



KOMPOZYCJA FARMACEUTYCZNA



PODSUMOWANIE

- ◆ Kompozycja farmaceutyczna składająca się z Triapiny jako chelatora żelaza oraz pochodnych protoporfiryn jako fotoczulacza to skuteczna metoda zwiększająca skuteczność fotodynamicznej terapii leczenia nowotworów.
- ◆ Technologia oferowana przez SPIN-US Sp. z o.o., tj. spółkę celową Uniwersytetu Śląskiego dedykowaną komercjalizacji wyników badań naukowych i technologii powstałych na Uniwersytecie.
- ◆ Kompozycja sprawdzona w testach in vitro na komórkach raka jelita grubego.
- ◆ Dedykowana do leczenia wielu grup chorób nowotworowych: głowy i szyi, mózgu, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz nowotworów ginekologicznych.
- ◆ Zwiększone możliwości zastosowania kwasu aminolewulinowego jako fotoczulacza, który pomimo dobrych właściwości w terapii PDT, dotychczas był stosowany głównie do leczenia raka skóry.
- ◆ Współpraca z inwestorem zakłada sfinansowanie pojedynczych badań lub realizację celów długoterminowych, np. prowadzenie projektu do zakończenia fazy badań przedklinicznych w zamian za podział praw do technologii.
- ◆ Technologia zgłoszona do Urzędu Patentowego RP.

PROBLEM

Opracowanie nowych, skutecznych leków oraz sposobów leczenia nowotworów jest jednym z najpoważniejszych wyzwań dzisiejszej nauki. Zdecydowana większość znanych dotychczas metod leczenia nowotworów to metody inwazyjne. Wynikiem zastosowania takich terapii są często niekorzystne skutki uboczne. Najpowszechniej stosowane chirurgiczne metody terapii obarczone są poważnym ryzykiem dla zdrowia, a nawet życia pacjenta. Podobnymi zagrożeniami obarczone są także metody chemoterapii oraz radioterapii. Jedną z nowoczesnych metod leczenia nowotworów jest terapia fotodynamiczna (inaczej PDT), którą charakteryzuje wysoka selektywność działania. Ma ona jednak pewne wady. Ograniczeniem dla stosowania PDT są charakterystyki obecnie stosowanych fotouczulaczy, niezbędnych w terapii fotodynamicznej, takie jak ograniczona głębokość penetracji tkanki, wysoka kumulacja w skórze, powodująca długotrwałą wrażliwość na światło, czy słaba rozpuszczalność w wodzie. Wady te mogą skutecznie ograniczać możliwości zastosowania terapii.

ROZWIĄZANIE

Odpowiedzią na powyższe ograniczenia terapii fotodynamicznej jest kompozycja farmaceutyczna opracowana na Uniwersytecie Śląskim, składająca się z:

- ◆ chelatora żelaza - tiosemikarbazonu 2-karbaldehydu-3-aminopirydyny (inaczej Triapina) oraz
- ◆ fotouczulacza - pochodne protoporfiryny IX takie jak porfimer, jak również ich specyficzne proleki, takie jak kwas aminolewulinowy, jego farmaceutycznie dopuszczalne sole lub jego estry metylowy, etylowy lub heksylowy.

Zastosowanie Triapiny w połączeniu z wybranymi fotouczulaczami, zwłaszcza z kwasem 5-aminolewulinowym, wykazało efekt synergiczny i zwiększoną skuteczność terapii fotodynamicznej.

DLACZEGO TERAZ?

Wprowadzanie produktów leczniczych na rynek jest zadaniem wieloetapowym, a obecny etap rozwoju proponowanej mieszaniny stanowi korzystny kompromis pomiędzy oczekiwanymi korzyściami z tytułu jej wdrożenia do praktyki medycznej a oczekiwanym ryzykiem. Inwestor partycypując w kosztach dalszych badań mieszaniny, uzyskuje bowiem dostęp do rozwiązania o potwierdzonej skuteczności działania w badaniu in vitro na komórkach raka jelita grubego, które równocześnie wpisuje się w dynamicznie rozwijający się rynek terapii fotodynamicznej.

