



MINISTERSTVO ŠKOLSTVA,
VEDY, VÝSKUMU A ŠPORTU
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Stimuly
PRE VÝSKUM
A VÝVOJ

Projekt priemyselného výskumu

„Výskum a vývoj farmaceuticky účinných látok stereoselektívnymi postupmi vrátane vývoja konečných liekových foriem“

Akronym projektu: **innovAPI**



Saneca
Pharmaceuticals



Údaje o projekte

- Názov projektu: „Výskum a vývoj farmaceuticky účinných látok stereoselektívnymi postupmi vrátane vývoja konečných liekových foriem“
- Akronym projektu: „innovAPI“
- Evidenčné číslo stimulu: 2015-10967/19789:1-15AA
- Poskytovateľ stimulov: MŠVVaŠ SR
- Riešiteľ: Saneca Pharmaceuticals a. s.
Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec
- Spoluriešiteľ: TAU-CHEM, s.r.o.
Nobelova 34, 836 05 Bratislava
- Doba riešenia: 10/2015 – 09/2018
- Počet vytvorených pracovných miest vo výskume a vývoji: 25



Etapy projektu

1. Etapa (10/2015 – 03/2016): Skríning syntézy vybraných API
2. Etapa (04/2016 – 09/2017): Laboratórny prieskum
3. Etapa (10/2017 – 09/2018): Scale-up a optimalizácia

Zodpovedný riešiteľ: Doc. Ing. Dušan Berkeš, PhD.

1. Etapa (10/2015 – 03/2016): Skríning syntézy vybraných API

Dôkladná analýzu trhu s generickými API, analýza patentovej situácie v ochrane API s vysokou pridanou hodnotou, ktorým končí patentová ochrana v období 2017-2023, a sú preto potenciálnymi cieľmi intenzívneho výskumu a vývoja v generických farmaceutických firmách. Súčasťou tejto etapy je aj dôkladné posúdenie známych syntetických ciest prípravy hodnotených API a risk analýza týchto postupov. Výstupom tejto fázy budú nové poznatky (V1) - optimalizovaný zoznam aktívnych farmaceutických ingrediencií, molekúl so štúdiou uskutočniteľnosti v podmienkach Saneca Pharmaceuticals a. s., ktoré sa posunú do laboratórnej fázy výskumu.

Etapy projektu

2. Etapa (04/2016 – 09/2017): Laboratórny prieskum

Lab. výskum syntetických postupov zameraných na stereoselektívnu syntézu. Uplatnené budú nové moderné metódy organickej syntézy s dôrazom na princípy „zelenej chémie“ pri posudzovaní dopadu chémie na životné prostredie. Budú sa minimalizovať odpady, zohľadňovať „atom economy“, výber energeticky efektívnych metód a použitie obnoviteľných zdrojov surovín. Preskúmajú sa fyzikálno-chemické vlastnosti študovaných molekúl aj z hľadiska priemyselnej bezpečnosti použitých surovín a jednotkových operácií.

3. Etapa (10/2017 – 09/2018): Scale-up a optimalizácia

Získané optimalizované parametre z lab. výskumu budú vstupnými parametrami pre optimalizáciu jednotkových operácií v kilolabe. Reakčné stupne sa budú overovať v škále stoviek gramov až rádovo kg. Pripravia sa validačné šarže. Overí sa profil nečistôt a uskutoční sa validácia jednotlivých krokov syntézy. Vzorky z validačných experimentov sa založia na stabilitné testy.

Ciele projektu

- **Hlavným cieľom** projektu je realizácia efektívneho priemyselného výskumu a vývoja farmaceuticky účinných látok s využitím najnovších poznatkov stereoselektívnej syntézy a asymetrických transformácií.
- **Čiastkovými cieľmi** projektu sú vybudovanie výskumno-vývojovej základne v Saneca Pharmaceuticals a. s. a posilnenie spoločných výskumných aktivít v rámci podnikateľskej a akademickej sféry.
- **Dlhodobá udržateľnosť** – vytvorenej výskumnej štruktúry sa bude prezentovať prostredníctvom efektívneho priemyselného výskumu a vývoja v oblasti syntézy vybraných opticky čistých aktívnych farmaceutických substancií (API's), ako aj pomocou výskumu a vývoja inovatívnych liekových foriem zabraňujúcich zneužívaniu liekov pre iný ako liečebný účel, s dôrazom na skupinu ópoidných analgetík, kde má Saneca Pharmaceuticals a. s. dlhoročné skúsenosti.

Financovanie projektu

- Plánovaná výška oprávnených nákladov na projekt: 2 307 693,- €
- Vlastné prostriedky: 807 693,- €
- Požadovaná dotácia: 1 500 000,- €
- Intenzita štátnej pomoci: 65%
- Podiel vlastných prostriedkov: 35%

Saneca Pharmaceuticals a.s.	2015	2016	2017	2018	Celkom
Bežné náklady spolu	209 147,00	291 700,00	503 454,00	611 083,00	1 615 384,00
Kapitálové výdavky	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Požadovaná výška dotácie pre projekt	135 946,00	189 605,00	327 245,00	397 204,00	1 050 000,00
Výška vlastných prostriedkov žiadateľa	73 201,00	102 095,00	176 209,00	213 879,00	565 384,00
Celkom	209 147,00	291 700,00	503 454,00	611 083,00	1 615 384,00

Financovanie projektu

Rozpočet partnera projektu:

TauChem s.r.o.	2015	2016	2017	2018	Celkom
Bežné náklady spolu	79 030,00	100 562,00	157 618,00	205 099,00	542 309,00
Kapitálové výdavky	25 000,00	50 000,00	50 000,00	25 000,00	150 000,00
Požadovaná výška dotácie pre projekt	67 619,00	97 865,00	134 952,00	149 564,00	450 000,00
Výška vlastných prostriedkov žiadateľa	36 411,00	52 697,00	72 666,00	80 535,00	242 309,00
Celkom	104 030,00	150 562,00	207 618,00	230 099,00	692 309,00

Celkový rozpočet:

	2015	2016	2017	2018	Celkom
Bežné náklady spolu	288 177,00	392 262,00	661 072,00	816 182,00	2 157 693,00
Kapitálové výdavky	25 000,00	50 000,00	50 000,00	25 000,00	150 000,00
Požadovaná výška dotácie pre projekt	203 565,00	287 470,00	462 197,00	546 768,00	1 500 000,00
Výška vlastných prostriedkov žiadateľa	109 612,00	154 792,00	248 875,00	294 414,00	807 693,00
Celkom	313 177,00	442 262,00	711 072,00	230 099,00	2 307 693,00

Plánované výstupy projektu

Výstup hmotný / nehmotný	Názov výstupu	Termín dosiahnutia	Forma výstupu
Nehmotný	Analýza API	31/3/2016	1x výskumná správa
Nehmotný	Postupy syntézy vybraných API	30/9/2017	2x výskumná správa z laboratórneho výskumu 1x karentovaná publikácia
Nehmotný	Technologické postupy syntézy vybraných API v priemyselne využiteľnej škále	30/9/2018	2x prihláška vynálezu

Vyhodnotenie za rok 2015

Dotácie	Plán	BV	187 315,00
		KV	16 250,00
		Spolu	203 565,00
	Čerpanie	BV	177 561,02
		KV	16 250,00
		Spolu	193 811,02
Vlastné prostriedky	Plán	BV	100 862,00
		KV	8 750,00
		Spolu	109 612,00
	Čerpanie	BV	100 341,39
		KV	131 240,00
		Spolu	231 581,39
Spolu	Plán	BV	288 177,00
		KV	25 000,00
		Spolu	313 177,00
	Čerpanie	BV	277 902,41
		KV	147 490,00
		Spolu	425 392,41

- Realizáciou úvodnej časti projektu nebola prekročená intenzita štátnej pomoci. Naopak, znížila sa na 45%.
- Rozdiel medzi plánovaným a reálnym čerpaním fin. prostriedkov sme financovali z vlastných zdrojov.
- V zmysle našej žiadosti o stimuly, ako aj v zmysle zákona č. 185/2009 Z. z. o stimuloch pre výskum a vývoj sme zriadili „pracovisko výskumu a vývoja“ s 25 pracovnými miestami, z ktorých bolo doposiaľ obsadených 23 a na obsadení zvyšných dvoch pracujeme.

Dosiahnuté výsledky v projekte za obdobie 10/2015 – 12/2015:

- V duchu čiastkového cieľa bolo vytvorené **výskumno-vývojové pracovisko** v Saneca Pharmaceuticals a. s. Boli vypracované podklady pre definovanie dlhodobého strategického zámeru rozvoja výskumu a vývoja v spolupráci so spoluriešiteľom projektu, TAU-CHEM, s.r.o., bola podpísaná **partnerská zmluva**.
- V rámci rozpracovanej prvej etapy **skríningu** boli zadefinované cieľové molekuly so zameraním na **chirálnu API** s možnosťou uplatnenia stereoselektívnej syntézy podľa **zadania projektu**.
 - Boli pritom zohľadnené potrebné atribúty pre úspešnú generickú API vrátane komerčnej realizovateľnosti.
 - Komplexne sa hodnotí súčasný stav v oblasti **patentovej ochrany** vrátane polymorfov a **liekových foriem** odolných voči zneužívaniu („abuse resistant“ liekové formy).
- Vytvoril sa predpoklad úspešného ukončenia prvej etapy projektu (skrínung) do plánovaného termínu (31.03.2016)

Vyhodnotenie za rok 2016

Dotácia	Plán	BV	254 970,00
		KV	32 500,00
		Spolu	287 470,00
	Čerpanie	BV	254 970,00
		KV	32 500,00
		Spolu	287 470,00
Vlastné prostriedky	Plán	BV	137 292,00
		KV	17 500,00
		Spolu	154 792,00
	Čerpanie	BV	230 952,09
		KV	17 500,00
		Spolu	248 452,09
Spolu	Plán	BV	392 262,00
		KV	50 000,00
		Spolu	442 262,00
	Čerpanie	BV	485 922,09
		KV	50 000,00
		Spolu	535 922,09

☐ Intenzita štátnej pomoci nebola prekročená a dosiahla hodnotu 53,64 %.

☐ V zmysle projektu, ako aj v zmysle zákona č. 185/2009 Z. z. o stimuloch pre výskum a vývoj, bolo dobudované „Pracovisko výskumu a vývoja“ v Saneca Pharmaceuticals a. s. (25 pracovníkov, z toho 9 s ukončeným VŠ vzdelaním tretieho stupňa (PhD.) a dvaja v príprave (externí doktorandi)). Výskumné aktivity sú podporované výskumnou kapacitou partnera TAU-CHEM, s.r.o. (4 pracovníci s PhD.)

☐ Podľa plánu bola dokončená etapa skríningu. V súčasnosti sa rieši etapa laboratórneho výskumu a vývoja s plánovaným ukončením 09/2017.

Dosiahnuté výsledky v projekte za obdobie 01/2016 – 12/2016:

- ❑ V roku 2016 boli dokončené patentové rešerše na vybrané aktívne farmaceutické substancie (API's). Boli realizované overovacie laboratórne experimenty pre všetky sledované API's.
- ❑ V prípade študovaných **antagonistov ópiátových analgetík** na báze morfínu bola úspešne vykonaná finalizácia laboratórneho vývoja pre prvú cieľovú substanciu. Optimalizovaný postup bol v rámci scale-up aktivít overený v multikilogramovej škále, pričom sa dosiahli ešte vyššie výťažky, ako bolo plánované, a požadované požiadavky na kvalitu boli splnené aj pre **USP liekopisnú kvalitu**.
- ❑ Poznatky z tohto výskumu boli aplikované aj pre prípravu **ópioidného agonistu** z portfólia Saneca Pharmaceuticals a. s. Táto API bude v prvom kvartáli 2017 testovaná na úrovni **scale-up** s cieľom potvrdiť USP kvalitu a nastavenie stabilitných testov. V súvislosti s prezentovanými aktivitami bola podaná patentová prihláška (**PP 2028-2016**) a ďalšie dve prihlášky sa nachádzajú v procese prípravy.
- ❑ Fáza skríningu bola dokončená aj pre atraktívnu aktívnu farmaceutickú substanciu jedného z najnovších **syntetických agonistov morfínu** s dvomi stereogénnymi centrami. Na vybudovanie tejto chirálnej molekuly bola aplikovaná metodika kryštalizáciou indukovanej asymetrickej transformácie (**CIAT**). Syntetická výhodnosť CIAT metodiky na generovanie nového stereogénneho centra z dostupných chirálnych amínov bola deklarovaná aj vo forme karentovanej publikácie (TL **2016**, 57, 1079-1082). Verifikácia navrhnutého patentovo čistého riešenia syntézy tejto API vo väčšej škále bude podľa plánu realizovaná v druhej polovici roku 2017 (07/2017-12/2017).

Dosiahnuté výsledky v projekte za obdobie 01/2016 – 12/2016:

- ❑ Uvoľnené výskumné kapacity pre skríning a laboratórny prieskum v rámci chemického výskumu a vývoja boli nasmerované na molekulu jedného z prvých **agonistov β -adrenergných receptorov**, ktorý nachádza uplatnenie pri liečení viacerých civilizačných ochorení. Bola navrhnutá a overená patentovo nekolízna päťstupňová syntéza substancie finálneho hydrogénchloridu a pripravené jeho polymorfy α a β . Dokončenie laboratórneho výskumu a vývoja je v súlade s plánom projektu.
- ❑ V rámci **galenického výskumu a vývoja** bola v kontrolovanom období vykonaná patentová rešerš. Začali sa prvé overovacie experimenty pre prípravu nosnej matrice pre liekovej formy odolné voči zneužívaniu cez vybrané xerogély polysacharidov.
- ❑ Na pracovisku spoluriešiteľskej organizácie projektu, **partnera TAU-CHEM, s.r.o.**, bol realizovaný laboratórny výskum a vývoj kľúčových chirálnych intermediátov pre dve ďalšie substancie z portfólia projektu – chirálneho antidiabetika a antimykotika azolového typu. V prípade intermediátu fungálneho azolu boli realizované experimenty na úrovni **scale-up**.
- ❑ Vytvoril sa predpoklad úspešného ukončenia druhej etapy projektu (laboratórny výskum a vývoj) do plánovaného termínu (30. 9. 2017)