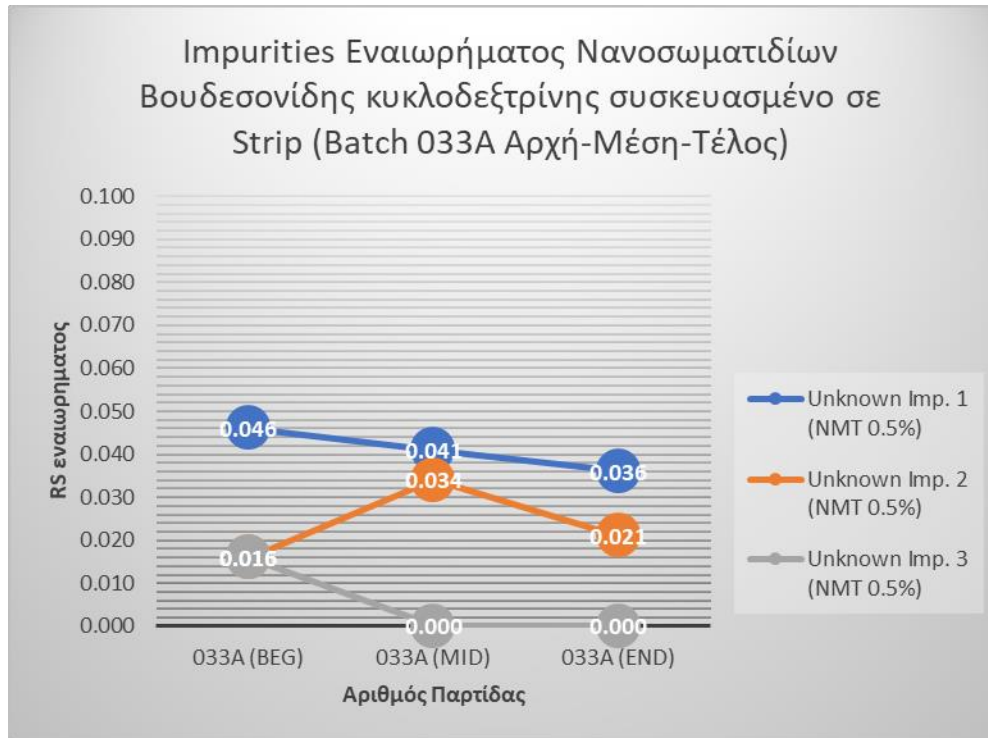


Ομοιομορφία δόσης Εναιώρηματος Νανοςωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης Batch 045A (Αρχή-Μέση-Τέλος).

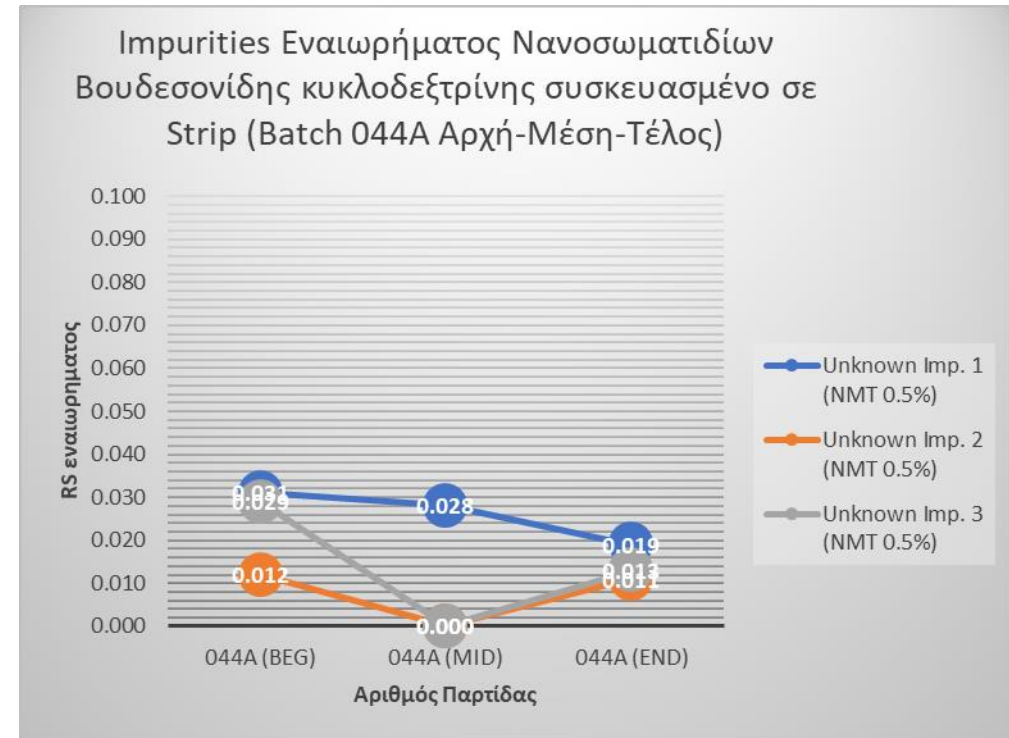


EE-05: Βιομηχανοποίηση-Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων & επικύρωση της παραγωγικής διαδικασίας

Related Substances Ελαιώρηματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης (Batch 033A (Αρχή-Μέση-Τέλος)



Related Substances Ελαιώρηματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης (Batch 044A (Αρχή-Μέση-Τέλος)



