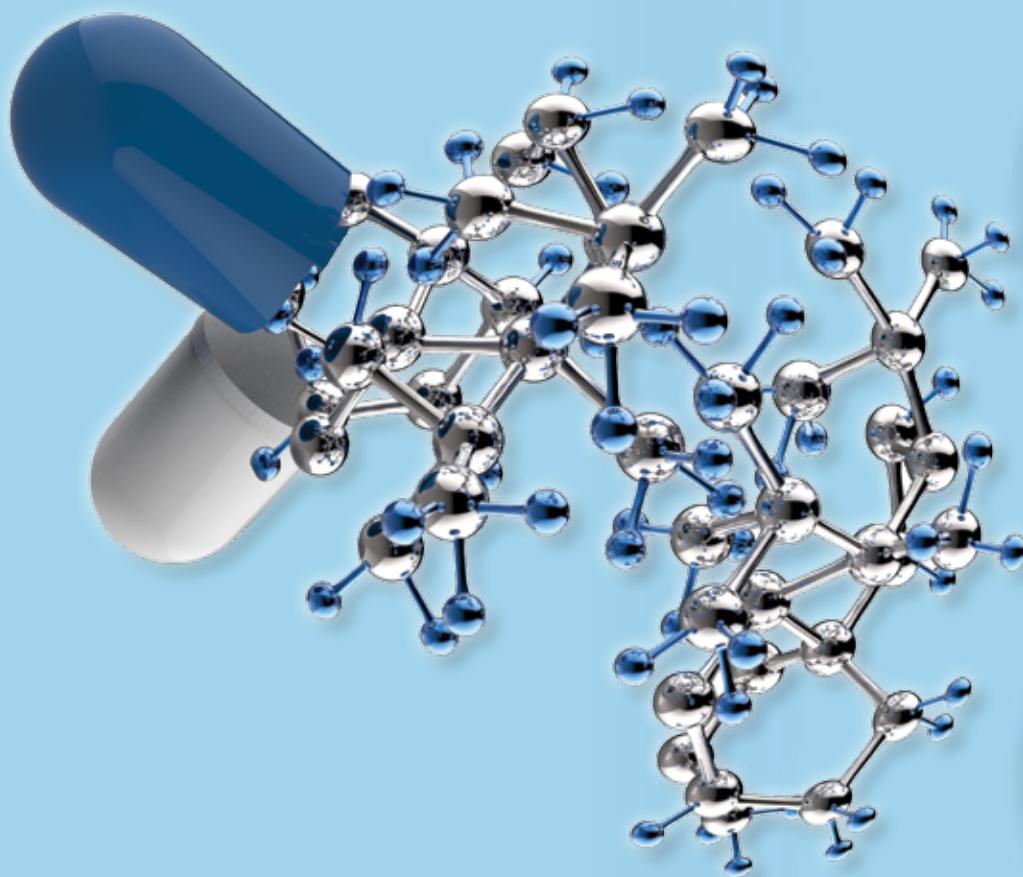


ISSN 1105-4999



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS



ΤΟΜΟΣ 31 • ΤΕΥΧΟΣ I
VOLUME ISSUE

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 2019
JANUARY - MARCH

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 31, ΤΕΥΧΟΣ Ι,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 2019

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

A. Τσαντίλη

Ομοτ. Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)
tsantili@pharm.uoa.gr

ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ

Γ.Α. Καρίκας

Ομότιμος καθηγητής, Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής, karikasg@uniwa.gr

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Δεμέτζος

Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Β. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

N. Κόλμαν

Galenica SA

Χ. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Π. Μαχαίρας

Ομοτ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ε. Παντερή

Καθηγήτρια, ΕΚΠΑ

Δ. Ρέκκας

Αναπλ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

E-mail για υποβολή εργασιών:

tsantili@pharm.uoa.gr, karikasg@teiath.gr

Για την ηλεκτρονική έκδοση της «Φαρμακευτικής»
και οδηγίες προς συγγραφείς
επισκεφτείτε την διεύθυνση: www.hsmc.gr

Τα άρθρα που δημοσιεύονται
στην «Φαρμακευτική» καταχωρούνται
στα Chemical Abstracts, EMBASE,
SCOPUS και EBSCO

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 31, ISSUE I,
JANUARY - MARCH 2019

EDITOR

A. Tsantili

Emeritus Professor, National and Kapodistrian
University of Athens (NKUA)
tsantili@pharm.uoa.gr

CO EDITOR

G.A. Karikas

Emeritus professor, University of West Attica,
Greece, karikasg@uniwa.gr

EDITORIAL BOARD

C. Demetzos

Professor, NKUA

V.J. Demopoulos

Professor, University of Thessaloniki, AUTh

N. Kolman

Galenica SA

Ch. Kontogiorgis

PhD, University of Thessaloniki, AUTh

P. Kourounakis

Emeritus Professor,

University of Thessaloniki, AUTh

P. Macheras

Emeritus Professor, NKUA

S. Nikolaropoulos

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas

Associate Professor, University of Patras

I. Panderi

Professor, NKUA

D. Rekkas

Associate Professor, NKUA

E-mail for manuscript submission:

tsantili@pharm.uoa.gr, karikasg@teiath.gr

For "Pharmakeftiki" electronic edition
and instructions to authors
please visit www.hsmc.gr

Articles published in "Pharmakeftiki"
are indexed in Chemical Abstracts,
EMBASE, SCOPUS and EBSCO

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Ραδιοφαρμακευτική. Μια σχετικά νέα επιστήμη
Αλεξάνδρα Δ. Βαρβαρήγου **1-18**

Radiopharmacy. A relatively new scientific activity
Alexandra D. Varvarigou **1-18**

**Θεραπεία νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων με
ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης**
*Δημήτριος Πριφτάκης, Μαρία Παπαχρίστου, Ιωάννης
Δατσέρης* **19-29**

**Therapy of Neuroendocrine Neoplasms with
Radiolabeled Somatostatin Analogs**
*Dimitrios Priftakis, Maria Papachristou,
Ioannis Datseris* **19-29**

Αργίλιο και η φαρμακοχημεία του
Ελένη Α. Ρέκκα, Πάνος Ν. Κουρουνάκης **30-39**

Aluminium and its Pharmacochemistry
Eleni A. Rekka, Panos N. Kourounakis **30-39**

**A Study of Oxidative Stress Markers when Using the
Liposomal Antioxidant Complex**
*Daria M. Pylypenko, Tatiana V. Gorbach, Oleksii G. Katsai,
Anna S. Grigoryeva, Yuriy M. Krasnopol'sky* **40-47**

**A Study of Oxidative Stress Markers when Using the
Liposomal Antioxidant Complex**
*Daria M. Pylypenko, Tatiana V. Gorbach, Oleksii G. Katsai,
Anna S. Grigoryeva, Yuriy M. Krasnopol'sky* **40-47**

Εκδηλώσεις **48**

Meetings **48**

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑΣ
& ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY JOINT EDITION OF
THE HELLENIC SOCIETY OF
MEDICINAL CHEMISTRY &

THE HELLENIC PHARMACEUTICAL SOCIETY



ZITA MEDICAL MANAGEMENT, Ομήρου 29Α, Πέτα Σαρωνικού, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 22994 40962, Fax: 22990 660, E-mail: g.kouloumpis@zitamanagement.com

Αγαπητοί αναγνώστες

Με το τεύχος 31/1/2019 η "Φαρμακευτική" εισέρχεται στην τέταρτη δεκαετία από την έναρξη της έκδοσής της. Όλα αυτά τα χρόνια η "Φαρμακευτική" διατήρησε την αυστηρά επιστημονική μορφή της φιλοξενώντας κυρίως άρθρα επισκόπησης και ερευνητικές εργασίες σε διάφορα πεδία των Φαρμακευτικών Επιστημών, μια στήλη με νέα και εξελίξεις, καθώς επίσης ενημέρωση για συνέδρια και εκδηλώσεις στον ελληνικό και διεθνή χώρο. Επί πλέον για να υποστηρίξει προσπάθειες σε συγκεκριμένους τομείς δημιουργεί κατά καιρούς ειδικές στήλες όπως στήλη για 'Κλινική Φαρμακευτική', 'Εκπαιδευτική Στήλη' κλπ.

Στα πλαίσια αυτά το παρόν τεύχος ξεκινά για πρώτη φορά ειδική στήλη που αφορά σε "Ιστορική Επισκόπηση", θεωρώντας ότι είναι ενδιαφέρον να έρχονται στο φως στοιχεία για την ανάπτυξη σημαντικών κλάδων των Φαρμακευτικών Επιστημών στη χώρα μας, συχνά από μηδενική βάση. Το άρθρο που φιλοξενείται στο παρόν τεύχος αφορά στην ιστορική διαδρομή της Ραδιοφαρμακευτικής και του Κέντρου Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος», το οποίο μετεξελίχθηκε σε Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος» (ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»). Η Ραδιοφαρμακευτική, άγνωστη πριν τη δεκαετία του '60, σήμερα αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο κλάδο των Φαρμακευτικών Επιστημών, που προσφέρει εξαιρετικές υπηρεσίες στη δημόσια υγεία και στην έρευνα, καθώς και πεδίο απορρόφησης πολλών νέων επιστημόνων. Ως εκ τούτου αξίζει μια ιδιαίτερη προβολή και από τις στήλες αυτού του περιοδικού. Με δεδομένο ότι πρόκειται για ιστορική επισκόπηση, η οποία πρέπει να είναι ελκυστική στους νεοεισερχόμενους στις Φαρμακευτικές Επιστήμες, η συντακτική επιτροπή του περιοδικού αποδέχτηκε το συγκεκριμένο άρθρο να μην ακολουθεί την αυστηρή τυπική μορφή των επιστημονικών άρθρων προς χάριν της γλαφυρότητας και της έκφρασης συναισθημάτων.

Ελπίζουμε να απολαύσετε την ανάγνωση.

Ραδιοφαρμακευτική. Μια σχετικά νέα επιστήμη

Αλεξάνδρα Δ. Βαρβαρήγου

Εργαστήριο Ραδιοφαρμακευτικής, Ινστιτούτο Πυρηνικών και Ραδιολογικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ενέργειας και Ασφάλειας (Ι/ΠΡΕΤΕΑ), Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», Αγία Παρασκευή Αττικής, 15310

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ακόλουθο άρθρο αναφέρεται στην ανάπτυξη και εξέλιξη μίας νέας Επιστήμης, της Ραδιοφαρμακευτικής, μεταπολεμικά. Η ανάπτυξη αυτή αρχικά πραγματοποιήθηκε σε Ευρωπαϊκά, κρατικά Πυρηνικά Κέντρα, όπως το Πυρηνικό Κέντρο Saclay, στη Γαλλία, έξω από το Παρίσι, το Istituto Tecnologico e Nuclear, ITN, στην περιοχή Sacavem της Πορτογαλίας και το Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος», Κ.Π.Ε. «Δ», στην Αγία Παρασκευή Αττικής, στην Ελλάδα. Όλα τα προαναφερόμενα Κέντρα, είχαν δομηθεί εκτός κατοικημένης περιοχής για προστασία του πληθυσμού και η λειτουργία τους τελεί πάντα υπό την επίβλεψη και τον έλεγχο του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας (ΔΟΑΕ). Το άρθρο αναφέρεται, αρχικά, στη συγκρότηση της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας, στους στόχους της και στην σπουδαιότητά της για τον Ελληνικό χώρο και, στη συνέχεια, στην δημιουργία του ΚΠΕ «Δ», το έτος 1961. Στην φάση εκείνη το Πυρηνικό Κέντρο αποτελείτο από τις εξής έξι Διευθύνσεις: i) Δ/ση Πυρηνικού Αντιδραστήρα, ii) Δ/ση Ραδιοϊσοτόπων, iii) Δ/ση Φυσικής, iv) Δ/ση Χημείας, v) Δ/ση Βιολογίας, vi) Δ/ση Εδαφοπονίας. Το άρθρο εντοπίζεται, ειδικότερα, στη Δ/ση Ραδιοϊσοτόπων, δραστηριότητα της οποίας υπήρξε η Ραδιοφαρμακευτική, όπως την είδε η χρονολογικά πρώτη μεταπτυχιακή σπουδάστριά της, η οποία γράφει το άρθρο αυτό. Μετά από σύντομη αναφορά στις περιοχές Τσακού και Αγίας Παρασκευής, η συγγραφέας ξαναθυμάται και περιγράφει τον εργαστηριακό χώρο παραγωγής ραδιοϊσοτόπων, την εντύπωση που της έκαναν οι μεγάλες, μολύβδινες, θωρακισμένες μονάδες παραγωγής και αναφέρεται στην λειτουργία και την χρησιμότητά τους για την παρασκευή ραδιοσκευασμάτων για νοσοκομειακή χρήση. Ο τεχνολογικός εξοπλισμός του «Δ» δεν υστερούσε, στη φάση εκείνη, από τον περιγραφόμενο στα βιβλία για τα αντίστοιχα εργαστήρια του εξωτερικού. Αναφέρεται στην γνωριμία με τους συναδέλφους της και στον ενθουσιασμό της για το καινούργιο για εκείνη περιβάλλον, παρά κάποιες δυσκολίες που δημιουργούσαν το φύλο και η νεαρή ηλικία της, δεδομένου ότι το περιβάλλον ήταν ανδροκρατούμενο και οι υπόλοιποι εργαζόμενοι στην παραγωγή ραδιοϊσοτόπων ηλικιακά μεγαλύτεροι. Το άρθρο, στη συνέχεια αναφέρεται στην δημιουργία του πρώτου Ραδιοφαρμακευτικού Εργαστηρίου, με την πρόσληψη αριθμού φαρμακοποιών και τεχνικών, οι οποίοι χρειάστηκε να προσαρμοσθούν στο αντικείμενο της Ραδιοφαρμακευτικής, το οποίο δεν συμπερι-

λαμβάνονταν στις εγκύκλιες σπουδές τους, ήταν καινούργιο για την Ελλάδα και αντιμετωπιζόταν με κάποια επιφύλαξη, από τους υπόλοιπους εργαζόμενους του Κέντρου ως προς την επιστημονικότητά του. Οι πρώτοι εκείνοι ερευνητές Ραδιοφαρμακευτικής στο «Δ» χρειάστηκε να απασχοληθούν, εκτός από το καθαρά ερευνητικό τους έργο, και με την διαμόρφωση του χώρου, ο οποίος, από την κατασκευή του, δεν διέθετε υποδομές κατάλληλες για την παρασκευή και μελέτη ραδιοσκευασμάτων κατά GMP (Good Manufacturing Practice), όπως προβλέπεται από την σύγχρονη νομοθεσία, καθώς και με τον κατάλληλο εξοπλισμό του. Σε όλα αυτά, καθοριστικός υπήρξε ο ρόλος του ΔΟΑΕ, ο οποίος έχει συνδράμει με τεχνολογικό εξοπλισμό των εργαστηρίων και υποτροφίες μετεκπαίδευσης του προσωπικού της Ραδιοφαρμακευτικής στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Σαν αντιστάθμισμα αυτής της προσφοράς, στα εργαστήρια της Ραδιοφαρμακευτικής του «Δ» εκπαιδεύονται, μέσω ΔΟΑΕ, υπότροφοι άλλων χωρών, κυρίως της Ασίας και της Ν.Αμερικής, στα σχετικά αντικείμενα. Γενικότερα, η εκπαίδευση νέων συναδέλφων στα γνωστικά αντικείμενα της Ραδιοφαρμακευτικής, υπήρξε ένα από τα κύρια μελήματα της ομάδας Ραδιοφαρμάκων του «Δ». Με νόμο του 1985, το Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος», ΚΠΕ «Δ», μετεξελίχθηκε σε Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος» (ΕΚΕΦΕ «Δ»), ώστε να καλυφθούν και νέες επιστημονικές ερευνητικές και τεχνολογικές περιοχές, και έκτοτε ακολουθεί διακριτή πορεία από αυτήν της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας. Οι Διευθύνσεις του «Δημόκριτου» μετεξελίχθηκαν σε ερευνητικά Ινστιτούτα. Ειδικότερα, η Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων, στην οποία ανήκε εξ αρχής η Ραδιοφαρμακευτική και όπου είχε ενταχθεί στην πορεία και το Εργαστήριο Ραδιοανοσοχημείας, από την ίδρυσή της ανήκε στο Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων (Ι/ΡΡΠ). Το Ινστιτούτο αυτό μετεξελίχθηκε σε Ινστιτούτο Πυρηνικών και Ραδιολογικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ενέργειας και Ασφάλειας (Ι/ΠΡΕΤΕΑ).

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αλεξάνδρα Βαρβαρρήγου

e-mail:

avar@rrp.demokritos.gr

Εισαγωγή

Η Ραδιοφαρμακευτική αναπτύχθηκε στην Ευρώπη μετά τον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο, ως αποτέλεσμα της ραγδαίας ανάπτυξης της Πυρηνικής Φυσικής, η οποία είχε αρχίσει να πραγματοποιείται στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Στόχος της νέας αυτής επιστήμης αρχικά ήταν η κάλυψη των αναγκών της Πυρηνικής Ιατρικής, στην συνέχεια, όμως η Ραδιοφαρμακευτική εξελίχθηκε σε αυτοτελή επιστήμη. Στις μέρες μας και η Πυρηνική Ιατρική ουσιαστικά αποτελεί επιτομή πολλών επιστημών, όπως της Φυσικής, της Ιατρικής, της Βιολογίας, της Χημείας και της Μηχανικής, μπορεί δε να θεωρηθεί πηγή γένεσης νεότερων και πιο εξειδικευμένων Επιστημών, μεταξύ αυτών της Ραδιοφαρμακευτικής, της Ραδιοφαρμακολογίας, της Ραδιοανοσοχημείας, καθώς και κλάδου της Τεχνολογίας Ιατρικών Οργάνων.

Η ανάπτυξη της Ραδιοφαρμακευτικής, σε διεθνές επίπεδο, επιτελέστηκε αρχικά σε πυρηνικά κέντρα, τα οποία ή ανήκαν σε κρατικούς φορείς διάφορων Ευρωπαϊκών χωρών, όπως το Πυρηνικό Κέντρο Saclay στη Γαλλία, το οποίο βρίσκεται στα περίχωρα του Παρισιού, το Τεχνολογικό και Πυρηνικό Ινστιτούτο (Istituto Tecnológico e Nuclear, ITN), στην περιοχή Sacavem, της Πορτογαλίας, το Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος», στην Αγία Παρασκευή Αττικής στην Ελλάδα, ή ακόμη και σε ημικρατικούς φορείς, όπως το Πυρηνικό Κέντρο Sorin Biomedica, στην περιοχή Piemonte της Βόρειας Ιταλίας, το οποίο είχε προκύψει από την συνεργασία του Ιταλικού κράτους με την βιομηχανία κατασκευής αυτοκινήτων Fiat του Torino. Απαραίτητη προϋπόθεση, επιβαλλόμενη από την νομοθεσία των Ευρωπαϊκών χωρών και από τον Διεθνή Οργανισμό Ατομικής Ενέργειας,



Εικ.1. Η Αγία Παρασκευή στις αρχές του 20ου αιώνα

(ΔΟΑΕ) με έδρα την Βιέννη, ήταν τα πυρηνικά κέντρα να βρίσκονται εκτός της οικιστικής ζώνης. Τα προαναφερόμενα, πυρηνικά κέντρα, κατά την ίδρυσή τους, πληρούσαν αυτή την συνθήκη. Στις ΗΠΑ τα πυρηνικά κέντρα υπάγονται στο Υπουργείο Ενέργειας, η λειτουργία τους διέπεται από την αυστηρή Αμερικανική νομοθεσία και ελέγχεται επίσης από τον Διεθνή Οργανισμό Ατομικής Ενέργειας. Στην συνέχεια, η Ραδιοφαρμακευτική απέτελεσε επιπρόσθετα πανεπιστημιακή δραστηριότητα και στις δύο πλευρές του Ατλαντικού, με τήρηση πάντα αυστηρών κανονισμών και αυστηρή επίβλεψη από τις επιμέρους επιτροπές Ατομικής Ενέργειας και εποπτεία από τον ΔΟΑΕ.

Σύμφωνα με μεταπολεμικούς κανονισμούς, οποιεσδήποτε εγκαταστάσεις σχετίζονταν με την «πυρηνική ενέργεια» έπρεπε να βρίσκονται εκτός της οικιστι-

κής ζώνης και ειδικότερα να απέχουν τουλάχιστον 30 χιλιόμετρα από αυτήν. Την προϋπόθεση αυτή πληρούσαν οι εγκαταστάσεις της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας, όταν δημιουργήθηκαν στην Αγία Παρασκευή, πιο συγκεκριμένα στην περιοχή του Τσακού. Ο Τσακός αποτελεί το ορεινότερο σημείο του Δήμου Αγίας Παρασκευής, και, κατά την παράδοση, ο εκεί ναός είναι αφιερωμένος στον Άγιο των βουνών, τον Προφήτη Ηλία. Στον Προφήτη Ηλία του Τσακού Αττικής οικοδομήθηκαν, λοιπόν, οι εγκαταστάσεις, αρχικά της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας (ΕΕΑΕ) και στη συνέχεια του Κέντρου Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος» (ΚΠΕ «Δ»). Εκείνα τα χρόνια η Αγία Παρασκευή δεν ήταν καν προάστιο, ήταν καθαρά εξοχή! Είχε, όμως, μια μακραίωνη ιστορία, ως οικισμός: Σύμφωνα με τη διοικητική διαίρεση

του Κλεισθένους (565-492 π.Χ.) για την δημοκρατική μεταρρύθμιση της Αθήνας, στην αρχαιότητα απο-τελούσε τμήμα της περιφέρειας του αττικού δήμου Φλύας, της Κεκρόπιδας φυλής στη μεσογαία χώρα. Σύμφωνα με την παραπάνω μεταρρύθμιση, η Αττική είχε χωρισθεί σε τρεις βασικούς δήμους, το άστυ, τα παράλια και την μεσογαία, μεταρρύθμιση που σε γε-νικές γραμμές διατηρήθηκε για την Αττική ανά τους αιώνες. Η σημερινή Αγία Παρασκευή, αναπτύχθηκε κατά τις πρώτες δεκαετίες του 20ου αιώνα ως χωριό της μεσογαίας. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως προάστιο παραθερισμού των Αθηναίων, γιατί ήταν περιοχή πευκόφυτη, με καλό κλίμα και κοντά στην πόλη, οπό-τε όσοι είχαν την δυνατότητα εξοχικής κατοικίας την προτιμούσαν. Το 1963 προάχθηκε σε δήμο. **Εικ.1.**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΕΕΑΕ)

Η ίδρυση της ΕΕΑΕ υπήρξε αποτέλεσμα συνεργασίας σειράς Ευρωπαϊκών Κρατών, (Γερμανίας, Δανίας, Γαλ-λίας, Ελλάδας, Ιταλίας, Ολλανδίας, Σουηδίας, Ελβετίας, Γιουγκοσλαβίας), μελών της Οργάνωσης των Ηνωμέ-νων Εθνών. Τα πιο πάνω κράτη, το 1951 σε σύνοδο, που πραγματοποιήθηκε στην έδρα των γραφείων του ΟΗΕ στη Γενεύη, αποφάσισαν την διεξαγωγή με-λέτης για την ίδρυση Ευρωπαϊκού Εργαστηρίου Πυ-ρηνικών Ερευνών. Στις 15 Φεβρουαρίου του 1952, σε σύνοδό τους πάλι στην Γενεύη, τα παραπάνω κράτη κατέληξαν σε Συμφωνία για την ίδρυση Συμβουλίου Αντιπροσώπων Ευρωπαϊκών Κρατών. Αντικείμενο του Συμβουλίου αποτελούσε η οργάνωση διεθνούς εργαστηρίου και η ανάπτυξη συνεργασίας μεταξύ των προαναφερόμενων κρατών σε θέματα πυρηνικών ερευνών. Η Συμφωνία επικυρώθηκε από την Ελληνι-κή Βουλή στις 23 Ιουνίου 1953 από ειδική επιτροπή, η οποία καθόρισε ως αρμόδιο φορέα για την εκτέλεσή της, από Ελληνικής πλευράς, το υπουργείο Συντονι-σμού που ανέλαβε την ευθύνη ορισμού των Ελλήνων αντιπροσώπων στις διάφορες Ευρωπαϊκές και Διε-θνείς Επιτροπές. Κύριο αντικείμενο της Ε.Ε.Α.Ε. ήταν και παραμένει η ανάδειξη των ευεργετικών χρήσεων της πυρηνικής ενέργειας για ειρηνικούς σκοπούς και ειδικότερα η ασφαλής χρήση ραδιοϊσοτόπων για ια-τρικές και βιολογικές έρευνες. Στα άμεσα αντικείμενα



Εικ.2. Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δ». Διακρίνονται ο Πυρηνικός Αντιδραστήρας, το κτίριο της Υγειοφυ-σικής, το Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνο-λογίας (I/NN), η Βιβλιοθήκη και το Διοικητήριο.