RYNEK

Proponowana mieszanina znajdzie zastosowanie w leczeniu wielu grup nowotworów, gdzie już obecnie stosowana jest terapia fotodynamiczna:

- ❖ nowotwory głowy i szyi (gardła, języka, krtani, przełyku czy tarczycy) – w skali globalnej zachorowalność wynosi 1,4 mln osób rocznie, w Polsce - ok. 10 tys. W ciągu ostatnich ośmiu lat liczba nowych zachorowań niemal się podwoiła, szacuje, że do 2020 roku liczba chorych wzrośnie aż o 40%. Najczęstszym zastosowaniem terapii fotodynamicznej w leczeniu nowotworów głowy i szyi jest leczenie stanów przednowotworowych, m.in. nawracającej leukoplakii i brodawczaków,
- ❖ nowotwory mózgu – zachorowalność w Polsce wynosi ok. 2,7 tys. osób rocznie, przy czym w ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań wzrosła około 2-krotnie,
- ❖ nowotwory narządów płciowych – w Polsce zachorowalność wynosi ok. 12,5 tys. kobiet i 10 tys. mężczyzn rocznie. Terapii fotodynamicznej poddaje się zmiany przednowotworowe oraz zmiany wczesnoinwazyjne sromu, szyjki macicy oraz jajnika,
- ❖ nowotwory dróg moczowych – liczba zachorowań na powyższe nowotwory wyniosła w Polsce w 2012 r. prawie 11,3 tys. osób, o 30% więcej niż jeszcze cztery lata wcześniej,
- ❖ nowotwory dróg oddechowych – nowotwory płuca są najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie i najczęstszą przyczyną zgonów. W Polsce zachorowalność wynosi nawet 20 tys. osób rocznie. Terapia fotodynamiczna znajduje zastosowanie w leczeniu górnych oraz dolnych dróg oddechowych,
- ❖ nowotwory przewodu pokarmowego – rak żołądka jest drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. W Polsce roczna liczba zachorowań na powyższy nowotwór wynosi ponad 5 tys. osób, w przypadku jelita grubego jest to ponad 15 tys. osób, okrężnicy 9 tys., odbytnicy 6 tys., wątroby 14 tys., a trzustki 3 tys. osób. Badania wykazują wysoką skuteczność terapii fotodynamicznej w przypadku zmian przednowotworowych przełyku – w tzw. przełyku Barretta. Dzięki endoskopii, także nowotwory żołądka, dróg żółciowych i jelita grubego mogą być celem PDT.

Zgodnie z prognozami Światowej Organizacji Zdrowia zachorowalność na raka będzie wzrastać. W roku 2030 zachorowalność może wynieść nawet 23,6 mln osób, podczas gdy w roku 2012 zdiagnozowano nowotwór u 14 mln osób.

Wartość rynku terapii fotodynamicznej na świecie wyniosła w 2012 r. 1,7 mld USD. Prognozuje się, że do roku 2017 wartość ta wzrośnie do poziomu 2,6 mld USD. Średnioroczna stopa wzrostu wyniesie zatem 8,9%. Na wartość powyższego rynku składa się sprzedaż fotouczulaczy, laserów oraz światłowodów wykorzystywanych w terapii. Jest to dynamika wyższa niż rynku leków na raka, w przypadku której prognozuje się 6,38% do roku 2023. Powyższa różnica potwierdza, iż zainteresowanie metodą PDT powinno wzrastać. W 2014 r. wartość przychodów ze sprzedaży jednego z najbardziej rozpowszechnionych fotouczulaczy – Photofrin® – wyniosła ok. 10 mln USD.

KONKURENCJA

Rozwiązanie wpisuje się w obecną tendencję poszukiwania metod zwiększenia selektywności terapii przeciwnowotworowej poprzez wpływanie na metabolizm żelaza w komórkach. Jedną z proponowanych metod jest zastosowanie chelatorów żelaza, do których zaliczana jest m.in. Triapina. Substancja ta jest obecnie przedmiotem drugiej fazy testów klinicznych realizowanym przez Nanotherapeutics, Inc. Wyniki testów klinicznych dla niektórych rodzajów komórek nowotworowych zostały już ujawnione.