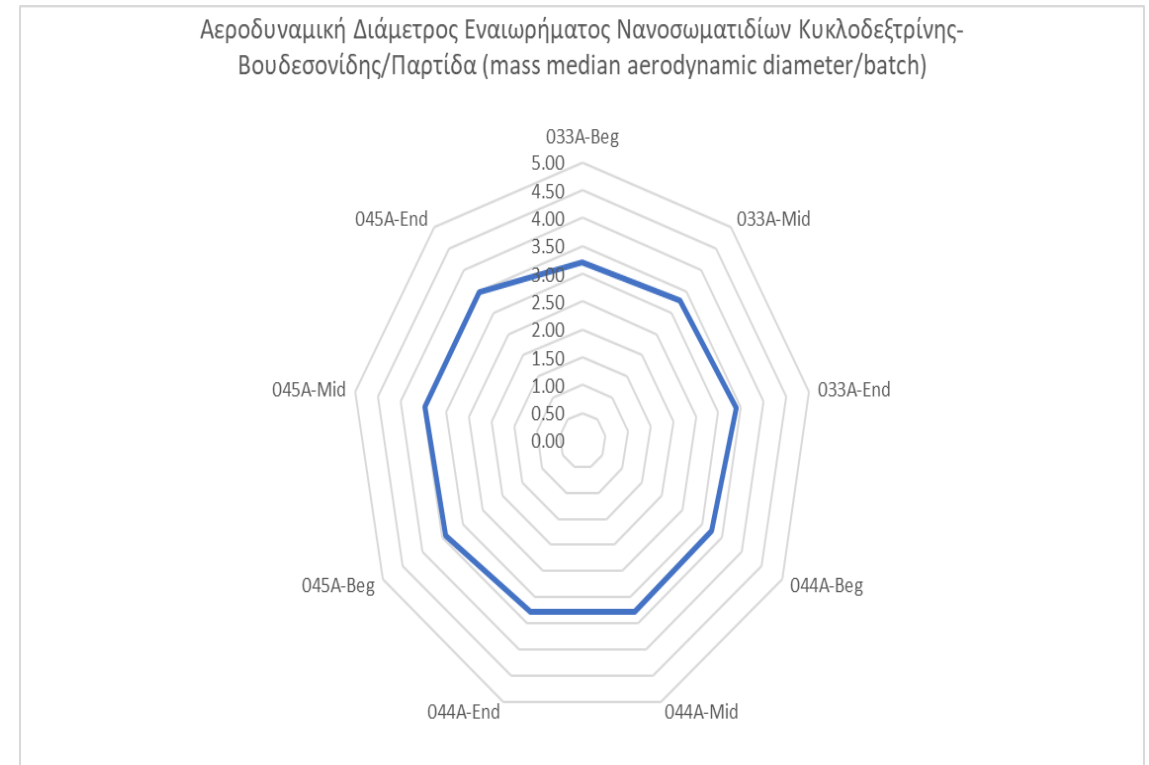
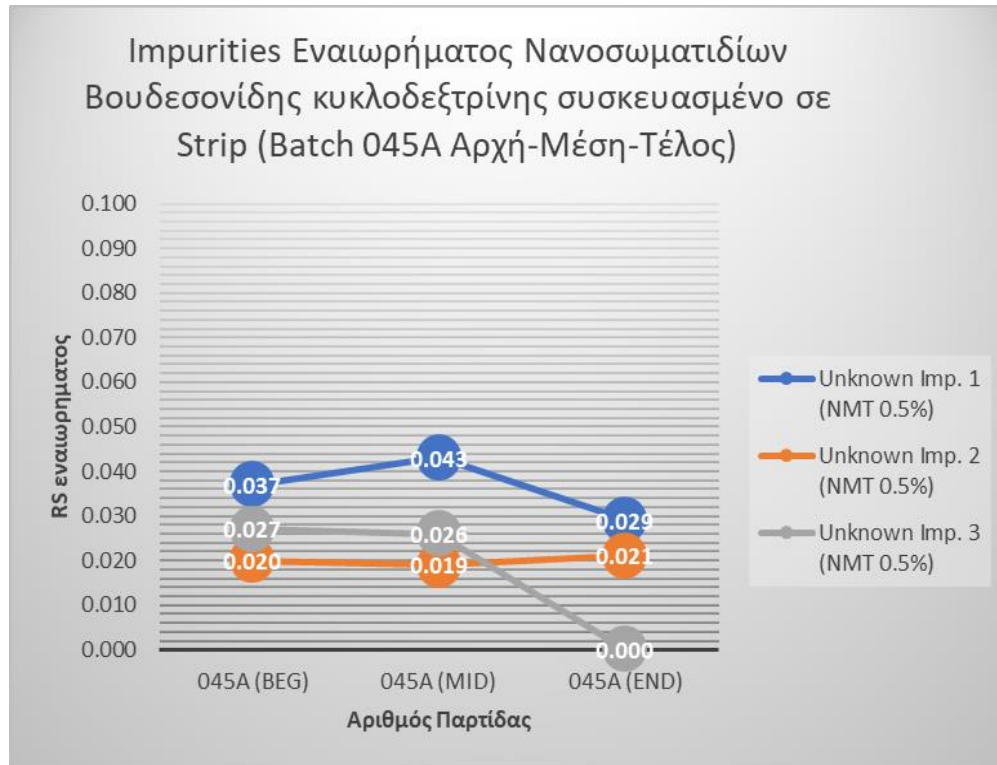
Τίτλος Έργου:

«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΩΝ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗΣ ΥΠΟ ΜΟΡΦΗ ΝΑΝΟΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΕΙΣΠΝΟΗ ΜΕ ΕΚΝΕΦΩΤΗ»

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

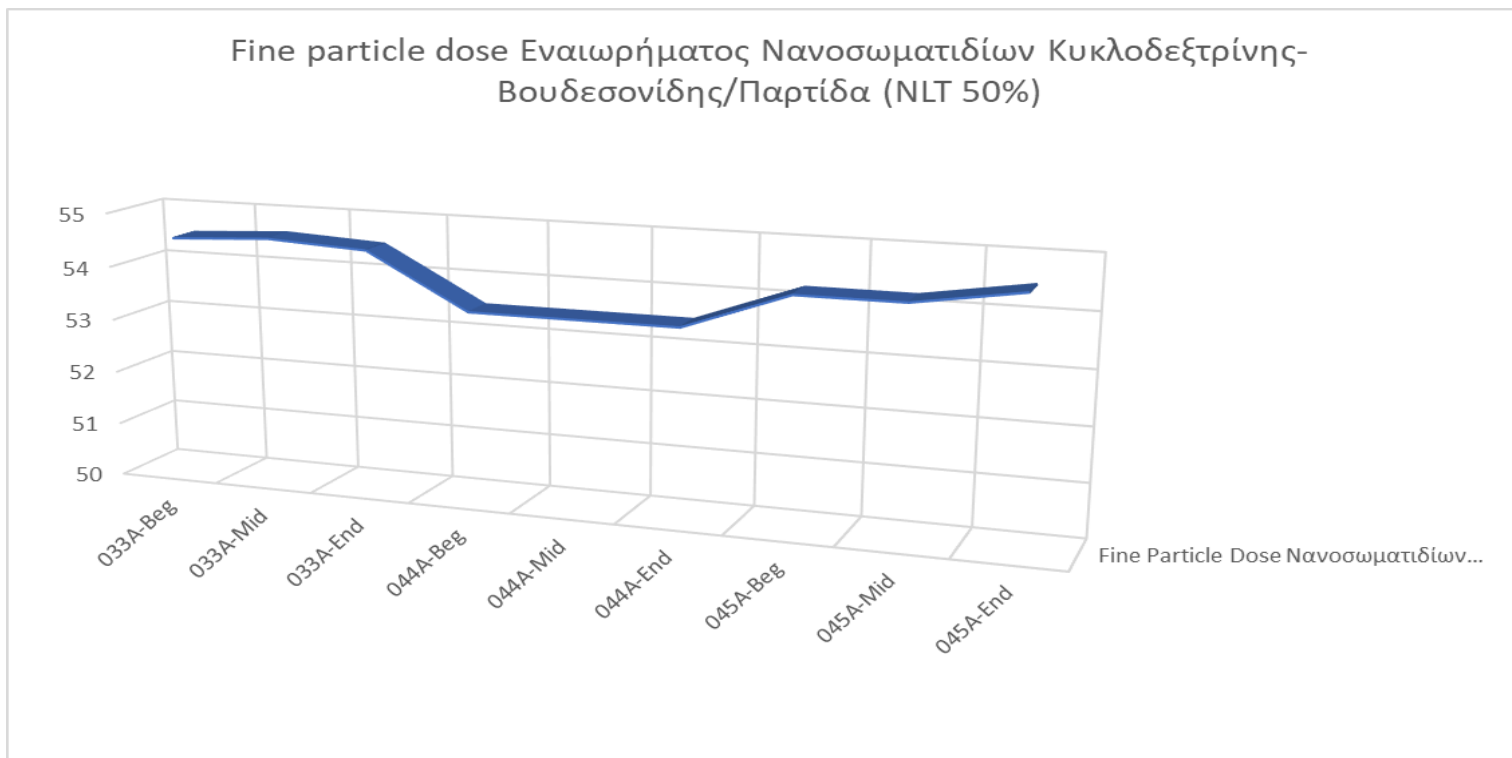
Related Substances Ελαιώρηματος Νανოსωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης (Batches 045A (Αρχή-Μέση-Τέλος)

Αεροδυναμική Διάμετρος Ελαιώρηματος Νανοςωματιδίων Βουδεσονίδης - Κυκλοδεξτρίνης (Batches 033A-044A-045A)



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

Fine Particle Dose Ελαιωρήματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης-Κυκλοδεξτρίνης (Batches 033A-044A-045A)