της Ε.Ε.Α.Ε. ήταν επίσης η εγκατάσταση πυρηνικού αντιδραστήρα, η μελέτη των συνθηκών λειτουργίας πυρηνικών εγκαταστάσεων για ειρηνικούς σκοπούς, η εκπαίδευση νέων επιστημόνων διάφορων ειδικο-τήτων σε πυρηνικές τεχνικές, η συνεργασία με άλλες χώρες σε θέματα πυρηνικής τεχνολογίας και των ειρη-νικών εφαρμογών της, αλλά και η προστασία του πε-ριβάλλοντος από την χρήση των πυρηνικών τεχνικών, καθώς και η επεξεργασία και διάθεση των ραδιενερ-γών καταλοίπων που μπορεί να προκύπτουν από την μελέτη και εφαρμογή πυρηνικών μεθόδων. Στα πλαί-σια αυτά, η Ε.Ε.Α.Ε. είχε και έχει σημαίνοντα λόγο και στην διαμόρφωση της σχετικής νομολογίας που διέπει την χρήση ραδιενεργών υλικών, την ανάπτυξη ραδιε-νεργών τεχνικών, την διαμόρφωση ειδικών εγκατα-στάσεων για την παρασκευή και χρήση των ραδιενερ-γών υλικών και για την φύλαξη και διάθεση πιθανών ραδιενεργών καταλοίπων. **Εικ.2.**

Για όλα τα παραπάνω ενημερώθηκα αμέσως μετά την έναρξη της απασχόλησής μου στο «Δ», οπότε, για μεγάλη μου ικανοποίηση μου παραδόθηκε από τον υπεύθυνο της Διεύθυνσης Υγειοφυσικής και Υγειοπροστασίας το πρώτο μου δοσίμετρο θώρακα. Πρόκειται για μικρό, ακτινοευαίσθητο φιλμ, το οποίο τοποθετείται σε ειδική θήκη και φέρεται στο στήθος, για να μετράται η ακτινοβολία που δέχεται ο κορμός του εργαζόμενου. Για εργασία σε χώρους υψηλής ρα-

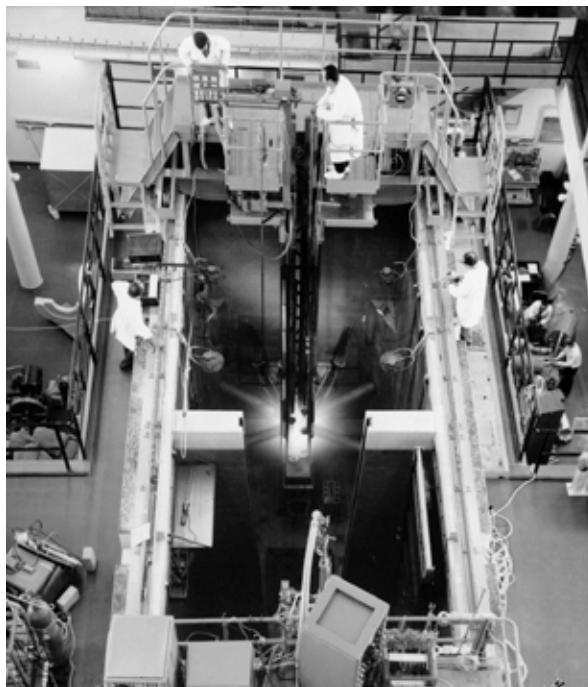
διενέργειας προβλέπεται και δοσίμετρο χεριού, τύπου ρολογιού ή δαχτυλιδιού, για την πιστοποίηση της δόσης που λαμβάνει ο εργαζόμενος στο χέρι, και η οποία είναι επιτρεπτό να υπερβαίνει ελαφρά την δόση στο σώμα. Η μέγιστη επιτρεπτή σωματική δόση είναι σήμερα 20mSv/year, για τους επαγγελματικά ασχολούμενους και 1mSv/year, για τον υπόλοιπο πληθυσμό της χώρας. Δεν ξέχασα ποτέ την συμβουλή έμπειρου τεχνικού, όταν άρχισα να απασχολούμαι στα Εργαστήρια: «πρόσεξε, η ραδιενέργεια δεν μυρίζει, δεν σφυρίζει, δεν έχει καμμία γεύση, αλλά είναι εκεί, από σένα εξαρτάται αν θα μολυνθείς, ό,τι όμως και να συμβεί ενημέρωσε τους άλλους εργαζόμενους και τους υπεύθυνους!»

ΚΕΝΤΡΟ ΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» (Κ. Π. Ε. «Δ»)

Ως χρονολογία δημιουργίας του «Δ» μπορεί να θεωρηθεί η 27^η Ιουλίου 1961, ημέρα κατά την οποία προστέθηκαν σταδιακά στην δεξαμενή του αντιδραστήρα 180 γρ. U-235, περιεκτικότητας 20% σε ουράνιο, και επετεύχθη αυτοσυντηρούμενη αλυσιδωτή αντίδραση, χωρίς να υποβοηθείται από εξωτερική πηγή νετρονίων. Αργά το απόγευμα, μετά από μια μέρα αγωνίας όλων των παριστάμενων πρωταγωνιστών της προσπάθειας, αλλά και διάφορων άλλων επιστημόνων και τεχνικών, ο χειριστής του αντιδραστήρα ανακοίνωσε με επισημότητα: «προσοχή, αντιδραστήρ κρίσιμος»! Οι παριστάμενοι ξέσπασαν σε επευφημίες συγκίνησης και χαράς. Αυτή μπορεί να χαρακτηριστεί ως η στιγμή δημιουργίας του πρώτου Κέντρου Πυρηνικών Ερευνών, δηλαδή του «Δημόκριτου», ο οποίος έμελλε να συμβάλει τα μέγιστα στην ανάπτυξη και εξέλιξη των Πυρηνικών Επιστημών, αλλά και των Φυσικών Επιστημών γενικότερα και της Τεχνολογίας στην Ελλάδα και να γίνει το πρώτο Ελληνικό Πυρηνικό Κέντρο.

Στην φάση εκείνη, ο «Δ» αποτελείτο από τις εξής Διευθύνσεις:

- Δ/ση Αντιδραστήρα
- Δ/ση Ραδιοϊσοτόπων
- Δ/ση Φυσικής
- Δ/ση Χημείας
- Δ/ση Βιολογίας



Εικ.3. Πυρηνικός Αντιδραστήρας του Κ.Π.Ε. «Δ»

• Δ/ση Εδαφοπονίας

Σε όλες αυτές τις Διευθύνσεις, εκτός από το πρωτοποριακό και υψηλής ποιότητας ερευνητικό, αναπτυξιακό και τεχνολογικό έργο που επιτελείτο, υπήρξε, ως κύριο μέλημα, η μετάδοση των γνώσεων σε νεώτερους ερευνητές, μέσω της εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών στο γνωστικό αντικείμενο των παραπάνω Διευθύνσεων. Ο «Δ», δεν είχε, προς απογοήτευση πολλών ερευνητών του, την δυνατότητα να απονέμει Διδακτορικά Διπλώματα, αν και είχε μοναδικότητα σε πολλούς ερευνητικούς τομείς, ιδιαίτερα στους σχετιζόμενους με την χρήση ραδιενέργειας και την εφαρμογή πυρηνικών τεχνικών. Παρόλα αυτά, σε συνεργασία με Ελληνικά και ξένα ΑΕΙ, τα οποία είχαν από τον νόμο αυτή την δυνατότητα, σύντομα μετά την δημιουργία του, άρχισε να προσελκύει πτυχιούχους Ελληνικών και ξένων πανεπιστημίων. Στόχος αυτών των νέων, συνήθως και νεαρής ηλικίας επιστημόνων, ήταν η συνέχιση των σπουδών τους στον Ελληνικό χώρο, με απώτερο σκοπό να αποκτήσουν γνώσεις και ερευνητική εμπειρία. Με τον τίτλο του διδάκτο-

ρα που αποκτούσαν γινόταν για τους νέους αυτούς επιστήμονες, ρεαλιστικά δυνατόν να συνεχίσουν την ερευνητική πορεία τους σε Ανώτατα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα της Ελλάδας ή του εξωτερικού ή/και να στελεχώσουν την βιομηχανία και να συμβάλουν στην ανάπτυξη της χώρας. Παράλληλα, η εκπαίδευση νέων επιστημόνων στο «Δ», ενίσχυε ικανοποιητικά και την ανανέωση του ερευνητικού δυναμικού της Ελλάδας, με προφανή σημασία για την πορεία του κράτους.

Η Ραδιοφαρμακευτική υπήρξε, στη φάση εκείνη, μία από τις κυριότερες δραστηριότητες της Διεύθυνσης Ραδιοϊσοτόπων, η οποία με την πάροδο του χρόνου, επεκτάθηκε και σε ραδιοανοσοδιαγνωστικά παράγωγα, για εφαρμογές “in vitro”.

Πιο συγκεκριμένα, το ανεξάρτητο Εργαστήριο Ραδιοανοσοχημείας αναφέρεται για πρώτη φορά στις «Επιστημονικές Δραστηριότητες 1980» του Κέντρου Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος». Ο τίτλος του ερευνητικού Προγράμματος του Εργαστηρίου ήταν «Έρευνα-ανάπτυξη-παραγωγή οργανικών ενώσεων επισημασμένων με ραδιοϊσότοπα – RIA», έτος έναρξης φέρεται να ήταν το 1979 και ως κύριες επιδιώξεις των εργασιών του αναφέρονταν οι ακόλουθες:

-«Η έρευνα για την εξεύρεση νέων επισημασμένων ενώσεων με συγκεκριμένη εφαρμογή και χρήση στην Ιατρική, Φαρμακευτική, Χημεία, Βιομηχανία.

-Η ανάπτυξη νέων μεθόδων για την καλύτερη απόδοση της επισημάνσεως των ενώσεων αυτών με ραδιοϊσότοπα.

-Η μαζική παραγωγή των σημαντικότερων επισημασμένων ενώσεων που χρησιμοποιούνται για ραδιοανοσολογικές αναλύσεις (RIA) στα εργαστήρια βιοχημικών αναλύσεων και στα Νοσοκομεία. Ιδιαίτερα, η μαζική παραγωγή τυποποιημένων συσκευασιών αντιδραστηρίων (kits) για ραδιοανοσοχημικό προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών τριϊωδοθυρονίνης T3, και τετραϊωδοθυρονίνης ή θυροξίνης T4, της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH, καθώς και της θυρεοδεσμευτικής σφαιρίνης, TBG, που εισαγόμενα από το εξωτερικό χρησιμοποιούνται ήδη ευρύτατα στην Ελλάδα για τον έλεγχο των νόσων του θυρεοειδούς. Επίσης, η μαζική παρασκευή συσκευασμένων αντιδραστηρίων για προσδιορισμό των ορμονών TSH και T4 σε νεογνήνητα βρέφη».

Το προσωπικό του Εργαστηρίου Ραδιοανοσοχημεί-

ας, στο ξεκίνημά του (1979-1980), ήταν οι Χ. Μαρκόπουλος (Υπεύθυνος, Δρ. Χημικός, Υφηγητής ΕΜΠ), Ι. Χατζηστέλιος (Δρ. Χημικός), Κ. Κόκκινος (Δρ. Χημικός), Δ.Ιθακήσιος (Δρ. Φαρμακοποιός), Ι. Χριστοφίδης (Δρ. Χημικός), Κ. Σωτηριάδης (Βιολόγος), Μ.Χατζοπούλου (Φροντίστρια) και Μ. Φωκά-Ντόκου (Παρασκευάστρια). Λίγο αργότερα, στο επιστημονικό προσωπικό του Εργαστηρίου Ραδιοανοσοχημείας προστέθηκε και ο Γ. Ευαγγελάτος (Δρ. Φαρμακοποιός), που μετακινήθηκε εκεί από την τότε Διεύθυνση Βιολογίας.

Με τον Νόμο 1514/1985 το Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος», ΚΠΕ «Δ», μετεξελίχθηκε σε Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος» (ΕΚΕΦΕ «Δ»), ώστε να καλυφθούν και νέες επιστημονικές ερευνητικές και τεχνολογικές περιοχές, και έκτοτε ακολουθεί διακριτή πορεία από αυτήν της Ελληνικής Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας. Οι Διευθύνσεις του «Δημόκριτου» μετεξελίχθηκαν σε ερευνητικά Ινστιτούτα. Ειδικότερα, η Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων, στην οποία ανήκε εξ αρχής η Ραδιοφαρμακευτική και όπου είχε ενταχθεί στην πορεία και το Εργαστήριο Ραδιοανοσοχημείας, από την ίδρυσή της ανήκε στο Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων (Ι/ΡΡΠ). Το Ινστιτούτο αυτό μετεξελίχθηκε σε Ινστιτούτο Πυρηνικών και Ραδιολογικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ενέργειας και Ασφάλειας (Ι/ΠΡΕΤΕΑ).

Σήμερα, το ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» αποτελείται από τα εξής ερευνητικά Ινστιτούτα:

- Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (Ι/ΝΝ)
- Πυρηνικών και Ραδιολογικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ενέργειας και Ασφάλειας (Ι/ΠΡΕΤΕΑ)
- Βιοεπιστημών και Εφαρμογών (Ι/ΒΕ)
- Πυρηνικής και Σωματιδιακής Φυσικής (Ι/ΠΣΦ)
- Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών (Ι/ΠΤ)

Τόσο η Ραδιοφαρμακευτική, όσο και η Ανοσοπεπτική Χημεία σήμερα υπάγονται στο Ι/ΠΡΕΤΕΑ.

Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ, ΜΕ ΤΗΝ ΜΑΤΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΥ ΣΤΟΝ «Δ»

Η διήγηση αρχίζει το φθινόπωρο του 1969. Ήθελα να κάνω μεταπτυχιακές σπουδές, χωρίς να φύγω στη φάση εκείνη από την Ελλάδα. Πληροφορήθηκα

ότι το Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών «Δημόκριτος» προκήρυσσε διαγωνισμό για την παρακολούθηση μεταπτυχιακών μαθημάτων και την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής σε μία από Διευθύνσεις του Κέντρου. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τότε δεν υπήρχε στην εκπαιδευτική διαδικασία το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης. Αν ξεκινούσε κανείς Μεταπτυχιακές Σπουδές, αυτές θα διαρκούσαν 4-5 χρόνια και θα αποσκοπούσαν στην εκπόνηση Διδακτορικού Διπλώματος. **Εικ.4.**

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα για τις Μεταπτυχιακές Σπουδές στην Ελλάδα της δεκαετίας του '60, στις 6 Δεκεμβρίου του 1969, ανηφόρησα στην Αγία Παρασκευή για να βρω το άγνωστο! Αρχικά απευθύνθηκα στο Γραφείο Εκπαίδευσης, το οποίο με παρέπεμψε στη Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων. Η Διεύθυνση αυτή είχε τις εγκαταστάσεις της στα «Προσηρτημένα» του Αντιδραστήρα, όπως χαρακτηριζόταν σειρά εργαστηρίων, που κατά καιρούς στέγαζαν δραστηριότητες σχετικές με εκείνες του Αντιδραστήρα. Αυτές αφορούσαν ακτινοβολήσεις διάφορων υλικών, είτε για να μελετηθεί η χημεία των παραγώγων που προκύπτουν μετά την ακτινοβολήση, (χημεία θερμών ατόμων), ή την ανάπτυξη και εφαρμογή ισοτοπικών μεθόδων για την ιχνηθέτηση μορίων και την εφαρμογή των ραδιοεπισημασμένων παραγώγων στη γεωλογική και εδαφολογική χαρτογράφηση, όπως η εκτίμηση του πορώδους πετρωμάτων, καθώς και η ανίχνευση ρωγμών και η αξιολόγηση της υπόγειας κίνησης υγρών ή ακόμα στην παρακολούθηση της ανάπτυξης φυτών. Όλα αυτά φάνταζαν μαγευτικά στα ανίδια μάτια μου, την προσοχή μου, όμως τράβηξε η Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων, γιατί οι εργασίες της σχετιζόντουσαν με τις βασικές μου, φαρμακευτικές σπουδές. Υπέβαλα, λοιπόν, την παράκληση να επισκεφθώ, αρχικά, αυτόν τον χώρο. Την ξενάγησή μου ανέλαβαν, σε μια προσπάθεια ενημέρωσης μιας νέας συναδέλφου, αλλά και ενδεχόμενης απόκτησης μεταπτυχιακού σπουδαστή, ο τότε Διευθυντής, χημικός κ. Μιχάλης Κωνσταντινίδης και η φυσιογνώστρια κ. Ευγενία Γεωργιάδου. Στη Διεύθυνση, στη φάση εκείνη, παρασκευαζόντουσαν τα εξής ραδιοϊσότοπα:

- Tc-99m, σε ενέσιμο διάλυμα, για απεικόνιση του εγκεφάλου και ανίχνευση εμφράκτων ή/και πιθανής ύπαρξης αλλοιώσεων νεοπλασματικού ή άλλου τύπου



Εικ.4. Εργαστήριο Παραγωγής Ραδιοϊσοτόπων στη Διεύθυνση Ισοτόπων του «Δ»

- Au-198, σε κolloειδή, ενέσιμη μορφή, για την σπινθηρογραφική απεικόνιση του ήπατος, με στόχο την ανίχνευση πρωτογενούς ή μεταστατικού καρκίνου

- I-131, σε ελεγμένα καθαρό, από το στόμα χορηγούμενο διάλυμα, για την σπινθηρογράφηση του θυρεοειδούς και των σιελογόνων αδένων, για τον ίδιο σκοπό

Η Ε. Γεωργιάδου με πτυχίο από το Φυσιογνωστικό Τμήμα του Ε.Κ.Π.Α., είχε τότε την ευθύνη της παρασκευής των ενέσιμων διαλυμάτων. Την υπόλοιπη ομάδα των Ραδιοϊσοτόπων αποτελούσαν, τον καιρό εκείνο οι εξής τεχνικοί:

- Βασίλης Σκληβάγκος, ηλεκτρονικός, υπεύθυνος των μετρήσεων της ραδιενέργειας των διαλυμάτων, πριν από την διάθεσή τους στα Νοσηλευτικά Ιδρύματα. Ο Βασίλης ήταν βασικά και προ πάντων συνδικαλιστής. Στο γραφείο του, στο οποίο τοποθετήθηκαν προσωρινά κι εγώ, συγκεντρώνονταν παλιοί συνδικαλιστές, όλων των συλλόγων και των πολιτικών αποχρώσεων. Για εκείνη την εποχή αυτό είχε ιδιαίτερο νόημα, δεδομένης της χούντας των συνταγματαρχών και του διωγμού του συνδικαλισμού, γενικότερα.

- Γιάννης Παπάζογλου, τεχνολόγος, υπεύθυνος για την συντήρηση και την καλή λειτουργία των θωρακισμένων μονάδων χειρισμού των ραδιενεργών διαλυμάτων και, γενικότερα όλων των οργάνων της Διεύθυνσης (τότε ήταν Διεύθυνση). Σύντομα συνειδητοποίησα ότι ο κ. Παπάζογλου ήταν τελειομανής, εξαι-

ρετικός στη δουλειά του, φαινομενικά ευγενέστατος, αλλά και φοβερά ειρωνικός, έπρεπε να σκεφθείς δύο φορές κάθε ερώτηση ή σχόλιο, που του απεύθυνες!

• Νίκος Κοβάτσος, Σπύρος Μαρίνης και Πάρις Μακρυγιάννης, παρασκευαστές. Ο πρώτος είχε αναλάβει την παρασκευή του ενέσιμου κολλοειδούς Au-198, από ακτινοβόληση προζυγισμένων ψηγμάτων Χρυσού, ο δεύτερος την καθημερινή παραγωγή του Tc-99m, ως ενέσιμο, ισότονο διάλυμα, από χημική επεξεργασία ακτινοβολημένου $^{99}\text{MoO}_4$, και ο τρίτος ήταν γενικών καθηκόντων.

Οι στόχοι ακτινοβολούνταν στον Αντιδραστήρα, η παραλαβή τους, σε μεγάλο, θωρακισμένο, μολύβδινο υποδοχέα πραγματοποιείτο μία φορά την εβδομάδα, η κατεργασία τους, όμως, ήταν καθημερινή. Αυτό καθιστούσε απαραίτητη την προσέλευσή των πιο πάνω τεχνικών στο Κέντρο δύο τουλάχιστον ώρες πριν από το υπόλοιπο προσωπικό.

Στο Εργαστήριο Παραγωγής Ραδιοϊσοτόπων, στις ώρες λειτουργίας του, άναβαν πάντα λαμπτήρες οροφής υπεριώδους ακτινοβολίας (UV), βακτηριοκτόνου μήκους κύματος 253,7 νανομέτρων, οι οποίοι διασφάλιζαν την στειρότητά του και έδιναν στον χώρο την χαρακτηριστική μυρωδιά του. Όπως είναι γνωστό, υπεριώδης ονομάζεται η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται σε μήκος κύματος ακριβώς πάνω από εκεί που τελειώνει το ιώδες του ορατού φάσματος, αλλά προηγείται της ζώνης ακτινοβολίας των ακτίνων X. Η αποστείρωση χώρων με λαμπτήρες UV διασφαλίζεται με την επίδραση της ακτινοβολίας του συγκεκριμένου μήκους κύματος στο γενετικό υλικό DNA διάφορων ζωντανών κυττάρων, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η αναπαραγωγή βακτηριδίων, ιών και μυκήτων και, τελικά, να επιτυγχάνεται η εξάλειψή τους. Αυτή η χαρακτηριστική οσμή σύντομα συνδυάστηκε στη φαρμακευτική συνείδησή μου με την καταλληλότητα ενός χώρου για την παρασκευή φαρμακευτικώνσκευασμάτων και σηματοδότησε μέσα μου την έννοια των «ορθών συνθηκών εργασίας» (Good Manufactory Practice, GMP).

Στη Διεύθυνση, υπήρχαν ακόμη εντεταλμένοι και εξειδικευμένοι οδηγοί και συνοδηγοί των αυτοκινήτων, οι οποίοι μετέφεραν με ειδικά, θωρακισμένα με μολύβι, υπηρεσιακά αυτοκίνητα, τα ραδιοϊσότοπα



Εικ.5. Μονάδα Ελέγχου Ραδιοϊσοτόπων

πα στα Νοσηλευτικά Ιδρύματα του λεκανοπεδίου ή στο αεροδρόμιο, για αποστολή στην επαρχία. Κάποια φορά χρειάστηκε να πάω στο Πανεπιστήμιο και έζησα εμπειρία που μου έμεινε αξέχαστη: το κόκκινο φως του αυτοκινήτου να αναβοσβήνει, όπως όφειλε, η σειρήνα να ωρύεται, κατά τα διεθνώς προβλεπόμενα για την μεταφορά ραδιενεργών δειγμάτων, στη Λεωφόρο Αλεξάνδρας τα αυτοκίνητα να παραμερίζουν, όπως ήταν αναμενόμενο, και το ειδικό αυτοκίνητο να κινείται με σχεδόν μηδενική ταχύτητα, λόγω κακής συντήρησης! Παρόλη την επιστημονική πρωτοπορία του, ο «Δ», σε θέματα διοικητικά και οικονομικά, ακολουθούσε πάντα την δύσκολη τύχη των Υπουργείων! **Εικ.6.**

Κάθε οδηγός συνοδευόταν από συνοδηγό, ώστε να αντιμετωπίζονται τα προβλήματα στάθμευσης, που ήδη υπήρχαν στο λεκανοπέδιο.

Στο Εργαστήριο Παραγωγής Ραδιοϊσοτόπων υπήρχε σειρά μονάδων, κτισμένων με μολυβδότουβλα, το πάχος των οποίων εξαρτιόταν από το είδος και την ένταση της ακτινοβολίας των ραδιοϊσοτόπων, για τα οποία προοριζόντουσαν. Στις μονάδες αυτές γινόταν η κατεργασία των στόχων, μετά από την ακτινοβόλησή τους στον Αντιδραστήρα, ώστε να παραλαμβάνονται τα επιθυμητά θυγατρικά ραδιοϊσότοπα, στην κατάλληλη φαρμακευτική μορφή.

Η κατασκευή των μονάδων είχε πραγματοποιηθεί στα πλαίσια Ελληνο-Γαλλικής συμφωνίας, με χρη-

ματοδότηση του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας, (ΔΟΑΕ), και οι διαστάσεις τους ήταν σε Ευρωπαϊκά πρότυπα, δηλαδή ήταν μάλλον ψηλές για τον μέσο Έλληνα. Για να φτάνω το χειριστήριο των μονάδων κατασκευάστηκε, ειδικά για μένα, ένα ξύλινο, υπερυψωμένο, βοηθητικό επίπεδο και ένα χαμηλότερο σημείο δρασκελισμού του χωρίσματος της «θερμής ζώνης» από τον υπόλοιπο. Όμως, μπαίνοντας κάθε πρωί στο χώρο, έβλεπα απέναντί μου δύο φωτεινές επιγραφές: η δεξιά έγραφε: «ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡ ΕΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ» και η αριστερή: «ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΡΑΔΙΟΙΣΟΤΟΠΩΝ ΕΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ». Τα χρόνια εκείνα ήταν ακόμα σχετικά κοντά με τον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο, την καταστροφή της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι, την συμφορά από την έκρηξη της πρώτης ατομικής βόμβας! Έχοντας, τότε πρόσφατα, δει, για πρώτη φορά, την εκπληκτική αντιπολεμική ταινία του Αλαίν Ρενέ «Χιροσίμα, αγάπη μου», είχα πολύ ανάμικτα συναισθήματα για την χρήση της ατομικής ενέργειας. Μετά από σοβαρό και επώδυνο εσωτερικό προβληματισμό, κατέληξα στη σκέψη ότι η ειρηνική εφαρμογή της, όταν δίνεται η ευκαιρία, όπως με την ανάπτυξη της Πυρηνικής Ιατρικής και συνεπακόλουθα της Ραδιοφαρμακευτικής, αποτελεί υποχρέωση της Επιστήμης γενικότερα, ακόμα και σαν αντιστάθμισμα και απάντηση στις συμφορές του πολέμου. Ακόμα δεν ξέρω αν πράγματι ισχύει κάτι τέτοιο ή αν το χρησιμοποίησα σαν πρόφαση για να ριχτώ με πάθος στο καινούργιο μου ενδιαφέρον, αυτό της παρασκευής και χρήσης ραδιοϊσοτόπων! **Εικ. 7.**

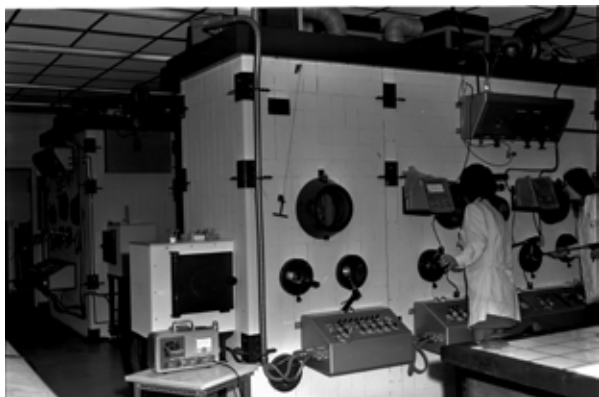
Ενδιαφέρουσα πολύ ήταν η Παραγωγή Ραδιοϊσοτόπων, με είχε κυριολεκτικά συνεπάρει, όμως σύντομα άρχισα να προβληματίζομαι για για το αν υπήρχε δυνατότητα εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής στο συγκεκριμένο πλαίσιο ή αν θα έπρεπε να αναζητήσω ένα πιο «φαρμακευτικό» χώρο. Στο «Δ» υπήρχε ο «θεσμός των εσωτερικών υποτροφιών» με τις οποίες μπορούσε ένας πτυχιούχος Θετικών Επιστημών, μετά από εξετάσεις, να αποκτήσει τετραετή υποτροφία για την εκπόνηση Δ.Δ. Στη Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων δεν είχε, μέχρι τότε, υπάρξει υπότροφος. Επειδή μια τέτοια προοπτική με ενδιέφερε εξαιρετικά πολύ, το ανέφερα στο Διευθυντή, ο οποίος με την συνεργασία του Γραφείου Εκπαίδευσης, ανακίνησε το θέμα και προκηρύχθηκε σχετικός διαγωνισμός την άνοιξη



Εικ.6. Θωρακισμένο αυτοκίνητο μεταφοράς ραδιοϊσοτόπων

του 1970, με εξεταστές τους Μ. Κωνσταντινίδη και Ε. Γεωργιάδου, θέμα την Παραγωγή Ραδιοϊσοτόπων και μοναδική υποψήφια εμένα! Περιττό να αναφέρω ότι «πέρασα επιτυχώς» την δοκιμασία! Το ποσόν της υποτροφίας ήταν 2.965 δραχμές. Μεταγενέστεροι υπολογισμοί κατέδειξαν ότι το ποσόν αυτό της εποχής εκείνης δεν διέφερε, σημαντικά, ως αγοραστική δύναμη, από το ποσόν των περίπου 28.000 δραχμών των υποτροφιών του «Δ» των επόμενων δεκαετιών, μπορούσε όμως να αποτελέσει κάποιο κίνητρο για όποιον θα ήθελε να κάνει μεταπτυχιακές σπουδές στη χώρα του, σε σχέση με την σημερινή απόλυτη έλλειψη εσωτερικών υποτροφιών στον «Δ», λόγω των οικονομικών περικοπών των μνημονίων.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, μέχρι τότε στο «Δ» υπήρξε «Παραγωγή Ραδιοϊσοτόπων με Νοσοκομειακή Εφαρμογή» δεν είχε, όμως, υπάρξει η έννοια «Ραδιοφάρμακο» (Radiopharmaceutical ή Radioactive Drug). Σύμφωνα με ένα παλαιό, αλλά ακριβή ορισμό ο οποίος εξακολουθεί να ισχύει διεθνώς, ως φάρμακο ορίζεται οποιαδήποτε ουσία εισάγεται με ασφάλεια στον οργανισμό, με διατήρηση της βασικής αρχής του Ιπποκράτους «ωφελείν ει μη βλάπτειν» (benefit and do not harm) και ασκεί συγκεκριμένη, φαρμακευτική δράση. Με αυτό τον πλάτυ, αλλά και εξειδικευμένο ορισμό, το ορυκτό ή θαλάσσιο NaCl αποτελεί άρτυμα, ενώ το στείρο διάλυμα NaCl 0,9%, δηλαδή ο φυσιολογικός ορός, θεωρείται



Εικ. 7. Εργασία με τηλεχειρισμό, για την παραγωγή ραδιοϊσοτόπων

φάρμακο. Αντίστοιχα, ως ραδιοφάρμακο ορίζεται η φαρμακευτικών προδιαγραφών ραδιοεπισημασμένη ένωση, η οποία χορηγείται εσωτερικά για την απεικόνιση και μελέτη ενός οργάνου ή συστήματος ζωντανού οργανισμού. Συνήθως πρόκειται για οργανική ή ανόργανη ένωση, της οποίας κάποιο άτομο έχει αντικατασταθεί με το αντίστοιχο ραδιενεργό ισότοπό του, όπως ο C-12 με C-11 ή C-14, το H-1 με H-3 (με τα δύο τελευταία να χρησιμοποιούνται σε *in vitro* εφαρμογές), το I-127 με I-125 είτε με I-123, ή I-131. Προκειμένου για οργανική ένωση, αυτή μπορεί να σχηματίζει σύμπλοκο με κάποιο ραδιομέταλλο, όπως το Tc-99m, ή το Re-186, ή ακόμα τα ραδιοϊσότοπα του Ινδίου, In-111, In-113, ή του Χαλκού, Cu-64, Cu-67

Εφόσον είναι φάρμακα, τα ραδιοφάρμακα, εκ των πραγμάτων πρέπει να πληρούν τις προδιαγραφές καταλληλότητας των υπολοίπων φαρμάκων. Μάλιστα, στην περίπτωση ενδοφλέβιας χρήσης θα πρέπει να είναι στείρα, ισότονα διαλύματα, απαλλαγμένα πυρετογόνων. Τα ραδιοφάρμακα στο «Δ» άρχισαν να εξελίσσονται με τον σχηματισμό της αντίστοιχης ομάδας, μετά από την πρόσληψη κάποιων Φαρμακοποιών με περιορισμένο το «εμπορικό δαιμόνιο», που θα τους έστρεφε στην δημιουργία επικερδούς παραγωγικής επιχείρησης, και ανεπτυγμένη την «ερευνητική περιέργεια».

Πρώτοι Ερευνητές της Ραδιοφαρμακευτικής στο «Δ»

Πρώτος, κατά χρονολογική σειρά, υπήρξε ο μετέπειτα καθηγητής Φαρμακευτικής του Παν/μιου της Πάτρας Διονύσης Ιθακήσιος. Ο Διονύσης είχε εκπονήσει την Διδακτορική του Διατριβή στη Διεύθυνση Χημείας του «Δ» υπό την εποπτεία του Χημικού Δρος Αλέκου Τσώλη, με θέμα την επισήμανση ενώσεων φαρμακολογικού ενδιαφέροντος. Το άρθρο, που προέκυψε από την Δ.Δ. του, δημοσιεύτηκε με τίτλο: «Synthesis of papaverine and quinopavine specifically labeled with ^{14}C », υπό S. D. Ithakissios, G. Tsatsas, J. Nikokavouras and A. Tsolis στο J. of Labelled Compounds 10, 369-379, 1974 και, από ό,τι γνωρίζω, υπήρξε η πρώτη καταγεγραμμένη συμβολή της Ελληνικής Επιστήμης στο ραδιοφαρμακευτικό γίγνεσθαι της εποχής. Αμέσως μετά, με προτροπή του τότε καθηγητή Φαρμακευτικής Χημείας Γεωργίου Τσατσά, ήρθε στο «Δ» ο φαρμακοποιός Δρ. Στρατής Χιωτέλλης. Ανασφαλής κι εκείνος σχεδόν όσο κι εγώ, προσπάθησε, με βάση τις μέχρι τότε φαρμακευτικές γνώσεις του, να οργανώσει ραδιοφαρμακευτικό εργαστήριο, στον εγκαταλειμμένο χώρο των παλιών πλυντηρίων του «Δ», έναν όροφο πάνω από το Εργαστήριο Παραγωγής Ραδιοϊσοτόπων. Ζήτησε την συνδρομή μου και του την έδωσα με μεγάλη χαρά. Και οι δύο στοχεύαμε στη διαμόρφωση Εργαστηρίου Ραδιοφαρμακευτικής, σύμφωνα με τα πρότυπα εργαστηρίων του εξωτερικού όπως τα περιέγραφαν τα ξένα βιβλία, τα οποία μελετούσαμε με δέος, ανταλλάσσοντας δειλές απόψεις. Όπως ήταν φυσικό, τόσο με τον Δ. Ιθακήσιο, όσο και με τον Σ. Χιωτέλλη, προσπάθησα να συνεργασθώ το συντομότερο δυνατόν με στόχο την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής.

Η Διδακτορική Διατριβή (Δ.Δ.) του Σ.Χιωτέλλη είχε ως θέμα την «Σύνθεση Παραγώγων της 2-(αρυλο-θειο-μεθυλο)-ιμιδαζολίνης-2», βρισκόταν δηλαδή στο πεδίο της συνθετικής Φαρμακευτικής Χημείας. Στο ίδιο πεδίο ανήκε και η Δ.Δ. της Θ. Σιάτρα, συνεργάτιδας του καθηγητή Γ. Τσατσά, η οποία απασχολήθηκε για σύντομο χρονικό διάστημα στην υπό δημιουργία ομάδα του «Δ». Η δική της διατριβή αφορούσε στη «Σύνθεση παραγώγων συμπαθομιμητικών τινών και άλλων αμινών». Οι δύο πρώτες διατριβές είχαν πραγματοποιηθεί στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας του Ε.Κ.Π.Α., υπό την εποπτεία του καθη-

γητή Γεωργίου Τσατσά. Ο συγκεκριμένος Δάσκαλος υπήρξε ο πρώτος καθηγητής Φαρμακευτικής, ο οποίος διείδε την δυνατότητα επέκτασης της δραστηριότητας των πτυχιούχων της Φαρμακευτικής, εκτός του εμπορικού, και στον ερευνητικό τομέα. Στα πλαίσια αυτά επιδίωξε συνεργασία με πανεπιστήμια της Γαλλίας, όπου είχε σπουδάσει κι ο ίδιος και με τον «Δ». Σύμφωνα με την εποχή εκείνη, ήταν παραδοσιακός καθηγητής: για να τον δεις και να του υποβάλεις το κείμενό σου για διορθώσεις έπρεπε να του ζητήσεις συνάντηση, αίτημα στο οποίο ανταποκρίνονταν με δυσκολία και καθυστέρηση, έπρεπε να πας πολλές φορές και σχεδόν πάντα να περιμένεις «επ'αόριστον», με αμφισβητούμενη πάντα την ορισθείσα συνάντηση, όμως τελικά σου έδινε τα φώτα του. Οι μεταγενέστεροι φαρμακοποιοί που απασχολήθηκαν με την έρευνα αναμφισβήτητα οφείλουμε ευγνωμοσύνη και τιμή στη μνήμη του. Η δική μου διατριβή με θέμα «Σύνθεση αμινών με πιθανή, ανθελονοσιακή δράση», όπως και οι δύο που προαναφέρθηκαν, από την φύση τους ενέπιπταν στον τομέα της Συνθετικής Φαρμακευτικής Χημείας και όχι σε θέματα Ραδιοφαρμακευτικής, όπως εκείνες των υποτρόφων του Εργαστηρίου Ραδιοφαρμακευτικής, οι οποίες ακολούθησαν. **Εικ.8.**

Επανερχόμενη στην δημιουργία του πρώτου αποκλειστικά ερευνητικού εργαστηρίου Ραδιοφαρμακευτικής στον «Δ», θα ήθελα να κάνω μια μικρή περιγραφή του χώρου. Όπως αναφέρθηκε ήδη, επρόκειτο για χώρο προοριζόμενο για πλυντήρια. Το δάπεδο ήταν μωσαϊκό κακής ποιότητας, ο χώρος ήταν αχανής και ψηλοτάβανος, χωρίς διαμορφωμένη οροφή, διέθετε όμως δύο μικρά καμαράκια, το ένα πάνω από το άλλο, τα οποία επικοινωνούσαν με μια μικρή σιδερένια σκαλίτσα, που έτριζε απειλητικά σε κάθε ανεβοκατέβασμα. Το κάτω καμαράκι, το οποίο χρησιμοποιήσαμε σαν κοινό γραφείο ο Στρατής Χιωτέλλης κι εγώ, «έβλεπε» στον χώρο που χρησιμοποιήθηκε ως Χημείο, ενώ το πάνω καμαράκι οδηγούσε σε ένα άλλο πολύ μικρό χώρο, που επικοινωνούσε με το περιβάλλον μόνον με ένα «φινιστρίνι», ήταν δηλαδή ουσιαστικά τυφλός, ήταν όμως εξοπλισμένος με ένα μικρό πάγκο με συρτάρια. Με πρωτοβουλία του Στρατή Χιωτέλλη και επικουρία της κ. Γεωργιάδου, ο εντυπωσιακά μικρός αυτός χώρος, διαμορφώθηκε

κατάλληλα, εξοπλίσθηκε με λαμπτήρες υπεριώδους ακτινοβολίας, παροχές νερού και φωταερίου και υπήρξε ο πρώτος ερευνητικός στείρος χώρος της Ραδιοφαρμακευτικής, ίσως και ο πρώτος ερευνητικός στείρος χώρος του «Δ»! Παράλληλα αξιοποιήθηκε ο μεγάλος, αχανής χώρος του Χημείου. Σε αυτόν προϋπήρχαν τρεις μεγάλοι ξύλινοι πάγκοι, ένας διπλός και δύο μονοί, επικαλυμμένοι με πλακάκια και εφοδιασμένοι με παροχές νερού και φωταερίου, κατά τα πρότυπα των πάγκων Χημείου. Δεν έμαθα ποτέ τον λόγο, για τον οποίο παρόμοιοι πάγκοι είχαν εγκατασταθεί στα πλυντήρια! Πιθανολογώ ότι και κάποιος, προηγούμενος από μας απελπισμένος ερευνητής είχε προσπαθήσει να στεγάσει εκεί τις ερευνητικές ανησυχίες του, όμως οι κλιματολογικές συνθήκες, (πολικό ψύχος τον χειμώνα και τροπική ζέστη το καλοκαίρι), τον αποθάρρυναν και εγκατέλειψε την προσπάθεια! Ο Στρατής κι εγώ είμασταν σκληρά καρύδια, δεν αποθαρρυνόμασταν εύκολα! Μεταφέραμε λοιπόν εκεί όποια γυαλικά μπορέσαμε να αποκτήσουμε, δανεικά κι αγύριστα από τις άλλες Διευθύνσεις του «Δ», ή αποκτημένα με παρακάλια και υποσχέσεις από τις αποθήκες του, και στήσαμε το πρώτο ερευνητικό Εργαστήριο Ραδιοφαρμακευτικής στο «Δ». Μεταφέροντας, εκείνος μεν την σημαντική εμπειρία που είχε αποκτήσει στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας του Παν/μίου, εγώ δε την περιορισμένη δική μου εμπειρία σε ραδιοϊσότοπα, προσπαθήσαμε, με αρκετό διάβασμα της Βιβλιογραφίας, ατέρμονες συζητήσεις και διαφωνίες, να καλύψουμε τα επιστημονικά μας κενά και να προχωρήσουμε σε νέες για την Ελληνική πραγματικότητα, ραδιοφαρμακευτικές εμπειρίες! Το πρώτο ραδιοσκεύασμα που αποπειραθήκαμε να παρασκευάσουμε ήταν το ^{99m}Tc -θειούχο κολλοειδές (^{99m}Tc -Sulphur Colloid), το οποίο μέχρι τότε εισαγόταν από το εξωτερικό, με την μορφή λυόφιλης, τυποποιημένης συσκευασίας, (kit), για απεικόνιση του ήπατος και ανίχνευση πρωτογενών ή μεταστατικών καρκινικών εστιών. Η δική μας προσπάθεια απέβλεπε στο να παρασκευάσουμε το αντίστοιχο ραδιοσκεύασμα, αναμιγνύοντας τα προβλεπόμενα από την Βιβλιογραφία συστατικά, ραδιενεργά και μη, σε στείρο υδατικό διάλυμα, να ρυθμίσουμε το pH στην επιθυμητή, ουδέτερη τιμή, που θα επέτρεπε, θεωρητικά τουλάχιστον, την in vivo χορήγηση, και να ελέγ-

ξουμε την σταθερότητά του *in vitro* σε θερμοκρασία ψυγείου (4°C) και σε 37°C, για προσομοίωση με τον οργανισμό των ανώτερων θηλαστικών. Εκείνο το πρώτο πείραμα, μου έχει μείνει αξέχαστο: το επάνω, αχανές εργαστήριο ήταν παγωμένο, είχα γρίπη και μου πονούσαν όλα τα κόκκαλα, μετέφερα, όμως, σε γυάλινα σωληνάκια τα δείγματα χρωματογραφίας σε χαρτί Whatman και υπόστρωμα σιλικόνης Silica Gel G για μέτρηση της ραδιενέργειας στον μετρητή ραδιενέργειας του Εργαστηρίου Παραγωγής. Είχαμε χρησιμοποιήσει διάφορα συστήματα διαλυτών και τα δείγματα ήταν πολλά, ο Στρατής έκοβε με ένα νυστέρι τις χρωματογραφίες κι εγώ ανεβοκατέβαινα ατέλειωτα πολλές φορές τις μαρμαρίνες σκάλες και μετέφερα τα δείγματα στον μετρητή για μέτρηση και την καταγραφή των μετρήσεων στον Στρατή, για αξιολόγηση. Σε κάποια στιγμή, γύρω στις εννιά το βράδυ, άκουσα την φωνή του θριαμβευτική: «98% πήγε η επισήμανση!». Αισθάνθηκα να μου κόβονται τα πόδια, από την χαρά-και την γρίπη, υποθέτω. Εκείνη την στιγμή δεν το συνειδητοποιούσα απόλυτα, είχε ξεκινήσει όμως η παρασκευή του πρώτου Ελληνικού ραδιοφαρμάκου και η συγκρότηση της ομάδας της Ραδιοφαρμακευτικής του «Δ»!

Λίγο μετά τον απόπλου της ραδιοφαρμακευτικής φρεγάτας για άγνωστες, τότε, θάλασσες, το πλήρωμα συμπληρώθηκε και από δύο εκπροσώπους του «δεύτερου, του λεγόμενου ωραίου φύλου», την Ειρήνη Βασιλάτου και την Βάσω Κάρμη. Ήταν και οι δύο φύσεις καλλιτεχνικές, που τις ξέβρασαν στα βράχια του «Δ» κάποιες Πανελλήνιες, ακαδημαϊκές εξετάσεις! Στελέχωσαν με επιτυχία την ομάδα της Ρ/Φικής, μέχρι και την συνταξιοδότησή τους και υπήρξαν πολύτιμες συνεργάτιδες, τόσο των ερευνητών όσο και των μεταπτυχιακών σπουδαστών της ομάδας. Όντας και οι δύο μητέρες, είχαν ιδιαίτερη ευαισθησία και κατανόηση στις ενδεχόμενες δυσκολίες των μεταπτυχιακών μας σπουδαστών και μεγάλη ικανότητα στην εξομάλυνση ενδοεργαστηριακών προβλημάτων.

Λίγο αργότερα η ομάδα συμπληρώθηκε και από δύο ακόμη τεχνικούς, άρρενες αυτή την φορά, τους Κώστα Σταυρόπουλο και Βασίλη Σταματόπουλο. Η επιλογή του φύλου, κατά την οργάνωση του Εργαστηρίου, δεν ήταν τυχαία. Η εύρυθμη λειτουργία επέβαλε οι νέο-προσλαμβανόμενοι συνάδελφοι να



Εικ.8. Επίσκεψη του Μακαριστού Αρχιεπισκόπου Αθηνών και πάσης Ελλάδος Χριστόδουλου στα Εργαστήρια της Ραδιοφαρμακευτικής. Διακρίνονται ο Καθ.Δ. Ιθακήσιος, τότε Πρόεδρος του «Δ» και ο Καθ. Ε. Χιωτέλλης, τότε αντιπρόεδρος του «Δ» και Διευθυντής του τότε Ινστιτούτου Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιογνωστικών Προϊόντων.

μπορούν να ανταποκριθούν με επάρκεια και στο χειρονακτικό μέρος της λειτουργίας του Εργαστηρίου, δηλαδή στη μεταφορά των μεγάλων μολύβδινων υποδοχέων, πάχους 30, τουλάχιστον, εκατοστών, στους οποίους τοποθετούνταν, με τηλεχειρισμό, τα ραδιενεργά δείγματα, όπως παραλαμβάνονταν από τον Αντιδραστήρα, μετά την ακτινοβόληση. Η σωματική δύναμη, μέρους τουλάχιστον του προσωπικού, ήταν απαραίτητη. Για τις επίπονες αυτές εργασίες, καθώς και για την ενασχόληση με ραδιενεργά δείγματα και ραδιενεργά υλικά, χρειαζόταν, πάντα, να υπάρχει έγγραφη συναίνεση των εργαζομένων, μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, πιστοποιημένη από ειδική επιτροπή του συλλόγου επιστημόνων του «Δ», του συλλόγου τεχνικών, καθώς και εκπροσώπων της Υπηρεσίας Υγιοφυσικής και Ακτινοπροστασίας.

Εκτός από το Εργ. Παραγωγής Ραδιοϊσοτόπων, στη Διεύθυνση, από την ίδρυσή της, λειτουργούσαν και Εργαστήρια Ελέγχου των παραγόμενων ραδιοϊσοτόπων. Επρόκειτο για το Εργ. Ραδιοχημικού Ελέγχου, με υπεύθυνο τον Ραδιοχημικό Δρα Ηλία Μπέλκα και άμεσο συνεργάτη τον επίσης Ραδιοχημικό Δρα Σπύρο Αρχιμανδρίτη και το Εργ. Ραδιοβιολογικού Ελέγχου με υπεύθυνη την Ραδιοβιολόγο/Ραδιοφαρμακοποιό

Δρα Καίτη Δασίου. Όλοι οι πιο πάνω επιστήμονες, μετά την πρόσληψή τους στο «Δ», είχαν μετεκπαιδευτεί σε αντίστοιχα Εργαστήρια του εξωτερικού με υποτροφίες του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας (ΔΟΑΕ). Στη φάση εκείνη, η προσφορά του ΔΟΑΕ στην ανάπτυξη ραδιοϊσοτόπων/ραδιοεπιστημονικών ενώσεων/ραδιοφαρμάκων στον «Δ» υπήρξε εξαιρετικής σημασίας για δύο λόγους: πρώτον γιατί συνέβαλε στην εκπαίδευση και εξειδίκευση Ελλήνων επιστημόνων στην χρήση ραδιενεργών στοιχείων και στη διαμόρφωση κατάλληλων εργαστηριακών υποδομών και δεύτερον γιατί υπέδειξε, κατά κάποιο τρόπο, στο γενικά βραδυκίνητο ελληνικό κράτος, την σημασία της Έρευνας στους παραπάνω τομείς και την ανάγκη ενίσχυσής της από τον δημόσιο προϋπολογισμό.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, με βάση τις αρχές που διέπουν την παρασκευή και τον έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων, στις φαρμακοβιομηχανίες αποφεύγεται η γειτνίαση των αντίστοιχων εργαστηρίων και ο συγχρωτισμός του προσωπικού. Το ίδιο ίσχυσε από την αρχή στο «Δ». Τα Εργαστήρια Παραγωγής και Ελέγχου ήταν σε διαφορετικά κτίρια! Μπορεί κανείς εύκολα να αντιληφθεί την δυσκολία της μεταφοράς ραδιενεργών δειγμάτων σε μέρες βροχής!

Μ'αυτά και μ'εκείνα, τα πρώτα χρόνια κύλισαν και ήρθε πιά η δική μας σειρά, να δοκιμάσουμε την τύχη και τις ικανότητές μας! Σύντομα, στα μέσα της 10ετίας του '70, φύγαμε με αντίστοιχες υποτροφίες για μετεκπαίδευση, ο Στρατής σε εργαστήριο των ΗΠΑ, στο Syracuse University, Syracuse N.Y., και εγώ, στην φάση εκείνη, στην Sorin Biomedica στην Ιταλία. Αργότερα, το 1990, ακολούθησε άλλη υποτροφία του ΔΟΑΕ για μετεκπαίδευσή μου στο Brookhaven National Lab. στις ΗΠΑ.

Επιστρέφοντας στην εμπειρία του «Δ», η δημιουργία Εργαστηρίου Ραδιοφαρμακευτικής στη Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων χαιρέτισθηκε θετικά από την τότε Διοίκηση του «Δ» και με κάποια επιφύλαξη από τους υπόλοιπους επιστήμονες του Κέντρου. Πρόεδρος του Δ.Σ. ήταν τότε ο ταξίαρχος Παναγιώτης Δημόπουλος, μηχανολόγος. Από όσο μπορώ τώρα να κρίνω, επρόκειτο για στρατιωτικό-επιστήμονα, ο οποίος εμφορείτο μεν από στρατιωτικές ιδέες αναφορικά προς θέματα ωραρίου και εργασιακής πειθαρχίας,



Εικ. 9. Εκπαίδευση σπουδαστών στο Εργ.Ραδιοχημικού Ελέγχου

χαρακτηριστικό περίεργο μεν, όχι όμως αναγκαστικά κακό για την διοίκηση ενός Ερευνητικού Κέντρου, διέθετε όμως πλατιά θεώρηση σε θέματα επιστήμης και προωθούσε τις μετεκπαιδευτικές ερευνητών του Κέντρου σε αντίστοιχα Ερευνητικά Κέντρα και Πανεπιστήμια του εξωτερικού. Συγκεκριμένα, αναφέρω ως παράδειγμα, την μετεκπαίδευση του συναδέλφου ραδιοχημικού Δρος Σ. Αρχιμανδρίτη στο Brookhaven National Lab, των ΗΠΑ. Την παραμονή της αναχώρησής του, τον κάλεσε στο γραφείο του ο τότε Πρόεδρος και του ζήτησε στις αποσκευές του να έχει ένα μπλοκάκι και να καταγράψει όποια εργαστηριακή τεχνική του φαινόταν καινούργια. Μετά από ένα χρόνο, αμέσως μετά την επιστροφή του, τον ξανακάλεσε και του ζήτησε τις σημειώσεις του!



Εικ.10. Προπαρασκευή δειγμάτων για λυοφιλοποίηση και παρασκευή τυποποιημένων συσκευασιών.

Οι επιφυλάξεις των άλλων ερευνητών του Κέντρου απέναντι στο νέο-δημιουργούμενο Εργαστήριο και στην νέο-σχηματιζόμενη ομάδα Ραδιοφαρμακευτικής οφείλονταν στην άποψη που επικρατούσε τότε στο «Δ» ότι η παραγωγή ραδιοϊσοτόπων και ραδιοφαρμάκων ήταν ένα καθαρά τεχνικό θέμα και δεν αφορούσε γενικότερα την ερευνητική υπόσταση του Κέντρου. Χρειάστηκε αρκετός χρόνος και σημαντικές, ερευνητικές προσπάθειες των πρώτων ερευνητών της Ραδιοφαρμακευτικής στο «Δ», για να μεταβληθεί αυτή η άποψη. Ιδιαίτερα συντέλεσε η συνεργασία με έμπειρους ακτινοφυσικούς και πυρηνικούς γιατρούς νοσοκομειακών τμημάτων πυρηνικής ιατρικής, η συνεργασία με Ελληνικά και ξένα πανεπιστήμια, η έγκριση εργασιών της ομάδας για παρουσίαση σε Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια, η δημοσίευση των αποτελεσμάτων μας σε Διεθνή Περιοδικά και η εκπόνηση Διδακτορικών Διατριβών στον συγκεκριμένο τομέα.

Πράγματι, μετά από επίμονες προσπάθειες των πρώτων ερευνητών της Ραδιοφαρμακευτικής που εργάστηκαν στο «Δ» και συνεργασία με το Γραφείο Εκπαίδευσης, άρχισαν να προσέρχονται πτυχιούχοι Φαρμακευτικής, Χημείας και Βιολογίας στις εξετάσεις που προκήρυσσε ο «Δ», για εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής, στους τομείς που κάλυπτε τότε η Διεύθυνση Ραδιοϊσοτόπων. Μέχρι τότε οι υπότροφοι που προσλάμβανονταν στο «Δ» ήταν κυρίως φυσικοί, χημικοί και βιολόγοι. Η δημιουργία ομάδας

νέων επιστημόνων με αντικείμενο την Ρ/Φική ήταν πρωτοποριακή για την Φαρμακευτική και καινούργια για την Ελλάδα. Η εν συνεχεία πορεία της επιβεβαίωσε την επιλογή των πρώτων επιστημόνων που την εμπνεύστηκαν. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, στον Ελληνικό Χώρο, η δραστηριότητα της Ραδιοφαρμακευτικής αναπτύχθηκε και παραμένει ακόμα αποκλειστικά στον «Δ». Τα Ελληνικά Πανεπιστήμια, καθώς και διάφορα Νοσηλευτικά Ιδρύματα κυρίως του λεκανοπεδίου της Αττικής, είναι συνεργάτες της Ρ/Φικής και παλιότερα χρήστες των Ρ/Φ παραγωγής «Δ». Υπήρξα υπεύθυνη Εκπαίδευσης στη Διεύθυνση αρχικά και στο Ινστιτούτο μεταγενέστερα κατά διάφορες χρονικές περιόδους. Αυτό μου προκαλούσε σημαντική αγωνία και αίσθηση ευθύνης για την εξέλιξη και την ολοκλήρωσή των Δ.Δ. των σπουδαστών μας, αλλά μου έδινε και μοναδική χαρά, γιατί έβλεπα από πολύ κοντά την εξέλιξη της Ρ/Φικής στον Ελληνικό Χώρο. **Εικ. 9.**

Θα πρέπει να τονισθεί ότι η παρακολούθηση, από πλευράς της ομάδας του «Δ», των διεθνών τάσεων και των εξελίξεων των επιστημών Φαρμακευτικής, Ραδιοφαρμακευτικής, Ραδιοχημείας και Πυρηνικής Ιατρικής υπήρξε συνεχής και αδιάληπτη, δεδομένου ότι αποτελούσε και την κύρια πηγή επιστημονικής ενημέρωσης των ερευνητών της ομάδας και κίνητρο επέκτασης σε νέα ερευνητικά πεδία. Στη βάση αυτή, ενώ αρχικά οι Δ.Δ. σχετιζόντουσαν με την σύνθεση νέων μορίων, με δυναμικό φαρμακευτικό και ιατρικό ενδιαφέρον, σύμφωνα με τα Πανεπιστημιακά πρότυπα της Φαρμακευτικής Χημείας, στη συνέχεια η ερευνητική και εκπαιδευτική δραστηριότητα της ομάδας εξελίχθηκε, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα, στην παρασκευή και μελέτη ενώσεων επισημασμένων με ραδιοϊσότοπα τα οποία εκπέμπουν γάμμα και βήτα ακτινοβολία ή, πιο πρόσφατα, ποζιτρονία, την ραδιοχημική και ραδιοφαρμακολογική αξιολόγησή τους με βάση τον συσχετισμό-δομής δράσης. (Structure-Activity Relationship Studies, SAR), και την δημιουργία κατάλληλων πειραματικών προτύπων για την πρόβλεψη και κατανόηση της *in vivo* συμπεριφοράς των νέων επισημασμένων μορίων. Άλλο ενδιαφέρον στοιχείο αυτής της διαχρονικής μελέτης αποτελεί η γλωσσική διαφοροποίηση των κειμένων των σπουδαστών μας, με τον χρόνο. Αυτή

ακολουθεί κανόνες του εκάστοτε Υπουργείου Παιδείας και έχει στοιχίσει, τόσο στους σπουδαστές, όσο και στο ερευνητικό προσωπικό της ομάδας, προσπάθειες, συζητήσεις χρονοβόρες και προβληματισμούς, μερικοί από τους οποίους δεν έχουν ακόμα βρει οριστική κατάληξη, γιατί εμπίπτουν σε περισσότερες της μιας επιστήμες. Για παράδειγμα, θυμάμαι πολύωρες συζητήσεις για το αν η αγγλική λέξη «vial» αποδίδεται στα Ελληνικά με την λέξη «μπουκαλάκι» ή αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ο δόκιμος όρος της Φαρμακοποιίας «φιαλίδιον». Τελικά, λίγο αυθαίρετα ίσως, εφαρμόσαμε τον όρο «φιαλίδιο» και αυτός είναι ο όρος που χρησιμοποιείται στις Διατριβές των σπουδαστών της Ραδιοφαρμακευτικής μέχρι σήμερα.

Οι θεματικές περιοχές στις οποίες κινήθηκαν οι διδακτορικές διατριβές των σπουδαστών της Ραδιοφαρμακευτικής κατά την τελευταία 35ετία αφορούν στην απεικόνιση βασικών οργάνων και συστημάτων των θηλαστικών, όπως των οστών, του εγκεφάλου, του ηπατοχολικού συστήματος, του προστάτη, με στόχο την ανίχνευση και απεικόνιση πειραματικών, καρκινικών εστιών με χρήση οργανικών φαρμακευτικών ενώσεων ή συμπλόκων τους με ραδιομέταλλα, ραδιοεπισημασμένων με εκπομπείς γ, ή β ακτινοβολίας ή ποζιτρονίων. Άλλη κατηγορία διατριβών απέβλεπε στην *in vivo* μελέτη σε πειραματικά πρότυπα του σχηματισμού πειραματικών καρκινικών εστιών, για την αξιολόγηση του μηχανισμού αγγειογένεσης, που συνοδεύει την καρκινογένεση, με εφαρμογή ραδιοεπισημασμένων οργανικών μορίων ή βιομορίων φαρμακευτικού ενδιαφέροντος.

ΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ «Δ»

Όπως είναι γνωστό, η ανάπτυξη και εξέλιξη της πυρηνικής ιατρικής στις μέρες μας οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στην χρήση των γεννητριών Mo-99/Tc-99m και των τυποποιημένων προσκευ-

ασμάτων (kits) του τεχνητίου. Τόσο οι γεννήτριες, όσο και τα παραπάνω προσκευάσματα, αποτελούν παράγωγα της σύγχρονης τεχνολογίας και επιτρέπουν την παρασκευή, την μεταφορά και την ασφαλή εφαρμογή ραδιοσκευασμάτων σε νοσηλευτικά ιδρύματα, δηλαδή σε διαγνωστικές και θεραπευτικές μονάδες, αποσυσχετίζοντας την χρήση τους από την γειτνίαση με πυρηνικές εγκαταστάσεις και επιτρέποντας την εμπορική επένδυση της ραδιοφαρμακευτικής τεχνολογίας και την μεταφορά της εντός και εκτός της χώρας.

Εικ.10.

Η ομάδα της Ραδιοφαρμακευτικής του «Δ», αμέσως μετά την συγκρότησή της, ασχολήθηκε με την ανάπτυξη της παραπάνω τεχνολογίας παρασκευής τυποποιημένων προσκευασμάτων (kits) του τεχνητίου, ακολουθώντας τις σύγχρονες τάσεις της φαρμακευτικής επιστήμης.

Συνολικά, στις εγκαταστάσεις της Ραδιοφαρμακευτικής, μελετήθηκαν, παρασκευάστηκαν και διατέθηκαν σειρά ραδιοαντιδραστηρίων και λιοφιλοποιημένα σκευάσματα: **Εικ.11.**

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι εγκαταστάσεις παραγωγής και ελέγχου ραδιοϊσοτόπων και ραδιοφαρμάκων των μέσων του 20^{ου} αιώνα, δεν υστερούσαν σε τίποτα από αντίστοιχες του εξωτερικού, τόσο από πλευράς κατασκευής, όσο και από πλευράς λειτουργικότητας. Το προσωπικό, δυστυχώς πάντα ολιγομερές, κατάφερνε να εξισορροπήσει τον εργασιακό χρόνο μεταξύ ερευνητικής, εκπαιδευτικής και λειτουργικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα τόσο την παραγωγή εξειδικευμένων ραδιοσκευασμάτων, όσο και την εκπαίδευση και εξειδίκευση ερευνητών, πολλοί από τους οποίους, στελεχώνουν σήμερα διάφορα Πανεπιστήμια και Ερευνητικά Κέντρα του εξωτερικού. Ευθύνη του Ελληνικού Κράτους αποτελεί ο επαναπατρισμός, όσων είναι δυνατόν περισσότερων εξ αυτών, για την συνέχιση και επέκταση της ραδιοφαρμακευτικής δραστηριότητας στο «Δημόκριτο». □



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΩΝ & ΡΑΔΙΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Ραδιοφάρμακα για στατικές ή δυναμικές μελέτες

SULFO/Demoscan® ^{99m}Tc-Sulfur Colloid

Σπινθηρογραφική απεικόνιση ήπατος και σπληνός και μελέτη του μυελού των οστών



PHYTO/Demoscan® ^{99m}Tc-Tin Phytate Σπινθηρογραφική απεικόνιση ήπατος



BIDA/Demoscan® ^{99m}Tc-2,4,6-trimethyl-3-bromoacetanilido-iminodiacetic acid

Σπινθηρογραφική απεικόνιση του ηπατοχολικού συστήματος και έλεγχος της λειτουργικότητάς του



MDP/Demoscan® ^{99m}Tc-methylene diphosphonate

Σπινθηρογραφική απεικόνιση οστών και παθολογικών οστικών εξεργασιών



GLUCO/Demoscan® ^{99m}Tc-stannous glucoheptonate

Στατική και δυναμική μελέτη των νεφρών και εναλλακτικά για ανίχνευση βλαβών του εγκεφάλου



DMSA/Demoscan® ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid

Στατική Σπινθηρογραφική απεικόνιση των νεφρών



DTPA/Demoscan® ^{99m}Tc-diethylene-triamine-pentaacetic acid / Δυναμική μελέτη νεφρών, μελέτες των ουροφόρων οδών και εναλλακτικά για εγκεφαλική αγγειογραφία



PYP/Demoscan® ^{99m}Tc-pyrophosphate / Απεικόνιση οστών και παθολογικών οστικών

εξεργασιών - εντόπιση εμφραγμάτων του μυοκαρδίου - επισημάνση ερυθροκυττάρων - απεικόνιση της σμάτωσης οργάνων και αγγειακών ανωμαλιών



DMS(V)/Demoscan® ^{99m}Tc(V)-dimercaptosuccinate

Απεικόνιση του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς



Ραδιονουκλίδια

TECHNE / Demoscan® Ενέσιμο διάλυμα

υπερτεχνητικού-^{99m}Tc νατρίου, 925 MBq /ml (25 mCi / ml)
• ως *in vivo* διαγνωστικό μέσο και • για την επισημάνση διαφόρων χημικών ενώσεων, προσκευασμάτων (kits).

¹³¹I Caps / Demoscan® Κάψουλες πόσιμες/καταπινόμενες Ιωδίου-131 άνευ φορέως, για διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς, 3,7 KBq - 3,7 MBq/caps (1 - 100 mCi/caps).

¹³¹I / Demoscan® Πόσιμο διάλυμα Ιωδιούχου Νατρίου-¹³¹I άνευ φορέως, για διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς, 37 - 370 MBq/ml (1 - 10 mCi/Vial).

¹³¹I / Demomed® Πόσιμο διάλυμα Ιωδιούχου Νατρίου-¹³¹I άνευ φορέως, για την θεραπεία παθήσεων του θυρεοειδούς, 1850 - 3700 MBq/vial (50 - 100 mCi/Vial).

Ραδιοαντιδραστήρια

T3-SOLID RIA (Τριωδοθυρονίνη T3)

T4-SOLID RIA (Θυροξίνη T4)



Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. "ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ"
153 10, ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, Τ.Θ. 602 28, ΕΛΛΑΔΑ
ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: ΤΗΛ: 65 13 793 - FAX: 65 43 526
ΚΕΝΤΡΟ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗΣ ΡΑΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ:
ΤΗΛ: 65 25 828 - FAX: 65 25 357

Εικ.11. Κατάλογος των σκευασμάτων του τότε Ινστιτούτου Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιογνωστικών Προϊόντων.

Radiopharmacy.

A relatively new scientific activity

Alexandra D.Varvarigou

*Radiopharmacy Lab., Nuclear and Radiological Sciences, Energy & Safety Institute, National Centre of Scientific Research
"Demokritos", Athens, 15310, Greece*

SUMMARY

Radiopharmacy has been developed in Europe after the 2nd World War, as a consequence of the rapid development of Nuclear Physics, taken place at the beginning of the 20th century. Since the main goal of this new science was to cover the increasing needs of Nuclear Medicine, its development took place mainly in specialized national nuclear centers, like the Saclay in France, the Instituto Tecnológico e Nuclear, ITN, at Sacavem, Portugal, and the National Centre for Scientific Research "Demokritos", NCSR "D", at Aghia Paraskeni, Athens, Greece, all of them being, initially, away from cities, to avoid population exposure to radioactivity, according to the rules of the International Nuclear Energy Agency (IAEA). Within the present article the impression NCSR "D" has created to the first student of the Radiopharmacy Group is described in detail. The student, a 23 years old girl at that time, brought in mind memories of her adolescence, when Aghia Paraskevi was just countryside. To that place, initially the Greek Atomic Energy Commission has been established after the 2nd World War, followed, at the early '60ies, by the creation of the National Nuclear Center "Demokritos". At that initial period the Center comprised the following Divisions: i. Nuclear Reactor, ii. Radioisotopes, iii. Physics, iv. Chemistry, v. Biology, f. Soil. To each of them novel, high quality research was performed, followed by the respective educational activities. Thus, "Demokritos", at that time, attracted many young scientists, who renovated the scientific staff of the Center, bringing forward research activities, together with education in physical sciences, in regard to nuclear energy. A short description of the locality of Aghia Paraskevi, the place where the Greek Atomic Energy Commission and further on "Demokritos" have been established, is included, together with the importance they have had the last fifty years for the development of Research and Technology in Greece and their impact on Greek life. Some of the difficulties the writer has faced as a female, young researcher are also hinted, together with the awe she has felt, being involved in new research and developmental procedures. Today "Demokritos" scientific activities have expanded to new fields, grouped together in the following Institutes:

- Nanoscience and Nanotechnology Institute

- Nuclear and Radiological Sciences, Energy & Safety Institute
- Biological Sciences and Applications Institute
- Nuclear and Particle Physics Institute
- Informatics and Telecommunications Institute

Radiopharmacy belongs to the Nuclear and Radiological Sciences, Energy & Safety Institute

In all the above Institutes, education of young scientists has, always, been a priority for the researchers. Unfortunately, the recent financial restrictions, imposed by the EC and applied by the Greek governments, have influenced negatively the scientific and educational processes at “Demokritos”.

REFERENCES

1. Ευγένιος Χατζούδης, (2012). ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ», «ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΣΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ. Εκδ. Έναστρον.
2. IAEA International Atomic Energy Agency “Competency Based Hospital Radiopharmacy Training” Training Course Series 39, Vienna, 2010
3. Bormans G., Shonberger M. Radiopharmaceutical Research. Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Group of Biomedical Sciences, Leuven, Belgium
4. Christian J. E. The applications of radioactive tracer techniques to pharmacy and pharmaceutical research. J. Amer. Pharm. Assoc. (Scientific ed.). 37,250-253, 1948. doi:10.1002/jps.3030370614. PMID 18865179.
5. IAEA (2008). Operational guidance on hospital radiopharmacy: a safe and effective approach. Vienna: International Atomic Energy Agency. ISBN 978-92-0-106708-1.
6. Gill J. R., Turner J. L. (1995). Regulatory Requirements for the Dispensing and Supply of Radiopharmaceuticals. In Sampson, Charles B. Textbook of radiopharmacy: theory and practice (2nd ed.). Luxembourg: Gordon and Breach. p. 181. ISBN 9782881249730.
7. Elsinga P., Todde S., Penuelas I., Meyer G., Farstad Brit., Faivre-Chauvet A., Mikolajczak R., Westera G., Gmeiner-Stopar T., Decristoforo C. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.. 37 , 1049-1062, 2010. doi:10.1007/s00259-010-1407-3
8. Shaw S.M., Ice R.D. Nuclear pharmacy, Part I: Emergence of the specialty of nuclear pharmacy. J. Nucl. Med. Tech. 28, 8-11, 2000. PMID 10763775
9. Troy D. B. (2005). Remington: The science and practice of pharmacy (21st ed.). Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins. p. 1915. ISBN 9780781746731.
10. “Radiopharmaceuticals». The International Pharmacopoeia (6th ed.). WHO. 2016

Το άρθρο αυτό προέκυψε ως συλλογική προσπάθεια της ομάδας Ραδιοφαρμάκων, στα μέλη της οποίας εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες μου. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συνάδελφο και φίλο Δρα Μηνά Παπαδόπουλο για τις παραγωγικές συζητήσεις μας.

Θεραπεία νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων με ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης

Δημήτριος Πριφτάκης, Μαρία Παπαχρίστου*, Ιωάννης Δατσέρης

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:

Νευροενδοκρινικά
νεοπλάσματα,
ανάλογα
σωματοστατίνης,
theranostics,
PRRT, NETTER-1

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων που προέρχονται από πολυδύναμα πρόδρομα νευροενδοκρινικά stem cells. Η πιο συχνή και καλύτερα μελετημένη ομάδα νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων είναι οι γαστρεντερο-παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι. Κοινό χαρακτηριστικό των νεοπλασμάτων αυτών είναι η υπερέκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης. Οι υποδοχείς αυτοί αποτελούν τον στόχο για την θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης. Τα ραδιοφάρμακα αυτά αποτελούνται από ένα ανάλογο σωματοστατίνης που συνδέεται με ένα ραδιοϊσότοπο μέσω ενός χηλικού παράγοντα. Τα κυριότερα ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης που έχουν μελετηθεί κλινικά είναι το ^{177}Lu -DOTA-TATE και το ^{90}Y -DOTA-TOC. Μάλιστα το ^{177}Lu -DOTA-TATE έλαβε έγκριση για κλινική χρήση το 2017 μετά από την ολοκλήρωση της μελέτης φάσης 3 NETTER-1, που έδειξε όφελος στους ασθενείς που το έλαβαν ως προς την επιβίωση ελεύθερης νόσου. Άλλο πλεονέκτημα αυτών των ραδιοφαρμάκων είναι πως τα ίδια ανάλογα σωματοστατίνης μπορούν να επισημανθούν με διαγνωστικά ραδιοϊσότοπα, όπως το ^{68}Ga , ώστε να μπορεί να απεικονιστεί η επάρκεια του στόχου προθεραπευτικά και η ανταπόκριση στην θεραπεία μεταθεραπευτικά, βάσει μίας στρατηγικής που έχει λάβει το όνομα "theranostics".

Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην περιγραφή της δομής των θεραπευτικών ραδιοεπισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης, στην παρουσίαση των δημοσιευμένων κλινικών δεδομένων για την χρήση τους στην θεραπεία των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων και στα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Πρόκειται για ένα πεδίο που παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητο και υπάρχουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να διερευνηθούν, ώστε να καθιερωθεί ευρέως το είδος αυτό θεραπείας στην κλινική πράξη.

Υπεύθυνος

αλληλογραφίας:

Μαρία Παπαχρίστου

E-mail:

papacmaria@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα αποτελούν μία ετερογενή, ως προς την εντόπιση και την κλινική εμφάνιση, ομάδα όγκων, τα οποία όμως αναπτύσσονται από κύτταρα με κοινή προέλευση, μορφολογία και έκφραση βιολογικών δεικτών. Περίπου το 60% των νευροενδοκρινικών νεοπλάσμάτων εντοπίζεται στο γαστρεντερικό σύστημα και στο πάγκρεας (γαστρεντερο-παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι – GEP-NETs)^{1, 2}. Άλλες σπανιότερες πρωτοπαθείς εντοπίσεις αφορούν στον πνεύμονα (καρκινοειδές πνεύμονα), στον θυρεοειδή (μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς), στον θύμο αδένα, στο δέρμα (καρκίνωμα από κύτταρα Merkel) και στο συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα (φαιοχρωμοκύτωμα, παραγαγγλίωμα, νευροβλάστωμα) και είναι δυνατόν να εμφανίζονται στο πλαίσιο γενετικού συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινούς νεοπλασίας (MEN)³.

Η ομάδα των GEP-NETs, λόγω της συχνότητας τους, είναι η περισσότερο μελετημένη ομάδα νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων. Αυτά προέρχονται συνήθως από πολυδύναμα πρόδρομα νευροενδοκρινικά κύτταρα (stem cells), τα οποία βρίσκονται φυσιολογικά μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρεντερικού συστήματος και παράγουν πεπτιδικές ορμόνες π.χ. μεταξύ άλλων, γαστρίνη, ινσουλίνη, γλυκαγόνη, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP), αγγειοκινητικό εντερικό πεπτίδιο (VIP). Η αυξημένη παραγωγή συγκεκριμένης πεπτιδικής ορμόνης χαρακτηρίζει τον εκκριτικό υπότυπο του νευροενδοκρινούς όγκου (π.χ. γαστρίνωμα, ινσουλίνωμα κλπ) και αποτελεί αιτία για την εμφάνιση αντίστοιχων λειτουργικών συμπτωμάτων⁴. Τα νεοπλάσματα αυτά είναι συνήθως καλά ή μέτρια διαφοροποιημένα (grade 1 όταν το ki67 $\leq$ 2% ή grade 2 όταν το ki67 = 3-20%), ενώ υπάρχουν και νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης, τα οποία είναι συνήθως μη εκκριτικά επιθετικά νεοπλάσματα και χαρακτηρίζονται ως νευροενδοκρινικά καρκινώματα (grade 3 όταν το ki67 > 20%)⁵. Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί πως, στην πρόσφατη ταξινόμηση των νευροενδοκρινικών όγκων κατά WHO του 2017, διαχωρίστηκε μία ομάδα παγκρεατικών

όγκων (panNETs G3), οι οποίοι, αν και έχουν υψηλό ki67, διαφέρουν από τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα ως προς την έκφραση κάποιων ανοσοϊστοχημικών και γενετικών δεικτών, εμφανίζοντας λιγότερο επιθετική πορεία και καλύτερη ανταπόκριση στις θεραπείες⁶.

Τα γαστρεντερο-παγκρεατικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, ταξινομούνται επίσης, ανάλογα με την εντόπισή τους σε τρεις γενικές κατηγορίες:

Α) Τα νεοπλάσματα του **προσθίου εντέρου**, δηλαδή οργάνων που προέρχονται από αυτή την εμβρυική δομή, όπως οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου. Σε αυτή την ομάδα συμπεριλαμβάνονται και τα **παγκρεατικά** νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα.

Β) Τα νεοπλάσματα του **μέσου εντέρου**, δηλαδή ειλεού, νήστιδας, τυφλού, σκωληκοειδούς απόφυσης, ανιόντος κόλου και των εγγύς 2/3 του εγκάρσιου κόλου.

Γ) Τα νεοπλάσματα του **οπισθίου εντέρου**, δηλαδή του λοιπού εγκάρσιου κόλου, του κατιόντος κόλου, του σιγμοειδούς, του ορθού και του πρωκτού.

Από αυτά, με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του παγκρέατος και του μέσου εντέρου, είναι συνήθως ήδη μεταστατικά κατά την διάγνυσή τους και έχουν χειρότερη πρόγνωση⁷.

Ένα κύριο χαρακτηριστικό των νευροενδοκρινικών όγκων με μεγάλη κλινική χρησιμότητα είναι η αυξημένη έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων. Μολονότι η έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης δεν είναι ειδική για τους νευροενδοκρινείς όγκους, καθώς εμφανίζεται και σε φυσιολογικά κύτταρα, κύτταρα του ανοσιακού συστήματος που συμμετέχουν στην φλεγμονή και σε μη-νευροενδοκρινείς όγκους, μελέτες *in vitro* έχουν δείξει πως σε κάποιους τύπους νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων, όπως τα αδενώματα της υπόφυσης που παράγουν αυξητική ορμόνη, τα καρκινοειδή του εντέρου, το γαστρίνωμα, το παραγαγγλίωμα, το φαιοχρωμοκύτωμα, το μινιγγίωμα, το νευροβλάστωμα και το μυελοβλάστωμα, υπάρχει αυξημένη συχνότητα και πυκνότητα υπερέκφρασης των εν λόγω υποδοχέων⁸. Επιπλέον, από τους 5 υποτύπους των υποδοχέων σωματο-

στατίνης που έχουν ανακαλυφθεί (SSTR1-SSTR5), ο υπότυπος SSTR2 είναι αυτός που υπερέχει στους τύπους νεοπλασμάτων που αναφέρθηκαν [8, 9]. Αυτή η ιδιότητα των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων έχει οδηγήσει στην κλινική χρήση τόσο ψυχρών αναλόγων σωματοστατίνης για την θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών, όσο και ραδιοεπισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης για παράλληλη διαγνωστική απεικόνιση και θεραπευτική χρήση (theranostics)^{9, 10}, όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα στην Ενότητα 2.

2. Ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης

Η δομή των ραδιοφαρμάκων αναλόγων σωματοστατίνης περιλαμβάνει τα εξής τρία κύρια στοιχεία: το ανάλογο σωματοστατίνης, έναν χηλικό παράγοντα σύνδεσης και το επιθυμητό ραδιοϊσότοπο για την προοριζόμενη κλινική χρήση¹¹.

2.1. Ανάλογα σωματοστατίνης

Τα ανάλογα σωματοστατίνης είναι πεπτίδια που αποτελούν τον φορέα στόχευσης του ραδιοφαρμάκου, δηλαδή το τμήμα του μορίου το οποίο θα συνδεθεί με υψηλή συγγένεια στους υποδοχείς σωματοστατίνης στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων. Ο λόγος που χρησιμοποιούνται ανάλογα αντί για την ίδια την σωματοστατίνη είναι πως η τελευταία έχει πολύ μικρό βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής στον οργανισμό και επομένως αποδομείται προτού προλάβει να συσσωρευτεί στον στόχο^{11,12}. Αντίθετα, τα συνθετικά ανάλογα σωματοστατίνης έχουν σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να έχουν επαρκή βιολογικό χρόνο ημιζωής και αυξημένη σταθερότητα του συμπλόκου με τον χηλικό παράγοντα και το ραδιοϊσότοπο, διατηρώντας υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς¹².

Τα δύο ανάλογα σωματοστατίνης που χρησιμοποιούνται στα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα είναι τα οκταπεπτίδια D-Phe¹-Tyr³-octreotide (TOC) και D-Phe¹-Tyr³-octreotate (TATE). Εκτός από αυτά, στα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί και τα NaI³-octreotide (NOC) και lanreotide (LAN)^{14,12}.

Ένα κοινό χαρακτηριστικό αυτών των αναλόγων είναι ότι έχουν πολύ υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς SSTR2 και SSTR5, μέτρια προς χαμηλή με τους υποδοχείς SSTR3 και έλλειψη συγγένειας με τους υποδοχείς SSTR1 και SSTR4, αντίθετα με την ενδογενή σωματοστατίνη που έχει πολύ υψηλή συγγένεια προς όλα τα είδη των υποδοχέων⁸. Πιο συγκεκριμένα, το οκταπεπτίδιο TATE έχει την υψηλότερη συγγένεια για τους υποδοχείς SSTR2 και έλλειψη σύνδεσης προς τα άλλα είδη υποδοχέων, ενώ το οκταπεπτίδιο TOC έχει αρκετά υψηλή αλλά συγκριτικά μικρότερη συγγένεια για τους SSTR2 και μέτρια συγγένεια για τους SSTR5^{8,13}. Αυτό το πρότυπο συγγένειας είναι ευνοϊκό για την χρήση των ραδιοεπισημασμένων αυτών αναλόγων στην διάγνωση και την θεραπεία των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων με έντονη υπερέκφραση των SSTR2, που αναφέρθηκαν στην Ενότητα 1, ενώ εξηγεί και την χαμηλότερη αποτελεσματικότητά τους σε άλλα είδη νευροενδοκρινών όγκων, όπως π.χ. το ινσουλίνωμα και το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς⁸. Για τον λόγο αυτό, διερευνάται η σύνθεση και η πιθανή κλινική χρησιμότητα αναλόγων με εκλεκτική συγγένεια για τα άλλα είδη υποδοχέων, καθώς και αναλόγων με υψηλή συγγένεια για όλα τα είδη υποδοχέων σωματοστατίνης ταυτόχρονα (pan-SST receptor agonists)¹².

Η σύνθεση των πεπτιδίων διενεργείται σε μηχανή σύνθεσης πεπτιδίων κατάλληλη για μεγάλης κλίμακας σύνθεση στερεάς φάσης. Μετά την σύνθεση, απαιτείται καθαρισμός του πεπτιδίου και αξιολόγηση της καταλληλότητάς του για ραδιοεπισημάνση και θεραπευτική χορήγηση. Η αξιολόγηση αυτή περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της αλληλουχίας αμινοξέων του πεπτιδίου, τον προσδιορισμό της διαλυτότητάς του στο νερό στους 25°C σε ουδέτερο, χαμηλό και υψηλό pH και ενίοτε σε διμεθυλσουλφοξίδη (DMSO), καθώς και τον προσδιορισμό της καθαρότητας που πρέπει να υπερβαίνει το 97%^{11,14}.

2.2. Χηλικοί παράγοντες

Μεταξύ του στοχευτικού πεπτιδίου και του ραδιοϊσοτόπου βρίσκεται ο χηλικός παράγοντας, του οποίου το ένα άκρο συνδέεται ομοιοπολικά με το πεπτίδιο είτε απευθείας είτε μέσω ενός συνδέτη, ενώ το

άλλο άκρο πρέπει να συνδέεται μέσω μίας ισχυρής ένωσης ένταξης με το μεταλλικό ραδιοϊσότοπο¹¹.

Ο κατάλληλος χηλικός παράγοντας για τα θεραπευτικά ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης πρέπει να πληρεί τα εξής κριτήρια^{11, 15}:

- Εύκολη σύνδεση με το πεπτίδιο.
- Αποτελεσματική και γρήγορη ραδιοεπισήμανση, κατά προτίμηση σε θερμοκρασία δωματίου και σε pH που είναι κατάλληλο για το στοχευτικό πεπτίδιο.
- Το μέγεθος της κοιλότητας του χηλικού παράγοντα πρέπει να είναι συμβατό με την ιοντική ακτίνα του ραδιοϊσοτόπου, ώστε να επιτυγχάνεται υψηλός βαθμός σταθερότητας και να περιορίζεται η αποσύνδεση,
- Να είναι ανθεκτικός στην ραδιολυτική αποσύνθεση.
- Το σύμπλοκο ραδιοϊσοτόπου – χηλικού παράγοντα να έχει υψηλή θερμοδυναμική σταθερότητα και κινητική αδράνεια σε ουδέτερο pH, ώστε να αποφευχθεί η απελευθέρωση ελεύθερων ιόντων του ραδιοϊσοτόπου που μπορεί να εναποτεθούν στα οστά και να αυξήσουν την τοξικότητα του μυελού των οστών.
- Να αποφεύγεται ο σχηματισμός ισομερών, που μπορεί να μεταβάλλουν την επιθυμητή φαρμακοκινητική και επομένως τις βιολογικές ιδιότητες του ραδιοφαρμάκου.
- Να είναι υδρόφιλος, ώστε να απεκκρίνεται γρήγορα από τους νεφρούς.

Οι χηλικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα αναλόγων σωματοστατίνης είναι μακροκυκλικοί, δηλαδή έχουν κλειστή άλυσο που σχηματίζει κοιλότητα για την σύνδεση του ραδιοϊσοτόπου. Ο χηλικός παράγοντας που έχει επικρατήσει είναι ο DOTA, καθώς παρά τα μειονεκτήματά του, έχει μεγάλη θερμοδυναμική σταθερότητα και κινητική αδράνεια, ιδιαίτερα στο ανταγωνιστικό εσωτερικό περιβάλλον του ανθρώπινου οργανισμού^{11, 15}.

2.3. Θεραπευτικά ραδιοϊσότοπα

Η επιλογή του κατάλληλου ραδιοϊσοτόπου καθορίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αφού η ενέργεια από την αποδιέγερσή του είναι ο παρά-

γοντας που προκαλεί τον θάνατο των στοχευμένων νεοπλασματικών κυττάρων. Το ιδανικό θεραπευτικό ραδιοϊσότοπο πρέπει να έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά¹¹:

- Τα ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ακτινοβολία σωματιδίων β ή σωματιδίων α είναι τα πιο κατάλληλα για χρήση στις ραδιοϊσοτοπικές θεραπείες, λόγω της υψηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (linear energy transfer – LET), ώστε όλη τους σχεδόν η ενέργεια εναποτίθεται στα κύτταρα-στόχο, επιτυγχάνοντας την μέγιστη αποτελεσματικότητα με την μικρότερη τοξικότητα¹⁶.

- Ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, πρέπει να επιλέγεται και το ισότοπο με το αντίστοιχο βεληνεκές εκπομπής.

- Ο φυσικός χρόνος ημίσειας ζωής του ισοτόπου πρέπει να συνδυάζεται με την *in vivo* φαρμακοκινητική του επισημασμένου πεπτιδίου.

- Ιδανικά, το θεραπευτικό ραδιοϊσότοπο, εκπέμπει ταυτόχρονα και γ ακτινοβολία, κατά προτίμηση μεταξύ 100-200 keV, ώστε να μπορεί να απεικονιστεί η κατανομή του και να γίνονται δοσιμετρικές εκτιμήσεις.

- Το ραδιοϊσότοπο πρέπει να έχει χημικές ιδιότητες συμβατές με την σύνδεσή του σε έναν χηλικό παράγοντα, και το σύμπλοκο να εμφανίζει μεγάλη *in vivo* σταθερότητα.

Με βάση τα παραπάνω, τα δύο ραδιοϊσότοπα που έχουν επικρατήσει στην επισήμανση των αναλόγων σωματοστατίνης για θεραπευτικούς σκοπούς, είναι το ¹⁷⁷Lu και το ⁹⁰Y. Το ¹⁷⁷Lu εκπέμπει β σωματίδια με μέγιστο βεληνεκές ιστικής διείσδυσης τα 3 mm και χρόνο ημίσειας ζωής 6,65 ημέρες, ενώ το ⁹⁰Y εκπέμπει β σωματίδια υψηλότερης συγκριτικά ενέργειας με μέγιστο βεληνεκές 12 mm και χρόνο ημίσειας ζωής 2,67 ημέρες¹⁶. Με βάση το βεληνεκές τους, επομένως, το ⁹⁰Y αναμένεται να είναι πιο αποτελεσματικό σε μεγαλύτερους όγκους, ενώ το ¹⁷⁷Lu σε μικρότερους πρωτοπαθείς όγκους και μικρομεταστάσεις, ενώ ο συνδυασμός τους πιθανόν να είναι ακόμα πιο αποτελεσματικός και έχει μελετηθεί σε σειρές ασθενών, όπως θα αναλυθεί στην Ενότητα 3^{11, 14, 17}. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του ¹⁷⁷Lu έναντι του ⁹⁰Y είναι και η εκπομπή γ ακτινοβολίας ενέργειας 208 keV, με αποτέλεσμα την δυνατότητα

απεικόνισης της κατανομής του σε γ κάμερα, μέθοδος που έχει ενσωματωθεί στα θεραπευτικά πρωτόκολλα των τμημάτων Πυρηνικής Ιατρικής, πριν την αποχώρηση του ασθενούς^{18,19}. Παράλληλα, υπάρχει η δυνατότητα επισήμανσης των ίδιων αναλόγων σωματοστατίνης με ραδιοϊσότοπα κατάλληλα για απεικόνιση, όπως το ⁶⁸Ga, ώστε προθεραπευτικά να τεκμηριώνεται η ύπαρξη των κατάλληλων στόχων και μεταθεραπευτικά να μπορεί να γίνεται εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Αυτή η στρατηγική έχει ονομαστεί “theranostics” από τον συνδυασμό των λέξεων “therapy” και “diagnostics” και έχει βρει πολύ σημαντική εφαρμογή στο πεδίο των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων¹⁰.

Επομένως, τα τέσσερα θεραπευτικά ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης που έχουν συντεθεί και μελετηθεί προκλινικά και κλινικά σε ανθρώπους είναι τα ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC, ⁹⁰Y-DOTA-TATE και ⁹⁰Y-DOTA-TOC. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και οι ενδείξεις για την θεραπευτική χρήση αυτών των ραδιοφαρμάκων θα αποτελέσουν το αντικείμενο της Ενότητας 3.

3. Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη

3.1. ⁹⁰Y-DOTA-TOC

Το θεραπευτικό αυτό ραδιοφάρμακο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο το 1996 στην Ελβετία, και επέδειξε αρχικά υποσχόμενα αποτελέσματα¹⁹. Στην ανάλυση των μελετών που είχαν διεξαχθεί μέχρι το 2005, η θεραπεία αυτή πέτυχε την πλήρη ή μερική ανταπόκριση στο 10-30% των ασθενών με νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, με διάστημα ελεύθερο νόσου ως και 30 μήνες²⁰, ενώ καλύτερα ακόμα αποτελέσματα επέδειξε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 σε μεγάλη σειρά ασθενών με μεταστατικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (μέση επιβίωση 44,7 μήνες)²¹. Παρά ταύτα, σταδιακά το ενδιαφέρον μετατοπίστηκε στα ραδιοφάρμακα του ¹⁷⁷Lu, λόγω της συγκριτικά χαμηλότερης αιματολογικής τους τοξικότητας και της δυνατότητας για απεικόνιση με την γ ακτινοβολία του ¹⁷⁷Lu, που μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένη δοσιμετρία. Σε μία συγκριτική μελέτη του ⁹⁰Y-DOTA-TOC με το ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC

σε πάνω από 1000 ασθενείς, βρέθηκε πως, μολονότι το ⁹⁰Y-DOTA-TOC είχε συγκρίσιμη μέση επιβίωση στο σύνολο των ασθενών, το ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC υπερτερούσε σημαντικά ως προς την ολική επιβίωση στις υποομάδες ασθενών με χαμηλή πρόσληψη των ραδιοφαρμάκων, με μονήρεις βλάβες και με εξωηπατικές εντοπίσεις²². Επομένως, το ⁹⁰Y-DOTA-TOC δεν κατάφερε να φτάσει σε κλινικές μελέτες φάσης 3 και πλέον διερευνάται ο ρόλος του είτε στο πλαίσιο συνδυαστικών θεραπειών με ραδιοφάρμακα του ¹⁷⁷Lu, όπως θα αναλυθεί στην ενότητα 3.4, είτε σε ανθεκτικά μη νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης.

3.2. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

Το ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE είναι το καλύτερα μελετημένο θεραπευτικό ραδιοεπισημασμένο ανάλογο σωματοστατίνης για την αντιμετώπιση νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων. Τον Ιανουάριο του 2017 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης 3 NETTER-1²³ και με βάση αυτήν, το εμπορικό σκεύασμα έλαβε έγκριση για κλινική χρήση τον Σεπτέμβριο του 2017 στην Ευρώπη και τον Ιανουάριο του 2018 στις Η.Π.Α. Η μελέτη αυτή είναι μία τυχαίοποιημένη μελέτη που κατένευε 229 ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους, μεταστατικούς νευροενδοκρινείς όγκους του μέσου εντέρου σε δύο ομάδες: η πρώτη (116 ασθενείς) έλαβε ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE σε δόση 7,4 GBq κάθε 8 εβδομάδες για 4 κύκλους επιπρόσθετα με την καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης ψυχρού αναλόγου σωματοστατίνης (octreotide LAR) ενδομυϊκά σε δόση 30 mg ανά 4 εβδομάδες, ενώ η δεύτερη (113 ασθενείς) έλαβε μόνο το ψυχρό ανάλογο σωματοστατίνης ενδομυϊκά σε δόση 60 mg ανά 4 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση ελεύθερη νόσου (progression-free survival), η οποία μετά από 20 μήνες ήταν 65,2% στην πρώτη ομάδα και 10,8% στην ομάδα ελέγχου. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 18% στην πρώτη ομάδα έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου. Κλινικά σημαντική μυελοκαταστολή εμφανίστηκε σε λιγότερο από 10% των ασθενών που έλαβαν ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE²³.

Παρά την αποδοχή των αποτελεσμάτων της μελέ-

της αυτής από τις ρυθμιστικές αρχές, και την αναγνώριση της σημαντικότητάς της, πολλά σημεία σε σχέση με την θέση της θεραπείας αυτής βρίσκονται υπό συζήτηση και απαιτούνται περισσότερα κλινικά δεδομένα. Η North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) ενσωμάτωσε στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση των νευροενδοκρινών όγκων του μέσου εντέρου τα αποτελέσματα της NETTER-1, αναφέροντας πως η πλειοψηφία των ειδικών επέλεξε το ^{177}Lu -DOTA-TATE ως την πιο κατάλληλη επιλογή για θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα του μέσου εντέρου που υπερεκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης²⁴. Παρά ταύτα, άφησε ανοικτό σε συζήτηση το αν είναι προτιμότερη θεραπεία από τον εμβολισμό του ήπατος σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου στο ήπαρ και πρότεινε μελλοντικές μελέτες σύγκρισης αυτών²⁴.

Μία άλλη κριτική που δέχτηκε η μελέτη αυτή είναι για το κατά πόσο υποτιμήθηκε η συμβολή του ψυχρού αναλόγου σωματοστατίνης (octreotide LAR)²⁵. Στη μελέτη υπάρχουν και άλλα σημεία που αναμένεται να συζητηθούν στο μέλλον με βάση νέα κλινικά δεδομένα, όπως το αν η θεραπεία είναι εξίσου αποτελεσματική για τους όγκους του προσθίου και του οπισθίου εντέρου (που συμπεριλαμβάνονται στις εγκεκριμένες ενδείξεις του σκευάσματος), αν η αξιολόγηση της ανταπόκρισης με τα κριτήρια RECIST είναι επαρκής και κατά πόσο μπορεί να συμβάλλει σε αυτήν η PET/CT με το αντίστοιχο διαγνωστικό ραδιοφάρμακο ^{68}Ga -DOTA-TATE, ενώ αναμένεται και η δημοσίευση των στοιχείων ολικής επιβίωσης των ασθενών της NETTER-1²³.

3.3. ^{177}Lu -DOTA-TOC

Το ραδιοφάρμακο αυτό είναι το δεύτερο θεραπευτικό ραδιοεπισημασμένο ανάλογο σωματοστατίνης, για το οποίο διεξάγεται κλινική δοκιμή φάσης 3 (COMPETE). Ο πρώτος ασθενής ξεκίνησε θεραπεία τον Απρίλιο του 2017. Η μελέτη, που αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2021, θα συγκρίνει ασθενείς με γαστρεντερο-παγκρεατικά νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα, που θα λάβουν την ραδιοϊσοτοπική αυτή

θεραπεία, με ασθενείς που θα λάβουν τον αναστολέα mTOR, everolimus, που χρησιμοποιείται επίσης στην αντιμετώπιση αυτού του τύπου νεοπλασμάτων. Η μελέτη στηρίζεται σε μία αναδρομική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας φάσης 2, η οποία επέδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όσον αφορά στην επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS)²⁶.

3.4. Συνδυαστικές θεραπείες

Έχει προταθεί επίσης η επιλογή της ταυτόχρονης χορήγησης ^{90}Y -DOTA-TOC ή -TATE και ^{177}Lu -DOTA-TATE, για την αντιμετώπιση ανεγχείρητων, μεταστατικών, ανθεκτικών στην θεραπεία γαστρεντερο-παγκρεατικών νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων. Στην βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα από δύο σειρές ασθενών^{27, 28}, με 59 και 26 ασθενείς αντίστοιχα, όπου προκύπτει πως ο συνδυασμός των ραδιοφαρμάκων αυτών είναι εφικτός, χωρίς ιδιαίτερη αύξηση της τοξικότητας. Ειδικά, η προσθήκη του ^{177}Lu -DOTA-TATE, ως λιγότερο τοξικό, σε έναν ασθενή που ήδη λαμβάνει ^{90}Y -DOTA-TOC ή -TATE φαίνεται να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα, χωρίς να επιφέρει επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Κατευθυντήριες οδηγίες – Θεραπευτικά πρωτόκολλα

Για την θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων με ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης, έχουν καταρτιστεί από το 2013 οι κοινές κατευθυντήριες οδηγίες των IAEA, EANM και SNMMI¹⁹, οι οποίες προβλέπουν τα κάτωθι:

4.1. Ενδείξεις

Ασθενείς με θετική έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης SSTR2, ή με μεταστατικό ή ανεγχείρητο νευροενδοκρινικό νεόπλασμα. Στους υποψήφιους ασθενείς εκτός από αυτούς με γαστρεντερο-παγκρεατικό ή βρογχικό νευροενδοκρινικό νεόπλασμα, μπορούν επίσης να συμπεριληφθούν και ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα, παραγαγγλίωμα, νευροβλάστωμα ή μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Ιδανικά, οι

υποψήφιοι ασθενείς είναι αυτοί με καλώς ή μέτρια διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα (grade 1 ή 2).

4.2. Αντενδείξεις

Στις απόλυτες αντενδείξεις περιλαμβάνονται η εγκυμοσύνη, κάποια σοβαρή οξεία ασθένεια ή σοβαρή μη διαχειρίσιμη ψυχιατρική διαταραχή.

Σχετικές αντενδείξεις είναι η νεφρική ανεπάρκεια και η ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητο να είναι φυσιολογική για ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία με ^{90}Y , ενώ για τους ασθενείς που θα λάβουν ^{177}Lu , η κρεατινίνη πρέπει να είναι $< 1,7 \text{ mg/dl}$ και ο GFR τουλάχιστον 60% της μέσης φυσιολογικής για την ηλικία τιμής. Σε σχέση με την αιματολογική εικόνα του ασθενούς, τα λευκοκύτταρα πρέπει να είναι $> 3000/\mu\text{l}$ με τουλάχιστον 1000/ μl ουδετερόφιλα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια $> 3000000/\mu\text{l}$ και τα αιμοπετάλια $> 75000/\mu\text{l}$ για θεραπεία με ^{177}Lu -DOTA-TATE και $> 90000/\mu\text{l}$ για ^{90}Y -DOTA-TOC. Στο ίδιο πλαίσιο, θα πρέπει να εκτιμηθούν προθεραπευτικά μία πιθανή απόφραξη ουροποιητικού, προηγούμενη μυελοτοξική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε πεδία που περιλαμβάνουν αιμοποιητικό μυελό, καθώς και η ηπατική λειτουργία.

4.3. Προθεραπευτική αξιολόγηση

Υποχρεωτικός για την απόφαση λήψης της θεραπείας είναι ο ανοσοϊστοχημικά αποδεδειγμένος νευροενδοκρινικός τύπος του νεοπλασματος και η υψηλή έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης σε απεικόνιση με ^{111}In -pentetreotide (SPECT) ή με ^{68}Ga -DOTA-πεπτίδιο PET/CT.

Επίσης η ECOG κατάσταση απόδοσης πρέπει να είναι < 2 , η διαφοροποίηση του όγκου grade 1 ή 2 και το $\text{Ki67} < 20\%$.

4.4. Προετοιμασία του ασθενούς

Η προετοιμασία του ασθενούς περιλαμβάνει υποχρεωτικά την χορήγηση αμινοξέων για την προστασία από τη νεφροτοξικότητα. Τα θετικά φορτισμένα αμινοξέα L-λυσίνη και/ή L-αργινίνη αναστέλλουν

την επαναρρόφηση του ραδιοπεπτιδίου από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, ώστε το ραδιοφάρμακο να αποβάλλεται από το ουροποιητικό και να μην κατακρατείται στους νεφρούς προκαλώντας ακτινικές βλάβες.

Επίσης, η θεραπεία με ψυχρά ανάλογα της σωματοστατίνης πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες, αν πρόκειται για σκεύασμα μακράς δράσης και τουλάχιστον 24 ώρες, αν πρόκειται για σκεύασμα βραχείας δράσης.

4.5. Ποιοτικός έλεγχος του ραδιοφαρμάκου

Ο προσδιορισμός της ραδιοχημικής καθαρότητας του ραδιοφαρμάκου με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας είναι επιθυμητός αλλά όχι απαραίτητος, όταν χρησιμοποιούνται εμπορικά σκευάσματα. Σε περιπτώσεις ενδονοσοκομειακής παραγωγής απαιτείται πλήρης έλεγχος [ITLC, HPLC, pH κλπ]. Η ραδιοχημική καθαρότητα πρέπει να είναι τουλάχιστον 98%. Η ποσότητα του πεπτιδίου για κάθε κύκλο θεραπείας πρέπει να είναι μεταξύ 100 και 200 μg για το ^{177}Lu και οπωσδήποτε να μην ξεπερνά τα 250 μg , και μεταξύ 100 και 150 μg για το ^{90}Y .

4.6. Χορήγηση

Το ραδιοφάρμακο πρέπει να διαλύεται σε φυσιολογικό ορό 10-100 ml ανάλογα με το σύστημα έγχυσης που χρησιμοποιείται και να χορηγείται ενδοφλεβίως σε χρόνο 10-30 min. Ο πυρηνικός ιατρός πρέπει να είναι παρών καθ' όλη την διάρκεια της έγχυσης. Μετά το τέλος της έγχυσης, ο φλεβοκαθετήρας πρέπει να ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό. Η θεραπεία μπορεί να αναπαράγει τα σύνδρομα των αντίστοιχων λειτουργικών όγκων λόγω μιας πιθανής αιφνίδιας μαζικής απελευθέρωσης ορμονών και διέγερσης των αντίστοιχων υποδοχέων. Για το λόγο αυτό, πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία των συμπτωματικών ασθενών πριν και μετά την έγχυση και να λαμβάνονται μέτρα αντιμετώπισης των συμπτωμάτων (π.χ. υπογλυκαιμία, υπόταση, υπέρταση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές). Οι ασθενείς συνήθως νοσηλεύονται για 48 ώρες, και αποδεσμεύονται με οδηγίες για καλή υγιεινή και αποφυγή επαφής με

ραδιενεργά ούρα, τόσο για τους ίδιους όσο και για τους οικείους τους. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να λαμβάνουν αντισυλληπτικά και να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 6 μήνες.

4.7. Θεραπευτικά σχήματα

Για θεραπεία με ραδιοφάρμακα του ^{90}Y προτείνονται δύο κύκλοι $3.7 \text{ GBq} / \text{m}^2$ επιφάνειας σώματος ανά 6-12 εβδομάδες ή δύο έως τέσσερις κύκλοι $2,78\text{-}4,44 \text{ GBq}$ ανά 6-12 εβδομάδες.

Για θεραπεία με ραδιοφάρμακα του ^{177}Lu προτείνονται τρεις έως πέντε κύκλοι $5,55\text{-}7,4 \text{ GBq}$ ανά 6-12 εβδομάδες.

5. Συμπεράσματα – Μελλοντικές κατευθύνσεις

Με βάση τα παραπάνω, η θεραπεία των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων με ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης φαίνεται να έχει υποσχόμενα αποτελέσματα, και η έγκριση του σκευάσματος του ^{177}Lu -DOTA-TATE για κλινική χρήση, αναμένεται να δώσει νέα ώθηση σε αυτή την θεραπευτική επιλογή. Παράλληλα όμως, μπορεί να διαπιστωθεί πως αυτό το είδος θεραπείας αποτελεί ακόμα ένα ανεξερεύνητο πεδίο και υπάρχουν αρκετές παράμετροι που συζητώνται και αναμένεται να διαλευκανθούν σε μελλοντικές μελέτες. Μερικά από αυτά τα ερωτήματα είναι και τα εξής:

- Ποια είναι η θέση των θεραπειών με ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης, στον αλγόριθμο αντιμετώπισης των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων και πότε θα πρέπει να προτιμώνται;¹⁹

- Ποια η θέση των θεραπειών αυτών στη νέα κατηγορία παγκρεατικών νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων (panNETs G3 – βλ. Ενότητα 1) που δια-

χωρίστηκε στην ταξινόμηση κατά WHO του 2017;

- Ποια άλλα είδη νευροενδοκρινικών ή μη νεοπλασμάτων, εκτός από τα γαστρεντερο-παγκρεατικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, μπορούν πιθανόν να επωφεληθούν, και υπό ποιες συνθήκες;

- Επαρκούν τα κριτήρια RECIST για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία και τι μπορεί να προσφέρει η απεικόνιση PET/CT με τα αντίστοιχα διαγνωστικά ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης;

- Ποια η θέση των ραδιοεπισημασμένων ανταγωνιστών υποδοχέων σωματοστατίνης στις μελλοντικές θεραπείες; Σημειώνεται πως, στο πεδίο της απεικόνισης, τα ραδιοφάρμακα ανταγωνιστών των υποδοχέων σωματοστατίνης θεωρούνται πως υπερέχουν διαγνωστικά, των ραδιοεπισημασμένων αγωνιστών, αν και δεν έχουν τύχει ακόμα ευρείας εφαρμογής²⁹.

- Υπάρχει συνεργική δράση των ραδιοεπισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης με ακτινοευαισθητοποιές ουσίες, ώστε να βελτιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών με μικρότερες δόσεις ραδιενέργειας;^{30, 31}

- Ποια η θέση των ραδιοεπισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης με εκπομπούς σωματιδίων α, όπως ^{213}Bi -DOTA-TOC και ^{225}Ac -DOTA-TOC στις μελλοντικές θεραπείες;³²

- Ποιο ρόλο θα παίξει η φαρμακογενετική διερεύνηση των υποδοχέων σωματοστατίνης στην πιθανή ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών πεπτιδίων;³³

Τέλος, εν όψει της νέας ταξινόμησης των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων κατά WHO και της έγκρισης του εμπορικού σκευάσματος του ^{177}Lu -DOTA-TATE, μετά από την δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής NETTER-1, αναμένονται και νέες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες από τις αρμόδιες επιστημονικές εταιρείες. □

Therapy of Neuroendocrine Neoplasms with Radiolabeled Somatostatin Analogs

Dimitrios Priftakis, Maria Papachristou, Ioannis Datseris

KEYWORDS:

Neuroendocrine neoplasms; somatostatin analogs; theranostics, PRRT; NETTER-1

*Corresponding Author:

Maria Papachristou
papacmaria@yahoo.gr

SUMMARY

Neuroendocrine neoplasms is a heterogeneous group of neoplasms that originate from multipotent precursor neuroendocrine stem cells. The most frequent and better studied group of neuroendocrine neoplasms are gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. A common feature of these neoplasms is the overexpression of somatostatin receptors on the surface of the tumor cells. These receptors are the target for treatment with radiolabeled somatostatin analogs. The structure of these radiopharmaceuticals contains a somatostatin analog which connects to the radioisotope by means of a bifurcate chelating agent. The main radiolabeled somatostatin analogs which have been studied in human patients in the clinic are ^{177}Lu -DOTA-TATE and ^{90}Y -DOTA-TOC. Recently, in 2017, ^{177}Lu -DOTA-TATE became the first therapeutic radiolabeled somatostatin analog to receive an FDA approval, after the completion of the phase 3 study NETTER-1, which demonstrated a benefit in the patient group that received this kind of radiotherapy in terms of progression-free survival. Another advantage of these radiopharmaceuticals is that the same somatostatin analogs can be radiolabeled with diagnostic radioisotopes for positron emission tomography imaging, such as ^{68}Ga , in order to evaluate the sufficiency of the target receptors before the treatment and the response to treatment post-therapeutically, based on a concept which is called “theranostics”, from the combination of the words “therapy” and “diagnostics”.

In this review article, a special emphasis is given to the description of the chemical structure of the therapeutic radiolabeled somatostatin analogs, the presentation of the published clinical data about their use in peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine neoplasms, the strengths and limitations of these studies, and the guidelines and protocols that are available. It is a field that remains unexplored to a large extent and many questions will have to be answered with future studies, so as this kind of therapy finds its place among the various options for treatment in neuroendocrine tumors.

REFERENCES

1. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shih T., Yao J.C. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 3, 1335-42, 2017.
2. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 26, 3063-72, 2008.
3. Romei C., Pardi E., Cetani F., Elisei R. Genetic and clinical features of Multiple Endocrine Neoplasia Types 1 and 2. *J. Oncol.* 2012, Article ID 705036, 15 pages, 2012.
4. Gustafsson B.I., Kidd M., Modlin I.M. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr. Opin. Oncol.* 20, 1-12, 2008.
5. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (2010). WHO Classification of Tumors of the Digestive System, 4th ed. *Lyon, IARC Press.*
6. Kruljac I., Pape U.F. The classification of neuroendocrine neoplasms: "Neuroendocrine carcinomas" revisited – a 2017 update and future perspectives. *Endocr. Oncol. Metab.* 3, 37-42, 2017.
7. Onaitis M.W., Kirshbom P.M., Hayward T.Z., Quayle F.J., Feldman J.M., Seigler H.F., Tyler D.S. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann. Surg.* 232, 549-56, 2000.
8. Reubi J.C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr. Rev.* 24, 389-427, 2003.
9. Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 139, 742-53, 2010.
10. Lee S.T., Kulkarni H.R., Singh A., Baum R.P. Theranostics of neuroendocrine tumors. *Visc. Med.* 33, 358-66, 2017.
11. Dash A., Chakraborty S., Pillai M.R., Knapp F.F. Jr. Peptide receptor radionuclide therapy: an overview. *Cancer Biother. Radiopharm.* 30, 47-71, 2015.
12. Barbieri F., Bajetto A., Pattarozzi A., Gatti M., Würth R., Thellung S., Corsaro A., Villa V., Nizzari M., Florio T. Peptide receptor targeting in cancer: the somatostatin paradigm. *Int. J. Pept.* 2013, 926295, 2013.
13. Garcia-Carbonero R., Garcia-Figueiras R., Carmona-Bayonas A., Sevilla I., Teule A., Quindos M., Grande E., Capdevilla J., Aller J., Arbizu J., Jimenez-Fonseca P. Imaging approaches to assess the therapeutic response of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): current perspectives and future trends of an exciting field in development. *Cancer Metastasis Rev.* 34, 823-42, 2015.
14. Fani M., Maecke H.R., Okarvi S.M. Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics* 2, 481-501, 2012.
15. Liu S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1347-70, 2008.
16. Kaltsas G.A., Papadogias D., Makras P., Grossman A.B. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr. Relat. Cancer* 12, 683-99, 2005.
17. De Jong M., Valkema R., Jamar F., Kvols L.K., Kwekkeboom D.J., Breeman W.A.P., Bakker W.H., Smith C., Pauwels S., Krenning E.P. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: Preclinical and clinical findings. *Semin. Nucl. Med.* 32, 133-40, 2002.
18. Srivastava S.C. Paving the way to personalized medicine: Production of some promising therapeutic radionuclides at Brookhaven National Laboratory. *Semin. Nucl. Med.* 42, 151-63, 2012.
19. Bodei L., Mueller-Brand J., Baum R.P., Pavel M.E., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J., Zaknun J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical

- guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 40, 800-16, 2013.
20. Kwekkeboom D.J., Mueller-Brand J., Paganelli G., Anthony L.B., Pauwels S., Kvols L.K., O'Dorisio T.M., Valkema R., Bodei L., Chinol M., Maecke H.R., Krenning E.P. Overview of results of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J. Nucl. Med.* 46, 62S-66S, 2005.
 21. Imhof A., Brunner P., Marineck N., Briel M., Schindler C., Rasch H., Mäcke H.R., Rochlitz C., Müller-Brand J., Walter M.A. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radio-labeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J. Clin. Oncol.* 10, 2416-23, 2011.
 22. Romer A., Seiler D., Marineck N., Brunner P., Koller M.T., Ng Q.K., Maecke H.R., Müller-Brand J., Rochlitz C., Briel M., Schindler C., Walter M.A. Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 214-22, 2014.
 23. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mittra E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M. et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 376, 125-35, 2017.
 24. Strosberg J.R., Halfdanarson T.R., Bellizzi A.M. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 46, 707-14, 2017.
 25. Pusceddu S., Buzzoni R., de Braud F. The underestimated role of somatostatin analogs in the NETTER-1 trial. *Future Oncol.* 13, 1287-9, 2017.
 26. Baum R.P., Kluge A.W., Kulkarni H., Schorr-Neufing U., Niepsch K., Bitterlich N., van Ehteld C.J.A. [177Lu-DOTA]0-D-Phe1-Tyr3-Octreotide (177Lu-DOTATOC) for Peptide Receptor Radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: a phase-II study. *Theranostics* 6, 501-10, 2016.
 27. Kunikowska J., Pawlak D., Bąk M.I., Kos-Kudła B., Mikołajczak R., Królicki L. Long-term results and tolerability of tandem Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 90Y/177Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann. Nucl. Med.* 31, 347-56, 2017.
 28. Seregni E., Maccauro M., Chiesa C., Mariani L., Pascali C., Mazzaferro V., De Braud F., Buzzoni R., Milione M., Lorenzoni A., Boggi A., Coliva A., Lo Vullo S., Bombardieri E. Treatment with tandem [90Y]DOTA-TATE and [177Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 223-30, 2014.
 29. Fani M., Nicolas G.P., Wild D. Somatostatin receptor antagonists for imaging and therapy. *J. Nucl. Med.* 58, 61S-66S, 2017.
 30. De Visser M., Verwinjen S.M., de Jong M. Update: improvement strategies for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Biother. Radiopharm.* 23, 137-57, 2008.
 31. Elf A.K., Bernhardt P., Hofving T., Arvidsson Y., Forssell-Aronsson E., Wängberg B., Nilsson O., Johanson V. NAMPT inhibitor GMX1778 enhances the efficacy of 177Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 58, 288-92, 2017.
 32. Kratochwil C., Giesel F.L., Bruchertseifer F., Mier W., Apostolidis C., Boll R., Murphy K., Haberkorn U., Morgenstern A. 213Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 2106-19, 2014.
 33. Kumar U. G-protein coupled receptors dimerization: diversity in somatostatin receptors subtypes. *J. Pharmacogenom. Pharmacoproteomics* 4, 2, 2013.

Αργίλιο και η φαρμακοχημεία του

Ελένη Α. Ρέκκα, Πάνος Ν. Κουρουνάκης*

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124.

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:

Ενώσεις αργιλίου,
Ανοσοενισχυτικά,
Αντιόξινα,
Ανθιδρωτικά,
Τοξικότητα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αργίλιο είναι από τα περισσότερα διαδεδομένα στοιχεία στη φύση. Μεταφέρεται σταδιακά στον άνθρωπο από μαγειρικά σκεύη, δοχεία διαφόρων αναψυκτικών, επεξεργασμένης τροφής, αποσμητικών, ανθιδρωτικών, ή ενίεται με ορισμένα εμβόλια, τέλος, καταναλίσκεται ως αντιόξινο φάρμακο.

Ελάχιστα ποσά αργιλίου απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα, που το αποβάλλει κυρίως μέσω των νεφρών. Πάντως, επί πολύ μεγάλης δόσης, παρατηρείται αύξηση αυτού σε ιστούς και ούρα. Είναι πιθανή η είσοδος στους οσφρητικούς αισθητικούς νευρώνες μέσω του ρινικού επιθηλίου και μεταφορά στον εγκέφαλο λόγω χρήσης αποσμητικού που έχει εισπνευσθεί. Τα ανοσοενισχυτικά προστίθενται σε εμβόλια για να αυξήσουν την απόκριση των αντισωμάτων ή για να τα σταθεροποιήσουν. Η χρήση ανοσοενισχυτικών με βάση το αργίλιο θεωρείται ασφαλής εάν εφαρμόζεται σωστά. Το $Al(OH)_3$ χρησιμοποιείται ως αντιόξινο, σε όξινη δυσπεψία – γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έχει επουλωτική ικανότητα επί πεπτικού έλκους. Τα Al^{+++} μπορεί να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα που αντιμετωπίζεται με συνδυασμό με ενώσεις του μαγνησίου. Συχνά, προστίθεται και αντιαφριστικό μέσο, όπως η σιμεθικόνη, για την αντιμετώπιση του τυμπανισμού. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση συνδέεται στενά με τον καρκίνο του οισοφάγου, ο οποίος έχει χαμηλό ποσοστό επιβίωσης. Ανακούφιση μπορεί να επιτευχθεί με σκευάσματα αλκινικών, μαζί με $NaHCO_3$, τριπυριτικό μαγνήσιο και $Al(OH)_3$.

Επίμονη υπερφωσφαταιμία καταλήγει σε νεφρική οστεοδυστροφία, εξασθένηση των οστών λόγω ανωμαλιών μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφορικών. Φάρμακα περιέχοντα αργίλιο, όπως το $Al(OH)_3$ χορηγούνται για τη δέσμευση των φωσφορικών στο έντερο.

Το τριχλωριούχο αργίλιο, χρησιμοποιούμενο συνήθως ως εξαϋδρο-τριχλωριούχο αργίλιο, είναι ισχυρό ανθιδρωτικό. Πρέπει να χρησιμοποιείται όταν άλλα μέσα δεν είναι αποτελεσματικά.

Τέλος, το αργίλιο χρησιμοποιείται και για την κάθαρση του νερού.

Υπεύθυνος
αλληλογραφίας:

Πάνος Ν. Κουρουνάκης

E-mail:

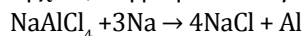
panoskur@pharm.auth.gr

Το 1972 αναφέρθηκε σύνδρομο σε νεφροπαθείς υφισταμένους μακράς διάρκειας αιμοκάθαρση, η εγκεφαλοπάθεια από αιμοδιαπίδυση, η οποία περιελάμβανε και συμπτώματα άνοιας. Αν και το σύνδρομο δεν ταυτίζεται με την παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer και έκθεση σε αργίλιο δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη της νόσου, η νευροτοξικότητα του αργιλίου αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.

1. Εισαγωγή

Το αργίλιο είναι από τα περισσότερο διαδεδομένα στοιχεία στη φύση, το τρίτο στο φλοιό της γης (μετά το οξυγόνο και το θείο). Απαντά ως ορυκτό «βωξίτης» ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, με ίχνη σιδήρου που δίνει το χρώμα του) και ως «κρυόλιθος» (Na_3AlF_6 ή $\text{AlF}_3 \cdot \text{Na}_3\text{F}_3$). Έχει ατομικό αριθμό 13, και το σύμβολο Al από τη λέξη aluminium, που και αυτή προέρχεται από τη λέξη alum, στυπτηρία ($\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), γνωστή από την αρχαιότητα.

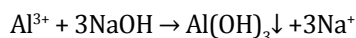
Αρχικά, ελήφθη από αναγωγή NaAlF_4 με Na:



Σήμερα, λαμβάνεται με ηλεκτρόλυση μίγματος βωξίτη και κρυόλιθου. Ο κρυόλιθος έχει διπλό ρόλο: αφ' ενός, μεν, χαμηλώνει το σημείο τήξεως του βωξίτη, μόνος του ή με προσθήκη φθοριούχου ασβεστίου ή φθοριούχου νατρίου, αφ' ετέρου, ηλεκτρολύομενος στην άνοδο ελευθερώνει F, το οποίο αντιδρά με το Al_2O_3 προς AlF_3 , που ηλεκτρολύομενο στην κάθοδο δίνει Al.

Το αργίλιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μεταλλουργία πολλών μετάλλων ως αναγωγικό. Αρχίζει η αναγωγή με μαγνήσιο και συνεχίζεται με αργίλιο.

Το αργίλιο δίνει επαμφοτερίζον υδροξείδιο του αργιλίου:



Το υδροξείδιο του αργιλίου επαναδιαλύεται σε περίσσεια NaOH προς $\text{Al}(\text{OH})_4^- \text{Na}^+$ ($\text{NaAlO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Τα Al^{3+} έχουν στυπτικές ιδιότητες, ενώ το $\text{Al}(\text{OH})_3$ προσροφά πολλές χρωστικές, γι' αυτό χρησιμοποιείται στην παραγωγή λάκας.

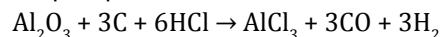
2. Ενώσεις του αργιλίου

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται μερικές ενώσεις του

αργιλίου, οι οποίες παρουσιάζουν από μικρή έως πολύ μεγάλη χρήση στη φαρμακευτική.

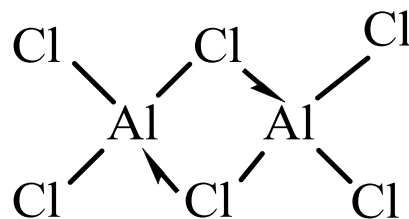
2.1. Χλωριούχο αργίλιο AlCl_3

Το χλωριούχο αργίλιο μπορεί να ληφθεί κατά την αντίδραση:



Το χλωριούχο αργίλιο, ως ανυδρο, βρίσκει μεγάλη χρήση ως καταλύτης στην αντίδραση Friedel-Crafts, στην Οργανική Χημεία. Το καθαρό σώμα είναι λευκό, το λιγότερο καθαρό κιτρινωπό (λόγω ποσότητας Fe^{3+}). Στην ατμόσφαιρα ατμίζει, εξαχνώνεται στους 183° και τήκεται στους 193° σε 2 atm.

Σε θερμοκρασία $350-400^\circ$ οι ατμοί του αντιστοιχούν σε Al_2Cl_6 , σε θερμοκρασία $750-850^\circ$ αντιστοιχούν σε AlCl_3 .

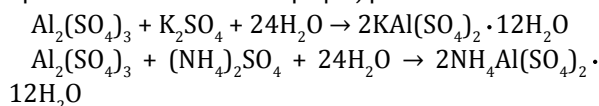


Σχήμα 1: Δομή Al_2Cl_6

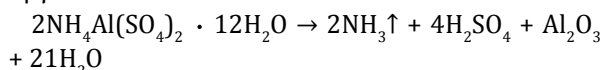
Ενώσεις του τύπου $\text{Al}_x\text{Cl}_{3-x}(\text{OH})_y$ έχουν το γενικό όνομα «υδροχλωριούχο αργίλιο» (aluminium chlorohydrate), θεωρούνται ανόργανα πολυμερή και χρησιμοποιούνται ως ανθιδρωτικά και για τον καθαρισμό του νερού. Η ένωση που χρησιμοποιείται συνήθως ως ανθιδρωτικό και αποσμητικό είναι η $\text{Al}_2\text{Cl}(\text{OH})_5$.

2.2. Στυπτηρία, $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$, $NH_4Al(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$

Η στυπτηρία με κάλιο ή αμμωνία παρασκευάζεται με προσθήκη θερμού πυκνού διαλύματος θεικού καλίου ή θεικού αμμωνίου σε θερμό διάλυμα ισομοριακής ποσότητας θεικού αργιλίου. Η στυπτηρία κρυσταλλώνεται κατά την ψύξη:



Η στυπτηρία είναι κρύσταλλοι άχροοι, διαφανείς ή σκόνη λευκή, κρυσταλλική, άοσμη, με γλυκίζουσα, όξινη και ισχυρά στυπτική γεύση. Τήκεται περίπου στους 92°, σε ανώτερη θερμοκρασία χάνει βαθμιαία όλο το κρυσταλλικό νερό. Στους 200° περίπου χάνει το κρυσταλλικό της νερό και μεταβάλλεται σε άνυδρο άλας. Σε υψηλότερη θερμοκρασία η στυπτηρία με αμμώνιο διασπάται, αποβάλλεται αμμωνία και θεικό οξύ και τελικά δίνει υπόλειμμα οξειδίου του αργιλίου:



Συχνά η στυπτηρία του εμπορίου περιέχει ποσότητα βασικού άλατος και αρκετά ίχνη σιδήρου, οπότε δεν δίνει διαυγές διάλυμα στο νερό. Η στυπτηρία αυτή δεν είναι κατάλληλη για φαρμακευτικούς σκοπούς. Είναι ευδιάλυτη σε νερό 20° και στη γλυκερίνη και αδιάλυτη στην αιθυλική αλκοόλη.

Η στυπτηρία χρησιμοποιείται από την αρχαιότητα και είναι σημαντική σε ορισμένες βιομηχανικές διαδικασίες ακόμη και σήμερα. Η περισσότερο χρησιμοποιούμενη είναι η στυπτηρία καλίου. Χρησιμοποιείται ως διαυγαστικό μέσο σε θολά διαλύματα, ως πρόστυμμα σε βαφές, στη φαρμακευτική, για εξωτερική χρήση λόγω των στυπτικών ιδιοτήτων της, στη κοσμητολογία ως ανθιδρωτικό, για τον καθαρισμό του νερού σε σωληνώσεις, και για την ενίσχυση χαρτιού και υφασμάτων, ώστε να καθυστερεί η ανάφλεξη αυτών.

2.3. Βεντονίτης, $Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot 2H_2O$

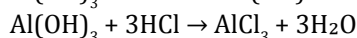
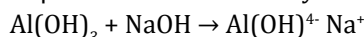
Κολλοειδές ένυδρο ορυκτό πυριτικό αργίλιο. Αποτελείται κυρίως από $Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$. Συνήθως περι-

έχει ποσότητες Mg, Fe και ανθρακικών αλάτων του Ca.

Το χρώμα του ποικίλλει από ανοικτό κίτρινο έως βαθύχρωμο. Έχει την ικανότητα να παρέχει ισχυρώς ιξώδη εναιωρήματα ή πηκτές με νερό όχι λιγότερο από δέκα φορές το βάρος του. Η ικανότητα να παρέχει πηκτές αυξάνεται πολύ με προσθήκη αλκαλικών υλικών όπως MgO. Ο φαρμακευτικός λαμβάνεται από τον φυσικό αφού πλυθεί με αραιό οξύ, καυστικό álκαλι, νερό και ξηρανθεί. Χρησιμοποιείται ως προσροφητικό, αντίδοτο δηλητηριάσεων, π.χ. από paraquat, ως φαρμακευτικό βοήθημα στη φαρμακευτική τεχνολογία και γενικά ως γαλακτωματοποιητής.

2.4. Υδροξείδιο του αργιλίου, $Al(OH)_3$

Το υδροξείδιο του αργιλίου έχει επαμφοτερίζοντα χαρακτήρα: Σε αλκαλικά διαλύματα συμπεριφέρεται ως οξύ κατά Lewis, ενώ σε όξινα διαλύματα ως βάση κατά Brønsted-Lowry:



Παρασκευάζεται σχεδόν αποκλειστικά από βωξίτη με την επίδραση διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου σε θερμοκρασία μέχρι 270°C. Τα αδιάλυτα υλικά, κυρίως οξείδιο του σιδήρου, απομακρύνονται και το υδροξείδιο του αργιλίου μετά από άφηση καταβυθίζεται με υδρόλυση του $Al(OH)_4^- Na^+$.

Το υδροξείδιο του αργιλίου μόλις παρασκευαστεί μπορεί να σχηματίσει πηκτή, η οποία με περαιτέρω προσθήκη νερού δίνει το κολλοειδές υδροξείδιο του αργιλίου. Η πηκτή, με την πάροδο του χρόνου στερεοποιείται. Η πηκτή μπορεί να αφυδατωθεί, π.χ. με αιθανόλη, και να δώσει την άμορφη σκόνη (πήγμα) υδροξειδίου του αργιλίου, η οποία διαλύεται σε οξέα. Αυτή, με προσεκτική θέρμανση δίνει το οξείδιο του αργιλίου, ή αλούμινα, (Al_2O_3) , το οποίο έχει προσροφητικές και αφυδατικές ιδιότητες.

Το υδροξείδιο του αργιλίου ευρίσκει εφαρμογή στην καθυστέρηση ανάφλεξης, κυρίως σε συνθετικά πολυμερή, όπως πολυεστερικά, ακρυλικά, PVC, κλπ. Αποσυντίθεται περίπου σε 180°C, απορροφώντας μεγάλο ποσό θερμότητας και ελευθερώνοντας υδρατμούς.

Το υδροξείδιο του αργιλίου χρησιμοποιείται στη φαρμακευτική ως αντιόξινο, για την αγωγή του πεπτικού έλκους.

Το κολλοειδές υδροξείδιο του αργιλίου είναι υδατικό εναιώρημα πρόσφατου υδροξειδίου του αργιλίου με ποσότητα, όχι όμως σταθερή, βασικού ανθρακικού αργιλίου. Σε 100g αυτού η περιεκτικότητά του σε Al_2O_3 κυμαίνεται μεταξύ 3,4-4,4g.

Είναι δυνατόν να περιέχει αιθέριο έλαιο μίνθης, γλυκερίνη, σορβιτόλη, σακχαρόζη, σακχαρίνη ή άλλες κατάλληλες ουσίες. Πολλές φορές περιέχει κατάλληλο αντιμικροβιακό μέσο σε ποσότητα μέχρι 0,5%.

Το υδροξείδιο του αργιλίου που καθιζάνει με τη προηγούμενη διαδικασία, διηθείται και το πρόσφατο ίζημα ρυθμίζεται στην απαιτούμενη περιεκτικότητα με προσθήκη απεσταγμένου νερού. Το κολλοειδές υδροξείδιο του αργιλίου είναι λευκό ιξώδες εναιώρημα, από το οποίο μπορεί, κατά την παραμονή, να αποχωρισθεί μικρή ποσότητα διαυγούς υγρού.

Το κολλοειδές υδροξείδιο του αργιλίου χρησιμοποιείται ως αντιόξινο και ως προστατευτικό στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους, αφ' ενός μεν διότι αποκλείει, λόγω της δυσδιαλυτότητάς του, την υπερβολική αλκαλοποίηση (σε αντίθεση προς το όξινο ανθρακικό νάτριο, NaHCO_3 , το οποίο καθιστά αλκαλικά τα ούρα και μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα από τους νεφρούς) και αφ' ετέρου διότι τα ιόντα αργιλίου, λόγω του γεγονότος ότι διαλύονται στο υδροχλωρικό οξύ του στομάχου, είναι στυπτικά και αντισηπτικά. Είναι δυνατόν βεβαίως να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, η οποία όμως διορθώνεται με την χορήγηση ενώσεων του μαγνησίου που δρουν ως αλατούχα καθαρτικά.

Το ξηρό πήγμα του υδροξειδίου του αργιλίου είναι σκόνη λευκή, άμορφη, άοσμη και άγευστη. Το πήγμα αυτό είναι αδιάλυτο σε νερό και αιθανόλη, διαλυτό σε αραιά ανόργανα οξέα και διάλυμα υδροξειδίων των αλκαλίων. Χρησιμοποιείται ως αντιόξινο, κυρίως με τη μορφή μασώμενων δισκίων, στην αντιμετώπιση γαστρίτιδας και πεπτικού έλκους.

Ο υδροταλκίτης, ορυκτό που συναντάται στη φύση, έχει το γενικό τύπο $\text{Mg}_6\text{Al}_2\text{CO}_3(\text{OH})_{16} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, περιέχει υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του

μαγνησίου σε αναλογία 1:3, ανθρακικά και νερό, σχηματίζοντας πλέγμα, όπου τα ιόντα αργιλίου προσδίδουν στις στιβάδες θετικό φορτίο, ενώ οι ενδιαμέσες στιβάδες ανθρακικών φέρουν αρνητικό φορτίο. Το πλέγμα αυτό αποτελεί κρυσταλλικό σχηματισμό αδιάλυτο στο νερό και συντελεί στη διατήρηση του pH μεταξύ 3 και 5¹. Έτσι, ο υδροταλκίτης (Talcid®) θεωρείται ως παράγοντας προστασίας του γαστρικού βλεννογόνου. Ο μηχανισμός δράσης του αναφέρεται ότι περιλαμβάνει τη δημιουργία προστατευτικής μεμβράνης στην περιοχή του έλκους, αποτελεί απόθεμα διττανθρακικών, αποκαθιστά το φραγμό βλεννης-διττανθρακικών. Επί πλέον, αυξάνει τη σύνθεση γαστροπροστατευτικών προσταγλανδινών και βελτιώνει την αιματική ροή στο γαστρικό βλεννογόνο, συντελώντας στην αποκατάσταση του γαστρικού βλεννογόνου^{1,2}.

3. Βιολογική σπουδαιότητα του αργιλίου

Καθώς το αργίλιο αποτελεί το μέταλλο που απαντά σε μεγαλύτερο ποσοστό από κάθε άλλο στο φλοιό της γης, ο ανθρώπινος οργανισμός είναι συνεχώς εκτεθειμένος σ' αυτό. Μεταφέρεται σταδιακά στον άνθρωπο από μαγειρικά σκεύη, δοχεία διαφόρων αναψυκτικών, ποτών, επεξεργασμένης τροφής, αποσμητικών, ανθιδρωτικών, ή ενίεται με ορισμένα εμβόλια, στην παρασκευή των οποίων χρησιμοποιείται, και τέλος, καταναλίσκεται μερικές φορές σε μεγάλες ποσότητες, ως $\text{Al}(\text{OH})_3$ ως αντιόξινο φάρμακο. Το αργίλιο έχει σταθερό σθένος 3, έτσι ενώσεις του σε υδατικά διαλύματα και μέσα στο στόμαχο δίνουν Al^{+++} , AlOH^{++} , $\text{Al}(\text{OH})_2^+$. Το αργίλιο είναι μοιρασμένο στον οργανισμό (συνολικά, περίπου 35 mg) σχεδόν εξ ίσου στους πνεύμονες και στα οστά. Ο οργανισμός έχει αναπτύξει αποτελεσματικούς φραγμούς για το αργίλιο, ελάχιστα ποσά απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα, που το αποβάλλει κυρίως μέσω των νεφρών. Τα οστά αρχικά το αποδέχονται, βαθμιαία το αποβάλλουν. Το Al^{+++} μερικές φορές δρα ως συναγωνιστικός αναστολέας απαραίτητων στοιχείων, όπως Mg^{++} , Ca^{++} , Fe^{+++} , λόγω παρόμοιων ιοντικής ακτίνας και φορτίου.

Η κανονική ημερήσια διατροφή περιέχει 2,5-13 mg Al^{+++} , αλλά ασθενείς σε θεραπευτική αγωγή με

αργίλιο μπορεί να εκτίθενται σε περισσότερο από 1000 mg την ημέρα. Τυπικά, 0,001% της δόσης απορροφάται από το πεπτικό σύστημα, που μπορεί να γίνει 0,1-1% όταν χορηγηθεί με τη μορφή του κιτρικού αργιλίου³, διότι μερικά φυτικά οργανικά οξέα, όπως το κιτρικό, φαίνεται ότι επιταχύνουν την απορρόφηση του αργιλίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Πειράματα σε μύες και ανθρώπους έδειξαν όμως ότι αργίλιο, χορηγούμενο σε πολύ μεγάλα ποσά, προκαλεί αύξηση αυτού στους ιστούς και στα ούρα, πράγμα που σημαίνει ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας δεν είναι πλήρως αδιαπέραστος από τα ιόντα αυτά. Ακόμη, έχει συζητηθεί η περίπτωση της εισόδου στους οσφρητικούς αισθητικούς νευρώνες μέσω του ρινικού επιθηλίου και η μεταφορά του στον εγκέφαλο από τη χρήση αποσμητικού που έχει εισπνευσθεί.

Το Al^{+++} είναι δυνατό να συσσωρευτεί στον οργανισμό, όταν τα φυσιολογικά όρια παραβιαστούν, π.χ. με ενδοφλέβια χορήγηση, σε νεφροπαθή άτομα μετά από αιμοδιαπίδυση, ή σε νεφροπαθείς ανίκανους να αποβάλουν το αργίλιο ικανοποιητικά. Πάντως, υπό κανονικές συνθήκες, το Al^{+++} δεν συσσωρεύεται στον οργανισμό.

4. Ανοσοενισχυτικά βασισμένα στο αργίλιο

Ανοσοενισχυτικό (adjuvant) είναι υλικό ή μίγμα υλικών που κατέχει την ικανότητα να συνδέεται με ορισμένο αντιγόνο. Τα ανοσοενισχυτικά προστίθενται σε εμβόλια για να αυξήσουν την απόκριση των αντισωμάτων ή για να τα σταθεροποιήσουν.

Τα ανοσοενισχυτικά μπορούν να συνδεθούν με πολλά αντιγονικά μόρια σε μεγάλη επιφάνεια, ενισχύοντας την αλληλεπίδραση των ανοσοκυττάρων με τα αντιγόνα, οδηγώντας σε αυξημένη ανοσολογική απόκριση. Μερικά ανοσοενισχυτικά, συμπεριλαμβανομένων αυτών που βασίζονται στο αργίλιο, θεωρείται ότι μπορούν να λειτουργήσουν και ως μέσα βραδείας αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού. Δεσμεύουν τα αντιγόνα δημιουργώντας απόθετο υλικό στον τόπο της παρεντερικής χορήγησης. Από αυτό ελευθερώνεται βαθμιαία το αντιγόνο, προκαλώντας σταθερή διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επί πλέον, έχει προταθεί ότι τα

αντιγόνα προσροφώνται σε ενώσεις του αργιλίου σε διασπορά κατάλληλη ώστε να προσλαμβάνονται εύκολα από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα⁴. Τέλος, οι ενώσεις του αργιλίου διεγείρουν τη διαδικασία απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως των ιντερλευκινών 1β και 18^5 .

Η χρήση ανοσοενισχυτικών με βάση το αργίλιο για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση σε εμβόλια έχει μακρόχρονη ιστορία, μεγαλύτερη των 80 ετών. Θεωρούνται ασφαλή εάν εφαρμόζονται με το σωστό τρόπο. Σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως το $Al(OH)_3$, σε εμβόλια για άνθρακα, διφθερίτιδα, *Haemophilus influenzae* τύπου B, ηπατίτιδα A και B, ασθένεια Lyme, κοκκύτη και τέτανο.

5. Αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο

Τα αντιόξινα εξουδετερώνουν την περίσσεια του γαστρικού υδροχλωρικού οξέος. Επιδεικνύουν ακόμη κυτταροπροστατευτική δράση επί προσβολών στο βλεννογόνο του στομάχου. Επίσης, θεωρείται ότι συμβάλλουν στην επούλωση γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους⁶.

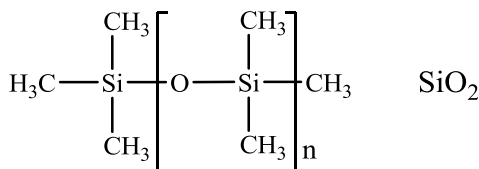
Η χρήση των αντιόξινων φαρμάκων είναι παλαιότατη, έχουν ιστορία περίπου 2.000 ετών. Τα πρώτα περιείχαν $CaCO_3$ (από κοράλλια, ασβεστόλιθο, λευκό μάρμαρο). Σήμερα, τα αντιόξινα είναι φάρμακα με αυξανόμενη ζήτηση, καθώς παθήσεις όπως γαστρικός καύσος, γαστρικό έλκος, γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση συναντώνται συχνά, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και του σύγχρονου τρόπου ζωής και διατροφής.

Όπως αναφέρθηκε, το $Al(OH)_3$ χρησιμοποιείται ως αντιόξινο, βρίσκει εφαρμογή σε όξινη δυσπεψία – γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, έχει επουλωτική ικανότητα επί πεπτικού έλκους.

Τα Al^{+++} μπορεί να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, διότι μειώνουν τις περισταλτικές κινήσεις του εντέρου και έχουν στυπτικές ιδιότητες. Η δυσκοιλιότητα αντιμετωπίζεται με συνδυασμό με ενώσεις του μαγνησίου, όπως οξείδιο μαγνησίου. Συχνά, προστίθεται και αντιαφριστικό μέσο, όπως η σιμεθικόνη, για την αντιμετώπιση του τυμπανισμού.

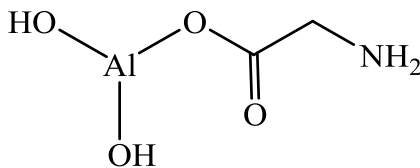
Η σιμεθικόνη είναι μίγμα πολυ-διμεθυλοσιλοξανίνου και οξειδίου του πυριτίου (σίλικα), που ελαττώ-

νει την επιφανειακή τάση των φυσαλίδων αερίων στο γαστρεντερικό σωλήνα.



Σχήμα 2: Σιμεθικόνη

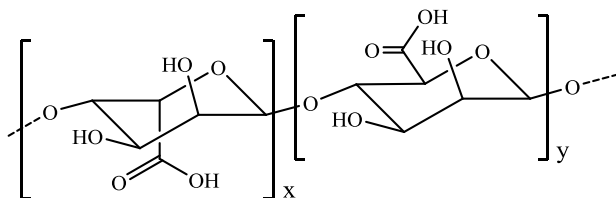
Το γλυκινικό αργίλιο (διυδροξυ-αμινοξικό αργίλιο) επίσης χρησιμοποιείται ως αντιόξινο, σε συνδυασμό με τριπυριτικό μαγνήσιο ($\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8$ ή $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2$) και σιμεθικόνη. Φαίνεται ότι κατέχει πρόσθετη προστατευτική δράση κατά του πεπτικού έλκους.



Σχήμα 3: Γλυκινικό αργίλιο

Η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση οφείλεται σε αναρρόφηση γαστρικού υδροχλωρικού οξέος. Συνδέεται στενά με τον καρκίνο του οισοφάγου, ο οποίος έχει χαμηλό ποσοστό επιβίωσης.

Ανακούφιση μπορεί να επιτευχθεί με σκευάσματα αλγινικών. Ένα τυπικό τέτοιο σκεύασμα περιέχει αλγινικά, NaHCO_3 , τριπυριτικό μαγνήσιο και $\text{Al}(\text{OH})_3$.



Σχήμα 4: Αλγινικό οξύ

Τα αλγινικά είναι φυτικοί πολυσακχαρίτες που λαμβάνονται από φαιοφύκη. Στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, τα αλγινικά άλατα μετατρέπονται σε αδιάλυτα οξέα, τα οποία σχηματίζουν μια χαμηλής

πυκνότητας πηκτή, που παγιδεύει το αέριο CO_2 που επίσης ελευθερώνεται από το NaHCO_3 . Οι φυσαλίδες αυτές μετατρέπουν την πηκτή σε αφρό, ο οποίος αιωρείται στην επιφάνεια του περιεχομένου του στομάχου, σαν «σχεδία» στο νερό, κινείται προς το χώρο του οισοφάγου όταν η πίεση του γαστρικού υγρού αυξάνεται και τον προστατεύει κατά την παλινδρόμηση. Το $\text{Al}(\text{OH})_3$ παρέχει επί πλέον ικανότητα εξουδετέρωσης πλεονάσματος γαστρικού οξέος. Όταν η πίεση του γαστρικού υγρού μειώνεται, τότε η «σχεδία» αυτή μετακινείται προς τα κάτω, μέσα στον στόμαχο, όπου πέπτει⁶.

6. Δέσμευση φωσφορικών

Υπερφωσφαθαιμία, υψηλά επίπεδα φωσφορικών στον ορό, είναι ανωμαλία απαντώμενη συνήθως επί πολύ σοβαρής, τελικών σταδίων νεφρικής βλάβης, οπότε τα φωσφορικά δεν μπορούν να αποβληθούν, λόγω χαμηλής απέκκρισης δια των νεφρών. Συνήθως εμφανίζεται σε νεφροπαθείς που υφίστανται αγωγή νεφρικής κάθαρσης. Επίμονη υπερφωσφαθαιμία καταλήγει σε νεφρική οστεοδυστροφία, εξασθένηση των οστών λόγω ανωμαλιών μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφορικών. Φάρμακα περιέχοντα αργίλιο χορηγούνται για τη δέσμευση των φωσφορικών στο έντερο. Το $\text{Al}(\text{OH})_3$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη δέσμευση φωσφορικών. Όταν το $\text{Al}(\text{OH})_3$ φθάσει στον στόμαχο, λόγω του όξινου περιβάλλοντος ($\text{pH} \sim 1$), ελευθερώνει Al^{+++} . Μερικά από τα Al^{+++} απορροφώνται στο στόμαχο, το μεγαλύτερο μέρος αυτών όμως προχωρεί προς το λεπτό έντερο, όπου το pH είναι αρκετά υψηλότερο ($\text{pH} 6-8$). Στο περιβάλλον αυτό, το Al^{+++} καθιζάνει ως κολλοειδές $\text{Al}(\text{OH})_3$. Λόγω μεγάλης επιφάνειας του κολλοειδούς, προσροφά φωσφορικά (συνήθως $\text{HPO}_4^{=}$) και τα μεταφέρει κατά μήκος του υπόλοιπου εντέρου, χωρίς περαιτέρω διάσπαση, καθώς το pH είναι υψηλό. Τελικά, τα φωσφορικά, ως AlPO_4 , απεκκρίνονται με τα κόπρανα.

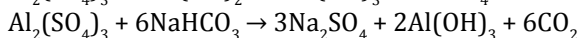
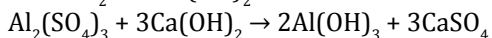
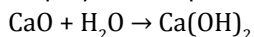
7. Αντιδρωτικά που περιέχουν αργίλιο

Το τριχλωριούχο αργίλιο ήταν η πρώτη ένωση που χρησιμοποιήθηκε ως αντιδρωτικό. Θεωρείται ότι

σχηματίζει αδιάλυτο $\text{Al}(\text{OH})_3$, που, μαζί με υπολείμματα κατεστραμένων κυττάρων, σχηματίζει «βύσμα» που φράσσει τους πόρους των ιδρωτοποιών αδένων^{6, 7}. Το τριχλωριούχο αργίλιο είναι ισχυρό ανθιδρωτικό, που θεωρείται ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν άλλα μέσα δεν είναι αποτελεσματικά. Ανθιδρωτικά σκευάσματα του τύπου αυτού περιέχουν συνήθως εξαϋδρο-τριχλωριούχο αργίλιο ($\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_3$) μέχρι 20% σε διαλύτη με βάση την αιθανόλη. Λειτουργεί καλύτερα στις μασχάλες, αλλά είναι αποτελεσματικό και για παλάμες και πέλματα.

8. Χρήση του αργιλίου στον καθαρισμό του νερού

Το αργίλιο χρησιμοποιείται και για την κάθαρση του νερού. Άσβεστος (CaO) και θεικό αργίλιο ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) προστίθενται στο προς καθαρισμό νερό, για να επιταχύνουν την καθίζηση αιωρούμενων υλικών. Με το CaO επιτυγχάνεται ελαφρώς αλκαλικό pH, περιβάλλον στο οποίο σχηματίζεται $\text{Al}(\text{OH})_3$ *in situ*, το οποίο καθιζάνει βραδέως ως ζελατινώδες προϊόν. Κατά τη διαδικασία αυτή το ζελατινώδες $\text{Al}(\text{OH})_3$ ενσωματώνει αιωρούμενα σωματίδια, κολλοειδή υλικά και πολλά βακτήρια. Το νερό διηθείται πριν από την απομάκρυνση από τη μονάδα καθαρισμού, για απομάκρυνση του κροκιδωμένου υλικού. Αντί του CaO μπορεί να χρησιμοποιηθεί NaHCO_3 . Το $\text{Al}(\text{OH})_3$ μπορεί να προσροφηθεί σε ειδικό πορώδες υλικό, και το όλο σύστημα να χρησιμοποιηθεί για διήθηση και καθαρισμό του νερού ακόμη και από ιούς⁸.



Οι οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας επιτρέπουν μέγιστη συγκέντρωση Al 0,2 mg/L⁹.

9. Αργίλιο και κεντρικό νευρικό σύστημα-Τοξικότητα του αργιλίου

Το 1972 περιγράφηκε νευρολογική κατάσταση που εμφανίστηκε σε νεφροπαθείς υφιστάμενους την αιμοκάθαρση εκείνης της εποχής για περισσότερους από 15 μήνες¹⁰ και ονομάστηκε «εγκεφαλοπάθεια από αιμοδιαπίδυση» («dialysis encephalopathy»)¹¹. Μερικά από τα συμπτώματα ήσαν: ανωμαλίες λό-

γου, προβλήματα από τα οστά και γενικά συμπτώματα άνοιας. Το γεγονός ότι αυξημένες ποσότητες αργιλίου βρέθηκαν στη φαιά ουσία του εγκεφάλου, σε ασθενείς που απεβίωσαν από την εγκεφαλοπάθεια από αιμοδιαπίδυση, οδήγησε στην απόδοση της νόσου αυτής στην τοξική δράση του αργιλίου. Δεν βρέθηκε όμως σύνδεση με τη νόσο του Alzheimer, καθώς δεν εντοπίστηκαν νευροϊνώδεις κόμβοι ή αμυλοειδείς πλάκες. Διαπιστώθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις Al^{+++} στον ορό και στα οστά των νεφροπαθών υπό αιμοδιαπίδυση, και αυτό συνδυάστηκε με την τοξικότητα του Al^{+++} που υπήρχε στο υγρό της αιμοδιαπιδυτικής αγωγής. Βρέθηκε ακολούθως ότι το αργίλιο προκαλεί απομάκρυνση των Ca^{++} από τους ιστούς.

Δεν υπάρχει σήμερα αμφιβολία για την ενοχή του αργιλίου στην εγκεφαλοπάθεια από διαπίδυση και σε άλλες συνοδούς καταστάσεις απασβέστωσης των οστών. Το μέταλλο αυτό αποτελεί προς το παρόν σοβαρό κίνδυνο για τους υφισταμένους αιμοδιαπιδυτική κάθαρση νεφροπαθείς σε μερικά μέρη του κόσμου. Το ενδιαφέρον για τον πιθανό ρόλο του αργιλίου στη νόσο του Alzheimer άρχισε όταν διαπιστώθηκε ότι οι πυρήνες των πλακών άνοιας παρουσίαζαν αυξημένη περιεκτικότητα σε αργίλιο και πυρίτιο. Σε άλλη περίπτωση, στην άνοια των ιθαγενών της νήσου Guam, βρέθηκαν αυξημένα ποσά ασβεστίου, πυριτίου και αργιλίου στους νευρώνες¹². Παρ' όλα αυτά, δεν έχειδειχθεί ότι μακρά έκθεση σε αργίλιο προκαλεί νόσο του Alzheimer, αν και παρεντερικά χορηγούμενο αργίλιο σε γάτες, κουνέλια και ικτίδες προκαλεί εμφάνιση νευροϊνωδών κόμβων στους νευρώνες, με εμφάνιση ίδια με αυτή των κόμβων στη νόσο του Alzheimer. Πάντως, δεν εμφανίζονται μετά από χορήγηση με τον ίδιο τρόπο σε ανθρωποειδείς πιθήκους, και δεν εμφανίζουν αυξημένα ποσά ασθενείς εργαζόμενοι σε ορυχεία ή μεταλλουργία αργιλίου. Πιθανόν η νόσος του Alzheimer να ελαττώνει την παρεμπόδιση της διάβασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από το αργίλιο, και έτσι να φθάνει αυτό σε μεγαλύτερα ποσά στον εγκέφαλο.

Η διαπιστωμένη νευροτοξικότητα του αργιλίου, αν και δεν προκαλεί νόσο του Alzheimer, εν τούτοις, σαφώς επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα νευρολογική βλάβη. Επομένως, θεραπεία με στόχο την

απομάκρυνση του αργιλίου από τον οργανισμό θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη. Η δεσφериοξαμίνη, πολύ καλός συναρμοστής σιδήρου, δεσμεύει επίσης και το αργίλιο, και έχει χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό επί αιμοδιαπιδυτικής εγκεφαλοπάθειας. Παρόλα αυτά, η σταθερά σταθερότητας του συμπλόκου με το αργίλιο είναι πολύ μικρότερη από αυτή του συμπλόκου δεσφериοξαμίνη-σίδηρος. Έτσι, σε μακράς διάρκειας χρήση, παρατηρείται απώλεια Fe^{3+} .

Το αργίλιο που έχει απορροφηθεί μπορεί να συνδεθεί με τη μεταφέρουσα τον σίδηρο τρανσφερίνη. Τα ιόντα αργιλίου μπορούν επίσης να εναποτεθούν στην αποθηκευτική για τον σίδηρο φερίτινη. Με τους τρόπους αυτούς δεσμεύεται το 95% περίπου του αργιλίου του ορού, το οποίο αποβάλλεται στη συνέχεια μέσω των νεφρών, ενώ μικρό ποσό απεκκρίνεται με τα κόπρανα.

Ολοκληρώνοντας, αν και το αργίλιο, με τη μορφή

των ενώσεών του, είναι ευρύτατα διαδεδομένο στη γη, το μεταλλικό αργίλιο, λόγω της μεγάλης τάσης του για σύνδεση με το οξυγόνο, είναι σπάνιο στη φύση και περιορίζεται σε εξαιρετικά αναγωγικό περιβάλλον. Ευρίσκεται όμως με τη μορφή περισσοτέρων από 270 ορυκτών.

Η ιστορία του αργιλίου συμπίπτει με τη χρήση της στυπτηρίας. Η πρώτη γραπτή αναφορά για τη στυπτηρία προέρχεται από τον Ηρόδοτο, κατά τον 5ο αιώνα π.Χ. Την εποχή εκείνη η στυπτηρία εύρισκε εφαρμογή κυρίως ως πρόστυμμα σε βαφές.

Αν και καμία γνωστή μορφή ζωής δεν χρησιμοποιεί ενώσεις του αργιλίου, το αργίλιο είναι ανεκτό από ζώα και φυτά. Σήμερα ευρίσκει αρκετές εφαρμογές στη Φαρμακευτική, και, λόγω της ευρύτατης διάδοσης των ενώσεων του αργιλίου, παρουσιάζει συνεχές ενδιαφέρον η διερεύνηση και η μελέτη πιθανού βιολογικού ρόλου και εφαρμογών αυτών. □

Aluminium and its Pharmacochemistry

Eleni A. Rekka, Panos N. Kourounakis*

Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki 54124, Greece.

KEYWORDS:

Aluminium compounds;
Adjuvants; Antacid;
Antiperspirant; Toxicity

SUMMARY

Aluminium is one of the most ubiquitously occurring elements in nature, the third most common in the earth crust, and organisms are continuously exposed to it. It is transferred to humans from cookware, food and beverage cans, antiperspirants or it is injected with some vaccine preparations and it is used as antacid, sometimes in great doses. Furthermore, it is used for drinking water purification. This review presents the most important applications and potential toxicity of aluminium and its compounds.

The organism has developed efficient barriers for aluminium; very small amounts are absorbed from the gastrointestinal tract. It is mainly excreted via the kidneys. However, when administered in large doses, it can be found in tissues and urine, indicating that the gastrointestinal tract is not entirely impermeable by aluminium ions. In addition, it may enter olfactory neurons through the nasal epithelium and be transferred to the brain via inhalation of cosmetic preparations.

*Corresponding Author:

Panos N. Kourounakis
Email: panoskur@pharm.auth.gr
Tel: +30 2310 997621

Adjuvants are used in vaccines, in order to increase antigen response or to stabilize them. The use of aluminium-based adjuvants for human or veterinary use is quite old, more than 80 years. They are considered to be safe, if used correctly. Today, mainly $\text{Al}(\text{OH})_3$ is used in vaccines.

$\text{Al}(\text{OH})_3$ is also widely used in dyspepsia, gastro-oesophageal reflux and has healing properties on peptic ulcer. However, Al^{+++} can cause constipation, reducing peristalsis. For this reason, antacid preparations frequently combine aluminium with magnesium. Simethicone, an antifoaming agent, is also used to reduce bloating.

Gastro-oesophageal reflux is caused by oesophageal influx of gastric hydrochloric acid. It is connected to oesophageal cancer, which has low survival rate. Alginates can offer relief from reflux. A typical preparation contain alginate, NaHCO_3 , magnesium trisilicate and $\text{Al}(\text{OH})_3$.

High phosphate levels in serum is a condition usually found in serious, end stage renal disease, in which phosphates cannot be excreted, due to low renal clearance. It is usually met in renal patients on dialysis treatment. Persistent hyperphosphataemia can result in renal osteodystrophy, as a result of abnormal calcium and phosphate homeostasis. Drugs containing aluminium can be used for binding excess phosphate. Thus, $\text{Al}(\text{OH})_3$ can also be used for binding phosphates. Aluminium trichloride is a strong antiperspirant, considered to be suitable when other agents are not effective. Antiperspirant preparations of this type usually contain aluminium chloride hexahydrate ($\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_3$).

Finally, aluminium is used for water purification. CaO or NaHCO_3 and $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ are added to water under purification, for accelerating the precipitation of suspended material.

Dialysis encephalopathy, i.e. neurotoxic effects in dialysis patients on long treatment with aluminum-containing dialysis fluids, was demonstrated in 1972. This encephalopathy includes a dementia syndrome, which, however, is not identical to the pathophysiology of Alzheimer's type dementia. Although this neurotoxicity, in humans and animals, is the critical adverse effect of aluminium, there is currently no evidence for an association between aluminum exposure and the development of Alzheimer's disease.

Aluminium, known since antiquity, still finds many uses in therapy and cosmetology. However, aluminium toxicity must also be seriously considered.

REFERENCES

1. Tarnawski A., Ahluwalia A., Jones M.K. Gastric Cytoprotection beyond prostaglandins: Cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. *Cur. Pharm. Des.* 19, 126-32, 2013.
2. Yang RQ., Mao H., Huang L.Y., Su P.Z., Lu M. Effects of hydrotalcite combined with esomeprazole on gastric ulcer healing quality: A clinical observation study. *World J. Gastroenterol.* 23, 1268-77, 2017.
3. McKay G.A., Walters M.R. and Reid J.L. (2010), Lecture notes. Clinical pharmacology and therapeutics, 8th ed., *Chichester, Wiley-Blackwell*.
4. Morefield G.L., Sokolovska A., Jiang D., Hogen-Esch H., Robinson J.P., Hem S.L. Role of aluminium-containing adjuvants in antigen internalization by dendritic cells in vitro. *Vaccine*, 23, 1588-95, 2005.
5. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: adjuvants to improve the immune response. *Vaccine*, 28, Suppl 3, C25-C36, 2010.
6. Strohfeldt K., (2015), *Essentials of Inorganic Chemistry: For students of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences and Medicinal Chemistry*. 1st ed., *Reading, UK, John Wiley & Sons*.
7. Darbre P.D., Aluminium and the human breast. *Morphologie*, 100, 65-74, 2016.
8. Malekizadeh A., Schenk P.M. High flux water purification using aluminium hydroxide hydrate gels. *Sci. Rep.* 7, 17437, 2017.
9. World Health Organization: Guidelines for drinking water quality, (2004), 3rd ed., V. 1, Geneva, pp. 301-3. ISBN 92 4 154638 7.
10. Alfrey A.C., Mishell J.M., Burks J., Contiguglia S.R., Rudolph H., Lewin E., Holmes J.H. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 18, 257-261, 266-7, 1972.
11. Flarden T.P., Alfrey A.C., Birchall J.D., Savory J., Yokel R.A. Status and future concerns of clinical and environmental Al toxicology. *J. Tox. Environ. Health*, 48, 527-42., 1996.
12. Perl D.P., Gajdusek D.C., Garruto R.M., Yanagihara R.T., Gibbs C.J. Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia of Guam. *Science*, 217, 1053-5, 1982.

A Study of Oxidative Stress Markers when Using the Liposomal Antioxidant Complex

Daria M. Pylypenko¹, Tatiana V. Gorbach², Oleksii G. Katsai³, Anna S. Grigoryeva⁴, Yuriy M. Krasnopolsky¹

¹National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Department of Biochemistry, Kharkiv, Ukraine

³National University of Pharmacy, Department of Industrial Technology of Drugs, Kharkiv, Ukraine

⁴Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:

**Oxidative stress;
Antioxidant activity;
Liposome; Coenzyme
Q₁₀; Quercetin.**

SUMMARY

The aim of the study was to create the complex liposomal preparation containing Coenzyme Q₁₀ and Quercetin and learn its antioxidant activity.

The liposomes were obtained the lipid film method followed by emulsification with PBS, extrusion and sterilizing filtration. The emulsion was lyophilized with lactose as a cryoprotectant. The ratio of Coenzyme Q₁₀ and Quercetin in complex liposomal composition was 1 : 1. The particles size and the degree of inclusion were determined. Pharmacological study was carried out on Wistar line rats with experimental ischemic heart disease model. The samples of complex liposomal composition and monocompositions of Coenzyme Q₁₀ and Quercetin were intravenously administered daily for 5 days at a dose of 10 mg/kg. Oxidative stress markers (levels of malondialdehyde, conjugated dienes, sulfhydryl groups, protein peroxidation, enzyme superoxide dismutase catalase and total antioxidant activity) were analyzed in blood serum and cardiac tissue of the rats.

The obtained complex composition was characterized by a particle size of up to 220 nm and at least 90.0 % of the included Coenzyme Q₁₀ and Quercetin. A decrease in the level of lipid oxidation products and an increase in the activity of antioxidant system using the complex liposomal preparation containing Coenzyme Q₁₀ and Quercetin compared to its monocompositions in liposomal form were shown.

*Corresponding Author:

Daria M. Pylypenko

e-mail:

pdmforwork@gmail.com

1 Introduction

In a number of diseases, including patients with ischemic heart disease (IHD), a decrease in the antioxidant activity (AA) and changes in the levels of the antioxidant defense system are observed, which is accompanied by an increase in the level of lipid oxidation products (LOPs)¹⁻³.

Currently, antioxidant drugs of various origin are used to reduce the level of LOPs. Of particular interest are exogenous products - Bioactive Flavonoid, for example, quercetin (Quer) or endogenous products, for example, coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀).

According to AA, Quer is one of the known antioxidants that limit the processes of chain reactions of free radical oxidation, preventing excessive oxidation of lipids, proteins and nucleic acids, which protect cell membranes from damage by oxide agents. Quer has angioprotective, antioxidant, anti-inflammatory, wound healing and antiviral effects^{4,5}.

An antioxidant, successfully used in cardiology, is CoQ₁₀, with respect to which extensive evidence has been accumulated and there is a long-term global experience of observing patients taking per os CoQ₁₀, confirming its safety and efficacy. CoQ₁₀ is an endogenously synthesized compound that plays a special role in oxidative phosphorylation and ATP synthesis. CoQ₁₀ reacting with free radicals leads to a decrease in the level of superoxide and, thereby, inhibits the LOPs processes of biomembranes and lipoproteins of the circulating blood, as well as the oxidation of the body's DNA and proteins^{6,7}. The content of CoQ₁₀ in cardiomyocytes is higher than in the tissues of other organs, which is explained by the greatest energy needs of the myocardium. The CoQ₁₀ level in blood plasma, in general, reflects its content in the tissues. A special property of CoQ₁₀ is the ability to be recovered under the action of the enzyme systems of the body, while other antioxidants are oxidized irreversibly^{8,9}.

CoQ₁₀ dosage forms are represented by per os drugs. However, the bioavailability of these drugs is extremely low and does not exceed 2-3 %, which is associated with low solubility, and, therefore, with low adsorption in the body. Currently, the intrave-

nous form of CoQ₁₀ is absent in clinical practice. Most of the pharmacokinetic studies of CoQ₁₀ were carried out with its intramuscular or per os administration. To increase the bioavailability of CoQ₁₀, it is necessary to create a drug with increased solubility in water. In such a strategy, the use of liposomal (LS) form of CoQ₁₀ can be effective⁷⁻¹⁰. Many companies around the world are conducting research aiming at obtaining therapeutic LS drugs, and the arsenal of doctors is constantly enriched with drugs based on them^{11,12}.

Considering the high antioxidant activity of CoQ₁₀ and Quer and their effect on different levels of the antioxidant system, the creation of an LS complex antioxidant drug (LS-CAD) based on them is very promising.

The purpose of the study was to create a LS-CAD containing CoQ₁₀ and Quer and study its antioxidant activity.

2 Materials and Methods

2.1 Materials

The researchers used Quer (C₁₅H₁₀O₇) manufactured by PVP Societate Anonima (Brazil) and CoQ₁₀ (C₅₉H₉₀O₄) manufactured by Hangzhou Huandong Medicine Group Kangrum Pharmaceutical Co., Ltd (China); phospholipids (PL): egg phosphatidylcholine - EPC (EPC-Lipoid) and dipalmitoylphosphatidylglycerol - DPHG (Lipoid-PG) manufactured by Lipoid (Germany); lactose - Sigma Aldrich; PBS - KH₂PO₄, Na₂HPO₄.

2.2 Pharmacological Studies

The experimental part of the studies was carried out on the basis of the Department of Biochemistry of Kharkiv National Medical University. The object of the study were 30 Wistar line rats weighing 150-180 g, which were kept in standard vivarium conditions. The following groups of animals were used: 1. Intact rats (n = 6); 2. Rats with experimental IHD (n = 6); 3. Rats with experimental IHD, which were administered with LS form of Quer (n = 6); 4. Rats with experimental IHD, which were administered with LS form of Q₁₀ (n = 6); 5. Rats with experimen-

tal IHD, which were administered with LS-CAD ($n = 6$).

IHD model was carried out according to the following method¹³: 0.1 ml of 0.1 % solution of adrenaline and 1 ml of 2.5 % suspension of hydrocortisone acetate were subcutaneously administered daily for 7 days. After simulating the IHD, the test samples were intravenously administered daily for 5 days at a dose of 10 mg/kg.

Blood samples were obtained from tail vein. Cardiac tissue samples were obtained by the cardiac puncture in anesthetized rats using the following techniques: heart was washed in ice-cold 0.9% solution NaCl, weighed and homogenated with 3-times volume of the solution. The homogenate was filtered and precipitated at 10,000 g for 10 minutes. The supernatant was used for the study.

The animals were kept under standard conditions in accordance with regulations of the National Research Council (2010). All procedures were adhered to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and protocol was approved by the local animal ethics committee.

2.3 Determination of peroxidation and antioxidant protection products

Malondialdehyde (MDA) was determined by thiobarbituric acid reaction. The absorbance of coloured complex was measured spectrophotometrically at 532 nm¹⁴. Conjugated dienes (CD) were extracted with the heptane-isopropanol mixture and determined spectrophotometrically at 233 nm^{14, 15}. Activity of superoxide dismutase (SOD) was determined spectrophotometrically at 450 nm. The method is based on inhibition of nitroblue tetrazolium reduction in the non-enzymatic system phenazine methosulfate and NADH¹⁶. Activity of catalase was determined spectrophotometrically. The method is based on the capability of hydrogen peroxide to form a resistant stained complex with ammonium molybdate with the maximum absorbance at 410 nm¹⁷. Determination of SH-groups and glutathione is based on the reaction of the sulfhydryl group with 5,5-dithio-

iois-(2-nitrobenzoic acid), which is resulting in a yellow-coloured thionitrophenyl anion in equimolar amounts with the maximum absorbance at 412 nm¹⁴. Determination of ATP is based on the capability of to phosphorylate glucose in the presence of hexokinase. The amount of ATP is equimolar to NADPH formed in the glucose-6-phosphate dehydrogenase reaction¹⁸. Determination of protein peroxidation (PP) is based on the reaction of carbonyl groups with 2,4-dinitrophenylhydrazine to form a protein-bound 2,4-dinitrophenylhydrazone, which can be detected spectrophotometrically at 370 nm¹⁹. Total antioxidant activity (TAA) in blood serum was determined spectrophotometrically as degree of inhibition of LOPs (thiobarbituric acid reactive substances) production in yolk lipoproteins. Lipid peroxidation in yolk lipoproteins suspension was induced by the addition of FeSO₄²⁰.

2.4 Obtaining of Liposomes

LS form of Quer and CoQ₁₀ [21, 22] were obtained on a previously developed technological platform. LS-CAD were obtained by the method of "lipid film" followed by the emulsification with PBS (pH 6.5–6.8). The resulting emulsions of multilamellar vesicles were extruded on a Microfluidizer extruder (Microfluidics, USA) to obtain multilamellar LS with a size of 150–220 nm. The resulting emulsions were subjected to sterilizing filtration through a cascade of PALL Suppor (USA) filters. The ratio of antioxidants in LS form was 1 : 1. The emulsion was placed in 20 ml vials and lyophilized (Martin Christ 2-6-D) in the presence of a lactose cryoprotectant.

2.5 Analytical Studies

The determination of the LS particle size was carried out on a Malvern Zetasizer Nano ZS nanosizer (UK). The size of particles was measured using a semiconductor laser at a wavelength of 375 nm and a temperature of 30 °C.

The assay of impurities and the content of Quer and CoQ₁₀ was performed by HPLC on a Zhimadzu LC 20 chromatograph according to the method^{23, 24}.

Table 1. Results of the study of the AA using the IHD model: rat blood serum, 10 mg/kg daily, 5 injections

Indices	MDA, $\mu\text{mol/l}$	CD, $\mu\text{mol/l}$	SOD, RU/sec/l	Catalase, $\mu\text{mol/l}$	SH Groups mmol/l	TAA, %	PP, U/mg protein
Control	1.996 ± 0.09	48.92 ± 2.1	32.92 ± 1.38	21.14 ± 1.00	12.2 ± 0.43	52.58 ± 2.1	0.116 ± 0.005
IHD	5.46 ± 0.22	90.33 ± 3.8	40.10 ± 1.73	29.53 ± 1.35	6.05 ± 0.24	35.73 ± 1.58	0.31 ± 0.011
IHD + Quer	3.44 ± 0.15	65.04 ± 2.75	51.19 ± 2.02	39.57 ± 1.5	7.83 ± 0.21	55.63 ± 2.38	0.113 ± 0.004
IHD + Q10	2.99 ± 0.14	60.32 ± 3.0	56.44 ± 2.6	47.19 ± 2.02	9.68 ± 0.42	58.62 ± 2.67	0.162 ± 0.007
IHD + Quer + Q10	1.77 ± 0.056	42.14 ± 1.85	60.04 ± 2.56	43.65 ± 2.105	8.75 ± 0.33	76.22 ± 2.94	0.0766 ± 0.0035

The impurities in Quer (kaempferol, isorhamnetin) amounted to not more than 2.0 % and the impurities in CoQ₁₀ amounted to not more than 1.0 %, which corresponds to the data specified by the manufacturer.

The determination of the statistical reliability of the experiment results and the suitability of chromatographic systems were carried out in accordance with the State Pharmacopoeia of Ukraine.

3 Results and Discussion

Studies using HPLC demonstrated the stability of the components in the process of obtaining LS. The amount of Quer impurities in the LS-CAD did not change from the original Quer (up to 2.0 %). The amount of CoQ₁₀ impurities in the LS-CAD is increased to 1.2 % (the original content of CoQ₁₀ was 0.93 %). The lyophilized LS-CAD is of yellow-green color with the content of water not exceeding 5.0 %. The obtained LS-CAD samples contain at least 90.0 % of the included Quer and CoQ₁₀ with a particle size of up to 220 nm. The animals were administered with the samples of 10.0 mg/kg.

Tables 1 and **2** present the data obtained using the IHD model in rats. The obtained data confirm changes in the AA system in this pathology, consist-

ent with the literature data^{25, 26}. When studying the mechanisms of development of IHD and its complications, the main factors leading to IHD pathogenetic mechanisms were established, and clinical criteria, methods of diagnosis and treatment were developed. Moreover, great importance is attached to the study of oxidative stress in IHD. The AA system was established to be responsible for protection against the effects of oxidative stress. Disorders in the antioxidant system play a crucial role in the development of IHD. The main levels of the AA include: glutathione, ascorbate, CoQ₁₀, SOD, catalase and other compounds. For example, glutathione is involved in the detoxification of xenobiotics and metabolic products, exert influence on the activity of enzymes, regulates the exchange of eicosanoids and prostaglandins, has an impact on the synthesis of nucleic acids and performs a number of other functions in the body²⁷. Determination of the AA system (glutathione, SOD and catalase) in IHD has significant prognostic value and may contribute to the study of the mechanisms of disease development, allowing to justify the use of drug correction, in particular, by antioxidant drugs²⁸⁻³⁰. The results of the study of the AA of LS-CAD samples using the IHD model in the serum and cardiac muscle of animals are shown in **Tables 1** and **2**.

Table 2 Results of the study of the AA using the IHD model: rat cardiac tissue, 10 mg/kg daily, 5 injections

Indices	MDA mmol/g protein	CD mmol/g protein	SOD RU/g protein	Catalase μmol/g protein	Glutathione mmol/g protein	ATP mmol/g protein
Control	1.806 ± 0.07	14.87 ± 0.68	100.08 ± 4.65	25.25 ± 1.05	89.46 ± 3.75	3.10 ± 0.123
IHD	3.967 ± 0.15	27.79 ± 1.26	117.13 ± 5.13	30.89 ± 1.46	61.09 ± 2.85	1.52 ± 0.06
IHD + Quer	2.35 ± 0.11	19.58 ± 0.87	138.31 ± 5.65	44.18 ± 2.03	65.12 ± 2.45	1.81 ± 0.08
IHD + Q10	1.83 ± 0.065	18.17 ± 0.89	140.3 ± 5.8	49.58 ± 2.23	81.04 ± 4.0	2.134 ± 0.09
IHD + Quer + CoQ10	1.00 ± 0.047	9.9 ± 0.42	152.88 ± 7.1	53.92 ± 2.45	74.04 ± 3.68	2.074 ± 0.09

When studying the AA of the monopreparations of Quer and CoQ₁₀ LS forms in blood serum of rats with IHD model (**Table 1**), a decrease in the content of MDA (by 37.0 %) and CD (by 28.0 %) in blood serum with the introduction of Quer and a decrease in the content of MDA (by 46.0 %) and CD by (33.2 %) with the introduction of CoQ₁₀ were shown as compared with animals with IHD ($P < 0.005$). At the same time, the use of LS-CAD allowed to reduce the amount of MDA by 69.0 % and CD by 53.25 % almost to the level of intact control ($P < 0.001$). The use of monopreparations allowed to increase the AA close to the control level of 55.63 % and 58.62 % (with IHD - 35.73 %). When using LS-CAD, the value of the AA was 76.22 % (with the initial AA being at the level of 52.58 %) ($P < 0.005$). In addition, a higher AA for LS-CAD was established when determining PP. When determining the content of SH groups in blood serum, the AA of the studied drugs was established. However, using the LS form, it was not possible to achieve intact control values. Apparently, the AA of lipids depends both on the amount of antioxidants used (Quer and CoQ₁₀) and on their interaction. In addition, it is necessary to take into account the possibility of influencing the AA by substances that themselves do not have an anti- or prooxidative effect, but are capable of enhancing or inhibiting the action of antioxidants under the experimental conditions. At the same time, a higher antioxidant activity of CoQ₁₀ was established

as compared with Quer.

When studying the AA of the monopreparations of Quer and CoQ₁₀ LS forms in cardiac tissue of rats with IHD model (**Table 2**), a decrease in the content of MDA by 40.80 % and CD by 29.5 % in cardiac tissue with the introduction of Quer and a decrease in the content of MDA by 54.0 % and CD by 34.6 % with the introduction of CoQ₁₀ were shown as compared with animals with the IHD model. At the same time, the use of LS-CAD allowed to reduce the amount of MDA by 75.0 % and CD by 64.4 % ($P < 0.005$) almost to the level of intact control.

The data obtained (**Tables 1 and 2**) demonstrate an increase in SOD and catalase levels both in blood serum and in cardiac muscle on the IHD model. These data are consistent with the results available in the literature. For example, Quer and dihydroquercetin drugs, which reduce the content of LOPs or inhibit their accumulation during the hypoxic action, increase the activity of antioxidant enzymes by eliminating the peroxide metabolism products that inhibit them. It is also possible that flavonoids can cause a direct effect on enzymes, interacting with amino acid radicals of the polypeptide chain and, thereby, changing the conformation of the protein molecule^{28, 29, 32}, which contributes to a change in the properties of the enzyme. This may be due to an increase in SOD and catalase activity above the control level²⁸. It was shown that 1–2 days after myocardial infarction in

humans, the SOD content increases by 2.1 times as compared with the control (healthy people), which may be connected with its compensatory allosteric activation in the conditions of hyperproduction of superoxide anion radical that activates SOD and simultaneously inhibits catalase. In 10–14 days, the SOD activity decreases, but, nevertheless, its content was 1.4 times higher than that of control³². It was established that powerful antioxidants not only have a high function of “trapping” free radicals, but also increase the enzymatic activity of SOD. The use of CoQ₁₀ caused a significant increase in endothelium-dependent relaxation of the brachial artery due to, as suggested by the authors, an increase in SOD activity in humans with IHD³¹.

The obtained data (**Tables 1 and 2**) demonstrate the improved efficiency of LS-CAD that caused by effect of Quer and CoQ₁₀ on the different levels of the antioxidant system. Quer reacts with hydrogen peroxides in the presence of peroxidases, reduces the concentration of hydrogen peroxide and prevents cell damage. According to the data the concentration of glutathione in cardiac tissue is restored and leads to the antioxidant effect of Quer. Even when low concentrations of Quer are used, the glutathione antioxidant system is activated and oxidative stress is reduced. The glutathione system is an important component of antioxidant activity, that neutralizes lipid

peroxides and maintains SH-groups of proteins in functional reduced form. CoQ₁₀ is a component of the mitochondrial respiratory chain and it is involved in oxidative phosphorylation process. CoQ₁₀ is an endogenous antioxidant and antihypoxant with an effective antiradical effect and protects the lipids of biological membranes from LOPs, protects the DNA and body proteins from oxidative modification. The protective function of CoQ₁₀ in IHD is determined by its participation in the energy metabolism of cardiomyocytes and antioxidant properties. The using of liposomal CoQ₁₀ leads to decrease MDA concentration to the level of intact control, but using of complex drug significantly reduces the level of MDA.

4 Conclusions

Thus, the obtained data demonstrate the effectiveness of the antioxidant activity of LS-CAD containing Quer and CoQ₁₀ in LS form when administered intravenously. A decrease in LOPs and an increase in the activity of the AA system using the LS-CAD in rats with experimental IHD model in compared as with monopreparations in LS form was shown. When evaluating the study of markers of oxidative stress, it is necessary to consider the possible influence of free radical reactions on membrane lipids, proteins, DNA and carbohydrates. □

REFERENCES

1. McIntyre T.M., Hazen S.L. Lipid oxidation and cardiovascular disease: introduction to a review series. *Circ Res.* 107, 1167-9, 2010. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224618.
2. Ramana K.V., Srivastava S., Singhal S.S. Lipid peroxidation products in human health and disease 2014. *Oxid Med Cell Longev.* 2014, Article ID 162414, 3 pages, 2014. doi: 10.1155/2014/162414.
3. Golikov P.P., Golikov A.P., Ryabinin V.A., Davydova B.V., Polumiskova V.Yu. Lipid peroxidation in ischemic heart disease. *Human Physiology.* 23, 49-57, 1997.
4. David A.V.A., Arulmadi B., Parasarzman S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn. Rev.* 10, 84-89, 2016. doi: 10.4103/0973-7847.194044
5. Ozgen S., Kivilcim O., Selananoglu Z. Antioxidant activity of quercetin: A mechanistic review. *Turkish J of Agriculture-Food science and Technology.* 4, 1134-1138, 2016. doi: <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
6. Grinio L.P., editor. (2006) Coenzyme Q10 (ubiquinone) in clinical practice. *Moscow: Meditsina.* 120 p.

7. DiNicolantonio J.J., Bhutani J., McCarty M.F., O'Keefe J.H. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2, e000326. 2015 doi: 10.1136/openhrt-2015-000326.
8. Lenaz G., Genova M.L. Mobility and function of coenzyme Q (ubiquinone) in the mitochondrial respiratory chain. *Biochim Biophys Acta*. 1787, 563-73, 2009. doi: 10.1016/j.bbabi.2009.02.019.
9. Linnane A.W., Kios M., Vitetta L. Coenzyme Q10 – its role as a prooxidant in the formation of superoxide anion/hydrogen peroxide and the regulation of the metabolome. *Mitochondrion*. 7, 51–61, 2007.
10. Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Bobritskaya L.A., Krasnopol'sky Yu.M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q₁₀. *The Pharma Innovation J*. 4, 22-26, 2015.
11. Shvets V.I., Krasnopol'sky Yu.M., Sorokoumova G.M. (2016). Liposomal forms of drugs: technological features of preparation and application in clinic. Moscow: *Remedium*. 200 p.
12. Rangar S., Sirohi P., Agarwal V. Nanoparticle – based drug delivery system. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 57, 209-222, 2014.
13. Gaman D.V., Kononenko N.N., Gubina-Vakulik G.I., Tyupka T.I., Volkovoy V.A. Features of the morphogenic ultrastructure of the myocardium in experimental myocardial ischemia. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 5, 16-20, 2011.
14. Deryugina A.V., Koryagin A.S., Kopylova S.V., Talamanova M.N. (2010). Methods of study stress and adaptive reactions of the body in terms of the blood system. *Nizhniy Novgorod, Izd-vo Nizhegorodskogo gosuniversitet*. 25 p.
15. Stalnaya I.D. (1972) Current methods in biochemistry. Method to determine diene conjugation of nonsaturated fatty acids. *Moscow, Meditsina*. 63-64.
16. Matyushin B.N., Loginov A.S., Tkachev V.D. Determination of the superoxide dismutase activity in puncture biopsy specimens of the liver in chronic liver diseases. *Laboratornoe delo*. 7, 16-19, 1991.
17. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method to determine catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1, 16-19, 1988.
18. Eschenko N.D. (1982) Methods of biochemical studies (lipid and energy metabolism). Determination of ATP in tissues. *Izd-vo Leningradskogo universiteta*. 210-212.
19. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Hodov D.A., Porotov I.G. Oxidative modification of human blood serum proteins and method of its determination. *Issues of medical chemistry*. 41, 24-26, 1995.
20. Kibanov G.I., Babenkova I.V., Tiselkin Yu.O. Determination of total antioxidant activity in blood serum. *Laboratornoe delo*. 5, 59-62, 1988.
21. Grygoryeva G.S., Krasnopol'sky Yu.M., Konaxovych N.F., Pasechnikova N.V., inventors; Tovari'stvo Z Obmezhenu Vidpovidalnistu "Nanomedtrast", assignee. Method of obtaining a pharmacologically active liposomal quercetin-containing product. Ukrainian patent 111762. 2016.
22. Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Krasnopol'sky Yu.M., inventors; Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Krasnopol'sky Yu.M., assignee. Method of obtaining a cardioprotective agent based on liposomal nanoparticles. Ukrainian patent 91702. 2014.
23. Ang L.F., Yake M.F., Fang Y.T., Kiang P.K., Dawia V. HPLC method for simultaneous quantitative detection of quercetin and curcuminoids in traditional chinese medicines. *J. Pharmacopuncture*. 17, 36-49, 2014. doi: 10.3831/KPI.2014.17.035.
24. Ubidecarenone. European Pharmacopoeia. 6.0 ed. vol. 2.2. *Strasbourg*. pp. 3163-3164, 2006.
25. Klochko G.R. (2010) Myocardial remodeling and lipid peroxidation in ischemic heart disease [dissertation abstract]. *Orenburg*. 23 p.
26. Kraydashenko O.V., Vorobieva O.A. Glutathione metabolism and carbonyl modification of protein molecules in elderly and senile patients with ischemic heart disease: pathogenetic par-

- allels. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2, 99-104, 2012.
27. Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokofev A.B., Arhipov V.V., Demchenkova E.Yu. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *International J of Applied and Fundamental Research*. 4, 905-912, 2016.
28. Gubareva E.A., Kade A.H., Pavlyuchenko I.I., Zingilevskiy K.B., Staritskiy A.G., Basov A.A. Dynamics of enzyme activity of erythrocytes antiradical protection in patients with acute myocardial infarction on the background of conservative treatment. *Fundamental Research*. 1, 103-104, 2008.
29. Orlova E.A., Lazarchuk O.A. Change of superoxide dismutase activity in tissues of rats of different age under the influence of parapharmaceutics «Vin-Vita». *Ukrainian J of Clinical and Laboratory Medicine*. 5, 87-90, 2010.
30. Nakusov T.T. (2010) The effect of quercetin and dihydroquercetin on free radical processes in different organs and tissues of rats with hypoxia [dissertation abstract]. *Rostov-on-Don*. 23 p.
31. Davies M.J. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem. J*. 473, 805-825, 2016. doi: 10.1042/BJ20151227
32. Tiano L., Belardinelli S., Carnevali R., Principi F., Seddaiu G., Littaru G.P. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and – extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double – blind, randomized controlled study. *Eur. Heart J*. 28, 2249-55, 2007.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ - MEETINGS

• 2 - 3 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2019, ΑΘΗΝΑ, ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ

3ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ της Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας
<https://www.pharmamanage.gr/images/10th/10h-Programma.pdf#page=8>

• 4-6 MARCH 2019, PARIS, FRANCE

“International Conference on PharmScience Research & Development” (Pharma R&D-2019)
<https://pharmaconference.com>

• 6-8 MARCH 2019, FRANKFURT, GERMANY

EUFEPS Annual Conference 2019: Personalized Medicines, Targeted Therapies, Precision Drug Delivery

• 15 - 16 ΜΑΡΤΙΟΥ 2019, ΑΘΗΝΑ, ΖΑΠΠΕΙΟ ΜΕΓΑΡΟ

5ο Δ|Υ|Ο FORUM 2019, www.dyoforum.gr

• 15-17 MAY, 2019, AMSTERDAM, NETHERLANDS

2nd EUROPEAN CHEMISTRY CONFERENCE , ECC-2019
<http://europeanchemistry.madridge.com>

• 10-13 JUNE 2019, KRAKOW, POLAND

EFMC-ACSMEDI: Medicinal Chemistry Frontiers 2019

• 23-27, JUNE 2019, IOANNINA, GREECE

CMTPI-2019: 10th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources <http://cmtpi.net/>

• 27-30 JUNE, 2019, PRAGUE, CZECH REPUBLIC.

11th Joint Meeting on Medicinal Chemistry 2019, <https://www.jmmc2019.cz/>

• 1 - 5 SEPTEMBER 2019, ATHENS, GREECE

EFMC-ASMC'19 - EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry
<http://www.rsc.org/events/detail/35235/efmc-asmc19-efmc-international-symposium-on-advances-in-synthetic-and-medicinal-chemistry>

• 08-11 SEPTEMBER, 2019, ISTANBUL, TURKEY

12th AFMC / AIMECS 2019
 Asian Federation for Medicinal Chemistry (AFMC) 12th International Symposium
 “New Avenues for Design and Development of Translational Medicine”
<http://www.aimecs2019.org/>

• 8-11 SEPTEMBER, 2019 PESCARA, ITALY

Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, RDPA2019
<https://rdpa2019.wixsite.com/rdpa2019>

• 22- 25 SEPTEMBER 2019 IOANNINA, GREECE

IMA-2019: 11th International Conference on Instrumental Methods of Analysis
<http://www.speciation.net/Events/IMA2019-11th-International-Conference-on-Instrumental-Methods-of-Analysis-;~/2018/12/11/8941.html>