



ISSN 2241-3081

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

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

ΤΟΜΟΣ 25 | ΤΕΥΧΟΣ II  
VOLUME NUMBER

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2013  
APRIL - JUNE





# Galenica



Αδιάκοπη Αναζήτηση της Ίασης



 **Galenica a.e.**

ΑΘΗΝΑ: Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά • Τηλ.: 210 5281700, Fax: 210 5245939 • ΘΕΣΣ/ΚΗ: Κουντουριώτρου & Φασιανού 2 • Τηλ.: 2310 542685 • <http://www.galenica.gr>

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση με θέματα  
Φαρμακευτικών Επιστημών

Τόμος 25, Τεύχος Ι, Ιανουάριος - Μάρτιος 2013

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

**A. Τσαντίλη**

*Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών  
tsantili@pharm.uoa.gr*

ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ:

**Γ. Α. Καρίκας**

*Καθηγητής, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών  
karikasg@teiath.gr*

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Κ. Δεμετζος,**

*Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών*

**Β. Δημόπουλος,**

*Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

**N. Κόλμαν, Galenica SA**

**Χ. Κοντογιώργης,**

*PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

**Π. Κουρουνάκης,**

*Ομοτ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

**Π. Μαχαίρας,**

*Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών*

**Σ. Νικολαρόπουλος,**

*Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών*

**Γ. Πάιρας,**

*Επίκ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών*

**Ε. Παντερή,**

*Αναπλ. Καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Αθηνών*

**Δ. Ρέκκας,**

*Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών*

e-mail ΓΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

*tsantili@pharm.uoa.gr*

*karikasg@teiath.gr*

Για την ηλεκτρονική έκδοση της «Φαρμακευτικής»  
και οδηγίες προς συγγραφείς επισκεφτείτε την διεύθυνση  
[www.hsmc.gr](http://www.hsmc.gr)

Τα άρθρα που δημοσιεύονται  
στην “Φαρμακευτική” καταχωρούνται  
στα Chemical Abstracts, EMBASE και  
Scopus.

## PHARMAKEFTIKI

A quarterly edition  
on Pharmaceutical Sciences' topics

Volume 25, Issue I, January-March 2013

EDITOR:

**A. Tsantili**

*Professor, University of Athens  
tsantili@pharm.uoa.gr*

CO EDITOR:

**G.A. Karikas**

*Professor, Technological Educational Institute of Athens  
karikasg@teiath.gr*

EDITORIAL BOARD

**C. Demetzos,**

*Professor, University of Athens*

**V.J. Demopoulos,**

*Professor, University of Thessaloniki*

**N. Kolman, Galenica SA**

**Ch. Kontogiorgis,**

*PhD, University of Thessaloniki*

**P. Kourounakis,**

*Emeritus Professor, University of Thessaloniki*

**P. Macheras,**

*Professor, University of Athens*

**S. Nikolaropoulos,**

*Associate Professor, University of Patras*

**G. Pairas,**

*Assistant Professor, University of Patras*

**I. Panderi,**

*Associate Professor, University of Athens*

**D. Rekkas,**

*Associate Professor, University of Athens*

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](http://www.hsmc.gr)

Articles published  
in “Pharmakeftiki” are indexed  
in Chemical Abstracts, EMBASE and Scopus.

## ΑΡΘΡΟ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ

Χρήση του  $\text{TiO}_2$  και άλλων φωτοκαταλυτικών μεθόδων στην τεχνολογία αποικοδόμησης ορμονών και φαρμάκων σε υδατικά λύματα.

Λήδα Γ. Μπουσιάκου,  
Kazi Mohsin,  
Παναγιώτης Λιανός,  
Amal J. Fatani,  
Ελένη Καλκάνη,  
Γεώργιος Α. Καρίκας ..... 37-48

## REVIEW ARTICLE

Wastewater treatment technologies in the degradation of hormones and pharmaceuticals with focus on  $\text{TiO}_2$  technologies

Leda G. Bousiakou,  
Kazi Mohsin,  
Panagiotis Lianos,  
Amal J. Fatani,  
Eleni Kalkani,  
George A. Karikas ..... 37-48

## ΑΡΘΡΟ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ

Καινοτόμα θεραπευτικά προϊόντα: Νέες κατευθύνσεις και εγκριτική διαδικασία

Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος,  
Νατάσσα Πίππα,  
Γιάννης Τούντας ..... 49-54

## REVIEW ARTICLE

Advanced Therapies: New guidelines and the Approval Process.

Costas Demetzos,  
Natassa Pippa,  
Yannis Tountas ..... 49-54

## ΑΡΘΡΟ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ

In silico μέθοδοι για την πρόβλεψη ιδιοτήτων ADME(T): σύντομη ανασκόπηση.

Θεοδοσία Βαλλιανάτου,  
Αννα Τσαντίλη-Κακουλίδου ..... 55-67

## REVIEW ARTICLE

In silico methods of ADME(T) prediction: a brief review

Theodosia Vallianatou,  
Anna Tsantili-Kakoulidou ..... 55-67

## ΝΕΑ-ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Στρογγυλό Τραπέζι Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας ..... 68-76

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ..... 77

5th BBBB International Conference ..... 78

Γραφείο Διοίκησης Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας  
ΖΙΤΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ  
ΚΑΙ ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ ΑΕ  
1ο χλμ Παιανίας - Μαρκοπούλου  
19002, Παιανία, Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 100 1770-71  
E-mail: info@zita-congress.gr

Hellenic Society of Medicinal Chemistry Management Office  
ΖΙΤΑ CONGRESS SA  
1st klm Peanias-Markopoulou  
19002, Peania, Greece  
Tel: +30 211 100 1770-71  
Email: info@zita-congress.gr

# Wastewater Treatment Technologies in the Degradation of Hormones and Pharmaceuticals with focus on TiO<sub>2</sub> Technologies

Leda G. Bousiakou<sup>1</sup>, Kazi Mohsin<sup>2</sup>, Panagiotis Lianos<sup>3</sup>,  
Amal J. Fatani<sup>4</sup>, Eleni Kalkani<sup>5</sup>, George A. Karikas<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Physics and Astronomy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>2</sup> Kayyali Chair for Pharmaceutical Industries, College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>3</sup> Department of Engineering Science, University of Patras, 26500 Patras, Greece

<sup>4</sup> Department of Pharmacology, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>5</sup> Department of Medical Laboratories Technology, Technological Educational Institute of Athens, Athens, Greece

## Abstract

Photocatalytic degradation of water soluble organic pollutants during tertiary water treatment is one of the most popular fields of the research related with environmental issues. Nevertheless there has been rather limited work done on the application of photocatalysis to the removal of hormones and pharmaceuticals both in artificial and real wastewater samples. We thus present a review of the current analytical methods and removal technology of hormones and pharmaceuticals in wastewater and discuss the significance of the above in current irrigation standards. In particular we present the traditional methods in wastewater treatment, as well as discussing the role of the advanced oxidation processes and then we go on to a more detailed account of the effect of titania on wastewater processes including the current emphasis on nanocrystalline titania films and their enhanced performance in water treatment.

**Key words:** pharmaceuticals, hormones, waste water treatment, advanced oxidation processes, nanocrystalline titania films, nanocomposites

## 1. Introduction

Our environment and its limited natural resources are growing concerns around the world. During the last decade, pharmaceuticals and natural hormones have been classified as the most frequently detected

organic pollutants in the environment<sup>1</sup>. These compounds can be found in wastewater arising from households, hospitals, pharmaceutical manufacturing facilities and livestock farms causing adverse environmental effects<sup>2</sup>.

Despite wastewater treatment such compounds can still persist and thus cause significant health concerns as one of the most common uses of wastewater is for irrigation purposes. Recently hormones and pharmaceuticals were also detected in surface and ground waters, which are commonly used for drinking purposes<sup>3-5</sup>. Furthermore significant effects of such compounds to fisheries, affecting the fertilisation and reproduction, were also recently reported<sup>6</sup>. It is evident that current wastewater treatment-plant processes are insufficient for their complete removal. Most wastewater treatment plants, employ conventional treatment processes, such as primary treatment in order to remove particles as well as secondary biological treatments such as an activated sludge process, membrane batch reactors, and sequence batch reactors. Secondary effluent is usually further treated with methods such as chlorination or dissolved ozone flotation<sup>7-10</sup>.

Current wastewater treatment technologies are mainly focused in reducing conventional parameters such as the biological oxygen demand (BOD), the chemical oxygen demand (COD) and the total organic carbon (TOC)<sup>11,12</sup>, etc from wastewater samples, as they are world wide the acceptable quality indicators in meeting health and safety standards<sup>11</sup>.

---

\* Corresponding author: George A. Karikas, karikasg@teiath.gr



It is also important to note that despite the evident toxicity of hormones and pharmaceuticals, their concentrations are low. The detection thus of such 'micropollutants' is a first challenge that needs to be addressed before their elimination. Nevertheless, novel development of analytical techniques, enabling their determination at very low concentrations (ng/L) <sup>13-17</sup> has been addressed by the use of ultra performance liquid chromatography and high resolution mass spectrometry <sup>18</sup> giving the most promising outcomes.

Contemporary research in this field has applied a number of methods to eliminate hormones and pharmaceuticals from wastewater samples <sup>19-24</sup>. Traditionally biological treatment methods have been employed both in the form of aerobic and anaerobic processes. Aerobic applications involve activated sludge, membrane and sequence batch reactors, while anaerobic applications include anaerobic sludge reactors, anaerobic film reactors and anaerobic filters. Some very important factors that could affect the efficiency in such cases are temperature, organic load, pH, presence of microbes as well as toxic and recalcitrant substances <sup>25</sup>.

Thus the current research focuses mainly in both traditional and new technologies, such as membrane separation, chemical removal, activated carbon, chlorination as well as photocatalysis.

## **2. Occurrence of hormones and pharmaceuticals in wastewater samples and analytical techniques for their detection.**

Pharmaceuticals coming from a wide spectrum of therapeutic classes are used in human medicine worldwide. Pharmaceuticals include more than 4000 molecules with different physicochemical and biological properties and distinct modes of biochemical action (WHO report). After administration of the active pharmaceutical compounds (APIs), some drugs are metabolised, while others remain unchanged before being excreted through bile and urine.

As it is well known, pharmaceutical metabolism taking place in several human organs, mostly the liver, is divided into three phases. In phase I, enzymes such as cytochrome P450 oxidases introduce reactive or polar groups into the pharmaceutical compound. These modified compounds are then conjugated to polar compounds in phase II reactions. These reactions are catalysed by transferase enzymes such as glutathione S-transferases. Finally, in phase III,

the conjugated xenobiotics may be further processed, before being recognised by efflux transporters and pumped out of cells.

Mostly the pharmaceuticals and their metabolites can enter to the environment and or municipal sewage and sewage treatment plants through the disposal of unused/expired drugs as well as from emissions from manufacturing processes. Additionally they can enter through the human excretion either unchanged or decomposed and converted to products in urine or stool. The new analytical methods in recent years are capable of detecting more than 100 different drugs in the aquatic environment at ng/L concentrations level. Nonetheless, the traditional technologies in the waste water treatment plant do not remove all these pharmaceutical residues, which could end up in the surface waters <sup>2</sup>.

Although the pharmaceutical residues in the water cycle are low concentrated (below therapeutic doses), they may pose a significant risk due to the development of particular biological effects even at low doses in humans <sup>7</sup>. In particular hormones and pharmaceuticals in concentrations of (ng/L) can cause reproductive and developmental effects also in the wildlife, affecting living organisms for their entire lifetime. In addition, the continuous release of these pharmaceuticals and hormones into the environment could have adverse effects to many living organisms for their entire lifetime <sup>6,7</sup>.

The trace contaminants such as pharmaceuticals and hormones in waste water have become a major issue in environmental chemistry, which can cause adverse impacts on the biota, including the combine flora and fauna of a region <sup>2,3</sup>. The most common pharmaceuticals and hormones detected currently in waste water directly or as their metabolites include: antibiotics (such as erythromycin, ciprofloxacin); analgesics and anti-inflammatory drugs (such as aspirin, ibuprofen, diclofenac); lipid regulators (such as clofibrilic acid, bezafibrate, statins); beta blockers (such as bisoprolol, betaxolol), antiepileptic drugs (such as carbamazepine); steroids and related hormones (such as cis-androsterone, coprostanol, 17-estradiol, 17-estradiol, estrone, progesterone, and testosterone) <sup>13,14</sup>. According to several studies, human estrogens (mainly estradiol and estrone) and the artificial estrogen ethinylestradiol are responsible for a significant part of the endocrine-disrupting effects both to wildlife and humans. Similarly, the presence of antibiotics in the environment can lead to antibiotic resistance, which is life-threatening causing the inability to resist bacterial infections using known antibiotics<sup>5</sup>.

Recent findings show that a new group of human-use contaminants, i.e. illegal drugs, have been detected in aquatic media. Approximately, 200 million people have consumed such drugs in the year 2007. Due to high consumption rates of such compounds around the globe, the determination has become an important issue in environmental studies. Some of these drugs which remain unaltered can be detected in wastewater after treatment. Furthermore such contaminants could lead further to the formation of new disinfection byproducts after wastewater treatment that themselves could be harmful for the environment. Thus their accurate detection and identification is of prime importance<sup>3</sup>.

Previously a number of analytical methods for determining pharmaceuticals in aqueous environmental samples have been reviewed<sup>13-18</sup>. A wide variety of pharmaceuticals can be determined in the µg/L and ng/L range depending on their chemical nature using either liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) or an efficient derivatization procedure combined with gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). However, determining estrogens and progestogens hormones in wastewater is difficult to measure at ng/L levels in complex matrices. Sensitive, selective and reproducible methods are of major importance in providing realistic data regarding their presence both in surface waters and wastewater. Thus, there is extensive interest in this area in improving the current analytical methods<sup>18,19</sup>.

High performance liquid chromatography (HPLC), capillary electrophoresis (CE) and ion chromatography (IC) that have previously been successful for pharmaceutical analysis, do not provide satisfactory results in drinking water samples due to the low concentration level of such contaminants that is below the above methods detection limit<sup>16</sup>.

Considering that the most common pharmaceuticals in wastewater are polar compounds, the preferable technique of choice is using high performance liquid chromatography (HPLC) coupled to mass spectrometry (MS), especially to tandem mass spectrometry MS. Currently, ultra high pressure liquid chromatography (UPLC) coupled to MS method is becoming one of the most suitable analytical tools due to providing faster and more sensitive techniques for the determination of contaminants in environmental samples<sup>13</sup>. This technology is simple, reliable and provides high resolution with high analysis speed. The ultra high pressure liquid chromatography /mass spectrometry (UPLC/MS) provides fast system analysis making it

possible to work with short dwell times, thus increasing the number of selected reaction monitoring (SRM) transitions acquired simultaneously per compound. This increases confidence in the identification of analytes detected in samples<sup>15-19</sup>.

### **3. Conventional Wastewater Treatment methods: degradation techniques using traditional technologies as well as filtration, activated carbon use and chlorination**

Conventional waste water treatment involves the primary mechanical and secondary biological treatment process. Primary treatment involves mechanical removal of grit, rocks and fats followed by settling in a large tank, the primary clarifier. Secondary treatment involves the biological reduction of organic materials, usually done by bacteria consuming the soluble organic materials in an aerobic environment. Some of the pharmaceuticals such as fluoroquinolones and tetracyclines are likely to be removed using activated sludge<sup>26</sup>. Activated sludge has been reported to be more effective in the removal of pharmaceuticals than are biological filters during the secondary treatment. Many pharmaceuticals including acetaminophen, caffeine, salbutamol and salicylic acid are reported to be substantially removed (>90%) during secondary treatment. Some of the water insoluble pharmaceuticals such as anti-cholesterol drugs (gemfibrozil and fenofibric acid) and antibiotics (fluoroquinolones, ciprofloxacin and norfloxacin) are removed less efficiently (50–89%)<sup>27</sup>. Very low removal (<40%) was reported for carbamazepine, diatrizoate, iopamidol and roxithromycin, whereas variable removal efficiencies were reported for hormones using activated sludge. However, depending on their polarity, hydrophilicity and hydrophobicity, some of these compounds may not be completely eliminated or transformed during sewage treatment and, therefore, pharmaceuticals and their metabolites may enter surface waters.

Other processes within wastewater treatment are microfiltration, ultra filtration, nanofiltration, membrane bioreactors as well as a combination of membranes in a series. In microfiltration and ultrafiltration the pore sizes are between 100-1000 times larger than the micro pollutants, thus they slip through the membrane. Pharmaceuticals and hormones are eliminated on nanofiltration and reverse osmosis membranes by one or by combinations

of the following three principles: size exclusion, charge exclusion, i.e. electrical and physiochemical interactions between membrane, solute and solvent<sup>25</sup>. Nanofiltration has been particularly studied in the treatment of drinking water<sup>28</sup>, nevertheless there have been limited studies within treating wastewater from pharmaceuticals or hormones. More specific hydrochlorothiazide ketoprofen, diclofenac, propyphenazone and carbamazepine were rejected at more than 85% using nanofiltration and reverse osmosis technologies for a fullscale drinking water plant. Furthermore, reverse osmosis has showed removal of personal care products, antibiotics, lipid regulators, analgesics and some hormones below detection levels<sup>28</sup>.

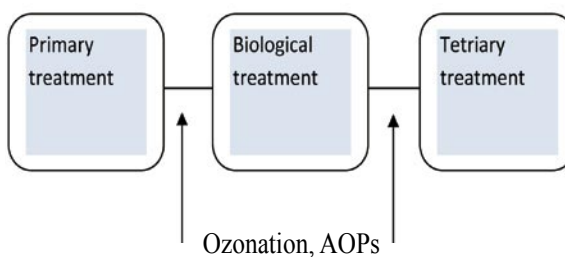
Activated carbon is a technology used for removing natural and synthetic contaminants<sup>29,30</sup>. It is applied as a powdered feed or in granular form in packed bed filters. Nevertheless carbon regeneration and disposal creates serious environmental concern. Powder activated carbon and granular activated carbon have shown a 90% removal rate of estrogens, thrimethoprim, carbamazepine and acetaminophen, nevertheless poor results were noted when regular regeneration was not provided<sup>31</sup>. Additionally it was noted that dissolved organic compounds, surfactants and humic acids compete with binding sites and can block pores within the activated carbon structure. Another consideration is the essential filtration of micropollutants before treatment. It is important to stress that a serious difficulty with powder activation carbon treatment is the separation of carbon from water. That can be done either with sedimentation requiring the use of precipitants or membrane filtration, which would mean additional energy. Overall active carbon technologies are suitable for treating pre-treated wastewaters or wastewaters where the organic load is low<sup>31</sup>.

Another common method for wastewater treatment plants that could have an effect on hormones and pharmaceuticals is chlorination<sup>32</sup>. A 90% rate was achieved in the removal of estrogen as well as observing the oxidation of acetaminophen, diclophenac, sulfamethoxazole and fluoroquinole<sup>33</sup>. However, productions of acetaminophen are considered toxic. Furthermore, formation of carcinogens such as chloramines and sulfamethoxazole have also been detected<sup>34</sup>. The above data lead to the search for even more effective techniques for water treatment, such as photocatalytic degradation discussed in the following sections.

#### 4. Advanced Oxidation Processes in wastewater treatment

One very effective method in removing organic load in wastewater is by using Advanced Oxidation Processes (AOPs)<sup>35</sup>. AOPs are a set of chemical treatment procedures enhanced by ultrasound and UV activation that oxidise organic and inorganic materials in the water matrix by four different reagents: ozone, hydrogen peroxide, oxygen and air in precise dosages. They lead to the production of highly reactive hydroxyl radicals ( $\cdot\text{OH}$ ). These reactive radicals when applied to wastewater, are able to oxidise any compound present, leading to the mineralization of a number of contaminants and their conversion into stable inorganic compounds, such as water, carbon dioxide and salts. AOPs are very efficient in removing materials such as aromatics, petroleum, pesticides, pharmaceuticals as well as volatile organic compounds. In particular AOPs have a number of advantages in wastewater treatment as they can effectively remove organic compounds in the aqueous phase and due to their high reactivity can eliminate almost every aqueous pollutant. AOPs can also lead to disinfection providing an integrated wastewater treatment solution. Additionally the products of the oxidation procedure do not introduce any hazardous material into the water<sup>36,37</sup>.

AOPs are usually installed as tertiary treatment in wastewater plants, after secondary treatment (biological treatment) or they are introduced at the pre-treatment stage in order to improve the biodegradability outcome of trace organic contaminants (Figure 1). Nevertheless it should be noted that AOPs for the partial oxidation of trace organic contaminants should not be the method of choice when other organic matter is predominantly present, due to substantially high oxidant requirements in achieving effective degradation of trace organics.



**Figure 1:** Wastewater treatment and AOPs



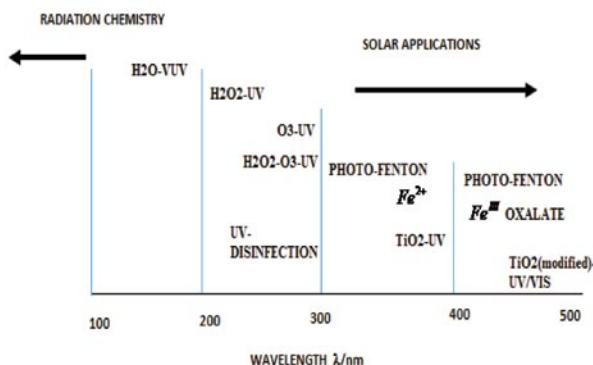
The production of the hydroxyl radicals depends on the AOP method employed. Most AOPs can be categorised either as non-photochemical or photochemical. These can be displayed in the table below:

**Table 1.** A list of common AOP'S

Photochemical	Non-photochemical
$O_3$ - UV	$O_3$ - $H_2O_2$
$H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -UV (photo phenton)	$O_3$ - Activated Carbon
$O_3$ - $H_2O_2$ -UV	$O_3$ - Ultrasound
$TiO_2$ -UV	$O_3$ - catalyst
$H_2O_2$ . $TiO_2$ -UV	$O_3$ - at elevated PH
$O_2$ . $TiO_2$ -UV	$Fe^{2+}$ - $H_2O_2$ (phenton)
US-UV	Electron Fenton
Vacuum UV	Pulsed plasma
	Ultrasound
	$H_2O_2$ - Ultrasound
	Microwave

The most established AOP technologies so far are the hydrogen peroxide/ozone ( $O_3$  -  $H_2O_2$ ), the ozone/ultraviolet irradiation ( $O_3$  - UV) and the hydrogen peroxide/ultraviolet irradiation ( $H_2O_2$ -UV), while the most popular emerging technologies are high energy electron beam irradiation, cavitation (sonication and hydrodynamic),  $TiO_2$ -catalysed UV oxidation, Fenton's Reaction.

In the recent years, a lot of interest has been focused on photochemical AOPs that we can further classify according to the active wavelength ranges and spectral domains of excitation as it follows in figure 2:



**Figure 2:** AOPs classification according to active wavelength ranges and spectral domains

Additionally we can list the key reactions of the most popular photochemical AOP's below:

**Table 2.** Key reactions of most popular photochemical AOPs

AOP	Key reactions	Wavelength
UV/ $H_2O_2$	$H_2O_2+h\nu \rightarrow 2OH$	$\lambda < 300nm$
UV/ $O_3$	$O_3+h\nu \rightarrow O_2+O(^1D)$ $O(^1D)+H_2O \rightarrow H_2O_2 \rightarrow 2OH$	$\lambda < 310nm$
UV/ $H_2O_2/O_3$	$2O_3+H_2O_2+h\nu \rightarrow 3O_2+2OH$	$\lambda < 310nm$
UV/ $TiO_2$	$TiO_2+h\nu \rightarrow TiO_2(e^-+h^+)$ $h^++H_2O \rightarrow H^++OH$ $e^-+O_2 \rightarrow O_2^-$ $O_2^-+e^-+2H^+ \rightarrow H_2O_2$ $e^-+H_2O_2 \rightarrow OH^-+OH$	$\lambda < 390nm$
Photo Fenton	$H_2O_2+Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}+OH+OH^-$ $Fe^{3+}+H_2O+h\nu \rightarrow Fe^{2+}+H^++OH$	$\lambda < 580nm$

Treatment of pharmaceuticals using AOP's has yielded numerous results. In particular UV/ $H_2O_2$  treatment has been used with success on paracetamol<sup>38</sup>, as well as penicillin<sup>39</sup>, carbamazepine<sup>40</sup> and diclofenac<sup>41</sup>. Additionally ozonation has lead to the satisfactory removal of diclofenac, chlorific acid and ibuprofen<sup>42</sup>, while studies had also shown removal of carbamazepine<sup>43</sup>. Furthermore studies showed elimination of penicillin<sup>44</sup> as well as the degradation of acebutolol, atenolol, metoprolol, sotalol, carbamazepine, bezafibrate, ketoprofen, naproxen, ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin<sup>45</sup>. Photo-fenton processes have also shown the degradation of diclofenac<sup>46, 47</sup>, as well as sulfamethoxazole<sup>48</sup> and metronidazole<sup>49</sup> while fenton processes have also focused on the removal of penicillin<sup>50</sup> as well as mixtures of biguanides, guanides and triamines<sup>51</sup>. Furthermore semiconductor photocatalysis has shown a satisfactory removal of 17 $\beta$ -estradiol<sup>52, 53</sup> as well as endocrine disruptors, ethinylestradiol and estrone<sup>54</sup>. Additionally degradation of clofibrac acid, carbamazepine, iomeprol and iopromide has been shown<sup>55</sup> as well as removal of tetracycline<sup>56</sup> and triclosan<sup>57</sup>. Finally sonolysis has also shown success in the treatment of triphenylphosphine oxide<sup>58</sup> as well as diclofenac<sup>59</sup> and triclosan<sup>60</sup>.

## 5. Photocatalysis of hormones and pharmaceuticals: the role of TiO<sub>2</sub>

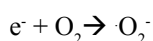
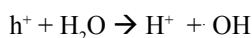
More recently the role of TiO<sub>2</sub> is being intensively studied <sup>61</sup> within wastewater treatment as it provides a safe and inexpensive solution being non-toxic <sup>62,63</sup>, relatively cheap and widely available.

Photocatalysts usually are semiconductor metal oxides that absorb light generating charge carriers eventually leading to the formation of radicals (see next section) having the ability to react with impurities and pharmaceuticals in wastewater leading to their considerable degradation <sup>64</sup>. More particular it has been shown that TiO<sub>2</sub> is effective up to 98% in the removal of antibiotics, antiepileptics and lipid regulators and anti-inflammatory agents <sup>64-68</sup>. TiO<sub>2</sub> can be used either in powder form (for example, commercial Degussa 25) or more efficiently in nanocrystalline titania films that have the advantage of being re-usable <sup>69</sup>.

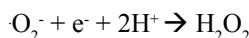
### 5.1 The principles of TiO<sub>2</sub> photocatalysis and photodegradation

**Outlines of TiO<sub>2</sub> photocatalysis:** TiO<sub>2</sub> is a well known semiconductor that is used in photocatalysis<sup>70</sup>; it has a band gap corresponding to 3.2 eV, thus requiring UV light for electron excitation between the valence and conduction band ( $\lambda=385\text{nm}$ ). TiO<sub>2</sub> in nature can be found in 3 basic forms: anatase, rutile and brookite. Brookite has not been frequently used as anatase and rutile. Furthermore, anatase in contrast to rutile has superior photocatalytic properties, thus making it the best candidate<sup>71-73</sup>. TiO<sub>2</sub> in anatase form, can be used in sterilisation of water, air, surfaces as well as color degradation in water and oil spill clean up.

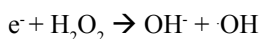
More specifically, it is important to consider the photocatalytic properties of TiO<sub>2</sub> and the processes involved. When a semiconductor is illuminated by photons with energy equal or larger than the energy band gap, electron and hole pairs<sup>74</sup> are generated. Electrons are excited to the conduction band while holes remain in the valence band. These charge carriers may recombine creating photons or phonons but they may also interact with active species at the surface of the semiconductor nanoparticle creating highly oxidative radicals according to the following reactions:



Superoxide radicals may in turn further interact with electrons creating hydrogen peroxide



and finally lead to the formation of the highly oxidative hydroxyl radicals,



Hydroxyl radicals are the main intermediates that lead to the degradation of organic molecules, mineralising them to CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O and inorganic ions. It is important to note that degradation of organic molecules may also result from a direct reaction with holes giving similar results, thus making it difficult to determine which is the dominant process.

These processes are called photocatalytic degradation and define the photodegradation efficiency (PDE) as:

$$\text{PDE} = 1 - C_{\text{final}}/C_{\text{initial}}, \quad 0 < \text{PDE} < 1$$

where  $C_{\text{initial}}$  and  $C_{\text{final}}$  is the initial and final concentration of the pollutant, respectively.

The reaction rate of the photodegradation process can be approximated with first order kinetics in the case that the concentration of the pollutant is lower than 1 mM. In this case the reaction rate is linearly dependent on the concentration  $C$  of the degradable molecule:

$$dC/dt = -kC$$

where  $k$  is the first order rate constant. Upon integration we find that the concentration as a function of time is given by:

$$C(t) = C(0)e^{-kt}$$

Where  $C(0)$  is the initial concentration and  $t$  is the time.

Moreover when a reaction follows first order kinetics, the half life of the concentration is independent of the initial concentration and can be found by the following equation:

$$t_{1/2} = \ln(2)/k$$

**Photodegradation enhancement:** The photodegradation process using titania nanoparticles occurs for wavelengths shorter than 385nm. When a wavelength of 385 nm is used then only transitions between the band gap edges occur reducing efficiency. In the case though of light with shorter wavelengths also transitions requiring higher energy can occur

( $E=hc/\lambda$ ). This increases the transition probability and the number of electron-hole pairs created. Additionally when other transitions than band edge transitions occur, the electrons and holes also acquire opposite and equal momenta, preventing them from annihilating and thus increasing efficiency<sup>75</sup>.

It is important to note here that even though we can use UV light with a range of commercial lamps, the aim is to be able to achieve similar results using sunlight. Nevertheless, only a very small fraction of it at sea level has wavelengths shorter than 385 nm. Thus the best solution would be to achieve a minimized band gap to increase photodegradation efficiency.

Considering that photodegradation reactions occur at the particle surface, a large surface area and a short distance to the surface is required. An ideal size in this case would be 10 nm, as any smaller would make the particle size comparable to the de Broglie wavelength of the electrons and holes. This would cause the band gap to increase due to quantum confinement. In addition to the pure excitation energy, energy is also required to confine the created electron hole pair inside the particle. It also increases the electrostatic attraction between the electron and the hole, causing an increased recombination rate. Thus the optimum particle size is a compromise between wanting small particles with a large surface area, a small band gap and a low recombination rate which sets a lower limit on particle size<sup>76,77</sup>.

Other factors that affect efficiency are crystallinity and the concentration of  $\text{TiO}_2$  particles used. Regarding crystallinity, amorphous  $\text{TiO}_2$  has negligible photodegradation efficiency, compared to  $\text{TiO}_2$  of high crystallinity. In samples of amorphous  $\text{TiO}_2$  a high recombination of electrons and holes is noted due to the large amount of defects<sup>78</sup>. Usually the amount of defects increases with increased surface area of the powder of the particles, thus giving one more reason why very small particles would not be considered ideal<sup>79</sup>.

In the case of particle concentration, we note that the higher the concentration used, the surface area available for reactions increases, increasing the degradation efficiency. Above a certain concentration the degradation again decreases due to the increased light scattering of the particles and the reduced light penetration in the sample. It has been reported that the optimum concentration range is 0.15-8 mg/ml. Finally the pH and temperature can both have an effect on the photodegradation process<sup>80</sup>.

**Combined photocatalysts:** Another way to reduce the recombination rate between photoexcited electrons

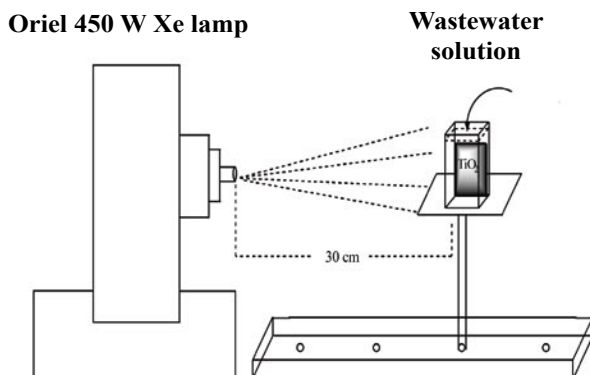
and holes is by using nanocomposites<sup>81-83</sup>. It has been shown that nanocomposites of a semiconductor material and a material that accepts electrons can dramatically increase photodegradation. When electrons are removed from the semiconductor the remaining holes are less likely to recombine and the possibility of the holes reaching the surface of the particle and participating in reactions is greatly increased. The transferred electrons also have a greater possibility to react with oxygen which further increases the photodegradation efficiency.

When nanoparticles are suspended in an aqueous solution it will develop an electrical double layer, which consists of the Stern layer and the diffuse layer. The Stern layer is built up of charges on the surface of the particle while the diffuse layer is built up of ions in the solution. Because of the double layer a potential barrier is created when two particles come in contact with each other<sup>84</sup>. During light exposure the UV light and the electrons created in the  $\text{TiO}_2$  tunnel through the potential barrier between  $\text{TiO}_2$  and for example silver, gold, germanium or silicon particles and thus reduce the recombination rate of the electron hole pair, leading to an enhanced hole density on the  $\text{TiO}_2$  surface. Tunnelling is possible if the energy of the Fermi level of the added material is lower than the energy of the conduction band of  $\text{TiO}_2$ . This process is highly dependent on the height and width of the barrier and if the photodegradation process is greatly increased, it would indicate a high efficiency of the tunnelling of the electrons. Materials with a high electron affinity and materials that bind tightly to the semiconductor should have a higher electron transfer rate and that should lead to an increase in the photodegradation capacity<sup>81-84</sup>.

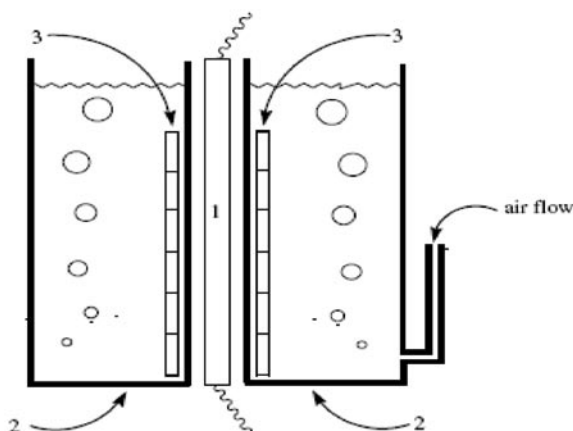
## **5.2 Film technologies: nanocrystalline titania films and photoreactor technologies**

$\text{TiO}_2$  nanopowders can be immobilised on substrates by preparing pastes, which are applied either by doctor blading or by screen printing. Sol-gel routes and plasma processing have also been used to produce  $\text{TiO}_2$  films on fluorine doped tin oxide (FTO) glass substrates. The design of photoreactors that use titania films is an important version of photocatalytic procedure. Nevertheless, most of the work that has been successfully demonstrated at a laboratory scale still requires verification of its efficacy and safety in the field. The following figure 3a and b present two common photoreactor designs<sup>85-86</sup> that could have potential applications in wastewater treatment of hormones and pharmaceuticals.

### a) PHOTOREACTOR 1 (SIMULATED SUN LIGHT)



### b) PHOTOREACTOR 2 (UV LIGHT)



1. Black light tube (4 W)
2. Cylindrical photoreactor
3. Cylindrical titanium dioxide films

**Figure 3:** (a) Photoreactor operating with simulated sun light b) Photoreactors operating with UV light<sup>86</sup>

## 6. Conclusions

The occurrence and fate of pharmaceuticals in the aquatic environment and their significance for drinking-water production as well as agricultural purposes have been reviewed. Due to the metabolic stability of the pharmaceuticals, they are resistant to the biodegradation and biologically active compounds. Therefore, pharmaceutical residues in the environment are unique and they cannot be directly compared with other contaminants (e.g., pesticides). In addition, the continuous transformation of by-products is still a great challenge for many scientists working in the field.

Although there are many available techniques for the analysis of these trace contaminants of hormones and pharmaceuticals, no single technology can be found to remove these contaminants completely. Advanced analytical methods along with the current

scientific research is urgently needed to solve the impact of pharmaceuticals, and their metabolites and by-products on the aquatic environment. Particularly, when wastewater is reused for irrigation or drinking purposes, the organic loading of the treated wastewater must be characterized to a greater extent and effectively treated. Apart from conventional methods, nanotechnologies and in particular nanocrystalline  $\text{TiO}_2$  films provide promising unpublished by the authors results, thus such investigation towards the elimination of these compounds is apparently quite important for both nature biodiversity and human safety.

## Acknowledgments

This research has been co-funded by the European Union (European Social Fund) and Greek national resources under the framework of the “Archimedes III: Funding of Research Groups in TEI of Athens” project of the “Education & Lifelong Learning” Operational Programme.

## Χρήση του $\text{TiO}_2$ και άλλων Φωτοκαταλυτικών Μεθόδων στην Τεχνολογία Αποικοδόμησης Ορμονών και Φαρμάκων σε Υδατικά Λύματα.

Λήδα Γ. Μπουσιόκου<sup>1</sup>, Kazi Mohsin<sup>2</sup>, Παναγιώτης Λιαυός<sup>3</sup>, Amal J. Fatani<sup>4</sup>, Ελένη Καλκάνη<sup>5</sup>, Γεώργιος Α. Καρίκας<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Physics and Astronomy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>2</sup>Kayyali Chair for Pharmaceutical Industries, College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>3</sup>Πολυτεχνική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, 26500

<sup>4</sup>Department of Pharmacology, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

<sup>5</sup>Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Εργαστηρίων, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ιδρυμα Αθηνών, Αθήνα

## Περίληψη

Η φωτοκαταλυτική αποικοδόμηση υδατοδιαλυτών οργανικών ρυπαντών στο τρίτο στάδιο επεξεργασίας υδατικών λυμάτων, συνιστά ένα από τα δημοφιλή αντικείμενα έρευνας με ιδιαίτερο περιβαλλοντικό ενδιαφέρον. Παρ' όλα αυτά δεν έχει γίνει πολύ μελέτη στην κατεύθυνση των εφαρμογών της απομάκρυνσης ορμονών και φαρμάκων, από τεχνητά και πραγματικά υδατικά λύματα μέσω των τεχνολογιών της φωτοκατάλυσης. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης, παρουσιάζεται συνοπτικά μια ομάδα σύγχρονων αναλυτικών μεθόδων σε συνάρτηση με τις τεχνολογίες απομάκρυνσης ορμονών και φαρμάκων από υγρά λύματα και αξιολογείται η σημασία τους. Ειδικότερα καταγράφονται πέραν των παραδοσιακών μεθόδων κάθαρσης των υγρών λυμάτων μέσω οξειδωτικών διαδικασιών μια λεπτομερής περιγραφή της δράσης του τιτανίου, με έμφαση στα film μικροκρυσταλλικού τιτανίου στην όλη πορεία κατεργασίας των υδατικών ανθρωπίνων λυμάτων.

Η παρούσα εργασία συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και εθνικούς πόρους στο πλαίσιο της πράξης “ΑΡΧΙΜΗΔΗΣ III – ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ” του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση»



## References

1. Ahel M., Senta I. and Terzic S. (2009) Occurrence and Behavior of Polar Organic Contaminants in Croatian Municipal Wastewaters. *Progress in Environmental Science and Technology*, Vol II, Parts A-B, 1104-12.
2. Celiz M.D., Tso J., Aga D.S. Pharmaceutical Metabolites in the Environment: Analytical Challenges and Ecological Risks. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2473-84, 2009.
3. Guidotti T.L. Emerging Contaminants in Drinking Water: What to Do? *Arch. Environ. Occup. H.* 64, 91-2, 2009.
4. Bendz D., Paxeus N.A., Ginn T.R., Loge F.J. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. *J. Hazard Mater.* 122,195-204, 2005.
5. Nikolaou A., Meric S., Fatta D. Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1225-34, 2007.
6. Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part II. *Chemosphere.* 75, 435-41, 2009.
7. Nakada N., Tanishima T., Shinohara H., Kiri K., Takada H. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Water Res.* 40, 3297-3303, 2006.
8. Santos J.L., Aparicio I., Alonso E. Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain) *Environ. Int.* 33, 596-601, 2007.
9. Gulkowska A., Leung H.W., So M.K., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung L.W.Y. Richardson B.J., Lei A.P., Giesy J.P. Lama P. K.S. Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hongkong and Shenzhen, China. *Water Res.* 42, 395-403, 2008.
10. Sui Q., Huang J., Deng S., Yu G., Fan Q. Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China *Water Res.* 44, 417-426, 2010.
11. Clesceri L., Greenberg A., Eaton A. (1998) *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, 20<sup>th</sup> edition ALPHA Press.
12. Manaham S.E. (2011) *Water Chemistry: Green Science and Technology of Nature's Most Renewable Resource*, CRC Press.
13. Gracia-Lor E., Sancho J.V., Hernandez F. Simultaneous determination of acidic, neutral and basic pharmaceuticals in urban wastewater by ultra high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 622-32, 2010.
14. Gracia-Lor E., Sancho J.V., Hernandez F. Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1218, 2264-75, 2011.
15. Huerta-Fontela M., Galceran M.T., Ventura F. Fast liquid chromatography quadrupole-linear ion trap mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and hormones in water resources. *J. Chromatogr. A* 1217, 4212-22, 2010.
16. Huerta-Fontela M., Galceran M.T., Ventura F. Ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of stimulatory drugs of abuse in wastewater and surface waters. *Anal. Chem.* 79, 3821-9, 2007.
17. Kim S.C., Carlson K. LC-MS2 for quantifying trace amounts of pharmaceutical compounds in soil and sediment matrices. *Trac-Trend. Anal. Chem.* 24, 635-644, 2005.
18. Richardson S.D. The role of GC-MS and LC-MS in the discovery of drinking water disinfection by-products. *Journal of environmental monitoring . J. Environ. Monitor.* 4,1-9. 2002.
19. Nikolaou A., Golfinopoulos S., Rizzo L., Lofrano G., Lekkas T., Belgiorno V. Optimization of analytical methods for the determination of DBPs: Application to drinking waters from Greece and Italy. *Desalination* 176, 25-36, 2005.
20. Huerta-Fontela M., Galceran M.T., Ventura F.. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Res.* 45, 1432-42, 2011.
21. Jones O.A.H., Voulvoulis N., Lester J.N. Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. *Crit. Rev. Env. Sci. Tech.* 35,401-27, 2005.
22. Mills M. Endocrine disrupting chemicals and other emerging contaminants in wastewater and drinking water treatment technologies. Abstract. Paper. Am. Chem. S. 237, 2009
23. Suarez S., Omil F., Lema J.M. Fate and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in a conventional activated sludge treatment process. *Wit Trans. Ecol. Envir.* 135, 255-65, 2010

24. Castiglioni S., Bagnati R., Fanelli R., Pomati F., Calamari D., Zuccato E. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ. Sci. Tech.* 4, 357-363, 2006.
25. Deegan A.M., Shaik B., Nolan K., Urell K., Oelgemöller M., Tobin J., Morrissey A. Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies. *Int. J. Environ. Sci. Tech.* 8, 649-666, 2011.
26. Dickenson E., Drewes J. (2008) Removal of pharmaceuticals and personal care products during activated sludge wastewater treatment, *Proceedings of the World Environmental and Water Resources Congress, Annual Water Symposium, American Society of Civil Engineers Press.*
27. Monteiro S. Boxall A. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 202, 53-154, 2010.
28. Radjenovic J Petrović M, Ventura F, Barceló D. Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment. *Water Res.* 42, 3601-3610, 2008.
29. Hrubec J., Van Kreijl C.F., Morra C.F.H., Slooff W. Treatment of Municipal Wastewater by reverse osmosis and activated carbon removal of organic micropollutants and reduction of toxicity. *Sci. Total. Environ.* 27, 71-88, 1983.
30. Annesini MC, Tomei MC, Daugulis AJ. Adsorption of organic compounds into activated carbon. *Water Res.* 21, 5567-571, 1987.
31. Snyder L . Rate of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination* 202, 156-181, 2007.
32. Wu Q., Hu H.Y., Zhao X., Sun Y.X.. Effect of Chlorination on the estrogenic /antiestrogenic activities in biologically treated wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 43, 4940-4945, 2009.
33. Pinkston K. , Sedlak D. Ether and Amine containing pharmaceuticals during chlorine disinfection. *Environ. Sci. Tech.* 38, 4019-4025, 2004.
34. Watson K. Shaw G, Leusch FD, Knight NL. Chlorine disinfection by-products in wastewater effluent: bioassay-based assessment of toxicological impact. *Water Res.* 46, 6069-6083, 2012.
35. Parsons S . (2004) Advanced Oxidation Process for Water and Wastewater Treatment, *IWA Publishing, London.*
36. Sharma S., Ruparelia J.P. , Patel M.L, A general review on Advanced Oxidation Processes for wastewater treatment, Institute of Technology, Nirma University, December, 2011
37. Wang J., Xu L. Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment: Formation of Hydroxyl Radical and Application. *Crit.Rev. Environ.Sci Tech.* ,42, 251-325, 2012.
38. Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D. Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV system. *Water Res.* 37,993-1004, 2003.
39. Arslan-Alaton I., Dogruel S. Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes. *J. Hazard Mater.* 112,105-13, 2004.
40. Vogna D., Marotta R., Andreozzi R., Napolitano A., d'Ischia M. Kinetic and chemical assessment of the UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment of the antiepileptic drug carbamazepine. *Chemosphere* 54,497-505, 2004.
41. Vogna D.,Marotta R., Napolitano A., Andreozzi R., d'Ischia M. Advanced Oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and ozone. *Water Res.* 38, 414-22, 2004.
42. Zwiener C., Frimmel F.H., Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. *Water Res.* 34,1881-5, 2000.
43. Andreozzi R., Marotta R., Pinto G., Pollio A. Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Water Res.* 36, 2869-77, 2002.
44. Arslan-Alaton I., Dogruel S., Baykal E., Gerone G. Combined chemical and biological oxidation of penicillin formulation effluent. *I. Environ. Manag.* 73,155-6, 2004.
45. Vieno N.M., Harkii H., Tuhkanen T., Kronberg L. Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environ. Sci. Technol.* 41,,5077-84, 2007.
46. Perez-Estrada L.A., Malato S., Gernjak W., Agüera A., Thurman E.M., Ferrer I Fernández-Alba AR. Photo-phenon degradation of diclofenac: identification of main intermediates and degradation pathway. *Environ. Sci. Technol.* 39,8300-6, 2005.
47. Perez-Estrada L.A., Maldonado M.I., Agüera A., Fernández-Alba A.R., Ballesteros M M. Decomposition of diclofenac by solar driven photocatalysis at pilot plant scale, *Catal.Today* 101, 219-226, 2005.
48. Gonzalez O., Sans C., Espugas S.

- Sulfamethoxazole abatement by photo-Fenton. Toxicity inhibition and biodegradability assessment of intermediates. *J. Hazard Mater.* 146,459-64, 2007.
49. Shemer H., Kunuklu Y.K., Linden K.G. Degradation of the pharmaceutical metronidazole via UV, Fenton and photo-Fenton processes. *Chemosphere* 63,269-76, 2006.
  50. Arslan-Alaton I., Dogruel S. Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes. *J. Hazard Mater.* 112,105-13, 2004.
  51. San Sebastian Martinez N., Fernandez J.F., Segura X.F., Sanchez Ferrer A. Pre-oxidation of an extremely polluted industrial wastewater by the Fenton reagent. *J. Hazard Mater.* 101,315-22, 2003.
  52. Coleman H.M., Eggins B.R., Byrne J.A., Palmer F.L., King E. Photocatalytic degradation of 17 $\beta$ -oestradiol on immobilised TiO<sub>2</sub>. *Appl. Catal. B Environ.* 24, L1-5, 2002.
  53. Okho Y., Lucki K.I., Niwa C., Tatsuma T., Nakashima T., Iguchi T. 17 $\beta$ -oestradiol degradation by TiO<sub>2</sub> photocatalysis as a means of reducing estrogenic activity. *Environ. Sci. Technol.* 36,4175-81, 2002.
  54. Nakashima T., Ohko Y., Kubota Y., Fujishima A. Photocatalytic decomposition of estrogens in aquatic environment by reciprocating immersion of TiO<sub>2</sub>-modified polytetrafluorethylene mesh sheets. *J. Photochem. Photobiol. A* 160, 115-20, 2003.
  55. Doll T.E., Frimmel F.H., Kinetic study of photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid, iomeprol and iopromide assisted by different TiO<sub>2</sub> materials-determination of intermediates and reaction pathways. *Water Res.* 39,955-64, 2004.
  56. Reyes C., Fernandez J., Freer J., Mondaca M.A., Zaror C., Malato S, et al degradation and inactivation of tetracycline by TiO<sub>2</sub> photocatalysis *J. Photochem. Photobiol. A* 184,141-6, 2006.
  57. Rafqah S., Wong Wah Chung P., Nelieu S., Einhorn J., Sarakha M. Phototransformation of triclosan in the presence of TiO<sub>2</sub> in aqueous suspension: mechanistic approach. *Appl. Catal. B Environ.* 66,119-25, 2006.
  58. Emery R.J., Papadaki M., Freitas dos Santos L.M., Mantzavinos D. Extent of sonochemical degradation and change of toxicity of a pharmaceutical precursor (triphenylphosphine oxide) in water as a function of treatment conditions. *Environ. Int.* 31,207-11, 2005.
  59. Harmann J., Bartels P, Mau U, Witter M. Tumpling WV, Hofmann J. et al. Degradation of the drug diclofenac in water by sololysis in presence of catalysts. *Chemosphere* 70, 453-61, 2008.
  60. Sanchez-Prado L. Barro R. Garcia-Jares C. Lionpart M, Lores M. Petrakis C. sonochemical degradation of triclosan in water and wastewater. *Ultrason. Sonochem.* 15, 689-94, 2008.
  61. Bouras P., Stathatos E., Lianos P. Pure versus metal-ion-doped nanocrystalline titania for photocatalysis. *Appl. Catal. B* 73,1-2, 2007.
  62. Bystrzejewska-Piotrowska G., Golimowski J., Urban P.L. Nanoparticles: Their potential toxicity, waste and environmental management. *Waste Manag.* 29, 2587-2595,2009
  63. Adams L. K., Lyon D. Y., Alvarez P.J.J. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and ZnO water suspensions, *Water Res.* 40 ,19, 2006.
  64. Lhomme L. Brosillon S, Wolbert D. Photocatalytic degradation of pesticides in pure water and a commercial agricultural solution on TiO<sub>2</sub> coated media, *Chemosphere* 70 , 381-386, 2008.
  65. Doll T. and Frimmel, F. Kinetic study of photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid, iomeprol and iopromide assisted by different TiO<sub>2</sub> materials- determination of intermediates and reaction pathways. *Water Res.* 38, 955-964, 2004.
  66. Doll T.E., Frimmel F.H. Cross-flow microfiltration with periodical back-washing for photocatalytic degradation of pharmaceutical and diagnostic residues-evaluation of the long term stability of the photocatalytic activity of TiO<sub>2</sub>. *Water Res.* 39, 847-854, 2005.
  67. Doll T.E., Frimmel F.H. Photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid and iomeprol with P25 and Hombikat UV 100 in the presence of natural organic matter and other organic constituents *Water Res.* 39, 403-4011, 2005.
  68. Doll T.E., Frimmel F.H. Removal of selected persistent organic pollutants by heterogenous photocatalysis in water *Catal. Today* 101,195-202, 2005.
  69. Perez-Estrada L. Fernandez-Alba A.R., Ballesteros M M. Decomposition of diclofenac by solar driven photocatalysis at pilot plant scale. *Catal. Today* 101, 219-226, 2005.
  70. Hyeok Choi, Souhail R. Al-Abed, Dionysios

- D. Dionysiou ,Nanostructured Titanium Oxide Film- and Membrane-Based Photocatalysis for Water Treatment Nanotechnology *Applications for Clean Water*, 2009
71. Fujishima A., Rao T. N , Tryk D. A, Titanium dioxide photocatalysis, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 1, 1-21, 2000
  72. Carp O., Huisman C. L, Reller A., Photoinduced reactivity of titanium dioxide, *Progress in Solid State Chemistry*, 32, 33-177, 2004
  73. Anpo M., Utilization of TiO<sub>2</sub> photocatalysts in green chemistry, *Pure and Applied Chemistry*, 72, 7, 1265-1270, 2000
  74. Linus Pauling (1988) *General Chemistry*, Dover Publications Inc.
  75. Cohen M. L, Chelikowsky J. R. *Electronic Structure and Optical Properties of Semiconductors*, Springer Series in Solid-State Sciences 75, Springer-Verlag, 1989
  76. Almquist C. B , P. Biswas, Role of Synthesis Method and Particle Size of Nanostructured TiO<sub>2</sub> on Its Photoactivity, *J. Catalysis*, 212, 145-156, 2002
  77. Zhang Z., Wang C.-C., Zakaria R. Ying J.Y. Role of Particle Size in Nanocrystalline TiO<sub>2</sub>-Based Photocatalysts, *J. Phys. Chem. B*, 102, 10871-10878, 1998.
  78. Ohtani B., Ogawa Y., Nishimoto S. Photocatalytic activity of amorphous – Anatase mixture of titanium(IV) oxide particles suspended in aqueous solutions, *J. Phys. Chem. B*, 101, 3746-3752, 1997.
  79. Saadoun I., Schrader K.K., Blevins W.T. 1,2-Diolates of titanium as suitable precursors for the preparation of photoactive high surface titania, *Applied Catalysis B*. 21, 4, 269-277, 1999
  80. Cloete T.E., De Kwaadsteniet M., Botes M. and Lapez-Romero J. M (2010) *Nanotechnology in Water Treatment Applications*, Academic Press.
  81. Gerischer H., Heller A., Photocatalytic oxidation of organic molecules at TiO<sub>2</sub> particles by sunlight in aerated water, *J. Electrochem. Soc.* 139, 113-118, 1992 .
  82. Stathatos E. Lianos P. Tsakiroglou C. Highly efficient nanocrystalline titania films made from organic/inorganic nanocomposite gels. *Microporous-Mesoporous Materials* 74, 255-260, 2004.
  83. Bouras P. Stathatos E., Lianos P. Pure versus metal doped nanocrystalline titania for photocatalysis. *Applied Catalysis B*. 73, 51-59, 2007.
  84. Ohshima H., Furusawa K. (1998) *Electrical phenomena at interfaces: fundamentals, measurements, and applications*, Marcel Dekker, Inc.
  85. Bouras P., Lianos P. Synergy effect in the combined photodegradation of an azo dye by titanium dioxide photocatalysis and photo fenton oxidation. *Catalysis Letters* 123, 220-225, 2008.
  86. Bouras P., Lianos P. Photodegradation of dyes in aqueous solutions catalysed by highly efficient nanocrystalline titania films *J. Appl. Electrochem.* 35, 831-836, 2005.



# Καινοτόμα Θεραπευτικά Προϊόντα: Νέες Κατευθύνσεις και Εγκριτική Διαδικασία

Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος<sup>1\*</sup>, Νατάσσα Πίππα<sup>1</sup>, Γιάννης Τούντας<sup>2#</sup>

<sup>1</sup> Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής,

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15784, Αθήνα

<sup>2</sup> Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αλεξάνδρουπόλεως 25, 11527 Γουδί, Αθήνα

## Περίληψη

Η πρώτη επιστημονική ημερίδα για τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα πραγματοποιήθηκε στο Λονδίνο στις 3 Απριλίου 2009 και διοργανώθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Η ημερομηνία αυτή αποτελεί ορόσημο και σηματοδοτεί την νέα κατεύθυνση για τη θεραπευτική προσέγγιση των νόσων, τον προσανατολισμό της οποίας καθορίζουν οι νέοι τομείς της σύγχρονης έρευνας και της τεχνολογίας. Στο παρόν άρθρο, θα κατηγοριοποιηθούν τα καινοτόμα θεραπευτικά προϊόντα και εν συνεχεία θα παρουσιαστεί συνοπτικά η εγκριτική διαδικασία μέχρι την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και την χρήση του από τον καταναλωτή.

## 1. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων - Επιτροπή για Καινοτόμες Θεραπείες

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τα φάρμακα, τα καλλυντικά καθώς και οι ιατρικές συσκευές υπόκεινται στις κανονιστικές διατάξεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency-E.M.A.), οι επιτροπές του οποίου λαμβάνουν υπόψη τις εξελίξεις στο χώρο της επιστήμης και της τεχνολογίας, καθώς και την ανάγκη για ασφαλή και αποτελεσματικά φαρμακευτικά και ιατρικά προϊόντα με στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ιδρύθηκε το 1995 και έχει έδρα το Λονδίνο. Απαρτίζεται από έξι Επιστημονικές Επιτροπές (Σχήμα 1), καθεμία από τις οποίες έχει συγκεκριμένες αρμοδιότητες:

1. Επιτροπή για Φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP)
2. Επιτροπή για Φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use - CVMP)
3. Επιτροπή για ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP)
4. Επιτροπή για Βοτανοθεραπευτικά προϊόντα (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC)
5. Παιδιατρική Επιτροπή (Paediatric Committee - PDCO)
6. Επιτροπή για Προηγμένες θεραπείες (Committee of Advanced Therapies - CAT).

Η τελευταία επιτροπή ιδρύθηκε πρόσφατα (2007), η σύστασή της πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Κανονισμό (EC) αριθμ. 1394/2007 και αποτελεί απόδειξη πως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων λαμβάνει υπόψη του τις εξελίξεις στα πεδία αιχμής της Επιστήμης, και κυρίως της Βιοτεχνολογίας, της Νανοτεχνολογίας, της Αναγεννητικής και Μοριακής Ιατρικής καθώς και της Μηχανικής των Ιστών.<sup>1</sup> Πιο συγκριμένα, η επιτροπή προηγμένων θεραπειών είναι μία διεπιστημονική επιτροπή, η οποία συγκεντρώνει μερικούς από τους καλύτερους εμπειρογνώμονες που υπάρχουν διαθέσιμοι στον Ευρωπαϊκό χώρο για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της

\* Συγγραφέας για αλληλογραφία: Costas Demetzos, Tel.: +30 2107274596, fax: +30 2107274027  
E-mail address: demetzos@pharm.uoa.gr

#Πρόεδρος του Ε.Ο.Φ.



**Επιτροπή για φαρμακευτικά  
προϊόντα ανθρώπινης χρήσης**



**Επιτροπή για φαρμακευτικά  
προϊόντα κτηνιατρικής χρήσης**



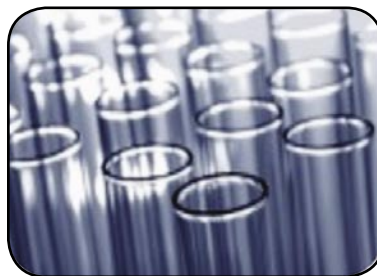
**Επιτροπή για ορφανά  
φαρμακευτικά προϊόντα**



**Επιτροπή για  
Βοτανοθεραπευτικά προϊόντα**



**Παιδιατρική Επιτροπή**



**Επιτροπή για Καινοτόμες  
Θεραπείες**

*Σχήμα 1. Οι Επιτροπές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.*

αποτελεσματικότητας των καινοτόμων θεραπειών και εναρμονίζεται με τις επιστημονικές εξελίξεις στον τομέα αυτό. Οι νέες επιστημονικές προσεγγίσεις στη κυτταρική και μοριακή βιοτεχνολογία (cellular and molecular biotechnology) έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη των καινοτόμων θεραπειών (advanced therapies). Ο ραγδαία αναπτυσσόμενος τομέας της Βιοϊατρικής προσφέρει νέες ευκαιρίες για τη θεραπεία νόσων καθώς και συγγενών δυσλειτουργιών του ανθρώπινου σώματος. Τα προϊόντα των καινοτόμων θεραπειών πρέπει να διαθέτουν ιδιότητες κατάλληλες για την θεραπεία ή την πρόληψη των νόσων, ή ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή να χορηγηθούν σε ανθρώπους με σκοπό να αντικαταστήσουν, να βελτιώσουν ή να τροποποιήσουν φυσιολογικές λειτουργίες. Θα πρέπει να διαθέτουν φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση, και να κατηγοριοποιούνται στα βιολογικά φάρμακα σύμφωνα με το Παράρτημα I της οδηγίας 201/83/EC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6<sup>ης</sup> Νοεμβρίου 2001 του Κώδικα της Κοινότητας που σχετίζεται με τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, σε συνδυασμό με τον ορισμό των φαρμακευτικών προϊόντων του Άρθρου 1(2).<sup>2</sup>

## **2. Καινοτόμα Φαρμακευτικά Προϊόντα.**

Τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα διαφέρουν από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που διατίθενται στα

φαρμακεία ανοιχτά στο κοινό και τα φαρμακεία των νοσοκομείων. Σύμφωνα με την Οδηγία 201/83/EC και τον Κανονισμό (EC) αριθμ. 726/2004 φαρμακευτικό προϊόν προηγμένης τεχνολογίας για προηγμένη θεραπεία (Advanced Therapy Medicinal Products -ATMPs) νοείται οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (Σχ. 2):

1. Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας (gene therapy medicinal product)
2. Φαρμακευτικό προϊόν σωματοκυτταρικής θεραπείας (somatic cell therapy medicinal product) και
3. Προϊόντα της μηχανικής των ιστών (tissue engineered product).

Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με Κοινοτική Οδηγία (EC) αριθμ. 668/2009, που δίνει ιδιαίτερη έμφαση στους ορισμούς, που διέπουν την ορολογία των καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων, Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας, το οποίο έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

1. περιέχει φαρμακολογικά δραστική ουσία που αποτελείται από ανασυνδυασμένο νουκλεϊκό οξύ που χρησιμοποιείται ή μπορεί να χορηγηθεί σε άνθρωπο με σκοπό τη ρύθμιση, επισκευή, αντικατάσταση, προσθήκη ή διαγραφή μίας γενετικής ακολουθίας.



**Σχήμα 2:** Η κατηγοριοποίηση των καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων.

2. ο θεραπευτικός, προφυλακτικός ή διαγνωστικός παράγοντας σχετίζεται άμεσα με την ανασυνδυασμένη αλληλουχία του νουκλεϊκού οξέος που περιέχει, ή του προϊόντος της γενετικής έκφρασης αυτής της αλληλουχίας.

Σύμφωνα με τα παραπάνω και την προαναφερθείσα Κοινοτική Οδηγία, στα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας δεν περιλαμβάνονται τα εμβόλια κατά των λοιμωδών νοσημάτων, τα οποία υπόκεινται στην ρυθμιστική Αρχή της Επιτροπής φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.

Φαρμακευτικό προϊόν σωματοκυτταρικής θεραπείας νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

1. περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποστεί σημαντική τροποποίηση, έτσι ώστε τα βιολογικά χαρακτηριστικά τους, οι φυσιολογικές λειτουργίες τους ή οι δομικές ιδιότητες που έχουν σημασία για την προβλεπόμενη κλινική χρήση έχουν τροποποιηθεί, είτε από κύτταρα ή ιστούς που δεν προορίζονται να χρησιμοποιηθούν για την ίδια βασική (-ες) λειτουργία (-ες) του παραλήπτη και του δότη.
2. Διαθέτουν ιδιότητες, με σκοπό τη θεραπεία, την πρόληψη ή τη διάγνωση μιας νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση τους στα κύτταρα ή στους ιστούς.

Σύμφωνα με τις συζητήσεις των επιστημόνων που συμμετείχαν από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην ημερίδα της 3<sup>ης</sup> Απριλίου 2009,

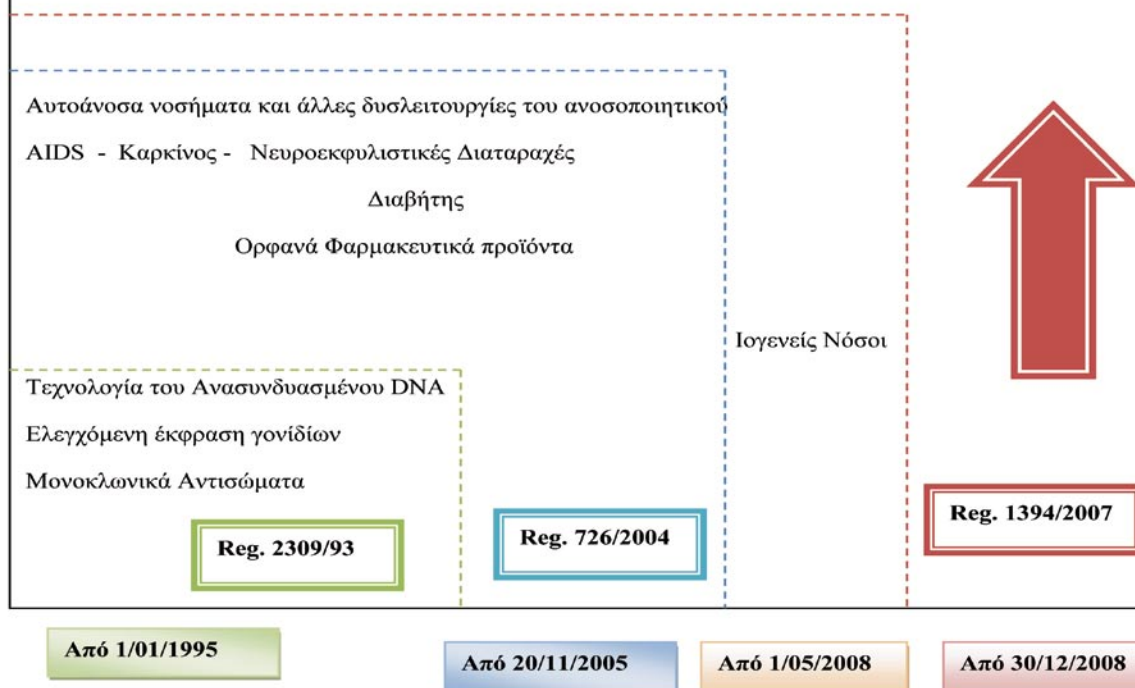
διαμορφώθηκε η άποψη πως η κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων που εναρμονίζονται με την νομοθεσία της Επιτροπής αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς πλέον τα φάρμακα δεν είναι αδρανή υλικά, αλλά κύτταρα και βιο-νανοϋλικά, τα οποία αποκρίνονται σε εξωτερικά ερεθίσματα. Η υποχρεωτική επέκταση της Κεντρικής Διαδικασίας (Centralized Procedure) με στόχο την κανονιστική στοιχειοθέτηση των καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων με βάση τα Άρθρα και τις Οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων παρουσιάζονται στο Σχήμα 3. Ακόμη, με βάση τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 η Κεντρική Διαδικασία έγινε υποχρεωτική για τα καινοτόμα αυτά προϊόντα (Σχήμα 4).<sup>1</sup> Επίσης ορίστηκαν και τα παρακάτω:

1. Ηομαδοποίηση των γνώσεων και των πληροφοριών που αφορούν τα συγκεκριμένα προϊόντα με υπόβαθρο τη γνώση των εμπειρογνομόνων της Κοινότητας
2. Η εναρμόνιση των απαιτήσεων και η μετέπειτα αξιολόγηση καθώς και η
3. Βεβαίωση για την ομοιόμορφη και άμεση πρόσβαση όλων των καταναλωτών στην αγορά των προϊόντων αυτών
4. Οι Αρχές της υφιστάμενης νομοθεσίας για τα φάρμακα που εφαρμόζονται σε προηγμένες θεραπείες, δηλαδή Ποιότητας, Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας, Άδειας κυκλοφορίας - Μετεγκριτικής Επαγρύπνησης (Φαρμακοεπαγρύπνησης).

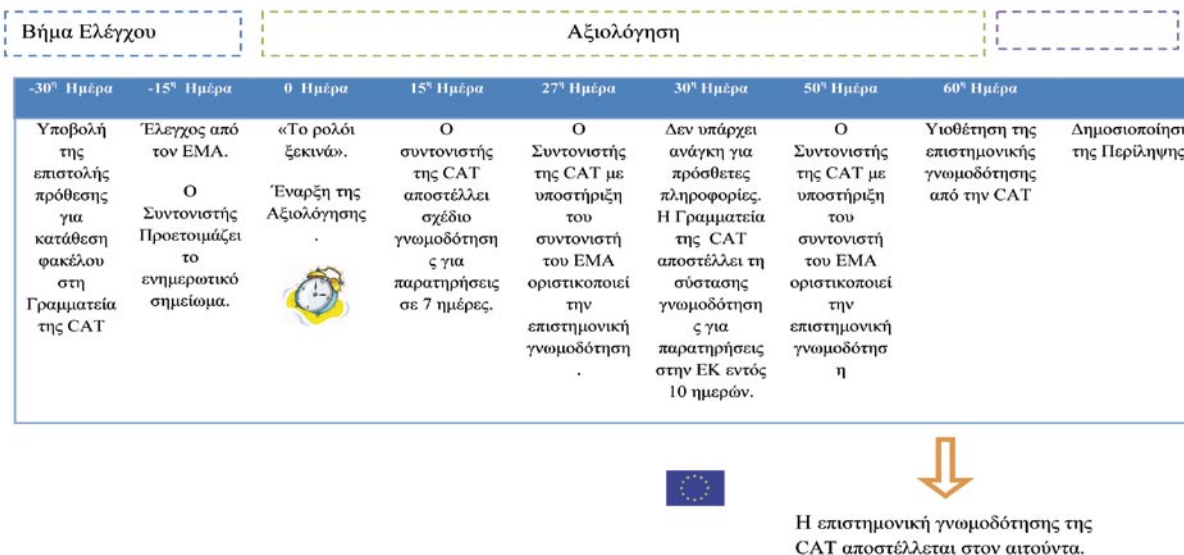
## ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ

### ΧΡΗΣΗ:

- Φάρμακα γονιδιακής θεραπείας
  - Φαρμακευτικό προϊόν
- σωματοκυτταρικής θεραπείας
  - Προϊόντα της μηχανικής των ιστών



***Σχήμα 3:** Η κανονιστική επέκταση της Κεντρικής Διαδικασίας για τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης.*



***Σχήμα 4:** Το χρονοδιάγραμμα για την Κεντρική Διαδικασία ενός καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος για ανθρώπινη χρήση.*



### 3. Εγκριτική Διαδικασία για τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα.

Οι εκτιμήσεις για την έγκριση ενός καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος βασίζονται σε καθαρά επιστημονικά κριτήρια τα οποία καθορίζουν εάν ή όχι τα φάρμακα αυτά πληρούν τις απαραίτητες απαιτήσεις ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (σύμφωνα με την νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, και ιδιαίτερα με βάση την Οδηγία 2001/83/EK). Οι διαδικασίες αυτές διασφαλίζουν ότι τα καινοτόμα φάρμακα έχουν σχέση κινδύνου-οφέλους υπέρ των καταναλωτών που φθάνουν στην αγορά. Για τη διαδικασία ανάπτυξης ενός καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να τηρούνται τα ακόλουθα γενικά βήματα, σύμφωνα με τις στρατηγικές για τη ρύθμιση των φαρμακευτικών προϊόντων:

- Προκλινική φάση ανάπτυξης
- Κλινική Φάση Ανάπτυξης
- Μετά την έγκριση φάση ανάπτυξης.

Θα πρέπει να σημειωθεί πως η τελευταία μετεγκριτική φάση έχει μεγάλη σημασία, επειδή σχετίζεται με τη δημόσια υγεία και έχει οριστεί ως Φαρμακοεπαγρύπνηση.

Εκτός από όλα τα παραπάνω που ισχύουν με κάποιες διαφοροποιήσεις και για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, θα πρέπει να ισχύουν σύμφωνα την οδηγία της επιτροπής 2009/120/EC της 14ης Σεπτεμβρίου 2009 για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/EC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με τη θέσπιση κοινοτικού κώδικα σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, οι ακόλουθες απαιτήσεις:<sup>3,4</sup>

1. θα πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για όλα τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που απαιτούνται για την γενετική τροποποίηση των ανθρώπινων ή ζωικών κυττάρων και όπου ισχύει, και της επακόλουθης καλλιέργειας και διατήρησης των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη απουσία βαθμίδων καθαρισμού.
2. για τα προϊόντα που περιέχουν ένα μικροοργανισμό ή ιό, τα δεδομένα για τη γενετική τροποποίηση, η ανάλυση αλληλουχίας, η εξασθένηση της παθογένειας, ο τροπισμός για συγκεκριμένους ιστούς και τύπους κυττάρων, κυττάρων και εξάρτησης του κύκλου του μικροοργανισμού ή του ιού, η παθογένεια και τα χαρακτηριστικά

του γονικού στελέχους.

3. οι διαδικασίες που σχετίζονται με τους μολυσματικούς παράγοντες και το προϊόν, πρέπει να περιγράφονται στα αντίστοιχα τμήματα του φακέλου, και ιδίως αν ο ιός είναι ικανός αντιγραφής και εάν ο φορέας έχει σχεδιαστεί για να είναι ανίκανος για αντιγραφή.
4. για τα πλασμίδια, επιβάλλεται η ποσοτικοποίηση των διαφόρων μορφών πλασμιδίου, και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος
5. για γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, απαιτούνται τα χαρακτηριστικά των κυττάρων πριν και μετά την γενετική τροποποίηση. Για γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, οι απαιτήσεις ποιότητας για τα φάρμακα σωματοκυτταρικής θεραπείας και προϊόντα μηχανικής ιστών προϊόντα θα πρέπει να εφαρμόζονται, επίσης.

Η πολυπλοκότητα της δομής, της λειτουργικότητας και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των καινοτόμων θεραπευτικών προϊόντων με βάση τη Νανοτεχνολογία, τη Βιοτεχνολογία και τη Μοριακή Ιατρική, η δυνατότητα αξιολόγησης τους από τις ρυθμιστικές και κανονιστικές αρχές που είναι υπεύθυνες για την αξιολόγηση των προτύπων ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, φαίνεται να δέχονται ισχυρή αμφισβήτηση. Για παράδειγμα η Επιτροπή για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης σε δημοσίευση το 2006, υπογράμμισε την ανάγκη για μια διεπιστημονική προσέγγιση για την ευελιξία στην αποδοχή νέων μοντέλων ανάπτυξης και της προσαρμογής της μεθοδολογίας των δοκιμών για τα καινοτόμα συστήματα μεταφοράς φαρμακομορίων της Νανοτεχνολογίας.<sup>5</sup> Αυτή η ευελιξία στην υιοθέτηση των κατάλληλων επιστημονικών εργαλείων για την οριοθέτηση ενός πληρέστερου νομοθετικού πλαισίου εφαρμόζεται πλέον από την Επιτροπή για τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων. Από την άλλη πλευρά, η επιστημονική κοινότητα ανταποκρίνεται στην πρόκληση αυτή με πληθώρα δημοσιεύσεων που αφορούν στη διαχείριση *νάνο-* και *βίο-*υλικών με εκπληκτικές φυσικοχημικές ιδιότητες και μορφολογικά χαρακτηριστικά, που αντανακλούν στις βελτιωμένες βιολογικές δράσεις για την αντιμετώπιση ανιάτων και εκφυλιστικών νόσων. Για παράδειγμα η πρόσφατα δημοσιευμένη εργασία του Stephan και των συνεργατών του το 2010 στο *Nature* αναφέρει θεραπευτικά κύτταρα ως ενεργούς μεταφορείς για στοχευμένη μεταφορά φαρμακομορίων, με συζευγμένα νανοσωματίδια

στην επιφάνειά τους με απώτερο σκοπό την ανάπτυξη ενός φαρμακευτικού προϊόντος σωματοκυτταρικής θεραπείας.<sup>6</sup> Ταυτόχρονα, εργασίες που αφορούν τις κανονιστικές προεκτάσεις των φαρμακευτικών προϊόντων της Νανοϊατρικής τονίζουν τη σημασία της διεπιστημονικής συνεργασίας για την κατανόηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων αλλά και των τοξικών δράσεών τους.<sup>7,8,9,10</sup>

## Συμπεράσματα

Κλείνοντας και συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, τα καινοτόμα θεραπευτικά προϊόντα είναι αποτέλεσμα της έρευνας νέων επιστημονικών πεδίων, όπως της Νανοτεχνολογίας και της Μοριακής Ιατρικής, που οδήγησε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων στην ίδρυση της Επιτροπής των Καινοτόμων Θεραπειών με σκοπό τη συμπόρευση των επιστημονικών και τεχνολογικών εξελίξεων με τις κανονιστικές διατάξεις, με μοναδικό στόχο ασφαλή και αποτελεσματικά φαρμακευτικά προϊόντα για την προστασία της δημόσιας υγείας.

### Advanced Therapies: New Guidelines and the Approval Process.

Costas Demetzos<sup>1,\*</sup>, Natassa Pippa<sup>1</sup>, Yannis Tountas<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology,  
Faculty of Pharmacy, Panepistimioupolis Zografou 15771,  
University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>Centre for Health Services Research, Department of Hygiene  
and Epidemiology, Medical School, Athens University,  
25 Alexandroupoleos Street, Athens 11527, Greece

#### Abstract

The first scientific conference for advanced therapies which held in London on the 3rd of April 2009 was organized by the European Medicines Agency (E.M.A.). This date -is a landmark- signals the opening of a new direction for the therapeutic approach of human diseases. The legislation of these guidelines are specified by new sectors in innovative scientific research and technology. In this mini-review article, the advanced therapies will be classified and the approval process is highlighted.

\* Corresponding author. Tel.: +30 2107274596; fax: +30 2107274027; E-mail address: demetzos@pharm.uoa.gr (Prof. C. Demetzos)

# President of National Organization for Medicines (EOF)

## Βιβλιογραφία

1. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Off. J. Eur. Union* 10.12.2007
2. Directive 201/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Off. J. Eur. Union* 28.11.2001
3. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. *Off. J. Eur. Union* 14.09.2009
4. Commission Regulation (EC) No 668/2009 of 24 July 2009 implementing Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council with regard to the evaluation and certification of quality and non-clinical data relating to advanced therapy medicinal products developed by micro, small and medium-sized enterprises. *Off. J. Eur. Union* 24.07.2009
5. European Medicines Agency (2006). CHMP Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use. EMA/CHMP/79769/2006.
6. Stephan M.T., Moon J.J., Um S.H., Bershteyn A., Irvine D.J. Therapeutic cell engineering with surface-conjugated synthetic nanoparticles. *Nat. Med.* 16, 1035–1041, 2010.
7. Vamvakas S., Martinalbo J., Pita R., Isaac M. On the edge of new Technologies (advanced therapies, nanomedicines). *Drug Discovery Today: Technology*, 8, 1, e21-e28, 2011.
8. Rowland M., Noe C.R., Smith D.A., Tucker G.T., Cromellin D.J., Peck C.C., Rocci M.L. Jr., Besançon L. Impact of the pharmaceutical sciences on the health care: a reflection over the past 50 years. *J. Pharm. Sci.* 101, 4075-4099, 2012.
9. Crommelin D.J., Florence A.T. Towards more effective advanced drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* In press, 2013
10. Gaspar R., Aksu B., Cuine A., Danhof M., Takac M.J., Linden H.H., Link A., Muchitsch E.M., Wilson C.G., Ohnrgren P., Dencker L. Towards a European strategy for medicines research (2014-2020): The EUFEPS position paper on Horizon 2020. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47,979-987, 2012.

# In Silico Methods for ADME(T) Prediction: a Brief Review

Theodosia Vallianatou and Anna Tsantili-Kakoulidou\*

*Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy,  
National and Kapodistrian University of Athens,  
Panepistimiopolis, Zografou, Athens, 157 71, Greece*

## Abstract

Pharmacokinetic properties of drug molecules determine to a great extent their fate in the organism and play a crucial role in the drug development process. In fact, poor pharmacokinetics and safety issues constitute two of the major reasons for the failure of many drug candidates. Therefore, it is a necessity that the so called ADME(T) (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination and Toxicity) profile is investigated in the early stages of drug research in parallel with the affinity to the target receptor, so as effective and safe products reach the market for the patients benefit and the high industrial costs are reduced. To the achievement of the aforementioned goals computational strategies have an important contribution and are implemented in many calls for proposals by healthcare funding agencies. In the present review, in silico methodologies for early estimation of ADME(T) profiling and the role of drug-like properties in the selection of drug candidates are reported and discussed. Property- based and structure- based models as well as expert systems are described in the context of several pharmacokinetic processes, including passive diffusion through biological membranes and binding to plasma proteins and other ADME(T) proteins, like transporters, metabolizing enzymes and anti-targets. Progresses in the prediction of metabolism and toxicity are highlighted. Model validation, applicability domain, limitations and pitfalls of the in silico methods are also discussed.

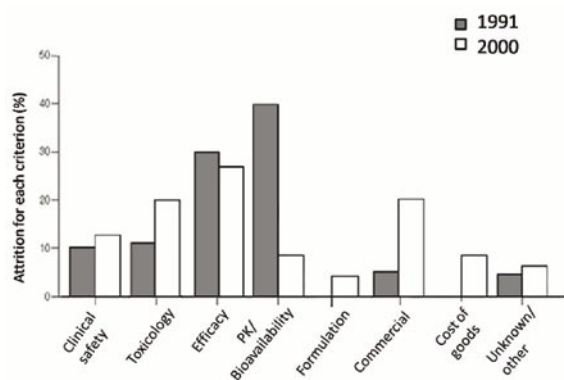
**Key words:** ADME properties, lipophilicity, plasma protein binding in silico methods, pharmacokinetics, toxicity predictions

## 1. Introduction

Discovery and development of new chemical entities intended to be marketed as drugs is a very complex and time-consuming process. Approximately, 15 years are required for a chemical substance to be approved by the responsible regulatory organization and, subsequently, launched in the market. In addition, the attrition rate of this process is very high, as only an extremely limited proportion of new biologically active compounds eventually reach the market. In other words, even if a compound has exhibited good biological activity on a specific target, after being tested in vitro and in vivo (in animals), there is a probability that this compound can be used in clinical practice. The main reasons of this increased failure rate concern safety issues, efficacy and unsatisfactory biopharmaceutical/pharmacokinetic behavior (**Figure 1**)<sup>1</sup>. Pharmacokinetic properties of compounds are briefly summarized in the abbreviation ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion), or ADME(T) where T stands for toxicity<sup>2</sup>. Hence, it is important to estimate ADME(T) properties in the early stages of the drug research procedure in order to reduce cost and time demands ('fail fast, fail cheap'), as well as the number of animal experiments and in order to guarantee more chances for the candidates to succeed in the later clinical phases.

It is widely accepted that drugs exhibit physicochemical properties which distinguish them from other chemicals. The so-called "drug-like" properties have been a central issue for scientists working in the field of pharmaceutical research since many decades<sup>3</sup>. The most important among them are lipophilicity, molecular weight, hydrogen bond capacity, as well

\*Corresponding author: Anna Tsantili-Kakoulidou, e-mail address: tsantili@pharm.uoa.gr



**Figure 1.** Histogram of the attrition for each criterion expressed as % percentage. Adapted from ref<sup>1</sup>.

as flexibility (usually expressed by the number of rotatable bonds) of the molecules. Provided the high industrial demands, a very important step in the drug discovery process is, thus, the reliable and fast evaluation (or the rapid determination, if possible) of these properties<sup>4</sup>.

The last decades, many attempts to develop sophisticated methodologies for high-throughput assessments of new chemical entities have been made. These methodologies concern more rapid synthetic procedures, such as combinatorial chemistry, in vitro evaluation in a high-throughput fashion, as well as computational methods, like virtual screening. These strategies lead to faster identification and validation of hits and, subsequently, lead compounds. In addition, rapid analytical techniques, in silico methods and molecular simulation studies (docking) allow the early estimation of the physicochemical and pharmacokinetic properties of drug candidates. More to the point, the development of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and Quantitative Structure-Property Relationships (QSPR) offers a valuable tool in the early estimation of the biological behavior of molecules. In QSAR and QSPR appropriate statistical tools are used in order to establish reliable models correlating a given property with certain molecular parameters. From this perspective it should be mentioned that a more efficient way to estimate the above mentioned properties of new molecules may be the combination of automated and medium-to-high throughput analytical techniques for in vitro screens with in silico methods, according to the *in combo* approach<sup>5</sup>.

The in silico strategies implemented in the area of ADME(T) prediction can be classified into property-based (or ligand-based) and structure-based methods, as well as to expert systems. The first approach

concerns the impact of the physicochemical properties of compounds on a specific pharmacokinetic process, including both passive phenomena (permeability) and binding (e.g. plasma protein binding). The second approach constitutes a useful tool for the investigation of the protein-ligand interactions and can be applied to predict the affinity to the so called ADME(T) proteins (metabolizing enzymes, plasma proteins, transporters etc). In many cases, such as plasma protein binding, combination of these methods has been proposed as a more effective strategy<sup>6,7</sup>. Expert systems are computer programs belonging to Artificial Intelligence (AI) methods. They have been developed to assist decision making and solving of complex problems, the solution of which usually requires a human specialist<sup>8</sup>.

## 2. Factors determining the pharmacokinetic behavior of drug molecules

### 2.1. “Drug-like” properties and ADME profiling

As already mentioned, the “drug-like” properties determine to a large extent the fate of a compound in the organism. A pioneer study on this issue led to the establishment of the Lipinski’s Rule of five<sup>9,10</sup>, according to which there are defined thresholds in specific physicochemical properties, beyond which oral bioavailability problems may be encountered (Table 1). The initial rules were subsequently expanded for lead- and hit-like properties<sup>11</sup> while they were revisited and evaluated by other authors<sup>12-16</sup>. Other ‘metrics’ like Ligand Efficiency (LE) and Ligand Lipophilicity Efficiency (LLE) have also been introduced. In fact these metrics normalize affinity in respect to size and lipophilicity respectively<sup>17-20</sup>. It should be mentioned, however, that these rules and metrics should be considered with criticism and not as absolutely restricting factors. They have the advantage to be very simply and easy to be applied, nevertheless this simplicity constitutes also their disadvantage, since they do not take into consideration a number of other complex factors, among them the requirements of the target receptor.

**Table 1.** Restricting values for Physicochemical/molecular properties as determined in lipinski’s rule of five<sup>9</sup>

Property	“Cut-off” value
ClogP	5
Molecular Weight (MW)	500
Hydrogen Bond Donors (HBD)	5
Hydrogen Bond Acceptors (HBA)	10

*Lipophilicity:* From the advent of the modern pharmaceutical research processes, lipophilicity has played a crucial role in the drug design concept. In addition, it is proven to be a key parameter in the Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR)<sup>21, 22</sup>. It is expressed as the logarithm of the partition coefficient of the uncharged species of a compound in the n-octanol/water system (logP), which is regarded as the reference solvent system. There are also logP values obtained with different solvent systems, mainly alkane/water systems, e.g. cyclohexane/water. In cases where ionization of the compound takes place, lipophilicity is expressed by the distribution coefficient, logD, which is pH-dependent. The traditional experimental procedure for the determination of logP (or logD) is the shake flask method. However, this method is time-consuming and the reproducibility of the results is limited in a narrow range (from -2.5 to 4 log units). These limitations led to the development of more rapid and accurate techniques, such as the Reversed-Phase Liquid Chromatography. Nevertheless, despite the efforts for the standardization of the chromatographic conditions, retention data should usually be compared to the reference octanol-water partition coefficients or considered as relative lipophilicity measures for compound ranking<sup>23</sup>. LogP can also be calculated with computational methods, based on the summation of fragmental (plus relevant correction factors) or atomic contributions or on a combination of both (substructural or whole molecule approaches)<sup>24-26</sup>. Lipophilicity is considered to be a composed property encoding the combination of molecular size and polarity and in many studies it is replaced by these two components<sup>27</sup>. It constitutes a very important element of the pharmacological action of drug molecules, as it affects both the protein-ligand interactions and the pharmacokinetic profile of compounds. It is a determinant factor in the process of absorption and, in general, in processes including drug transport through membranes. Lipophilicity also affects the distribution of a drug, the extent of metabolism, the permeation of the blood-brain barrier as well as the renal clearance<sup>28, 29</sup>.

*Solubility:* On the opposite of lipophilicity there is solubility. Solubility of drug molecules often constitutes the rate-restrictive step in the process of absorption. Low solubility leads to poor oral absorption<sup>10</sup>, since only dissolved compounds are available for permeation across the gastrointestinal membrane. It is, therefore, not surprising that solubility is taken into account not only in the early stages of formulation studies, but even in the initial

design of drug candidates. A drug substance is considered “highly soluble” when the highest dose strength is soluble in 250 ml or less of aqueous media over a pH range of 1-7.5 at 37°C. A common method for increasing dissolution rates is salt formation<sup>30</sup>. However, the usefulness of solubility studies in aqueous buffer is under question regarding the in vivo situation and bio-relevant media have been proposed for such measurements<sup>31</sup>. Solubility can also be predicted with several calculation programs, which however have the drawback that are based on data obtained with different experimental conditions<sup>32</sup>.

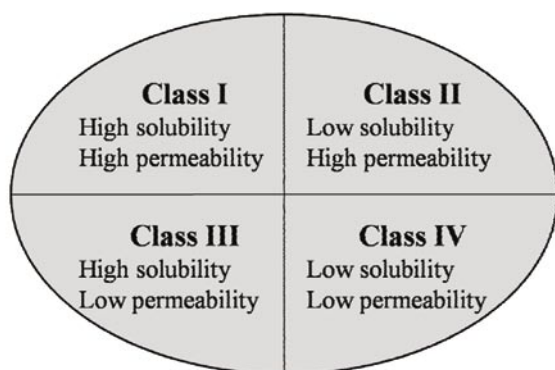
*Ionization-pKa:* The ionization state of a molecule, expressed with the negative logarithm of the ionization constant pKa, affects many of its properties and mainly lipophilicity and solubility. The pH-partition theory considers that practically only the uncharged species of a molecule can cross the cell membranes. However, it has been proven that also ionized molecules can transport through the membranes either as ion-pairs with counter-ions or with protein-mediated transport<sup>6</sup>. Another pharmacokinetic process which is highly influenced by ionization is the renal excretion and tubular reabsorption process. Ionization constants can be measured experimentally with several analytical techniques (e.g. potentiometry and UV-Vis Spectroscopy)<sup>33</sup> and predicted by computational tools<sup>34, 35</sup>.

*Permeability:* Permeability of cell membranes is a determinant factor for drug action. Cell membranes consist of phospholipid bilayers, which are structures containing polar ionized head groups exposed to the aqueous phases (i.e. the interior and the exterior of the cell) and an intermediate lipid layer. The permeability of a compound is highly related to its lipophilicity, when the membrane-crossing mechanism is the transcellular passive diffusion. However, other mechanisms may also occur, depending on the molecular species, such as paracellular transport through pores, transporter mediated transport or active transport, which make the prediction of permeability more complicated. Permeability is a prerequisite for oral (intestinal) absorption, which is the friendliest route of drug administration. In addition, skin permeability is a very important factor for percutaneous absorption in the case of topical administration<sup>36</sup>.

Permeability, although not a pure physicochemical property per se, but rather a physicochemical process, is often included in the physicochemical profiling of drugs while it is one of the two components incorporated in the Biopharmaceutics Classification System. The Biopharmaceutics Classification System (BCS)<sup>37, 38</sup> has been used to classify drug molecules



in four classes according to their solubility and permeability (**Figure 2**). For compounds belonging to class 1, which is the most desired drug class (high solubility – high permeability), bioequivalence studies are waived. However, the fundamental character of these two properties has been under question and a projection of the BCS according to molecular size and hydrogen bond capacity has been proposed<sup>39</sup>. More recently, the BCS has been extended to Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) to address Drug-Drug Interactions and the role of transporters and metabolism, in the aim to provide a road map for designing preclinical and Phase I clinical studies<sup>40</sup>.



**Figure 2.** The Biopharmaceutics Classification System<sup>39</sup>

**Hydrogen Bonding:** Hydrogen bonding capacity influences lipophilicity and solubility. In specific, it can be seen as a negative component of lipophilicity and, on the other hand, as a factor enhancing solubility. Hydrogen bonding capacity may be expressed with the  $\Delta\log P$  parameter, which is the difference between octanol/water and alkane/water partition coefficients ( $\Delta\log P = \log P_{\text{oct}} - \log P_{\text{alk}}$ )<sup>41</sup>. However, more simple parameters are currently used, such as the count of hydrogen bond acceptor sites (count of nitrogen and oxygen atoms) and the count of hydrogen donor sites (count of hydrogen attached to nitrogen and oxygen atoms), Linear Solvation Energy parameters, easily calculated by a relevant software<sup>42</sup>, as well as polar surface area (PSA) and topological polar surface area (tPSA)<sup>43</sup>. Low permeability and absorption is often related to high hydrogen-bonding potential, as strong hydrogen bonds between a drug and its aqueous environment prevent it from being transported through the membranes.

**Molecular Size:** Another factor playing a crucial role in pharmacokinetics, mainly in oral absorption and blood-brain barrier permeability, is molecular size<sup>27</sup>. The most common measure of the size of molecules is

the molecular weight. Van der Waals Volume and van der Waals Surface Area consider the volume or surface occupied by the overlapping van der Waals spheres of the different atoms within the molecule. Solvent accessible surface Area is calculated considering the surface produced if the sphere of the solvent atom (by default water) rolls around the van der Waals surface area. Such size and shape parameters can be calculated by relevant software.

## 2.2 ADME(T) proteins

Drug molecules, besides their interaction with biological targets to elicit the pharmacological response, bind to a number of other proteins which influence their pharmacokinetic and toxic behavior. These proteins, usually termed ADME(T) proteins, are characterized to a high extent by their promiscuity, i.e. their ability to accommodate in their binding site a large variety of structurally diverse molecules. ADME(T) proteins include plasma proteins, metabolizing enzymes, transporters, nuclear proteins and the hERG potassium channel<sup>44</sup>.

**Plasma proteins:** Binding to plasma proteins is mainly related to the distribution of a drug to the tissues and its half life. Extended plasma protein binding may be further associated with drug safety issues, low clearance, low brain penetration as well as drug–drug interactions. In addition, the bioactive form of a drug is considered the free (unbound) one, as this form is able to penetrate cell membranes. Therefore, plasma protein binding is associated also with drug efficacy. Among the plasma proteins, the most important regarding drug-binding, are Human Serum Albumin (HSA) and  $\alpha$ 1-Acid Glycoprotein ( $\alpha$ 1-AGP). HSA is present in higher concentration, has high binding capacity and a pronounced affinity for acidic and neutral compounds. AGP in lower concentration and with lower binding capacity exhibits high affinity for basic and neutral drugs<sup>45</sup>.

**Metabolizing enzymes:** The most important sites of metabolism within the organism are the liver and the gastrointestinal tract. The family of Cytochrome P450 enzymes (CYP450), with CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C9 being the most important isoforms, play a crucial role in drug metabolism. Other important enzymes are the UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) and the sulfotransferase (SULT). Metabolizing enzymes, and especially CYP, are characterized by their flexibility and their ability to bind to a wide variety of molecules. Drug metabolism is often related to poor bioavailability or, when occurring in the GIT, reduced absorption. Although the primary aim of metabolism of xenobiotics is their elimination, in many cases this

process leads to the manifestation of toxic effects. The toxicity related to interaction with CYP enzymes can be pharmacophore-induced or metabolism-induced<sup>46</sup>. The first type is observed with non-selective drugs, having the potential to interact with structurally related proteins. What is important in this case, is the drug-drug interactions caused by the inhibition or induction of CYP enzymes, mainly CYP3A4, when two or more drugs are co-administered. Metabolism-induced toxicity is associated with the formation of a reactive metabolite<sup>47</sup>.

*hERG potassium channel.* Another case where pharmacophore-induced toxicity is observed is when a drug interacts with the hERG (human ether-a-go-go related gene) potassium channel. Inhibition of this type of channel is related to cardiotoxicity caused by QT prolongation<sup>48</sup>. Hence, inhibition of hERG channels is among the first in vitro tests performed during drug development<sup>49</sup>.

*ABC transporters:* Besides the afore-mentioned causes, reduced drug absorption can also be the result of the activation of efflux pumps. ATP-binding cassette (ABC) transporters belong to this class of proteins. They are related to multidrug resistance (MDR), mainly observed with antitumor agents. Their impact in permeability is so critical that suggestions have been made to include the role of transporters in BCS [38] P-glycoprotein (P-gp) is the first discovered and most investigated ABC transporter and several studies attempt to predict whether a molecule is a substrate or an inhibitor of P-gp<sup>50,51</sup>.

*Nuclear receptors:* Interaction with certain types of nuclear receptors is related to an effect called endocrine disruption<sup>52</sup>. Nuclear receptors regulate the transcription of specific genes and, thus, they involve in the synthesis of a number of proteins, some of them with hormonal or metabolizing function. Pregnant X Receptor (PXR) and Constitutive Androstane Receptor (CAR) are found to trigger the upregulation of metabolizing enzymes and can indirectly induce drug-drug interactions<sup>44</sup>. Other nuclear receptors, investigated for their role in the toxic behavior of drugs are the Estrogen Receptor (ER), the Androgen Receptor (AR) and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor -gamma (PPAR-gamma).

### 3. Property-based ADME(T) prediction

The concept of the property-based approach lies on data modeling by statistical procedures, namely the establishment of QSAR or QSPR models. The first step in the elaboration of a QSAR/QSPR model is the compilation of the training set, i.e. the set of compounds which is used to “train” the model, for

which appropriate experimental data is available. This experimental data constitutes the property under study, e.g. the absorbed fraction. The following step is the chemical description of the compounds using a pool of descriptors, i.e. parameters describing the molecular features. Subsequently, the statistical analysis is implemented on the data in order to find a correlation between the given property and certain descriptors or patterns within the data. The obtained models should be further validated for their robustness, while a continuous update overtime has been proposed<sup>53-54</sup>. One of the most important features of the QSAR models is their applicability domain, which reflects their ability to predict reliably the given property of a set of compounds not included in the training set (blind test set)<sup>55</sup>. The selection of a representative training set is of critical step. When the analysis is implemented on a relatively small series of congeneric compounds, the models obtained are characterized as local models. Models derived using a large series of structurally diverse molecules aim to be considered as global models. Local models are valuable in the discovery process within a certain therapeutic class; however, global models help to explore new chemical space. A crucial factor and a serious obstacle in global QSAR/QSPR models is the robustness and consistency of the experimental data. The acquisition of high quality -data curation- is of paramount importance during QSAR analysis.

Nowadays a vast number of descriptors for QSAR models is available- currently used software may calculate more than four thousands descriptors. They can be classified into physicochemical (e.g. lipophilicity), molecular (e.g. molecular weight, hydrogen bonding), constitutional (count of certain structural characteristics), topological / electrotopological, geometrical, charge related, semi-empirical and thermodynamic descriptors as well as molecular type, atomic type, and bond type descriptors. Physicochemical descriptors can be either measured by experimental methods or computationally calculated. In fact, the experimental determination of fundamental properties concerns lipophilicity, pKa and solubility. However, while for small series of congeneric data experimental values provide a more thorough investigation, computational calculations of descriptors are preferred as a first evaluation of the trend observed in the data and are valuable for screening of compound libraries. A large number of computational tools is available for calculation of various descriptors. Among the most popular software are Dragon, Codessa, Volsurf, MoKa<sup>34, 56-58</sup>. A detailed description of descriptors and relevant software is

provided in the book of Todeschini and Consonni<sup>59</sup>. The statistical analysis used to treat all information related to the given property is based on data analysis tools, namely machine learning techniques and chemometrics. Statistical models can be linear or non-linear and based either on classification or on regression methods. Further, classification methods can be supervised or unsupervised (i.e. clustering). With classification methods patterns and trends can be detected within the data and, in addition, grouping of the data according to the studied property can reveal correlations with certain descriptors. The most common methods for data classification and clustering are Principal Component Analysis (PCA)-a projection method-<sup>60</sup>, Hierarchical Clustering<sup>61</sup>, Nearest Neighbors<sup>62</sup>, Random Forests<sup>63</sup>, Neural Networks<sup>64</sup> and Support Vector Machines<sup>65,66</sup>. Multiple Linear Regression (MLR) is the most common method used in QSAR/QSPR analysis, the objective being the extraction of a correlation model between the dependent variable and the independent variables, namely the descriptors. The question in this case is how a successful variable selection could be achieved as a first step<sup>67</sup>. Several methods have been proposed regarding this issue, such as evolutionary algorithms<sup>68,69</sup>, though in many cases the appropriate selection depends on the experience of the statistician. The variable selection problem ameliorates with the use of projection methods, such as Partial Least Squares (PLS), which is the regression extension of PCA<sup>70</sup>. Another limitation of MLR is the interrelation among descriptors, an issue that does not constitute a problem in the case of PLS which can treat inter-related variables. Neural Networks and Support Vector Machines are also frequently applied for the establishment of non-linear QSAR/QSPR models. Validation of the models is a procedure of significant importance in the statistical analysis. It is not very unusual to establish a random model containing redundant information such as noise, or a model that is very specific for the training set and cannot generalize to new molecules (over fitting)<sup>71,72</sup>. The most common methods for model validation are: internal validation, external validation and random redistribution of the values of the dependent variable. Internal validation is based on cross-validation, using the leave one out or the leave many out procedure, in the latter case after dividing the training set into groups, usually seven. Each time a compound or a group is removed from the training set the model is regenerated and used to predict the values of the left out compounds. The procedure continues till all compounds or groups have been left out once and the

statistical measure PRESS and the cross-validated correlation coefficient  $Q^2$  are calculated according to equations (1) - (3):

$$\text{PRESS} = \sum (Y_{\text{pred}} - Y_{\text{exp}})^2 \quad (1)$$

$$\text{SS} = \sum (Y_{\text{exp}} - Y_{\text{mean}})^2 \quad (2)$$

$$Q^2 = 1 - (\text{PRESS}/\text{SS}) \quad (3)$$

where  $Y_{\text{pred}}$  and  $Y_{\text{exp}}$  are the predicted and the experimental values of the response variable, respectively, and  $Y_{\text{mean}}$  represents the average value of the response variable for the entire data set (PRESS: Prediction Error Sum of Squares).

With external validation, the model is used to predict the response variable of a set of new compounds, not included in the training set. Finally, randomization of the response variable should lead to inferior models compared to the original one<sup>73</sup>. However, regardless the validation method, it is considered that reliable predictions are only possible for molecules lying in the applicability domain of the model and different distance metrics are used for its definition<sup>29</sup>.

After this brief description of the methodology applied in property-based studies, some specific studied cases are given below. They concern intestinal absorption, CNS penetration and plasma protein binding, which are processes successfully investigated by QSPR methodology. Attempts to predict other pharmacokinetic processes like volume of distribution or clearance are also available in literature; however the complexity of these phenomena does not permit the elaboration of high quality in silico models with more general applicability<sup>74</sup>. Permeability through the placenta barrier also constitutes an issue related to the protection of the fetus and some in silico models have been suggested<sup>75,76</sup>.

#### *Prediction of permeability and intestinal absorption:*

In vitro drug permeability can be assessed by several in vitro methods, based on cell cultures like Caco-2 cell lines<sup>77</sup>, Madin-Darby canine kidney (MDCK) monolayers<sup>78</sup> and on artificial membranes, like PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeation Assay)<sup>79</sup> and IAM (Immobilized Artificial Membranes) chromatography<sup>23,80</sup>. The results obtained by these methods can be correlated with in vivo absorption/permeability data. Further in silico models to analyze permeability data on cell cultures and artificial membranes may be useful to compare the underlying mechanism but are of little value to be used for permeability predictions, since such techniques serve as in vitro models themselves and the corresponding QSPRs are actually models of a model<sup>81</sup>.

Efficient predictions of intestinal absorption are possible using simple descriptors, such as logP or logD in the cases that passive diffusion predominates. In many QSPR models predicting oral absorption, hydrogen bonding descriptors, and mainly polar surface area (PSA), have been proven to be also of paramount importance<sup>73,82,83</sup>. Usually, poorly absorbed compounds have been identified as those with a  $PSA > 140 \text{ \AA}^2$ . To this point, it should be mentioned that although lipophilicity has been historically included in many permeability studies, its substitution by molecular size and hydrogen bonding descriptors has been proposed by several authors in order to avoid tedious experiments or calculations that are not always reliable. When more complex molecules are included in the data set, introduction of descriptors associated with molecular flexibility (e.g. rotatable bonds) may be necessary. Electrotological descriptors have also been successfully used in QSPR models for prediction of absorption, as they can describe hydrophobicity/hydrophilicity and size parameters; yet such descriptors are not always easily interpretable. Although the use of quantum mechanics to calculate descriptors like logP, polarizability, polarity, hydrogen bonding etc, has been suggested to lead to more accurate models<sup>73</sup>, almost equal model quality can be achieved by less complex and more rapidly calculated descriptors as well. However, for many drugs, absorption is highly influenced by the presence of metabolizing enzymes (mainly CYP3A4) and transporters (mainly P-gp) in the gut wall<sup>84</sup>. In these cases, simple physicochemical descriptors are not adequate to predict oral absorption and more sophisticated models including physiological parameters should be developed. Caco-2 and MDCK monolayers express a number of transporters, but low levels of metabolizing enzymes. Absorption simulation software is also available, with GASTROPLUS and IDEA being the most popular<sup>85</sup>.

*Prediction of blood-brain barrier penetration:* The entrance of a compound in the central nervous system (CNS) is highly favorable when the compound is intended to act as a CNS agent, but unfavorable when the compound exhibits a peripheral action. Thus, the ability of a molecule to penetrate the Blood-Brain Barrier (BBB) is always studied in the early stages of drug development. Experimental data is usually obtained by cell lines such as the bovine microvessel endothelial cells (BBMEC), which serve as an *in vitro* model. Although permeability of molecules in the gastrointestinal tract is correlated with octanol-

water logP values, in the case of BBB penetration cyclohexane water logP has proved to lead to better correlation<sup>86,87</sup>. QSPR studies have shown that molecular size and hydrogen bonding potential constitute the fundamental properties determining to a large extent the permeation into the brain<sup>27,88,89</sup>. The use of IAM retention data in combination with molecular weight has been suggested for drug classification according to CNS penetration<sup>90</sup>. Although P-gp is present in the BBB, its role is not completely understood. It is considered that there is a differentiation in P-gp binding between CNS and no-CNS active drugs<sup>91</sup>.

*Prediction of HSA and AGP binding:* Plasma protein binding is usually given as the percentage of a drug bound (%PPB) or as the logarithm of association constant logK, obtained by several *in vitro* techniques. Among these techniques, chromatography is the most rapid and convenient one. The columns used for this purpose contain immobilized HSA or AGP. Using zone elution or frontal analysis the association constants for HSA binding can be obtained, indicating that binding characteristics are similar with those of the protein in solution. This is however not evident for the AGP column<sup>91-94</sup>. In both cases the retention of compounds can be considered as a relative protein binding measure and QSRR models (Quantitative Structure Retention Relationships) can be established based on physicochemical/molecular or other descriptors. In a recent review *in silico* prediction of HSA binding has been extensively discussed<sup>7</sup>. In most cases, lipophilicity, expressed either by logP or by topological descriptors, as well as the fraction of anionic species at physiological pH were proven to be the most vital factors for binding.

*Prediction of Toxicity:* There are many efforts to predict the toxicity potential of drugs as well as of hazard compounds and many groups collaborate in consortia for this purpose.

Currently, OpenTox and Cadaster are two important consortia on toxicity predictions, operating within the frame of the REACH (Registration, Evaluation, and Authorization of Chemicals) legislation for chemical safety evaluation and regulatory submissions of safety evidence<sup>95</sup>. OpenTox is a framework for the integration of algorithms for predicting chemical toxicity providing also web services and can be accessed in <http://www.opentox.org/>. Cadaster aims at providing the practical guidance to integrated risk assessment by carrying out a full hazard and risk assessment for chemicals belonging to four compound classes. In this aspect it has developed a thesaurus of QSAR models available at <http://www>.

#### 4. Structure-based ADME(T) prediction

Next to property based methods, in the case of protein binding predictions, structure based methods are also popular. Structure-based methods require that the three dimensional structure of the studied protein is available, usually determined with X-ray crystallography or Nuclear Magnetic Resonance (NMR). In cases where 3D structures are not available, pharmacophore or homology models may be applied, with the former based on the superposition of known substrates of the protein while the latter based on structures of homology proteins. Molecular simulation and docking studies aim at two main outcomes; investigating the binding mode of ligands within the binding site of the protein and/or establishing a scoring function in order to quantify the interaction forces with energy terms.

*Prediction of HSA binding:* In the field of HSA binding predictions, there are several studies concerning the combination of structure-based techniques with QSAR analysis<sup>96,97</sup>. In this case, identification of the binding site, using techniques such as Nuclear Magnetic Resonance (NMR), is followed by statistical analysis, based on 3-D descriptors.

*Prediction of Metabolism/ Binding to metabolizing enzymes:* The most studied metabolizing enzymes, regarding the binding mode of drug molecules, are the CYP450 enzymes (CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C9). Lill et al. combined flexible docking and multidimensional QSAR to a data set of 48 diverse small molecules in an attempt to predict binding affinities for CYP3A4, which is the major CYP450 enzyme [98]. Their results, being consistent with experimental metabolism data, indicated that besides hydrophobic interactions, hydrogen-bonding and water-mediated hydrogen-bonding forces play an important role in drug-enzyme interactions. CYP2D6 and CYP2C9 constitute the next most-studied metabolizing enzymes. In particular affinity to CYP2D6 is very important because of its high degree of genetic polymorphism within the population<sup>99,100</sup>. Structure-based approaches on the metabolizing enzymes UDP- glucuronosyltransferases and SULT are described in the review by Moroy et al<sup>44</sup>.

*Predictions of Toxicity:* Applying the structure-based approach Vedani et al<sup>52</sup> have created a platform called VirtualToxLab to predict endocrinic and metabolic disruptions, some aspect of carcinogenicity and cardiotoxicity of drugs, chemicals and natural products. For this purpose the platform calculates binding affinities for a series of 16 proteins which are known or suspected to trigger adverse reactions. They

include 10 nuclear receptors (androgen, estrogen  $\alpha$ , estrogen  $\beta$ , glyco corticoid, mineralcorticoid, liver X, progesterone, thyroid  $\alpha$ , thyroid  $\beta$  and the peroxisome proliferator- activated receptor  $\gamma$ ), one potassium channel (herg), a cytosolic transcription factor (aryl hydrocarbon receptor) and four members of cytochrome P450 family (1A2, 2C9, 2D6 and 3A4). Automated flexible docking combined with multi-dimensional QSAR is used to identify all potential binding modes of a small molecule in the protein binding pocket. From up to 25 poses collected and sorted according to energy eight most favorable are used to calculate binding affinities. Compounds are then classified according to toxicity potential which extends from low, moderate, elevated, high and extreme.

#### 5. Expert Systems

The development of the Expert Systems (ES) during the 1970's was based on the attempt to effectively manipulate and exploit the large amount of the existing knowledge rather than trying to identify a few powerful techniques in order to understand intelligence. The so called "knowledge-based approach" led to the construction of rule-based problem solving programs. Moreover, there are ES based on statistical methods, as well as, on mechanistic approaches. Combination of both rule-based and statistical methods has been proposed for more effective problem solving (hybrid systems)<sup>8,101</sup>. One of the most common implementation of ES is the solution of classification problems. Specific applications of ES are described below.

*Prediction of Toxicity:* Many efforts have been made in order to develop intelligent systems able to predict the toxicity of chemicals such as drugs and environmental pollutants. Rule-based ES implemented in the field of toxicology are mostly based on the similarity among molecules, i.e. the identification of certain reactive/toxic chemical groups. HazardExpert is one of the toxicity prediction systems based on this concept<sup>102</sup>. Other ES used for toxicity predictions are TOPKAT<sup>103</sup>, CASE<sup>104</sup> and COMPACT<sup>105</sup>, with the two former lying on statistical methods and the latter being an application of the mechanistic approach. Gini et al have developed a hybrid ES which combines artificial neural networks (ANN) and classical rules<sup>101</sup>. The ANN performed the classification of a compound in a certain chemical class based on appropriate descriptors, while the rule-based approach was applied for the qualitative prediction (active/non active).

*Prediction of Metabolism:* As already mentioned



metabolism is a complex process, however there are available expert systems to predict the sites of metabolism and the metabolites. MetabolExpert was one of the first software developed by CompuDrug. The frequently used software MetaSite which was recently improved by experimental information from the Human CYP Consortium Initiative, a joint venture between pharmaceutical companies and Molecular Discovery software company<sup>106</sup>. Metasite considers both enzyme-substrate recognition, which is a thermodynamic factor, and the chemical transformations induced by the enzyme, which is a kinetic factor. MetaSite algorithm claims to be not training set dependent.

## 6. Conclusions

In the present review, in silico methodologies for early estimation of ADME(T) profiling and drug-like properties are reported and discussed. Current trends in drug discovery implement consideration of pharmacokinetic profiling of drug candidates in parallel rather than in sequence with the binding affinity to the biological target and in silico strategies offer a valuable tool regarding this direction. The importance of in silico ADME(T) predictions is further emphasized in many calls for proposals by healthcare funding agencies<sup>107</sup>. In the Innovative Medicines Initiative (IMI), two of the four pillars of the Strategic Research Agenda are Predictivity of Efficacy and Predictivity of Safety, the third being Knowledge Management<sup>108</sup>. The REACH regulation also advocates the use of non-animal testing procedures, including alternative methods, among them (Q)SAR. On the other hand limitations and pitfalls of the in silico methods should not be underestimated. Therefore, combination of different in silico approaches or integration of in silico methods with rapid analytical techniques (in combo concept) may contribute to safer ADME(T) predictions.

## References

1. Kola I., Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 711-716, 2001.
2. Hodgson J. ADMET-turning chemicals into drugs. *Nat. Biotechnol.* 19, 722-726, 2001.
3. Ajay A., Walters P. W., Murcko M. A. Can we learn to distinguish between “drug-like” and “nondruglike” molecules? *J. Med. Chem.* 41, 3314-3324, 1998.
4. Clark D. E., Pickett S. D. Computational methods for the prediction of ‘drug-likeness’. *Drug Discov. Today* 5, 49-58, 2000.

## In silico Μέθοδοι για την Πρόβλεψη Ιδιοτήτων ADME(T): Σύντομη Ανασκόπηση

Θεοδοσία Βαλλιανάτου, Άννα Τσαντίλη-Κακουλίδου  
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιόπολις, Ζωγράφου,  
Αθήνα 157 71

### Περίληψη

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμακομορίων καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την βιολογική τους συμπεριφορά εντός του οργανισμού και αποτελούν ένα κρίσιμο παράγοντα στη διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας και ασφάλειας περιλαμβάνονται στους κύριους λόγους αποτυχίας πολλών υποψηφίων φαρμάκων. Ως εκ τούτου δημιουργείται η ανάγκη διερεύνησης των ιδιοτήτων γνωστών με το ακρωνύμιο ADME(T) (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination and Toxicity) ήδη από τα πρώτα στάδια της φαρμακευτικής έρευνας και παράλληλα με τη διερεύνηση της συγγένειας των μορίων στον υποδοχέα-στόχο, έτσι ώστε να καταλήγουν στην αγορά αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα προς όφελος του ασθενή με μείωση του κόστους για τη φαρμακευτική βιομηχανία. Σημαντικό ρόλο στην επίτευξη των ανωτέρω στόχων παίζουν οι υπολογιστικές στρατηγικές πρόβλεψης οι οποίες ως εκ τούτου συμπεριλαμβάνονται σε πολλά ερευνητικά προγράμματα που προκηρύσσονται στον τομέα της υγείας. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται και συζητούνται μεθοδολογίες in silico για την έγκαιρη εκτίμηση του προφίλ των ιδιοτήτων ADME(T) και ο ρόλος των φαρμακομοριακών χαρακτηριστικών για την επιλογή των υποψηφίων ενώσεων. Περιγράφονται μοντέλα QSAR στη βάση φυσικοχημικών/μοριακών ιδιοτήτων (property-based, models), μοντέλα με βάση την τρισδιάστατη δομή των μακρομορίων (structure-based models) καθώς επίσης έμπειρα συστήματα (expert systems) με εφαρμογή σε διάφορες φαρμακοκινητικές διαδικασίες, που περιλαμβάνουν την παθητική διάχυση μέσω των βιολογικών μεμβρανών και τη σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος και άλλες πρωτεΐνες ADME(T), όπως πρωτεΐνες μεταφορείς, μεταβολικά ένζυμα, και αντι-στόχους φαρμάκων. Γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στις εξελίξεις σχετικά με τις δυνατότητες πρόβλεψης του μεταβολισμού και της τοξικότητας. Τέλος, επισημαίνεται η σημασία της επικύρωσης των μοντέλων και το πεδίο εφαρμογής τους ενώ συζητούνται επίσης οι περιορισμοί και τα προβλήματα των μεθόδων in silico

5. Dickins M., van de Waterbeemd H. Simulation models for drug disposition and drug interactions. *Drug Discov. Today: BIOSILICO* 2, 38-45, 2004.
6. van de Waterbeemd H. (2006) Property-Based Lead Optimization. In B. Testa, S.D. Krämer, H. Wunderli-Allenspach, G. Folkers (Eds.), *Pharmacokinetic Profiling in Drug Research. Biological, Physicochemical and Computational Strategies. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich*, pp 25-45.
7. Vallianatou T., Lambrinidis G., Tsantili-Kakoulidou A. In silico prediction of human serum albumin for drug leads. *Expert Opin. Drug Discov.* 8, 583-595, 2013.
8. Duda R. O., Shortliffe E. H. Expert Systems Research. *Science* 220, 261-268, 1983.
9. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23, 3-25, 1997.
10. Lipinski C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* 44, 235- 249, 2000.
11. Congreve M., Carr R., Murray C., Jhoti H. A 'Rule of Three' for fragment-based leaddiscovery? *Drug Discov. Today* 8, 876-877, 2003.
12. Muegge I. Selection Criteria for Drug-Like Compounds. *Med. Res. Rev.* 23, 302-321, 2003.
13. Lipinski C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today: TECHNOLOGIES* 1, 337-341, 2004
14. Hann M. M., Oprea T. I. Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research. *Cur. Opin. Chem. Biol.* 8, 255-263, 2004.
15. Vistoli G., Pedretti A. Testa B. Assessing drug-likeness-what are we missing? *Drug Discov. Today* 13, 285-294, 2008
16. Walters W. P. Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opin. Drug Discov.* 7, 99-107, 2012.
17. Abad-Zapatero C. Ligand efficiency indices for effective drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2, 469-488, 2007.
18. Schultes S., de Graaf C., Haaksma E. E. J., de Esch I. J. P, Leurs R., Krämer O. Ligand efficiency as a guide in fragment hit selection and optimization. *Drug Discov. Today: TECHNOLOGIES* 7, 157-162, 2010.
19. Ferenczy G. G., Keserü G. M., Thermodynamics guided lead discovery and optimization. *Drug Discov. Today* 15, 919-932, 2010.
20. Tarcsay Á., Nyíri K., Keserü G. M. Impact of Lipophilic Efficiency on Compound Quality. *J. Med. Chem.* 55, 1252-1260, 2012.
21. Hansch C., Dunn W.J. Linear Relationships between Lipophilic Character and Biological Activity of Drugs. *J. Pharm. Sci.* 61, 1-19, 1972.
22. Hansch C., Clayton J.M. Lipophilic Character and Biological Activity of Drugs II: The Parabolic Case. *J. Pharm. Sci.* 62, 1-21, 1973.
23. Giaginis C., Tsantili-Kakoulidou A. Alternative Measures of Lipophilicity: From Octanol-Water Partitioning to IAM Retention. *J. Pharm. Sci.* 97, 2984-3004, 2008.
24. Rekker R.F. (1977) The Hydrophobic Fragmental Constant. Nauta W.T. and Rekker R.F. Eds., *Elsevier, Amsterdam*.
25. Leo A.J. Hydrophobic Parameter: Measurement and Calculation. *Methods Enzymol.* 202, 544-591, 1991.
26. Mannhold R., van de Waterbeemd H. Substructure and whole molecule approaches for calculating logP. *J. Comp. Aid. Mol. Des.* 15, 337-354, 2001.
27. van de Waterbeemd H., Camenisch G., Folkers G., Chretien J. R. Raevsky O. A. Estimation of Blood-Brain Barrier Crossing of Drugs Using Molecular Size and Shape, and H-Bonding Descriptors. *J. Drug Targ.* 6, 151-165, 1998.
28. van de Waterbeemd H., Smith D. A., Jones B. C., Lipophilicity in PK design: methyl, ethyl, futile. *J. Comp. Aid. Mol. Des.* 15, 273-286, 2001.
29. van de Waterbeemd H., Gifford E. ADMET In Silico Modelling: Towards Prediction Paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2 , 192-204, 2003.
30. Serajuddin A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 603-616, 2007.
31. Dressman J. B., Vertzoni M., Goumas K., Reppas C. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 591-602, 2007.
32. Jorgensen W. L., Duffy E. M. Prediction of drug solubility from structure. *Adv. Drug Del. Rev.* 54, 355-366, 2002.
33. Albert A., Serjeant A.P. (1984) The determination of Ionization Constants, A laboratory manual Chapman and Hall Ltd, London
34. Cruciani G., Milletti F., Storchi L., Sforza G., Goracci L. In silico pKa Prediction and ADME Profiling. *Chem. Biodivers.* 6, 1812-1821, 2009.
35. Lee A.C., Crippen G.M., Predicting pKa. *J. Chem. Inf. Model.*, 49, 2013-2033, 2009.

36. Hansen S., Henning A., Naegel A., Heisig M.I., Wittum G.I., Neumann D., Kostka K. H., Zbytovska J., Lehr C. M., Schaefer U. F. In-silico model of skin penetration based on experimentally determined input parameters. Part I: Experimental determination of partition and diffusion coefficients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68, 352–367, 2008.
37. Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., Crison, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12, 413–420, 1995.
38. Lennernäs H., Abrahamsson B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 273–285, 2005.
39. van de Waterbeemd H. The fundamental variables of the biopharmaceutics classification system (BCS): a commentary. *Eur. J. Pharm. Sci.* 7, 1–3, 1998.
40. Wu C.Y., Benet L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system, *Pharm. Res.* 22, 11–23, 2005.
41. van de Waterbeemd H., Kansy M. Hydrogen bonding capacity and brain penetration. *Chimia* 46, 299–303, 1992.
42. Abraham M. H., Ibrahim A., Zissimos A. M., Zhao Y. H., Comer J. Reynolds D. P. Application of hydrogen bonding calculations in property based drug design. *Drug Discov. Today* 7, 1056–1063, 2002.
43. Kelder J., Grootenhuis P. D. J., Bayada D. M., Delbressine L. P.C., Ploemen J. P. Polar Molecular Surface as a Dominating Determinant for Oral Absorption and Brain Penetration of Drugs. *Pharm. Res.* 16, 1514–1519, 1999.
44. Moroy G., Martiny V. Y., Vayer P., Villoutreix B. O. Miteva M. A. Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discov. Today* 17, 44–55, 2012.
45. Rowley M., Kulagowski J. J., Watt A. P., Rathbone D., Stevenson G. I., Carling R. W., Baker R., Marshall G. R., Kemp J. A., Foster A. C., Grimwood S., Hargreaves R., Hurley C., Saywell K. L., Tricklebank M. D., Leeson P. D. Effect of plasma protein binding on in vivo activity and brain penetration of glycine/NMDA receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 40, 4053–68, 1997.
46. Smith D. A., van de Waterbeemd H., Walker D. K., Mannhold R., Kubinyi H., Timmerman H. (2001) Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design. *Wiley-VCH Verlag GmbH*.
47. Nelson S. D. Metabolic activation and drug toxicity. *J. Med. Chem.* 25, 753–761, 1982.
48. Mitcheson J.S., Perry M.D. Molecular determinants of high-affinity drug binding to HERG channels. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 6, 667–674, 2003.
49. Aronov A. M. Predictive in silico modeling for hERG channel blockers. *Drug Discov. Today: BIOSILICO* 10, 149–155, 2005.
50. Ling J. R., Graves V. J. Drug-resistant mutants of Chinese hamster ovary cells possess an altered cell surface carbohydrate component. *J. Supramol. Struct.* 4, 521–526, 1976.
51. Jabeen I., Pleban K., Rinner U., Chiba P., Ecker G. F., Structure-Activity Relationships, Ligand Efficiency, and Lipophilic Efficiency Profiles of Benzophenone-Type Inhibitors of the Multidrug Transporter P-Glycoprotein. *J. Med. Chem.* 55, 3261–3273, 2012.
52. Vedani A., Smiesko M., In Silico Toxicology in Drug Discovery-Concepts Based. *ATLA* 37, 477–496, 2009.
53. Rodgers S. L., Davis A. M., van de Waterbeemd H. Time-Series QSAR Analysis of Human Plasma Protein Binding. *QSAR Comb. Sci.* 26, 511–21, 2007.
54. Rodgers S. L., Davis A. M., Tomkinson N. P., van de Waterbeemd H. Predictivity of Simulated ADME AutoQSAR Models over Time. *Mol. Inf.* 30, 256 – 266, 2011.
55. Eriksson L., Jaworska J., Worth A. P., Cronin M. T. D., McDowell R. M., Gramatica P. Methods for Reliability and Uncertainty Assessment and for Applicability Evaluations of Classification- and Regression-Based QSARs. *Envir. Health Persp.* 111, 1361–1375, 2003.
56. Milano Chemometrics and QSAR Research Group, Taletè, Milano, Italy, <http://www.disat.unimib.it/chm/Dragon.htm>
57. CODESSA PRO, University of Florida, <http://www.molecularDescriptors.eu/software/softwares.htm>
58. Cruciani G., Pastor M., Guba W. VolSurf: a new tool for the pharmacokinetic optimization of lead compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, 29–39, 2000.
59. Todeschini R., Consonni V. (2000). Handbook of Molecular Descriptors. *Wiley, Weinheim*
60. Wold S. Principal Component Analysis. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2, 37–52, 1987.

61. Larrañaga P., Calvo B., Santana R., Bielza C., Galdiano J., Inza I., Lozano J. A., Armañanzas R., Santafé G., Pérez A., Robles V. Machine learning in bioinformatics. *Brief. Bioinf* 7, 86-112, 2006.
62. Shen M., Xiao Y., Golbraikh A., Gombar V. K., Tropsha A. Development and Validation of k-Nearest-Neighbor QSPR Models of Metabolic Stability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* 46, 3013-3020, 2003.
63. Breiman, L. Random forests. *Mach. Learn.* 45, 5-32, 2001.
64. Aoyama T., Suzuki Y., Ichikawa H. Neural Networks Applied to Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis. *J. Med. Chem.* 33, 2583-2590, 1990.
65. Norinder U. Support vector machine models in drug design: applications to drug transport processes and QSAR using simplex optimizations and variable selection. *Neurocomputing* 55, 337-346, 2003.
66. Byvatov E., Fechner U., Sadowski J., Schneider G. Comparison of Support Vector Machine and Artificial Neural Network Systems for Drug/Nondrug Classification. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 43, 1882-1889, 2003.
67. George E. I. The Variable Selection Problem. *J. Amer. Stat. Assoc.* 95, 1304-1308, 2000.
68. Kubinyi H. Variable Selection in QSAR Studies. I. An Evolutionary Algorithm. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 13, 285-294, 1994.
69. Kubinyi H. Variable Selection in QSAR Studies. II. A Highly Efficient Combination of Systematic Search and Evolution. *Quant. Srruct.-Act. Relat.* 13, 393-401, 1994.
70. Wold S., Dunn W. J., Multivariate Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR): Conditions for Their Applicability. *J. Chem. If. Comput. Sci.* 23, 6-13, 1983.
71. Frosch Møller S., von Frese J., Bro R. Robust methods for multivariate data analysis. *J. Chemometrics* 19, 549-563, 2005.
72. Kjeldahl K., Bro R. Some common misunderstandings in chemometrics. *J. Chemometrics* 24, 558-564, 2010.
73. Norinder U., Bergström C. A. S., Prediction of ADMET Properties. *ChemMedChem* 1, 920-937, 2006.
74. Karalis V., Tsantili-Kakoulidou A., Macheras P. Quantitative structure-pharmacokinetic relationships for disposition parameters of cephalosporins. *Eur. J. Pharm. Sci.* 20, 115-23, 2003.
75. Hewitt M., Madden J. C., Rowe P. H., Cronin M. T. D. Structure-based modeling in Reproductive Toxicology. (Q)SARs for the placental barrier. *SAR and QSAR Environ. Res.* 18, 57-76, 2007.
76. Giaginis C., Zira A., Theocharis S., Tsantili-Kakoulidou A., Application of quantitative structure-activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier: a multivariate data analysis approach. *J. Appl. Toxicol.* 29, 724-733, 2009.
77. Yee S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man-fact or myth, *Pharm. Res.* 14, 763-766, 1997.
78. Volpe D.A., Variability in Caco-2 and MDCK cell-based intestinal permeability assays, *J. Pharm. Sci.* 97, 712-725, 2008.
79. Faller B., Artificial membrane assays to assess permeability, *Curr. Drug Metab.* 9, 886-892, 2008.
80. Vrakas D, Tsantili-Kakoulidou A. Immobilized Artificial Membrane Chromatography: An alternative approach for thee assessment of (phospho)lipophilicity and the simulation of biological processes, *Pharmakeftiki*, 20, 83-97, 2007.
81. van de Waterbeemd H. Improving Compound Quality through in vitro and in silico Physicochemical Profiling. *Chem. Biodivers.* 6, 1760-1766, 2009.
82. Refsgaard H. H. F., Jensen B. F., Brockhoff P. B., Padkjær S. B., Guldbrandt M., Christensen M. S. In Silico Prediction of Membrane Permeability from Calculated Molecular Parameters. *J. Med. Chem.* 48, 805-811, 2005.
83. Talevi A., Goodarzi M., Ortiz E. V., Duchowicz P. R., Bellera C. L., Pesce G., Castro E. A., Bruno-Blanch L. E. Prediction of drug intestinal absorption by new linear and non-linear QSPR. *Eur. J. Med. Chem.* 46, 218-228, 2011.
84. Chiba P., Mihalek I., Ecker G.F., Kopp S., Lichtarge O. Role of transmembrane domain/transmembrane domain interfaces of P-glycoprotein (ABCB1) in solute transport. Convergent information from photoaffinity labeling, site directed mutagenesis and in silico importance prediction. *Curr. Med. Chem.* 13, 793-805, 2006.
85. Parrott N., Lavé T. Prediction of intestinal absorption: comparative assessment of GASTROPLUS™ and IDEA™. *Eur. J. Pharm. Sci.* 17, 51-61, 2002.
86. Young R. C., Mitchell R. C., Brown T. H., Ganellin C. R., Griffiths R., Jones M., Rana K. K., Saunders D., Smith I. R. Development of a

- new physicochemical model for brain penetration and its application to the design of centrally acting H<sub>2</sub> receptor histamine antagonists. *J. Med. Chem.* 31, 656-671, 1988.
87. Calder J. A., Ganellin C. R. Predicting the brain-penetrating capability of histaminergic compounds. *Drug Des. Discov.* 11, 259-68, 1994.
  88. Norinder U., Haeberlein M., Computational approaches to the prediction of the blood-brain Distribution. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, 291-313, 2002.
  89. Clark D. E. In silico prediction of blood-brain barrier permeation. *Drug Discov. Today* 8, 927-933, 2003.
  90. Reichel A., Begley D. J. Potential of Immobilized Artificial Membranes for Predicting Drug Penetration across the Blood- Brain Barrier. *Pharm. Res.* 15, 1270-1274, 1998.
  91. Mahar D. K. M., Humphreys J. E., Webster L. O., Wring S. A., Shampine L. J., Serabjit-Singh C. J., Adkison K. K., Polli J. W. Passive Permeability and P-Glycoprotein-Mediated Efflux Differentiate Central Nervous System (CNS) and Non-CNS Marketed Drugs. *J. Pharm. Exp. Therap.* 303, 1029-1037, 2002.
  92. Jewell R. C., Brouwer K. L. R., McNamara P. J.  $\alpha_1$ -Acid glycoprotein high-performance liquid chromatography column (AnantioPAC) as a screening tool for protein binding. *J. Chromatogr.-Biomed. Appl.* 487, 257-264, 1989.
  93. Hage D. S. High Performance Affinity Chromatography: a powerful tool for studying serum protein binding. *J. Chromatogr. B* 768 3-30, 2002.
  94. Domeneci E., Bertucci C., Salvadori P., Wainer I.W. Use of a human serum albumin-based high-performance liquid chromatography chiral stationary phase for the investigation of protein binding: detection of the allosteric interaction between warfarin and benzodiazepine binding sites. *J. Pharm. Sci.* 80, 164-166, 1991.
  95. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach\\_intro.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm)
  96. Hajduk P. J., Mendoza R., Petros A. M., Huth J. R., Bures M., Fesik S. W., Martin Yvonne C. Ligand binding to domain-3 of human serum albumin: a chemometric analysis. *J. Comp. Aid. Mol. Des.* 17, 93-102, 2003.
  97. Li H., Chen Z., Xu X., Sui X., Guo T., Liu W., Zhang J. Predicting human plasma protein binding of drugs using plasma protein interaction QSAR analysis (PPI-QSAR). *Biopharm. Drug Dispos.* 32, 333-42, 2011.
  98. Lill M. A., Dobler M., Vedani A. Prediction of Small-Molecule Binding to Cytochrome P450 3A4: Flexible Docking Combined with Multidimensional QSAR. *ChemMedChem* 1, 73-81, 2006.
  99. Hritz J., de Ruiter A., Oostenbrink C. Impact of plasticity and flexibility on docking results for cytochrome P450 2D6: a combined approach of molecular dynamics and ligand docking. *J. Med. Chem.* 51, 7469-7477, 2008.
  100. Shi R., Li J., Cao X., Zhu X., Lu X. Exploration of the binding of proton pump inhibitors to human P450 2C9 based on docking and molecular dynamics simulation. *J. Mol. Model.* 17, 1941- 1951, 2011.
  101. Gini G., Testaguzza V., Benefenati E., Todeschini R. Hybrid toxicology expert system: architecture and implementation of a multi-domain hybrid expert system for toxicology. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 43, 135-145, 1998.
  102. HazardExpert, from CompuDrug Chemistry, H-1395 Budapest 62, P.O.B. 405
  103. Enslein K., Gombar V.K., Blake B.W. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. Use of SAR in computer-assisted prediction of carcinogenicity and mutagenicity of chemicals by the TOPKAT program. *Mutat. Res.* 305, 47-61, 1993.
  104. Klopman G. Artificial intelligence approach to structure-activity studies. Computer automated structure evaluation of biological activity of organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 24, 7315-7321, 1984.
  105. Lewis D.F.V., Ioannides C., Parke D.V. Validation of a novel molecular orbital approach (COMPACT) for the prospective safety evaluation of chemicals, by comparison with rodent carcinogenicity and Salmonella mutagenicity data evaluated by the U.S. NCI/NTP. *Mutat. Res.* 291, 61-77, 1993.
  106. Cruciani G., Carosati E., De Boeck B., Ethirajulu K., Mackie C., Howe T., Vianello R. MetaSite: Understanding Metabolism in Human Cytochromes from the Perspective of the Chemist. *J. Med. Chem.* 48, 6970-6979, 2005.
  107. Tsantili-Kakoulidou, A., Agrafiotis, D.K. 18th EuroQSAR: Perspectives on QSAR, molecular informatics and drug design, *Mol. Inf.* 30, 87-88, 2011.
  108. Searls D.B. Data integration: challenges for drug discovery *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 45-58, 2005.



**16ο Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο****Στρογγυλό Τραπέζι Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας****ΘΕΜΑ: Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση και δια βίου μάθηση  
στην άσκηση του Φαρμακευτικού Επαγγέλματος  
με ορίζοντα το 2020****Συντονιστές:**

**Άννα Τσαντίλη-Κακουλίδου,**  
*Καθηγήτρια, Τμήματος Φαρμακευτικής,  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Α Αντιπρόεδρος ΕΦΕ*

**Τζούλια Αττά - Πολίτου,**  
*Αν. Καθηγήτρια, Τμήματος Χημείας,  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Β Αντιπρόεδρος ΕΦΕ.*

Το στρογγυλό τραπέζι πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 16<sup>ου</sup> Πανελληνίου Φαρμακευτικού Συνεδρίου που διοργάνωσε η Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών 31 Μαΐου – 3 Ιουνίου, 2013. Το τραπέζι άνοιξε με την εισαγωγική ομιλία της **κ. Τζούλιας Αττά – Πολίτου** εκ μέρους του προεδρείου, και στη συνέχεια ο λόγος δόθηκε στον Πρόεδρο της ΕΦΕ Καθηγητή Κώστα Δεμέτζο και στους τρεις εισηγητές - φαρμακοποιούς που συμμετείχαν στο τραπέζι ως εκπρόσωποι διαφορετικών επαγγελματικών χώρων:

**Νίκος Κόλμαν,**  
*Διευθυντής Εταιρικών Υποθέσεων Galenica*  
“Το ύστατο σήμερα έχει παράθυρα;  
Αναζητώντας τα μελλοντικά μονοπάτια της ΦαρμακοΒιομηχανίας”

**Γεώργιος Καρίκας,**  
*Καθηγητής Βιοχημείας – Κλινικής Χημείας,  
Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Εργαστηρίων, ΤΕΙ Αθηνών.*  
“Νοσοκομειακή Φαρμακευτική: Παρούσα κατάσταση και Προοπτικές”

**Σταυρούλα - Ίνα Πιπεράκη,**  
*Φαρμακοποιός, Διδάκτωρ Τμήματος Φαρμακευτικής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.*  
“Η άσκηση του φαρμακευτικού επαγγέλματος  
και η επιχειρησιακή επιβίωση του ιδιωτικού φαρμακείου  
με ορίζοντα το 2020”

Οι εισηγήσεις αυτές αποτέλεσαν το έναυσμα για τη συζήτηση που ακολούθησε και το τραπέζι έκλεισε με πρόσκληση στους επαγγελματικούς φορείς και τα Πανεπιστήμια να συμβάλλουν μαζί με την ΕΦΕ σε κοινή προσπάθεια για τη διοργάνωση της δια βίου μάθησης με στόχο την επικαιροποίηση των γνώσεων και δεξιοτήτων των φαρμακοποιών. .

Παρατίθενται η εισαγωγική ομιλία του προεδρείου και οι περιλήψεις των υπολοίπων εισηγήσεων.

# Εισαγωγική Ομιλία του Προεδρείου

Τζούλια Αττά – Πολίτου<sup>1</sup>, Άννα Τσαντίλη-Κακουλίδου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Τμήματος Χημείας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

<sup>2</sup> Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Από το 2011 η Ε.Ε παρουσίασε το πρόγραμμα «**New Horizon 2020 -The Framework Programme for Research and Innovation**» που αφορά τη στρατηγική για την Ευρώπη του 2020 και τους πρωταρχικούς στόχους που έχουν τεθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση για την Έρευνα, την Καινοτομία και την Επιστήμη. Το πρόγραμμα αυτό αποτελεί και ένα ολοκληρωμένο σύστημα χρηματοδότησης, ύψους 80 δισ. Ευρώ, που έχει ως προτεραιότητες την αριστεία στην επιστήμη και την κοινωνική συμμετοχή.

Όσον αφορά το «φάρμακο», σύμφωνα με το πρόγραμμα, αναπτύσσεται ένα νέο οικονομικό πρότυπο στην κοινωνία της γνώσης το οποίο θα υποστηρίξει πολιτικές που θα οδηγούν σε καλύτερη κοινωνική υγεία μέσα από την ανάδειξη των δυνατοτήτων των Φαρμακευτικών Επιστημών και της Τεχνολογίας.

Η Ευρωπαϊκή πρόταση παρουσιάζει τρεις κύριες προτεραιότητες:

- την Έρευνα
- την Φαρμακευτική Βιομηχανία
- την Κοινωνία

Το πρόγραμμα περιλαμβάνει την:

**1. επανακατηγοριοποίηση του χάρτη των ασθενειών** και δημιουργεί νέες ομάδες ασθενειών που θα αντιμετωπίζονται κάτω από το πρίσμα της **φαρμακογενετικής**, των **βιοδεικτών** (biomarkers), της **νανοτεχνολογίας**, αλλά και των νέων τεχνολογιών που αφορούν τη διάγνωση, την απεικόνιση και την κλινική πρακτική.

**2. αξιοποίηση** της έννοιας του γενετικού υποστρώματος που επηρεάζει τη δράση των φαρμάκων και τη φαρμακοθεραπεία και σχετίζεται με την έκφραση γονιδίων και την επίδρασή τους στον μεταβολισμό των φαρμάκων. Ο φαρμακότυπος (pharmacotype) των ασθενών αναδεικνύεται μέσα από την εξέλιξη των *-omics* σε συνδυασμό με την τεχνολογία των καινοτόμων νανο -συστημάτων μεταφοράς φαρμακομορίων και βιολογικών μακρομορίων.

**3. εξατομικευμένη θεραπευτική (personalized medicine).** Οι νέες τεχνολογίες στην καθημερινή κλινική πράξη και η ανάπτυξη της κλινικής αξιοπιστίας

στον εντοπισμό των **βιοδεικτών** (biomarkers) χαρακτηρίζονται ως εξαιρετικής σπουδαιότητας γιατί δημιουργούν την καινοτομία στην **ΠΡΟΓΝΩΣΗ** και τη **ΔΙΑΓΝΩΣΗ** που οδηγούν στον εξορθολογισμό της **ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**, εξατομικεύοντας την επιλογή των φαρμάκων ή των βιολογικών παραγόντων στη θεραπευτική.

Η νέα στρατηγική συνοψίζεται στη φράση:

**«Η σωστή πρόληψη και θεραπεία  
για το σωστό ασθενή στη σωστή στιγμή»  
(The right prevention and treatment  
for the right patient at the right time)**

Η **European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS)** υποστηρίζει την νέα αυτή στρατηγική και συμμετέχει σε αυτή με βασικό στόχο την συνεργασία των Πανεπιστημίων με την Φαρμακευτική Βιομηχανία, την μεταφορά γνώσης και τη δημιουργία του σχετικού ρυθμιστικού πλαισίου για την έγκριση ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων

Η **Ε.Φ.Ε.**, ως μέλος της **EUFEPS**, υποστηρίζει με τη σειρά της την νέα αυτή στρατηγική και συμμετέχει σε αυτή με αποστολή απόψεων προς την **EUFEPS**.

Μπροστά στην πρόκληση του προγράμματος **Horizon 2020** προβάλλεται η ανάγκη της επικαιροποίησης των γνώσεων των επιστημόνων, μεταξύ των οποίων και των φαρμακοποιών, σε όλους τους επί μέρους χώρους απασχόλησής τους (εκπαίδευση, κρατικοί φορείς, φαρμακοβιομηχανία, φαρμακείο, κ.λπ.) και η ανάγκη για **συνεχή και δια βίου εκπαίδευση**.

Η εκπαίδευση και η κατάρτιση είναι **μέρος της λύσης** για την υπέρβαση της οικονομικής κρίσης, τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε εθνικό επίπεδο. Η εκπαίδευση και κατάρτιση ενηλίκων καλύπτει το μεγαλύτερο τμήμα στη διαδικασία μάθησης στη ζωή κάθε ατόμου. Από τη **συνεχιζόμενη κατάρτιση** εξαρτάται η διατήρηση και ανάπτυξη νέων δεξιοτήτων, προκειμένου να υπάρξει προσαρμογή σε δομικές αλλαγές και τεχνικές εξελίξεις, η παραμονή στη δουλειά, η εξέλιξη στην καριέρα ή η επιστροφή στην αγορά εργασίας.

Στην Ελλάδα αλλά και σε όλη την Ευρώπη, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά για την **άτυπη**

**μάθηση.** Δεν έχουμε ακριβή εικόνα για τις πραγματικές δεξιότητες / ικανότητες του ενήλικου πληθυσμού καθώς δεν γνωρίζουμε το πώς συνδέεται ο ενήλικος πληθυσμός με τις εκπαιδευτικές και μαθησιακές διαδικασίες ή το κατά πόσον ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του εργασιακού χώρου.

Στις σημερινές συνθήκες, όσον αφορά το φαρμακευτικό επάγγελμα, ο φαρμακοποιός καλείται να :

- **συνεργασθεί** στενότερα με τους άλλους επαγγελματίες υγείας,
- **αντιμετωπίσει** τις νέες προκλήσεις στη φαρμακευτική βιομηχανία
- **διαδραματίσει** σημαντικό ρόλο στη φαρμακευτική φροντίδα που πρέπει να απολάβει ο ασθενής
- **λειτουργήσει** ως σύμβουλος υγείας στο φαρμακείο
- **διασφαλίσει** τη σωστή φύλαξη και συντήρηση στο φαρμακείο των νέων βιοτεχνολογικών και άλλων καινοτόμων προϊόντων που εισέρχονται στη θεραπευτική

Η Ε.Φ.Ε αποφάσισε να οργανώσει το σημερινό στρογγυλό τραπέζι στα πλαίσια του 16<sup>ου</sup> Συνεδρίου της ΠΕΦ για να αναδείξει την ανάγκη της δια βίου μάθησης των φαρμακοποιών κάτω από τις σημερινές συνθήκες. Στο στρογγυλό τραπέζι συμμετέχουν ο Πρόεδρος της ΕΦΕ και 3 συναδέλφοι φαρμακοποιοί για να αναπτύξουν τα προβλήματα της άσκησης του

φαρμακευτικού επαγγέλματος σε 3 διαφορετικούς αλλά αντιπροσωπευτικούς εργασιακούς χώρους (το νοσοκομείο, τη φαρμακοβιομηχανία και το φαρμακείο) παρουσιάζοντας ο καθένας, από τη σκοπιά του:

- την παρούσα κατάσταση
- τις προοπτικές στα πλαίσια των στόχων του προγράμματος **Horizon 2020**
- τους τρόπους επικαιροποίησης της γνώσης που απαιτούνται για τον κάθε συγκεκριμένο χώρο.

Η Ε.Φ.Ε. είναι η Επιστημονική Εταιρεία όλων των Ελλήνων Φαρμακοποιών, ανεξαρτήτως επαγγελματικής δραστηριότητας, με μόνους σκοπούς την προαγωγή της Φαρμακευτικής επιστήμης και την επιστημονική της συμβολή σε θέματα που σχετίζονται με το φάρμακο και την ανθρώπινη υγεία. Μπορεί και πρέπει να αναδείξει τον κοινωνικό ρόλο του Φαρμακοποιού και να αποτελέσει σε συνεργασία με τους επαγγελματικούς μας φορείς, τον διάυλο επικοινωνίας με την Πολιτεία σε θέματα που αφορούν το φάρμακο.

Στην αρχή του σημερινού στρογγυλού τραπεζιού ο Πρόεδρος της ΕΦΕ Καθηγητή κ. Κ. Δεμέτζος θα μας αναπτύξει τις απόψεις του Δ.Σ. της ΕΦΕ για τον πιθανό ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η ΕΦΕ μπροστά στη νέα αυτή πρόκληση, αναλαμβάνοντας μαζί με τους Επίσημους Φαρμακευτικούς Φορείς (Π.Φ.Σ. και τοπικούς Φαρμακευτικούς Συλλόγους) την **συνεχή και δια βίου εκπαίδευση των φαρμακοποιών.**

# Η Φαρμακευτική καινοτομία με ορίζοντα την Ευρώπη του 2020

## Η συμβολή της Ε.Φ.Ε

Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος

Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ,

Πρόεδρος της Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας (Ε.Φ.Ε.)

### Οι επιστημονικές εξελίξεις στο χώρο της φαρμακοθεραπείας και η Ευρωπαϊκή πολιτική

Η εξατομικευμένη θεραπευτική (**personalized medicine**), βασισμένη στην γνώση του ανθρώπινου γονιδιωμάτος, και οι νέες τεχνολογίες στην καθημερινή κλινική πράξη, δημιουργούν την καινοτομία στην

- Πρόγνωση
- Διάγνωση
- Θεραπεία

εξατομικεύοντας την επιλογή των φαρμάκων ή των βιολογικών παραγόντων.

Ο φαρμακότυπος (pharmacotype), των ασθενών αναδεικνύεται μέσα από την εξέλιξη των *-omics* σε συνδυασμό με την τεχνολογία των καινοτόμων νανο συστημάτων μεταφοράς φαρμακομορίων και βιολογικών μακρομορίων π.χ λιποσωμιακή τεχνολογία. Η ανάπτυξη της κλινικής αξιοπιστίας στον εντοπισμό των **βιοδεικτών** (biomarkers) με σκοπό την πρόγνωση την διάγνωση και την σωστή φαρμακοθεραπεία, χαρακτηρίζεται ως εξαιρετικής σπουδαιότητας και σχετίζεται με την ανάπτυξη καινοτόμων συστημάτων και κυρίως νανοσυστημάτων μεταφοράς των βιολογικών μακρομορίων ή των κλασσικών φαρμακομορίων με στόχο την αποτελεσματικότητα και την μεγίστη ασφάλεια. Μέχρι σήμερα μεγάλος αριθμός φαρμακογενετικών βιοδεικτών, έχουν γίνει αποδεκτοί και περιλαμβάνονται στον σχετικό κατάλογο του EMA και FDA (**Σχήμα 1**) (Vizirianakis, 7, 2011, *Nanomedicine*)

Από το 2011 η Επίτροπος στην Ε.Ε υπεύθυνη για την Έρευνα, Καινοτομία και Επιστήμη, παρουσίασε το “**New Horizon 2020-The Framework Programme for Research and Innovation**” το οποίο δεν είναι άλλο από ένα ολοκληρωμένο σύστημα χρηματοδότησης (80 δισ. Ευρώ) το οποίο θα έχει ως προτεραιότητες

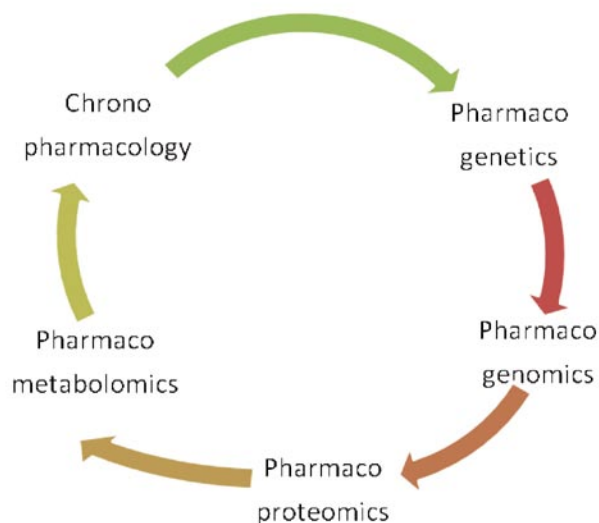
1. Αριστεία στην επιστήμη
2. Η Φαρμακευτική Βιομηχανία σε ηγετικό ρόλο και
3. Κοινωνική συμμετοχή μέσω του public private partnership (PPP)

Αναπτύσσεται η **κοινωνία της γνώσης** σε ένα νέο οικονομικό πρότυπο το οποίο θα υποστηρίζει πολιτικές που οδηγούν σε καλύτερη κοινωνική υγεία μέσα από την ανάδειξη των δυνατοτήτων των Φαρμακευτικών Επιστημών, και της Τεχνολογίας (R. Gaspar et al. *The EUFAPS position paper on Horizon 2020*, Eur. J. Pharm. Sci., 2012)

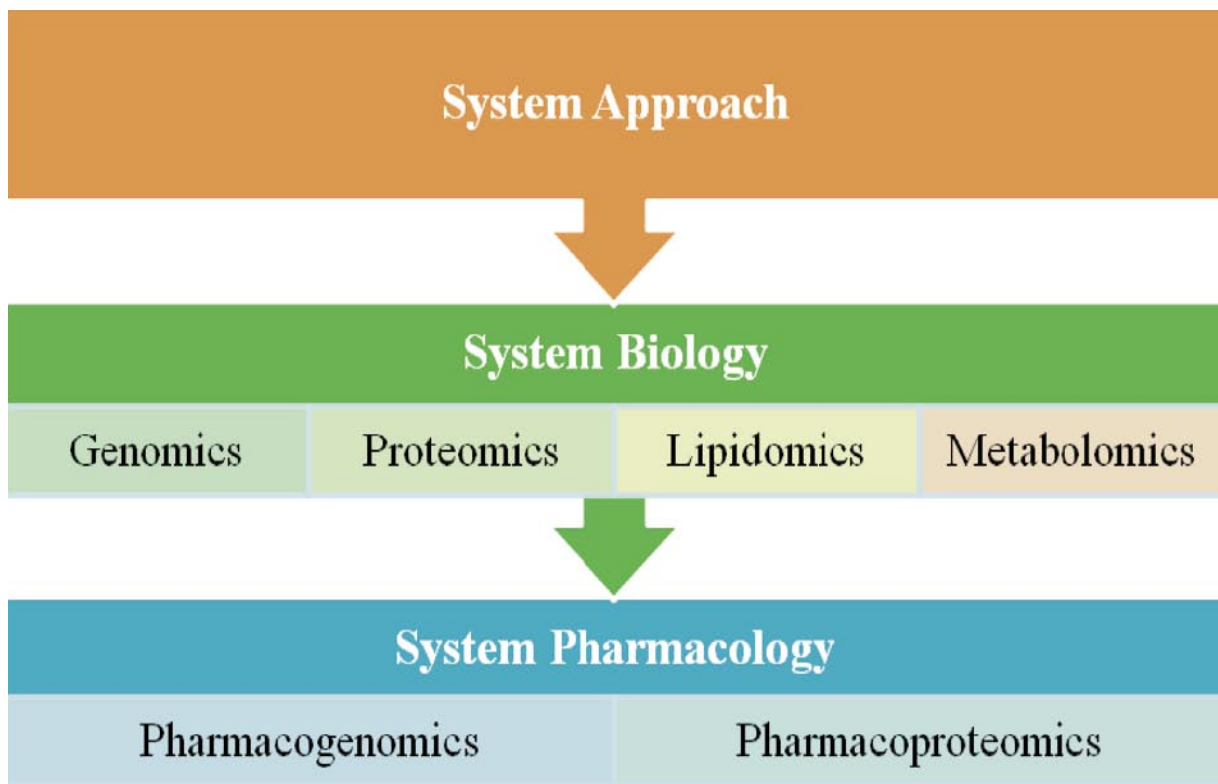
Η Ευρωπαϊκή πρόταση μέσω της Strategy Research Agenda (SRA) παρουσιάζει τρεις κύριες προτεραιότητες

- Προτεραιότητα στην Έρευνα
- Προτεραιότητα στην Φαρμακευτική Βιομηχανία
- Προτεραιότητα στην κοινωνία

Η επανακατηγοριοποίηση του χάρτη των ασθενειών θα δημιουργήσει νέες ομάδες ασθενειών (**new disease classes**) που θα αντιμετωπίζονται κάτω από το πρίσμα της **φαρμακογενετικής**, των **βιοδεικτών**, της **νανοτεχνολογίας**, αλλά και των νέων τεχνολογιών για την διάγνωση, την απεικόνιση και την κλινική πρακτική



**Σχήμα 1.** Το γενετικό υπόστρωμα και η επίδραση του στην δράση των φαρμάκων, επηρεάζει την φαρμακοθεραπεία και σχετίζεται με την έκφραση γονιδίων και την σχέση τους με τον μεταβολισμό των φαρμάκων.



*Σχήμα 2. Η Συστημική προσέγγιση στις Φαρμακευτικές επιστήμες*

Η **EUFEPS (European Federation for Pharmaceutical Sciences)** υποστηρίζει την νέα αυτή στρατηγική και συμμετέχει σε αυτή με βασικό στόχο την συνεργασία των Πανεπιστημίων με την Φαρμ. Βιομηχανία, την μεταφορά γνώσης και την δημιουργία του σχετικού ρυθμιστικού πλαισίου για την έγκριση ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων

Η **Ε.Φ.Ε** υποστηρίζει την νέα αυτή στρατηγική και συμμετέχει σε αυτή (αποστολή απόψεων στην **EUFEPS**, στα πλαίσια της ολοκλήρωσης της στρατηγικής αυτής). Η συμμετοχή όλων των Φαρμακοποιών στην **Ε.Φ.Ε** είναι σημαντική και απαραίτητη, γιατί έτσι θα έχουμε λόγο στα Ευρωπαϊκά επιστημονικά δρώμενα, μέσα από συνεργασίες, συνέδρια, ημερίδες, οικονομικές διεκδικήσεις οι οποίες θα βοηθήσουν κυρίως τους νέους συναδέλφους. Οι όποιες διεκδικήσεις μας θα πρέπει να γίνουν με **υψηλού επιπέδου**

**επιστημονικό δυναμικό**, ενημερωμένο στις νέες επιστημονικές εξελίξεις μέσα από την **συνεχή και δια βίου εκπαίδευση**. (I. Vizirianakis, D. Fatouros, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 2012 )

**Συμπεράσματα:** Κλείνοντας, η ανάπτυξη των επιστημονικών κατευθύνσεων που σχετίζονται με την φαρμακογενομική, την φαρμακοπρωτεομική και την φαρμακομεταβολομική αλλά και γενικότερα με τα *-omics*, δημιουργούν ένα εξαιρετικό περιβάλλον συνεργασίας της Φαρμακευτικής Νανοτεχνολογίας με την Συστημική Βιολογία και Συστημική φαρμακολογία για την ανάπτυξη νέων και καινοτόμων φαρμάκων. Η **Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία (Ε.Φ.Ε)**, αποτελεί το επιστημονικό όχημα όλων των **Ελλήνων Φαρμακοποιών** και η παρουσία της στην **EUFEPS** διασφαλίζει την επιστημονική μας συμμετοχή στις αποφάσεις στο χώρο του Φαρμάκου, στην Ευρώπη.



# Το ύστατο σήμερα έχει παράθυρα;

## Ανίχνευση των νέων δρόμων στην Φαρμακοβιομηχανία και «Ο ρόλος του φαρμακοποιού χωρίς πρόβα»<sup>1</sup>

Νικόλαος Θ. Κόλμαν

Διευθυντής Εταιρικών Υποθέσεων, Galenica

Ο Κ.Π. Καβάφης, του οποίου φέτος γιορτάζουμε τα 150 χρόνια από τη γέννησή του, αναζήτησε με τα ποιήματά του το παράθυρο για να εισέλθει φως παρά τις αμφιβολίες του μήπως τελικά αυτό το φως του φέρει νέες τυραννίες<sup>2</sup>... Σήμερα ο τόπος εστιάζεται αδιαλείπτως εδώ και τρία χρόνια στις «κακές ειδήσεις» όχι επειδή αρέσει «το χάος ή η οδύνη» αλλά μάλλον γιατί το κυρίαρχο μοντέλο της χρηματοπιστωτικής κερδοφορίας πιστεύει ότι «οι άνθρωποι είναι πολύ πιο ωραίοι πεσμένοι...»<sup>3</sup>. Κι όμως το πρόβλημα σήμερα δεν είναι αριθμητικό, οικονομικό, είναι πολιτικό<sup>4</sup>. Το οικονομικό κατεστημένο έχασε τη νομιμοποίηση που διέθετε με την αποτυχία του συστήματος να προβλέψει και κυρίως να αντιμετωπίσει την κρίση<sup>5</sup>. Τη διαχείριση της κρίσης να την αναλάβουν νέοι άνθρωποι (καθαρά χέρια) αντί οι ίδιοι που την προκάλεσαν.

Ο χώρος της υγείας γενικότερα και ειδικότερα στη χώρα μας ευρίσκεται στο γίγνεσθαι των καιρών μας.

Ο ρόλος του φαρμακοποιού στο διαγραφόμενο μέλλον θα είναι προσανατολισμένος στην αξία της ίασης του ασθενούς πολύ περισσότερο με την χρηματική αξία που του προσφέρει η ασθένεια του πελάτη του.

Το πρώτο βήμα για την ανατροπή της ύφεσης, αβεβαιότητας, αναξιοκρατίας, φόβου, απαξίωσης... είναι «να γράψουμε το σενάριο της ζωής μας»<sup>6</sup> επιστρατεύοντας πρώτα τις «θεμελιώδεις

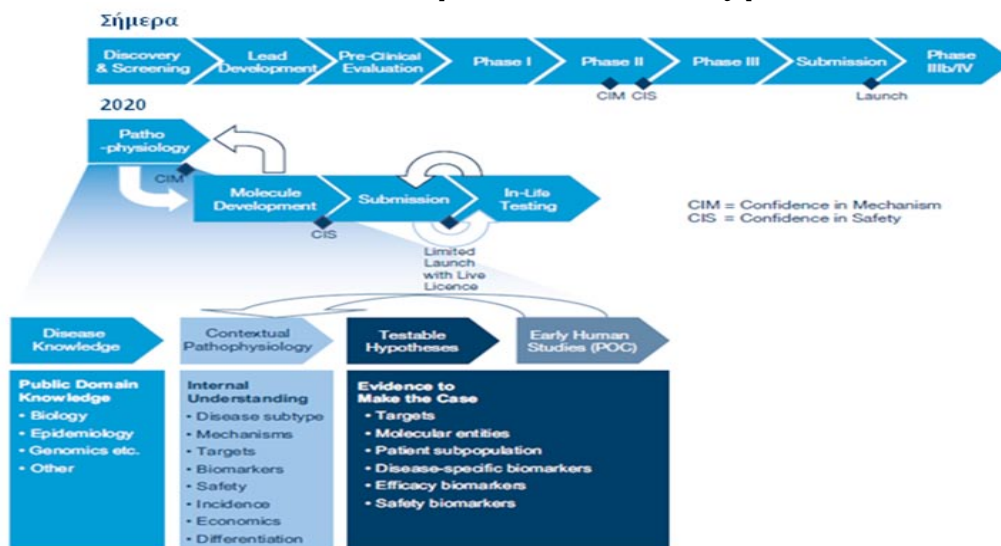
νοημοσύνες»<sup>7</sup> μας, δεύτερον την υπαρξιακή νοημοσύνη (γνώθι σαυτόν) και τρίτον τα εφόδιά μας, αυτοπεποίθηση, φρόνηση, αυθεντικότητα να ανακτήσουμε το μαθησιακό ταξίδι της ζωής.

Οι αλλαγές στη φροντίδα υγείας είναι ήδη δρομολογημένες και μάλιστα επιταχύνεται η υλοποίησή τους λόγω της κρίσης. Η φαρμακοβιομηχανία το διάστημα 1980-2020 μετακινείται από την εποχή των “Blockbusters” στις εξειδικευμένες θεραπείες, από την εποχή των αντιληπτών θεραπειών (perceptual) όπως η πρόληψη σε “value for money”<sup>8</sup>.

Η δευτεροβάθμια φροντίδα απαλάσσεται από την αντιμετώπιση γενικών συμβαμάτων και θα περιορίζεται μόνο στις εντατικές μονάδες, μεγάλες σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις. Στην πρωτοβάθμια φροντίδα θα εγκολπωθούν πιο σύνθετες διαγνώσεις-θεραπείες καθώς και βασικές διαγνώσεις και συνταγογραφία από φαρμακοποιούς – νοσοκόμες, ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις. Η αυτοθεραπεία με OTC θα επεκταθεί και σε χρόνιες παθήσεις καθώς οι αυτοδιαγνώσεις θα γίνονται σε βάση web. Ο ασθενής από παθητικός ήδη έχει μεταβληθεί σε ενεργό ασθενή. Αυτή η εμφανής αλλαγή ενισχύεται με την εξέλιξη των social media.

Η φαρμακοβιομηχανία προσαρμόζεται στις νέες συνθήκες που επιβάλλουν κυρίως οι ασφυκτικές πιέσεις των οικονομικών των ασφαλιστικών ταμείων, οι περιορισμοί και οι έλεγχοι των κανονιστικών αρχών και οι μεταμορφώσεις του ανταγωνισμού με

## Το R&D / έρευνα και ανάπτυξη



την είσοδο της τεχνολογίας των genomics και των generics.

Στην σημερινή διαδρομή της έρευνας και της ανάπτυξης προστίθενται η παθοφυσιολογική εμβάθυνση στα ζητήματα της γνώσης των ασθενειών ως προς την επιδημιολογία τους, τις υποκατηγορίες, τους μηχανισμούς, τους biomarkers, τη συχνότητα σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα πρώιμων μελετών σε άνθρωπο που θα εξασφαλίζουν αφ' ενός την αξιοπιστία του μηχανισμού δράσης της ουσίας, αφ' ετέρου την ασφάλειά του (CIM και CIS). Αποδείξεις λοιπόν μιας θεραπευτικής<sup>9</sup> υπόθεσης θα προκύπτουν από τη μελέτη του θεραπευτικού στόχου, μοριακή ανάλυση, υποκατηγορία ασθενών, biomarkers σχετικών με την ειδική πάθηση, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Επίσης, η δυνατότητα για περιορισμένη κυκλοφορία του φαρμάκου (in-life testing) που θα υποστηρίζει την εμβάθυνση στα παθοφυσιολογικά ευρήματα στη φάση ανάπτυξης του μορίου ώστε η υποβολή του φακέλλου να έχει περισσότερα εγγύρια στη φάση III. Αυτή η προσέγγιση θα συνδυάζεται με ρυθμιστικές τροποποιήσεις που θα επιβάλλουν αυτοματοποιημένες διαδικασίες (Instant Automated Approvals)<sup>9</sup>.

Είναι ήδη δρομολογημένη η σημασία του κόστους – οφέλους που εφαρμόζεται με πολλαπλές μεθόδους και εργαλεία όπως οι θετικές, αρνητικές λίστες, έλεγχος των τιμών δια των παρατηρητηρίων, ηλεκτρονική συνταγογράφηση, θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η αποζημίωση μιας συνταγής το 2020 θα εξαρτάται από την αυτόματη ηλεκτρονική εκτίμηση:

- A) αν το φάρμακο είναι κατάλληλο ή όχι
- B) αν το φάρμακο είναι ασφαλές ή όχι
- Γ) αν το φάρμακο είναι σχετικό με την υποκατηγορία της ασθένειας-ασθενούς,

εν κατακλείει, αν αξίζει η συνολική του απόδοση (marker vs best available treatment) να αποζημιωθεί.

Το κανονιστικό περιβάλλον γίνεται και θα συνεχίζει να ολοκληρώνεται μέχρι το 2020 πιο διαφανές, πιο προσβάσιμο, πιο παρακολουθητικό (ολόκληρου του κύκλου ασθένειας - ασθενούς) και κυρίως θα αξιολογεί πριν την έγκριση επιπλέον της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας την υπόθεση “value for money”.

Σ' αυτό το πλαίσιο η φαρμακοβιομηχανία εστιάζει στις ειδικές παθήσεις απομακρυνόμενη από το mass market, αναζητά πιο σύνθετα φάρμακα (genomics, biotechnology), στοχεύει σε ειδικούς γιατρούς σε σύγκριση με τους OL's και αναγκάζεται να εκπονήσει marketing plans που θα εμβάθυνουν στα επιστημονικά δεδομένα, οργανώνει μικρές ομάδες πωλήσεων με τη φιλοσοφία του K.A.M., στελεχώνεται με εξειδικευμένο προσωπικό και από τις κάθετες δομές, προσαρμόζεται σε συστήματα networking, από τα τμήματα στις εξειδικεύσεις και από τις διαχωριστικές γραμμές

μετακινείται σε ολοκληρωμένες συνέργειες τμημάτων.

Ήδη οι αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα αναδεικνύουν νέους τομείς, νέες εξειδικεύσεις που η κατάκτησή τους εξαρτάται πρώτα από ανεπτυγμένες επιστημονικές βάσεις και δεύτερον από συνεχή εκπαίδευση σε συνδυασμό με συστηματική πρακτική εξάσκηση. Ορισμένες θέσεις απαραίτητες σήμερα που δεν υφίσταντο πριν δέκα χρόνια είναι Compliance, Pharmacovigilance, Market Access, Communication, Government/Corporate Affairs, KAM, CRM, Pharmacoeconomics και μέχρι το 2020, δηλαδή από σήμερα θα προστεθούν τομείς όπως Clinicals, Patient Education, Social Media, MedicoMarketing, Therapeutic Protocols, Crisis Management, Networking, Medical Services, Congress Officer, New Business Development.

Στα μοντέλα των προηγούμενων δεκαετιών που κτίστηκαν στη φιλοσοφία “blockbusters” οι εταιρείες δημιούργησαν πολυπληθή τμήματα πωλήσεων με στόχο το όσο γίνεται ανταγωνιστικότερο “share of voice” και η εντατική προώθηση του σήμερα (μάλλον παρελθόντος) αντικαθιστάται με νέες δεξιότητες στις διαπραγματεύσεις, οικονομικά υγείας, συμβουλευτική θεραπευτική, πολιτική υγείας, εκπαίδευση ασθενών.

Οι νέες εξειδικεύσεις που απαιτούνται στη φαρμακοβιομηχανία δεν ανατρέπουν τη σημασία του βασικού προγράμματος φαρμακευτικών σπουδών αντίθετα απαιτούν την εμβάθυνσή του με τον απαιτούμενο εκσυγχρονισμό. Εκείνο που χρειάζεται είναι να οραματιστούμε ένα μέλλον με τον ασθενή στο κέντρο των στρατηγικών μας. Η δε απαραίτητη συνεχιζόμενη εκπαίδευση να υπαγορεύεται απ' αυτήν την στρατηγική.

Αυτή η σύντομη περιγραφή θα ήταν ελλειπής αν δεν τόνιζε τη σημασία του ανθρώπου στην υλοποίηση των στρατηγικών και των οραμάτων. «Η ψυχική δημιουργικότητα δεν χωρίζει το χρόνο σε παρελθόν και παρόν• έχει την τάση να πλησιάζει το όνειρο. Να φυτέψει φτερά στον άνθρωπο, για να πετάξει στο μέλλον του».<sup>10</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Παράφραση του τίτλου του βιβλίου «**Επί σκηνής χωρίς πρόβα**», Δ. Μπουραντά
2. **Παράθυρο**, Κ.Π. Καβάφης
3. **Το ύστατο σήμερα**, Η. Barker / Παράσταση Λ. Βογιατζή
4. **Το πρόβλημα είναι πολιτικό**, Χ. Γιανναράς
5. **Ο μαύρος κύκνος**, Ν.Ν. Taleb
6. **Επί σκηνής χωρίς πρόβα**, Δ. Μπουραντάς
7. **Θεμελιώδης Νοημοσύνη**, Η. Gardner
8. **Pharmaggedon 2020, Σωτηρία ή Όραμα: Ποιό μονοπάτι**, Ν.Θ. Κόλμαν
9. **Pharma 2020: The vision**, Price Waterhouse Coopers
10. **Τάξη στο χάος**, Κ. Κατζουράκης

# Νοσοκομειακή Φαρμακευτική: Παρούσα κατάσταση, Προοπτικές

Γεώργιος-Αλβέρτος Καρίκας

Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Εργαστηρίων, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ιδρυμα Αθηνών

Η παρούσα εισήγηση, περιγράφει συνοπτικά το ρόλο του νοσοκομειακού φαρμακείου (φαρμακευτικό τμήμα), τα καθήκοντα νοσοκομειακού φαρμακοποιού και τις αναγκαίες μεταρρυθμίσεις στα ελληνικά νοσοκομεία και την εκπαίδευση, με ορίζοντα το 2020.

Το Φαρμακευτικό Τμήμα, μέσα στα πλαίσια ενός σύγχρονου νοσοκομείου, συνιστά μια αυτοδύναμη κομβική υπηρεσία υπεύθυνη για τη παροχή ενός σημαντικού αριθμού δραστηριοτήτων, με τις ακόλουθες αρμοδιότητες, όπως:

- α. Την ορθολογική διαχείριση και υπεύθυνη χορήγηση φαρμάκων και υγειονομικών υλικών στους εσωτερικούς και εξωτερικούς ασθενείς του νοσοκομείου.
- β. Την προμήθεια των αντιδραστηρίων όλων των νοσοκομειακών εργαστηρίων.
- γ. Την στενή συνεργασία του με το ιατρικό προσωπικό στην επιλογή, αυστηρό και ορθολογικό έλεγχο της νοσοκομειακής κατανομής των φαρμάκων κ.α.

Πέραν όμως των ανωτέρω γενικών καθηκόντων, ένα σύγχρονο φαρμακευτικό τμήμα, μέσα και στα πλαίσια της Κλινικής Φαρμακευτικής, είναι προορισμένο να ασχολείται :

1. Με την παρασκευή στείρων διαλυμάτων (κυτταροστατικά φάρμακα και διαλύματα παρεντερικής διατροφής, νεογνών και ενηλίκων).
2. Με την Αξιολόγηση σε συνεργασία με τον κλινικό γιατρό της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας-ασφάλειας των χορηγούμενων φαρμάκων
3. Τον εργαστηριακό έλεγχο της στάθμης των φαρμάκων, με μικρό θεραπευτικό εύρος και υψηλή τοξικότητα.
4. Την ανάλυση των συνταγών και την εφαρμογή της φαρμακοεπαγρύπνησης, σε συνεργασία τις Επιστημονικές Επιτροπές του νοσοκομείου.
5. Την πρακτική άσκηση των φοιτητών φαρμακευτικής εσωτερικού και εξωτερικού.
6. Την συμμετοχή του σε φαρμακολογικές,

φαρμακοκινητικές, επιδημιολογικές και φαρμακοοικονομικές μελέτες.

7. Την συμμετοχή του σε νοσοκομειακές επιτροπές (Φαρμάκων, Λοιμώξεων, Φαρμακοεπαγρύπνησης)

Τα αυτονόητα οφέλη από τις περιγραφείσες παρεχόμενες υπηρεσίες, είναι η σημαντική μείωση του κόστους της ιδιαίτερα υψηλής φαρμακευτικής δαπάνης. Από τη διεθνή βιβλιογραφία, η μείωση του φαρμακευτικού κόστους, μπορεί να φτάσει μέχρι το ποσοστό του 60% , με τη σχέση ωφέλους/κόστους να κυμαίνεται από 1.7/1, έως 17/1, σε ότι αφορά την εφαρμογή και των διαδικασιών Κλινικής Φαρμακευτικής.

Σε ότι αφορά στις προϋποθέσεις υλοποίησης των παραπάνω δεικτών θεωρείται άμεσης προτεραιότητας για τη χώρα μας και ιδιαίτερα σ αυτή τη περίοδο, η ενίσχυση του φαρμακευτικού δυναμικού των νοσοκομείων, ως αναγκαία και ικανή συνθήκη για την πλήρη εφαρμογή της ισχύουσας νομοθεσίας, που συνακόλουθα θα οδηγήσει σε αισθητή μείωση του γενικότερου νοσοκομειακού κόστους.

Επιπρόσθετα και σε βάθος χρόνου, θα είναι καθοριστική στην ποιοτική ανάβαθμιση των υπηρεσιών, η ουσιαστική παρέμβαση σε θέματα εκπαίδευσης του νοσοκομειακού φαρμακοποιού, με επικαιροποίηση των προγραμμάτων σπουδών του και την στρατηγική αναθεώρηση σε διαδραστική ώσμωση με τη σύγχρονη πραγματικότητα και τις ανάγκες της, ώστε να ισχυροποιηθεί ο ρόλος του φαρμακοποιού, ως αναντικατάστατου συμβούλου υγείας και πρόληψης. Μέσα από τη σύγχρονη τάση της μεταφραστικής εκπαίδευσης πρέπει να δοθεί ο διαφαινόμενος προσανατολισμός του μοριακού φαρμακοποιού με έμφαση σε γνωστικά αντικείμενα όπως, μοριακή βιολογία, φαρμακογενετική, φαρμακογενωμική, μεταβολομική, επιγενετική κ.α.

Τέλος είναι απαραίτητη πλέον, η ενεργός εμπλοκή του Πανεπιστημίου τόσο στην καθοδήγηση και παρακολούθηση της πρακτικής άσκησης, όσο και στην ενίσχυση των μεταπτυχιακών σπουδών στη νοσοκομειακή φαρμακευτική, σε συνδυασμό πάντα με την δια βίου συνεχή επιμόρφωση του μάχιμου φαρμακοποιού.

# Η Άσκηση του Φαρμακευτικού Επαγγέλματος και η Επιχειρησιακή Επιβίωση του Ιδιωτικού Φαρμακείου με Ορίζοντα το 2020

Dr. Σταυρούλα - Ινα Πιπεράκη  
Φαρμακοποιός

Στην παρουσίαση αυτή γίνεται αναφορά στη νέα πραγματικότητα που αντιμετωπίζει το ελληνικό φαρμακείο από τον Απρίλιο του 2010 και τη δημιουργία του ΕΟΠΥΥ το Νοέμβριο του 2011 με τα χρέη των ταμείων να συσσωρεύονται και με τη δημιουργία νέων χρεών που καθυστερεί η αποπληρωμή τους. Τίθεται το ζήτημα του 'επιχειρείν' κάτω από τις συνθήκες της οικονομικής κρίσης με τη φαρμακευτική φροντίδα να αναδεικνύεται ως κυρίαρχος παράγοντας. Ο ρόλος του φαρμακοποιού και η συνεισφορά του στην διατήρηση της κοινωνικής συνοχής, η δια βίου μάθηση και η συνεχής επιστημονική ενημέρωση με στόχο την ανάδειξη της αξίας του επαγγέλματος, αλλά και η εφευρετικότητα και καινοτομία αποτελούν σημαντικές πτυχές του νέου τρόπου λειτουργίας των ιδιωτικών φαρμακείων. Οι νέες συνθήκες οδηγούν σε διαφορετική οργάνωση του φαρμακείου, ενώ προβάλλει άμεσα η ανάγκη συνεργασίας των φαρμακοποιών των ιδιωτικών φαρμακείων με τα Πανεπιστήμια και τις Επιστημονικές κοινότητες. «Αρετές» όπως υπομονή, διαπραγματεύση, αποφασιστικότητα θα αποδειχτούν πολύτιμες στο μέλλον που διαμορφώνεται. Αναφέρονται τα βασικά βήματα της φαρμακευτικής φροντίδας που ξεκινούν με την ανάπτυξη στενής επαγγελματικής σχέσης ανάμεσα στον ασθενή και τον φαρμακοποιό και τη συλλογή, καταχώρηση και οργάνωση όλων των πληροφοριών των σχετικών με το ιατρικό και φαρμακευτικό ιστορικό του ασθενή με στόχο

τη δημιουργία ηλεκτρονικών αρχείων που επιτρέπουν την περαιτέρω αξιολόγησή τους εις όφελος της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής. Η δημιουργία μιας μεγάλης βάσης δεδομένων θα συνεισφέρει επί πλέον στη διεξαγωγή κλινικών μελετών, σε προγράμματα

Φαρμακοεπαγρύπνησης καθώς και στον καθορισμό του κόστους της φαρμακευτικής περίθαλψης. Στα πλαίσια της φαρμακευτικής φροντίδας ο φαρμακοποιός συμβουλεύει τον ασθενή για τη σωστή χρήση των φαρμάκων, ενώ συμβάλλει στην πρόληψη επιδημιών, είναι ενήμερος για τις ελλείψεις φαρμάκων και είναι προετοιμασμένος για την αναζήτηση ομοειδών. Η εγκατάσταση δικτύου Ηλεκτρονικών Υπολογιστών επιτρέπει σε όλα τα μέλη του προσωπικού του φαρμακείου να έχουν πρόσβαση στα ίδια δεδομένα για καταχωρημένους πελάτες, να συλλέγουν στοιχεία «κτίζοντας» ένα ιατρικό αρχείο, να εντοπίζουν προβλήματα, να προτείνουν εφικτές λύσεις σε συνεργασία με τους ιατρούς, να εφαρμόσουν μία εξατομικευμένη θεραπεία και να παρακολουθούν την εξέλιξη των νπροτεινόμενων λύσεων. Ο φαρμακοποιός πρέπει να συμμετέχει στην ενημέρωση σχετικά με τη δραστηριότητα και την ασφάλεια νέων φαρμάκων με συνεχή βιβλιογραφική παρακολούθηση και με ενεργό συμμετοχή στις διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης. Αν η ανάπτυξη πολλαπλών υπηρεσιών «Φαρμακευτικής Φροντίδας» ήταν πάντα μία επιστημονική πρόκληση σήμερα είναι μία ανάγκη για την αναβάθμιση του ρόλου του φαρμακοποιού και την επιβίωση του φαρμακευτικού επαγγέλματος σε μία κοινωνία που θυσιάζει την ποιότητα στο βωμό μίας βραχυπρόθεσμης ποσότητας. Τέλος, τα γενόσημα, το διευρυμένο ωράριο οι εξελίξεις στον χώρο της αυτοθεραπείας στα e-shop & Digital media διαμορφώνουν ένα ταχέως εξελισσόμενο περιβάλλον που μπορεί να δημιουργεί φόβο για το άγνωστο αλλά από την άλλη αποτελεί και πρόκληση για εξέλιξη. Το Φαρμακείο με όπλο την γνώση, την σωστή ενημέρωση του ασθενή και τη συνεχή δια βίου εκπαίδευση θα βγει «νικητής»

**September 10-13,  
2013 Rome, Italy**

**XXIInd National Meeting on Medicinal  
Chemistry NMMC 2013**

<http://w3.uniroma1.it/nmmc2013/#>

Email: [22nmmc-roma2013@uniroma1.it](mailto:22nmmc-roma2013@uniroma1.it)

**Organised by:**

Division of Medicinal Chemistry of the Italian  
Chemical Society (Società Chimica Italiana)  
(Italy)

\* \* \*

**September 26-28 2013,  
Athens, Greece**

**5th BBBB International Conference**

[www.bbbb-eufeps.org](http://www.bbbb-eufeps.org)

**Organized by:**

EUFEPS, Hellenic Society of Medicinal  
Chemistry, Hellenic Pharmaceutical Society

**Contact person:**

**Prof. Panos Macheras,**

Tel: +30 210 7274026

Fax: +30 210 7274027

e-mail: [macheras@pharm.uoa.gr](mailto:macheras@pharm.uoa.gr)

\* \* \*

**27th -29th September 2013, Santa  
Margherita di Pula, Cagliari**

**3rd Meeting of the Paul Ehrlich  
MedChem Euro-PhD Network**

**Contact person:**

**Julio Alvarez Builla**

e-mail: [julio.alvarez@uah.es](mailto:julio.alvarez@uah.es)

\* \* \*

**October 9, 2013  
Basel, Switzerland**

**Anglo-Swiss Symposium on Phenotypic  
Screening - Target Identification  
Approaches**

[http://www.maggichurchouseevents.co.uk/bmcs/  
angloswiss\\_symposium.htm](http://www.maggichurchouseevents.co.uk/bmcs/angloswiss_symposium.htm)

Telephone and fax +44 (0)1359 221004

Email: [maggi@maggichurchouseevents.co.uk](mailto:maggi@maggichurchouseevents.co.uk)

**Organised by:**

Division for Medicinal Chemistry  
(DMC), Swiss Chemical Society (SCS)  
(Switzerland)

**Organised by:**

The Biological and Medicinal Chemistry  
Sector (BMCS) of the Royal Society of  
Chemistry (RSC) (United Kingdom)

\* \* \*

**October 15-18, 2013  
Taipei, Taiwan**

**EFMC Session on Drug Discovery in  
the field of Epigenetics at the 9th AFMC  
International Medicinal Chemistry  
Symposium (AIMECS13)**

<http://www.aimecs13.tw/index.html>

**Contact person:**

**Ms. Jasmine Lin**

Tel: +886-2-8502-7087 Ext. 38

E-mail: [aimecs.service@elitepc.com.tw](mailto:aimecs.service@elitepc.com.tw)

\* \* \*



# 5<sup>th</sup>

# BBBB International Conference

## From Drug Discovery and Formulation Strategies

(design-synthesis and preclinical testing, delivery systems, nanotechnology, biopharmaceuticals, biosimilars, generics-bioequivalence)

## To Pharmacokinetics-Pharmacodynamics

(metabolism, transporters, pharmacogenomics, biomarkers, drug therapy, individualized therapy, biotherapeutics, PK/PD modeling)

2  
congresses  
in 1

▶ **26-28 September 2013**  
**Athens-Greece**

▶ **Metropolitan Hotel**



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN  
UNIVERSITY OF ATHENS**



**Hellenic  
Pharmaceutical Society  
H.P.S.**



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ  
ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**



**Congress website:**  
[www.bbbb-eufeps.org](http://www.bbbb-eufeps.org)

**1<sup>st</sup> Announcement**



Μη φοβάσαι τον γλυκό.

- Επιτραπέζιο γλυκαντικό από εκχύλισμα φύλλων stevia
- Χωρίς θερμίδες • Με φυσική γλυκιιά γεύση

Στα φαρμακεία







30 years of excellence, inspiration, efficiency  
**Congresses & Events / Travels / Associations**



ISO 9001  
ISO 14001

*We inspire results*

1st klm Peanias-Markopoulou Avenue, 19002, Peania, T: +30 211 1001 777, F: +30 210 6642 116

info@zita-congress.gr, www.zita-congress.gr