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

New Generator Impactor (NGI)-Medicair

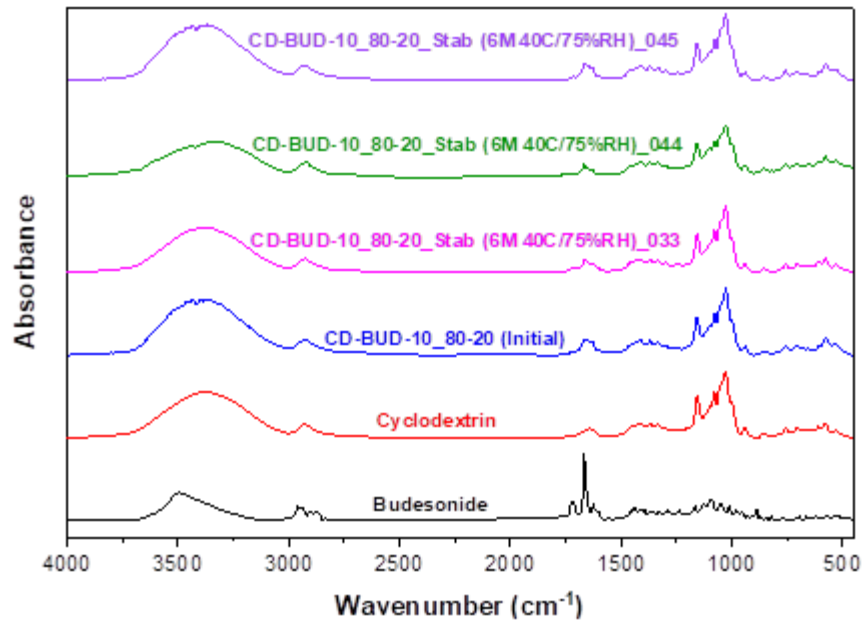


New Generator Impactor (NGI)-Medicair

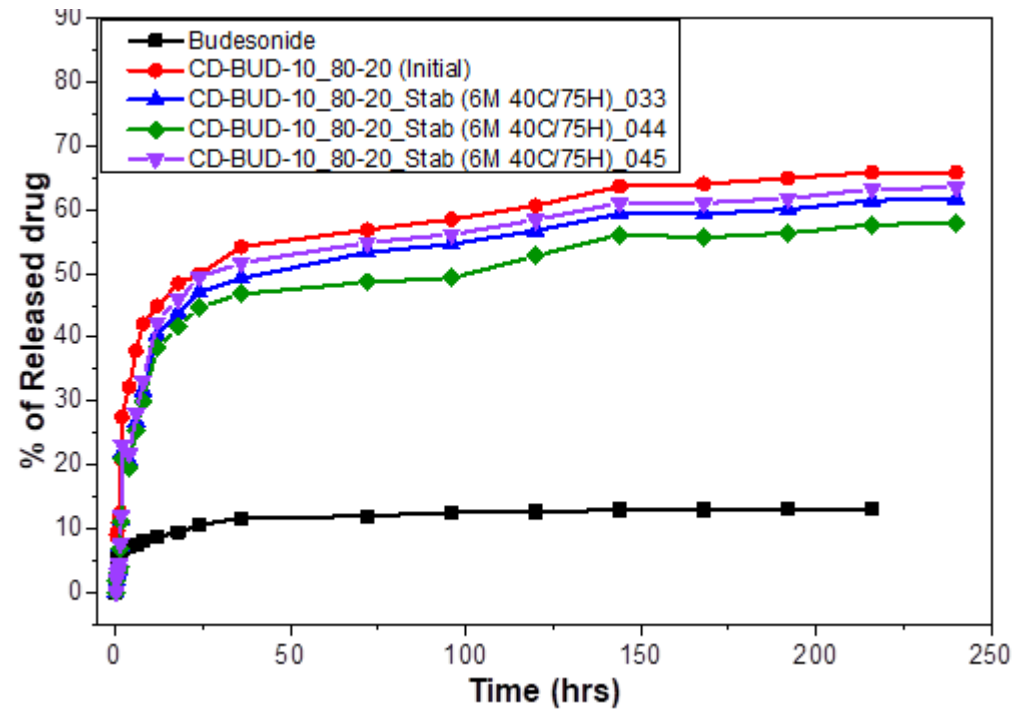


EE-06: Μελέτες σταθερότητας του προϊόντος

Φάσματα FTIR βουδεσονίδης, κυκλοδεξτρίνης και των συμπλόκων εγκλεισμού κυκλοδεξτρίνης CD-BUD-10_80-20 (Initial) και CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_033-044-045.

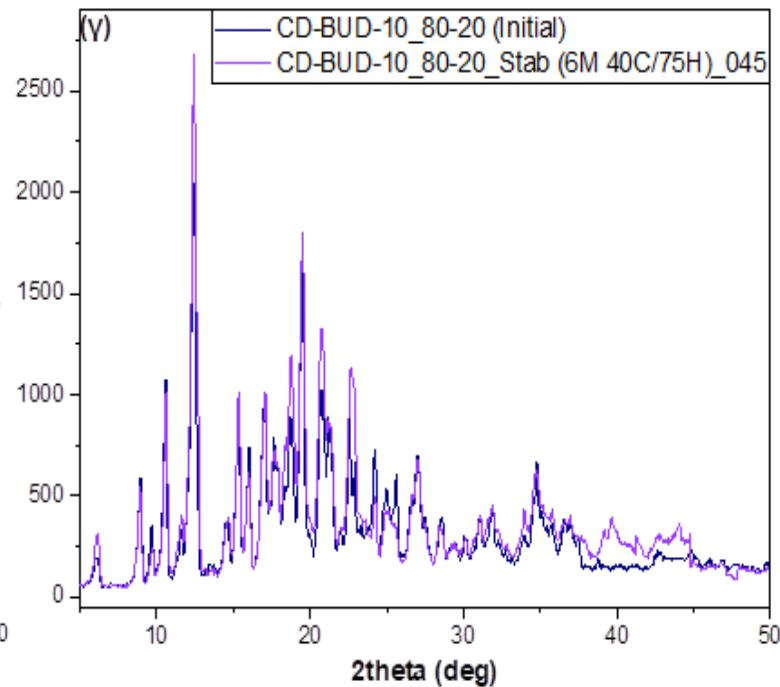
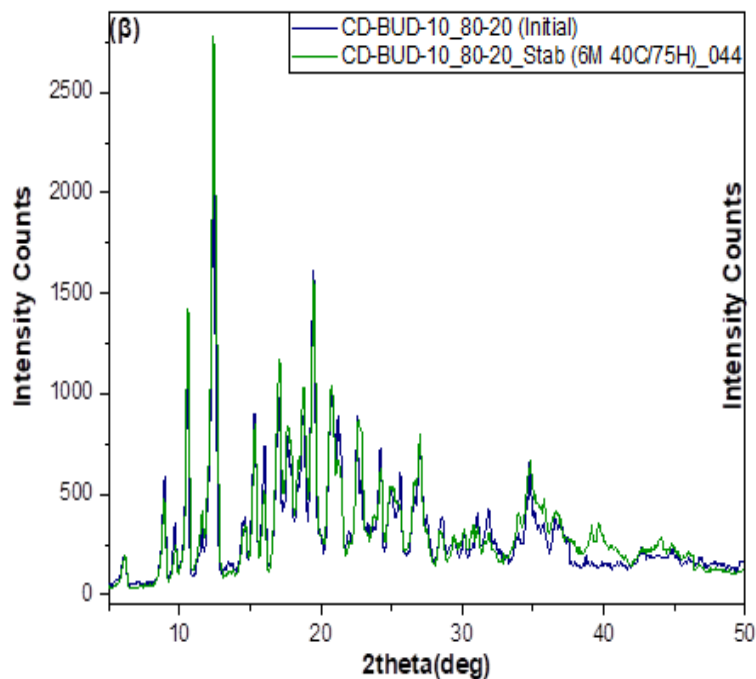
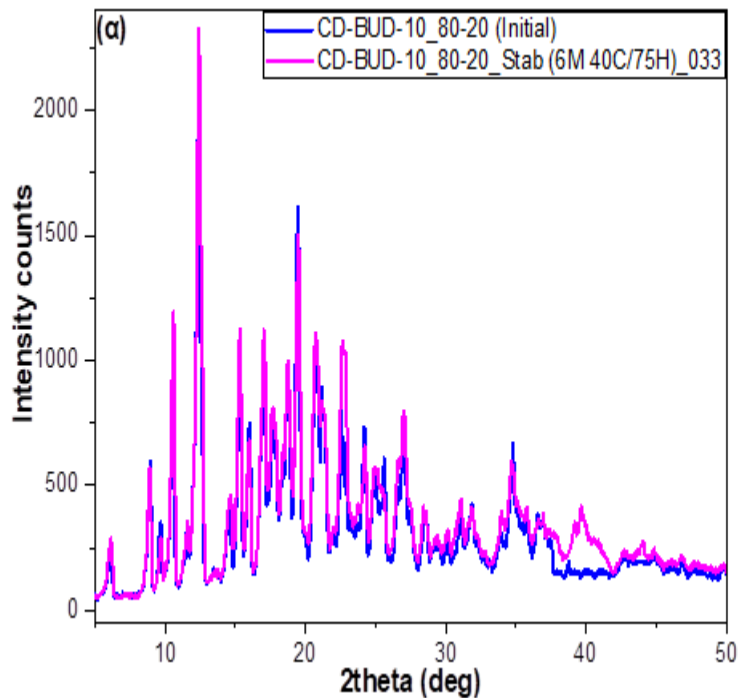


Ρυθμός απελευθέρωσης της βουδεσονίδης από τα σύμπλοκα εγκλεισμού κυκλοδεξτρίνης CD-BUD-10_80-20 (Initial) και CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_033, CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_044 και CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_045.



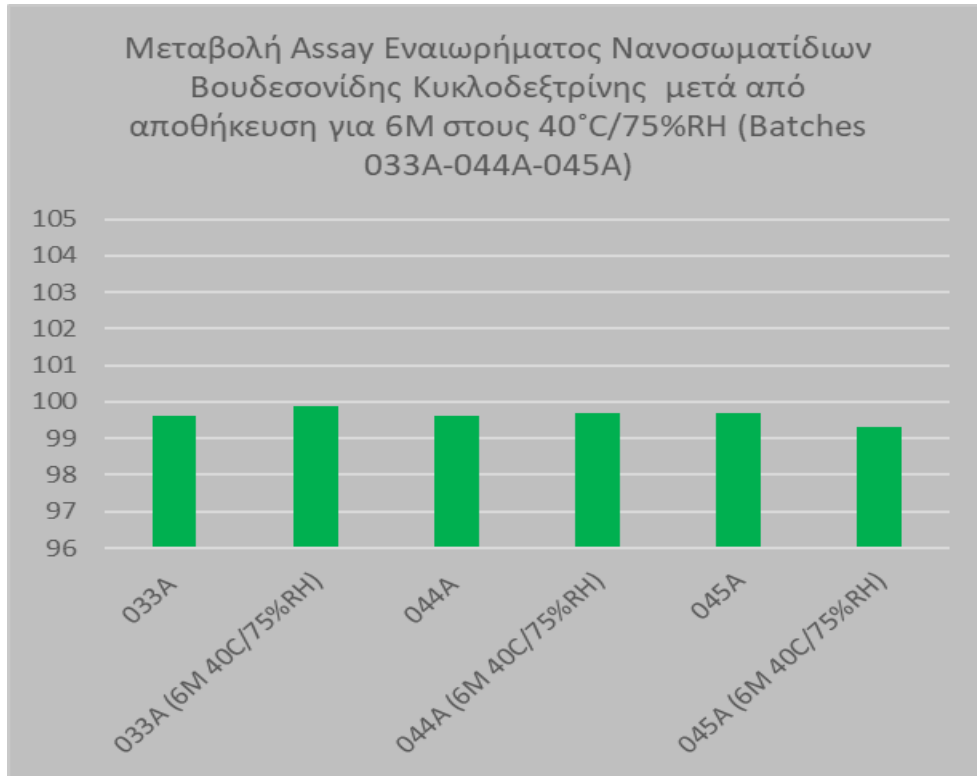
EE-06: Μελέτες σταθερότητας του προϊόντος

Σύγκριση κρυσταλλογραφήματων XRD των συμπλόκων εγκλεισμού κυκλοδεξτρίνης CD-BUD-10_80-20 και (α) CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_033, (β) CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_044 και (γ) CD-BUD-10_80-20_Stab (6M 40C/75%RH)_045.

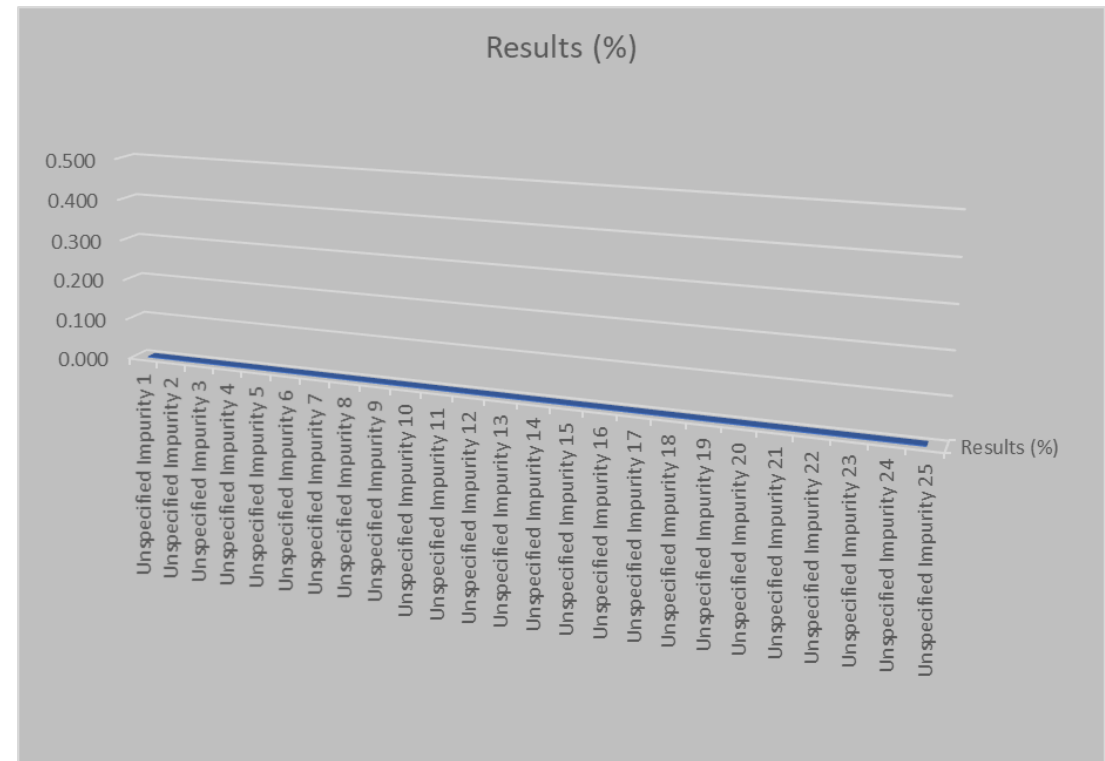


EE-06: Μελέτες σταθερότητας του προϊόντος

Μεταβολή Assay Εναιωρήματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης/Κυκλοδεξτρίνης μετά από αποθήκευση για 6Μ στους 40°C/75%RH (Batches 033A-044A-045A).



Unspecified Impurities 1-25 Εναιωρήματος Νανοσωματιδίων Βουδεσονίδης / Κυκλοδεξτρίνης μετά από αποθήκευση για 6Μ στους 40 °C/75%RH (Batches 033A-044A-045A).



EE-07: In vitro χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Στο στάδιο του in vitro χαρακτηρισμού έγιναν όλες οι αναλυτικές διαδικασίες οι οποίες επιβεβαιώνουν την ταύτιση των προδιαγραφών του παραγόμενου σκευάσματος με το αντίστοιχο πρωτότυπο προϊόν και ειδικότερα:

1. Φυσικά χαρακτηριστικά όπως η διαλυτότητα, το μέγεθος, το σχήμα. Η φαρμακευτική ουσία και / ή τα έκδοχα μπορούν να επηρεάσουν την ομοιογένεια και την αναπαραγωγικότητα του ολοκληρωμένου προϊόντος. Οι έλεγχοι θα περιλαμβάνουν φυσικά χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ουσίας και των εκδόχων, σχετικά με την επίδρασή τους στη λειτουργικότητα του προϊόντος
2. Αιτιολόγηση ελάχιστης πλήρωσης Αποδεικνύουν ότι η ελάχιστη πλήρης πλήρωση του περιέκτη, όπως ορίζεται από την κατασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος, πληρεί τα όρια των προδιαγραφών του φαρμακευτικού προϊόντος για την ομοιομορφία της χορηγηθείσας δόσης. Τα κριτήρια δηλ. αποδοχής για την πλήρωση (ο όγκος ή / και το βάρος) πρέπει να δικαιολογούνται σε σχέση με την ομοιομορφία χορηγηθείσας δόσης και τη μάζα των λεπτών σωματιδίων
3. Ταυτοποίηση Δραστηκής, ετοιμού προϊόντος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης
4. Δραστικότητα (Assay), ετοιμού προϊόντος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης
5. Καθαρότητα-προσμίξεις (Related Substances), ετοιμού προϊόντος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης
6. Μικροβιολογικές αναλύσεις, ετοιμού προϊόντος
7. Extractables-Leachables, για ενώσεις που εμφανίζονται ως εκχυλίσιμες ουσίες, πρέπει να επιχειρηθεί προσδιορισμός ταυτότητας και αξιολογήσεις ασφάλειας
8. Κατανομή μεγέθους σωματιδίων=Particle distribution size, για να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση του πλήρους προφίλ του προϊόντος που χρησιμοποιείται, θα πρέπει να παρέχονται δεδομένα για την κατανομή μεγέθους σωματιδίων
9. Απαιτήσεις ανατάραξης= Shaking requirements, για προϊόντα που απαιτούν ανακίνηση πριν από τη χρήση (σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης), πρέπει να γίνει έλεγχος, προκειμένου να αποδειχθεί ότι οι οδηγίες που διατίθενται στον καταναλωτή είναι επαρκείς, δοκιμάζοντας την ομοιομορφία της χορηγούμενης δόσης.



EE-07: In vitro χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Στα πλαίσια της EE-07 υλοποιήθηκαν οι παρακάτω αναφορές:

- Migration Study - Leachable Species Profiling Protocol / Version 02 / Budesonide nebulizer suspension / Medicaire / Study No.: 2042_2020
- Migration Study - Leachable Species Profiling Report / Budesonide nebulizer suspension / Study No.: 2042_2020
- Protocol for the Solubility Study of Busedonide Raw Material / Study No: 2372_2020
- Report for the Solubility Study of Busedonide Raw Material / Study No: 2372_2020 / Version 02
- Protocol for the Suitability of the Microbiological Method / for Busedonide, Medicaire / Study No: 2506_2020 / Version 01
- Report for the Suitability of the Microbiological Method for / Busedonide Medicaire / Study No: 2506_2020 / Version 01
- Method Verification Protocol / Version 01 / Budesonide, Raw Material, Medicaire / Study No.: 2863_2020
- Method Verification Report / Version 01 / Budesonide Raw Material, Medicaire / Study No.: 2863_2020
- Migration Study - Protocol of method validation for leachable Species Profiling / Budesonide nebulizer suspension / Study No.: 34561_2020
- Migration Study - Report of method validation for leachable Species Profiling / Budesonide nebulizer suspension / Study No.: 34562_2020
- Migration Study - Extractable Species Profiling Protocol / Budesonide nebulizer suspension / Study No.: 8582_2020
- Migration Study - Extractable Species Profiling Report / Budesonide nebulizer suspension / Study No.: 8582_2020

EE-07: *In vitro* χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Extractable Species Profiling

Analysis by GC-MS Results

RT (min)	m/z	Analyte employed in Quantitation	Cumulative Est. Conc. (µg/ unit)	Tentative Identification
3.9	43.0	2-Ethyl hexanal	1.09	Butanal, 2-ethyl-3-methyl-, 81%
4.9	43.0	2-Ethyl hexanal	1.50	Hydroperoxide, 1-methylbutyl, 94%
5.7	43.0	2-Octanone	1.75	2-Heptanone, 78%
6.5	57.0	2-Ethylhexylacrylate	2.17	1-Decene, 2,4-dimethyl-, 84%
7.1	43.0	2-Octanone	0.54	3-Octanone, 2-methyl-, 73%
7.2	43.0	2-Octanone	9.67	2-Octanone (Confirmed)
7.9	57.0	IS	1.03	1-Hexanol, 2-ethyl-, 85%
8.6	43.0	2-Octanone	1.84	2,5-Octanedione, 91%
9.8	43.0	2-Ethylhexylacrylate	0.66	Vinyl butyrate, 87%
10.6	43.0	1-Bromodecane	5.00	5-Bromopentanoic acid, isopropyl ester, 71%
11.0	69.0	2-Octanone	1.89	Ethanone, 1-cyclopropyl-, 90%
11.0	57.0	Nonanoic acid, methyl ester	0.46	Vinyl 2-ethylhexanoate, 75%
11.1	53.0	1-Bromodecane	4.91	Butane, 2,2,3-tribromo-, 82%

EE-07: In vitro χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Extractable Species Profiling

Analysis by GC-MS Results

11.2	57.0	IS	1.23	1-Pentanol, 2-ethyl-4-methyl-, 85%
11.4	57.0	IS	4.73	1-Pentanol, 2,2,4-trimethyl-, 90%
11.5	43.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	1.32	Unknown Cyclic Oligomer
11.5	43.0	2-Octanone	0.87	2,5-Hexanedione, 3-acetyl-, 79%
11.8	73.0	Decamethyl tetrasiloxane	1.61	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-, 92%
12.3	57.0	2-Octanone	0.52	3-Heptadecanone, 82%
12.4	57.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	0.95	Octane, 2,5-dimethyl-, 73%
12.5	69.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	0.76	Cyclohexane, 1,5-diethyl-2,3-dimethyl-, 79%
12.6	57.0	IS	3.00	1-Pentanol, 2,2,4-trimethyl-, 89%
12.8	109.0	2-Octanone	1.33	Unknown Cyclohexanone
13.0	97.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	1.29	Cyclic Oligomer
13.1	71.0	Nonanoic acid, methyl ester	0.66	Propanoic acid, 2-methyl-, 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl ester, 87%
13.4	135.0	Butylated hydroxytoluene	5.95	p-tert-Amylphenol, 91%
13.6	169.0	Butylated hydroxytoluene	10.00	2-Chloro-4-tert-butylphenol or 2-Chloro-Amylphenol
13.7	83.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	1.13	Cyclic Oligomer, 89%
13.8	57.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	8.01	Rubber Cyclic Oligomer
13.9	83.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	1.59	Cyclohexane, 1,5-diethyl-2,3-dimethyl-, 88%
13.9	165.0	2-Octanone	0.60	2,5-cyclohexadien-1-one, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-4-methyl, 84%

Extractable Species Profiling

Analysis by GC-MS Results

15.1	57.0	Nonanoic acid, methyl ester	3.94	Hexanoic acid, 3,5,5-trimethyl-, 2-ethylhexyl ester, 86%
15.2	57.0	n-Hexadecane	0.98	n-Hexadecane, 90%
15.3	149.0	Butylated hydroxytoluene	2.48	Diethyl Phthalate, 96%
15.5	203.0	Butylated hydroxytoluene	1.88	2,6-Dichloro-4-Amylphenol
15.7	57.0	IS	0.41	Hexadecyl octyl ether, 91%
16.0	43.0	n-Hexadecane	1.04	Pentadecane, 96%
16.3	249.0	IS	2.54	4-Bromodiphenylamine, 63%
16.7	57.0	n-Hexadecane	1.58	Eicosane, 93%
16.7	57.0	n-Hexadecane	1.32	Eicosane, 93%
16.9	43.0	IS	0.48	Unknown Amide
17.7	57.0	Butylated hydroxytoluene	6.10	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro (4,5) deca-6,9-diene-2,8-dione, 88%
18.1	70.0	n-Hexadecane	0.58	Unknown Branched Oligomer
18.1	71.0	n-Hexadecane	0.87	5,5-Diethylheptadecane, 90%
18.6	57.0	n-Hexadecane	0.50	Tetradecane, 2,5-dimethyl, 89%
19.0	56.0	IS	3.73	nitrile
19.4	71.0	n-Hexadecane	1.06	Unknown Branched Oligomer
19.8	57.0	n-Hexadecane	0.76	Tetradecane, 2,5-dimethyl-, 89%
19.9	70.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	1.03	Cyclic Oligomer
20.1	43.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	1.99	3-Dodec-7-enyl-2,4,10-trioxa-adamantane, 75%
20.6	71.0	n-Hexadecane	0.55	Branched Oligomer
20.9	57.0	n-Hexadecane	0.76	Undecane, 2,2-dimethyl-, 89%
21.1	57.0	Cyclohexylmethyl heptyl sulfite	3.99	Branched Oligomer
21.1	57.0	Nonanoic acid, methyl ester	0.86	Hexanoic acid, hexadecyl ester, 78%

EE-07: *In vitro* χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Extractable Species Profiling

Analysis by GC-MS Results

21.3	43.0	Nonanoic acid, methyl ester	2.72	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethyl ester, 89%
21.4	85.0	Nonanoic acid, methyl ester	0.77	Unknown Succinic Acid Ester
22.1	55.0	Nonanoic acid, methyl ester	1.85	Ethyl stearate, 9,12-diepoxy, 74%
22.2	155.0	Nonanoic acid, methyl ester	2.46	Unknown, possibly a complex ester of long chain acids
26.7	647.0	Butylated hydroxytoluene	3.39	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate related

EE-07: In vitro χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Extractable Species Profiling

Analysis by ICP-MS Results

The results for elemental impurities in all samples are < LOD. This characterization denotes that the responses acquired were below the concentration of STD-A, both in Blank and Sample extracts.

EE-07: *In vitro* χαρακτηρισμός του προϊόντος.

Leachable Species Profiling

LC-MS Methodology Results

With reference to both ESI modes of operation, the algorithm revealed no species, eligible for further evaluation as per the reporting threshold, present in the product. The profile is considered clean.

GC-MS Methodology Results

Comparison of the profiles acquired for the final products to the respective profiles of the bulk controls revealed no species at concentration exceeding the reporting threshold. The leachable species profile is considered clean. The differential analysis was performed by means of the control A for both samples during this testing – which, however, has practically no impact on the integrity of the results.

HS-GC-MS Methodology Results

In the current study, differential analysis revealed one (1) leachable species in the sample that has been subjected to the stressing at 40 °C/ 75% RH conditions. The compound is presented in the following table. A red highlight is employed to mark that the species' concentration exceeds the reporting threshold for genotoxic compounds (equal to 0.76 µg/ mL product). The mass spectrum of the leachable species is also presented in the figure below.

m/z	R _t (min)	Average est. Concentration (µg/ mL product)	Quantitation performed by	Tentative Identification (% Similarity Index)
31.0	3.9	10.04	2-Butanol	Ethanol (97%)

ICP-MS Methodology Results

The elemental impurities were determined in the test and the control sample below the quantitation limit. The leachable species profile acquired is clean.



EUFEPS Annual Meeting 2021

BRIDGING THE GAP BETWEEN THE PATIENT AND THE PRODUCT DESIGN

JUNE 7-9, ONLINE

SYNTHESIS OF BUDESONIDE LOADED CHITOSAN NANOPARTICLES

Dimitris Schizas¹, Megkoulas Nikolaos², Georgia Michailidou³, Dimitrion N. Bikiaris³

¹MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES SA, 10 Larisis str. 153 51, Pallini, Athens, Greece

²QualiMetriX, 579 Mesogeion Avenue, 15343, Agia Paraskevi, Athens, Greece

³Department of Chemistry, Laboratory of Polymer Chemistry and Technology, Aristotle University of Thessaloniki (AUTH), GR-54124, Thessaloniki, Greece

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Chitosan (CS) is a natural polysaccharide, derived from chitin mainly through alkali deacetylation treatment. It is the second most abundant natural polysaccharide after cellulose and is well known for its biocompatible, biodegradable and non-toxic character. Due to these beneficial characteristics, it has been extensively employed in pharmaceutical applications for the preparation of nanoparticles, films or fibers. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is a life-threatening disease, causing dyspnea, breathlessness and chronic cough while it affects over 5% of the population worldwide. Budesonide (BUD) is a corticosteroid used in the treatment of COPD. It is a highly hydrophobic compound, sparingly soluble in water with low bioavailability in the human body. Consequently, research is conducted for the enhancement of its bioavailability. In the present study CS nanoparticles were prepared through ionic gelation technique and BUD was encapsulated in their interior in 10, 20 and 30% w/v ratios. Poly(vinyl alcohol) (PVA) was applied as an emulsifier. The successful interactions between the drug and the polymeric matrix were evaluated by FTIR while the nano scaled size of the final particles was assessed by DLS measurements. The formation of spherical nanoparticles was confirmed by SEM images. Finally, the effect of PVA on the encapsulation of BUD in the CS nanoparticles was evaluated by the drug loading percentage. Our results exposed the successful formulation of nanoparticles as well as the successful inclusion of BUD in their interior.

Acknowledgement: The authors wish to acknowledge co-funding of this research project by the European Union and Greek national funds through the Operational Program Competitiveness, Entrepreneurship and Innovation, under the call RESEARCH – CREATE -INNOVATE (project code: T1EAK-04322 NanoS4Asthma)