



ISSN 2241-3081

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

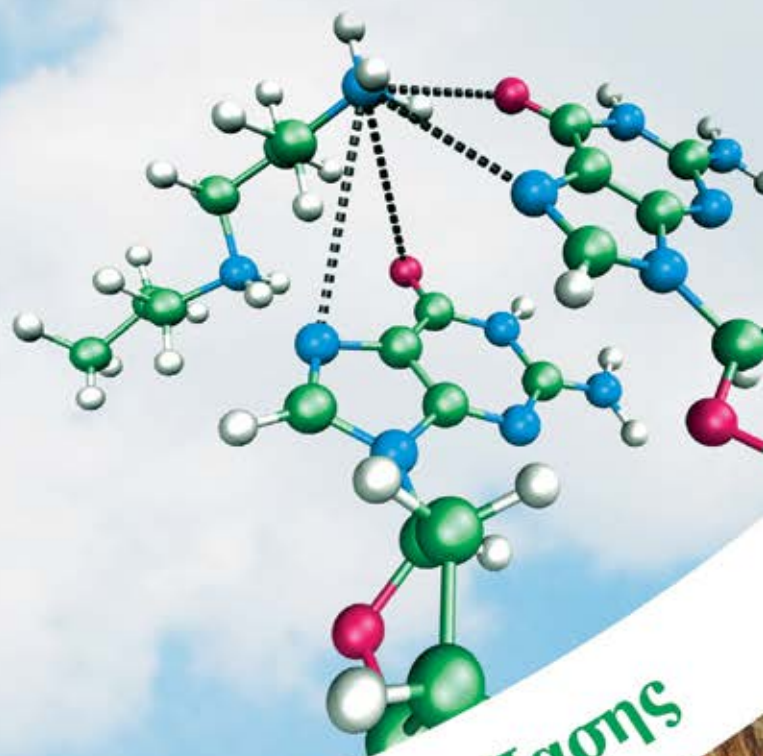
ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS

ΤΟΜΟΣ 27 | ΤΕΥΧΟΣ IV
VOLUME | ISSUE

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2015
OCTOBER - DECEMBER



Galenica



Αδιάκοπη Αναζήτηση της Ύψης



 **Galenica a.e.**

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

Ο ΘΗΣΑΥΡΟΣ ΤΗΣ ΝΟΡΒΗΓΙΑΣ ΓΙΑ ΟΛΗ ΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ. ΑΠΟ ΤΟ 1854.

Μουρουνέλαιο Moller's

πλούσιο σε Ω-3 και βιτ. D

Ανά κουταλάκι (5ml): Ωμέγα-3 Λιπαρά Οξέα: 1.200 mg, DHA: 600 mg, EPA: 400 mg, Βιταμίνη D: 10 µg (400 IU), Βιταμίνη A: 250 µg (833 IU), Βιταμίνη E: 10 mg (11 IU).

Γιατί Möller's:

- Αυστηροί έλεγχοι ποιότητας, με προδιαγραφές κατά πολύ αυστηρότερες από αυτές που έχουν θεσπίσει τόσο η Ευρωπαϊκή Ένωση, όσο και η Νορβηγία.

Αυτό ισχύει κατ' εξοχήν για τον λίαν επικίνδυνο υδράργυρο. Στους παρακάτω δύο πίνακες φαίνονται οι ανώτατες τιμές τοξικών ουσιών που αποδέχεται η ΕΕ και η Möller's. Στην πράξη, ακόμη και τα πολύ χαμηλά επίπεδα τοξικών ρύπων που αποδέχεται η Möller's δεν ανιχνεύονται σχεδόν ποτέ στα προϊόντα της.

Περιβαλλοντικές τοξίνες	Όρια ΕΕ	Όρια Möller's
As, Αρσενικό (mg/kg)	0,1	0,025
Cd, Κάδμιο (mg/kg)	0,1	0,1
Pb, Μόλυβδος (mg/kg)	0,1	0,025
Hg, Υδράργυρος (mg/kg)	0,1	0,01
Βενζο-πυρένιο (µg/kg wet weight)	2,0	2,0
Διοξίνες (pg ¹ /kg κατά Π.Ο.Υ. ²)	2,0	1,0
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια ανάλογα διοξινών (pg ¹ /kg κατά Π.Ο.Υ. ²)	5,0	1,5

¹ 1 pg = 10⁻¹² g

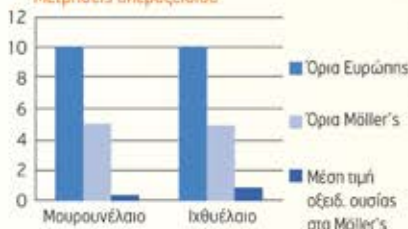
² Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

- Προστασία των ω-3 λιπαρών οξέων από την οξείδωση. Παραγωγή και συσκευασία σε ατμόσφαιρα αζώτου, συγκεκριμένο πάχος και



χρώμα φιάλης για μέγιστη προστασία από τη φωτοχημική οξείδωση και προσθήκη βιταμίνης E για περαιτέρω αντιοξειδωτική προστασία.

Μετρήσεις υπεροξειδίου



Μετρήσεις ανιιδίνης



- Πολυάριθμες κλινικές μελέτες αποδεικνύουν τις ευεργετικές ιδιότητες των Möller's.

- Βραβευμένη ποιότητα και γεύση (Superior Taste Award).



Υπάρχουν και πολλοί άλλοι λόγοι υπεροχής του Μουρουνέλαιου & Ιχθυέλαιου Möller's. Ζητήστε να σας στείλουμε το σχετικό μας φυλλάδιο ή μπείτε στην ιστοσελίδα μας -από 15/12/15.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΥ FORUM 2016

Το μεγαλύτερο **Διαδραστικό, Επιστημονικό** και **Εκθεσιακό Forum** της χρονιάς για την **διατροφή, υγεία** και **ομορφιά**



16 - 17 Απριλίου 2016



METROPOLITAN EXPO
ΕΚΘΕΣΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

ΕΙΣΟΔΟΣ ΔΩΡΕΑΝ

Θα συμμετάσχουν
7.000 ιατροί όλων
των ειδικοτήτων,
3.000 φαρμακοποιοί,
30.000 επισκέπτες

14 ημερίδες,
150 ομιλητές,
30 διαδραστικά
events

Με την αιγίδα



ΙΕΡΑ ΜΗΤΡΟΠΟΛΙΣ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΣ & ΛΑΥΡΕΩΤΙΚΗΣ



Συμμετοχή και επιστημονική υποστήριξη



Ελληνική Εταιρεία
Μαστολογίας



www.dyoforum.gr
www.dyomagazine.gr

ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ
ΤΗΣ ΖΙΤΑ MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου, Παιανία, www.zita-group.com



Πληροφορίες συμμετοχής: Τηλ. +30 211 1001780

Βιο - ομοειδή



Τι είναι τα βιο-ομοειδή;

Τα βιο-ομοειδή είναι σύνθετα φάρμακα που είναι παρόμοια, αλλά όχι ταυτόσημα, με ήδη εγκεκριμένα βιολογικά φάρμακα (τα φάρμακα αναφοράς).¹

Τα βιο-ομοειδή σχεδιάζονται, έτσι ώστε να μην έχουν κλινικά σημαντικές διαφορές με τα φάρμακα αναφοράς.¹



Γιατί τα βιο-ομοειδή είναι διαφορετικά από τα γενόσημα;

Τα γενόσημα φάρμακα είναι ακριβή αντίγραφα, μικρών, απλών μορίων, ενώ τα βιο-ομοειδή είναι πιο περίπλοκα μόρια, τα οποία είναι παρόμοια αλλά όχι ταυτόσημα με φάρμακα που έχουν ήδη εγκριθεί.¹

Τα βιολογικά φάρμακα, όπως οι ινσουλίνες, είναι πιο σύνθετα μόρια σε σχέση με τα μη βιολογικά φάρμακα και είναι περισσότερο ευαίσθητα στις διαφορές κατά την παραγωγική διαδικασία. Γι' αυτό το λόγο, επιπρόσθετα δεδομένα απαιτούνται σε σχέση με τα γενόσημα.¹



Πόσο ασφαλή είναι τα βιο-ομοειδή;

Οι εταιρείες που παράγουν βιο-ομοειδή πρέπει να ολοκληρώσουν μια σειρά μελετών, με βάση τις οποίες να αποδεικνύεται η ομοιότητα του βιο-ομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς, αναφορικά με την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.²

Κλινικές μελέτες φάσης 1 & 3 πραγματοποιούνται για την εκτίμηση της φαρμακοκινητικής (PK), της φαρμακοδυναμικής (PD), της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του βιο-ομοειδούς σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς.²



Πώς εγκρίνονται τα βιο-ομοειδή στην Ε.Ε.;

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) καθιέρωσε ένα επιστημονικά τεκμηριωμένο ρυθμιστικό πλαίσιο για τα βιο-ομοειδή προϊόντα, το οποίο παρακολουθείται και ενημερώνεται σε συνεχή βάση.²

Ρυθμιστική καθοδήγηση είναι διαθέσιμη για πολλά φάρμακα περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, των μονοκλωνικών αντισωμάτων & των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους.²

Αυτή τη στιγμή υπάρχουν βιο-ομοειδή προϊόντα διαθέσιμα στην Ε.Ε. για μια σειρά καταστάσεων περιλαμβανομένης της αναιμίας, της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, του διαβήτη και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.²

Το 2014, η European Commission ενέκρινε την Abasaglar® (ινσουλίνη glargine) ως την πρώτη βιο-ομοειδή ινσουλίνη.³

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_003318.jsp Last accessed 17.11.2015
2. European Commission, Consensus information paper 2013: what you need to know about biosimilar medicinal
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp Last accessed 17.11.2015
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002835/human_med_001790.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Last accessed 17.11.2015

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 27, ΤΕΥΧΟΣ IV,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2015

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. Δεμέτζος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

B. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

N. Κόλμαν

Galenica SA

X. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Μαχαίρας

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

E. Παντερή

Αναπλ. Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Δ. Ρέκκας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

E-mail για κατάθεση εργασιών:

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

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

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

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 27, ISSUE IV,
OCTOBER - DECEMBER 2015

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

Associate 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

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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Νέα Αντικαρκινικά Φάρμακα. Τάσεις στην Έρευνα, Ανάπτυξη, Εμπόριο και η Κρίση του Κόστους για Αντικαρκινικές Θεραπείες <i>Αθανάσιος Βαλαβανίδης, Θωμαΐς Βλαχογιάννη, Σπυρίδων Λωρίδας</i> _____	New Anticancer Medicinal Agents Trends in Research, Development, Marketing and Cost Crisis of Cancer Treatment <i>Athanasios Valavanidis, Thomais Vlachogianni, Spyridon Loridas</i> _____
Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης Τριών Διαστάσεων (3D - QSAR): Σύντομη Ανασκόπηση <i>Ελένη Βροντάκη, Γεωργία Μελαγράκη, Αντρέας Αφαντίτης, Άννα Τσαντίλη - Κακουλίδου, Θωμάς Μανρομούστακος</i> _____	3D Quantitative Structure - Activity Relationships (3D - QSAR): A short overview <i>Eleni Vrontaki, Georgia Melagraki, Antreas Afantitis, Anna Tsantili - Kakoulidou, Thomas Mavromoustakos</i> _____
Ελαία η ευρωπαϊκή (<i>Olea europaea</i> L): από τον μύθο στη δρόγη <i>Ανδρέας - Νικόλαος Δαφνής, Κωνσταντίνα - Ελένη Καραμανλή, Χριστίνα Τεσσερομάτη</i> _____	<i>Olea europaea</i> L from myth to traditional herbal medicine <i>Andreas-Nikolaos Dafnis, Konstantina-Eleni Karamanli, Christine Tesseromatis</i> _____
Νέα - Εξελίξεις _____	News & Developments _____
Εκδηλώσεις _____	Meetings _____

Γραφείο Διοίκησης Ελληνικής Εταιρείας
Φαρμακοχημείας
ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
19002, Παιανία, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 211 100 1772
E-mail: t.tassou@zita-management.com

Hellenic Society of Medicinal Chemistry
Management Office
ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1st klm Peanias - Markopoulou
19002, Peania, Greece
Tel.: + 30 211 100 1772
E-mail: t.tassou@zita-management.com

New Anticancer Medicinal Agents

Trends in Research, Development, Marketing and Cost Crisis of Cancer Treatment

Athanasios Valavanidis*, Thomais Vlachogianni, Spyridon Loridas

Department of Chemistry, University of Athens, University Campus Zografou, 15784 Athens, Greece

Summary

Anticancer therapeutic methods and drugs as well as cancer prevention have become in the last decades important tasks of national and international medical systems. These efforts advanced successful medical methods and effective antitumour drugs in curing most of the types of malignant neoplasms and prolonged survival rates among cancer patients. Discovery and development of anticancer medicinal agents are the key focus of several pharmaceutical companies, research institutes, as well as non-profit government and non-government organizations all over the world. Many advances in the identification, discovery and use of antitumour drugs were achieved in the last decades. At the same time thousands of promising chemical compounds (synthetic organic) or natural substances (extracted from biological organisms) were screened for anticancer properties. But the rate of discovery of successful anticancer agents is very slow. The failure rate of anticancer drugs is approximately 95%, much higher than other medical specialities. Investments in anticancer drugs cost millions to be discovered. Also, they

have to pass rigorous stages of toxicological tests and three levels of clinical approval. This review examines some important aspects of anticancer drug research, discovery, development, marketing and the high cost of therapeutic use in the last decade. Also, examines the approval from three most important agencies, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, the U.S. Food and Drug Administration and the Japanese Pharmaceuticals and Medicinal Devices Evaluation Centre. The review covers advances in cancer treatment that continue to be investigated in the last decade by the identification of unique biochemical aspects of malignancies that could be exploited to selectively target tumour cells. Market surveys showed that the world's anticancer drug market has been growing very rapidly. Counterfeit anticancer drugs as a result of the internet marketing are causing many problems for pharmaceutical companies and for cancer patients' safety. The global anticancer drugs market total sales in 2012 was \$80 billion and anticancer drugs rank first in terms of global spending by therapeutic class of medicinal agents:

KEYWORDS: Anticancer drugs, antitumour drugs, malignant neoplasm, antitumour activity, pharmaceutical companies, anticancer therapies, anticancer drug market

*Corresponding author: Prof. Athanasios Valavanidis, E-mail:valavanidis@chem.uoa.gr

1. Introduction: Discovery and development of new anticancer drugs

Cancer (malignant neoplasms) is the second leading cause of death (after cardiovascular diseases) in Western Europe, North America and other developed countries. Advanced anticancer therapeutic methods and prevention has become for many decades an important task of national and international medical systems. Discovery and development of anticancer medicinal agents (antitumour agents) are the key focus of several pharmaceutical companies as well as non-profit government and non-government organizations (NGOs), like the National Cancer Institute (NCI) in the United States, the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the British Cancer Research Campaign (CRC). La federation UNICANCER (The French Federation of Comprehensive Cancer Centres) in France, the Deutsches Krebsforschungszentrum (German Cancer Research Centre) in Germany, etc. In the last decades all developed countries expanded their anticancer research institutes and advanced specialised medical laboratories for the discovery of new anticancer methods. Also, developed countries invested substantial financial resources in prevention, diagnosis, and treatment of cancer patients. Advances in cancer treatment, however, continued to be limited by the identification of unique biochemical aspects of malignancies that could be exploited to selectively target tumour cells.¹⁻⁵

In the last 50 years there were many advances in the discovery, development, approval and use of oncology drugs. Identification of cytotoxic compounds led the development of a great variety of anticancer therapeutic methods. By the end of the 1990s, more than 600,000 compounds were screened (including bioactive natural products) for anticancer properties but less than 40 anticancer drugs were routinely used in clinical applications. In the last 25 years thousands of promising molecular compounds have been investigated as anticancer agents. The discovery and development of anticancer drugs, especially cytotoxic agents, differ significantly from the drug development process for other diseases. The unique challenges and opportunities in working with these antitumour agents are reflected in each stage of the

drug development process which last for many years and most of the time are negative. Anticancer drugs cost millions to be discovered and have to pass detailed toxicological tests and three stages of rigorous clinical approval.^{6,7}

Conventional anticancer drug discovery and development have focused on the cytotoxic agents that have significant cytostatic or cytotoxic activity on tumour cell lines and caused tumour regression in murine tumour allografts or xenografts. Most of the anticancer drugs were discovered mainly by inhibiting metabolic pathways which are crucial to cell division. Researchers were helped in their discoveries by the recent developments in molecular biology of tumour development and an understanding of the pharmacology of cancer processes at a molecular level. Anticancer drugs are designed to inhibit and/or modify a selected molecular marker deemed important in cancer prognosis, growth, and/or metastasis. In recent years numerous anticancer drug discoveries were based on several target-based compounds. While most of these compounds are in preclinical testing, several are in clinical trials and a few have been approved for medical use.⁸⁻¹⁰

At present, there are many examples of successful anticancer drugs with very high targeted therapeutic activity for certain types of cancer (Figure 1).^{6,8}

Imatinib mesylate (Gleevec1, Novartis) is a small-molecule compound that inhibits a specific tyrosine kinase enzyme, the Bcr-Abl fusion oncoprotein and is used for gastrointestinal stromal tumour and chronic myeloid leukemia.

Gefitinib (Iressa1, AstraZeneca & Teva), a small-molecule inhibitor of the epidermal growth factor receptor's (EGFR, or erbB1) tyrosine kinase domain. It is used for non-small-cell lung cancer.

Bortezomib (Velcade1, Millenium Pharmaceuticals) is a small-molecule proteasome inhibitor used for the treatment of multiple myeloma refractory to other treatments.

Rituximab (Rituxan1, Biogen Idec & Genentech) is a monoclonal antibody used in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and B-cell leukemia. It binds the CD20 antigen on the CD20+ B-cells, causing their apoptosis.

Trastuzumab (Herceptin1, Genentech) is a

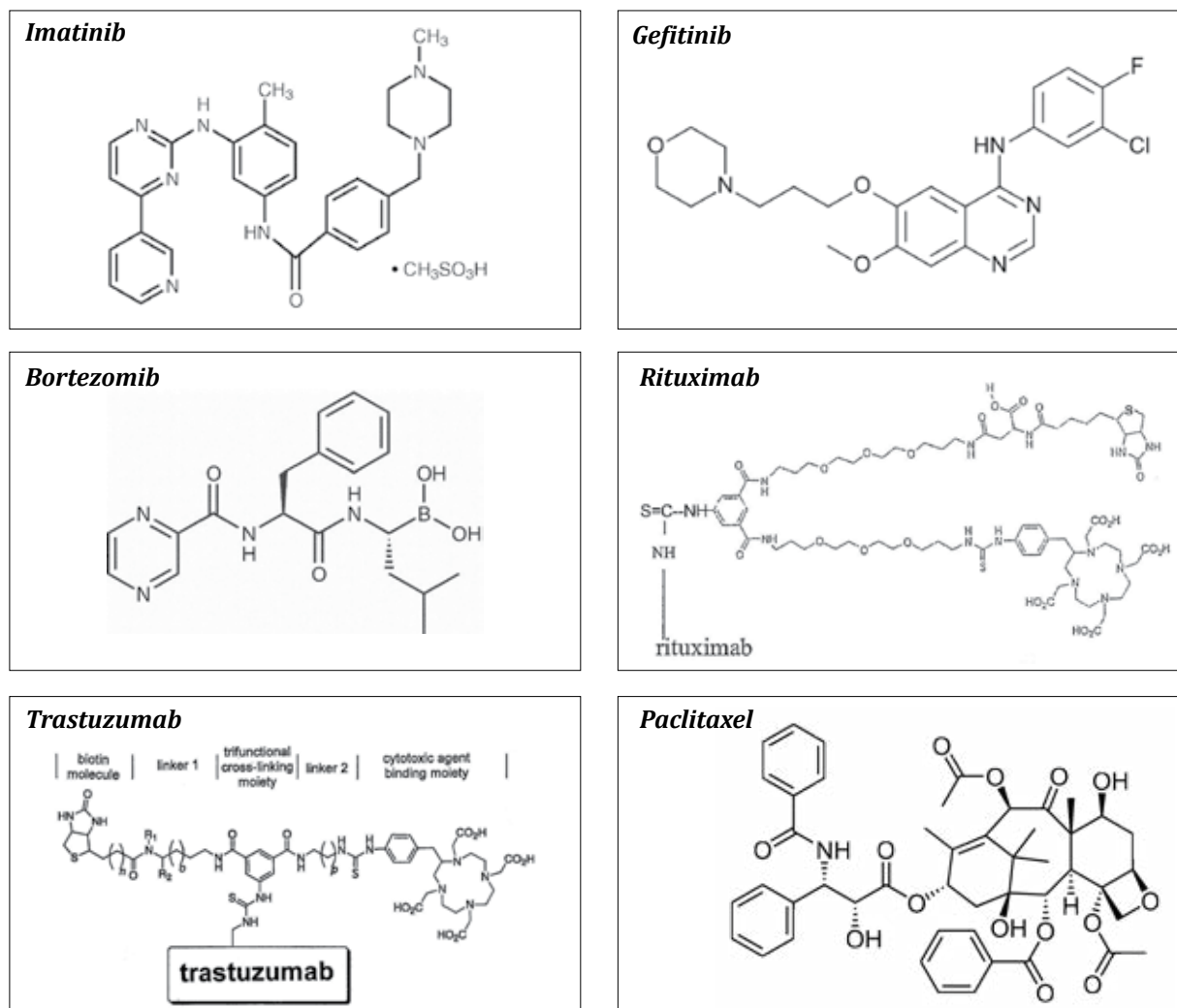


Figure 1. Chemical structures of the most successful anticancer drugs Imatinib, Gefitinib, Bortezomib, Rituximab, Trastuzumab and Paclitaxel

monoclonal antibody that binds the cell surface HER2/neu (erbB2) receptor and is used in the therapy of erbB2+ breast cancer.

Paclitaxel (Taxol, Bristol-Myers Squibb) has been approved to be used alone or with other drugs to treat AIDS related Kaposi sarcoma, breast cancer, Non-small cell lung cancer and ovarian cancer.

But as with all pharmaceutical agents with effective therapeutics properties, the successful antitumour drugs cost substantial amounts of money for research, development and clinical trials. It is estimated that a successful anticancer drug cost the pharmaceutical companies over \$500 millions. The result is very high

prices for a cycle of treatment of anticancer sessions that drain finances of national medical systems. It has been estimated that the cost to the British NHS (National Health System) for the use of Paclitaxel per patient in early breast cancer, assuming four cycles of treatment, is about £4000 (approx. \$6000).^{11,12}

2. Developments of anticancer drugs and global market

According to a report released by the IMS Institute for Healthcare Informatics (USA), total global spending on oncology medicines - including therapeutic treatments and supportive care - reached the \$100 billion

threshold in 2014. The global anticancer drugs market was 80 billions in 2012, and is expected to reach at \$112 billion by 2020.¹³

The number of commercial anticancer drugs is limited but many new pharmaceutical products are waiting for clinical approval. The top leaders of anticancer drugs have achieved very high incomes for the pharmaceutical companies. For example, *Avastin* (Genentech/Roche) the leader of anticancer drugs with sales of \$6.7 billion in 2013 and \$7.02 (2014), *Rituxan* (Roche) 6.11 \$billion (2010) and 7.55 (2014), *Herceptin* (Roche) 5.22 \$billion (2010), *Gleevec* (Glivec, Novartis) 4.22 (2010), *Neulasta* (Amgen) 3.55 \$billion (2010), etc.¹⁴

The high cost of research, development, clinical trials and marketing put limits to the successful anticancer drugs. It is interesting that only 18 anticancer drugs constitute ~75% of the global oncology market; one-third of these drugs are growing annually above 30%. Hoffmann - La Roche, Novartis and Celgene Corporation are the top three pharmaceutical companies, collectively accounting for ~70% of the entire global market, followed by Johnson & Johnson Astra Zeneca, Bristol - Myers Squibb and Pfizer. Other major pharmaceutical companies include Merck & Co., GlaxoSmithKline, Eli Lilly and Company, Bayer AG, Amgen, AbbVie and, Sanofi S.A.¹⁴

Pharmaceutical patents for all drugs expire after 20 years from the date of filing, but many other factors can affect the duration of a drug patent. In the last decade patent expiration of key cancer drugs such as Herceptin, Erbitux, Rituxan and Avastin, is expected to boost the growth of cancer biosimilars market by 2020. North America (USA and Canada, Mexico), dominates the drug market followed by Europe. North America accounted for about ~38% share in the overall anticancer drugs market in 2013 owing to the heavy investments by multinational companies in research and development of anticancer drugs, particularly immune therapeutics, favourable reimbursement policies, and high adoption rate of immunotherapies.¹⁵ Authorization and approval of pharmaceutical agents is highly centralised and very vigorous in the last decades. Even after circulation and marketing of a drug it is followed by systems of pharmacovigilance.¹⁶

Since 1995, the European Medicines Agency (EMA)

has adopted the 'centralized procedure' [Regulation (EC) No 726/2004] to grant marketing authorizations across all its member states. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) is the committee at the European Medicines Agency that is responsible for preparing opinions on questions concerning medicines for human use. The CHMP replaced the former Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). The European Medicines Agency (EMA) is a decentralised body of the European Union. It has its headquarters in London since January 1995. Its main responsibility is the protection and promotion of public and animal health, through the evaluation and supervision of medicines for human and veterinary use. The agencies are composed of specialists nominated by each European Union (EU) member state and evaluate the safety, efficacy, and quality of medicinal products. Since 2005, applications through the centralized procedure are compulsory for anticancer drugs.^{17,18}

In Europe, decisions about the price of drugs paid by the health - care systems must be made before the drug is launched in the market, with the objective of controlling health budgets. Anticancer drugs are estimated to represent less than 15% of the total cost of oncology treatment, and around 5% of the total drug expenditure. Between 1998 and 2007, the sales of anticancer drugs increased from €4.3 to €26.3 per capita, a figure slightly higher than the increase of the overall cancer care cost. The expenditure per capita of all medicines in the EU was €430 per citizen.^{19,20}

In the USA the Food and Drug Administration (FDA) is the authority that approves anticancer drugs based on compelling evidence of treatment benefits with cancer patients. For example in 12 months period (10/2012 - 10/2013) FDA approved 9 new anticancer drugs to treat patients with advanced and/or treatment - resistant chronic myeloid leukemia (CML; omacetaxine mepesuccinate and ponatinib), multiple myeloma (pomalidomide), medullary thyroid cancer (cabozantinib), breast cancer (ado-trastuzumab emtansine), prostate cancer (radium-223 [223Ra] dichloride), melanoma (dabrafenib and trametinib), and non - small - cell lung cancer (NSCLC; afatinib). Most of the newly approved anticancer agents are *targeted drugs* that block the activity

of specific proteins (i.e., *kinases*) that fuel cancer growth, also included other classes of drugs (eg, radiopharmaceuticals, immunomodulatory agents, and protein translation inhibitors).²¹

After 2000 new players in the field of anticancer drugs include China, India, Australia and South Korea. Asia - Pacific market is growing at the promising rate of between 8-10%. Such high growth rate is due to increasing awareness towards advanced therapies namely immunotherapies and increase in per capita healthcare spending in developing countries. Key multinational companies (Roche diagnostics, Novartis AG, Celgene Corporation, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Merck & Co., Eli Lilly & Co. and GlaxoSmithKline) are operating in the cancer drugs market with several strategies such as collaboration, approval and acquisition with local pharmaceutical providers.²²

The world's anticancer drug market has been growing very rapidly. According to the statistics of the U.S. pharmaceutical consulting firm Frost & Sullivan, the global anticancer drugs market from total sales of \$24 billion (2004) soared to \$39.6 billion (2007) and \$55 billion in 2009. In 2012 it was \$80 billion. Anticancer drugs rank first in terms of global spending by therapeutic class: The US market size was \$37 billion in 2013, of which one third was spent on 10 patent-protected cancer drugs alone.^{13,23}

In the last decade rapid progress in the fields of tumour biology, genetics, and immunology has spurred the development of a number of new anticancer drugs. Almost 1,000 anticancer drugs are currently in various phases of pre - approval testing, more than the number for heart disease, stroke, and mental illness combined. Many new drugs target patients with specific genetic profiles. For example, the FDA approved pertuzumab in 2012 for patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Targeted therapies are more likely to succeed in clinical trials and may face a less elastic demand curve, facilitating premium pricing.²⁴

In recent years there is a new trend in anticancer treatment, the *biological therapies* that use vaccines or bacteria to stimulate the body's immune system to act against cancer cells. These types of biological therapy (referred collectively as "immunotherapy" or "biological response modifier therapy"), do not target

cancer cells directly. Other biological therapies, such as antibodies or segments of genetic material (RNA or DNA), do target cancer cells directly. Biological therapies that interfere with specific molecules involved in tumour growth and progression are also referred to as targeted therapies. The biological therapies are expected to dominate the market by 2020, due to their high efficacy, target specific action and less toxicity. For patients with cancer, biological therapies may be used to treat the cancer itself or the side effects of other cancer treatments. Although many forms of biological therapy have been approved by the U.S. FDA, others remain experimental and are available to cancer patients principally through participation in clinical trials (research studies involving cancer patients as volunteers).^{25,26}

The failure rate for anticancer drugs is approximately 95% which is very high in comparison to drugs developed for other medicinal specialties. According to the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America in 2010 there were more than 800 anticancer agents in active clinical trials.^{27,28}

3. Anticancer drug research of innovative antitumor mechanisms

The first generation of cancer drugs since the 1950s were almost all cytotoxic agents. These frequently act by damaging DNA, inhibiting its synthesis or interfering with the mechanisms of cell division, by blocking topoisomerases or binding to microtubules. Many of these agents were discovered by screening for chemical compounds that were able to kill cancer cells. DNA - alkylating agents, originally based on sulphur and nitrogen mustards, were structurally modified to control their rates of chemical reactivity, leading to drugs like cyclophosphamide and ifosfamide. Drugs developed in this first cytotoxic era of cancer were not designed to take advantage of our current knowledge of the genetic and molecular basis of cancer but to deal with the cancerous cells through DNA damage.²⁹

In the last years there is much optimism among scientists researching new drugs with innovative mechanisms of anticancer actions. They are aiming for the possibility of discovering selective anticancer drugs that will eliminate the cytotoxic side effects of cancer chemotherapy. This hope is based on uncovering

many novel molecular targets that are “cancer-specific”, which will allow the targeting of cancer cells while normal cells are spared from cytotoxic effects. Experimental sessions and clinical trials of the latest anticancer drugs showed encouraging results with several of these novel antitumour agents at the preclinical level and clinical trials. These targets are involved at one level or more in tumour biology, including tumour cell proliferation, angiogenesis and metastasis. Novel targets for which advances are being made include the following:³⁰

- a. growth factor receptor tyrosine kinases such as the epidermal growth factor receptor and HER-2/neu (proliferation);
- b. the vascular endothelial growth factor receptor and the basic fibroblast growth factor receptor (angiogenesis);
- c. the oncogenic GTP - binding protein Ras (especially agents targeting Ras farnesylation, farnesyltransferase inhibitors) (proliferation); protein kinase C (proliferation and drug resistance);
- d. cyclin - dependent kinases (proliferation);
- e. matrix metalloproteinases and angiogenin (angiogenesis and metastasis).

Less explored, but potentially useful anticancer targets include:

- f. the receptor tyrosine kinase platelet derived growth factor receptor, mitogen - activated protein kinase cascade oncogenes such as Raf-1 and mitogen-activated protein kinase, cell adhesion molecules such as integrins, anti-apoptosis proteins such as Bcl-2, MDM2 and survivin, and the cell life-span target telomerase.³⁰⁻³²

Another interesting development in the last decades is the investigation of a vast number of bioactive natural chemical constituents of plants and animals for the design of novel anticancer drugs. Throughout history, natural products have afforded a rich source of chemical compounds that have found many applications in the fields of medicine, pharmacy and biology. Within the sphere of anticancer medicines, a number of important new commercialised drugs have been obtained from natural sources. These drugs were formulated by structural modification of the molecular structure of natural compounds, or by the synthesis of new

compounds, designed following a natural compound as model. The huge structural diversity of natural compounds and their bioactivity potential have meant that several products isolated from plants, marine flora and microorganisms can serve as “lead” compounds for improvement of their therapeutic potential by molecular modification. Additionally, semi synthesis processes of new compounds, obtained by molecular modification of the functional groups of lead compounds, are able to generate structural analogues with greater pharmacological activity and with fewer side effects. These processes, complemented with high - throughput screening protocols, combinatorial chemistry, computational chemistry and bioinformatics are able to afford compounds that are far more efficient than those currently used in clinical practice. Combinatorial biosynthesis is also applied for the modification of natural microbial products. Likewise, advances in genomics and the advent of biotechnology have improved both the discovery and production of new natural compounds.³³⁻³⁹

4. Innovation drives progress and cost for anticancer drugs

Much of research to beat cancer tends to concentrate on the various genetic mutations behind different cancers. In recent years anticancer research aims at innovative biochemical mechanisms. A typical example of a new study (published in the journal *Cancer Cell*, 2015, University of St Louis, MO, senior author Prof. Burris professor of pharmacology and physiology) that takes a different approach in anticancer action. The new drug targets the pathways that hungry cancer cells use to satisfy their voracious appetite for energy. Cancer cells grow fast and divide, and to do this they rely on preferred ways of getting energy from healthy neighbouring cells. The idea of foiling cancer by undermining the way it uses energy differently to healthy cells is not new, but it has received more attention lately. For their study, researchers at Saint Louis University focused on cancer cells that attract energy from other cells to grow fast.⁴⁰

Scientists noticed that one pathway that cancer cells use to make the parts they need is called the Warburg effect, which ramps up use of glucose, and the other

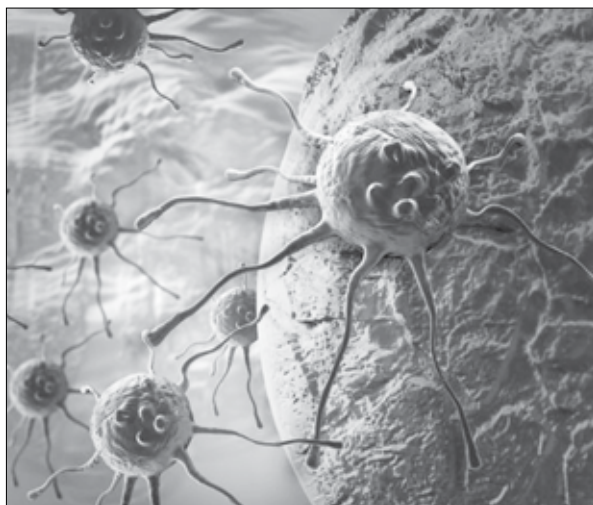


Figure 2. The new development will be when anticancer drugs kill cancer cells by shutting off their two preferred sources of energy without harming healthy cells

is called lipogenesis, whereby the cells can make their own fats for rapid growth. The experimental paper of the team explains how a small molecule that selectively targets these two pathways stopped cancer cell growth in cultured tumour cells in the laboratory (*in vitro*) and in human tumour cells grown in animals (*in vivo*) without harming healthy tissue or inducing weight loss, inflammation or liver damage. The experimental section used a small chemical molecule -called SR9243- that started off as an anticholesterol drug candidate. The drug targets fat synthesis in cells so they can't produce their own fat. It also suppresses abnormal glucose consumption and cuts off cancer cells' energy supply. The molecule stops these two processes by turning down the genes that drive them. In this way the cancer cells are denied their favourite fat and sugar energy sources and cannot make the parts they need to thrive and die. The researchers explain that because the Warburg effect is not a feature of normal cells and because most normal cells can get their fat from outside, SR9243 only kills cancer cells and does not harm healthy cells (Figure 2).⁴⁰

FDA's Centre for Drug Evaluation and Research (CDER) supports innovative ideas in anticancer drug in the pharmaceutical industry, emphasizing that "Innovation drives progress". This attitude is reflected in the 41 new molecular entities and new

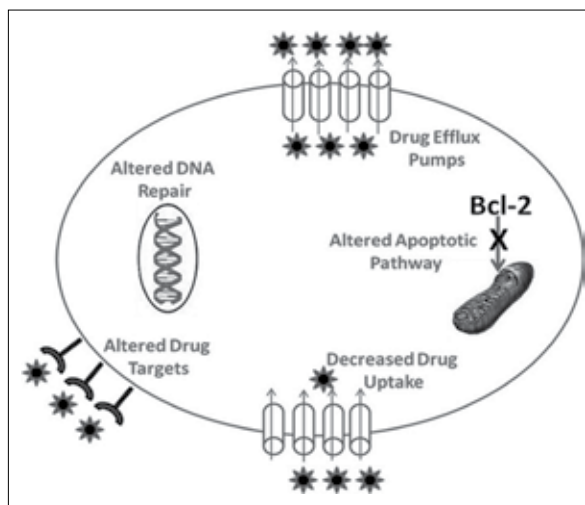


Figure 3. Nanoparticles are promising platforms for delivery and selective targeting cancer cells thus avoiding multidrug resistance that hinders anticancer chemotherapy efficiency

biologic pharmaceuticals that were approved in 14. This perspective is echoed by the FDA's CDER as the rationale for its support for innovation. The availability of new drugs and biological products often means new treatment options for patients and advances in health care for cancer patients, but with increasing costs national medical systems.^{41,42}

Another important advance of the last decade in anticancer drug is the use of nanoparticles for delivery and selective targeting of cancer cells. Different mechanisms in cancer cells become resistant to one or more chemotherapeutics is known as multidrug resistance (MDR) which hinders anticancer chemotherapy efficacy. Scientists currently use nanoassemblies such as polymeric/solid lipid/inorganic/metal nanoparticles, quantum dots, dendrimers, liposomes, micelles that has emerged as an innovative, effective, and promising platforms for treatment of drug resistant cancer cells. Nanocarriers have potential to improve drug therapeutic index, ability for multifunctionality and selective targeting to tumour cells. Selective nanocarriers targeting to tumour overcome dose - limiting side effects, lack of selectivity, tissue toxicity, limited drug access to tumour tissues, high drug doses, and emergence of multiple drug resistance with conventional or combination chemotherapy (Figure 3). A recent

review highlights various nanodrug delivery systems to overcome mechanism of MDR by neutralizing, evading, or exploiting the drug efflux pumps and those independent of drug efflux pump mechanism by silencing Bcl-2 and HIF1 α gene expressions by siRNA and miRNA, modulating ceramide levels and targeting NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).⁴³

Innovation remains particularly evident in the oncology arena of the USA, where exciting new medications have been entering the market at an accelerated pace since early 2014 and through the first half 2015, with many more anticancer drugs currently in various phases of development. But innovation comes with a cost, and the cost of cancer drugs continues to be a significant hurdle for patients and national medical systems and medical insurance companies that pay very high prices for cancer patients' treatment. The surge in cancer drug innovation over recent years continue to contribute to global spending on all oncology drugs, reaching about \$100 billion in 2014. Explaining this accelerated rate, the IMS noted, "The landscape is shifting rapidly, bringing new complexity to oncologists, payers and governments. Earlier diagnosis, longer treatment duration and increased effectiveness of drug therapies are contributing to rising levels of spending on medicines for cancer care. Total global spending on such medicines reached the \$100 billion threshold in 2014, even as their share of total medicine spending increased only modestly."^{44,45}

The growing costs (in the case of US patients) to a large extent reflect the high cost of targeted therapies, which dominate the oncology pipeline. In 2014 the IMS report noted, "The high number of new targeted therapies launched and available for cancer patients has also escalated payer scrutiny of their value relative to their incremental benefits compared to existing treatments. The average cost per month of branded anticancer drug is now about \$10,000, up from an average of \$5,000 a decade ago." That this high cost of cancer drugs presents a continuing challenge for patients with cancer as well as for national medical systems is not really news; the real issue, as Kleinke and McGee suggest, is how to pay for these drugs in a way that will sustain innovation and improve patient outcomes.^{46,47}

A good indication of the frantic the picture in the

oncology sector is the FDA approval system of new cancer drugs. For example, more new cancer drugs are expected to be approved in 2015. Of the 771 cancer drugs currently in development (USA) several drugs are farther along in the process and are expected to be reviewed by the FDA between now and the end of 2015. These drugs potentially are:^{48,49}

- Trabectedin (Yondelis), for chemotherapy-experienced soft - tissue sarcoma, is scheduled to be reviewed by the FDA for approval in July 2015
- Cobimetinib, for melanoma, is scheduled for approval in August 2015
- Gefitinib (Iressa), for first - line advanced or metastatic NSCLC with *EGFR* mutation; approval expected in September 2015
- Sonidegib, for advanced basal - cell carcinoma, with approval expected in September 2015
- Talimogene laherparepvec (T-VEC), for regionally or distally metastatic melanoma, is scheduled for approval in October 2015
- Necitumumab, for the first - line treatment of squamous NSCLC, with a scheduled date of December 2015
- Trifluridine and tipiracil, for third-line therapy of refractory metastatic colorectal cancer, with approval expected by the end of the year 2015.

The big picture of the USA anticancer drug approval is that 3,137 clinical trials are being conducted in the USA. Of these, 1,313 are ongoing and are no longer enrolling new patients. An impressive list of therapies, some with new mechanisms of action that may bring significant changes to cancer care.^{48,49}

As mentioned above some very successful therapeutic anticancer drugs are at the same time very expensive. To get a picture of the cost: bevacizumab (Avastin), for colorectal cancer, \$50,000, for 5 months treatment (2004), sipuleucel-T (Provenge), for prostate cancer, \$93,000, 3 months treatment (2009), and ipilimumab (Yervoy), skin cancer, \$120,000, 3 months treatment (2011). [<http://chronicdisease.uchicago.edu/files/2014/09/Conti-pricing-trends-9-9-2014.pdf>].

The high cost of new anticancer drugs forced the FDA to start also trials on biosimilar drugs with lower prices. It is perhaps not surprising that the first-ever biosimilar to receive FDA approval (in March 2015) was a cancer drug, Zarxio (filgrastim-sndz), a biosimilar

of the original drug Neupogen. What this means to curbing the costs of cancer care remains to be seen, but this approval has finally opened the way for biosimilar entry into the United States, trailing by several years behind Europe. Whether the new biosimilars coming soon to market can help in terms of cost containment and expanded access to care is unclear at this point. Even if the anticipated 20% reduction in cost is materialized, this will not be sufficient to change cancer care in any real sense. Several oncology biosimilars are currently in the pipeline and are expected to receive FDA approval in 2015, including:^{42,45,50}

- Neupog (pegfilgrastim), a biosimilar to Neulasta, is expected to be approved in August or September of this year
- Grastofil, a second biosimilar to Neupogen, is expected to be approved in October
- Retacrit (epoetin alfa), a biosimilar to Epogen and to Procrit, could be approved later in 2015.

5. Approval of anticancer drugs by EMA, FDA and PMDEC (Japan)

Approval outcome after clinical trials, marketing and authorization applications for anticancer drugs in the European Union is performed by the European Medicines Agency (EMA), in the USA by Food and Drug Administration (FDA) and in Japan by Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center (PMDEC, established 1998). Each authority has their own different rules but there is a broad communication and exchange of information among the scientific members. Especially, there is an open dialogue between the FDA and EMA, with the two agencies moving closer, exchanging information and opinions on anticancer approvals since the drug companies and markets are international. Differences in decision-making between the agencies may be due to a different evaluation of end points. Different interaction modalities with industry and patients represent an additional source of divergence with a potential impact on decision - making.⁵¹⁻⁵³

The approval agencies are inevitably working in parallel since international pharmaceutical companies apply for approval at the same time. The European agency procedures for initial approval of anticancer and non-cancer drugs are analyzed and compared to

anticancer drug approvals in the USA and Japan for the same period. A study showed that from 2006 to 2011, the regulatory review of 46 marketing authorization applications resulted in 29 new cancer drug approvals. The overall approval probability (63%) lagged behind the probability for non-cancer drugs (73%). Longer median active review times in line with additional clock-stop and European Union (EU) Commission decision-making times as well as submission delays contribute to the 7.2 months median time-to-market delay, compared to the USA; Japanese patients had to wait an additional 25.1 months. Marketing authorization applications for anticancer drugs in the EU are associated with modest approval success. Patients in the USA get access to new products earlier, fostered by the more frequent use of expedited review procedures.^{54,55}

A study examined the time to obtain product marketing authorization for pharmaceutical products that have gone through the process, and compared approval times for a group of products that have been approved by both in the EU by EMA and in the U.S. by FDA. The data of the study indicated that the goals established by the EMA for the timeliness of application review have generally been met. Moreover, mean approval times for products approved by both agencies were similar. Although clinically relevant differences in the outcome of both agencies for approval process of oncology products were found, neither of the agencies seems to have a prevailing restrictive behaviour over the other. Further efforts on harmonizing decision making between regulatory systems are needed.⁵⁶

6. Counterfeit versions of anticancer drugs in the market

In the last years with the introduction of internet pharmacies in many countries there is a widespread trend in the circulation of counterfeit drugs. In 2012 FDA announced that it had detected counterfeit versions of the very expensive injectable anticancer drug bevacizumab (Avastin®, Genentech, USA) in the US drug - supply chain. Investigations showed that some of the counterfeits came from Egypt. Following this discovery, almost 1,000 FDA warning letters were sent to physicians and medical practices in 48 different states and two US

territories, as more batches of counterfeit Avastin were uncovered. In response, criminal prosecutions have been pursued against certain distributors and clinicians, and other individuals who trafficked, sold, purchased, and/or administered an unsafe and ineffective treatment while also defrauding the government. Although limited and targeted legal action has been taken, patients potentially affected by this seminal patient safety event have not been appropriately identified. Hence, despite the clear and documented patient - safety and public-health risks posed by the transnational criminal trade in counterfeit medicines, the case study of counterfeit bevacizumab detection in the USA demonstrates the continued lack of information, knowledge, and solutions that would be necessary to protect those who are most affected - the patients. In response, scientists call for greater investment in multisector, multistakeholder strategies to enhance surveillance for counterfeit medicines and enable improvements in communication of risk information, to better protect patients with cancer.⁵⁷

The issue of counterfeit anticancer drugs has been growing in importance in the developed countries, especially in Europe and in the United States with the most important drug companies that invest millions in the oncology sector. Production and marketing of novel and innovative anticancer drugs is an important factor to economic growth in Europe and the USA. The industrial competitiveness in the global drug marketplace, and intellectual property protections provide the ability for industrial societies to prosper from technological innovation. Especially important in terms of innovation in healthcare are the pharmaceutical and biopharmaceutical industries. Counterfeit drugs, in one hand pose health hazards to patients and take away income from pharmaceutical companies. Most of the threats come from the internet pharmacies, which are often the source of counterfeit drugs. In the USA the internet pharmacies often falsely portray themselves as Canadian, to enhance their consumer acceptance. Adding to the problems are drug shortages, which facilitate access for counterfeits. In addition, the wholesale market involving numerous firms is a convenient target for counterfeit drugs. Trafficking in counterfeits can be extremely profitable; detection of counterfeits is difficult, and the penalties are modest.⁵⁸

Some cases of counterfeit drugs illustrate the problem of patient's safety. In the US a patient was treated with injections for anaemia, after a liver transplant. After 8 weeks of injections, the patient was still not responding to treatment. The treating physicians discovered that the medicine the patient used was counterfeit. In such cases, the consequences of counterfeits can be serious.⁵⁹ Another example of the dangers of counterfeit medications in the US is the 2008 counterfeit case of the blood thinner Heparin. In this case, the active ingredient was replaced with a cheaper substance that caused patients to have adverse reactions and resulted in a nationwide recall of Heparin. The medication, whose counterfeit active ingredient came from China (a major source of counterfeiting), was suspected to be the cause of as many as 81 deaths. The implications for patients are clear: counterfeits can kill. The US company that sold Heparin was subject to 740 lawsuits and eventually sold the division that produced the medicine.⁶⁰

Preventing counterfeit medicines from entering the USA is especially difficult, in part because nearly 40% of drugs are made overseas and approximately 80% of the active medicinal components of drugs are imported. Because many of these medicines are expensive, buyers are attracted by lower prices. The rise of Internet pharmacies makes regulation of drug safety more difficult. Detecting counterfeits is often difficult, because many of these goods pass through a long and complicated distribution network, thereby creating opportunities for counterfeits to enter the legitimate supply chain. USA consumers are largely unaware of the dangers of purchasing counterfeit drugs from Internet pharmacies: An estimated 36 million Americans have bought drugs online without a valid prescription.⁶¹

Counterfeit medications are also a worldwide problem. The World Health Organization (WHO) estimates that as much as 30% of the medicines sold in parts of Asia, Africa, and Latin America are counterfeit. In 2011, 64% of antimalarial drugs in Nigeria were found to be counterfeit. Worldwide, an estimated 10% of all medicines are counterfeit.⁶²⁻⁶⁴

European countries have similar problems with counterfeit drugs, in particular with expensive anticancer pharmaceutical agents. The import of fake medicines in the EU is fuelled by the potential for high profits. Over a two - month period in

2009, European customs officers seized 34 million counterfeit pills, and fake drugs that have entered the legal supply chain in a number of EU countries. Fake Casodex, for instance, has been found on sale via legitimate outlets in the UK. European policy makers, regulators, health authorities and pharmaceutical companies have started to wage a war against counterfeit medicines. At an EU level, a series of laws to strengthen regulation in this area is currently under discussion, which will seek to ensure that legally produced drugs have a range of recognisable safety features including anti-counterfeiting packaging (barcodes and seals). Oversight of pharmaceutical distributors and legal Internet pharmacies will be tightened. The European Parliament is also pushing for heightened awareness of the dangers of counterfeit drugs as well as stiffer penalties against drug counterfeiters. Pharmaceutical companies are looking to new technologies that can detect tampering and make it easier to verify whether drugs are legitimate.⁶⁵

Counterfeit medicines are a global public health risk. A recent paper assessed counterfeit reports involving the legitimate supply chain using 2009–2011 data from the Pharmaceutical Security Institute Counterfeit Incident System (PSI CIS) database that uses both open and non-public data sources. Of the 1,510 identified CIS reports involving counterfeits, 27.6% reported China as the source country of the incident/detection. Further, 51.3% were reported as counterfeit but the specific counterfeit subcategory was not known or verifiable. The most prevalent therapeutic category was anti-infectives (21.1%) with most reports originating from health-related government agencies. Geographically, Asian and Latin American regions and, economically, middle-income markets were most represented. A total of 127

(64.8%) of a total of 196 countries had no legitimate supply chain CIS counterfeit reports. Improvements in surveillance, including detection of security breaches, data collection, analysis, and dissemination are urgently needed to address public health needs to combat the global counterfeit medicines trade.⁶⁶

Conclusions

In the last decades on a global scale, discovery, development, approval and marketing of new anticancer drugs is advancing very rapidly and new antitumour agents for novel treatment therapies are established in the developed countries. Despite vast investment in oncology research and development, the translation of research advances into medicines that substantially improve the treatment of many cancers remains frustratingly slow. It has been noted that although the opportunities are enormous, there are significant challenges to global drug development. Some of the more major threats facing the pharmaceutical industry include the increase in the cost of research and development without an attendant improvement in the number of anticancer medicinal agents approved. The current reality in industry-sponsored clinical trials is that the majority of registration trials are focused on the United States and Europe. Despite the problems, research efforts advanced successful medical methods and drastic antitumour drugs in curing most of the types of malignant neoplasms and prolonged survival rates among cancer patients. Discovery and development of anticancer medicinal agents are the key focus of several pharmaceutical companies as well as non-profit government and non-government organizations all over the world. Major other problems on a global scale is the development of biosimilar anticancer drugs, the high cost of treatment and counterfeit anticancer agents.⁶⁷ □

Νέα Αντικαρκινικά Φάρμακα. Τάσεις στην Έρευνα, Ανάπτυξη, Εμπόριο και η Κρίση του Κόστους για Αντικαρκινικές Θεραπείες

**Αθανάσιος Βαλαβανίδης*,
Θωμάς Βλαχογιάννη, Σπυρίδων Λωρίδας**

Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15784 Αθήνα

Περίληψη

Αντικαρκινικές θεραπευτικές μέθοδοι και φάρμακα καθώς η πρόληψη του καρκίνου έχουν καταστεί τις τελευταίες δεκαετίες σημαντικοί στόχοι των εθνικών και διεθνών ιατρικών συστημάτων. Οι επιστημονικές προσπάθειες προώθησαν επιτυχημένες ιατρικές πρακτικές και δραστικά αντικαρκινικά φάρμακα που θεραπεύουν τους περισσότερους τύπους κακοήθων νεοπλασιών και βελτίωσαν τις πιθανότητες επιβίωσης για αρκετά χρόνια των καρκινοπαθών. Η ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών έχει καταστεί ο βασικός στόχος αρκετών φαρμακευτικών βιομηχανιών καθώς και μη κερδοσκοπικών κυβερνητικών και μη-κυβερνητικών οργανώσεων σε όλο τον κόσμο. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν επιτευχθεί σημαντικές ανακαλύψεις και εφαρμογές αντικαρκινικών φαρμάκων. Την ίδια περίοδο χιλιάδες συνθετικές χημικές ουσίες με υποσχόμενη αντικαρκινική δράση έχουν παρασκευασθεί, ενώ έχουν απομονωθεί και ενώσεις από φυσικά προϊόντα (με εκχύλιση από βιολογικούς οργανισμούς) που έχουν εξετασθεί για τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες. Παρόλα αυτά, η ανακάλυψη επιτυχημένων αντι-

καρκινικών φαρμάκων παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη. Ο βαθμός αποτυχίας για αντικαρκινικά φάρμακα βρίσκεται στο επίπεδο του 95%, υψηλότερος σε σχέση με άλλες φαρμακευτικές κατηγορίες. Τα αντικαρκινικά φάρμακα έχουν υψηλό κόστος αρκετών εκατομμυρίων μέχρι να εξετασθούν σε έρευνες με πειραματόζωα και πρέπει να περάσουν από αυστηρές τοξικολογικές και κλινικές μελέτες σε τρία στάδια. Η επισκόπηση αυτή περιγράφει τις κυριότερες πλευρές της ανακάλυψης, ανάπτυξης, εμπορευματοποίησης και του υψηλού κόστους για θεραπευτικές εφαρμογές των αντικαρκινικών φαρμάκων. Επίσης εξετάζονται οι πλέον γνωστές υπηρεσίες έγκρισης αντικαρκινικών φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία. Η επισκόπηση καλύπτει τα κυριότερα επιτεύγματα των αντικαρκινικών ουσιών της τελευταίας δεκαετίας με τον προσδιορισμό των αντιπροσωπευτικών βιοχημικών μηχανισμών των κακοήθων νεοπλασμάτων και την εκμετάλλευση επιλεκτικών στόχων στα καρκινικά κύτταρα. Τα τελευταία χρόνια σημαντικό πρόβλημα των φαρμάκων, αλλά ιδιαίτερα των αντικαρκινικών, είναι η κυκλοφορία πλαστών συσκευασιών γνωστών ογκολογικών φαρμάκων σε πολλές χώρες λόγω του εμπορίου μέσω του ηλεκτρονικού διαδικτύου. Το εμπόριο αντικαρκινικών φαρμάκων αυξάνεται με αλματώδεις ρυθμούς και σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία η παγκόσμια αγορά το 2012 ήταν 80 δισεκατομμύρια δολάρια.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: αντικαρκινικά φάρμακα, αντινεοπλαστικά φάρμακα, κακοήθεις νεοπλασίες, αντικαρκινική δράση, φαρμακευτικές εταιρίες, αντικαρκινικές θεραπείες, αγορά αντικαρκινικών φαρμάκων

***Συγγραφέας υπεύθυνος**

για την αλληλογραφία:

Καθηγητής Αθανάσιος Βαλαβανίδης,

E-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. Thurston D.E. (2006) Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL.
2. Prudhomme N.I (Ed) (2013). Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry. Bentham Science Publications, Chennai, India.
3. Narang A.S., Desai D.S. (2009) Unique aspects of pharmaceutical development. In: Lu Y, Mahato R.I. (Eds). Pharmaceutical Perspectives on Cancer Therapeutics. Springer Sciences, Berlin, pp. 49-92.
4. Schwartzmann G., Winograd B., Pinedo H.M. The main steps in the development of anticancer agents. *Radiother. Oncol.* 12, 301-313, 1988.
5. Institute, National Cancer. Targeted Cancer Therapies, 2008. [<http://www.cancer.gov/cancer-topics/factsheet/Therapy/targeted>]. (accessed October, 2015).
6. Hoekstra R., Verweij J., Eskens F.A. Clinical trial design for target specific anticancer agents. *Invest. New Drugs* 21, 243-250, 2003.
7. Chabner B.A., Roberts T.G., Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer* 5, 65-72, 2005.
8. Saijo N., Tamura T., Nishio K. Strategy for the development of novel anticancer drugs. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 52 (Suppl 1), S97-S101, 2003.
9. Van Schaik R.H. Cancer treatment and pharmacogenetics of cytochrome P450 enzymes. *Invest. New Drugs* 23, 513-522, 2005.
10. Yong W.P., Innocenti F., Ratain M.J. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 62, 35-46, 2006.
11. Adams C.P., Brantner V.V. Estimating the cost of new drug development: Is it really \$802 million? *Health Affairs* 25, 420-428, 2006.
12. Brown R.E., Hutton J. Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anti-Cancer Drugs* 9, 833-835, 1998.
13. IMS (IMS Institute for Healthcare Informatics). 2014. Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems. 28 [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS_percent20Health_percent20Institute/Reports/Secure/IMSH_Oncology_Trend_Report.pdf]. (accessed October 2015).
14. Statista, Statistics Portal, <http://www.statista.com/statistics/273430/the-best-selling-cancer-drugs-worldwide/> (accessed October 2015).
15. Braidó F., Holgate S., Cannonica G.W. From “blockbusters” to “biosimilars”: an opportunity for patients, medical specialists and health care providers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 25, 483-486, 2012.
16. Tuccori M., Montagnani S., Capogrosso-Sansone A., Mantarro S., Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C. Adverse reactions to oncologic drugs: spontaneous reporting and signal detection. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 8, 61-75, 2015.
17. Senderowicz A.M., Pfaff O. Similarities and differences in the oncology drug approval process between FDA and European Union with emphasis on in vitro companion diagnostics. *Clin. Cancer Res.* 20, 1445-1452, 2014.
18. Hartmann M., Mayer-Nicolai C., Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (on line) 2013. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.004.
19. Netzer T. European Union centralised procedure for marketing authorisation of oncology drugs: an in-depth review of its efficiency. *Eur. J. Cancer* 42, 446-455, 2006.
20. Anonymous (editorial) Market access for cancer drugs and the role of health economics. *Ann. Oncol.* 18, iii55-iii66, 2007.
21. CancerProgress.Net. Clinical cancer advances. 2013. FDA approvals of anticancer agents. [<http://www.cancerprogress.net/clinical-cancer-advances-2013-fda-approvals-anticancer-agents>]. (accessed October 2015).
22. Allied Market Research. World Oncology/Cancer Drugs Market-Opportunities and Forecast 2013-2020. Febr 2015, [<https://www.alliedmarketresearch.com/oncology-cancer-drugs-market>]. (accessed October 2015).

23. Conti R.M., Bach P.B. Cost Consequences of the 340B drug discount program. *J. Am. Med. Assoc., (JAMA)* 309, 1995-1996, 2013.
24. Howard D.H., Bach P.B., Berndt E.R., Conti R.M. Pricing in the market for anticancer drugs. Report, Aug. 29, 2014 [<http://tippie.uiowa.edu/economics/tow/papers/conti-fall2014.pdf>]. (accessed October 2015).
25. National Cancer Institute (USA). What is biological therapy? [<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/bio-therapies-fact-sheet>]. (accessed October 2015).
26. Cancer Research UK, Biological therapy [<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/biological/>]. (accessed October 2015).
27. Di Masi J.A., Grabowski H.G. Economics of new oncology drug development. *J. Clin. Oncol.* 25, 209-216, 2007.
28. Arrondeau J. Development in anti-cancer drug. *Discovery Medicine*, 26.10.2010 [<http://www.discoverymedicine.com/Jennifer-Arrondeau/2010/10/26/development-of-anti-cancer-drugs/>]. (accessed October 2015).
29. Workman P., Colling I. (2014) Modern cancer drug discovery. In: Neidle S (Ed). *Cancer Drug Design and Discovery*. Academic Press, London, (2nd edition), pp. 3-53.
30. Buolammwini J.K.. Novel anticancer drug discovery. *Current Opin. Chem. Biol.* 3, 500-509, 1999.
31. Li Q., Xu W. Novel anticancer targets and drug discovery in post genomic age. *Current Med. Chem. Anticancer Agents* 5, 53-63, 2005.
32. Ruden M., Puri N. Novel anticancer therapeutics targeting telomerase. *Cancer Treatm. Reviews* 39, 444-456, 2013.
33. Gordaliza M. Natural products as leads to anti-cancer drugs. *Clin Translat Oncology* 9, 767-776, 2007.
34. Balunas M.J., Douglas Kinghorn A. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences (Natureceuticals, Nutraceuticals, Herbal Botanicals and Psychoactives Drug Discov Drug-Drug Interact., Vol. 1, 78(5), 431-441, 2005.*
35. Chin Y-W., Balunas M.J., Chai H.B., Kinghorn A.D. Drug discovery from natural sources. *The AAPS Journal* (The American Association of Pharmaceutical Scientists) 8(2), E239-E253, 2006.
36. Cragg G.M., Kingston D.G.I., Newman D.J. (2011) *Anticancer Agents from Natural Products.*, Boca Raton, FL, (2nd edition).
37. Bhanot A., Sharma R., Noolvi M.N. Natural sources as potential anti-cancer agents: A review. *Int. J. Phytomedic* 3, 9-26, 2011.
38. Soodabeh S. (2015) *New Approaches to Natural Anticancer Drugs*. Springer International Publishing, Heidelberg/New York.
39. Perdicaris S., Vlachogianni T., Valavanidis A. Bioactive natural substances from marine sponges: New developments and prospects for future pharmaceuticals. *Nat. Prod. Chem. Res.* 1, 1-8, 2013.
40. Flaveny C.A., Griffett K., El-Gendy B.E.D, Kazantzis M., et al. Burris T.P. Broad anti-cancer activity of a small molecule that selectively targets the Warburg Effect and lipogenesis. *Cancer Cell* 28, 42-56, 2015.
41. Buffery D. The 2015 Oncology Drug Pipeline: Innovation drives the race to cure cancer. *Am. Health Drug Benefits* 8, 216-222, 2015.
42. US Food and Drug Administration. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products. Updated February 2, 2015. [www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm20025676.htm] (accessed October 2015).
43. Kapse-Mistry S., Gorender T., Srivastava R., Yergen M. Nano drug delivery inversing multidrug resistance in cancer cells. Review. *Front. Pharmacol.* (online), 10 July 2014. [<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.201400159>]. (accessed October 2015).
44. IMS Institute for Healthcare Informatics. Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems. May 2014. [www.obroncology.com/imshealth/content/IMSH_Oncology_Trend_Report_020514F4_screen.pdf]. (accessed October 2015).
45. IMS Institute for Healthcare Informatics. Development in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access, and Value: Global Oncology Trend Report 2015. May 2015. [www.theimsinstitute.org]. (accessed October 2015).
46. Kleinke J.D., McGee N. Breaking the bank: three fi-

- nancing models for addressing the drug innovation cost crisis. *Am. Health Drug Benefits*. 8, 118-126, 2015.
47. Kolata G. Co-payments soar for drugs with high prices. New York Times. April 14, 2008. [www.nytimes.com/2008/04/14/us/14drug.html?_r=0]. (accessed October 2015).
 48. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Nearly 800 New Medicines in Development to Help in the Fight Against Cancer. October 2014. [www.phrma.org/research/cancer]. (accessed October, 2015).
 49. US Food and Drug Administration. Fact Sheet: Breakthrough Therapies. Updated December 2014. [www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm]. (accessed October 2015).
 50. Sandoz (a Novartis Company). FDA approves first biosimilar Zaxio (filgrastim-SNDZ) [http://www.sandoz.com/media_center/press_releases_news/global_news/2015_03_0_].
 51. Tafuri G., Stolk P., Trotta F., Putzeist M., Leufkens H.G., Laing R.O., De Allegri M. How do the EMA and FDA decide which anticancer drugs make it to the market? A comparative qualitative study on decision makers' views. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 1507-1512, 2011.
 52. Trotta F., Hubert G.M., Leufkens H.G.M., Schellens J.H.M., Laingand R., Tafuri G. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When differences have an impact on clinical practice. *J. Clin. Oncology* (on line) 2 May 2011, DOI:10.1200/JCO.2010.34.1248.
 53. Fujiwara Y. Reviewers' role in the new anticancer drug approval process in the newly established Japanese Regulatory Agency, PMDEC (Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Centre). *Japan J. Clin. Oncology* 28, 653-656, 1998.
 54. Hartmann M, Mayer-Nicolai C, Pfaff O. Approval probabilities and regulatory review patterns for anticancer drugs in the European Union. *Oncology Hematology* 87(2), 12-121, 2013.
 55. Apolone G., Joppi R., Bertele V., Garattini S. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Brit. J. Cancer* 93, 504-509, 2005.
 56. Healy E.M., Kaitin K.I. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' centralized procedure for product approval: Current status. *Therap. Innov. Regul. Sci.* 33, 969-978, 1999.
 57. Mackey T.K., Cuomo R., Guerra C., Liang B.A. After counterfeit Avastin®-what have we learned and what can be done? *Nature Rev. Clin. Oncology* 12, 302-308, 2015.
 58. Blackstone E.A., Fuhr H-P, Pociask S. The health and economic effects of counterfeit drugs. *Am. Health Drug Benefits* 7, 216-224, 2014.
 59. Bennett CL. Government agencies and pharmaceutical industry must take action to thwart sales of counterfeit drug products. September 1, 2006. [www.rheumatologynetwork.com/articles/government-agencies-and-pharmaceutical-industry-must-takeaction-thwart-sales-counterfeit-drug]. (accessed October 2015).
 60. Toscano P. The dangerous world of counterfeit prescription drugs. CNBC; October 4, 2011 [www.cnbc.com/id/44759526] (accessed October 2015).
 61. US House of Representatives, Committee on Energy and Commerce. Hearing on counterfeit drugs. Memorandum. February 25, 2014. [http://docs.house.gov/meetings/IF/IF02/20140227/101804/HHRG-113-IF02-20140227-SD002.pdf]. (accessed October 2015).
 62. United Nations Office on Drugs and Crime. Counterfeit goods: a bargain or a costly mistake? [www.unodc.org/toc/en/crimes/counterfeit-goods.html] (accessed October 2015).
 63. Fake pharmaceuticals: bad medicine: the world's drug supply is global. Governments have failed to keep up. Economist. October 13, 2012. [www.economist.com/node/21564546]. (accessed October 2015).
 64. Berkrot B. Fake Avastin shows little protection of drug supply. Reuters. March 12, 2012. [www.reuters.com/article/2012/03/12/us-avastin-drug-fake-idUSBRE82B0YY20120312]. (Accessed October 2015).

65. Redmond K. Fake drugs pose a threat to Europe; cancer patients. *Cancer World*, Report, 2010. [www.cancerworld.org/Articles...] (accessed October 2015)..
66. McKay T.K., Liang B.A., York P., Kubis T. Counterfeit drug penetration into global legitimate medicine supply chains: A global assessment. *Am. Soc. J. Tropical Med. Hyg.*, (on line) 14-0389, 2015 [http://www.ajtmh.org/content/early/2015/04/16/ajtmh.14-0389.short]. (accessed October 2015).
67. Hait W.N. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nature Reviews Drug Discov* 9, 253-254, 2010.

Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης Τριών Διαστάσεων (3D - QSAR): Σύντομη Ανασκόπηση

Ελένη Βροντάκη^{1,2}, Γεωργία Μελαγράκη², Αντρέας Αφαντίτης²,
Άννα Τσαντίλη - Κακουλίδου³, Θωμάς Μαυρομούστακος^{1*}

¹Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15771, Αθήνα, Ελλάδα

²Τμήμα Χημειοπληροφορικής, NovaMechanics Ltd, Λευκωσία, Κύπρος

³Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15771, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Σήμερα, τα περισσότερα φάρμακα προκύπτουν με τη διαδικασία του Ορθολογικού Σχεδιασμού (Rational Drug Design). Οι μελέτες των Ποσοτικών Σχέσεων Δομής - Δράσης (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) διαδραματίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην προσπάθεια σύνθεσης μικρότερου αριθμού ενώσεων που ελέγχονται για τη βιολογική τους δράση. Η παρούσα ανασκόπηση, μετά από μια σύντομη ιστορική αναδρομή στην ανάπτυξη των Ποσοτικών Σχέσεων Δομής - Δράσης, εστιάζει στις Ποσοτικές

Σχέσεις Δομής - Δράσης τριών διαστάσεων, 3D - QSAR, και ιδιαίτερα στις δύο περισσότερο χρησιμοποιούμενες μεθοδολογίες CoMFA και CoMSIA. Γίνεται αναφορά στη φιλοσοφία των μεθόδων και περιγράφονται οι προϋποθέσεις και τα βήματα για την εξαγωγή μοντέλων 3D - QSAR πρόβλεψης της βιολογικής δράσης. Δίδονται στοιχεία για την αξιολόγηση και την επικύρωση των μοντέλων και σχολιάζονται οι δυνατότητες εφαρμογής τους και οι προοπτικές που παρέχουν στον ορθολογικό σχεδιασμό φαρμάκων.

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ: Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης, 3D - QSAR, CoMFA, CoMSIA, Διασταυρούμενη Επικύρωση

Εισαγωγή

Οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης (QSAR) κατατάσσονται στις πρώτες προσπάθειες για την ανάπτυξη του ορθολογικού σχεδιασμού έχοντας ως κύριο στόχο τη σύνθεση μικρότερου αριθμού ενώσεων

που θα ελέγχονται για τη βιολογική τους δράση. Η ελαχιστοποίηση του παράγοντα τύχη και των χρονοβόρων και δαπανηρών πειραμάτων της σύνθεσης και του βιολογικού ελέγχου νέων ουσιών, αποτελεί τον ουσιαστικό στόχο της προσπάθειας αυτής. Ακο-

*** Συγγραφέας υπεύθυνος για την αλληλογραφία:**

Θωμάς Μαυρομούστακος, E - mail: tmavrom@chem.uoa.gr

λούθως, με τη μέθοδο QSAR επιτυγχάνεται να θυσιάζονται όλο και λιγότερα πειραματόζωα αλλά και το περιβάλλον να επιβαρύνεται λιγότερο. Τελικός στόχος της τεχνικής QSAR είναι η εύρεση μιας γραμμικής εξίσωσης του τύπου (1) ανάμεσα σε μια συγκεκριμένη δράση / δραστικότητα, που αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή (μεταβλητή απόκρισης), και στα δομικά χαρακτηριστικά μιας σειράς παρόμοιων δομικά μορίων, μορίων δηλαδή που έχουν προκύψει από την ίδια ένωση-οδηγό με κατάλληλες τροποποιήσεις στη δομή.

$$\text{Βιολογική δράση} = \alpha_0 + (\alpha_1 * P_1) + (\alpha_2 * P_2) + \dots + (\alpha_n * P_n) \quad (1)$$

Όπου, οι παράμετροι $P_1 - P_n$ εκφράζουν συγκεκριμένες ιδιότητες των επιλεγμένων μορίων (π.χ. λιποφιλία) που μπορούν να συσχετιστούν με τη βιολογική τους δράση. Οι παράμετροι αυτές καλούνται περιγραφικές μεταβλητές (descriptors) και οι τιμές τους υπολογίζονται είτε πειραματικά είτε θεωρητικά, για το κάθε μόριο χωριστά. Αντίστοιχα, οι συντελεστές $\alpha_0 - \alpha_n$ υπολογίζονται με τη χρήση γραμμικής ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης.¹ Οι εξισώσεις τύπου (1) συνοδεύονται πάντα από στατιστικά στοιχεία, όπως ο συντελεστής συσχέτισης r (r^2), η τυπική απόκλιση (s) και η δοκιμασία Fisher, με βάση τα οποία εκτιμάται η αξιοπιστία τους.

Για να είναι ένα μοντέλο QSAR αξιόπιστο, απαραίτητο στοιχείο αποτελεί η προσεκτική επιλογή των δεδομένων. Ιδανικά, ο αριθμός των ενώσεων θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγάλος και οι τιμές της βιολογικής τους δράσης να είναι καλά κατανοημένες σε ένα μεγάλο εύρος ώστε να ποικίλουν μεταξύ υψηλών έως πολύ χαμηλών τιμών δραστικότητας. Οι τιμές της βιολογικής δραστικότητας (IC_{50} , EC_{50} , K_i , κ.ά.) μετατρέπονται στον αντίστοιχο αρνητικό δεκαδικό λογάριθμό τους, και συνεπώς, όσο μεγαλύτερη είναι η προκύπτουσα τιμή τους, τόσο πιο δραστική είναι η ένωση.

Υπάρχει πληθώρα παραμέτρων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία ενός μοντέλου QSAR: φυσικοχημικές σταθερές, μοριακές παράμετροι, υποδομικά χαρακτηριστικά, τοπολογικοί δείκτες ή παράμετροι που προέρχονται από κβαντικούς υπολογισμούς, όπως η διπολική ροπή, τα μερικά φορτία, ή μεγέθη ενέργειας E_{LUMO} και E_{HOMO} , όπου E είναι η ενέργεια του τροχιακού LUMO (Lowest Unoccupied

Molecular Orbital) και του τροχιακού HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), αντίστοιχα.²⁻⁵ Μια καταγραφή των περιγραφικών μεταβλητών, ως προς το πληροφοριακό τους περιεχόμενο, την προέλευσή τους και τον τρόπο υπολογισμού τους, περιλαμβάνεται στο βιβλίο των Todeschini και Consonni.⁵ Αξιωματικό είναι ότι η ισχυρή επιμέρους συσχέτιση ιδιότητας - δραστικότητας αυξάνει την ποιότητα των προβλέψεων του μοντέλου QSAR.⁶

Ιστορική αναδρομή

Οι πρώιμες μελέτες σχέσης δομής - δράσης αρχίζουν στα μέσα του 19ου αιώνα. Το 1863 στο πανεπιστήμιο του Στρασβούργου, ο A.F.A. Gros στη διατριβή του, παρατήρησε πρώτος την αντίστροφη σχέση μεταξύ της τοξικότητας των πρωτοταγών αλειφατικών αλκοολών και της διαλυτότητάς τους στο νερό.⁷ Λίγα χρόνια αργότερα, στο έργο των Crum-Brown και Frazer σχετίζεται η φυσιολογική δράση μιας ουσίας με τη χημική σύστασή της (1868).⁸ Μερικές δεκαετίες αργότερα, ο Richet παρατήρησε ότι η κυτταροτοξικότητα μίας ομάδας απλών οργανικών ενώσεων ήταν αντιστρόφως ανάλογη της διαλυτότητάς τους στο νερό (1893).⁹ Αυτή η ανακάλυψη ακολουθήθηκε από τις έρευνες των Meyer και Overton, οι οποίοι απέδειξαν ότι η αναισθητική δράση μιας ομάδας οργανικών ενώσεων μεταβαλλόταν ανάλογα με το συντελεστή μερισμού τους σε ελαιόλαδο / νερό (1899).^{10,11}

Κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού του 20ου αιώνα, ο Ferguson εισήγαγε μια θερμοδυναμική γενίκευση στη συσχέτιση της αναισθητικής δράσης με την ικανότητα κορεσμού των πτητικών ενώσεων (1939).¹² Την ίδια χρονιά, ο L. Hammett έθεσε τα θεμέλια για τη σύγχρονη μέθοδο QSAR συσχετίζοντας τις ηλεκτρονικές ιδιότητες των οργανικών οξέων και βάσεων με τις σταθερές ιοντισμού τους και τη χημική αντιδραστικότητά τους.¹³ Το 1964, δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά από το βιοχημικό C. Hansch και τον T. Fujita η πρώτη εφαρμογή ποσοτικής συσχέτισης της βιολογικής δράσης με τη χημική δομή με τη βοήθεια της Στατιστικής.¹⁴ Η δημοσίευση αυτή αποτέλεσε τομή για την ανάπτυξη των Ποσοτικών Σχέσεων Δομής - Δράσης ως νέου ερευνητικού πεδίου στον σχεδιασμό των φαρμάκων. Το 1988, ο R. Cramer πρώτος εισήγαγε τις Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης τριών διαστάσεων (3D - QSAR, Three Dimensional

Quantitative Structure - Activity Relationship), που βασίζονται στην τριδιάστατη δομή των ενώσεων.^{15,16}

3D Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης (3D - QSAR)

Οι κλασικές μελέτες QSAR, ή 2D - QSAR συσχετίζουν τη βιολογική δράση των φαρμάκων με φυσικοχημικές / μοριακές ιδιότητες (όπως π.χ. η λιποφιλία), χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τριδιάστατη δομή και η χειρομορφία των μορίων. Ωστόσο για τον υπολογισμό πολλών παραμέτρων (όπως τα προαναφερθέντα κβαντομηχανικά μεγέθη E_{HOMO} , E_{LUMO} , μερικά φορτία, διπολική ροπή κλπ, παράμετροι όγκου και επιφάνειας van der Waals ή προσιτής στον διαλύτη κλπ) έχει προηγηθεί γεωμετρική βελτιστοποίηση των μορίων στη θερμοδυναμικά ευνοϊκή διαμόρφωση.^{5,15,17-21} Οι παράμετροι αυτές αποτελούν περιγραφικές μεταβλητές 3D και εισάγουν έμμεσα την επίδραση της τριδιάστατης δομής των ενώσεων (όχι όμως και του υποδοχέα) στην ανάλυση. Οι μελέτες κλασσικού QSAR έχουν συμβάλει στην ανάπτυξη νέων φαρμακομορίων και φυτοφαρμάκων,²²⁻²⁵ ενώ οι σύγχρονες εξελίξεις, τόσο στο πεδίο των στατιστικών τεχνικών όσο και στην ανάπτυξη λογισμικών για τον γρήγορο υπολογισμό πληθώρας περιγραφικών μεταβλητών έχει ανοίξει νέες προοπτικές για την εφαρμογή τους στον πολυπαραγοντικό σχεδιασμό των φαρμάκων.^{26,27}

Από την άλλη έχουν αναπτυχθεί παράλληλα οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης τριών διαστάσεων, 3D - QSAR, οι οποίες συγκρίνουν τα μόρια μεταξύ τους με βάση την τριδιάστατη δομή τους, θεωρώντας μοριακά πεδία, ή δείκτες ομοιότητας στο χώρο, που δυνάμει αντιστοιχούν σε αλληλεπιδράσεις με τον υποδοχέα και καθορίζουν τη βιολογική δράση. Κατ' αυτόν τον τρόπο αν και η δομή του υποδοχέα δεν υπεισέρχεται στην ανάλυση, φαίνεται να είναι έμμεσα παρούσα.^{28,29} Επιπλέον, η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων αποτελεί ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα των μοντέλων 3D - QSAR και παρέχει πληροφορίες, που μπορούν να οδηγήσουν σε υποθέσεις για το ίδιο το ενεργό κέντρο του υποδοχέα, στην περίπτωση που δεν είναι γνωστή η δομή του.³⁰

³¹ Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στο 3D - QSAR, αναλύοντας τη μεθοδολογία που ακολουθείται και τη στατιστική επεξεργασία για την εξαγωγή και επικύρωση των μοντέλων.

Οι μεθοδολογίες CoMFA και CoMSIA

Οι περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθοδολογίες στις μελέτες 3D - QSAR είναι η μέθοδος CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis - Συγκριτική Ανάλυση Μοριακών Πεδίων)¹⁶ και η μέθοδος CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis - Συγκριτική Ανάλυση Δεικτών Μοριακής Ομοιότητας (CoMSIA)).³² Οι δύο μέθοδοι βασίζονται στην τριδιάστατη δομή των χημικών ενώσεων και τη γνώση της βιολογικής τους δραστηριότητας.

Ακολούθως περιγράφονται τα στάδια που περιλαμβάνουν οι μεθοδολογίες CoMFA και CoMSIA, ενώ στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται η πορεία που ακολουθείται σε μία τυπική ανάλυση CoMFA/CoMSIA:

1. Επιλογή δεδομένων. Τα μόρια που θα μελετηθούν πρέπει να δρουν σε κοινό υποδοχέα με τον ίδιο μηχανισμό, δηλαδή να συνδέονται σε ταυτόσημες θέσεις με την ίδια σχετική γεωμετρία. Σημαντική προϋπόθεση αποτελεί το γεγονός ότι τα μόρια πρέπει να εμφανίζουν μεγάλο εύρος, καλώς κατανοημένης, βιολογικής δραστηριότητας, όπως προαναφέρθηκε.

2. Διαχωρισμός δεδομένων. Επιλέγεται (συνήθως τυχαία ή με χρήση κατάλληλου λογισμικού) μία ομάδα μορίων από το παραπάνω σύνολο, που θα αποτελέσει την ομάδα εκμάθησης ή ομάδα εκπαίδευσης (training set), και που θα χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή του μοντέλου 3D - QSAR. Τα μόρια που απομένουν αποτελούν την ομάδα ελέγχου ή ομάδα δοκιμής (test set) και χρησιμοποιούνται στη συνέχεια στον έλεγχο της αξιοπιστίας του μοντέλου.

3. Υπολογισμός σημειακών (μερικών) ατομικών φορτίων. Αφού επιλεγούν οι ενεργειακά ευνοϊκότερες διαμορφώσεις (έπειτα από την πρόσδεσή τους ή όχι στον υποδοχέα) υπολογίζονται τα σημειακά ατομικά φορτία της κάθε δομής. Στην ενότητα παρακάτω περιγράφεται αναλυτικά η μέθοδος υπολογισμού των φορτίων.

4. Ευθυγράμμιση (alignment). Επιλέγεται το μόριο (συνήθως το πιο δραστικό, αλλά και σχετικά δύσκαμπτο μόριο, από το σύνολο δεδομένων) που θα χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο (template molecule) για τη διαδικασία της ευθυγράμμισης. Σε περιπτώσεις που είναι γνωστός ο υποδοχέας με τον οποίο τα μόρια αλληλεπιδρούν και προηγείται η πρόσδεσή τους σε αυτόν, εφαρμόζεται η τεχνική ευθυγράμμισης βασισμένη στη δομή του υποδοχέα και τα φαρ-

μακοφόρα στοιχεία του (structure - based alignment ή pharmacophore alignment). Στη διαδικασία της ευθυγράμμισης, κάθε μόριο «τοποθετείται» σε έναν εικονικό «κύβο» (box), ο οποίος περιλαμβάνει ένα δικτυωτό πλέγμα (grid/lattice), και άτομα-αισθητήρες (probe atoms) σε αποστάσεις που απέχουν ομοίως μεταξύ τους, της τάξης του 1 ή 2 Å (Σχήμα 2). Τα άτομα - αισθητήρες είναι συνήθως άτομο άνθρακα υβριδισμού sp^3 , ή άτομο με φορτίο +1 και χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της τιμής των στερεικών και ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων σε κάθε σημείο του πλέγματος. Οι τιμές αυτές αντιστοιχούν στην ενέργεια που δέχεται ο αισθητήρας στα συγκεκριμένα σημεία του τριδιάστατου πλέγματος λόγω της παρουσίας των μορίων εντός αυτού. Οι στερεικές αλληλεπιδράσεις στο μοντέλο CoMFA υπολογίζονται σύμφωνα με το δυναμικό Lennard - Jones, ενώ οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις υπολογίζονται σύμφωνα με το δυναμικό Coulomb. Οι τιμές αυτών των πεδίων τοποθετούνται σε στήλες μαζί με τις τιμές της βιολογικής δράσης (μεταβλητή απόκρισης) και δημιουργείται ο πίνακας, που θα χρησιμοποιηθεί για τη συσχέτιση με τη βιολογική δράση.

5. Εφαρμογή της μεθόδου των Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (Partial Least Squares, PLS).

Τα στερεικά και ηλεκτροστατικά πεδία τοποθετημένα στις στήλες του πίνακα, αποτελούν τις περιγραφικές μεταβλητές, οι οποίες από αρκετές χιλιάδες περιορίζονται σε λιγότερες χιλιάδες αν θεωρηθεί μια ελάχιστη τιμή σ (όπου σ τυπική απόκλιση κάθε στήλης περιγραφικών μεταβλητών). Η διαχείριση ενός τόσο μεγάλου αριθμού περιγραφικών μεταβλητών καθίσταται εφικτή με εφαρμογή της μεθόδου των μερικών ελαχίστων τετραγώνων PLS. Η στατιστική αυτή τεχνική βασίζεται στη μέθοδο των προβολών από ένα πολυδιάστατο χώρο σε ένα χώρο λιγότερων διαστάσεων, οι οποίες αποτελούν τις Κύριες Συνιστώσες και είναι γραμμικός συνδυασμός των αρχικών μεταβλητών.³³

6. Αναπαράσταση αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα αναπαρίστανται με τη μορφή τριδιάστατων ισοϋψών χαρτών (3D contour maps). Αυτοί οι χάρτες παρουσιάζουν τις ευνοϊκές και μη στερεικές περιοχές γύρω από τα μόρια, καθώς και τις ευνοϊκές και μη περιοχές για ηλεκτροθετικούς ή ηλεκτραρνητικούς υποκαταστάτες σε ορισμένες θέσεις, τμήματα δηλαδή της

χημικής ένωσης τα οποία επιδρούν στη δραστηρότητά της, είτε αυξάνοντας είτε μειώνοντάς τη (Σχήμα 3).

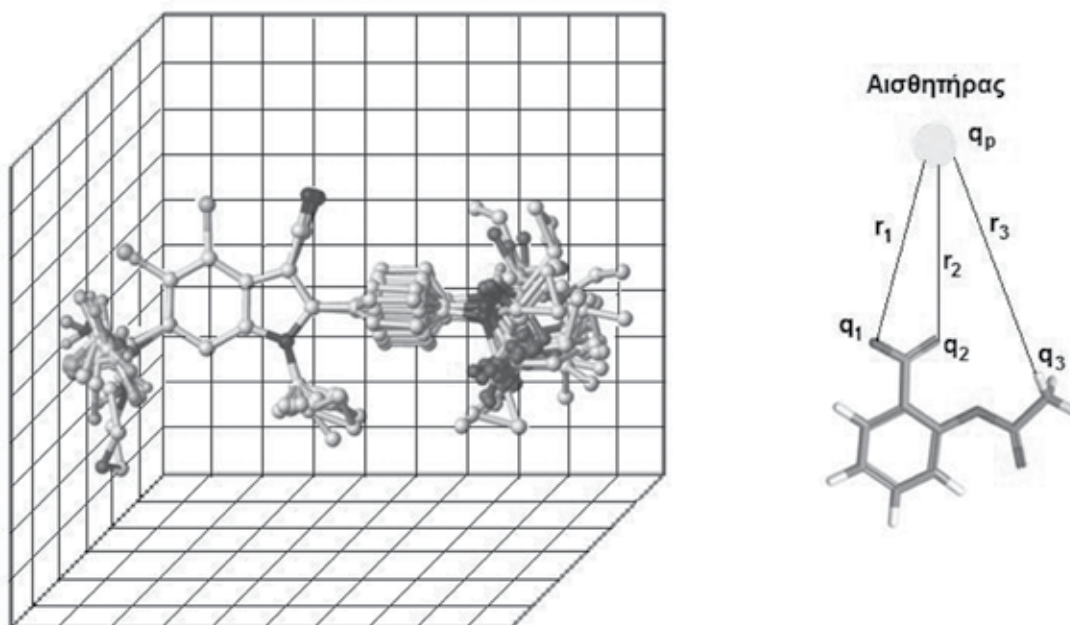
7. Έλεγχος αξιοπιστίας. Αξιολογούνται τα στατιστικά στοιχεία του μοντέλου. Συνήθως πραγματοποιείται μία διαδικασία ελέγχου αξιοπιστίας με τη διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης (cross-validation) για να διαπιστωθεί η εσωτερική ικανότητα πρόβλεψης (internal predictive ability) του μοντέλου που προέκυψε. Αν είναι γνωστή η δομή του υποδοχέα τα αποτελέσματα συγκρίνονται με τις θέσεις πρόσδεσης στο ενεργό κέντρο.

8. Πρόβλεψη. Τέλος, πραγματοποιούνται οι προβλέψεις για τα μόρια της ομάδας ελέγχου (test set) ή για νέες μοριακές δομές που έχουν σχεδιαστεί, είτε με απλή ποιοτική επισκόπηση των μοντέλων ή ποσοτικά, με υπολογισμό των πεδίων των μορίων, εισαγωγή τους στο μοντέλο και υπολογισμό της βιολογικής δραστηρότητας. Στην ενότητα παρακάτω περιγράφεται αναλυτικότερα η ως άνω διαδικασία.

Η μεθοδολογία CoMSIA αποτελεί επέκταση της μεθοδολογίας CoMFA.³² Αναπτύχθηκε από τον Gerhard Klebe ερευνητή στην εταιρεία BASF, που είναι το μεγαλύτερο εργοστάσιο παραγωγής χημικών στον κόσμο, και έχει έδρα στην πόλη Ludwigshafen της Γερμανίας. Η βασική διαφορά της με τη μεθοδολογία CoMFA έγκειται στη χρήση δεικτών ομοιότητας (similarity indices) για τον υπολογισμό των περιγραφικών μεταβλητών αντί για μοριακά πεδία. Οι δείκτες ομοιότητας του αισθητήρα προς τα άτομα των μορίων είναι εξαρτώμενοι από την απόσταση στο τριδιάστατο πλέγμα. Η ανάπτυξη της συγκεκριμένης τεχνικής έγινε για την αποφυγή προβλημάτων που παρατηρήθηκαν στη μέθοδο CoMFA.³⁴ Συγκεκριμένα, στη μέθοδο CoMFA η επίδραση της εντροπίας δε λαμβάνεται υπόψη, ή λαμβάνεται υπόψη κατά τρόπο μη ικανοποιητικό. Επιπλέον τα δυναμικά Lennard - Jones και Coulomb παρουσιάζουν «μοναδικότητες» στις θέσεις των ατόμων, ενώ λαμβάνουν πολύ υψηλές τιμές στις περιοχές πλησίον της επιφάνειας van der Waals. Επίσης, κατά την ανάπτυξη ενός μοντέλου CoMSIA λαμβάνονται υπόψη, περισσότερες μοριακές αλληλεπιδράσεις. Πλην των ηλεκτροστατικών και στερεικών αλληλεπιδράσεων, υπολογίζονται οι υδρόφοβες συνεισφορές καθώς και η επίδραση της ικανότητας σχηματισμού δεσμών υδρογόνου (ως δότες και δέκτες), χρησιμοποιώντας κατάλληλους αισθητήρες.³²



Σχήμα 1: Η πορεία που ακολουθείται κατά τη μελέτη CoMFA/CoMSIA 3D - QSAR



Σχήμα 2: Ευθυγράμμιση μοριακών δομών και τοποθέτηση τους στο πλέγμα (αριστερά), και αλληλεπίδραση κάθε μορίου με τον αισθητήρα (δεξιά)

Επιλογή ομάδας εκμάθησης και ομάδας ελέγχου

Ο διαχωρισμός των δεδομένων σε ομάδα εκμάθησης και ομάδα ελέγχου αποτελεί σημαντικό βήμα στην εξαγωγή μοντέλου 3D - QSAR και για αυτό το λόγο πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Οι ενώσεις της ομάδας εκμάθησης πρέπει να παρουσιάζουν τη μέγιστη δυνατή ποικιλία υποκαταστατών και χαρακτηριστικών ομάδων και το μέγιστο δυνατό εύρος δραστικότητας. Με την ίδια λογική επιλέγονται και οι ενώσεις της ομάδας ελέγχου. Για παράδειγμα, δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί η επίπτωση από την παρουσία ενός πολικού υποκαταστάτη σε κάποια θέση μίας ένωσης της ομάδας ελέγχου όταν δεν υπάρχει ούτε μία ένωση με πολικό υποκαταστάτη στη συγκεκριμένη θέση στην ομάδα εκμάθησης. Η αναλογία των ενώσεων κυμαίνεται συνήθως από 70:30 έως και 4:1.

Μέθοδος υπολογισμού μερικών φορτίων

Τα ηλεκτροστατικά σημειακά φορτία των ατόμων ενός μορίου μπορούν να υπολογιστούν με διάφορες ημι-εμπειρικές μεθόδους. Στο εμπορικό πακέτο SYBYL της TRIPOS υπολογίζεται το τυπικό φορτίο (formal charge) σε κάθε άτομο του μορίου που διαθέτει φορτίο. Αυτός ο υπολογισμός βασίζεται στον αριθμό ελεύθερων σθενών (free valences) κάθε ατομικού είδους και τον αριθμό δεσμών που αποδίδονται στη συγκεκριμένη περίπτωση σε κάθε άτομο. Για τον υπολογισμό των μερικών φορτίων συνήθως χρησιμοποιείται η μέθοδος Gasteiger - Hückel. Η μέθοδος αυτή αποτελεί συνδυασμό δύο άλλων μεθόδων: της μεθόδου των Gasteiger - Marsili³⁵ για τον υπολογισμό της σ συνιστώσας του μερικού φορτίου, η οποία στηρίζεται σε μερική εξίσωση της ηλεκτραρνητικότητας των τροχιακών (partial Equalization of orbital electronegativity, PEOP) και της μεθόδου του Hückel³⁶ για τον υπολογισμό της π συνιστώσας του μερικού φορτίου, η οποία στηρίζεται σε μερική εξίσωση της π-ηλεκτραρνητικότητας (Partial Equalization of π-electronegativity, PEPE).

Το τελικό συνολικό μερικό φορτίο είναι το άθροισμα των φορτίων όπως αυτά υπολογίζονται με τις δύο μεθόδους. Τα τυπικά φορτία ατόμων που περιλαμβάνονται σε ολόκληρο το συζυγιακό σύστημα π θεωρείται ότι είναι απεντοπισμένα. Για το λόγο αυτό, υπολογίζονται πρώτα τα φορτία Hückel ώστε να χρη-

σιμοποιηθούν ως βάση για τον υπολογισμό των φορτίων Gasteiger - Marsili.

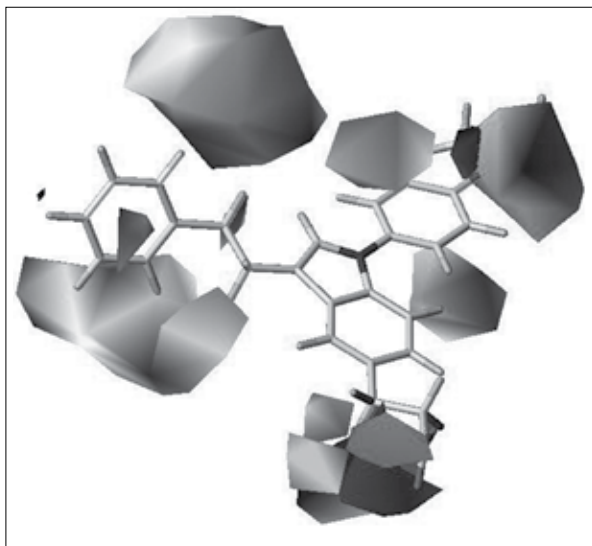
Ανάλυση των Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS)

Η στατιστική ανάλυση στις μεθοδολογίες CoMFA και CoMSIA πραγματοποιείται με τη μέθοδο των μερικών ελαχίστων τετραγώνων (Partial Least Squares, PLS).^{33, 37} Η ανάλυση των μερικών ελαχίστων τετραγώνων, όπως αναφέρθηκε, βασίζεται στη μέθοδο των προβολών και εξάγει κάποιες Κύριες συνιστώσες που αποτελούν γραμμικό συνδυασμό μιας πληθώρας μεταβλητών, στην περίπτωση της μεθόδου CoMFA, των ηλεκτροστατικών και στερικών πεδίων, στην περίπτωση της μεθόδου CoMSIA, των δεικτών ομοιότητας στα διάφορα σημεία του πλέγματος. Το αποτέλεσμα της ανάλυσης είναι μια εξίσωση με χιλιάδες συντελεστές που συνοδεύεται από στατιστικά στοιχεία. Ανάλογα με το «βάρος» κάθε αρχικής μεταβλητής διαμορφώνονται τα ποσοστά της συνεισφοράς των διαφορετικών μοριακών πεδίων ή δεικτών ομοιότητας στη διαμόρφωση κάθε συνιστώσας. Με βάση αυτήν την πληροφορία επιτυγχάνεται αναπαράσταση (οπτικοποίηση) των αποτελεσμάτων που προαναφέρθηκε (Σχήμα 3).

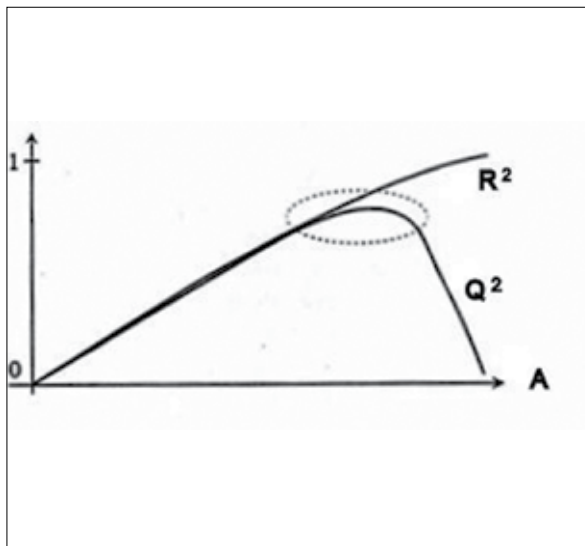
Η ανάλυση των μερικών ελαχίστων τετραγώνων διεξάγεται σε δύο στάδια.

Στο πρώτο στάδιο κατασκευάζονται μοντέλα στα οποία εφαρμόζεται μία εσωτερική επικύρωση (cross-validation) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Leave-One-Out (LOO). Στη μέθοδο αυτή, κάθε φορά εξάγεται μία ένωση από την ομάδα εκμάθησης και η δραστικότητα της προβλέπεται στη συνέχεια χρησιμοποιώντας το μοντέλο που δημιουργήθηκε.³⁸ Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται κυκλικά μέχρις ότου κάθε ένωση έχει βγει από την ομάδα εκμάθησης και έχει προβλεφθεί ακριβώς μία φορά. Με τη μέθοδο LOO προσδιορίζονται ο συντελεστής της διασταυρούμενης επικύρωσης r_{cv}^2 (ή q^2), το τυπικό σφάλμα των προβλέψεων της διασταυρούμενης επικύρωσης (Standard Error of Prediction, SEP), και ο βέλτιστος αριθμός των συνιστωσών (Optimum Number of Components, ONC). Ο συντελεστής της διασταυρούμενης επικύρωσης r_{cv}^2 (q^2) υπολογίζεται από την εξίσωση (2):

$$q^2 = 1 - \frac{\sum (Y_{obs} - Y_{pred})^2}{\sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2} \quad (2)$$



Σχήμα 3: Αναπαράσταση των αποτελεσμάτων ανάλυσης CoMFA με τη μορφή τριδιάστατων ισοϋψών χαρτών (3D contour maps)



Σχήμα 4: Απεικόνιση των συντελεστών r^2 και q^2 ως προς τον αριθμό των συνιστωσών A

Όπου οι Y_{obs} και Y_{pred} υποδηλώνουν τις παρατηρούμενες και προβλεπόμενες, αντίστοιχα, τιμές δραστηριότητας, ενώ η $\bar{y}$ αντιστοιχεί στη μέση τιμή δραστηριότητας. Ένα μοντέλο θεωρείται αποδεκτό, όταν η τιμή q^2 υπερβαίνει το 0,5.³⁹ Το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή q^2 και τη χαμηλότερη τιμή SEP οδηγείται για περαιτέρω επεξεργασία. Αυτό που έχει προκύψει από το στάδιο αυτό είναι ο καθορισμός του βέλτιστου αριθμού συνιστωσών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ ο συντελεστής συσχέτισης r^2 βαίνει αυξανόμενος με την αύξηση του αριθμού των συνιστωσών A τείνοντας στο 1, ο συντελεστής q^2 ακολουθεί παραβολική σχέση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.

Στο δεύτερο στάδιο, χρησιμοποιώντας τον βέλτιστο αριθμό συνιστωσών που προήλθε από το προηγούμενο στάδιο, εφαρμόζεται μια μη διασταυρούμενη επικυρωμένη μέθοδος (No validation) και ο συντελεστής της μη διασταυρούμενης επικύρωσης R^2 υπολογίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση (3):

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (Y_{obs} - Y_{calc})^2}{\sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2} \quad (3)$$

Στην εξίσωση (3) Y_{calc} είναι η τιμή της δραστηριότητας που υπολογίζεται από το μοντέλο για κάθε ένωση, εντός της ομάδας εκμάθησης.

Η στατιστική σπουδαιότητα του μοντέλου πε-

ριγράφεται από το τυπικό σφάλμα εκτίμησης (Standard Error of Estimate, SEE) και την τιμή πιθανότητας (δοκιμασία Fisher, F). Η εφαρμογή της μη διασταυρούμενης επικυρωμένης μεθόδου οδηγεί στη δημιουργία του τελικού μοντέλου CoMFA/CoMSIA 3D - QSAR.

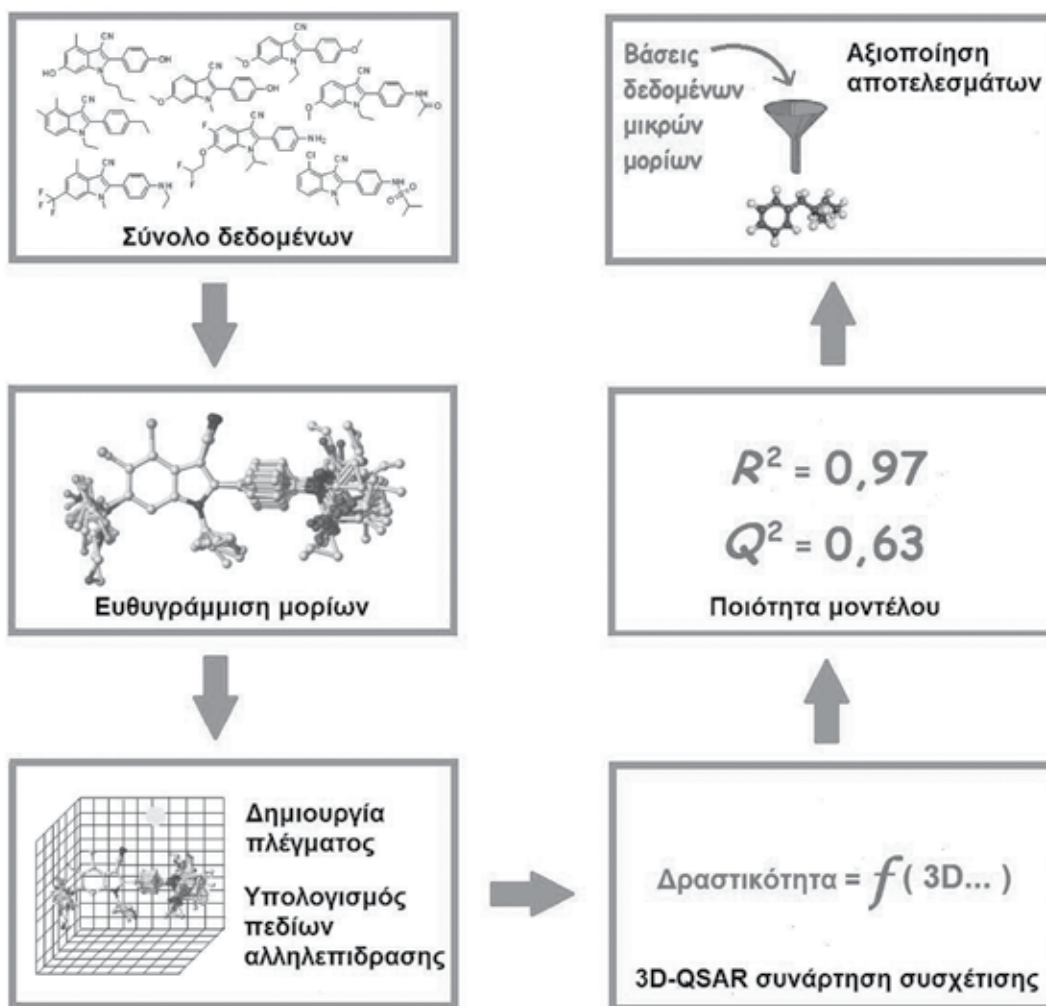
3.5 Επικύρωση του μοντέλου 3D - QSAR

Η προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου CoMFA/CoMSIA 3D - QSAR αξιολογείται με μία εξωτερική ομάδα ελέγχου, χρησιμοποιώντας τα μόρια που δεν έχουν συμπεριληφθεί στην ομάδα εκμάθησης κατά τη διαδικασία διεξαγωγής του μοντέλου.⁴⁰ Ο συντελεστής συσχέτισης για την ομάδα ελέγχου (R^2_{test}) υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση (4):

$$R^2_{test} = 1 - \frac{\sum (Y_{pred(test)} - Y_{test})^2}{\sum (Y_{test} - \bar{Y}_{train})^2} \quad (4)$$

Όπου $Y_{pred(test)}$ και Y_{test} υποδηλώνουν τις προβλεπόμενες και παρατηρούμενες τιμές δραστηριότητας της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα, και η τιμή $\bar{Y}_{train}$ υποδηλώνει το μέσο όρο των παρατηρούμενων τιμών δραστηριότητας της ομάδας εκμάθησης. Για ένα ικανοποιητικό μοντέλο 3D - QSAR, η τιμή του συντελεστή R^2_{test} πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 0.5.

Στο σχήμα 5 περιγράφεται συνοπτικά η διαδικασία



Σχήμα 5: Συνοπτική αναπαράσταση ανάπτυξης 3D - QSAR μοντέλου

ανάπτυξης μοντέλου 3D - QSAR με τελικό στάδιο την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων, όταν τα στατιστικά στοιχεία ικανοποιούν κάποια όρια.

Σε μια τυπική ανάλυση CoMFA τα στατιστικά στοιχεία του μοντέλου παρουσιάζονται όπως φαίνεται στον *πίνακα 1*. Τα αποτελέσματα αφορούν σε ανάλυση 32 ενώσεων αγωνιστών των PPAR-α υποδοχέων, οι οποίες διακρίθηκαν σε ομάδα εκμάθησης 27 ενώσεων, ενώ 5 ενώσεις αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.⁴¹

Παρόμοιες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί στο εργαστήριό μας (Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών), συνδυάζοντας τη μοντελοποίηση του 3D - QSAR και τις μεθοδολογίες CoMFA και CoMSIA με την εικονική σάρωση (virtual

screening), με σκοπό την εξερεύνηση νέων αναστολέων διάφορων κατηγοριών ενάντια της ηπατίτιδας C και της φλεγμονής.⁴²⁻⁴⁴

Συμπεράσματα - προοπτικές

Οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης τριών διαστάσεων αποτελούν μια αποτελεσματική μεθοδολογία για την πρόβλεψη της βιολογικής δράσης, με παράλληλη γραφική απεικόνιση των μοριακών πεδίων ή δεικτών ομοιότητας σε θέσεις των μορίων, οι οποίες αντιστοιχούν σε δυνάμει θέσεις αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα. Σε περίπτωση που είναι γνωστή η δομή του υποδοχέα, η ευθυγράμμιση γίνεται με βάση τα φαρμακοφóra στοιχεία του ενεργού κέντρου και τα μοντέλα 3D - QSAR είναι δυνατόν να συγκριθούν και

Πίνακας 1. Στατιστικά στοιχεία από το παράδειγμα μελέτης CoMFA που αναφέρεται στη δημοσίευση.⁴¹

Αριθμός μορίων στην ομάδα εκμάθησης	27
Αριθμός μορίων στην ομάδα ελέγχου	5
q ²	0,589
Αριθμός συνιστωσών	6
R ² _{ncv}	0,965
SEE	
F	93,3
Ποσοστό συμμετοχής (%) στερικών πεδίων στο μοντέλο	55,8
Ποσοστό συμμετοχής (%) ηλεκτροστατικών πεδίων στο μοντέλο	44,2

να συμπληρώσουν μελέτες μοριακής προσομοίωσης, επικυρώνοντας τον μηχανισμό δράσης.^{45,46}

Εάν η δομή του υποδοχέα δεν είναι γνωστή τα μοντέλα CoMFA και CoMSIA συμβάλουν στη χαρτογράφηση του και οδηγούν σε υποθέσεις για το ενεργό κέντρο. Το 3D - QSAR θα μπορούσε να θεωρηθεί συμπληρωματική μέθοδος με τη μοριακή προσομοίωση, πολλές φορές συμβαδίζοντας με τις εξελίξεις που αφορούν στη δομή του υποδοχέα, με χαρακτηριστική περίπτωση τους υποδοχείς PPAR.^{30,31}

Ιδιαίτερα χρήσιμα φαίνεται να είναι τα μοντέλα 3D - QSAR στην περίπτωση σχεδιασμού φαρμάκων σε πολλαπλούς στόχους, όπου με βάση την αρχή της προσθετικότητας των πεδίων είναι δυνατή η εξαγωγή συμβιβαστικού μοντέλου.^{41,47} Εξάλλου παρόλο που η δομική ομοιότητα των υπό μελέτη ενώσεων αποτελεί προϋπόθεση, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και εφαρμογές 3D - QSAR για διαφορετικές δομικά ενώσεις, όπου η βιολογική δράση αφορά σε μη ειδική σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος (α1-οξινή γλυκοπρωτεΐνη) ή πρωτεΐνες εκροής (P-γλυκοπρωτεΐνη, Permeability glycoprotein P-grp) και πρωτεΐνες-μεταφορείς (organic anion transporting polypeptides (OATPs)).⁴⁸⁻⁵⁰

Περιορισμούς στην ανάλυση 3D - QSAR, ιδιαίτερα στη μέθοδο CoMFA, αποτελούν τα προβλήματα που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν κατά τη διαδικασία της ευθυγράμμισης, η οποία είναι δυνατόν να επηρεάσει την εξαγωγή του μοντέλου.^{51,52} Για το λόγο αυτό έχει αναπτυχθεί και μεθοδολογία 3D - QSAR η οποία δεν απαιτεί ευθυγράμμιση των ενώσεων, όπως η Συγκριτική Ανάλυση Μοριακών

Ροπών Comparative molecular moment analysis (CoMMA)⁵³ ή η ανάλυση ζυγισμένων ολιστικών μοριακών σταθερών (Weighted Holistic Invariant Molecular (WHIM) Descriptor - Based QSAR)⁵⁴ που βασίζεται σε 3D μεταβλητές που προκύπτουν από τη μοριακή επιφάνεια. Οι μέθοδοι αυτές δεν χρησιμοποιούν τεχνική πλέγματος και θα μπορούσαν να θεωρηθούν οριακές περιπτώσεις μεταξύ 2D και 3D - QSAR. Από την άλλη, η μέθοδος CoMFA τοπομερών (Topomer CoMFA), που αναπτύχθηκε από τον Cramer ως εξέλιξη της μεθόδου CoMFA, δεν απαιτεί υποκειμενικούς χειρισμούς για την ευθυγράμμιση, αλλά χρησιμοποιεί αυτοματοποιημένους κανόνες ευθυγράμμισης.⁵⁵

Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής - Δράσης τριών διαστάσεων (3D - QSAR) αποτελούν ένα συνεχώς εξελισσόμενο πεδίο. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάστηκε στις κλασικές πλέον μεθόδους CoMFA και CoMSIA. Στη βιβλιογραφία, ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί και άλλες τεχνικές, όπως η Ανάλυση αυτό-οργανωμένων μοριακών πεδίων (Self-Organizing Molecular Field Analysis, SOMFA),⁵⁶ τα οποία λαμβάνουν υπόψη τα ηλεκτροστατικά δυναμικά και το μοριακό σχήμα, όπως και μέθοδοι QSAR περισσότερων διαστάσεων nD - QSAR.⁵⁷ Οι επιπλέον διαστάσεις που ενσωματώνονται στη μεθοδολογία nD - QSAR εκφράζουν διαφορετικές διαμορφώσεις των μορίων ή διαφορετικές καταστάσεις του υποδοχέα, σε μια προσπάθεια προσομοίωσης της επαγόμενης προσαρμογής (induced fit), η οποία αποτελεί την πλέον αποδεκτή θεωρία αλληλεπίδρασης φαρμάκου - υποδοχέα.⁵⁸ □

3D Quantitative Structure - Activity Relationships (3D - QSAR): A short overview

Eleni Vrontaki^{1,2}, Georgia Melagraki²,
Antreas Afantitis²,
Anna Tsantili - Kakoulidou³,
Thomas Mavromoustakos^{1*}

¹Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, Panepistimiopolis, Zografou, 15771, Athens, Greece

²Department of Chemoinformatics, NovaMechanics Ltd, Nicosia, Cyprus

³Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Athens, Panepistimiopolis, Zografou, 15771, Athens, Greece

Summary

Nowadays, the most developed drugs are obtained through the procedure of Rational Drug Design. Studies of Quantitative Structure Activity Relationship

(QSAR) aim to decrease the number of potential drugs to be tested for their biological activity. In this way the efficiency of the producing new drugs is increased while the human resources, time, consumable and costs decrease. In the present paper, a historical reference to QSAR studies, and their transition to three-dimensional is provided. Emphasis is given to the two most used methodologies for 3D - QSAR modeling, CoMFA and CoMSIA. Their philosophy is analyzed and the requirements and steps for the establishment of 3D prediction model are described. Model evaluation and validation, as well as their potential applications and perspectives in rational drug design are discussed.

KEYWORDS: Quantitative Structure - Activity Relationships, 3D - QSAR, CoMFA, CoMSIA, crossvalidation

Βιβλιογραφία

1. Cronin M.T.D., Worth A.P. (Q)SARs for predicting effects relating to reproductive toxicity. *QSAR Comb. Sci.* 27, 91-100, 2008.
2. Puzyn T., Suzuki N., Haranczyk M., Rak J. Calculation of quantum-mechanical Descriptors for QSPR at the DFT level: Is it necessary? *J. Chem. Inf. Model.* 48, 1174-80, 2008.
3. Urbano-Cuadrado M., Carbo J.J., Maldonado A.G., Bo C. New quantum mechanics-based three-dimensional molecular descriptors for use in QSSR approaches: application to asymmetric catalysis. *J. Chem. Inf. Model.* 47, 2228-34, 2007.
4. Netzeva T.I., Aptula A.O., Benfenati E., Cronin M.T.D., Gini G., Lessigarska I., Maran U., Vracko M., Schüürmann G. Description of the electronic structure of organic chemicals using semiempirical and ab initio methods for development of toxicological QSARs. *J. Chem. Inf. Model.* 45, 106-14, 2005.
5. Todeschini R., Consonni V. (2009) Molecular Descriptors for Chemoinformatics, 2nd ed. Weinheim: Wiley - VCH Verlag-GmbH & Co.
6. Schüürmann A. ed. (2004) Quantum chemical descriptors in structure - activity relationships - calculation, interpretation and comparison of methods, Taylor and Francis, London.
7. Cros A.F.A. (1863) Action de l'alcool amylique sur l'organisme, Thesis, University of Strasbourg, Strasbourg, France.
8. Crum-Brown A., Fraser T.R. On the connection between chemical constitution and physiological action. Part 1. On the physiological action of the ammonium bases, derived from Strychia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia and Nicotia, *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* 25, 151-203, 1868.
9. Richet C. On the relationship between the toxicity and the physical properties of substances. *Comptes Rendus Societe de Biologie* 9, 775, 1893.
10. Meyer H. Zur Theorie der Alkoholnarkose Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bed-

- ingt ihre narkotische Wirkung? *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 42, 109-18, 1899.
11. Overton E. (1901) Studien über die Narkose, Fischer, Jena, Germany,
 12. Ferguson J. The use of chemical potentials as indices of toxicity. *Proc. R. Soc. London Ser. B* 127, 387-404.
 13. Hammett L.P. Some Relations between Reaction Rates and Equilibrium Constants. *Chem. Rev.* 17, 125-36, 1935.
 14. Hansch C., Fujita T. p-σ-π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1616-26, 1964.
 15. Kubinyi H. (1993) QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches, VCH, Weinheim.
 16. Cramer R.D., Patterson D.E., Bunce J.D. Comparative Molecular-Field Analysis (Comfa) .1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5959-67, 1988.
 17. Hansch C., Leo A., Heller S.R., ed. (1995) Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, DC.
 18. Ramsden C.A., ed. (1990) Quantitative Drug Design, Vol. 4 of Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study d; Therapeutic Application of Chemical Compounds, Hansch C., Sammes P.G., and Taylor J.B., eds., Pergamon Press, Oxford.
 19. Kubinyi H. (1995) in Burger's Medicinal Chemistry, vol. I, M.E. Wolff, ed., Wiley, New York, 5th edition, pp. 497-571.
 20. van de Waterbeemd H., ed. (1996) Structure Property Correlations in Drug Research, Academic Press, Austin, TX.
 21. Todeschini R., Lasagni M, Marengo E. New molecular descriptors for 2D and 3D structures. *J. Chemometrics* 8, 263-72, 1994.
 22. Hansch C., Leo A., Hoekman D. (1995) Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants, American Chemical Society, Washington, DC, p. 348.
 23. Fujita T. (1984) The role of QSAR in drug design, in Jolles G. and Woldridge K.R.H. eds. Drug design: Fact or fantasy? *Academic Press*, London, pp. 19-33.
 24. Boyd D.B. (1990) Successes of computer-assisted molecular design, in Lipkowitz K.B. and Boyd D.B. eds. Reviews in computational chemistry, VCH, New York, pp. 355-71.
 25. Hansch C., Fujita T., ed. (1995) Classical and three-dimensional QSAR in agrochemistry. American Chemical Society, Washington, DC, p. 342,.
 26. Tsantili-Kakoulidou A. QSAR: A valuable tool in drug design or a computer game? A dialectic view, *Pharmakeftiki* 21, 45-56, 2008.
 27. Puzyn T., Leszczynski J., Cronin M. T. eds. (2010) Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications Springer.
 28. Martin Y.C. 3D QSAR: Current State, Scope, and Limitations. *Perspect. Drug Discov. Des.* 12-14, 3-23, 1998.
 29. Kubinyi H. (1993) 3D QSAR in Drug Design: Volume 1: Theory Methods and Applications (Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationships) Springer.
 30. Kulkarni S.S, Gediya L.K., Kulkarni V.M. Three-dimensional Quantitative Structure Activity Relationships (3D-QSAR) of antihyperglycemic agents. *Bioorg. Med. Chem.* 7, 1475-85, 1999.
 31. Hanumanthappa P., Teli M.K., Krishnamurthy R.G. Generation of pharmacophore and atom based 3D-QSAR model of novel isoquinolin-1-one and quinazolin-4-one-type inhibitors of TNFα. *J. Med Chem.* 8, 436-51, 2012.
 32. Klebe G., Abraham U., Mietzner T. Molecular Similarity Indexes in a Comparative-Analysis (Comsia) of Drug Molecules to Correlate and Predict Their Biological-Activity. *J. Med. Chem.* 37, 4130-46, 1994.
 33. Eriksson L., Johansson E., Kettaneh-Wold N., Trygg J., Wikström C., Wold S. (2006) Multi- and Megavariable Data Analysis Part 1: Principles & Applications. 2nd ed. Umea, Sweden: MKS Umetrics AB.
 34. Kim K.H., Greco G., Novellino E. A critical review of recent CoMFA applications. *Perspect. Drug Discovery Des.* 12-14, 257-315, 1998.
 35. Gasteiger J., Marsili M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity - a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron* 36, 3219-28, 1980.
 36. Purcell W.P., Singer J.A. A brief review and table of semiempirical parameters used in the Hueckel molecular orbital method. *J. Chem. Eng. Data* 12, 235-46, 1967.
 37. Wold S., Ruhe A., Wold H., Dunn W.J. The Collinear-

- ity Problem in Linear Regression. The Partial Least Squares (PLS) Approach to Generalized Inverses. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.* 5, 735-43, 1984.
38. Cramer III R.D., Bunce J.D., Patterson D.E., Frank I.E. Crossvalidation, Bootstrapping, and Partial Least Squares Compared with Multiple Regression in Conventional QSAR Studies. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 7, 18-25, 1988.
 39. Hawkins D.M., Basak S.C., Mills D. Assessing model fit by cross-validation. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 43, 579-86, 2003.
 40. Tropsha A. Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. *Mol. Inf.* 29, 476-88, 2010.
 41. Khanna S., Sobhia M.E., Bharatam P.V. Additivity of molecular fields: CoMFA study on dual activators of PPAR α and PPAR γ . *J. Med. Chem.* 48, 3015-25, 2005.
 42. Vrontaki E., Melagraki G., Mavromoustakos T., Afantitis A. Exploiting ChEMBL database to identify indole analogs as HCV replication inhibitors. *Methods* 71, 4-13, 2015.
 43. Vrontaki E., Melagraki G., Mavromoustakos T., Afantitis A. Searching for anthranilic acid-based thumb pocket 2 HCV NS5B polymerase inhibitors through a combination of molecular docking, 3D-QSAR and virtual screening. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* DOI:10.3109/14756366.2014.1003925
 44. Mouchlis V., Melagraki G., Mavromoustakos T., Kollas G., Afantitis A. Molecular modeling on pyrimidine- urea inhibitors of TNF- α production: an integrated approach using a combination of molecular docking, classification techniques and 3D-QSAR CoMSIA. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 711-23, 2012.
 45. Hyun K.H., Lee D.Y., Lee B.-S., Kim C.K. Receptor-based 3D QSAR Studies on PPAR γ Agonists using CoMFA and CoMSIA Approaches. *QSAR Comb. Sci.* 23, 637-49, 2004.
 46. Mirzaie S., Monajjemi M., Hakhamaneshi M.S., Fathi F., Jamalani M. Combined 3D-QSAR modeling and molecular docking study on multi-acting quinazoline derivatives as HER2 kinase inhibitors. *EXCLI J.* 12, 130-43, 2013.
 47. Sundriyal S., Bharatam P.V. 'Sum of activities' as dependent parameter: A new CoMFA-based approach for the design of panPPAR agonists. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 42-53, 2009.
 48. Herve F., Caron G., Duche J.-C., Gaillard P., Rahman N.A., Tsantili-Kakoulidou A., Carrupt P.-A., D'Athis P., Tilleman J.-P., Testa B. Ligand specificity of the genetic variants of human α -1-acid glycoprotein. Generation of a 3D-QSAR model for drug binding to the A variant. *Mol. Pharm.* 54, 129-38, 1998.
 49. Parveen Z., Brunhofer G., Jabeen I., Erker T., Chiba P., Ecker G.F. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of new chalcone derivatives as inhibitors of human P-glycoprotein. *Bioorg. Med. Chem.* 22, 2311-9, 2014.
 50. Gui C., Wahlgren B., Lushington G.H., Hagenbuch B. Identification, Ki determination and CoMFA analysis of nuclear receptor ligands as competitive inhibitors of OATP1B1-mediated estradiol-17 β -glucuronide transport. *Pharmacol. Res.* 60, 50-56, 2009.
 51. Dudek A.Z., Arodz O., Galvez J. Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (QSAR): A review. *Comb. Chem. High T. Scr.* 9, 213-28, 2006.
 52. Myint K.Z., Xie X.-Q. Recent Advances in Fragment-Based QSAR and Multi-Dimensional QSAR Methods. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 3846-66, 2010.
 53. Silverman B.D., Platt D.E. Comparative molecular moment analysis (CoMMA): 3D-QSAR without molecular superposition. *J. Med. Chem.* 39, 2129-40, 1996.
 54. Todeschini R., Gramatica P. (1998) New 3D molecular descriptors: the WHIM theory and QSAR applications in Kubinyi H., Folkers G., Martin Y.C. eds. *3D QSAR in Drug Design*, Kluwer Academic Publishers/Escom: Dordrecht, The Netherlands, Vol. 2, pp. 355-80.
 55. Cramer R.D. Topomer CoMFA: A design methodology for rapid lead optimization. *J. Med. Chem.* 46, 374-88, 2003.
 56. Robinson D.D., Winn P.J., Lyne P.D., Richards W.G. Self-organizing molecular field analysis: A tool for structure-activity studies. *J. Med. Chem.* 42, 573-83, 1999.
 57. Vedani A., Dobler M., Lill M.A. Combining protein modeling and 6D-QSAR. Simulating the binding of structurally diverse ligands to the estrogen receptor. *J. Med. Chem.* 48, 3700-3, 2005.
 58. Koshland Jr. D.E. The key-lock theory and the induced fit theory. *Ang. Chem. Int. Ed.* 33, 2375-8, 1995.

Ελαία η ευρωπαϊκή (*Olea europaea L*): Από τον μύθο στη δρόγη

Ανδρέας - Νικόλαος Δαφνής, Κωνσταντίνα - Ελένη Καραμανλή, Χριστίνα Τεσσερομμάτη*

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μ. Ασίας 75, 11527 Γουδί, Αθήνα

Περίληψη

Η ελιά (Ελαία ευρωπαϊκή, *Olea europaea L*) είναι γένος καρποφόρων δέντρων της οικογένειας των Ελαιοειδών (*Oleaceae*), ευρέως διαδεδομένο στις Μεσογειακές χώρες. Ο καρπός (περικάρπιο και πυρήνας) είναι πηγή ελαιολάδου. Στα φύλλα, στον καρπό και στο λάδι, περιέχονται φαινολικές ενώσεις και παράγωγα, κυρίως ελευρωπαΐνη (oleuropein) και υδροξυτυροσόλη (3,4 - διυδροξυ - φαινυλαιθανόλη). Επιπλέον στο εκχύλισμα των φύλλων έχουν απομονωθεί και άλλοι 3,4-διυδροξυφαινυλεστέρες και γλυκοζίτες φλαβονοειδών κυρίως της ρουτίνης και λουτεολίνης. Οι ελιές περιέχουν πολύ λίγους υδατάνθρακες και είναι πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (ελαϊκό οξύ). Είναι πλούσιες σε βιταμίνη Ε, καθώς περιέχουν μικτές τοκοφερόλες. Η ελιά είναι γνωστή από τους αρχαιότερους χρόνους. Λόγω

του σημαντικού ρόλου που έπαιξε η ελιά ανά τους αιώνες στην καθημερινότητα των λαών της Μεσογείου και ειδικότερα στην Ελλάδα, τα κλαδιά, ο καρπός αλλά και το ελαιόλαδο, ο «χυμός» του ελαιόδεντρου, έχουν συμβολικό χαρακτήρα και κατέχουν τιμητική θέση σε διάφορες δραστηριότητες της ζωής των κατοίκων της περιοχής τόσο σε θρησκευτικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο (προσφορά φύλλων ελιάς στους νικητές των Ολυμπιακών αγώνων). Τα πολυάριθμα δραστικά συστατικά που διαθέτει η ελιά παίζουν καθοριστικό ρόλο στις φαρμακευτικές της δράσεις και στην σημασία της στην κλινική πράξη όπως στην αθηρωμάτωση, την υπέρταση, την φλεγμονή, αλλά και στην κοσμητολογία κ.ά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι ήπιες και σχετικά σπάνιες χωρίς σοβαρές επιπτώσεις στον οργανισμό.

Εισαγωγή

Η ελιά (ελαία ευρωπαϊκή *Olea europaea L*) ανήκει στην οικογένεια των Ελαιίδων (*Oleaceae*). Το γένος *Olea* περιλαμβάνει πολλά είδη και ποικιλίες όπως:

α. Ελαία η αγρία (*Olea sylvestris*), κοινώς αγρελιά ή αγρελίδι

β. Ελαία η ευρωπαϊκή (*Olea europaea*) ή κοινή, το συνηθέστερα καλλιεργούμενο είδος.

Εδώ και χιλιετίες, η ελιά αποτελεί το κατ' εξοχήν δέν-

τρο του μεσογειακού χώρου, και απαντά σε όλους τους πολιτισμούς της Μεσογείου. Είναι ένα καρποφόρο δένδρο που επέδρασε στην κοινωνική και οικονομική πραγματικότητα, στο πεδίο της λατρευτικής τους πρακτικής, των δοξασιών και των εθίμων. Σήμερα υπάρχουν στην Ελλάδα 150.000.000 περίπου ελαιόδεντρα, λειτουργούν 2.800 ελαιοτριβεία και 500.000 οικογένειες ζουν από την καλλιέργεια της ελιάς, αφού το ελαιόλαδο, κύριο συστατικό της τροφικής αλυ-

* Συγγραφέας υπεύθυνος για την αλληλογραφία:

Χριστίνα Τεσσερομμάτη, E-mail: ctesser@med.uoa.gr

σίδας, αποτελεί το αποκλειστικό εισόδημα πολλών κατοίκων.

Η ελιά είναι δένδρο αιωνόβιο αειθαλές, ύψους μέχρι 10m με φύλλα αντίθετα εκφυόμενα, λογχοειδή, δερματώδη, σκουροπράσινα στην άνω επιφάνεια και αργυρόχροα στην κάτω. Ανθίζει στο τέλος της άνοιξης, φέρει άνθη λευκωπά, πολύ μικρά μονοπέταλα που σχηματίζουν ταξιανθία βότρυος. Ο καρπός σαρκώδης με πυρήνα. Ωριμάζει και συλλέγεται στο τέλος του φθινοπώρου και αρχές του χειμώνα. Ο κορμός της ελιάς είναι οζώδης καλυπτόμενος από τεφρόφαιο φλοιό.

Η ελιά ευδοκμεί σε κλίματα εύκρατα (μέση ετήσια θερμοκρασία 16°C) και είναι ευρύτατα διαδεδομένη στη μεσογειακή ζώνη με έντονη καλλιέργεια «ελαιώνων». Ο καρπός της ελιάς αποτελεί πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, παρέχει φυτικές ίνες και μέταλλα στον οργανισμό και είναι πηγή βιταμίνης Ε. Η βιταμίνη Ε, θεωρείται ότι επιβραδύνει τις αλλοιώσεις της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και καταπολεμά την οστεοπόρωση.

Η δρόγη του φυτού είναι τα αποξηραμένα φύλλα της ελιάς (*folia oleae eoropeae*) και το έλαιο των καρπών (*olivae oleum*) ψυχρής έκθλιψης. Τα φύλλα συλλέγονται τον Μάιο μέχρι τον Ιούλιο λίγο πριν την άνθιση^{1,2}.

Ιστορικά στοιχεία

Η παρουσία και η χρήση των προϊόντων της ελιάς στη λεκάνη της Μεσογείου απαντά ήδη στους προϊστορικούς χρόνους. Σύμφωνα με τον μύθο, η Θεά Αθηνά, στην διαμάχη της με τον Ποσειδώνα έδωσε το όνομά της στην πόλη των Αθηνών. Ο κλάδος ελιάς αποτελεί σύμβολο ειρήνης και ευφορίας. Η ελιά στους αρχαίους Έλληνες ήταν σύμβολο των ολυμπιακών ιδεωδών, της Ειρήνης, της Σοφίας και της Νίκης. Ο «κότινος», στεφάνι από τα κλαδιά της «καλλιστέφανου ελαίας» του ναού της Ήρας στην Αρχαία Ολυμπία ήταν το έπαθλο του Ολυμπιονίκη. Κατά τον μύθο ο Ηρακλής φύτεψε την ελιά, μετά την ολοκλήρωση των 12 άθλων του. Οι Ρωμαίοι χάριζαν περιδέραια από κλώνους ελιάς, ως ανταμοιβή στους επιφανέστερους πολίτες. Ο Ομηρος θεωρεί ελαιόλαδο «υγρό χρυσό». Οι θεραπευτικές ιδιότητες του ελαιολάδου περιγράφονται από τους Ιπποκράτη, Γαληνό και Διοσκουρίδη. Ανασκαφικές έρευνες στον ελλαδικό χώρο αποκάλυψαν πιεστήρια σύνθλιψης ελαίων για παρασκευή λαδιού και δοχεία αποθήκευσης (πιθάρια, αμφορείς) και μεταφοράς. Στις Κυκλάδες (Νίσυρο, Σα-

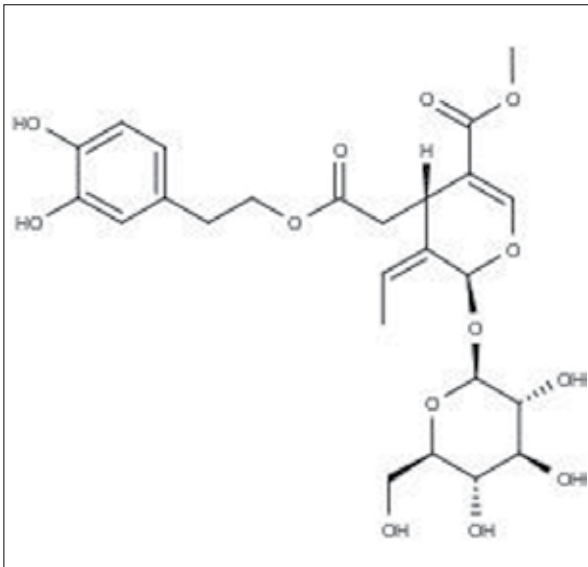
ντορίνη) και στην Κύμη ανακαλύφθηκαν απολιθωμένα φύλλα Ελαίας Ευρωπαϊκής, ηλικίας 50.000 ετών. Ανευρέθηκαν ακόμη και αποτυπώματα στα φύλλα της ελιάς της προνύμφης *Aleurolobus* (*Aleurodes*) *olivinus*, έντομο που απαντά και σήμερα στα φύλλα ελιάς, δείχνοντας ότι οι συν-εξελικτικές σχέσεις φυτών και ζώων, δεν έχουν μεταβληθεί από εκείνη την εποχή. Στην ανασκαφή του νεκροταφείου Σπεδού στη Νάξο (2.700 - 2.300 π.Χ.) ο Στέφανος Κλωνός (1903) ανέσυρε τριπλό πήλινο λύχνο με ίχνη αλλοιωμένου ελαιόλαδου³. Σε πινακίδες Γραμμικής γραφής Β των αρχαίων στα μυκηναϊκά ανάκτορα, παρατηρήθηκε, ιδεόγραμμα σε ψευδόστομο αμφορέα με τη λέξη *ka-ra-re-we*, που ταυτίζεται με τον όρο «χλαρόν», (= ελαιοδοχείο). Ακόμη υπάρχει ομάδα ενεπίγραφων ψευδόστομων αμφορέων με τη λέξη *wa-na-ka-te-ro*, (=ιδιοκτησία του βασιλιά)^{4,5}. Κατά τον Πλίνιο (Pliny) χρησιμοποιείτο ο νωπός χυμός (ελαιόλαδο) από άγουρες ελιές το «*omfakinon*», για την παρασκευή αρωμάτων στην αρχαία Ελλάδα^{6,7}.

Το περιστέρι που επέστρεψε στην Κιβωτό του Νώε μετά το τέλος του κατακλυσμού έφερε κλωνάρι ελιάς. Στην Πορτογαλία υπάρχουν εξαγνιστικές προσευχές. Στη Μεσόγειο, οι αγρότες πετούν λάδι στο έδαφος για καλή σοδειά. Στο Χριστιανισμό, χρησιμοποιείται σε διάφορες θρησκευτικές τελετές (Μυστήριο της Βάπτισης).

Δραστικά συστατικά

Τα κύρια συστατικά του καρπού (σάρκα) της ελιάς, ο οποίος αποτελείται από υδατική και ελαιώδη φάση, είναι: 1) σάκχαρα (γλυκόζη, φρουκτόζη και σακχαρόζη), 2) πρωτεΐνες, 3) κόμμεα-ρητίνες, 4) οργανικά οξέα (οξικό, οξαλικό, μηλονικό, φουμαρικό, γαλακτικό, τρυγικό, μηλικό, κιτρικό), 5) ταννίνες, 6) ελευρωπαΐνη και 7) ανόργανα συστατικά⁸. Ειδικότερα όσον αφορά στα οργανικά οξέα η περιεκτικότητα του οξαλικού κυμαίνεται από 0,10 - 0,17% του κιτρικού από 0,10 - 0,15% και του μηλικού από 0,01-0,07% στο νωπό καρπό. Τα οξέα αυτά συναντώνται είτε σε μορφή αλάτων, είτε ελεύθερα. Στο κυτταρικό χυμό ανευρίσκονται σάκχαρα, οργανικά οξέα, ταννίνες, ελευρωπαΐνη και άλλα.

Η ελευρωπαΐνη (ελαιοευρωπαΐνη, ολευρωπεΐνη) είναι το κύριο συστατικό του καρπού, στο οποίο οφείλεται η πικρή γεύση του. Απαντάται εκτός από τον ελαιόκαρπο, στο ελαιόλαδο, στα φύλλα της ελιάς και γενικότερα σε όλα τα μέρη του ελαιόδένδρου. Η παρουσία της καθιστά το ελαιόδένδρο



Σχήμα 1: Χημικός τύπος ελευρωπαΐνης

ανθεκτικό στα έντομα και σε διάφορους μικροοργανισμούς⁹. Η ελευρωπαΐνη ανακαλύφθηκε το 1908 από τους Bourquelot και Vintilesco¹⁰. Αργότερα, οι Cruess και Alsberg, υποστήριξαν ότι η ουσία αυτή είναι γλυκοζίδης και με υδρόλυση σε όξινο περιβάλλον απελευθερώνεται D-γλυκόζη και ένας εστέρας με πικρή γεύση διαλυτός στον αιθέρα¹¹.

Η ελευρωπαΐνη (Σχήμα 1) είναι πολυφαινόλη και ανήκει σε μια ομάδα κουμαρινικών παραγώγων, τα σεκοϊριδοειδή (secoiridoids). Είναι εστέρας της 3,4-διυδροξυ-φαινυλ-αιθανόλης (υδροξυ-τυροσόλη) με το β-γλυκοσυλιωμένο ελεονολικό οξύ. Η παρουσία της ελευρωπαΐνης καθώς και άλλων φαινολικών ενώσεων, όπως είναι το άγλυκον της ελευρωπαΐνης, η υδροξυτυροσόλη, η τυροσόλη, και το φερουλικό οξύ (ferulic acid) στον ελαιόκαρπο, μειώνεται αισθητά από το Σεπτέμβριο έως το πέρας της συγκομιδής. Η ελευρωπαΐνη βρίσκεται σε σημαντικό ποσοστό στον άγουρο ελαιόκαρπο, ενώ στον ώριμο η περιεκτικότητά σε ελευρωπαΐνη είναι μικρότερη και στον υπερώριμο περιορίζεται σε χαμηλά έως μηδενικά επίπεδα¹². Ο ελαιόκαρπος περιέχει επίσης φαινολοκαρβονικά οξέα, τριτερπένια, στερόλες, σεκοϊριδοειδή και ανόργανα άλατα¹³.

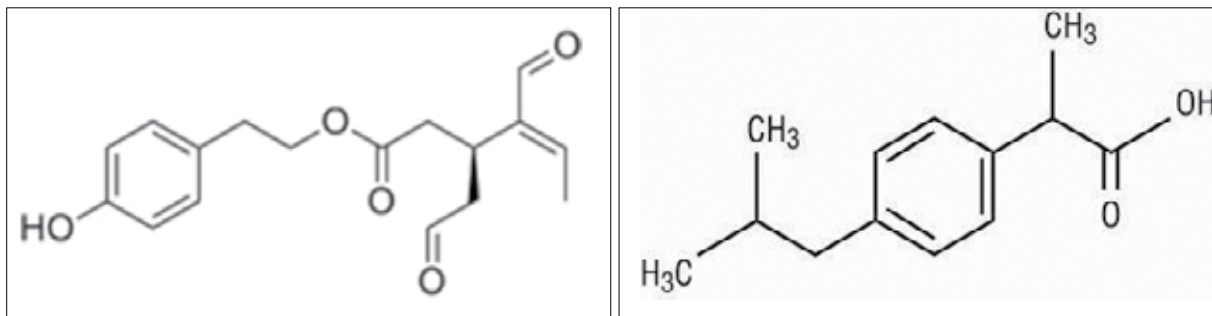
Τα φύλλα της ελιάς είναι πλούσια σε σεκοϊριδοειδή με κύρια συστατικά την ελευρωπαΐνη, και τα παράγωγά της, διμεθυλο-ελευρωπαΐνη, 10-υδροξυ-ελευρωπαΐ-

νη λιγουντροσίδη, ελεασείνη, διμεθυλεστέρα του ολεοσίδη, ολεοροσίδη, τυροσόλη και βερμπασκοσίδη.

Επιπλέον, περιέχουν φλαβονοειδή, απιγενίνη, 4'-O-ρουτινοζίτη και 7-O-γλυκοζίτη της απιγενίνης, ισοροϊφολίνη, εσπερετίνη, κεμπφερόλη, λουτεολίνη, γιουνκεΐνη, γλυκολουτεολίνη, λουτεολοσίδη, σκολυμμοσίδη, χρυσοερίόλη, κερκετίνη, ρουτίνη, καφεϊκό οξύ, χλωρογενικό οξύ, κινναμωμικό οξύ, ελεονολικό οξύ, φερουλικό οξύ, ομοβαλινικό οξύ, υδροξυβενζοϊκό οξύ, p-κουμαρικό οξύ, πρωτοκατεχοϊκό οξύ, σαλικυλικό οξύ, συρινγγικό οξύ¹⁴.

Το Διεθνές Συμβούλιο Ελαιόλαδου (<http://www.internationaloliveoil.org>) και η Ευρωπαϊκή Ένωση κατατάσσουν το ελαιόλαδο και το πυρηνέλαιο σε διάφορες κατηγορίες: 1. Παρθένο ελαιόλαδο (i.Εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, ii.Παρθένο ελαιόλαδο, iii.Ελαιόλαδο Λαμπάντε), 2. Ραφιναρισμένο ελαιόλαδο, 3. Ελαιόλαδο, 4. Ακατέργαστο πυρηνέλαιο, 5. Ραφιναρισμένο πυρηνέλαιο, 6. Πυρηνέλαιο.

Το ελαιόλαδο αποτελεί το 30% του ώριμου καρπού της ελιάς και είναι πλούσιο σε τριγλυκερίδια, σε ελαϊκό και λινολεϊκό οξύ. Κατά τη διάρκεια της σύνθλιψης των καρπών της ελιάς, για την εξαγωγή του ελαιολάδου, η γλυκοσιδική ελευρωπαΐνη, η διμεθυλο-ελευρωπαΐνη, η διαλδεΰδη ολεασίνη και ο λιγοστρίδης υδρολύονται από ενδογενείς β-γλυκοσιδάσες, σχηματίζοντας αλδεϋδικά άγλυκα. Τα άγλυκα καθίστανται διαλυτά στην ελαιώδη φάση, ενώ οι γλυκοζίτες παραμένουν στην υδατική φάση. Το νωπό θολό ελαιόλαδο πλεονεκτεί, διότι έχει τις φαινολικές ενώσεις σε υδατική φάση^{2,8,13}. Επιπλέον το ελαιόλαδο περιέχει μικρές ποσότητες από ελεύθερα λιπαρά οξέα, φωσφατίδια (λεκιθίνες), στερόλες, φαινόλες, τοκοφερόλες, χρωστικές και διάφορες ρητινοειδείς και ζελατινοειδείς ουσίες. Η σύνθεση του ελαιολάδου σε λιπαρά οξέα, όπως και των άλλων φυτικών ελαίων, κυμαίνεται και εξαρτάται από την ποικιλία, τις κλιματολογικές συνθήκες της περιοχής όπου καλλιεργούνται τα δένδρα και από άλλους παράγοντες. Το 95% του βάρους του ελαιολάδου αποτελείται από λιπαρά οξέα τα οποία, αφού ενωθούν με τη γλυκερόλη (αντίδραση εστεροποίησης), σχηματίζουν τριγλυκερίδια (και σε μικρότερο βαθμό μονο- και διγλυκερίδια). Τα κυριότερα λιπαρά οξέα του ελαιολάδου είναι το ελαϊκό (56-83%), το παλμιτικό (7,5-20%), το στεατικό (0,5-3,5%), το λινελαϊκό (3,5-20%), το παλμιτελαϊκό (0,3-3,5%) και το λινολενικό (0,0-1,5%). Το στεατικό και το παλμιτικό είναι κορε-



Σχήμα 2: Δομή ολεοκανθάλης, χημική δομή ιβουπροφένης

σμένα, το ελαϊκό και το παλμιτελαϊκό είναι μονοακόρεστα ενώ το λινελαϊκό και το λινολενικό πολυακόρεστα. Στο ελαιόλαδο κυρίως επικρατούν τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα^{2,15,16}. Οι κυριότερες φαινόλες που συναντώνται στο ελαιόλαδο είναι η τυροσόλη και η υδροξυ-τυροσόλη. Η υδροξυ-τυροσόλη παρουσιάζει αξιόλογη αντιοξειδωτική δράση¹⁷. Στο ασαπωνοποιημένο μέρος του ελαιολάδου, απαντούν στερόλες και τοκοφερόλες. Ανάλυση του κλάσματος των στερολών με αέριο-υγρο χρωματογραφία, χρησιμοποιώντας πολικό και μη πολικό διαλύτη, έδειξε ότι η σύνθεση του στερολικού κλάσματος του ελαιολάδου είναι πολύπλοκη¹⁸. Πέρα από τα κύρια συστατικά (σιτοστερόλη, στιγμαστερόλη, και Δ5- ανεμαστερόλη) βρέθηκαν και ίχνη χοληστερόλης, Δ7-ανεμαστερόλης κ.α. Ενδεχόμενα η αντιαθηρωματική δράση του ελαιολάδου να οφείλεται και στην περιεκτικότητά του σε σιτοστερόλη, ουσία με όμοια σύνθεση της χοληστερόλης. Οι τοκοφερόλες ευθύνονται για την αντιοξειδωτική του δράση¹⁹. Το extra-παρθένο ελαιόλαδο περιέχει επίσης ελαιοκανθάλη (φαινυλοαιθανολική ένωση), υπεύθυνη για την αίσθηση καυσalgίας κατά την κατάποση του ελαιολάδου, πιθανόν λόγω ενεργοποίησης των διαύλων ιόντων των βανυλινο-υποδοχέων. Η ολεοκανθάλη προσδίδει επίσης την χαρακτηριστική πικρή γεύση στην ελιά. Είναι ωστόσο ασταθής και μετά από παρέλευση τριμήνου από την σύνθλιψη των καρπών και την παραγωγή ελαιολάδου από μη ώριμες ελιές (αγουρέλαιο) διασπάται. Η ελαιοκανθάλη είναι παρόμοιας χημικής δομής με την ελεωρωπαΐνη.

Θεραπευτικές Ιδιότητες

Το ελαιόλαδο πλούσιο σε μονο-ακόρεστα (ελαϊκό οξύ) λιπαρά οξέα έχει αντιαθηρωματική, υπογλυκαιμική δράση, αυξάνει την HDL μειώνοντας την LDL. Τα μικροσυστατικά του ελαιολάδου ρυθμίζουν τη διεργασία αι-

μόστασης και ακούν αντιθρομβωτική δράση. Επιπλέον δρα χολαιρετικά²⁰⁻²³.

Η ελαιοκανθάλη, η οποία περιέχεται στο extra-παρθένο ελαιόλαδο επέδειξε σε *in vitro* μελέτες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Είναι μη-εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοξυγονάσης (COX), όμοια με το μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες ιβουπροφένη. 50 g (περισσότερο από 3,5 κουταλιές σούπας) extra παρθένου ελαιόλαδου περιέχει 200 μg /ml ολεοκανθάλης, η οποία απορροφούμενη κατά 60-90% αποδίδει ισοδύναμη στο 1/10 της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης ιβουπροφένης για την ανακούφιση του πόνου σε ενήλικες. Το 2005 ο Beauchamp et al., έδειξαν ότι η ολεοκανθάλη αναστέλλει την COX -1 και COX -2 κατά 41-57%, ενώ η ιβουπροφένη κατά 13-18%²⁴. Η ολεοκανθάλη αναστέλλει την παραγωγή της προσταγλανδίνης E2 (PGE2), καθώς και την λειτουργία της σύνθεσης του οξειδίου του αζώτου (NOS) και του τελικού του προϊόντος, NO₂ (στο αρθρικό υγρό), που εμπλέκονται επίσης στη φλεγμονή. Σε πειραματική φλεγμονή η ολεοκανθάλη και τα παράγωγά της ελαττώνουν την έκφραση της επαγωγίσιμης NOS (iNOS) σε κύτταρα χόνδρων. Η ολεοκανθάλη παρουσιάζει χαμηλή κυτταροτοξικότητα σε σχέση με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID) όπως τα παράγωγα του προπιονικού οξέος (π.χ. ιβουπροφένη)²⁵. Πιθανόν να αποτελεί αφετηρία για σύνθεση νέων NSAID χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Φαίνεται να ενεργοποιεί τους διαύλους κατιόντων TRPA1 (Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1) όπως και η ιβουπροφένη²⁶. Η ολεοκανθάλη αναστέλλει την προκαλούμενη από λιποσακχαρίτες (LPS) παραγωγή NO σε κυτταροκαλλιέργειες μακροφάγων, χωρίς να επηρεάζει τη βιωσιμότητα των κυττάρων. Επιπλέον αναστέλλει την έκφραση των MIP-1α (φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων) και

IL-6 (ιντελευκίνης-6) καθώς επίσης και την πρωτεϊνική σύνθεση, και από τα χονδροκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ολεοκανθάλη αναστέλλει επίσης την IL-1β, TNF-α και την πρωτεϊνική σύνθεση GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) από διεγερμένα μακροφάγα μέσω λιποσακχαριτών (LPS)^{27,28}. Τέλος διαπιστώθηκε ότι η ολεοκανθάλη είναι ικανή να ελαττώσει την συσσώρευση β-αμυλοειδούς που εμπλέκεται στη νόσο του Alzheimer, μέσω αύξησης της P-γλυκοπρωτεΐνης και ενεργοποίησης του υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-1 (LRP1) που φαίνεται να συντελούν την απομάκρυνση του αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο²⁹. Πρόσφατα εδείχθη ότι η ολεασίνη, σεκοϊριδοειδές, ανάλογο της ολεοκανθάλης, αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I προς αγγειοτασίνη II (MEA) αλλά και ασκεί ανασταλτική δράση στους διαύλους Ca^{++30} .

Η ελευρωπαΐνη έχει αντιϋπερτασική, αντιαρρυθμική, αντιεπιληπτική, αντιοξειδωτική, υπολιπιδαιμική δράση και αυξάνει την αιμάτωση των στεφανιαίων^{22,30-36}. Σε *in vitro* μελέτες δείχθηκε ότι αναστέλλει τους διαύλους Ca^{++} . Σε κυτταροκαλλιέργειες παρατηρήθηκε απόπτωση καρκινικών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας²³. Παρουσιάζει κυτταροτοξική δράση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό της *Leishmania*³⁷.

Τα φαινορικά παράγωγα της ελιάς δρουν ευνοϊκά στον καρκινικό πόνο, σε συνδυασμό με τη μορφίνη, μειώνοντας την ανάπτυξη ανοχής στη μορφίνη. Όπως έχει δείχτει σε πειράματα σε επίμυες, η υδροξυ-τυροσόλη και η ελευρωπαΐνη, λόγω της αντιοξειδωτικής τους δράσης, δεσμεύουν της ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά τη χρόνια χορήγηση μορφίνης, εμποδίζουν τη νίτρωση τον σχηματισμό μηλονικής διαλδεύδης και αποκαθιστούν τη δραστηριότητα της μαγγάνιο-υπεροξειδικής δισμουτάσης, MnSOD³⁸. Το ελαιόλαδο δρα προστατευτικά στον γαστρικό βλεννογόνο (1 κουταλιά σούπας=15ml) ειδικά σε πρωϊνή λήψη, πριν από το γεύμα. Επιπλέον έχει τροφική αξία και ενδείκνυται σε ισχνά και εξασθενημένα άτομα.

Το έμβρασμα των φύλλων της ελιάς και το ελαιόλαδο διερευνώνται ως προς την προστατευτική τους δράση εναντί της εμφάνισης καρκίνου³⁹⁻⁴¹. Στη λαϊκή ιατρική χορηγείται για την αντιμετώπιση ρευματισμών και ουρικής αρθρίτιδας. Ως γλισχραντικό μέσον έχει καλή υπακτική δράση. Δρα ευεργετικά στο ξηρό δέρμα.

Στη Μεσόγειο τα φύλλα της ελιάς χρησιμοποιούνται

ως αντιϋπερτασικά και διουρητικά αλλά και ως υπογλυκαιμικά, αντιπυρετικά και σπασμολυτικά. Επιπλέον το ελαιόλαδο χρησιμοποιείται ως διαλυτικό μέσον φαρμάκων και σε κεκαθαρμένη μορφή στην παρασκευή παρεντερικών μορφών. Στην τροφική αλυσίδα χρησιμοποιείται, ως συντηρητικό τροφίμων, στη φαρμακευτική στη βιομηχανία καλλυντικών, αρωματοποιεία και κοσμητολογία (μυροδοχεία αρχαιότητας- αλάβαστρα και αρύβαλλοι) στην παραγωγή σαπουνιού, ως φωτιστικό μέσο (λύχνιοι), αλλά και στην βυρσοδεψία.

Παρόλες τις σαφείς ενδείξεις για την προστατευτική δράση των φαινολικών παραγώγων της ελιάς και της ελευρωπαΐνης δεν έχει συσταθεί μονογραφία στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, ούτε σαφείς ενδείξεις από την European Scientific Cooperative on Phytotherapy ESCOP. Ωστόσο έχει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, EMA, η σκόνη φύλλων (20% ελευρωπαΐνη) για την παρασκευή καλλυντικών. Έχει ένδειξη ως παραδοσιακό φάρμακο και αναφέρεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ως προϊόν για έρευνα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρατηρούνται ήπιες (99,8%) ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα παρασκευάσματα ελιάς που περιέχουν εκχύλισμα φύλλων δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με χολολιθίαση, διότι προάγουν την απόφραξη των χοληφόρων ενώ στον οφθαλμό δρα ερεθιστικά⁴². Στη γύρη των ανθέων, αποδίδονται αλλεργικές αντιδράσεις όπως ρινίτιδα ή βρογχικό άσθμα⁴². Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι βήχας (4,6%) και ίλιγγος (5,9%). Σπάνια αναφέρθηκαν μυαλγίες και κεφαλαλγία (<5%). Τα φύλλα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την κύηση και γαλουχία, διότι λείπουν στοιχεία της ασφαλούς χρήσης τους.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά οι ευεργετικές ιδιότητες της ελιάς που έχουν αναγνωριστεί εμπειρικά φαίνεται να υποστηρίζουν τη θετική δράση στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Η χρήση της σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες αποδεικνύει ευνοϊκή πολυσυστηματική δράση. Ωστόσο απαιτούνται περεταίρω μελέτες για τη χρήση καθευμένων παρασκευασμάτων από προϊόντα ελιάς. Μέσω διατάξεων του EMA, του **Working Party on European Union Monographs and European Union**

List (MLWP) και της επιτροπής φαρμάκων φυτικής προέλευσης ΕΦΦΠ για τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης, έχει αναγνωρισθεί η φαρμακολογικά τριπλή ήπια δραστηριότητα (διουρητικό, υποτασικό, με ήπια αντιυπερχοληστεριναιμική δράση). Τελικά η ελιά θα μπορούσε να είναι αποδεκτή ως παραδοσιακό φυτικό φαρμακευτικό προϊόν σε

πληθώρα ασθενειών όπως καρκίνος του μαστού και παχέος εντέρου, καρδιοπάθειες, κ.ά. Σε περίπτωση όμως απουσίας δεδομένων σύμφωνα με την ιατρική πρακτική, συνιστάται να μην χρησιμοποιούνται φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα φύλλα της ελιάς κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας⁴³. □

Olea europaea L from myth to traditional herbal medicine

Andreas-Nikolaos Dafnis,
Konstantina-Eleni Karamanli,
Christine Tesseromatis*

Dept of Pharmacology Medical School
Uni Athens, M. Asias 75 Athens-Goudi 11527

Summary

The olive tree (European olive tree, *Olea europaea* L) is a tree of the family of Oleaceae, widely known in Mediterranean countries. The fruit (pericarp and kernel) is the source of olive oil. The leaves, the fruit and the oil contain phenolic compounds and derivatives, mainly oleuropein (oleuropein) and hydroxytyrosol (3,4-dihydroxy-phenylethanol). Additionally, in the leaves extract some other

3,4-dihydroxyfainylesteres glycosides and flavonoids have been isolated, mostly of rutin and luteolin^{5,6}. Olives contain very few carbohydrates and are a rich source of monounsaturated fatty acids (oleic acid). They are rich in vitamin E, (mixed tocopherols).. The olive tree is known from ancient times. Given the important role the olive tree played throughout the centuries in the daily life of Mediterranean people and especially in Greece, its branches, fruit and olive oil, the “juice” of the olive tree, have a symbolic character and possess an honorary position in various activities in the life of the population both in a religious and a social level (The winners of the Olympic Games were given olive leaves as a trophy). Its numerous active ingredients play a defining role in pharmacological effects and in its importance in clinical practice e.g. atherosclerosis, hypertension, inflammation, cosmetology etc. Its side effects are mild and relatively rare without serious consequences for the organism.

Βιβλιογραφία

1. Agalias A., Magiatis P., Skaltsounis A. L., Mikros E., Tsarbopoulos A., Gikas E., Spanos I., Manios T. A new process for the management of olive oil mill waste water and recovery of natural antioxidants. *J. Agric. Food Chem.* 55, 2271–2276, 2007.
2. Μπαλατσούρας Γ. Δ. (1997). Σύγχρονη Ελαιοκομία: Το Ελαιόλαδο. Αθήνα
3. α) *Πρακτικά Αρχαιολογικής Εταιρείας* 1903, σελ 23-24, β) *Πρακτικά Αρχαιολογικής Εταιρείας* 1906, σελ 88
4. Ventris M. (1950) The languages of the Minoan and Mycenaean civilizations: mid-century report. London: Michael Ventris
5. Ventris M. (1951). A preliminary analysis of the language contained in the Mycenaean Archives from Pylos in Messenia
6. Pliny the Elder, *Natural History*, Vol. XIII. Chapter 2
7. Voudouri D., Tesseromatis C. (2015) Perfumery from myth to Antiquity. *Int. J. Cosmet. Sci.* in press

8. Cicerale S., Lucas L. J., Keast R. S. J. (2012). Olive Oil - Constituents, Quality, Health Properties and Bioconversions (Boskou D. (Ed.)
9. Guiso M., Marra C. Highlights in oleuropein aglycone structure, *Nat. Prod. Res.* 19, 105-109, 2005.
10. Bourquelot E., Vintilesco J. Sur l'oleuropein, nouveau principe de nature glucosidique retiré del'olivier (*Olea europaea* L.). *Compt. Rend. Hebd. Acad. Sci. Paris* 147, 533-535, 1908.
11. Cruess W. V., C. L. Alsberg. The bitter glucoside of the olive. *J. Amer. Chem. Soc.* 5, 2115-2117, 1934.
12. Amiot M., Fleuriot A., Macheix J. Accumulation of oleuropein derivatives during olive maruration. *Phytochemistry* 28, 67-69, 1989.
13. Ryan D., Robards K., Prenzler P., Jardine D., Herlt T., Antonovich M. Liquid chromatography with electrospray ionisation mass spectrometric detection of phenolic compounds from *Olea europaea*. *J. Chromatogr. A* 855, 529-537, 1999.
14. Olive Leaf, Monograph, *Altern. Med. Rev.* 14, 1, 2009
15. Jansen S., Lopez-Miranda J., Castro P., Lopen-Segura F., Marin C., Ordoas J.M., Paz E., Jimenez-Perez J., Fuentes, F., Perez-Jimenez F. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 36-41, 2000.
16. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil *Altern Med Rev.* 12, 331-42, 2007
17. Bisignano G., Tomaino A., Lo Cascio R., Crisafi G., Uccella N., Saija A. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J. Pharm. Pharmacol.* 51, 971-974, 1999.
18. Blas O.J., Gonzáles A.V. Determination of sterols by capillary column gas chromatography. Differentiation among different types of olive oil: Virgin, refined, and solvent-extracted. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 73, 1685-89, 1996.
19. Owen R.W., Giacosa A., Hull W.E., Haubner R., Würtele G., Spiegelhalter B., Bartsch H. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. Review. *Lancet Oncol.* 1, 107-112, 2000.
20. LeGendre O., Breslin P.A.S., Foster D.A. (-)-Oleocanthal rapidly and selectively induces cancer cell death via lysosomal membrane permeabilization *Mol Cell Oncol.* 2, e1006077, 2015.
21. Somova L.I., Shode F.O., Ramnandan P., Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J. Ethnopharmacol.* 84,299-305, 2003
22. van der Stelt I., Hoek-van den Hil E.F., Swarts H. J.M., Vervoort J.J.M., Hoving L., Skaltsounis L., Lemonakis N., Andreadou I., M. van Schothorst E., Keijer J., Nutraceutical oleuropein supplementation prevents high fat diet-induced adiposity in mice. *J. Funct. Foods* 14, 702-715, 2015.
23. Yao J., Wu J., Yang X., Yang J., Zhang Y., Du L. Oleuropein induced apoptosis in HeLa cells via a mitochondrial apoptotic cascade associated with activation of the c-Jun NH2-terminal kinase. *J. Pharmacol. Sci.* 125,300-11, 2014.
24. Beauchamp G.K., Keast R.S., Morel D., Lin J., Pika J., Han Q., Lee C.H., Smith A.B., Breslin P.A. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*, 437, 45-6, 2005.
25. Lucas L., Russell A., Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. *Curr. Pharm. Des.* 17,754-68, 2011 .
26. Peyrot des Gachons C., Uchida K., Bryant B., Shima A., Sperry J.B., Dankulich-Nagrudny L., Tominaga M., Smith A.B. 3rd, Beauchamp G.K. Breslin P.A. Unusual pungency from extra-virgin olive oil is attributable to restricted spatial expression of the receptor of oleocanthal. *J. Neurosci.* 31,999-1009, 2011.
27. Iacono A., Gómez R., Sperry J., Conde J., Bianco G., Meli R., Gómez-Reino J.J., Smith A.B. III, Gualillo O. Effect of oleocanthal and its derivatives on inflammatory response induced by lipopolysaccharide in a murine chondrocyte cell line. *Arthritis & Rheumatism*, 62, 1675-1682, 2010.
28. Scotece M., Gómez R., Conde J., Lopez V., Gómez-Reino J.J., Lago F., Smith AB, Gualillo O. Further evidence for the anti-inflammatory activity of oleocanthal: inhibition of MIP-1 α and IL-6 in J774 macrophages and in ATDC5 chondrocytes. *Life Sci.* 91,1229-35, 2012.
29. Abuznait A.H., Qosa H., Busnena B.A., El Sayed K.A., Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal

- enhances β -amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci*. 4,973-82, 2013
30. Galvez M., Marin - Cordero C., Ayuso M.J. (2005) Pharmacological activities of iridoids biosynthesized by route II, in : Studies in Natural Products Chemistry, Vol.32 Bioactive Natural Products, Parli, (Atta-ur- Rahman ed), Elsevier.
 31. Janahmadi Z., Nekooeian A.A., Moaref A.R., Emamghoreishi M. Oleuropein offers cardioprotection in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol*. 15, 61-8, 2015.
 32. Nekooeian A.A., Khalili A., Khosravi M.B. Oleuropein offers cardioprotection in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension. *Indian J. Pharmacol*. 46,398-403, 2014.
 33. Kazanas N., Potamianou A., Gournas C., Nikolidakis I., Tesserommatis C. The influence of olive oil diet on atherogenic factors in rats. 2000 *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokin., Intern. Ed.* 14, 141-144, 2000.
 34. De Marino S., Festa C., Zollo F., Nini A., Antenucci L., Raimo G., Iorizzi M. Antioxidant Activity and Chemical Components as Potential Anticancer Agents in the Olive Leaf (*Olea europaea* L. cv Lecino.) Decoction. Anticancer Agents Med Chem. 2014 Aug 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25102361.
 35. Andreadou I., Mikros E., Ioannidis K., Sigala F., Naka K., Kostidis S., Farmakis D., Tenta R., Kavantzaz N., Bibli S.-I., Gikas E., Skaltsounis L., Kremastinos D.T., Iliodromitis E.K. Oleuropein prevents doxorubicin-induced cardiomyopathy interfering with signaling molecules and cardiomyocyte metabolism *J. Mol. Cell. Cardiol*. 69, 4-16, 2014.
 36. Andreadou I., Iliodromitis E.K., Mikros E., Constantinou M., Agalias A., Magiatis P., Skaltsounis A.L., Kamber E., Tsantili-Kakoulidou A., Kremastinos D.T. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J Nutr*. 136, 2213-9, 2006.
 37. Elamin M.H., Al-Maliki S.S. Leishmanicidal and apoptotic activities of oleuropein on *Leishmania major*. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 52, 880-8, 2014
 38. Muscoli C., Lauro F., D'Agostino C., Ilari S., Giancotti L.A., Gliozzi M., Costa N., Carresi C., Musolino V., Casale F., Ventrone D., Oliverio E., Palma E., Nistico S., Procopio A., Mollace V. Olea Europea-derived phenolic products attenuate antinociceptive morphine tolerance: an innovative strategic approach to treat cancer pain. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 28, 105-16, 2014.
 39. De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., Monjaud I., Boucher P., Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: Prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch. Intern. Med*. 158, 1181-1187, 1998;
 40. Owen R.W., Haubner R., Würtele G., Hull E., Spiegelhalder B., Bartsch H. Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur. J. Cancer Prev*. 13, 319-326, 2004.
 41. Psaltopoulou T., Kostis R.I., Haidopoulos D., Dimopoulos M., Panagiotakos D.B. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: A systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis*. 10,127, 2011.
 42. PDR for Herbal Medicines 4th edition Thomson Healthcare 2007
 43. http://www.worldhealth.net/news/olive_leaf_extract_olea_europa/



Νέα της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας *News from the Hellenic Society of Medicinal Chemistry*

Υποτροφίες της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας

Η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας στα πλαίσια της ενίσχυσης υποψηφίων διδακτόρων ανακοινώνει τη χορήγηση μιας υποτροφίας για δυο διεθνή συνέδρια:

- XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2016) Manchester, U.K. August 28 - September 1, 2016 http://www.ldorganisation.com/v2/products.php?langue=english&cle_menus=1238915829

- 21st European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship Where Molecular Simulations Meet Drug Discovery, Verona, Italy September 4-8, 2016 <http://www.euroqsar2016.org>

Η υποτροφία περιλαμβάνει τα εισιτήρια και τη συμμετοχή στα ανωτέρω συνέδρια.

Οι ενδιαφερόμενοι υποψήφιοι διδάκτορες καλούνται να υποβάλουν περιλήψεις, βιογραφικά και επιστολή του επιβλέποντος καθηγητή στον Πρόεδρο της Ε.Ε.Φ. Καθηγητή κύριο Μικρό στη διεύθυνση:

mikros@pharm.uoa.gr

ή στον Γραμματέα της Ε.Ε.Φ. Επικ. Καθηγητή κ. Φουστέρη στη διεύθυνση:

manolisf@upatras.gr

Προθεσμίες υποβολής:

28 Φεβρουαρίου 2016 για το συνέδριο EFMC-ISMC 2016

10 Απριλίου 2016 για το European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship.

Από την Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας



Νέα της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας *News from the Hellenic Society of Medicinal Chemistry*

Υποτροφίες για το European School of Medicinal Chemistry (ESMEC)

Η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας γνωστοποιεί την προσφορά υποτροφιών από το Division of Medicinal Chemistry of the Italian Chemical Society και την European Federation for Medicinal Chemistry για την παρακολούθηση του Ευρωπαϊκού Σχολείου 'European School of Medicinal Chemistry (ESMEC)', το οποίο είναι πιστοποιημένο από την EFMC και ακλεί τους ενδιαφερόμενους υποψηφίους διδάκτορες να υποβάλλουν περιλήψεις και βιογραφικά σύμφωνα με το έντυπο που υπάρχει στη σχετική ιστοσελίδα (<http://www.esmec.eu>) μέχρι 20 Μαρτίου 2010 με e-mail, δηλώνοντας ως θέμα "ESMEC Application" στη διεύθυνση

Prof. Carlo De Micheli, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Milano, Via L. Mangiagalli, 25 20133 MILANO (I), e-mail: carlo.demicheli@unimi.it
Ακολουθεί το κείμενο της πρόσκλησης

The Division of Medicinal Chemistry of the Italian Chemical Society and the European Federation for Medicinal Chemistry organise in Urbino, Italy, the 36th edition of the:

European School of Medicinal Chemistry (ESMEC) EFMC Accredited School

June 26 - July 1, 2016 | Urbino, Italy

The Scientific Committee of the European School of Medicinal Chemistry (ESMEC-Urbino) and the European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC) offer 13 (10 + 3) scholarships for the participation to the XXXVI edition of the school, scheduled from June 26 to July 1, 2016.

The scholarships, covering the registration fee and the full board accommodation, will be assigned to PhD students enrolled in Doctoral Schools held in one of the member countries of EFMC, excluding Italy.

A Committee formed by Prof. Carlo De Micheli - Director of ESMEC-Urbino, Prof. Jordi Gracia - representative of EFMC, and Prof. Marco Mor - member of the School's Scientific Committee, will carry out the selection on the basis of the candidate scientific CV. This year the scientific programme includes the following topics:

- Drug discovery: perspectives in the war on cancer
- Protein-protein interactions: Structures and druggability
- New Avenues in Carbohydrate Chemistry
- Hot Topics

Applicants are invited to fill in the enclosed form and to send it along with the CV, a motivation letter and the abstract of the research project, preferably by e-mail, stating in the subject box "ESMEC Application" within March 20th, 2016 to:

Prof. Carlo De Micheli, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Milano, Via L. Mangiagalli, 25 20133 MILANO (I), e-mail: carlo.demicheli@unimi.it

To find out more on the programme of this EFMC Accredited School, we kindly invite you to visit the website <http://www.esmec.eu>

A Facebook page is available at the following address: <https://www.facebook.com/esmecurbino>



Μεγάλη συμμετοχή στην ημερίδα της ΕΦΕ στο πλαίσιο της Παγκόσμιας Ημέρας Νανοϊατρικής κατά του καρκίνου

Ήταν όλοι τους εκεί με έναν και μοναδικό σκοπό, την ενημέρωση και βελτίωση της γνώσης στο πεδίο της νανοϊατρικής και των θεραπευτικών εφαρμογών της στη μάχη κατά του καρκίνου. Πανεπιστημιακοί, φοιτητές, ερευνητές όλων των βαθμίδων, ιατροί, φαρμακοποιοί, βιολόγοι, χημικοί, φυσικοί και άλλοι εργαζόμενοι στον κλάδο υγείας, αλλά και απλοί πολίτες πλημύρισαν την Τετάρτη 3 Φεβρουαρίου 2016, το αμφιθέατρο του Αρεταίειου νοσοκομείου για να παρακολουθήσουν την ημερίδα με τίτλο «Νανοϊατρική- Ογκολογία: Καινοτόμες θεραπείες και φάρμακα για τον καρκίνο που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της Παγκόσμιας Ημέρας Νανοϊατρικής κατά του Καρκίνου».

Την εκδήλωση άνοιξαν με σύντομους χαιρετισμούς ο Αν. Υπουργός Παιδείας, καθ. Κων/νος Φωτάκης, ο Πρύτανης του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) Αθανάσιος Δημόπουλος, ο Αντιπρύτανης του ΕΚΠΑ και Πρόεδρος της Εφο-



ρείας των Παν/κών Νοσοκομείων Αρεταίειο και Αιγινήτειο Γεώργιος Πολυμενέας, ο Κοσμήτορας της Σχολής Επιστημών Υγείας (ΕΚΠΑ) Ευστράτιος Πατσούρης, και ο Πρόεδρος της Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ Παναγιώτης Μαράκος.

Ο κύκλος εργασιών της ημερίδας άνοιξε με την παρουσίαση της Ελληνικής Εταιρίας Νανοτεχνολογίας στις Επιστήμες Υγείας (ΕΛΕΝΕΠΥ) από τον Αναπλ. Καθηγητή στην Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ευστάθιο Ευσταθόπουλο και ολοκληρώθηκε με την εισήγηση του Καθηγητή Φαρμακευτικής Τεχνολογίας & Νανο-τεχνολογίας, Διευθυντή του Εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, στο

Τμήμα Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ, και Προέδρου της ΕΦΕ, Κων/νου Δεμέτζου.

Να σημειωθεί ότι η ημερίδα διοργανώθηκε για τρίτη συνεχή χρονιά, από την Ευρωπαϊκή Τεχνολογική Πλατφόρμα για τη Νανοϊατρική (European Technology Platform on Nanomedicine, ETPN) και το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα ENTRANS (Enabling Nanomedicine TRANslatin), στο πλαίσιο της Παγκόσμιας Ημέρας Κατά του Καρκίνου. Πρόκειται για μια πανευρωπαϊκή δράση του ETPN, που πραγματοποιείται ταυτόχρονα σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες με στόχο την ενημέρωση και τη βελτίωση της γνώσης στο πεδίο της νανοϊατρικής και των εφαρμογών της στην μάχη κατά του καρκίνου, τόσο σε επίπεδο διάγνωσης, όσο και θεραπείας. Η ημερίδα πραγματοποιήθηκε υπό την αιγίδα του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), του Georgetown Alumni Club of Greece και της ΕΦΕ, με την αποκλειστική χορηγία της ZITA GROUP.



Πρόγραμμα και Ομιλητές

10.00 πμ - 13.00 μμ	Προεδρείο - Κ. Σουλιώτης, Επικ. Καθηγητής, Παν/μιο Πελοποννήσου - Κωνσταντίνος Γαρδίκης, Φαρμακοποιός MSc, Ph.D.
10.00 πμ	Πρόλογος - Χαιρετισμοί * - Πρύτανης Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών - Κοσμήτορας Σχολής Επιστημών Υγείας - Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ - Πρόεδρος Φαρμακευτικής Σχολής ΕΚΠΑ - Υπουργός Παιδείας - Υπουργός Υγείας - Γενικός Γραμματέας Έρευνας και Τεχνολογίας - Πρόεδρος Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) - Εκπρόσωπος ETPN <i>* Έχουν προσκληθεί</i>
11.00 - 11.10 πμ	Παρουσίαση της Ελληνικής Εταιρίας Νανοτεχνολογίας στις Επιστήμες Υγείας (ΕΛΕΝΕΠΥ) Ε. Π. Ευσταθόπουλος, Αναπλ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
11.10 - 11.25 πμ	Ευφυή νανοσυστήματα χορήγησης αντικαρκινικών φαρμάκων. Που βρισκόμαστε σήμερα; <i>Ν. Πίππα, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ</i>
11.25 πμ - 12.30 μμ	Ακαδημαϊκή Έρευνα: Ραδιοεπισημασμένα νανοσωματίδια ως παράγοντες διπλής απεικονιστικής ικανότητας, για SPECT/MRI και PET/MRI εφαρμογές <i>Π. Μπουζιώτη, Ερευνήτρια Β', Υπεύθυνη του Εργαστηρίου Ραδιοχημικών Μελετών, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος</i>
	Νανοτεχνολογική απομόνωση και μοριακός χαρακτηρισμός κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων <i>Μ. Γαζούλη, Επικ. Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ</i>
	Έξυπνες υδρογέλες για αποτελεσματική χορήγηση Gemcitabine για τη θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου <i>Ε. Ιατρού, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ</i>

Πρόγραμμα και Ομιλητές (Συνέχεια)

12.30 - 12.50 μμ	Ο ρόλος την βιοϊατρικής μηχανικής της βασισμένης στα νανοσωματίδια μεταφοράς φαρμάκων (απεικόνιση, υπερθερμία κ.λ.π.) <i>Γ. Λούντος Επικ Καθηγ, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας</i>
	Σύνολα νανοσωματιδίων και η προοπτική χρήσης τους για την αντίχνευση καρκίνου <i>Δ. Τσουκαλάς, Καθηγητής, Σχ. Εφαρμοσμ. Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του ΕΜΠ</i>
	Νανο-ομοειδή vs βιοομοειδή, γενόσημα, Νομοθετικό πλαίσιο στη χρήση νανοτεχνολογικών προϊόντων <i>Κ. Δεμέτζος, Καθηγητής Φαρμακευτικής Τεχνολογίας & Νανο-τεχνολογίας, Διευθυντής του Εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ</i>
12.50 - 13.00 μμ	Ερωτήσεις - Συμπεράσματα
13.30 μμ	Καφές - Ελεύθερη συζήτηση και ενημέρωση

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

NOVEMBER 15-18, 2015

REHOVOT, ISRAEL

6th EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC'15)

<http://www.efmc-asmc2015.org>

3 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2016

ΑΘΗΝΑ

Νανοϊατρική - Ογκολογία

Καινοτόμες θεραπείες και φάρμακα για τον καρκίνο

MARCH 14-15, 2016

LONDON UK

HPLC Congress 2016

International Conference and Exhibition on HPLC and Chromatography Techniques

<http://hplc.conferenceseries.com/call-for-abstracts.php>

APRIL 24-27, 2016

OESTGEEST (NEAR LEIDEN), THE NETHERLANDS

12th EFMC Short Course on Medicinal Chemistry: Modulation of Enzymes; Epigenetics and Beyond

http://www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238916175&cle_data=1360153452

JUNE 13-15, 2016

THE MARMARA HOTEL, ISTANBUL, TURKEY

EUFEPS Annual Meeting: Clinical Outcome and Regulation of Advanced Drug Delivery Products

<http://eufepsannualmeeting.org/>

MAY 15-19, 2016

CAMERINO, ITALY

33rd Camerino-Cyprus Symposium : "Receptor Chemistry: Reality and Vision"

<http://www.unicam.it/farmacia/symposium/welcome.htm>

JUNE 26 - JULY 1, 2016

URBINO, ITALY

European School of Medicinal Chemistry (ESMEC) EFMC Accredited School

<http://www.esmec.eu/>

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

JULY 6-8, 2016

CAEN, FRANCE

52nd International Conference on Medicinal Chemistry

<http://www.rict2016.org>

AUGUST 28 - SEPTEMBER 1, 2016

MANCHESTER, UK

XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2016)

http://www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238915829

SEPTEMBER 4-8, 2016

VERONA, ITALY

21st European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship

Where Molecular Simulations Meet Drug Discovery

<http://www.euroqsar2016.org>

SEPTEMBER 21-23, 2016

RIMINI, ITALY

SSPA (Summer School on Pharmaceutical Analysis) Advanced Analytical Methodologies
for Biotechnological and Biological Medicinal Products

<http://users2.unimi.it/SSPA/>

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ARCOXIA®

Τα κάτωθι αποτελούν αποσπασματικές πληροφορίες εκ της περιλήψης χαρακτηριστικών του προϊόντος(ΠΧΠ).

Πριν τη συνταγογράφηση του ARCOXIA®, συμβουλευθείτε την πλήρη περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος .

Η απόφαση για να συνταγογραφηθεί ένας εκλεκτικός COX-2 αναστολέας θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των συνολικών/ανατομικών κινδύνων του ασθενούς.

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με την ετορικοξίμη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας.

Το ARCOXIA® διατίθεται σε 4 διαφορετικές περιεκτικότητες.

NEA ΕΝΔΕΙΞΗ: 90 mg, Για τη μικρής διάρκειας θεραπεία μέτριας πόνου που σχετίζεται με οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση (μέγιστη διάρκεια χορήγησης 3 ημέρες).

Αντενδείξεις:

- Ιστορικό υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο.
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή ενεργή αιμορραγία από το γαστρεντερικό
- Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση, αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 (της κυκλοοξυγενάσης-2).
- Κύηση και γαλουχία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (αλβουμίνη του ορού < 25 g/l ή βαθμολογία Child-Pugh ≥ 10)
- Προσδιορισθείσα τιμή κάθαρσης κρεατινίνης <30 ml/min.
- Παιδιά και έφηβοι ηλικίας μικρότερης των 16 ετών
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV)
- Ασθενείς με υπέρταση, οι οποίοι έχουν μεινόμενες αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης πάνω από 140/90 mmHg και οι οποίες δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς.
- Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Επίδραση στο γαστρεντερικό

Έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν ετορικοξίμη επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες (ΔΕΑ), μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν γαστρεντερικές επιπλοκές με ΜΣΑΦ: ηλικιωμένοι, ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο άλλο ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ ταυτόχρονα ή ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία. Υπάρχει περαιτέρω αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού (γαστρεντερική εξέλκωση ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό) όταν η ετορικοξίμη λαμβάνεται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ως κατηγορία φαρμάκων μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδιαίτερος έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και μερικά ΜΣΑΦ. Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με την ετορικοξίμη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπληρωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμούνται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερίπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ετορικοξίμη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν μπορούν να υποκαταστήσουν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται.

Επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Οι νεφρικές προσταγλανδίνες είναι δυνατόν να παίζουν αντιρροποτικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για αυτόν το λόγο σε καταστάσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της ετορικοξίμης μπορεί να προκαλέσει μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε περαιτέρω επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εν προκειμένω, είναι εκείνοι με προϋπάρχουσα σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση. Όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα και υπέρταση σε ασθενείς που ελάμβαναν ετορικοξίμη. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υπέρταση και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της κλινικής κατάστασης αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνουν απαραίτητοι έλεγχοι και εάν χρειασθεί μπορεί να διακοπεί η ετορικοξίμη. Η ετορικοξίμη μπορεί να σχετίζεται με πιο συχνά εμφανιζόμενη και σοβαρή υπέρταση έναντι άλλων ΜΣΑΦ και εκλεκτικών COX-2 αναστολέων, ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις. Για αυτό το λόγο, θα πρέπει να δίνεται

ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετορικοξίμη. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη άλλη εναλλακτική θεραπεία .

Επιδράσεις στο ήπαρ.

Αυξήσεις επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και /ή της ασπαρτάμης (AST) (περίπου τρεις ή περισσότερες φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) έχουν αναφερθεί σε περίπου 1% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες και στους οποίους χορηγήθηκε για διάστημα μέχρι ένα έτος ετορικοξίμη 30mg ,60 και 90 mg ημερησίως.Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και/ή σημεία που δεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, ή καταγραφεί κάποια μη φυσιολογική εργαστηριακή δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας, τότε ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Εάν εμφανισθούν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, ή εάν εξακολουθούν να καταγράφονται μη φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δοκιμασιών (τρεις φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο), η ετορικοξίμη θα πρέπει να διακοπεί.

Γενικές

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με ετορικοξίμη. Πρέπει να υφίσταται κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση όταν η ετορικοξίμη δίδεται σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική, ή καρδιακή δυσλειτουργία. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν γίνεται έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη σε ασθενείς με αφυδάτωση. Συνιστάται η ενυδάτωση των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με ετορικοξίμη. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ορισμένες από τις οποίες θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν αποβολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και τοξική επιδερμική νεκρόλυση σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ και ορισμένων εκλεκτικών αναστολέων COX-2 κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας όπου η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία, και αγγειοοίδημα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ετορικοξίμη. Μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας κάθε τύπου. Η χορήγηση της ετορικοξίμης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου, ή οποιοδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Η ετορικοξίμη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα συμπτώματα της φλεγμονής. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχωρηγείται ετορικοξίμη με βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά Η χρήση της ετορικοξίμης, όπως και κάθε φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την σύνθεση κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνης δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν.

Τα δισκία ARCOXIA περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το placebo, σε ασθενείς με ΟΑ ή ΡΑ, χρόνια χαμηλή οσφυαλγία, ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ελάμβαναν αγωγή με ετορικοξίμη 30mg, 60 mg ή 90 mg για διάστημα έως 12 εβδομάδες ή κατά το πρόγραμμα των μελετών MEDAL ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου: οίδημα/κατακράτηση υγρών,ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, υπέρτασή,ωρύζω, γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, οπισθοστερνικός καύσος) διάρροια, δυσπεψία, δυσφορία από το επιγάστριο, ναυτία, εκχύμωση, εξασθένιση/κόπωση, αυξημένη ALT, αυξημένη AST.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιπηκτικά από του στόματος: Σε άτομα σταθεροποιημένα, σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση ετορικοξίμη 120 mg ημερησίως συνδέθηκε με περίπου 13% αύξηση στο χρόνο προθρομβίνης (International Normalised Ratio,INR). Διουρητικά, αναστολείς MEA και Ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική ανεπάρκεια (όπως π.χ ασθενείς με αφυδάτωση ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία) η συγχωρήγηση αναστολέα MEA ή ανταγωνιστή της Αγγειοτασίνης II: με παράγοντες που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία συνήθως είναι αντιστρεπτή Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η ετορικοξίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόσεις που χορηγούνται για την καρδιαγγειακή προφύλαξη (χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος). Πάντως, η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος με ετορικοξίμη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του ρυθμού εμφάνισης των ελκών του γαστρεντερικού ή άλλων επιπλοκών σε σχέση με την χρήση μόνο ετορικοξίμης

Άλλες:

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, το ARCOXIA® δεν φάνηκε να έχει σημαντικά αποτελέσματα στη φαρμακοκινητική της Πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης, Διογίνης. Η κετοκοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, δεν είχε σημαντική κλινικά επίδραση στην εφάπαξ δόση φαρμακοκινητική της ετορικοξίμης.

Πριν την συνταγογράφηση του ARCOXIA, συμβουλευθείτε την περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος__

ΜΕ ΕΝΔΕΙΞΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΟΔΟΝΤΙΚΟ ΠΟΝΟ¹

Το ARCOXIA[®] τώρα ενδείκνυται και για τη μικρής διάρκειας θεραπεία του μετεγχειρητικού μέτριου οδοντικού πόνου¹



**Για τη μικρής διάρκειας
θεραπεία του¹**

**Μετεγχειρητικού
Μέτριου Οδοντικού Πόνου**

**90mg μια φορά την ημέρα
μέγιστη διάρκεια 3 ημέρες.**

Η απόφαση για να συνταγογραφηθεί ένας εκλεκτικός COX-2 αναστολέας θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των συνολικών ατομικών κινδύνων του ασθενούς.¹

Δόσεις υψηλότερες από αυτές που συστάθηκαν για κάθε ένδειξη είτε δεν έχουν εμφανίσει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα ή δεν έχουν ακόμα μελετηθεί. Λόγω των καρδιαγγειακών κινδύνων, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση του ARCOXIA για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας.¹

Πριν τη συνταγογράφηση του ARCOXIA[®], συμβουλευθείτε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος για αντενδείξεις, προειδοποιήσεις, προφυλάξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Βιβλιογραφία: 1. Arcoxia GRSPC



BIANEX A.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

LICENSEE/DISTRIBUTOR OF MERCK SHARP & DOHME, Division of MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA.

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τετοβίου 146-71 Ν. Ερυθραία, Τηλ: 210 8009111 • **E-Mail:** mail@bianex.gr • **INTERNET:** <http://www.bianex.gr> • **ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:** Ακάδημος 113, Κόμβος Μακρυγιάννη, Εύοσμος Θεσσαλονίκης, ΤΚ 56224, Τηλ: 2310 851683 • **ΠΑΤΡΑ:** Μαιζωνός 131, Τηλ: 2610 221397

† Registered trademark of Merck & Co., Inc., of Whitehouse Station New Jersey, U.S.A. & used under licence from MERCK & Co. INC.