Wśród stosowanych fotouczulaczy wyróżnia się natomiast trzy grupy:

- ◆ pochodne porfiryne (Photofrin, ALA/PpIX),
- ◆ pochodne chlorofilowe (chloryny, bakteriochloryny),
- ◆ barwniki (phtalocyaniny, naphtalocyaniny).

Z powyższych fotouczulaczy to właśnie pochodne porfiryne są najczęściej stosowanymi substancjami. Większość z nich posiada jednak niekorzystne parametry farmakokinetyczne powodujące komplikacje przy stosowaniu leków. Obecnie uważa się, że dogodną możliwością ominięcia tych problemów jest zastosowanie proleku porfiryne, czyli właśnie kwasu aminolewulinowego. Kwas ten jest już wykorzystywany w terapii fotodynamicznej, ale przede wszystkim w przypadku nowotworu skóry, ponieważ powyższa substancja posiada niskie właściwości wnikania.

PRODUKT

Terapia fotodynamiczna wymaga zastosowania fotouczulacza, źródła światła oraz tlenu rozpuszczonego w tkance. Na proponowaną kompozycję farmaceutyczną składa się właśnie fotouczulacz, np. kwas aminolewulinowy, a ponadto Triapina, będąca chelatorem żelaza. Fotouczulacz dzięki zdolności pochłaniania dawki energii promienistej umożliwia w tkance generację reaktywnych form tlenu o działaniu toksycznym wobec komórek nowotworowych. Ponadto chelator żelaza zwiększa akumulację fotouczulacza w komórce, a w efekcie skuteczność całej terapii. Mechanizm działania Triapiny polega na hamowaniu reduktazy rybonukleotydomowej oraz regulacji metabolizmu żelaza.

Opracowane rozwiązanie pozwala na zwiększenie głębokości penetracji tkanki w terapii PDT z wykorzystaniem kwasu aminolewulinowego i w efekcie zwiększenie spectrum możliwości zastosowania powyższej metody (ALA-PDT) w leczeniu nowotworów. Ponadto przeprowadzone testy in vitro wykazały, iż proponowana kompozycja pozwala zachować wysoką skuteczność leczenia przy 8-krotnie niższej dawce Triapiny niż w przypadku jej stosowania bez dodatku fotouczulacza. Efekt synergii został potwierdzony oraz znany jest także prawdopodobny mechnizm zachodzenia zjawiska synergii substancji wchodzących w skład kompozycji.

MODEL KOMERCJALIZACJI

Wprowadzenie kompozycji farmaceutycznej do obrotu wymaga sfinansowania dalszych kosztów badań przedklinicznych i klinicznych. Współpraca z inwestorem zakłada sfinansowanie pojedynczych badań lub realizację celów długoterminowych, np. prowadzenie projektu do zakończenia fazy badań przedklinicznych. W zamian za partycypację w kosztach badań inwestor uzyska udziały w projekcie, które mogą być w przyszłości sprzedane lub stanowić podstawę udziału w korzyściach finansowych z tytułu wdrożenia kompozycji na rynek.

Zastosowanie omawianej kompozycji farmaceutycznej zostało zgłoszone do Urzędu Patentowego RP (numer zgłoszenia P-406970). Całość praw do proponowanej technologii przynależy do Uniwersytetu Śląskiego.

ANALIZA SWOT

Mocne strony	Słabe strony
Innowacyjność usługi zapewniająca przewagę konkurencyjną	Niska gotowość wdrożeniowa
Rozwiązanie oparte częściowo o zaakceptowane produkty lecznicze	Mieszanina zawiera substancję obecnie testowaną klinicznie
Zgłoszenie patentowe (P-406970)	
Efekt synergii substancji wchodzących w skład mieszaniny	
Wstępnie potwierdzona skuteczność (II faza badań klinicznych; dla niektórych rodzajów nowotworów)	
Szanse	Zagrożenia
Wzrastająca zachorowalność na nowotwory	Długotrwały i kosztowny proces badań klinicznych
Terapia ALA-PDT szeroko stosowana w leczeniu raka skóry	Wysokie zainteresowanie badaczy metodą PDT oraz chelatorami żelaza, mogące powodować wzrost konkurencji
Dodatnia dynamika sprzedaży na światowym rynku leków onkologicznych	Rozwój innych metod leczenia nowotworów

ZESPÓŁ

- ◆ **prof. zw. dr hab. inż. Jarosław Polański** – Prodziekan na kierunku Chemia Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego. Jego zainteresowania naukowe obejmują chemoinformatykę oraz chemię organiczną, w szczególności chemię kombinatoryczną, projektowanie molekularne (leków), modelowanie wielowymiarowych zależności między aktywnością a strukturą związków (QSAR), praktyczne poszukiwanie nowych leków oraz syntetycznych związków słodzących. Koordynator, kierownik i wykonawca licznych projektów naukowych, m.in. Opracowanie i synteza nowych inhibitorów integrazy wirusa HIV-1 – zastosowanie wielowymiarowych, zależnych od receptora modeli QSAR, Projektowanie i synteza nowych inhibitorów integrazy HIV oraz związków przeciw nowotworowych zawierających układ 5,8-chinolinodionu, Zastosowanie mikromacierzy DNA w medycynie.
- ◆ **prof. zw. dr hab. Alicja Ratuszna** – Dziekan Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego. Kierownik grantów rektorskich (środki na badania statutowe 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 Uniwersytetu Śląskiego – Synteza, badanie własności fizykochemicznych i biomedycznych nowych pochodnych porfiryn jako potencjalnych fotouczulaczy w metodzie PDT) i grantów MNSiW (Opracowanie technologii syntezy oraz postaci farmaceutycznej nowych, potencjalnych leków fotouczulających o szczególnych walorach terapeutycznych i społecznych).
- ◆ **Dr hab. Robert Musioł** – Adiunkt na Wydziale Matematyki Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2013 r. uzyskał habilitację na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wykonawca i kierownik projektów naukowych finansowanych z Komitetu Badań Naukowych oraz Narodowego Centrum Nauki. Posiada doświadczenie w komercjalizacji, np. sprzedaż patentu P 207790 Nowa metoda degradacji barwników i jej zastosowanie do oczyszczania ścieków przemysłowych.
- ◆ **Dr Anna Mrozek-Wilczkiewicz** - Adiunkt w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Śląskiego. W 2013 r. uzyskała tytuł doktora na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego w specjalności biofizyka. Wykonawca grantu promotorskiego „Poszukiwanie nowych chelatorów żelaza dla terapii przeciwnowotworowych” oraz brała udział w realizacji projektu „Opracowanie technologii syntezy oraz postaci farmaceutycznej nowych, potencjalnych leków fotouczulających o szczególnych walorach terapeutycznych i społecznych”. Dr Mrozek-Wilczkiewicz w ramach pracy doktorskiej w latach 2008-2012 współpracowała z Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. W 2010 r. odbyła również staż na Uniwersytecie w Coimbrze w ramach szkolenia z laserowej fotolizy błyskowej.

O UNIWERSYTECIE ŚLĄSKIM

Uniwersytet Śląski to polska uczelnia publiczna. Tematyka badawcza Uniwersytetu obejmuje wiele dziedzin nauki, uznawanych w Polsce, Europie i na świecie za priorytetowe dla rozwoju cywilizacyjnego. Koncentrują się one wokół tematów dotyczących m.in.: zdrowia i medycyny, środowiska i zmian klimatycznych, biotechnologii, ochrony środowiska i gospodarki wodnej, technologii informacyjnych, nanotechnologii, materiałów i nowych technologii, energii, obejmują zagadnienia prawne, społeczne, z zakresu edukacji, przemian kulturowych i dziedzictwa narodowego oraz sztuki.

W 2014 r. Uczelnia powołała spółkę celową SPIN-US Sp. z o.o. mającą na celu komercjalizację wyników badań naukowych, prac rozwojowych i technologii powstałych na Uniwersytecie Śląskim oraz transfer wiedzy z uczelni do gospodarki celem budowania współpracy pomiędzy sferą nauki i biznesu.



SPIN-US Sp. z o.o.

ul. Bankowa 12

40-007 Katowice

tel. 32 359 20 79

spin@us.edu.pl

www.spin.us.edu.pl



UNIWERSYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH