

Κατερίνα Στανίση & Λαυρέντης Μαχαιρίτσας -
Τα φάρμακα

Στίχοι: Μάνος Ελευθερίου

Μουσική: Λαυρέντης Μαχαιρίτσας



Τα φάρμακά σου στο συρτάρι
μικρά του γάλακτος θηρία
ζωή που έκανες κουβάρι
και τη μοιράστηκες στα τρία.

Φάρμακα για να μην ξεχάσεις
τους τόπους που έσβησαν στο χώμα,
πατρίδες που έγιναν κομπάρσοι
με μια σημαία δίχως χρώμα.

Φάρμακα για τις αϋπνίες,
φάρμακα για τις αναμνήσεις,
για κάποιων ξένων αμαρτίες
και φάρμακα για συναντήσεις



κι ακόμα, φάρμακα για χάρδια
που σου ξυλιάσανε τα χέρια
και οδηγίες σ' ένα χάρτη
πως φτάνει κάποιος ως τ' αστέρια.

Φάρμακα για τα όνειρά σου
και συνταγές για όλες τις λύπες
για όσα κλώτσησες μια νύχτα
κι όσα μετάνιωσες που είπες.

Γι' αυτούς που βλέπουν στη σκοπιά τους
αγγέλους να τους οδηγούν στη μάχη,
φάρμακα για την ερημιά τους
γιά όσους πια θα ζουν μονάχοι.



Φάρμακα για τις αϋπνίες
φάρμακα για τις αναμνήσεις
για κάποιων ξένων αμαρτίες
και φάρμακα για συναντήσεις.

Τα φάρμακά σου στις ντουλάπες
και στα μπαούλα και στα σκρίνια.

Το 'χεις το σπίτι φαρμακείο
σταμάτα πια αυτή τη γκρίνια.

ΦΑΡΜΑΚΟΝ, Ο ΕΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΕΥΕΡΓΕΤΗΣ

*Υγεία και ευσχία βέλτιον παντός
χρυσίου και σώμα εύρωστον ή ολβός
αμέτρητος*

Σοφία Σειράχ 34,14

*Η ψυχική και σωματική υγεία είναι
ανώτερη από το χρυσάφι ή τον
αμέτρητο πλούτο.*

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ;

ΦΑΡΜΑΚΟΝ=ΦΕΡΩ+ΜΑΣΣΩ (ΖΥΜΩΝΩ, ΕΡΓΑΖΟΜΑΙ ΜΕ ΤΟ ΧΕΡΙ)

ΑΚΟΣ=ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΡΑΗΡ=ΑΙΓΥΠΤΙΑΚΗ ΡΙΖΑ, ΚΑΤΙ ΜΑΓΙΚΟ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ

ΦΑΡΜΑΚΟΝ→ΦΑΡΜΑΚΙΟΝ →ΜΑΓΙΚΟ ΦΙΛΤΡΟ, ΜΑΓΕΙΑ, ΜΑΓΓΑΝΕΙΑ



ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΙ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ



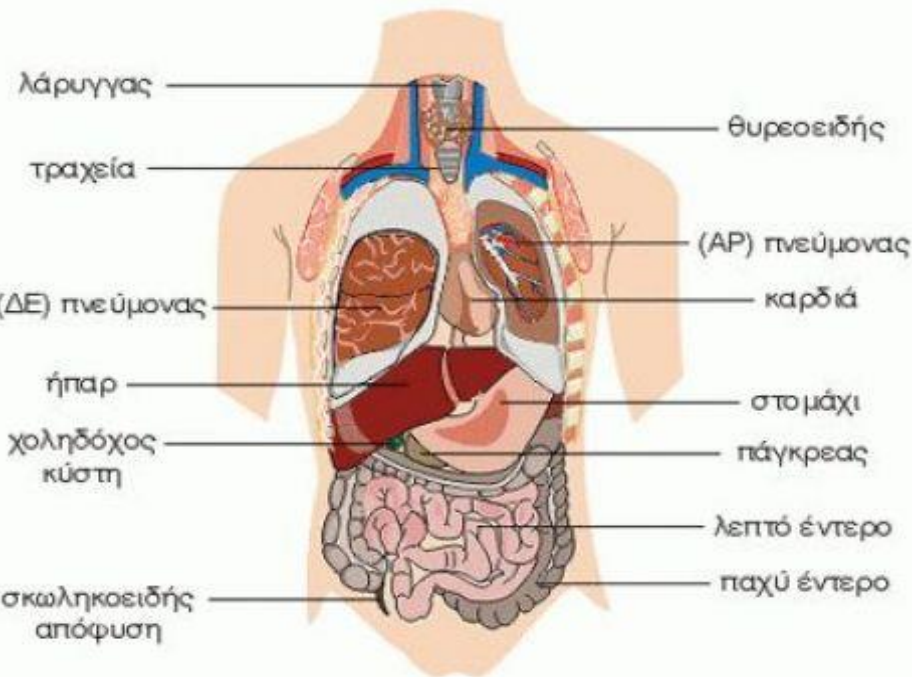
Αὐτὰρ ἐπεὶ ἴδεν ἔλκος ὄθ' ἔμπεσε πικρὸς οἴστος,
αἷμ' ἐκμυζήσας ἐπ' ἄρ' ἤπια φάρμακα εἰδὼς
πάσσε, τὰ οἷ ποτε πατρὶ φίλα φρονέων πόρε Χείρων.

Ιλιάδα 4.217–4.219

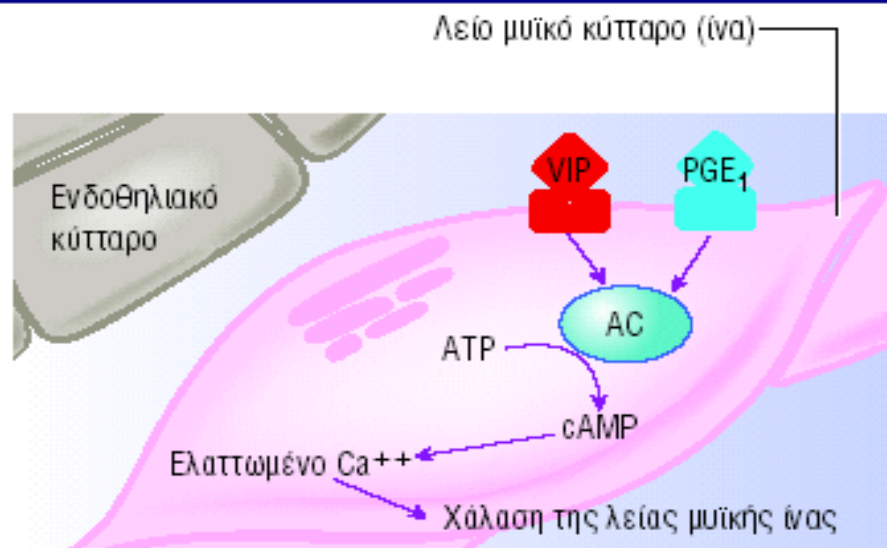
Μετάφραση Καζαντζάκη, Κακριδὴ
Και την πληγή, η πικρή που του άνοιξε σαγίτα, ως είδε,
το αίμα βύζαξε πρώτα, κι όπως κάτεχε, πραγὰ μετά βοτάνια
πιθώνει, που 'χε δώσει ο Χείρωνας στον κύρη του απ' αγάπη.

«Ο Μαχάων περιποιείται τον Μενέλαο»
Quirin Mark (1753–1811)

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΝ;

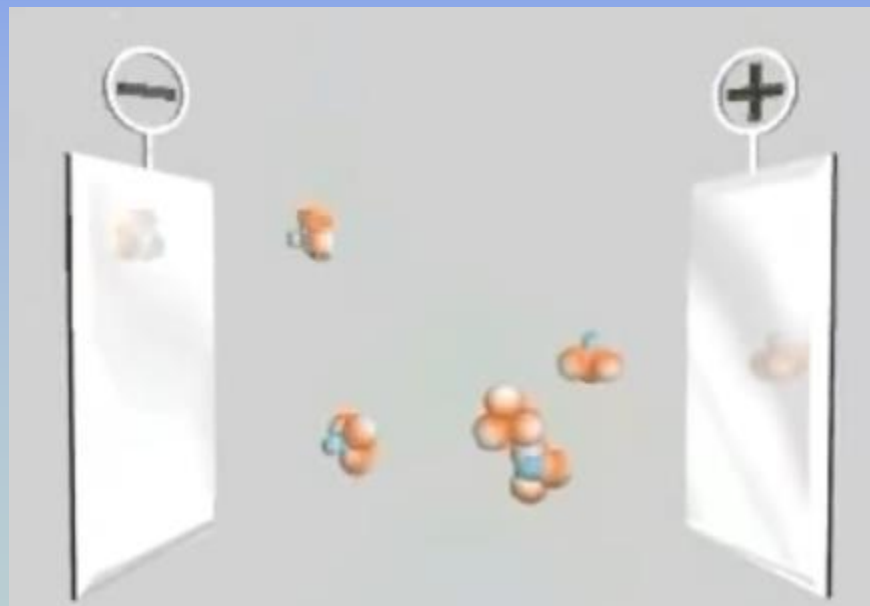
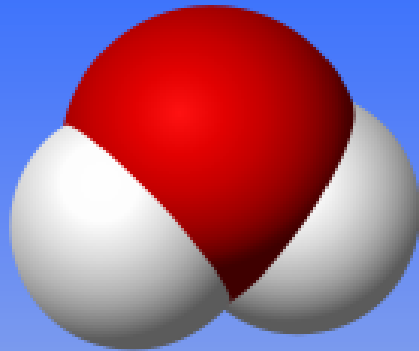


Η οδός της αδενυλικής κυκλάσης (cAMP)

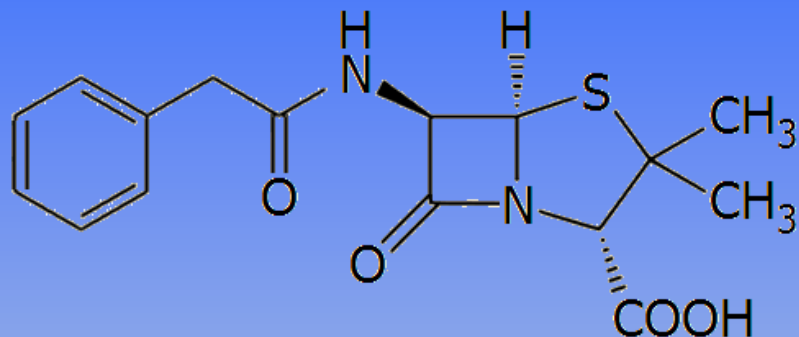
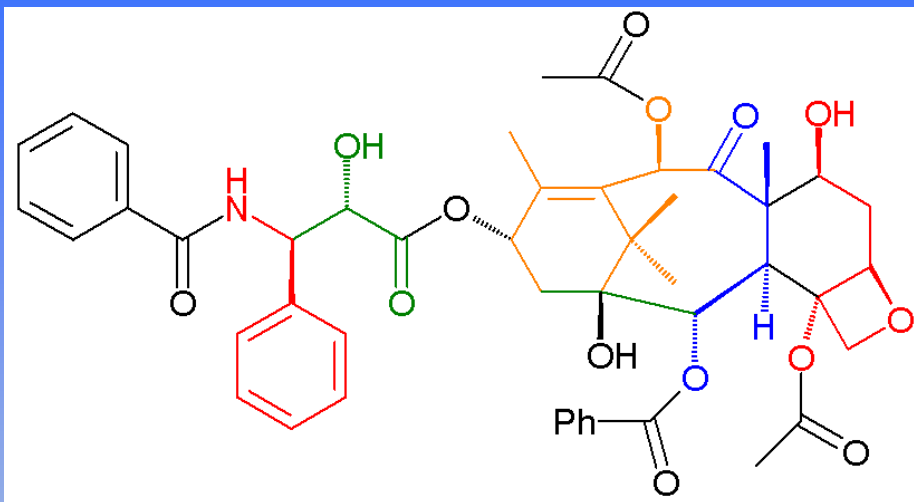


AC = Αδενυλική κυκλάση
cAMP = Κυκλικό AMP

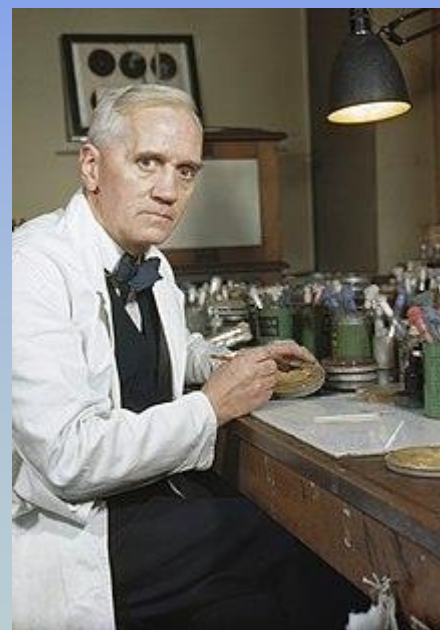
ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΝ;



ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ



Η πακλιταξέλη (paclitaxel) είναι ένα σημαντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου. Η σύνθετη δομή του αποτέλεσε έναν προκλητικό στόχο για την ολική σύνθεση από την ερευνητική ομάδα Νικολάου.

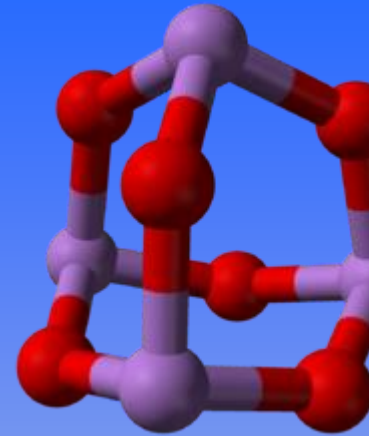


ΑΝΟΡΓΑΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ



As_2O_3 (ATO, Trisenox)

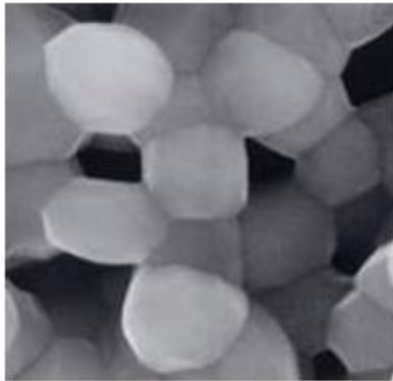
οξεία προμυελοϊκή λευχαιμία



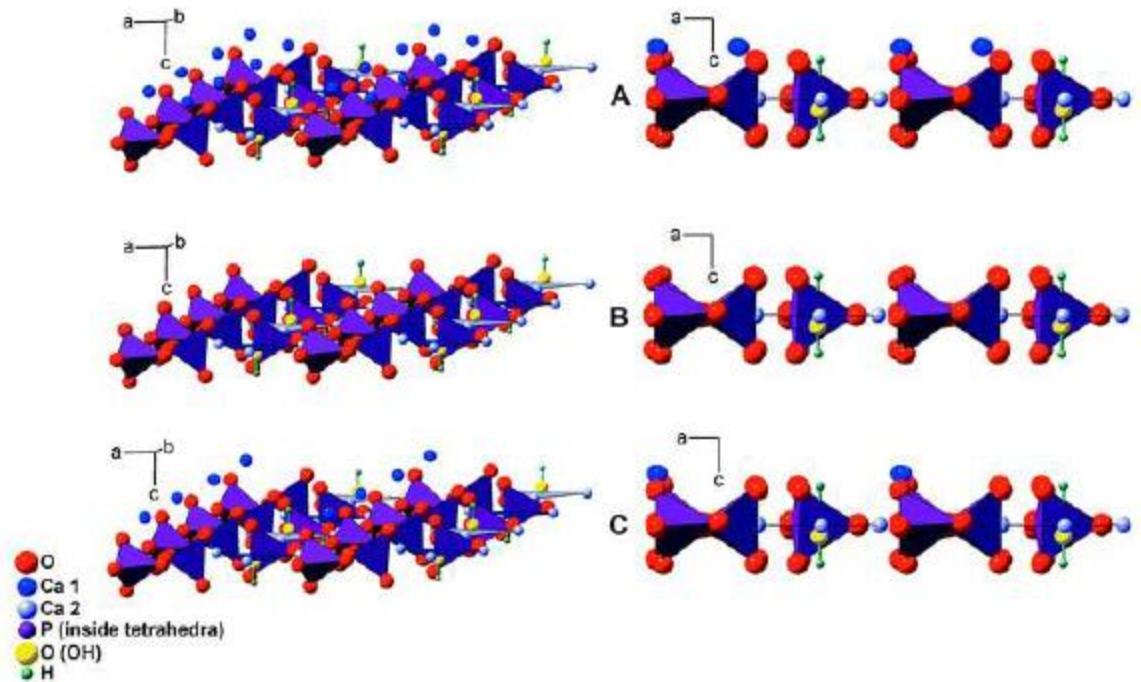
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ

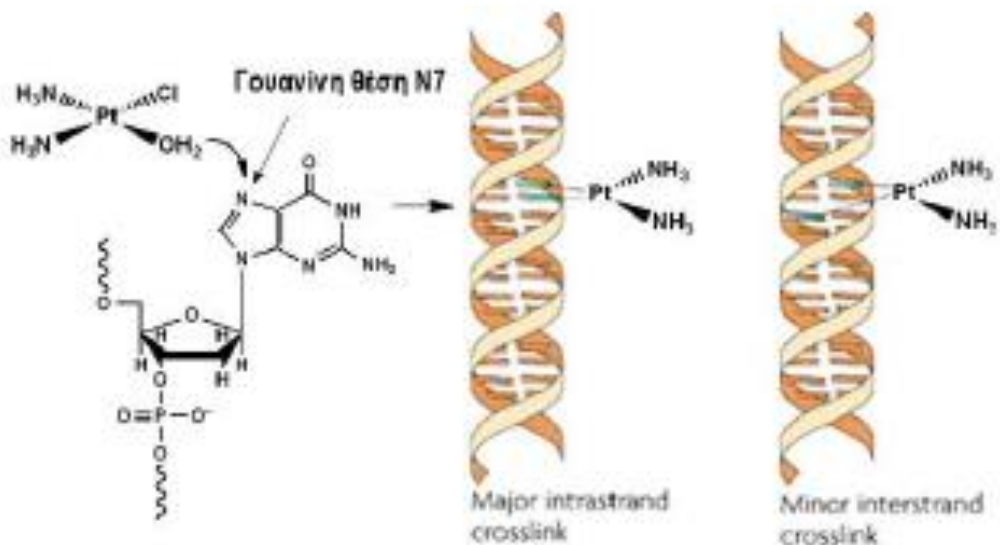
ALPHARADIN

- Παρέχεται ως ενέσιμο στείρο διάλυμα. Το ισότοπο Ra-223 εκπέμπει α-σωματίδια
- Μιμείται το ασβέστιο και σχηματίζει σύμπλοκα με υδροξυαπατίτη σε περιοχές όπου λαμβάνει χώρα αυξημένη μεταβολή οστού, όπως μεταστάσεις οστού καρκίνου.



Εικόνα 1. Ηλεκτρονική μικρογραφία του υδροξο απατίτη [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$] (40 μm) (πάνω) και η κρυσταλλική του δομή από κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ (δεξιά)





Εικόνα 7. Ο αμερικάνος Barnett Rosenberg (1931-2009) ανακάλυψε της αντικαρκινικές ιδιότητες του cisplatin το 1970. Το 1978 το FDA (Food and Drug Administration) ενέκρινε την χρήση του στην μάχη κατά του καρκίνου. Από τότε μέχρι τώρα χιλιάδες άνθρωποι έχουν σωθεί από την χρήση του φαρμάκου αυτού.

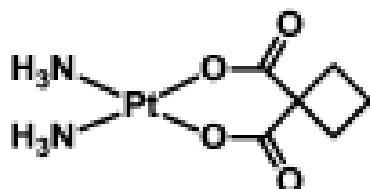
Εικόνα 8. Ο μηχανισμός δράσης του cis-platin. Ο λευκόχρυσος ενώνεται με το DNA του κυττάρου από το N⁷ δύο γουανινών του DNA, που ανήκουν είτε στην ίδια αλυσίδα (κυριότερο) ή σε διαφορετικές αλυσίδες DNA (σπανιότερο).

ΜΕΤΑΛΛΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ



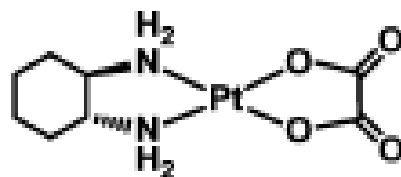
cisplatin

1



carboplatin

2



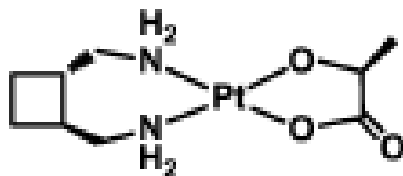
oxaliplatin

3



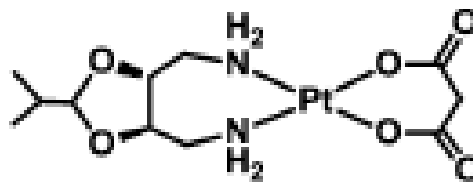
nedaplatin

4



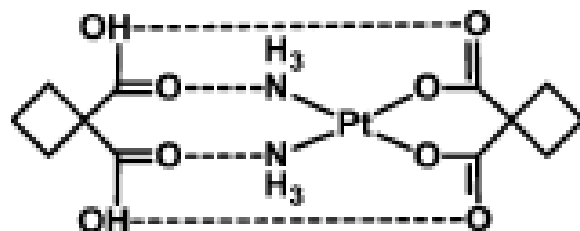
lobaplatin

5



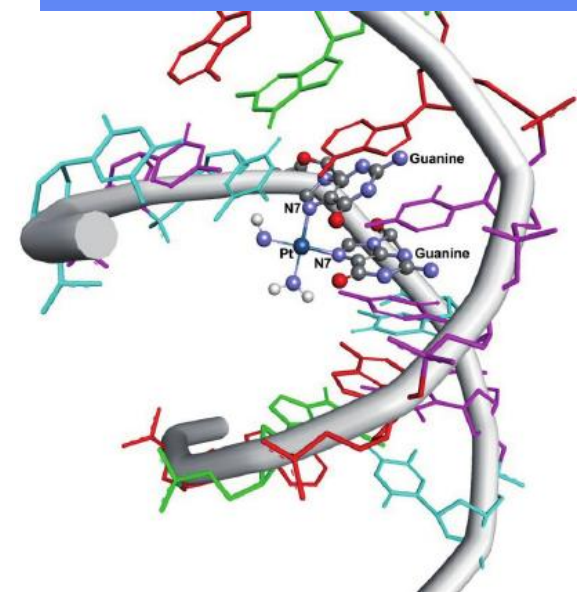
heptaplatin

6



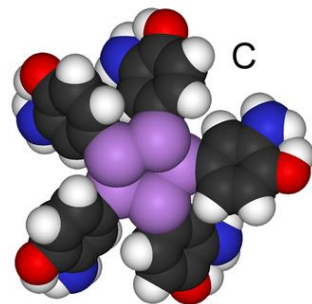
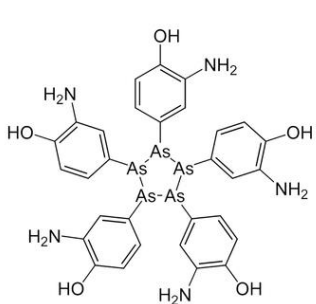
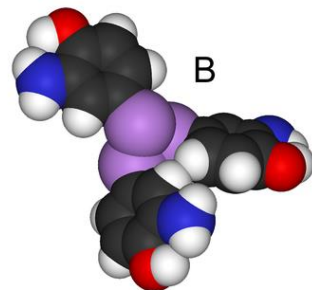
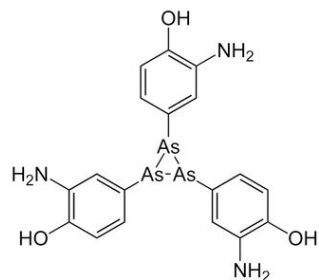
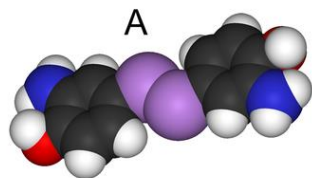
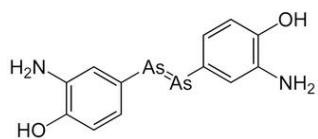
dicycloplatin

7



Μόρια που έχουν γίνει αποδεκτά ως φάρμακα ή βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές

ΠΟΙΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΟΥΝ ΦΑΡΜΑΚΑ;

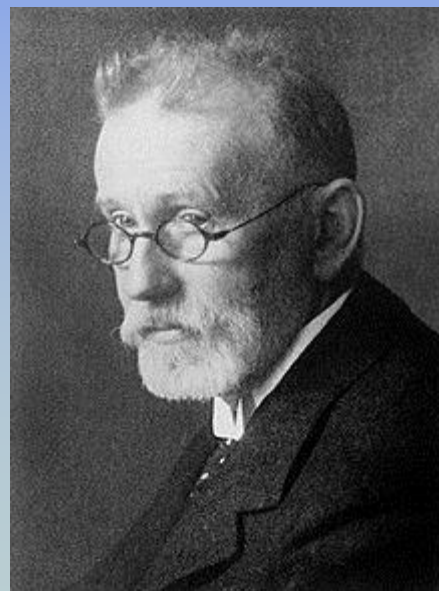


Arsephamine

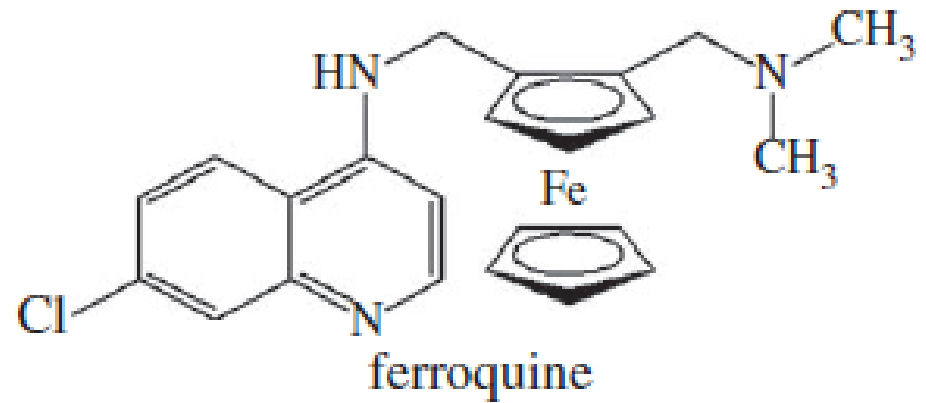
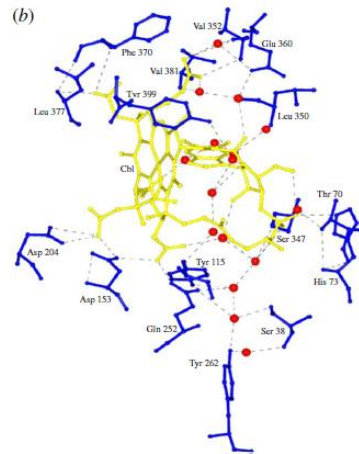
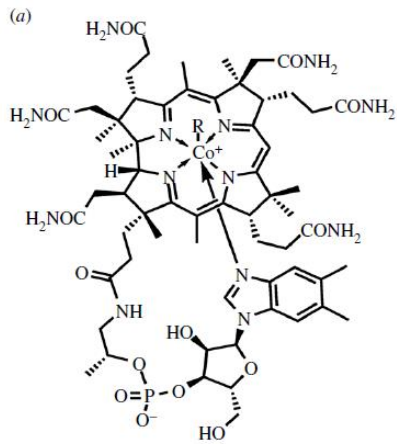
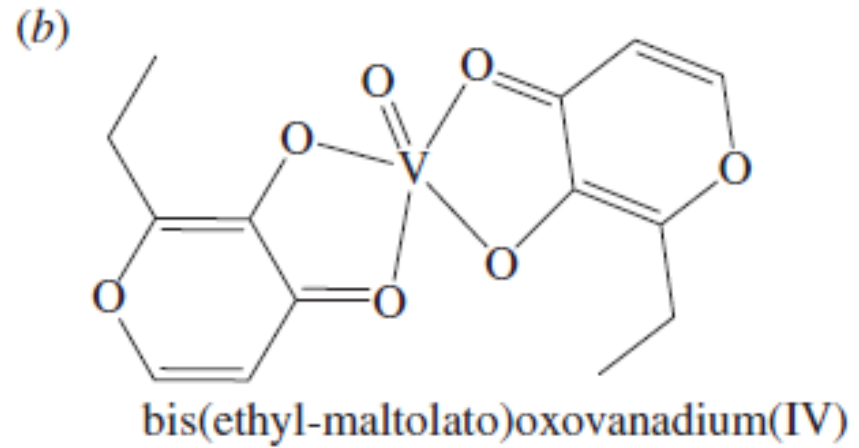
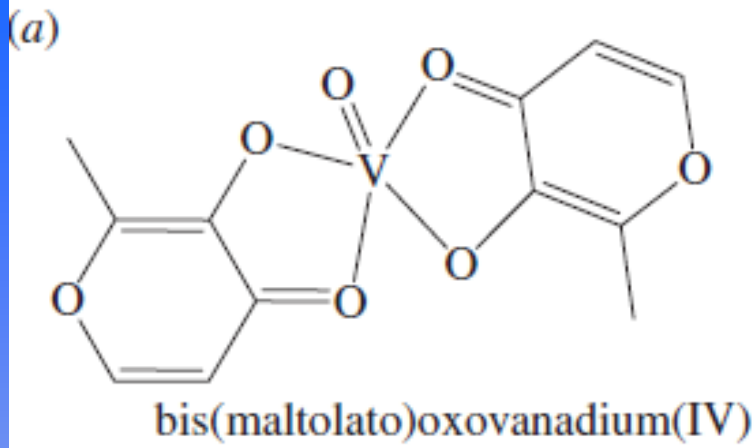
Προτάθηκε να έχει τη δομή A αλλά είναι μίγμα των μορίων B και Γ

Το 1910 εισήχθηκε για τη θεραπεία της σύφιλης.

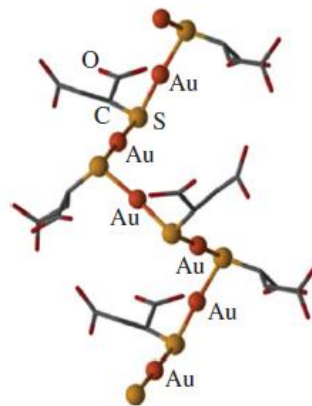
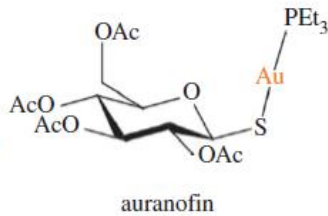
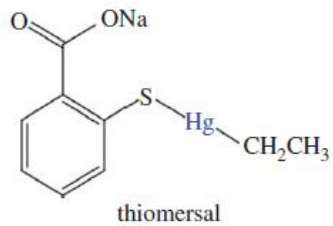
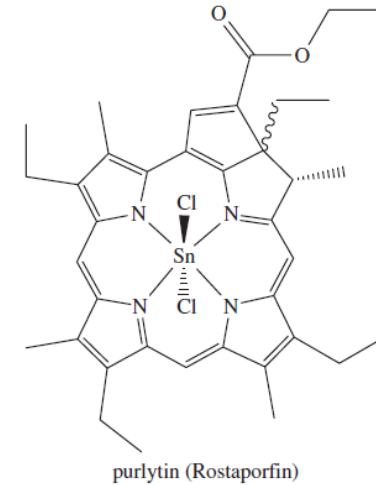
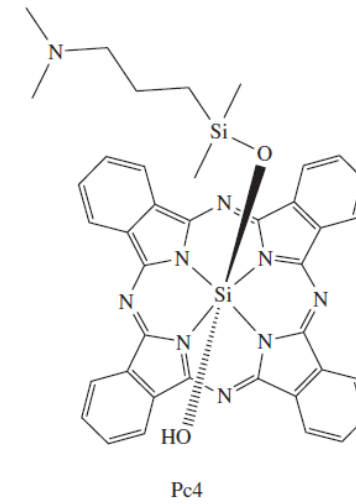
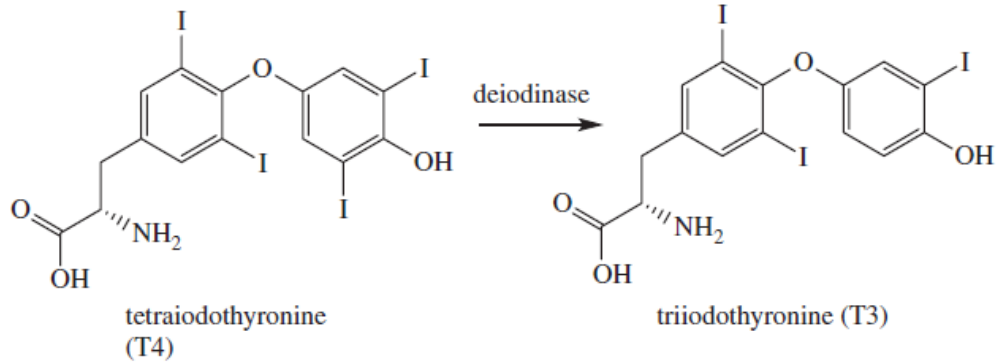
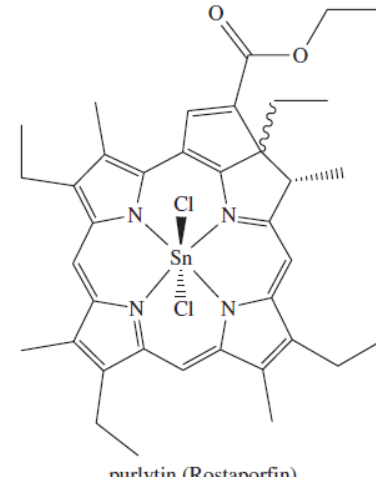
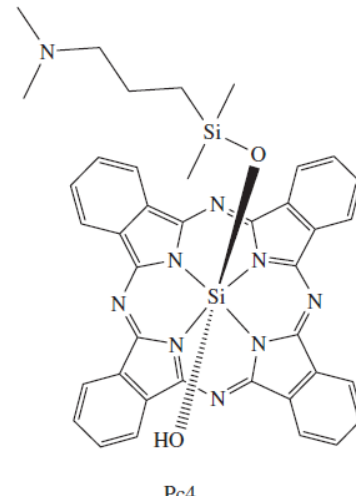
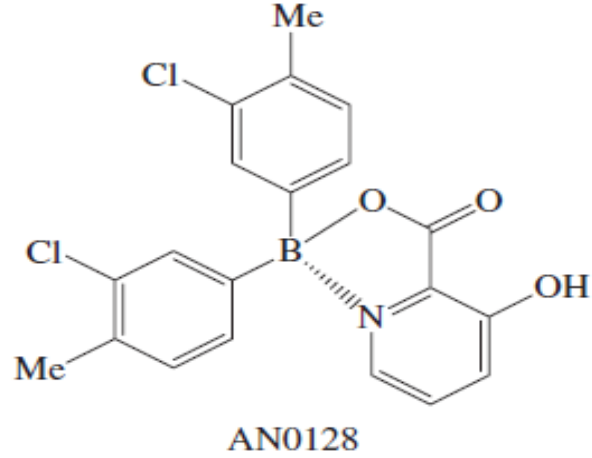
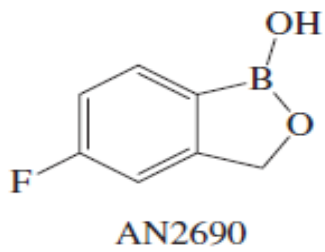
Ανακαλύφθηκε από τον P. Ehrlich



Φάρμακα οξοβαναδίου ως ινσουλινομιμητικά

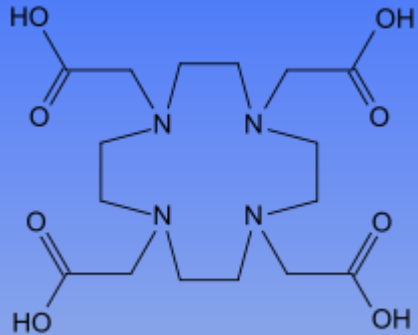


Κατά της
μαλάριας



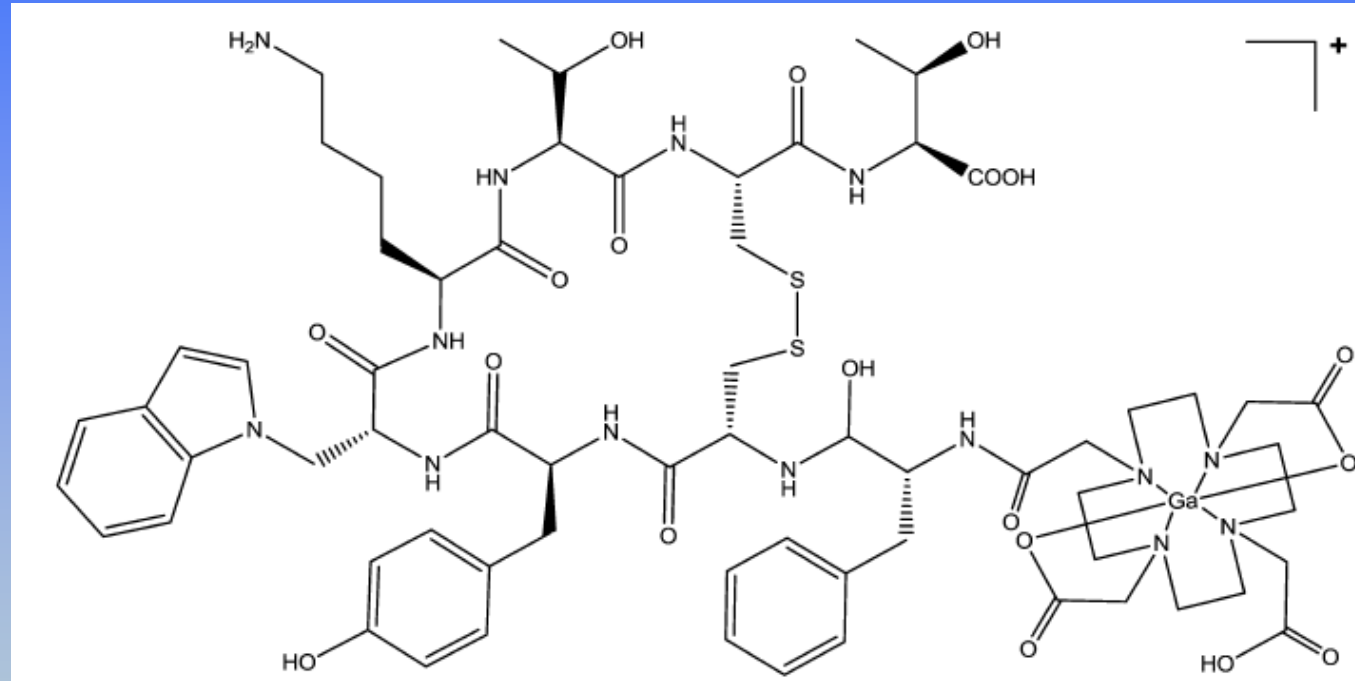
Βακτηριοστατικό thiomersal
Κατά της αρθρίτιδας auranofin και το πολυμερές
aurothiomalate

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ



DOTA
(Tetraxetan)

TATE-Tyrosine
octreotate



⁶⁸Ga-DOTA-TATE

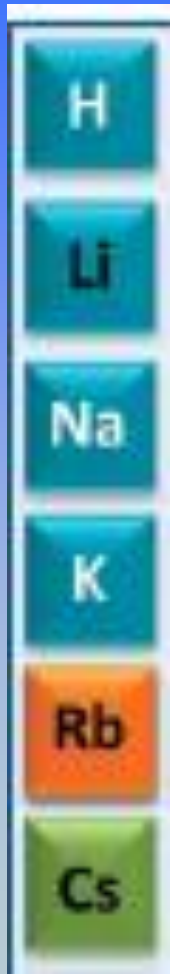
Υποδοχείς της σωματοστατίνης-νευροενδοκρινείς όγκους

ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ

H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt										
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

N.P.E. Barry, P.J. Saddler. Exploration of the medical periodic table: towards new targets. Chem. Commun. 49,5106-5131 (2013)

ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ

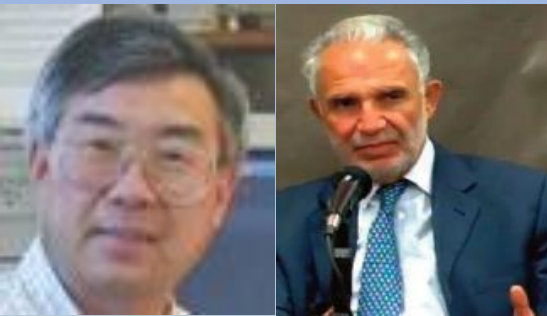
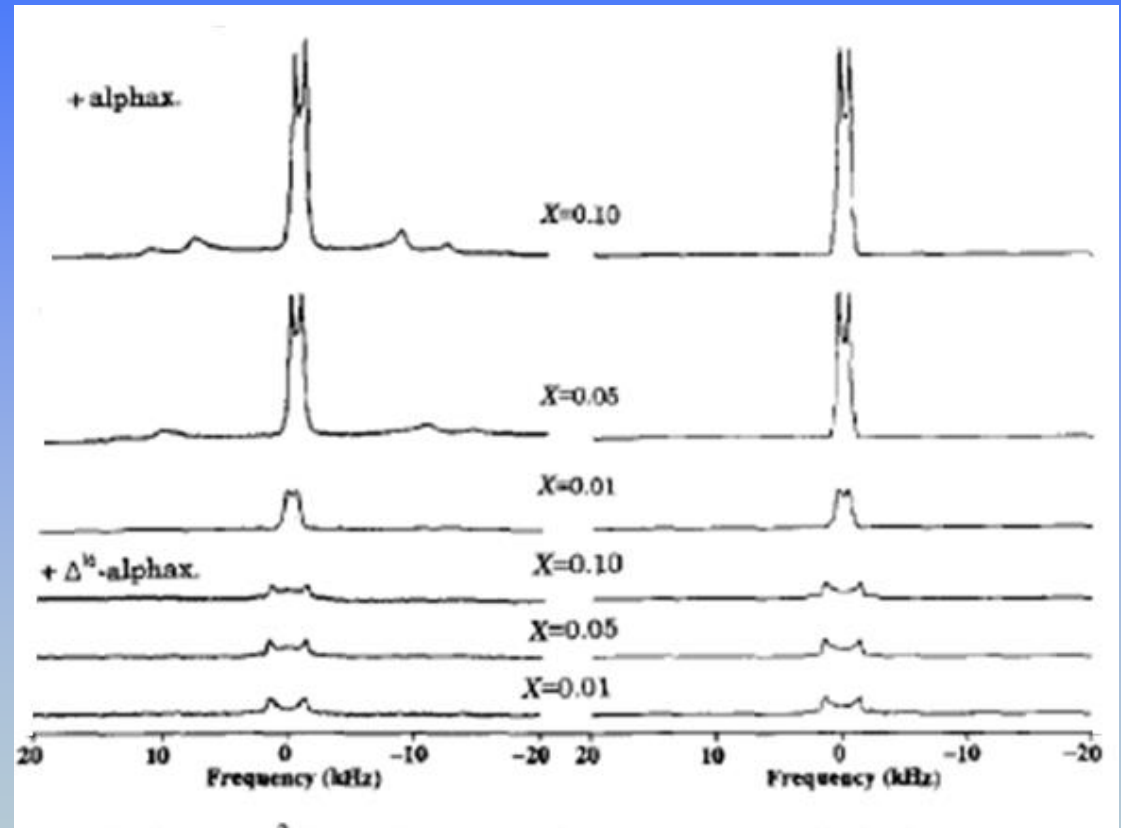
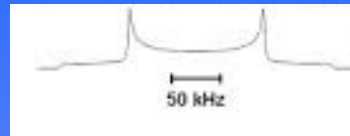
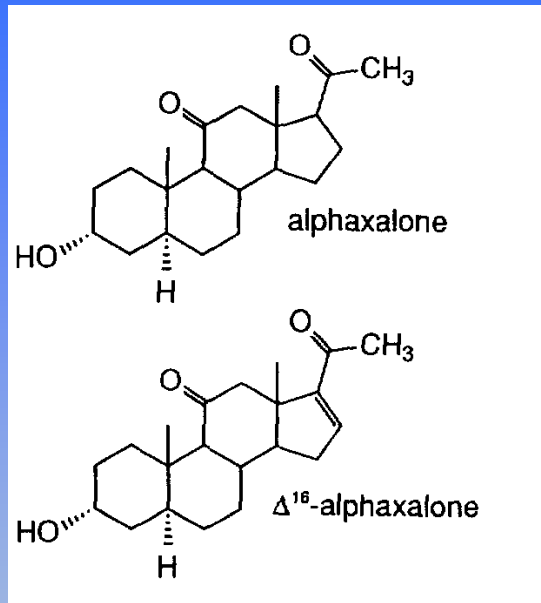


H
Li
Na
K
Rb
Cs

ΥΔΡΟΓΟΝΟ (Z=1)

- ΤΟ ΣΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΑΦΘΟΝΙΑ ΣΤΟΙΧΕΙΟ
 - ΣΤΙΣ ΜΟΡΦΕΣ H^+ , H^-
- ΤΟ pH ΔΙΑΔΡΑΜΑΤΙΖΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΡΟΛΟ ΣΤΗΝ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΤΟΥ Fe^{+3} ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΙΚΗ ΠΡΩΓΤΕΪΝΗ ΤΡΑΝΣΦΕΡΙΝΗ
 - 1H (99,9895%), 2H (0,0115%)
- ΤΡΙΤΙΟ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟ, ΕΚΠΕΜΠΕΙ β^- , $t_{1/2}=12,3$ χρόνια

ΔΕΥΤΕΡΙΟ NMR ΣΕ ΣΤΕΡΕΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



T. Mavromoustakos, De-Ping Yang, A. Makriyannis. Topography of Alphaxalone and Δ16-alphaxalone in Membrane Bilayers containing cholesterol **Biochim. Biophys. Acta** 1194(1), 69-74 (1994).

T. Mavromoustakos, D.P. Yang, A. Makriyannis: Effects of the anesthetic steroids alphaxalone and its inactive analog Δ16-analog on the thermotropic properties of membrane bilayers. A model for membrane perturbation. **Biochim. Biophys. Acta** 1239(2), 257-264 (1995).

ΛΙΘΙΟ (Z=3)

H
Li
Na
K
Rb
Cs

.ΣΤΑ SPA (Salus Per Aquae)

- ΠΟΣΙΜΟ ΝΕΡΟ (ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΒΟΛΩΝ, ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΩΝ, ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΣΜΩΝ, ΕΛΚΩΝ ΣΤΟΜΑΧΟΥ)
- ΑΝΘΡΑΚΙΚΟ ΛΙΘΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΨΥΧΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΔΙΠΟΛΙΚΗΣ ΣΥΓΚΙΝΗΣΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ Η ΜΟΝΟΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ, ΜΑΝΙΑΣ
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ 3β (GSK-3β) Η ΟΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ ΤΗΑ τ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ALZHEIMER

did you know?

The original 7-Up was full of drugs. It used to be called 'Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda,' because it was packed with lithium.



<https://t.co/Jt6kC2E8h7>

ΝΑΤΡΙΟ (Z=11) ΚΑΙ ΚΑΛΙΟ (Z=19)

- ΚΡΙΣΙΜΟΥΣ ΡΟΛΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ
- ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΕΣ ΑΝΤΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ
- ΚCl ΠΙΟ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟ. ΓΙΑ ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ
- ΠΕΡΙΣΣΕΥΜΑ ΝΑΤΡΙΟΥ ΑΠΟΒΑΛΛΕΤΑΙ, ΟΧΙ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ

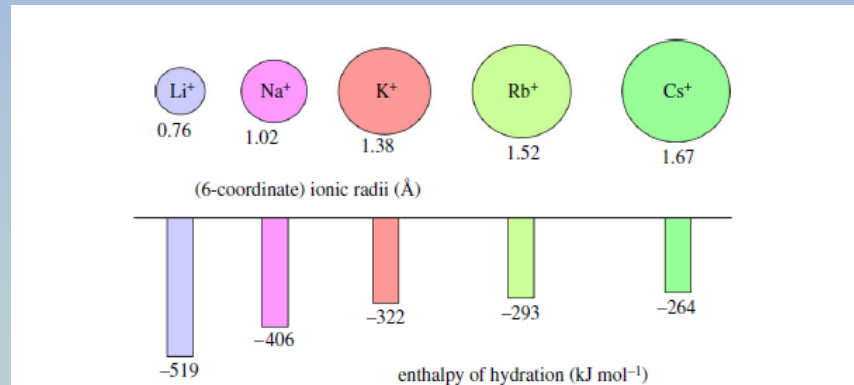


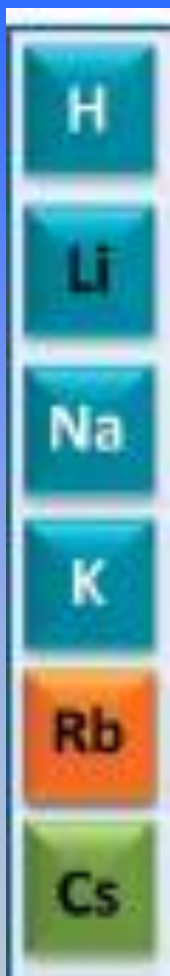
Figure 1. Ionic radii and hydration enthalpies of alkali metal ions [27,28]. These key properties have a major influence on their different biological activities.

H
Li
Na
K
Rb
Cs

ΡΟΥΒΙΔΙΟ ($Z=37$)

(ΠΟΡΤΟΚΑΛΙ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ- ΡΑΔΙΟΓΝΩΣΤΙΚΑ)

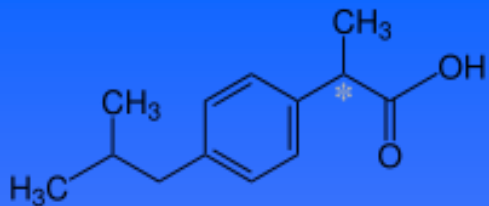
- ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



ΚΑΙΣΙΟ (Z=55)

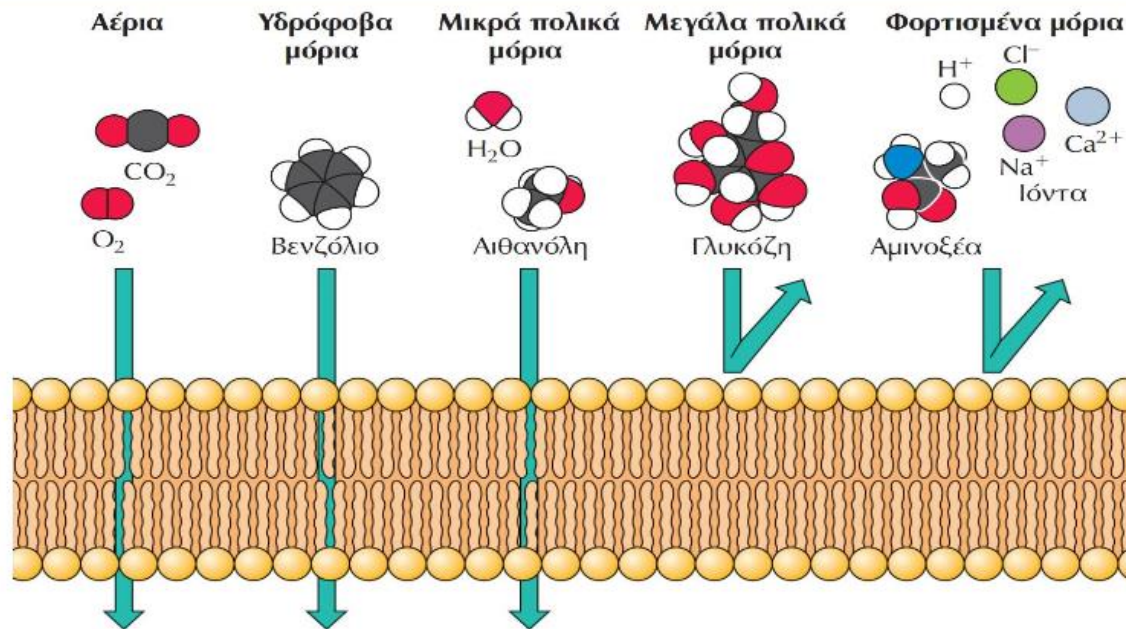
(ΠΡΑΣΙΝΟ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ
ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΑ)

- 1,6 MG ΣΤΟ ΣΩΜΑ
- ^{131}Cs ($t_{1/2}=9,7$ μέρες) ΒΡΙΣΚΕΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ
- ΑΝΘΡΑΚΙΚΟ ΚΑΙΣΙΟ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

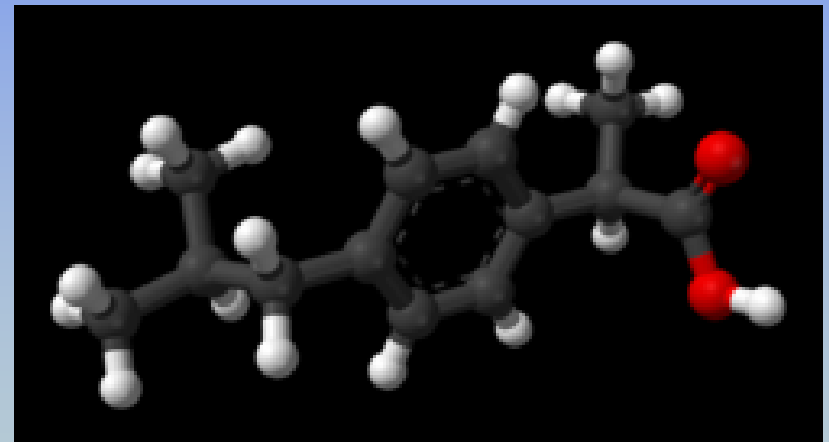
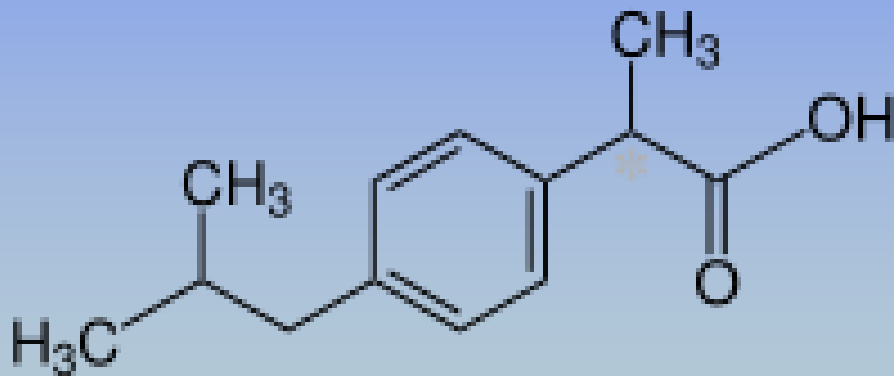
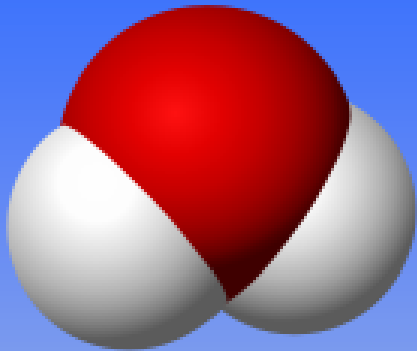


ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΝ;

Η διαπερατότητα των μεμβρανών



ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΝ;



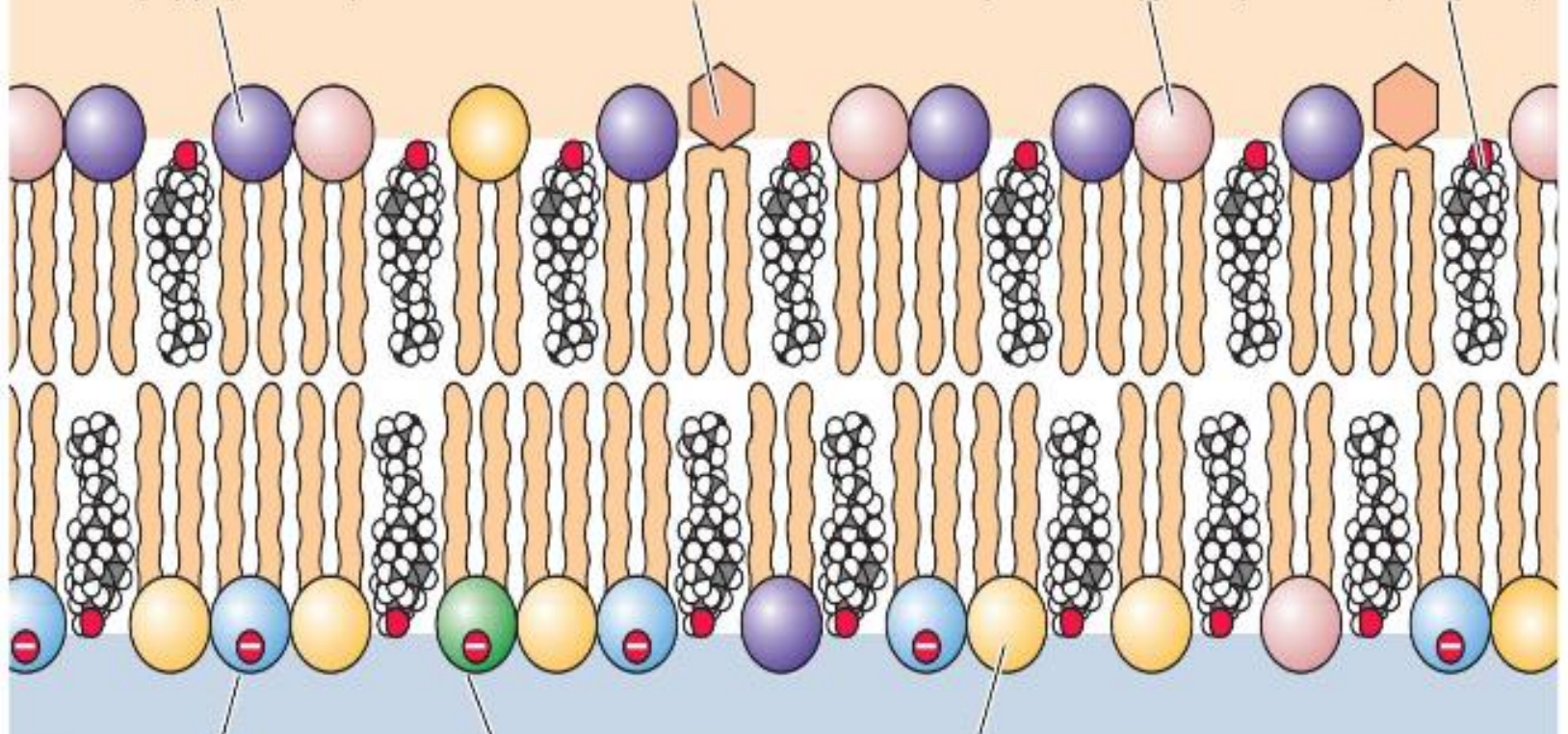
Εξωτερικό κυττάρου

Σφιγγομυελίνη

Γλυκολιπίδιο

Φωσφατιδυλοχολίνη

Χοληστερόλη

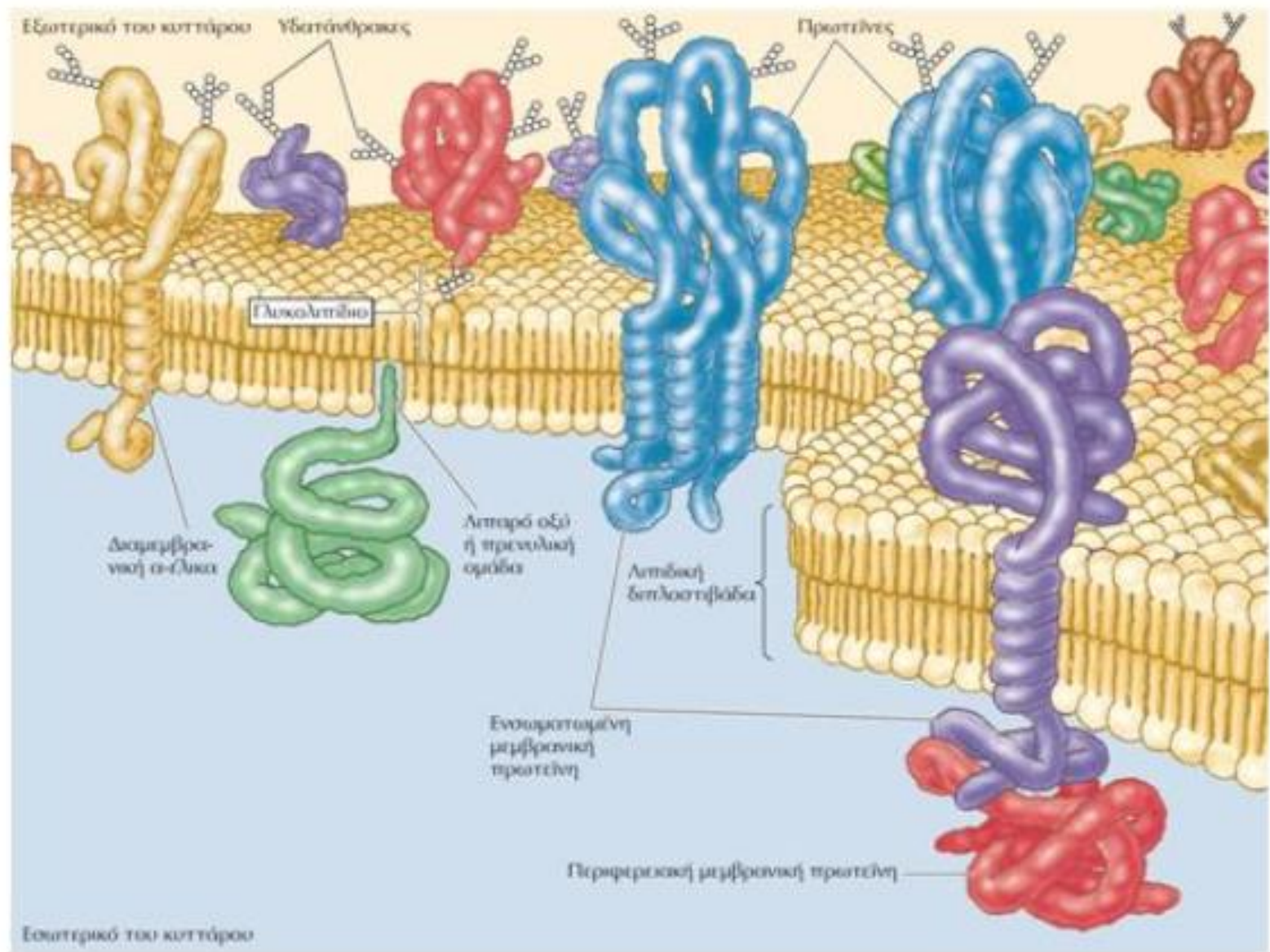


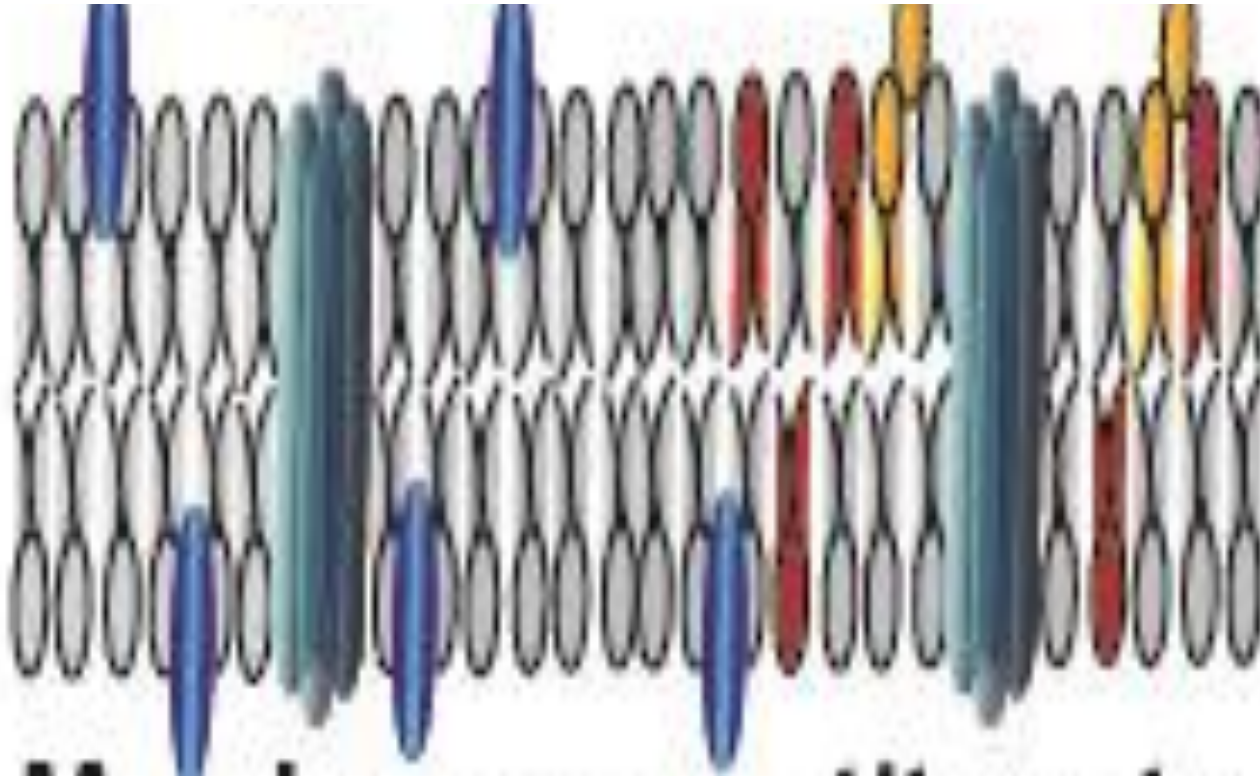
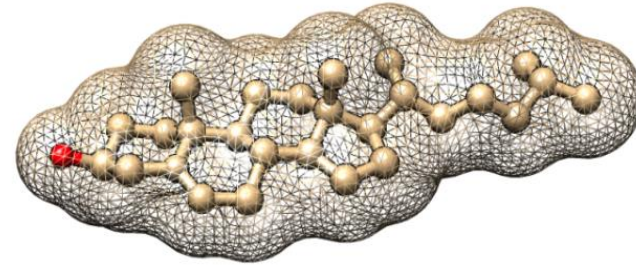
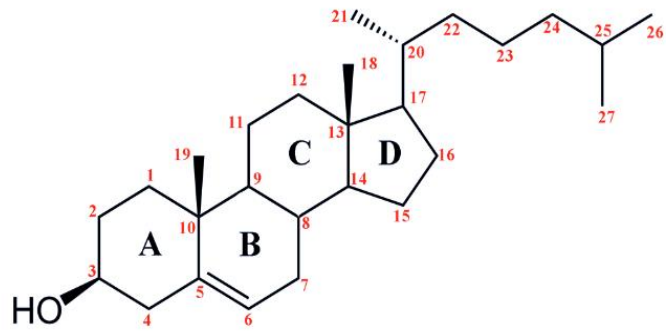
Φωσφατιδυλοσερίνη

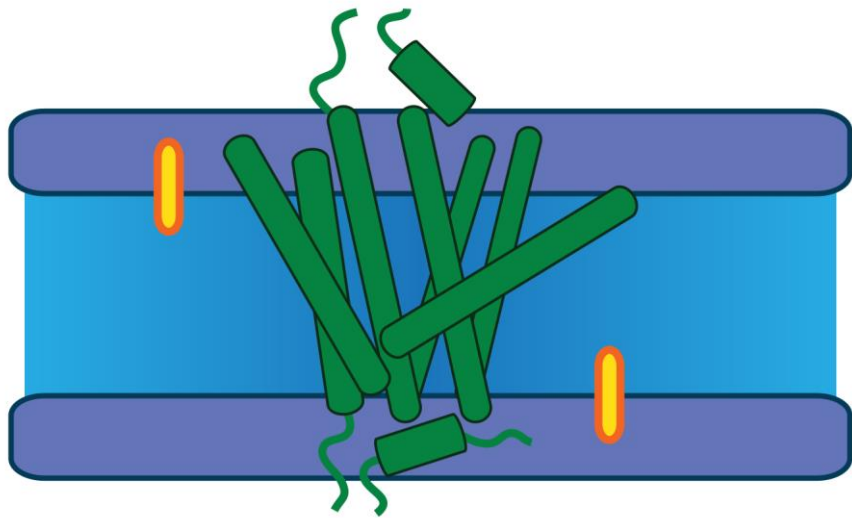
Φωσφατιδυλοϊνσιτόλη

Φωσφατιδυλαιθανολαμίνη

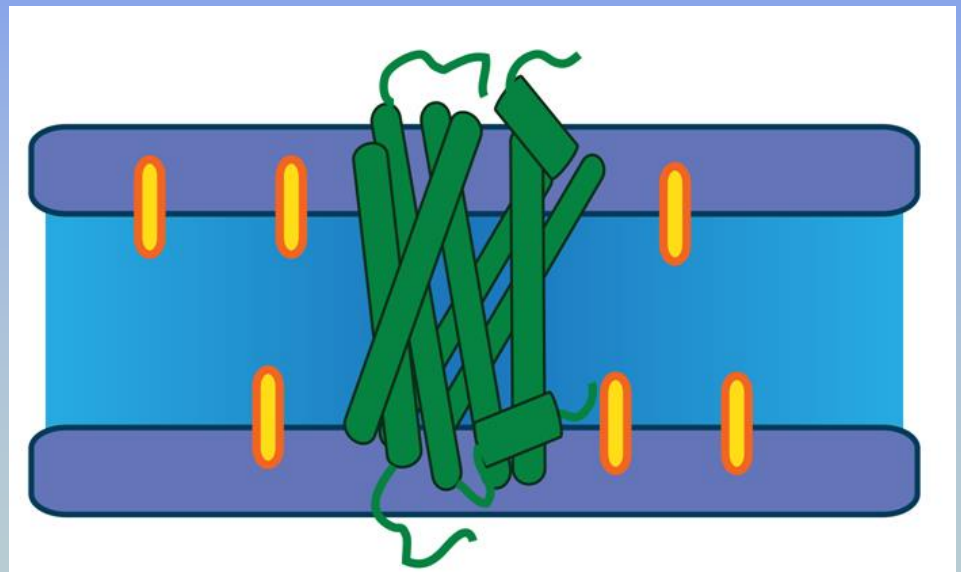
Κυτταροδιάλυμα

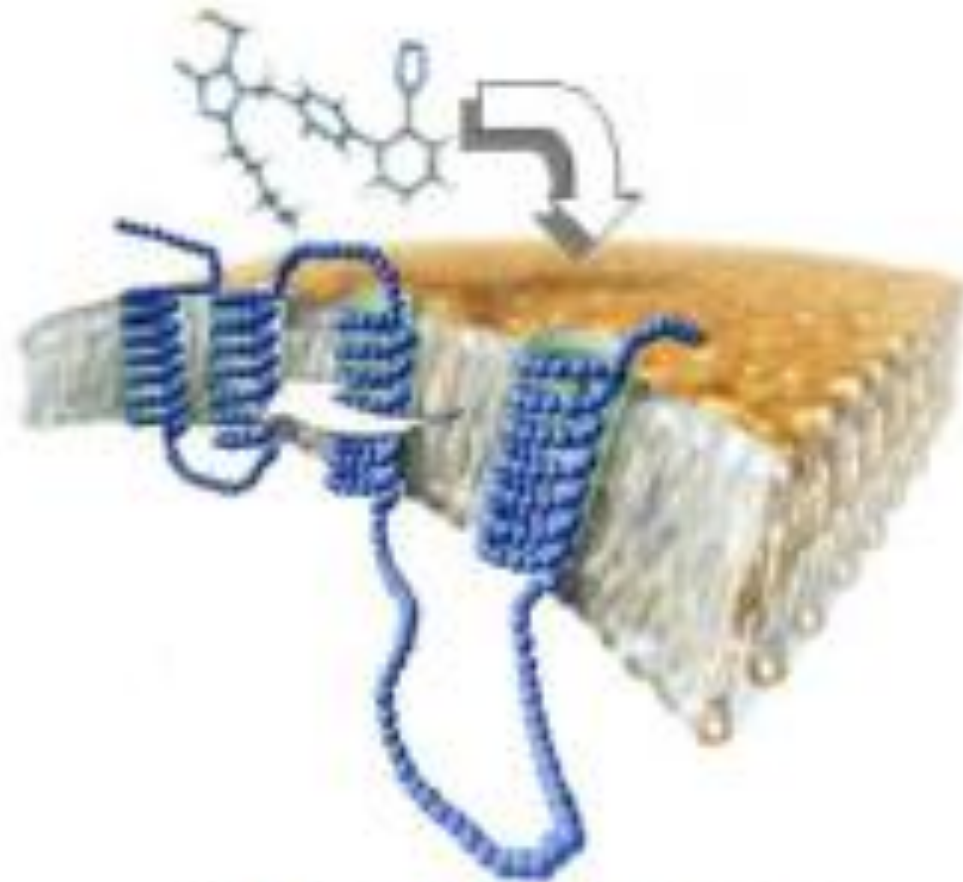






ΕΠΙΔΡΑΣΗ
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ
ΣΤΟΥΣ
ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΟΥΣ
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ





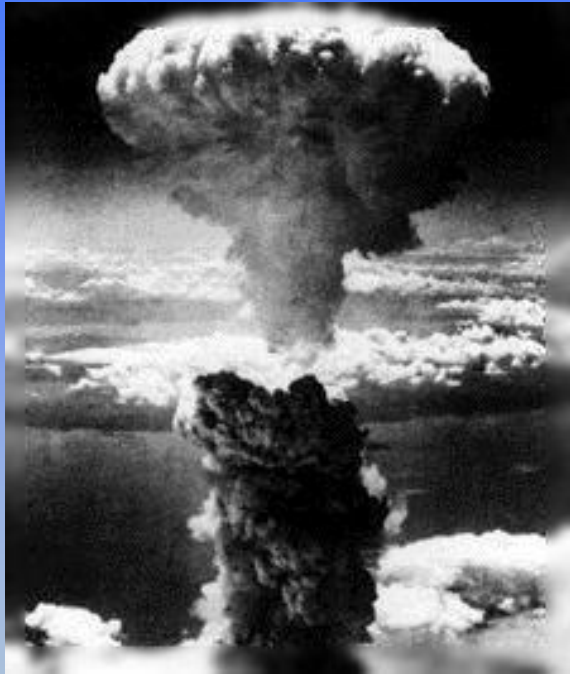
Μοριακή βάση δράσης
αντιυπερτασικών μορίων

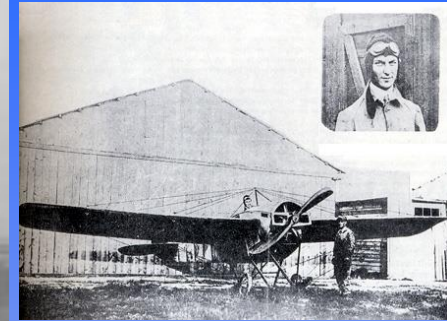
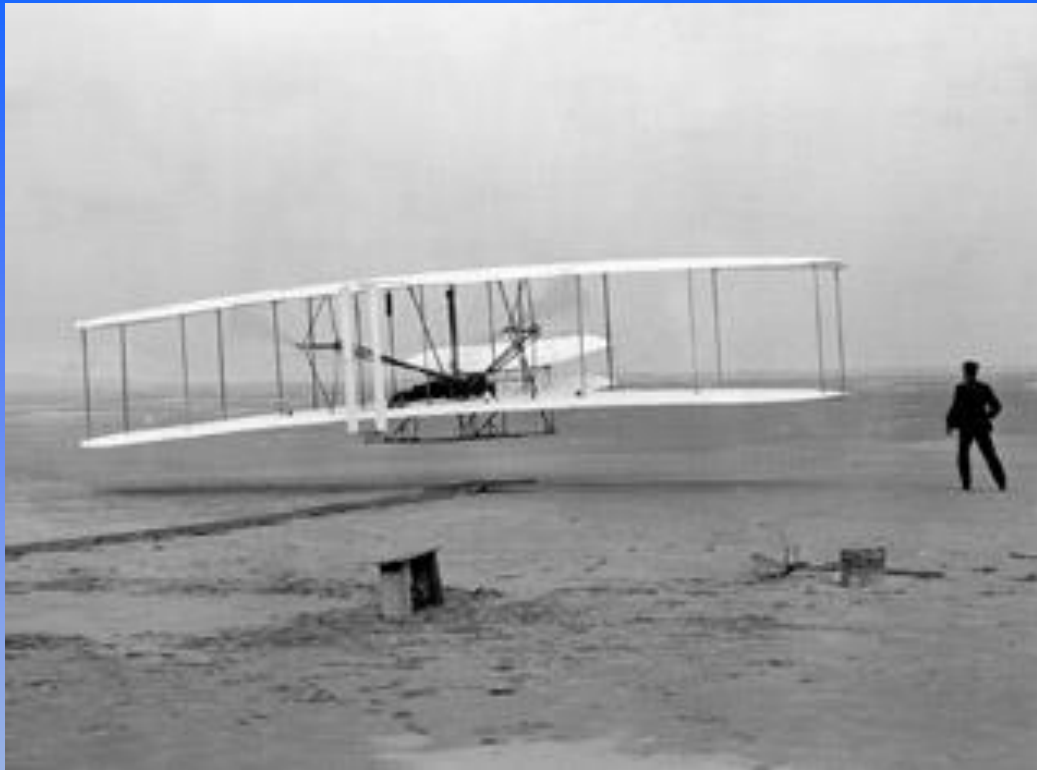
Σχεδιασμός Δράσης

•Σχέδιο Μανχάτταν

**•Ρόμπερτ Οπενχάιμερ (Διευθυντής του
σχεδίου)**

πατέρας της ατομικής βόμβας





**Εμμανουήλ
Αργυρόπουλος
(1889 – 1913)**

Στις 17 Δεκεμβρίου 1903, σ' ένα απόμερο ψαροχώρι των ΗΠΑ, δύο κατασκευαστές ποδηλάτων πέταξαν το πρώτο αεροπλάνο, αλλάζοντας τον κόσμο για πάντα. Η πρώτη πτήση των αδελφών Ράιτ διάρκεσε μόλις 12 δευτερόλεπτα και διάνυσε απόσταση 37 μέτρων, λιγότερο από το μήκος ενός σημερινού Airbus A320 ή ενός Boeing 747. Ήταν η πρώτη φορά που ο άνθρωπος πραγματοποίησε μια απολύτως ελεγχόμενη μηχανοκίνητη πτήση με ένα αεροπλάνο βαρύτερο από τον αέρα.



Τα νέα αεροσκάφη, εκτός από το σχέδιό τους που θυμίζει ταινία επιστημονικής φαντασίας, θα μπορούν να ταξιδεύουν με ταχύτητα που θα αντιστοιχεί στο 85% της ταχύτητας του ήχου, θα καλύπτουν 7.000 μίλια χωρίς ανεφοδιασμό



**ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ
ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΟΥΜΕ
ΦΑΡΜΑΚΟ ΜΕ
ΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΕΣ
ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ?**

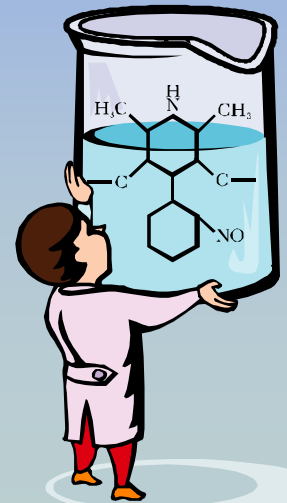
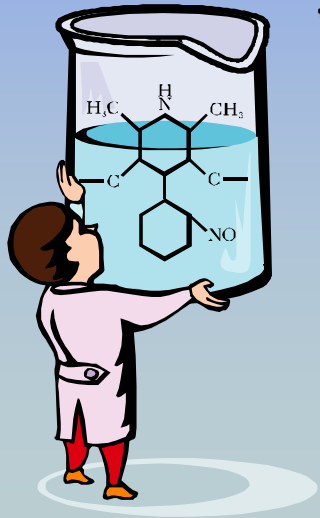


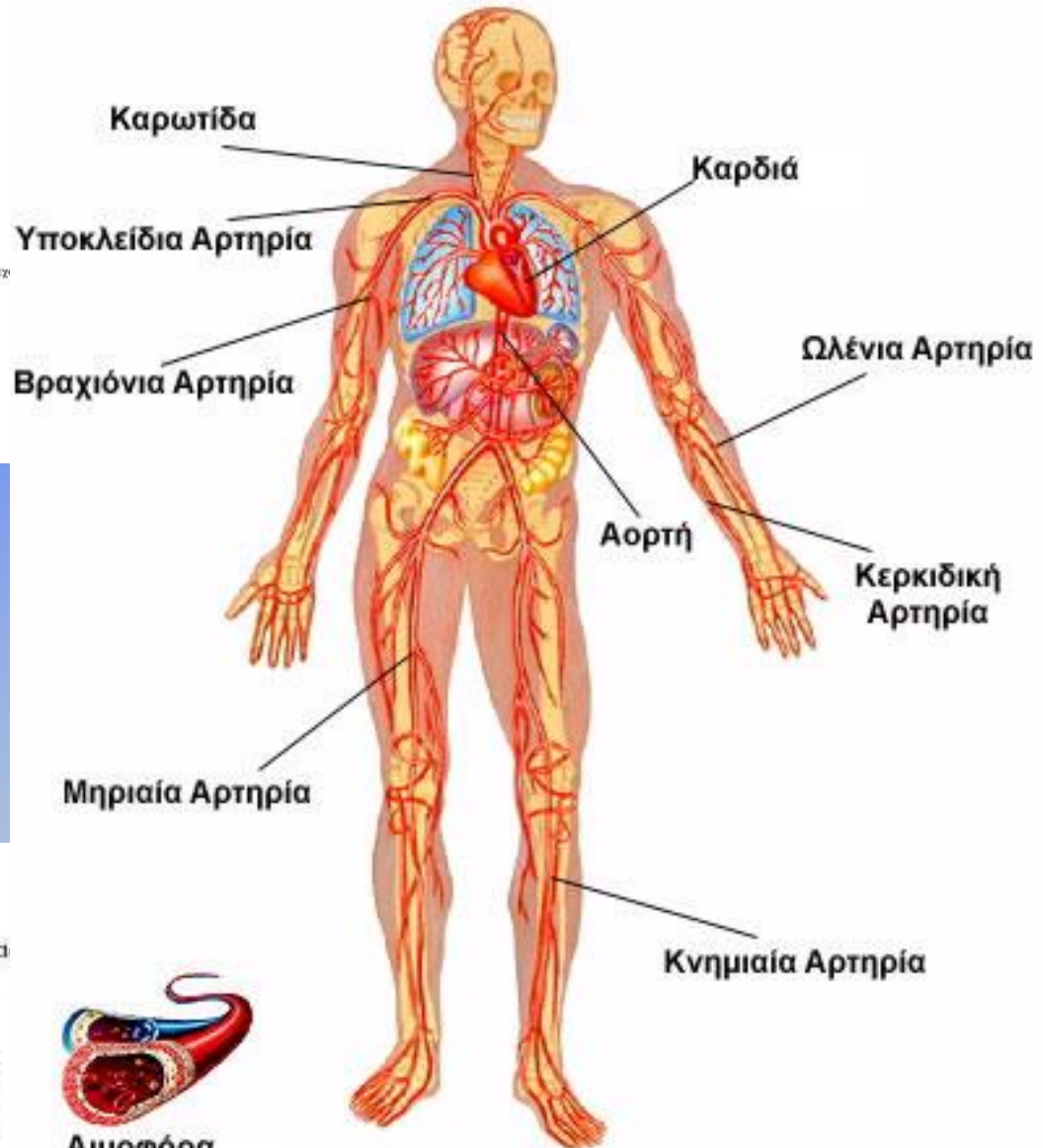
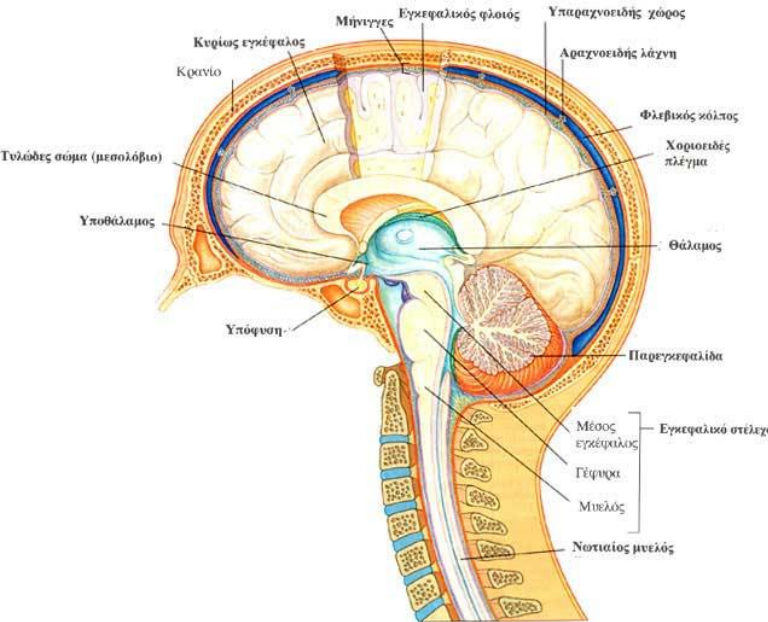


ΜΙΑ ΑΠΟ ΤΙΣ
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ



ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΤΗΣ
ΕΠΟΧΗΣ ΜΑΣ ΕΙΝΑΙ Η
ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΝΕΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ





Είσοδος στον γαστρεντερικό σωλήνα



Αποδέσμευση από την φαρμακοτεχνική μορφή και διάλυση στα γαστρεντερικά υγρά



Είσοδος στην κυκλοφορία
(απορρόφηση διαμέσου βιολογικών μεμβρανών)



Βιομετατροπή (ήπαρ και άλλα όργανα)



Απέκκριση (ούρα, χολή)



Κατανομή σε όργανα και ιστούς
(μεταφορά στη θέση δράσης)

Πορεία Φαρμάκου Προς την Ιθάκη

Σαν βγει στον πηγαϊμό
για την Ιθάκη

μία φαρμακευτική ουσία
χωρίς την κατάλληλη
πανοπλία

ο δρόμος της σίγουρα

Θα'ναι μακρύς

Τους Λαιστρυγόνες που
πολύ φοβάται

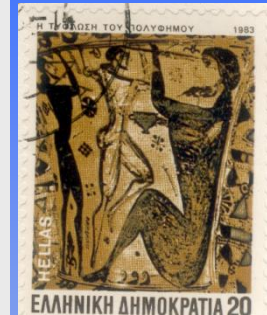
το υδάτινο δηλαδή
περιβάλλον

δύσκολα θα τους νικήσει

και με απώλειες
συγκέντρωσης θα
προχωρήσει.



Τους Κύκλωπες πρέπει να τους διαβεί.
Το λιπόφιλο περιβάλλον της μεμβράνης
δεν είναι δυνατό
ν' αποφύγει.
Κι' αλίμονο αν δεν τα καταφέρει εδώ
θα ξεστρατίσει.



(νόμος κατανομής)

Κι' ύστερα

Έρχονται οι σειρήνες

οι λογιών-λογιών

πρωτεΐνες και χοληστερόλη

όλα αυτά τα βιολογικά μόρια

το ταξίδι δυσκολεύουν,

η πλευρική διάχυση

δεν κατευθύνεται ορθά .



Τέλος εμφανίζεται η Κίρκη
το ραβδί της μεταμόρφωσης
κρατεί
Αλλοίμονο, αν τις διαμορφώσεις
του φαρμάκου ή του υποδοχέα
ανεπιθύμητα αλλάξει!



ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

➡ Εμπειρική Συστηματική Προσέγγιση

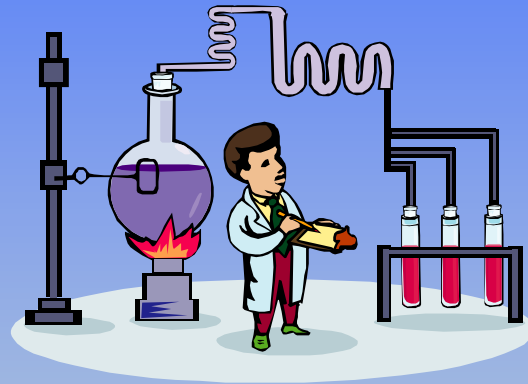
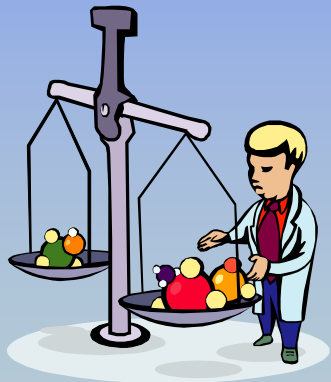
Κλασική προσέγγιση

➡ Ορθολογικός Σχεδιασμός (*rational drug design*)



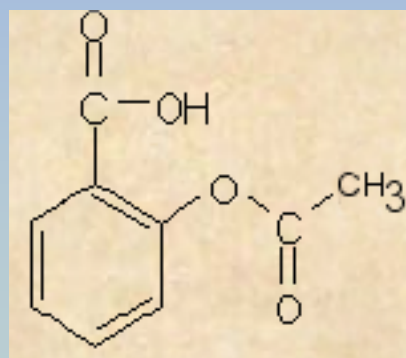
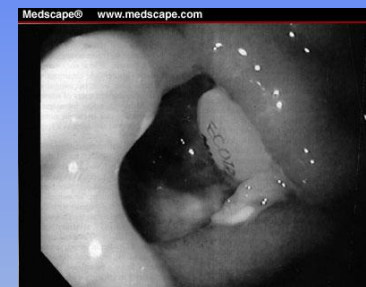
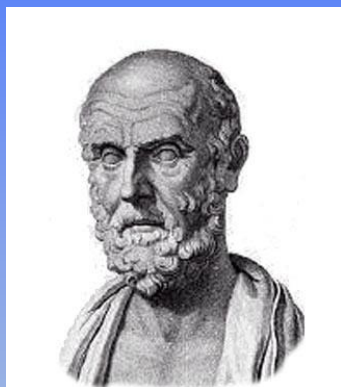
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

*ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ)*



ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ (ΕΛΛΟΓΗ) ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΑΣΠΙΡΙΝΗ (ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ)



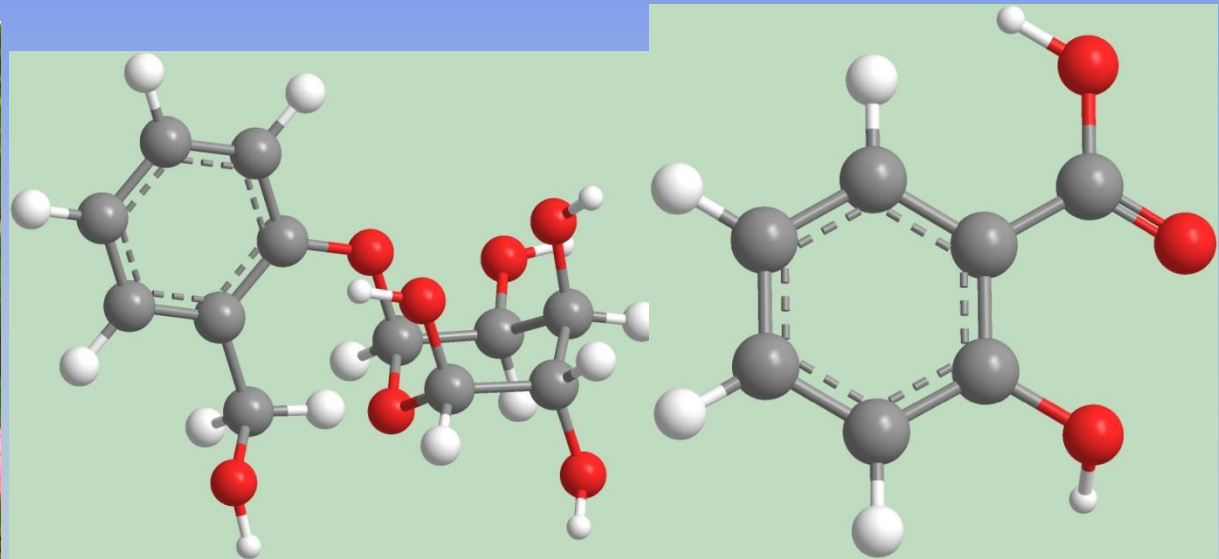
Η Ασπιρίνη στην Αρχαιότητα

Πρώτος ο Ιπποκράτης κατάλαβε τη σημασία της δραστικής παράγωγης ουσίας της ασπιρίνης. Αυτή η ουσία βρισκόταν σε έκχυμα από την ιτιά και την συνιστούσε για τους πόνους της γέννας.



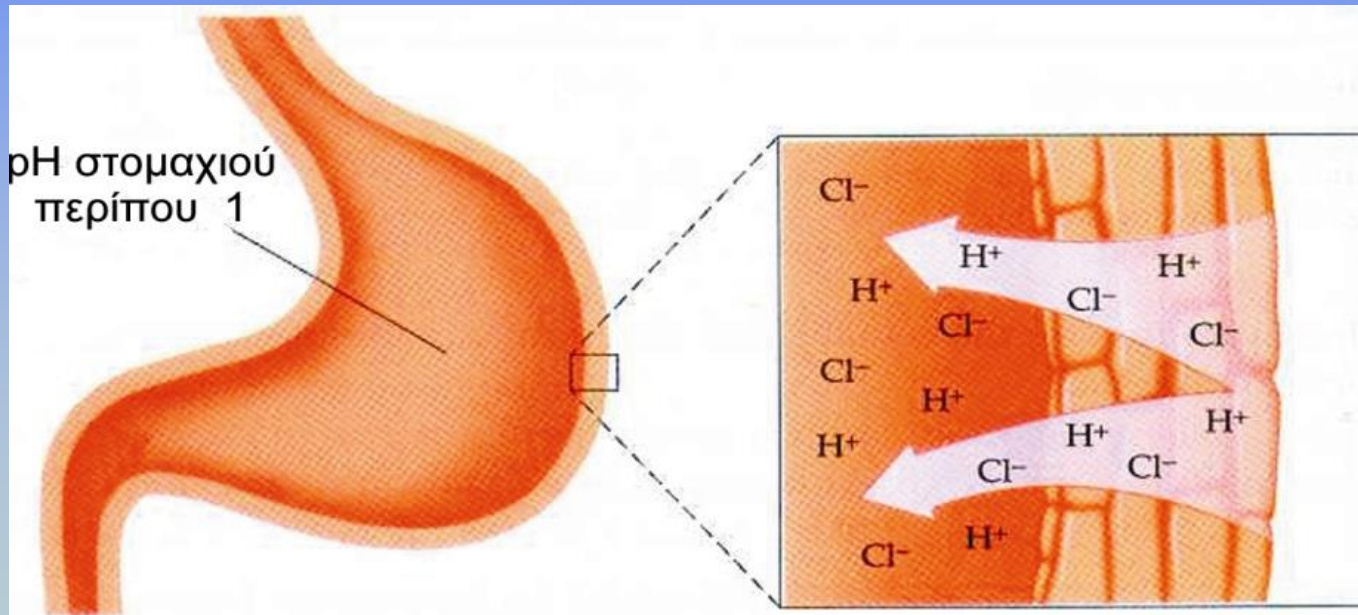
Το Μόριο της Ασπιρίνης

Το 19ο αιώνα ο Ιταλός χημικός **Rafaele Piria** συνέθεσε το σαλικυλικό οξύ από τη σαλικίνη. Ύστερα από λίγο χρόνο βρέθηκε ότι η ένωση αυτή μπορεί να απομονωθεί και από αγριολούλουδα που ανήκουν στο γένος *Spiraea ulmaria*. Εδώ αναγνωρίζει κανείς τη ρίζα του ονόματος της ασπιρίνης (*aspiraea*).






Η Ασπιρίνη και το Στομάχι

Το ενεργό συστατικό του εκχυλίσματος από την ιτιά, το οποίο συνιστούσε ο Ιπποκράτης είναι ερεθιστικό για το στομάχι, επειδή το σαλικυλικό οξύ περιέχει στο μόριο του δύο όξινες ομάδες, το φαινολικό υδροξύλιο και την καρβοξυλομάδα.



Η Ασπιρίνη στο Εμπόριο

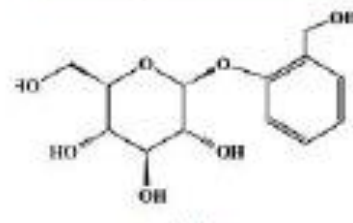
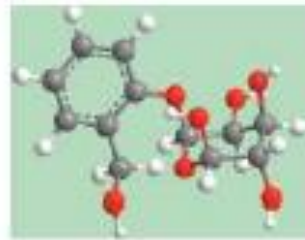
-  Το 1915 κατασκευάστηκαν για πρώτη φορά τα «δισκία» ασπιρίνης, που περιέχουν περίπου 300 mg δραστικό συστατικό και άλλες μη δραστικές βιολογικές ουσίες οι οποίες διευκολύνουν γενικά τη διάθεση του φαρμάκου υπό μορφή δισκίου.
-  Οι ανενεργές αυτές ουσίες του δισκίου καλούνται έκδοχα.
-  Παράδειγμα ενός εκδόχου είναι το όξινο ανθρακικό νάτριο το οποίο αντιδρά η ασπιρίνη, επειδή περιέχει στο μόριο της μια καρβοξυλομάδα. Έτσι σχηματίζεται το αντίστοιχο καρβοξυλικό άλας, το οποίο είναι διαλυτό στο νερό και η αναλγητική δράση του είναι ταχύτερη.



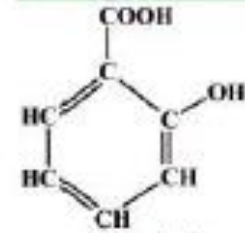
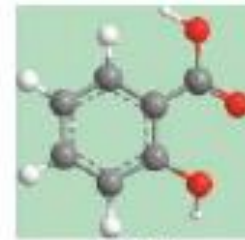
Felix Hoffman
(1868 - 1946)



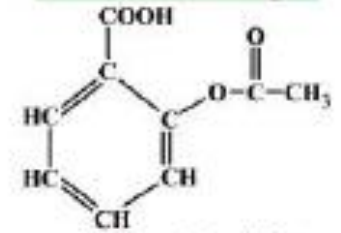
Heinrich Dreser
(1860 - 1924)



σαλικίνη



σαλικυλικό οξύ



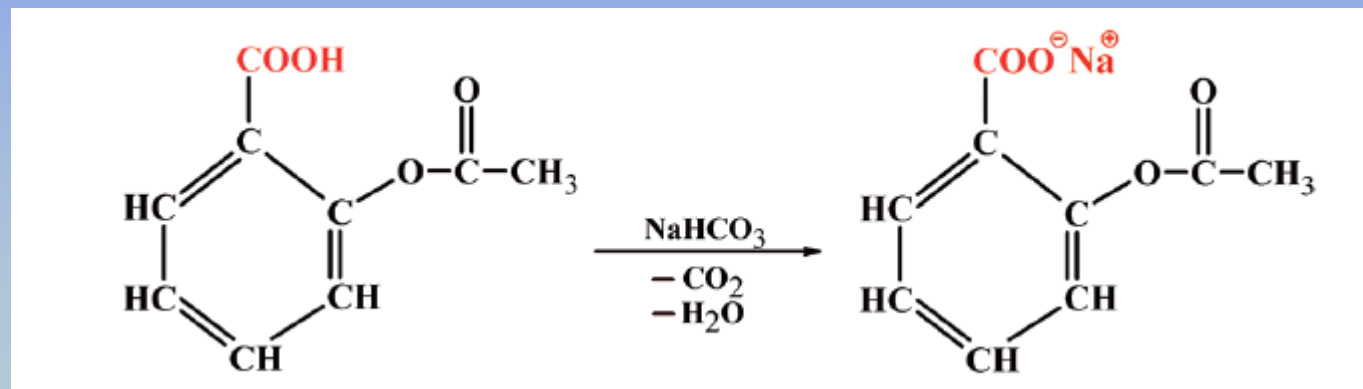
ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Χημικά
Χρονικά

Aspirin. Το πιο διαδεδομένο φάρμακο στον κόσμο

Αλκοόλ, ναρκωτικά και ασθενείς. Η χημεία των τσεσ αναγνώρισης

Η εφεύρεση των Φασφών Επιστημών - Χημείας στην Ελλάδα, στις αρχές του 20ου αιώνα

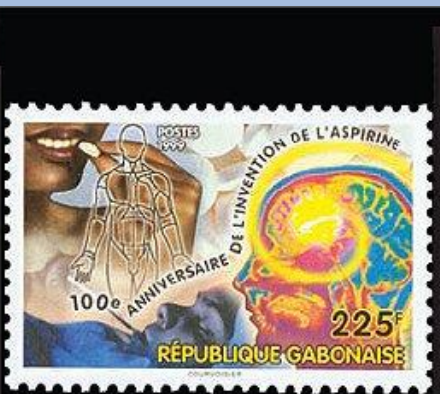


ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΟΝΤΑΙ 40000 ΕΤΗΣΙΩΣ

6g ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΚΑΤΟΙΚΟ ΤΟΥ ΠΛΑΝΗΤΗ ΜΑΣ

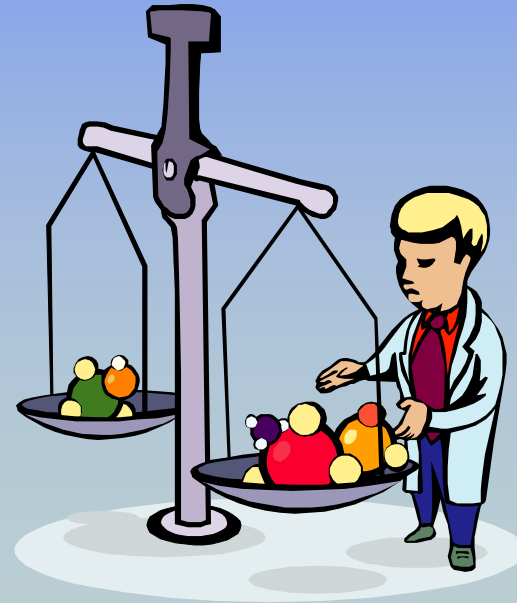


Ιπλοκράτης (460-περ. 375-351 π.Χ.)

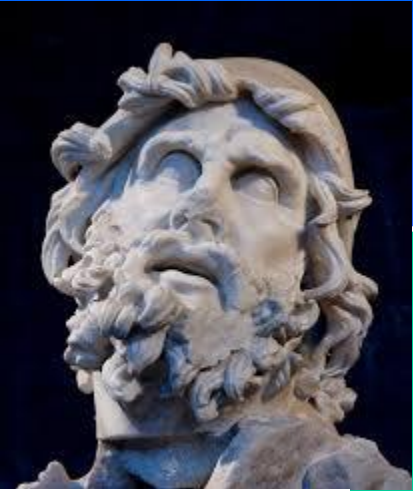


ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

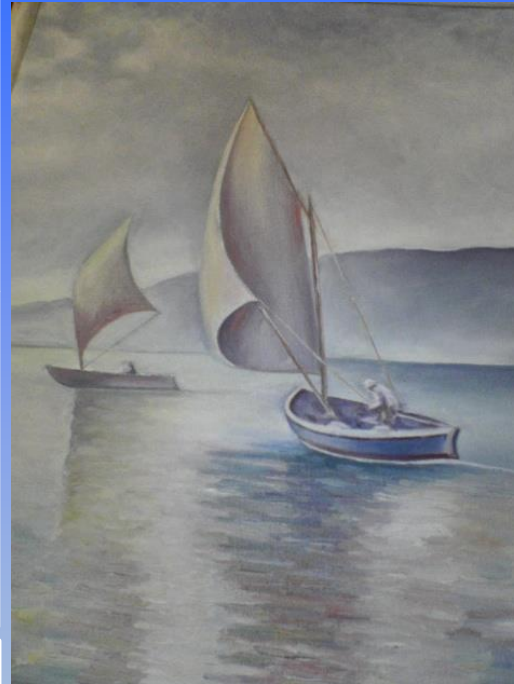
ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΛΛΟΓΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



ΧΗΜΙΚΟΣ Ο ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ



IN SILICO
ΜΕΛΕΤΕΣ

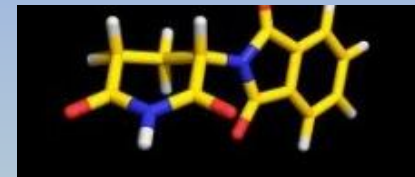


ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ



ΣΥΝΘΕΣΗ

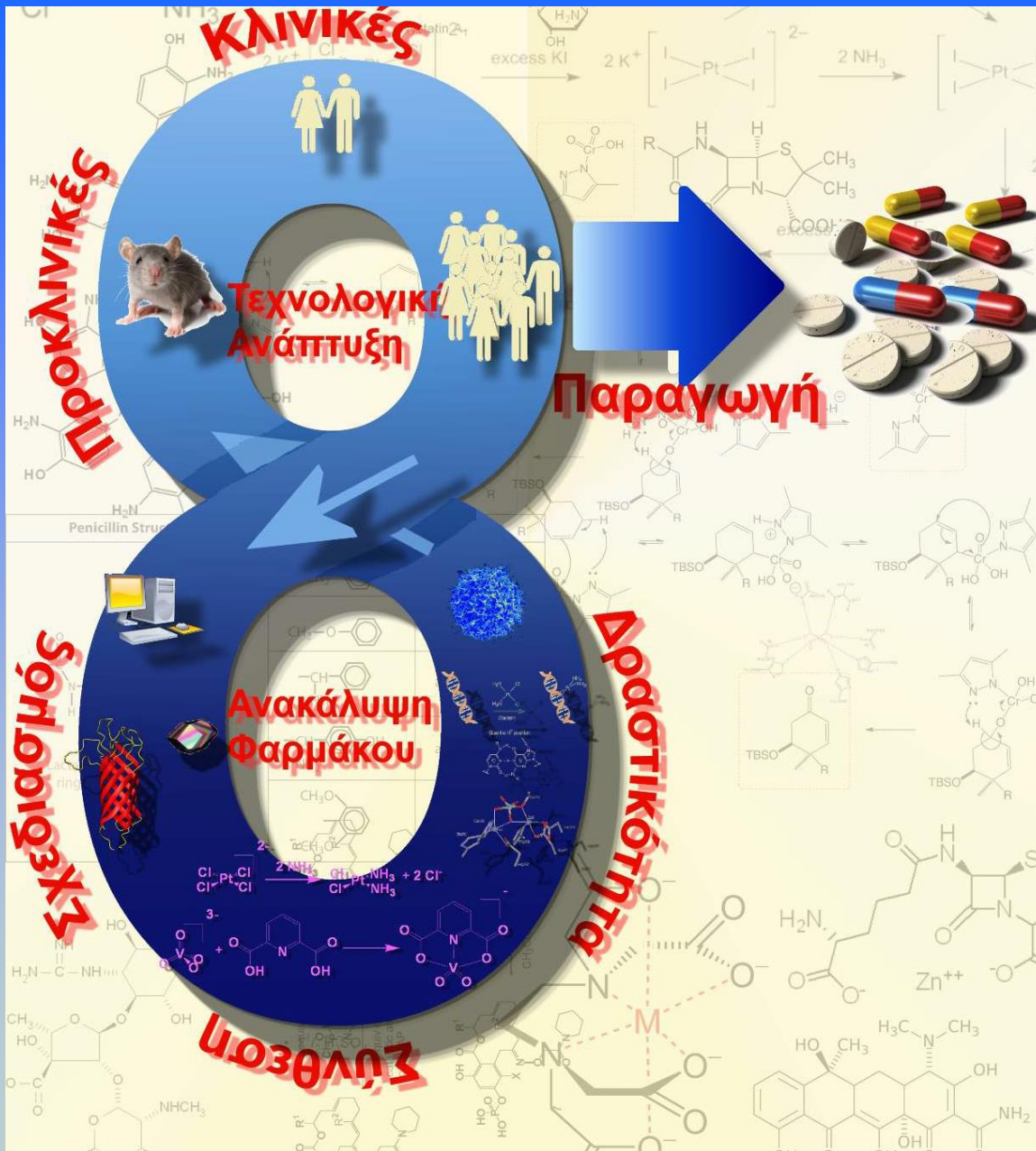
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ

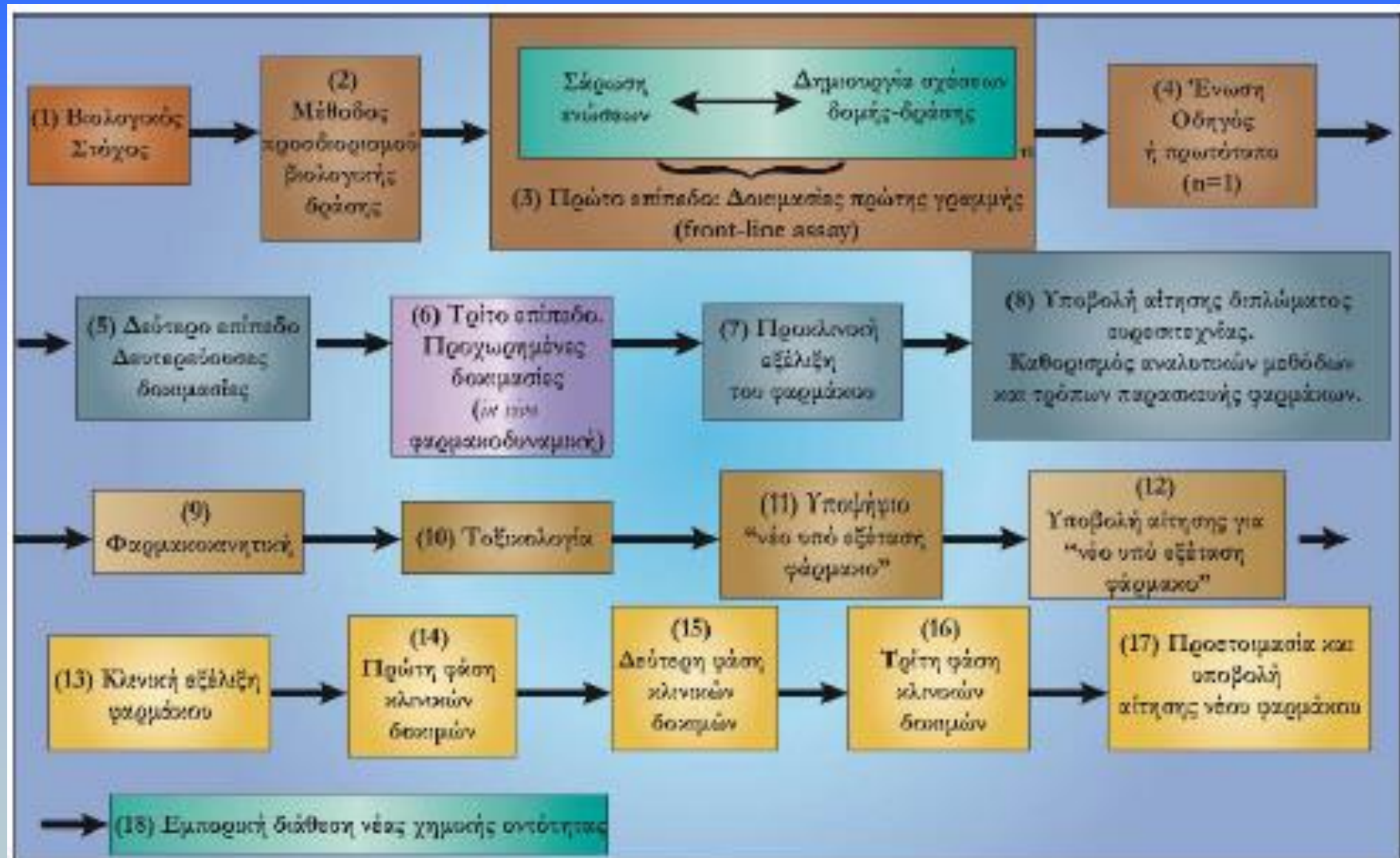


Alison Lapper

φοκορέλια







Στάδια Ανάπτυξης Καινοτόμων Φαρμακευτικών Προϊόντων

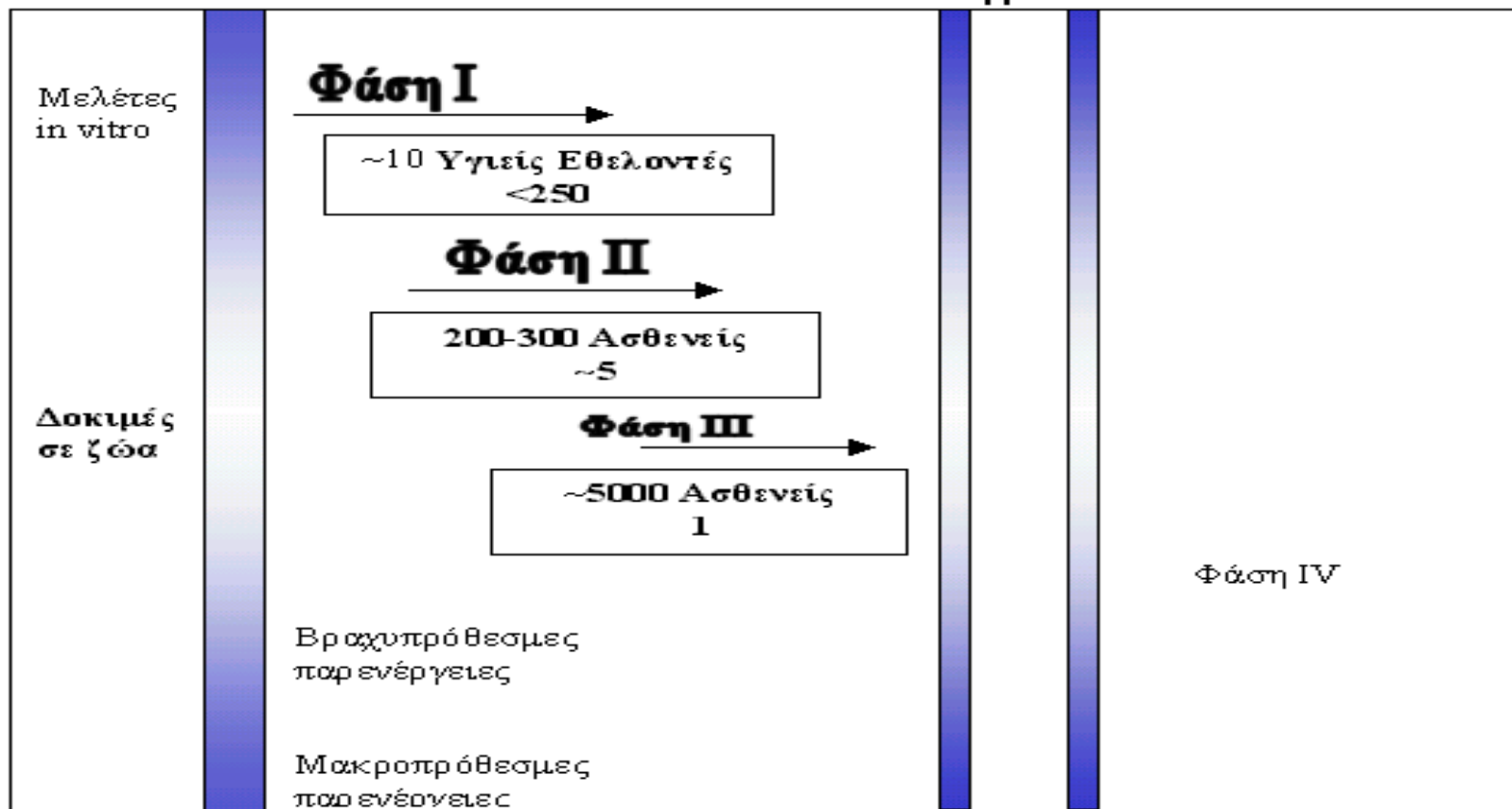
I Σύνθεση Υποψηφίου Φαρμάκου

II Προκλινικές
Δοκιμές (5000-10000)

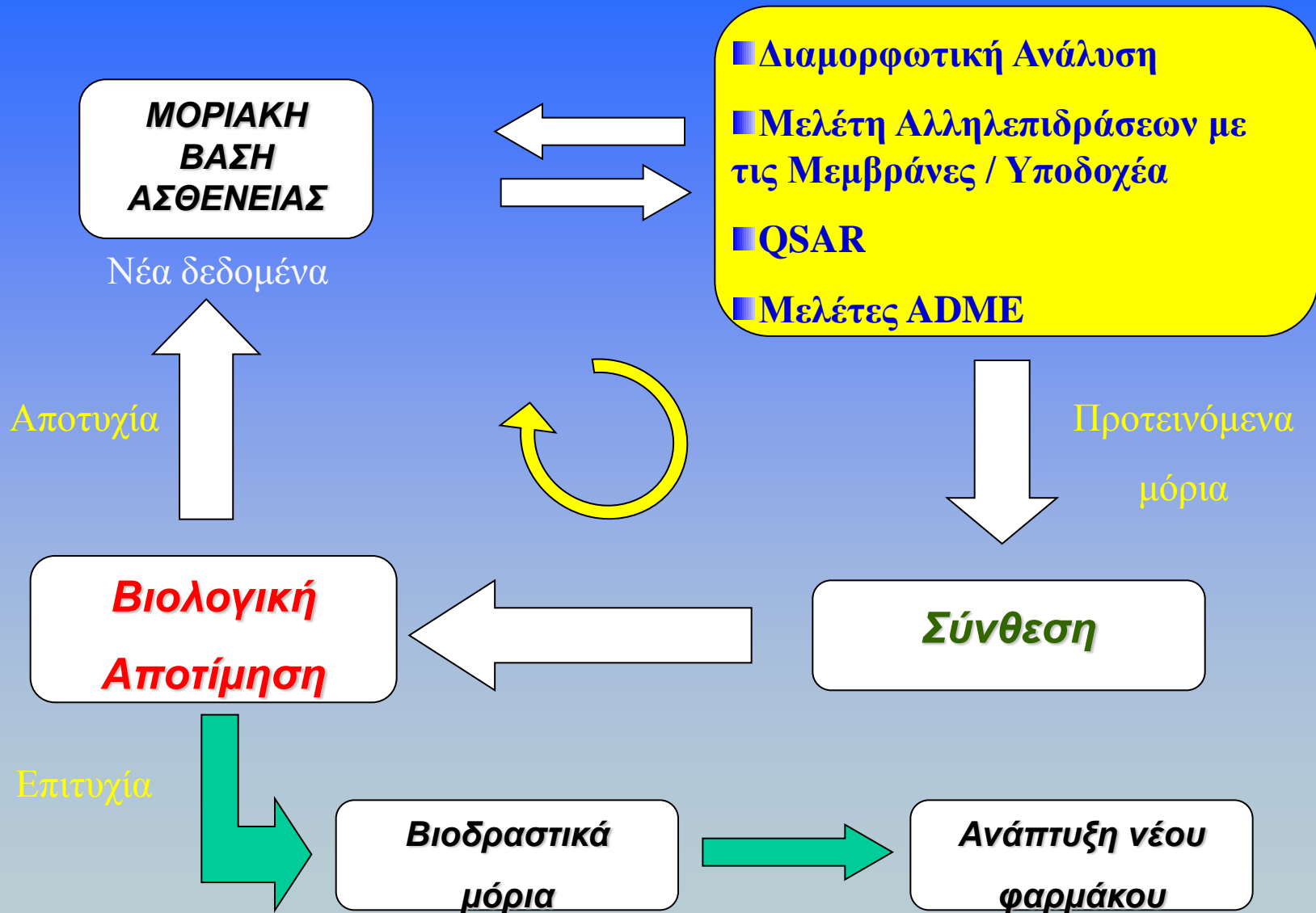
Κλινικές
Δοκιμές

Αίτηση
υποψήφιου
Φαρμάκου

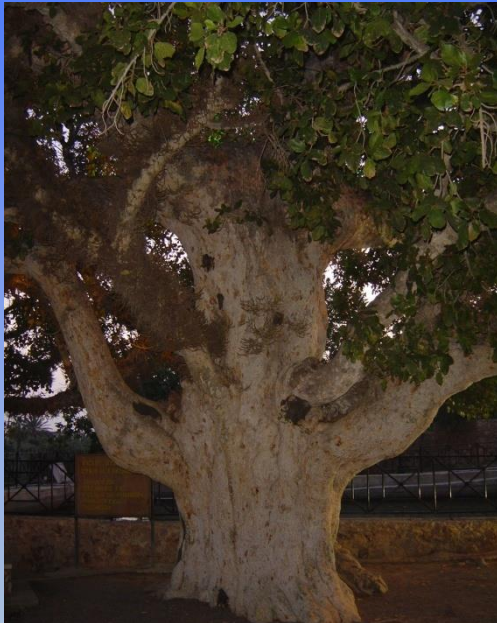
Παρακολούθηση
φαρμάκου



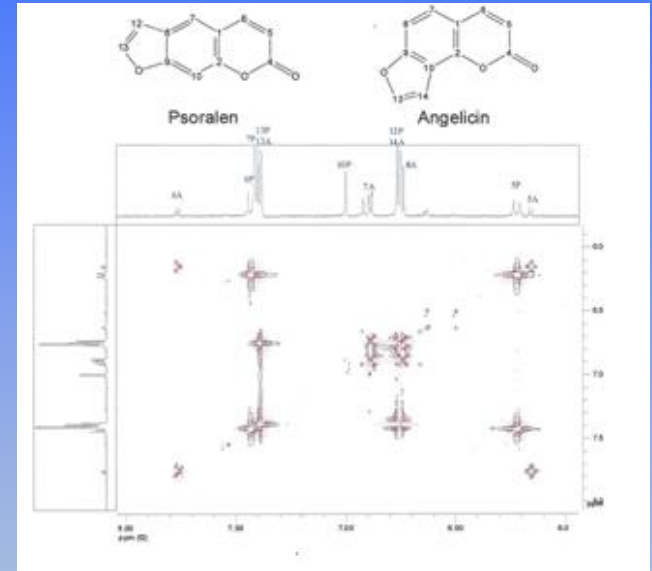
Ορθολογικός Σχεδιασμός



ΦΥΤΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ



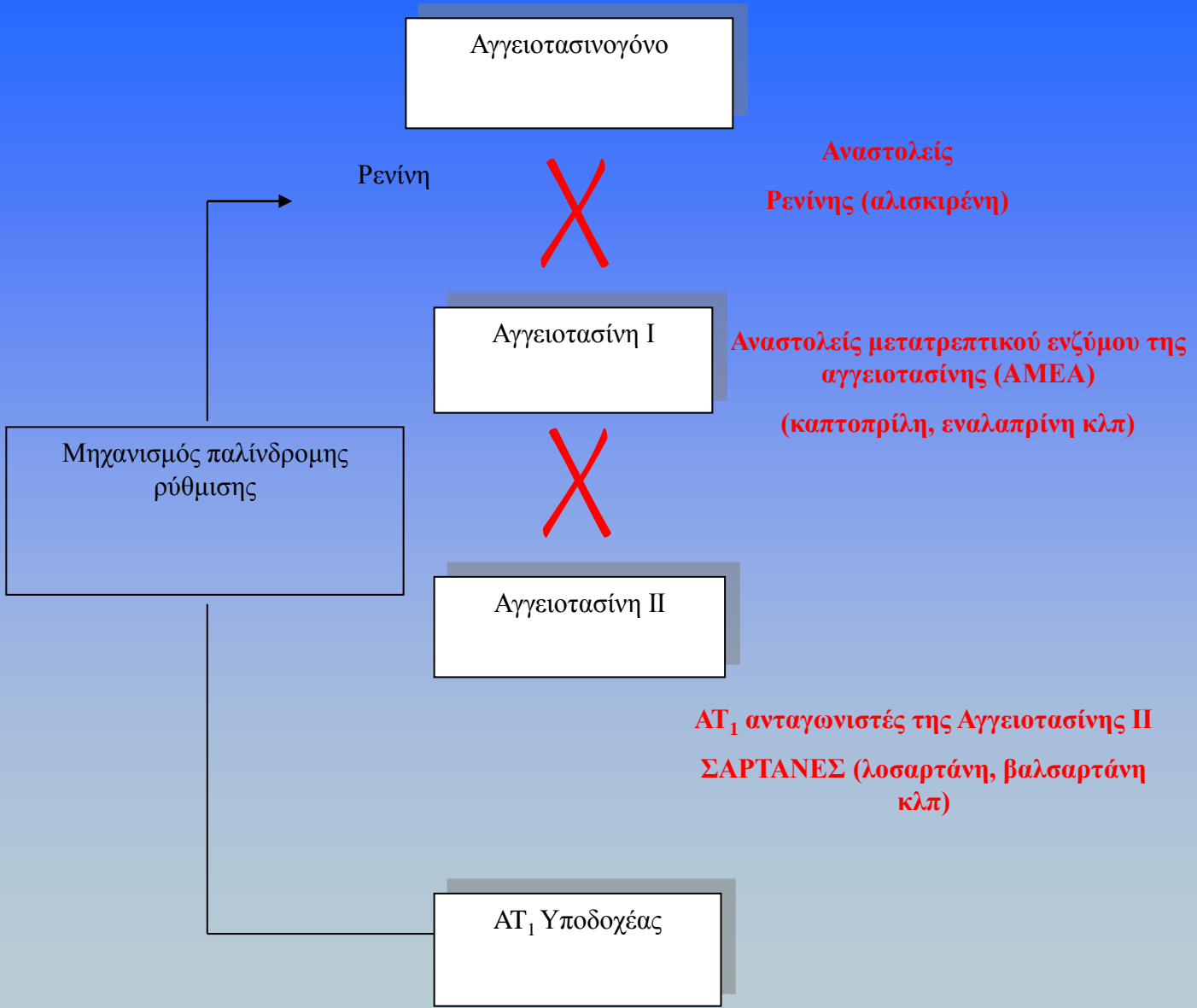
FICUS SYCOMORUS
ΣΥΚΗ Η ΣΥΚΟΜΟΡΕΑ
TOYMΠEZIA
SYCAMORE FIG
FIGUIER DE PHARAON
PHARAOEFIGE
SICOMORO



ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

Πανεπιστήμιο Λευκωσίας (Χ. Πέτρου, , Σ.
Μαυρομούστακος)

Laboratory of Collagen Preparation, Bucurest,
Romania (V. Trandafir, M. Albu)



Αγγειοτασινογόνο

Ρενίνη



Αναστολείς Ρενίνης (αλίσκιρένη)

Αγγειοτασίνη I

Αναστολείς μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) (καπτοπρίλη, εναλαπρίνη κλπ)



Αγγειοτασίνη II

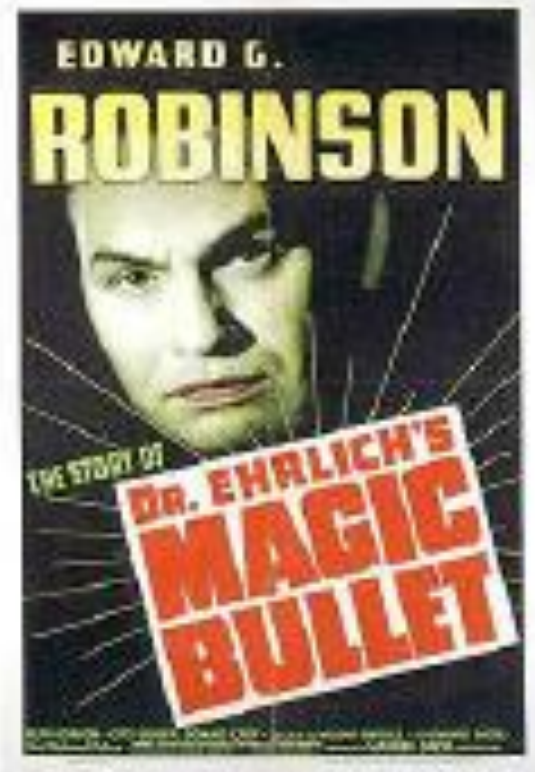
ΑΤ₁ ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II ΣΑΡΤΑΝΕΣ (λοσαρτάνη, βαλσαρτάνη κλπ)

Μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης

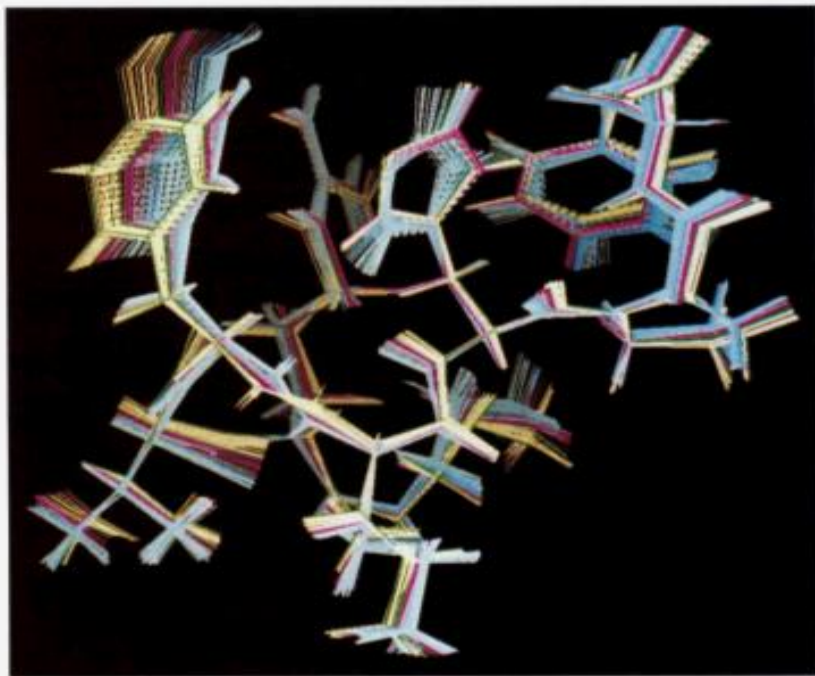
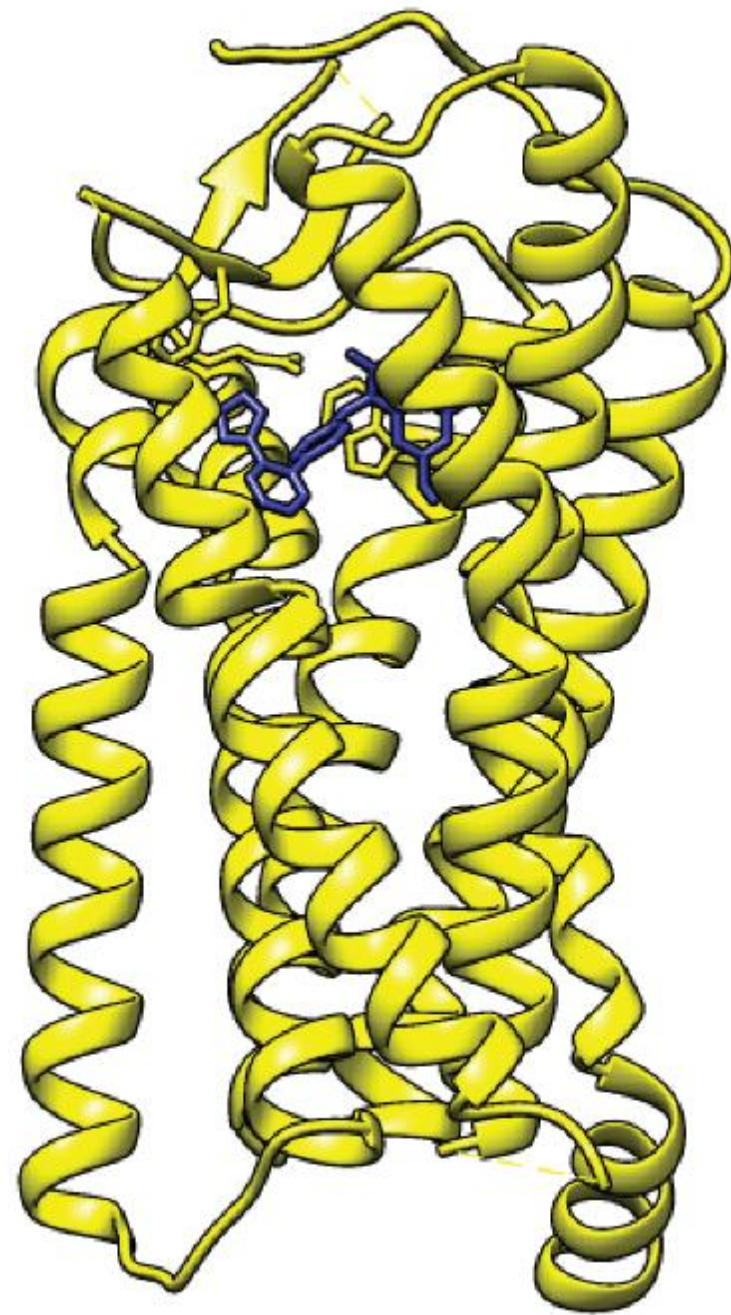
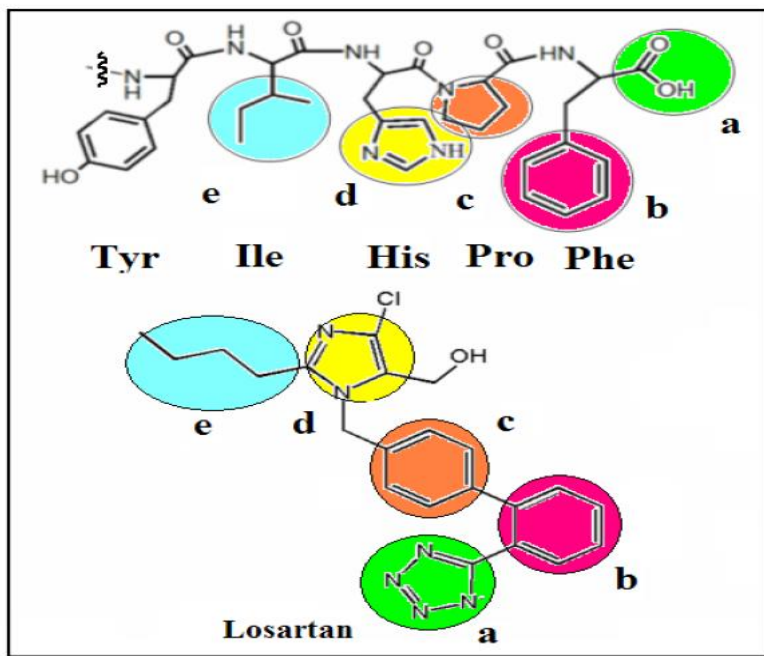
ΑΤ₁ Υποδοχέας

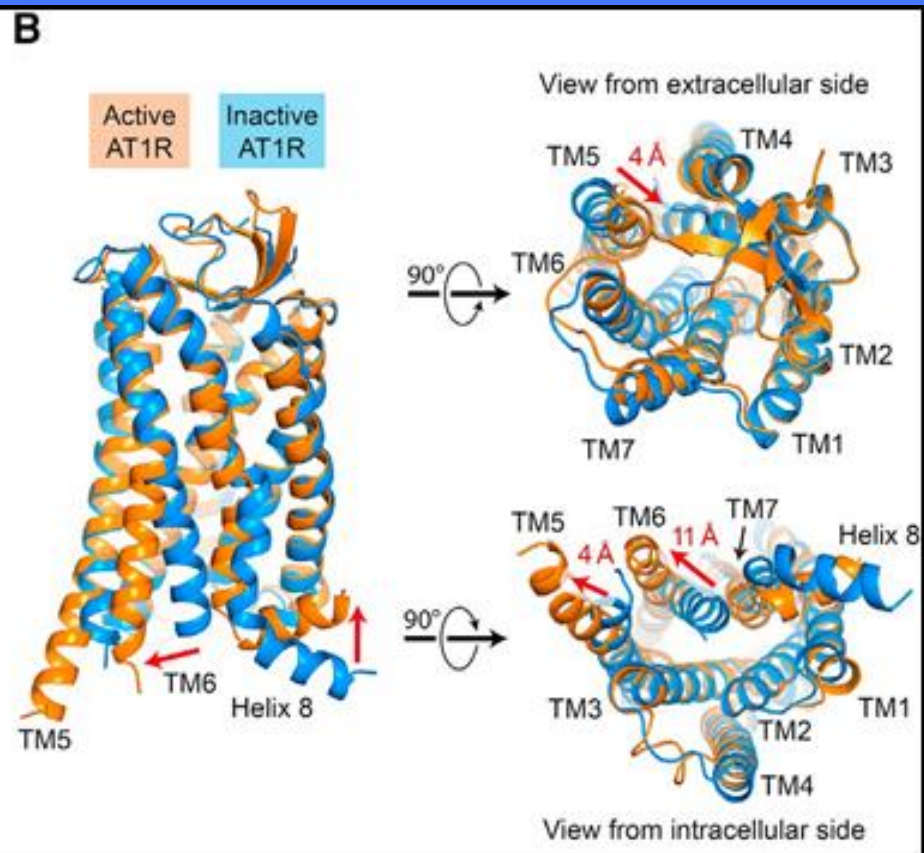
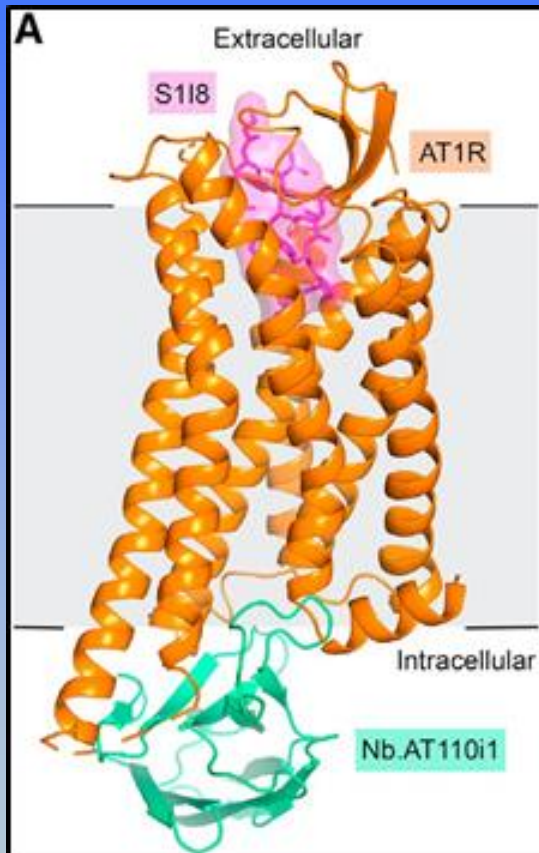


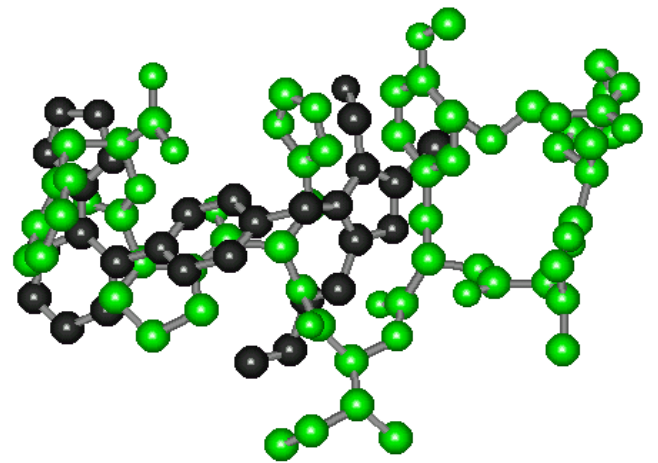
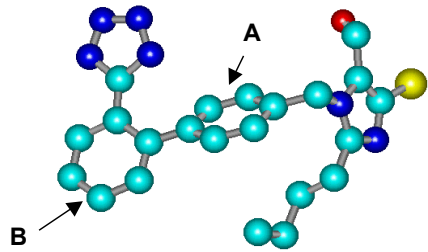
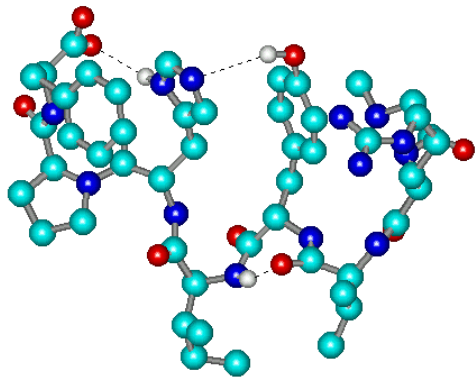
Εικόνα 4. Ο γερμανο-εβραίος Paul Ehrlich ήταν ο πρώτος χημικός ο οποίος έδειξε ότι οι συνθετικές χημικές ουσίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα για την καταπολέμηση ασθενειών. Για πρώτη φορά κατόρθωσε να συνδέσει την χημεία με την βιολογία και την ιατρική για την δημιουργία φαρμάκων εναντίων φοβερών ασθενειών που μάστιζαν εκείνη την εποχή την ανθρωπότητα. Το 1908 του απονεμήθηκε το βραβείο Νομπελ Ιατρικής.

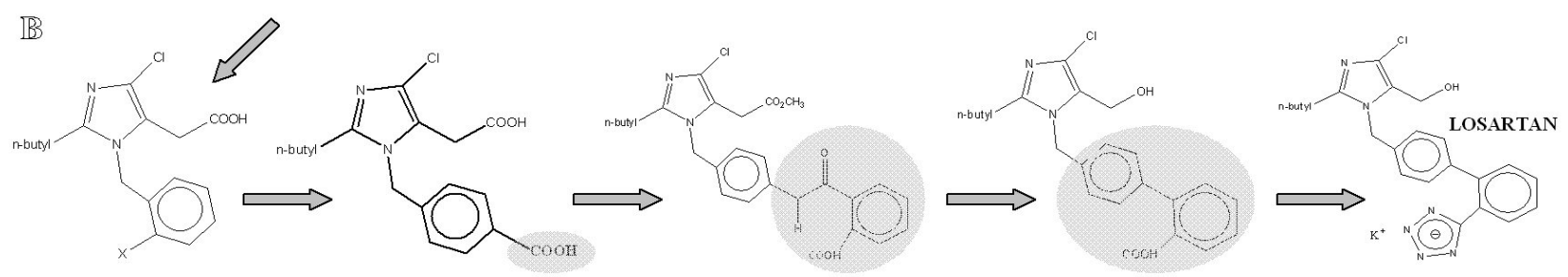
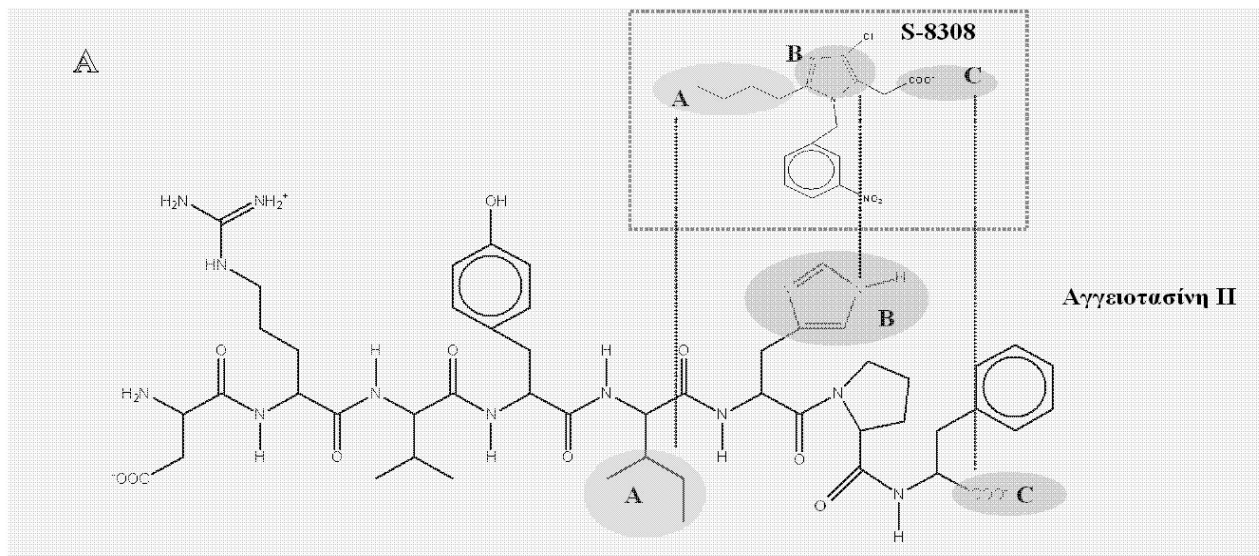


Εικόνα 5. 1940 Θεατρικό πόστερ της ταινίας για την ζωή του Paul Ehrlich. Η ζωή του παρουσιάζεται στην ταινία του 1940 "Η Μαγική Σφαίρα του Δρ. Ehrlich" σε μία εποχή όπου οι Ναζί προσπαθούσαν να σβήσουν το όνομά του από οποιαδήποτε δρόμο η σημείο της Γερμανίας. Η μαγική σφαίρα αναφερόταν στις σφαίρες από χημικά του Δρ. Ehrlich με τις οποίες εμβολίαζε τους ασθενείς και μαγικά τους θέραπευε.









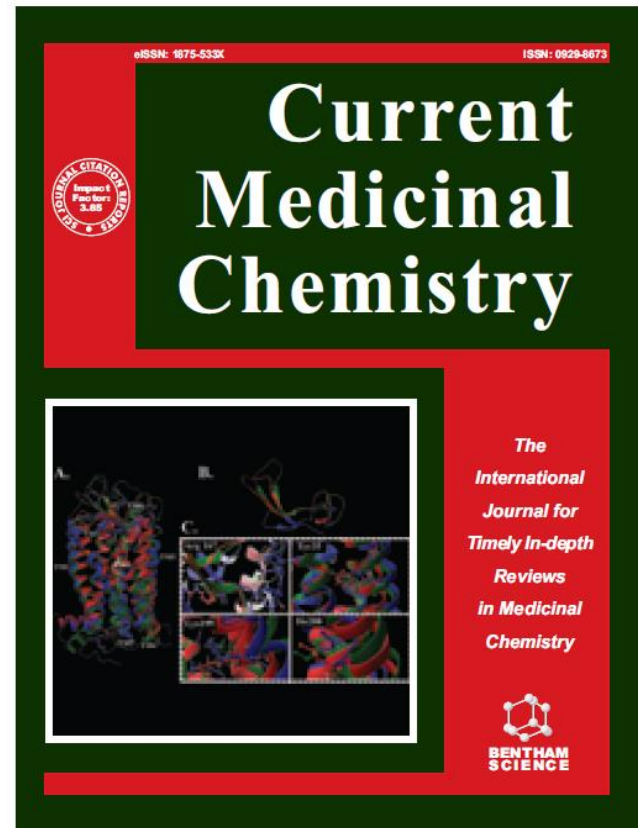
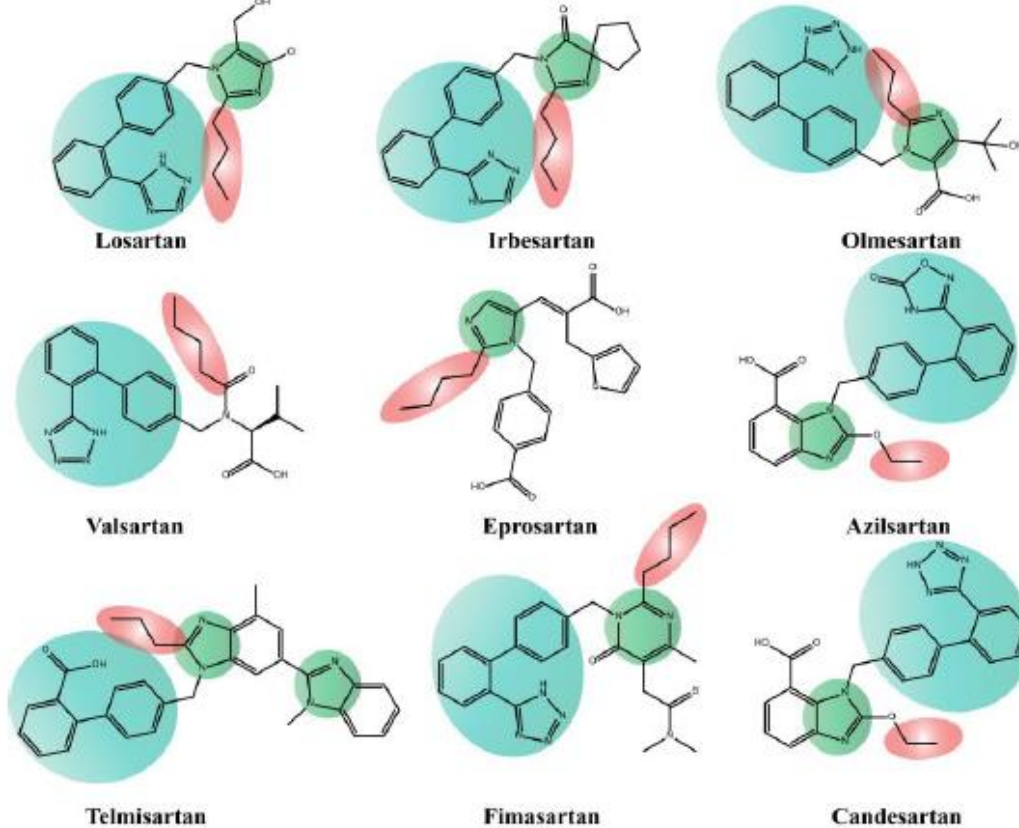
Ενώσεις οδηγοί:
 S-8307 X=Cl IC₅₀=40 μM
 S-8308 X=NO₂ IC₅₀=15 μM

EXP₆₁₅₅ IC₅₀=12 μM
 ED₃₀ (i.v.)=10 mg/kg

EXP₆₈₀₃ IC₅₀=0.12 μM
 ED₃₀ (i.v.)=11 mg/kg

EXP₇₇₁₁ IC₅₀=0.23 μM
 ED₃₀ (i.v.)=3.7 mg/kg
 ED₃₀ (p.o.)=11 mg/kg

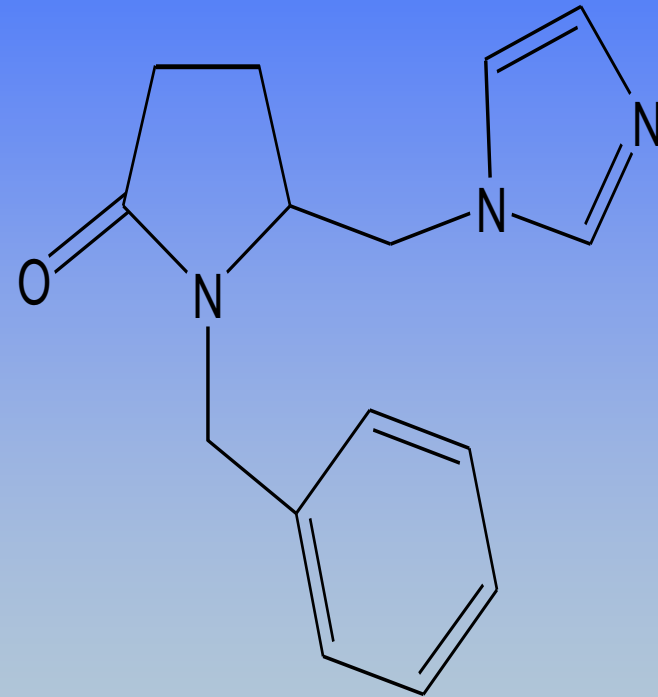
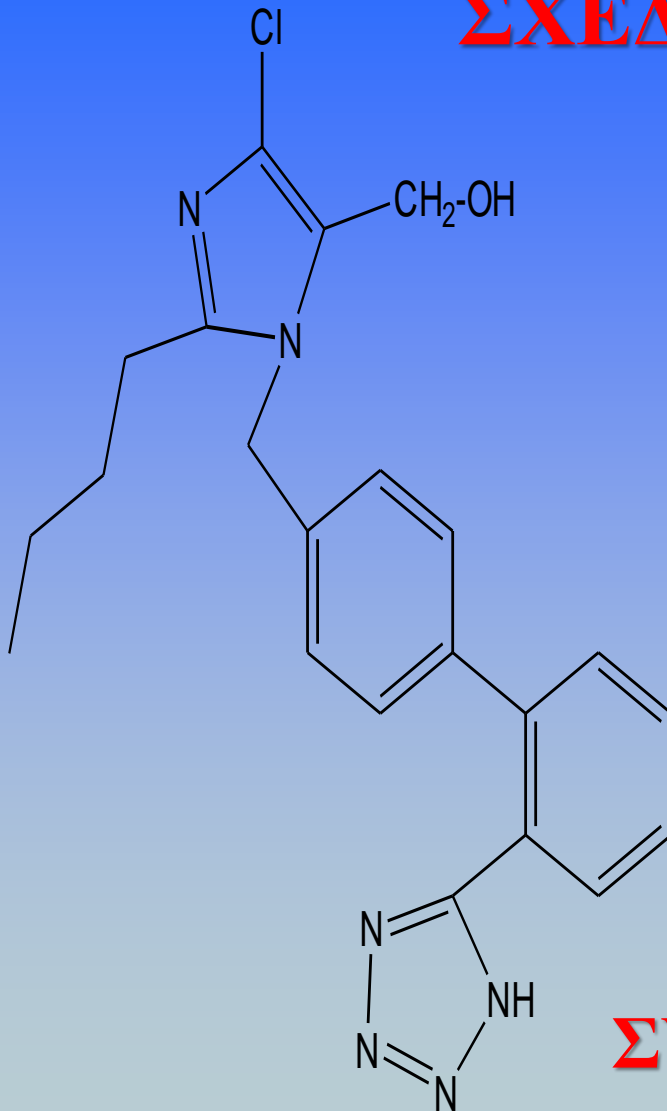
IC₅₀=0.019 μM
 ED₃₀ (i.v.)=0.80 mg/kg
 ED₃₀ (p.o.)=0.591 mg/kg



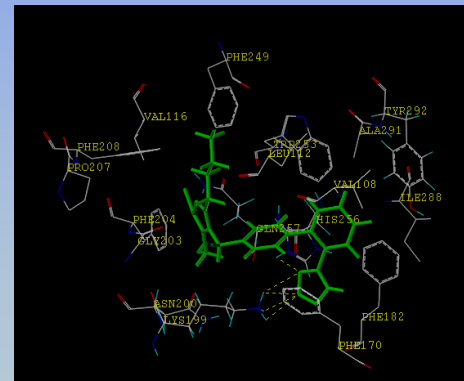
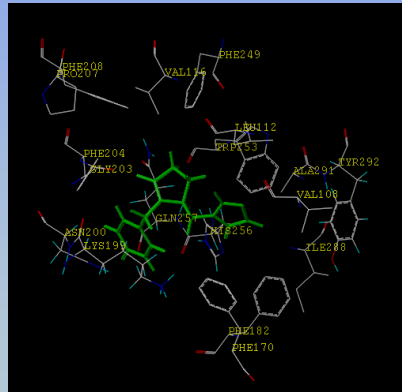
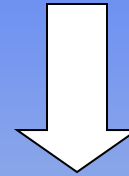
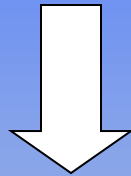
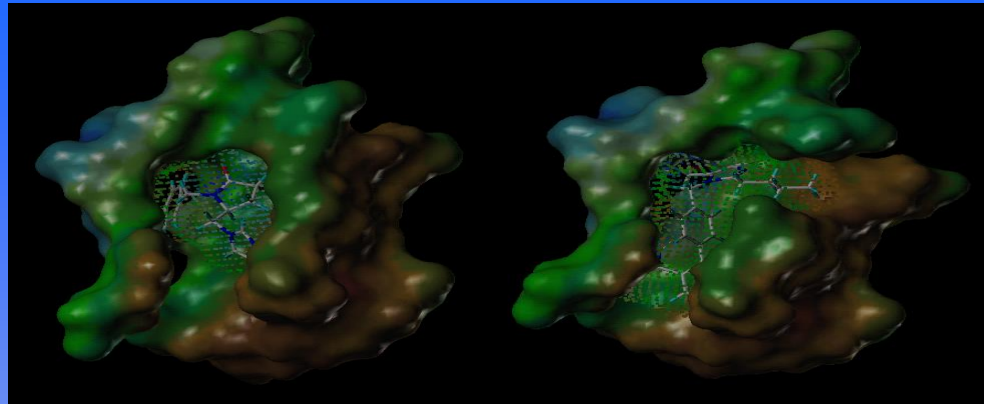
T.F. Kellici, D. Ntountaniotis, E. Kritsi, P. Zoumpoulakis, C. Potamitis, S. Durdagi, R.E. G. Salmas, E. Ergum, E. Gokdemir, M. Halabalaki, I.P. Gerothanasis, G. Liapakis, A.G. Tzakos, **T. Mavromoustakos**. Leveraging NMR and X-ray data of the free ligands to build better drugs targeting angiotensin II Type 1 G-Protein coupled receptor. *Curr. Med. Chem.* 23(1), 36-59, (2016).

T.Mavromoustakos, P. Moutevelis-Minakakis, G. Kokotos, E. Papavassilopoulou, C. Potamitis, C. Fotakis, P. Chatzigeorgiou, K. Vyras, C. Koukoulitsa, E. Kalatzis and S. Durdagi *Essays on Contemporary Peptide Science* "Chapter 6: Peptide mimetics drugs and their interdigitation with lipid bilayers" pp 95-113, Cordopatis, P. (Ed.) Research SignPost 2011 ISBN: 978-81-308-0428-6.

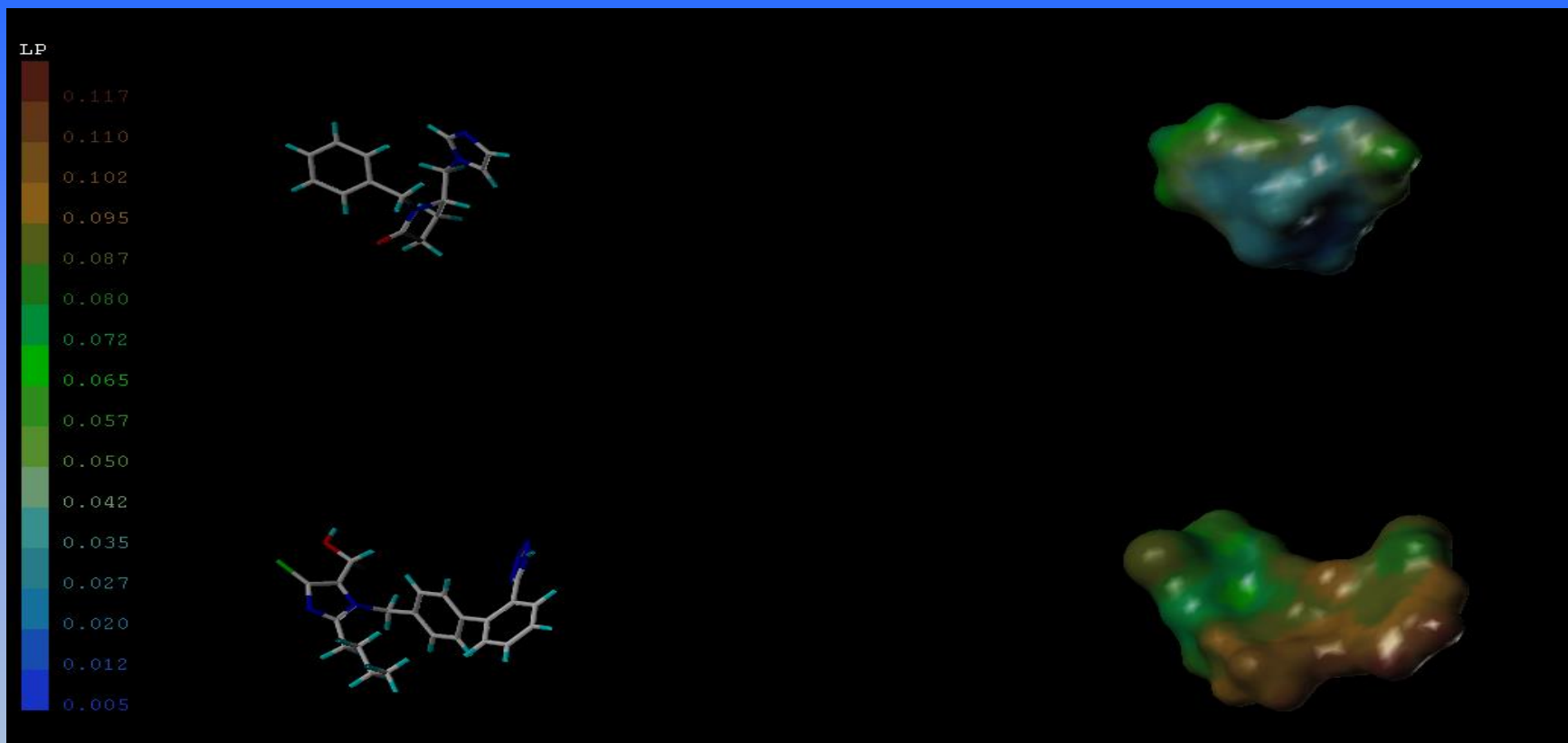
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ



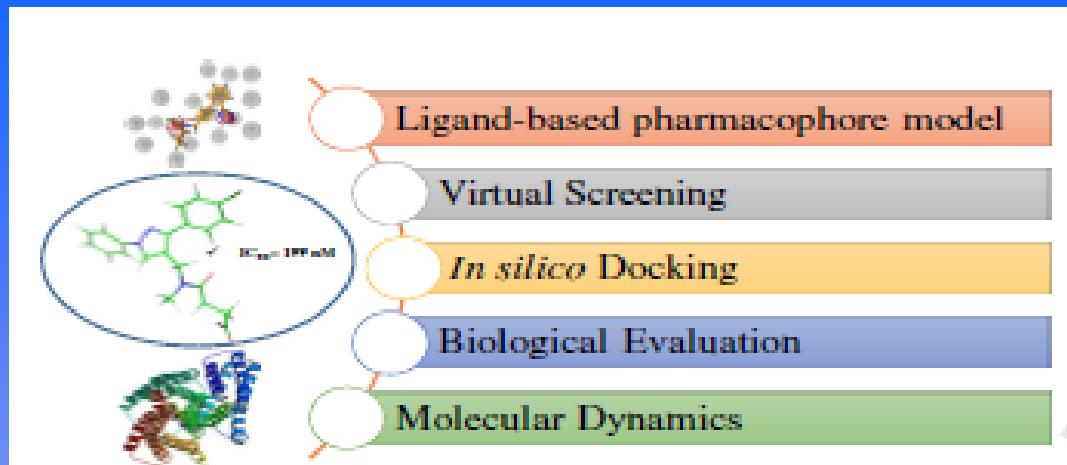
ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΛΟΥΣΤΕΡΩΝ
ΔΟΜΩΝ



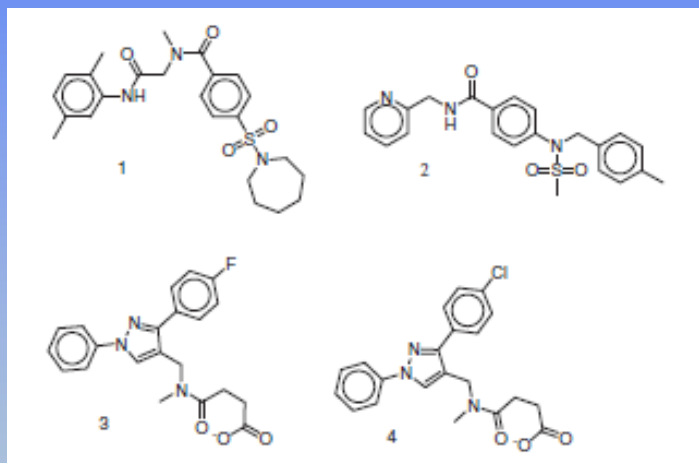
**ΠΡΟΣΔΕΝΟΝΤΑΙ ΕΥΝΟΪΚΑ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ
ΑΛΛΑ ΠΟΙΚΙΛΟΥΝ ΣΕ ΔΡΑΣΗ**



T. Mavromoustakos, P. Moutevelis-Minakakis, C.G. Kokotos, P. Kontogianni, A. Politi, P. Zoumpoulakis, J. Findlay, A. Cox, A. Balmforth, A. Zoga, E. Iliodromitis. Synthesis, binding studies, and in vivo biological evaluation of novel non-peptide antihypertensive analogs. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** 14, 4353-4360 (2006).



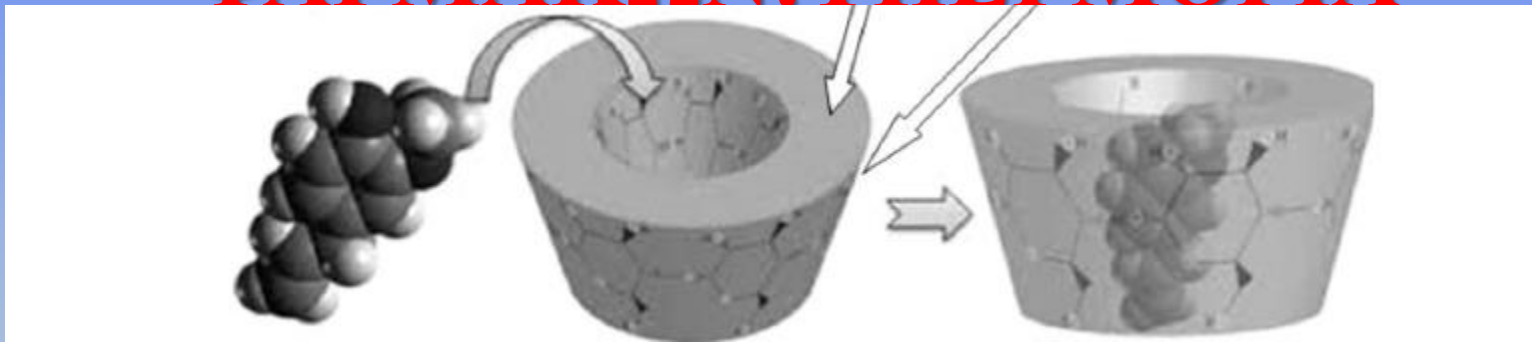
ΧΡΗΣΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ



Kritsi, E., Matsoukas, M. Potamitis, C., Karageorgos, V., Detsi, A., Magafa, V., Liapakis, G., Mavromoustakos, T., Zoumpoulakis, P. Exploring new scaffolds for angiotensin II receptor antagonism. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** 24(18) 4444-4451 (2016).



ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: ΥΠΕΡΜΟΡΙΑ



F. Kellici, G. Liapakis, A.G. Tzakos, **T. Mavromoustakos**. Pharmaceutical compositions for antihypertensive treatments: a patent review. **Expert Opin. Ther. Patents** 25(11), 1-12 (2015).

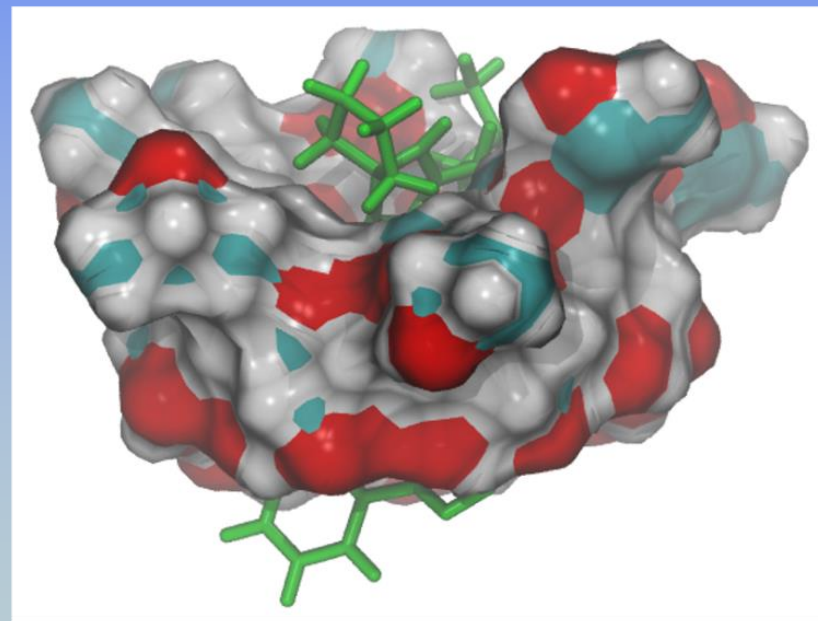
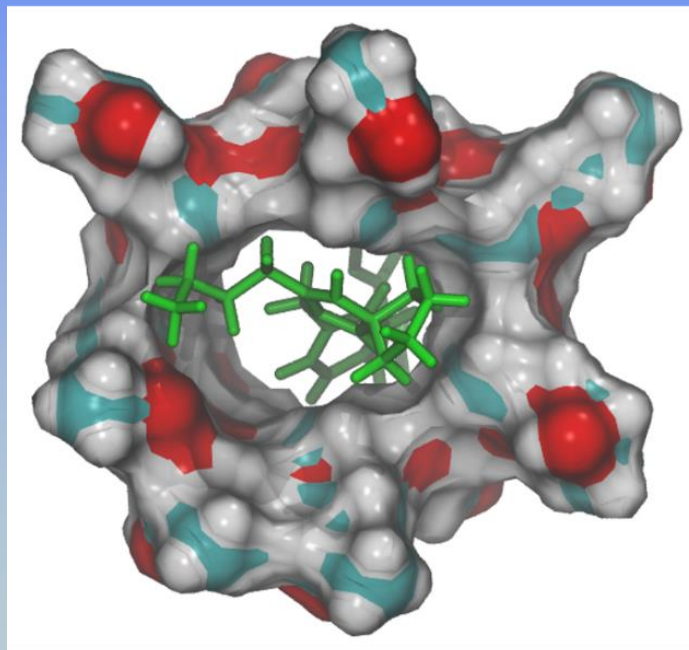


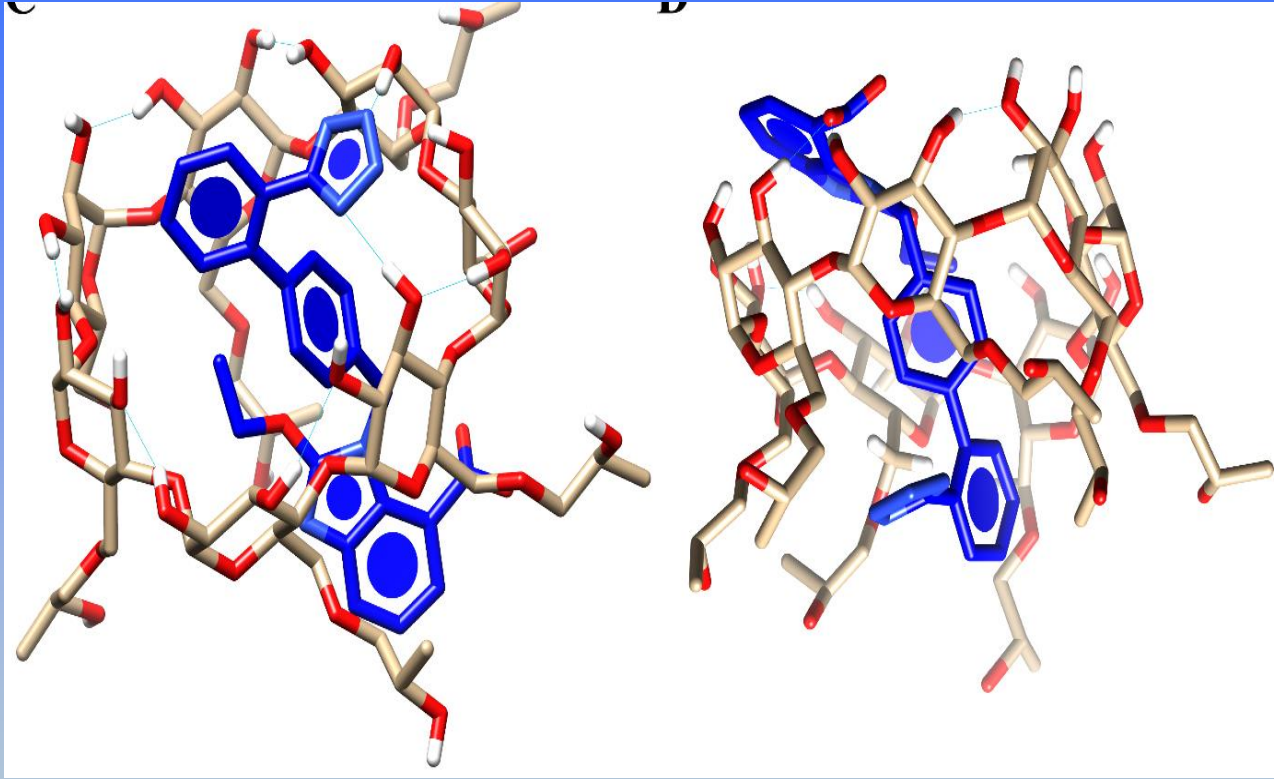
Δρ Λεώνης
Γεώργιος

ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΥΝΑΜΙΚΗ



Δρ Ιωάννης
Ανδρεαδέλης



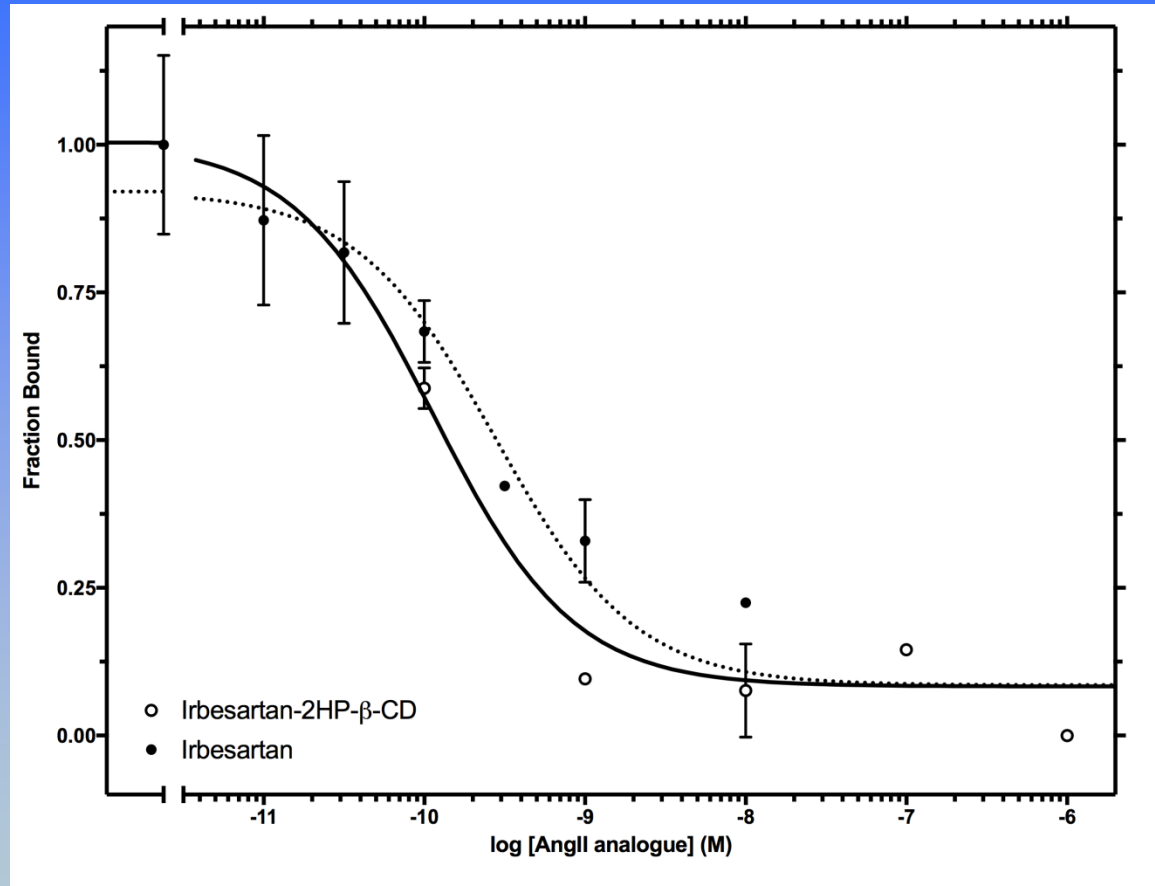




Καθ Γ. Λιαπάκης

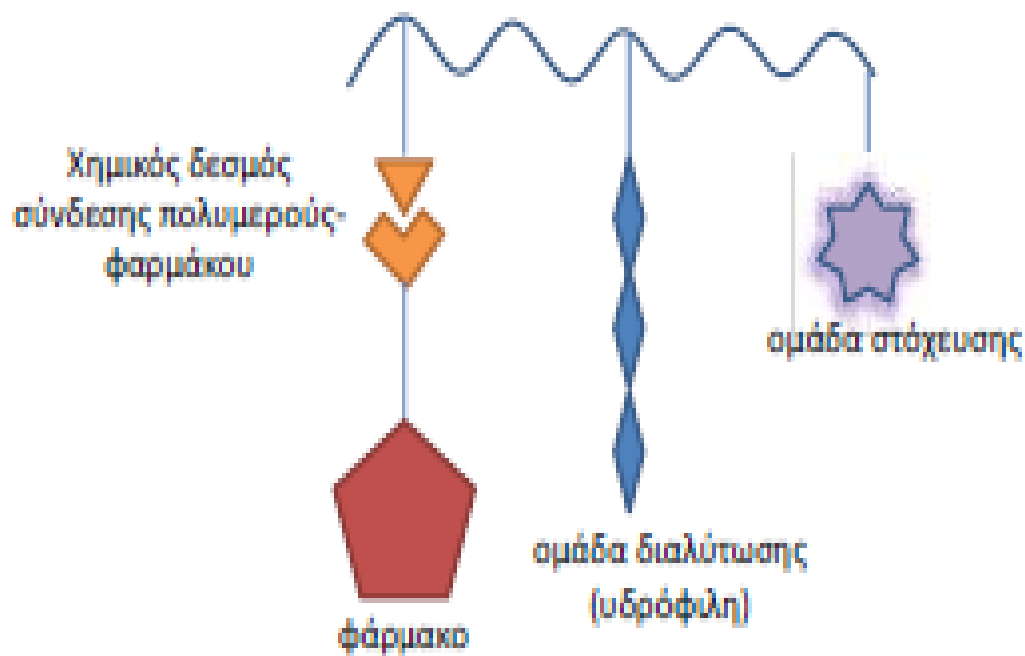


ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

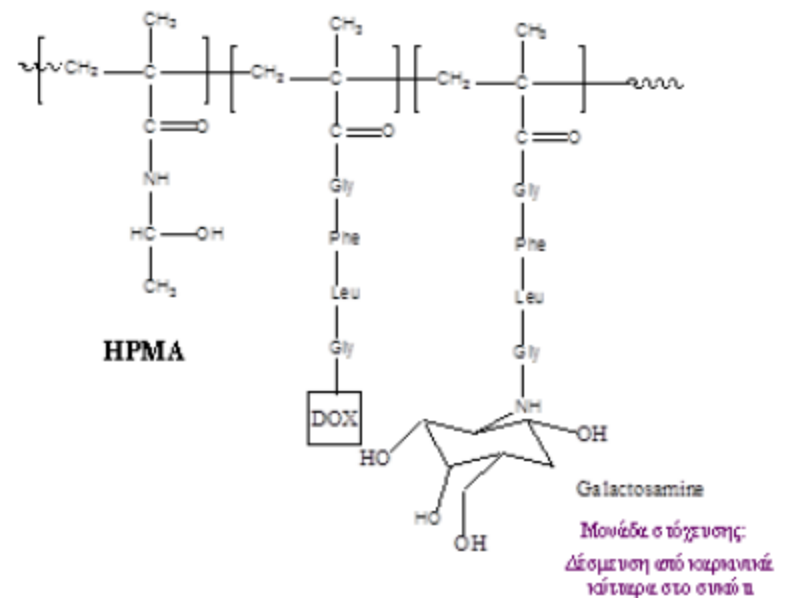


Ki συμπλόκου 0.16 ± 0.05 nM

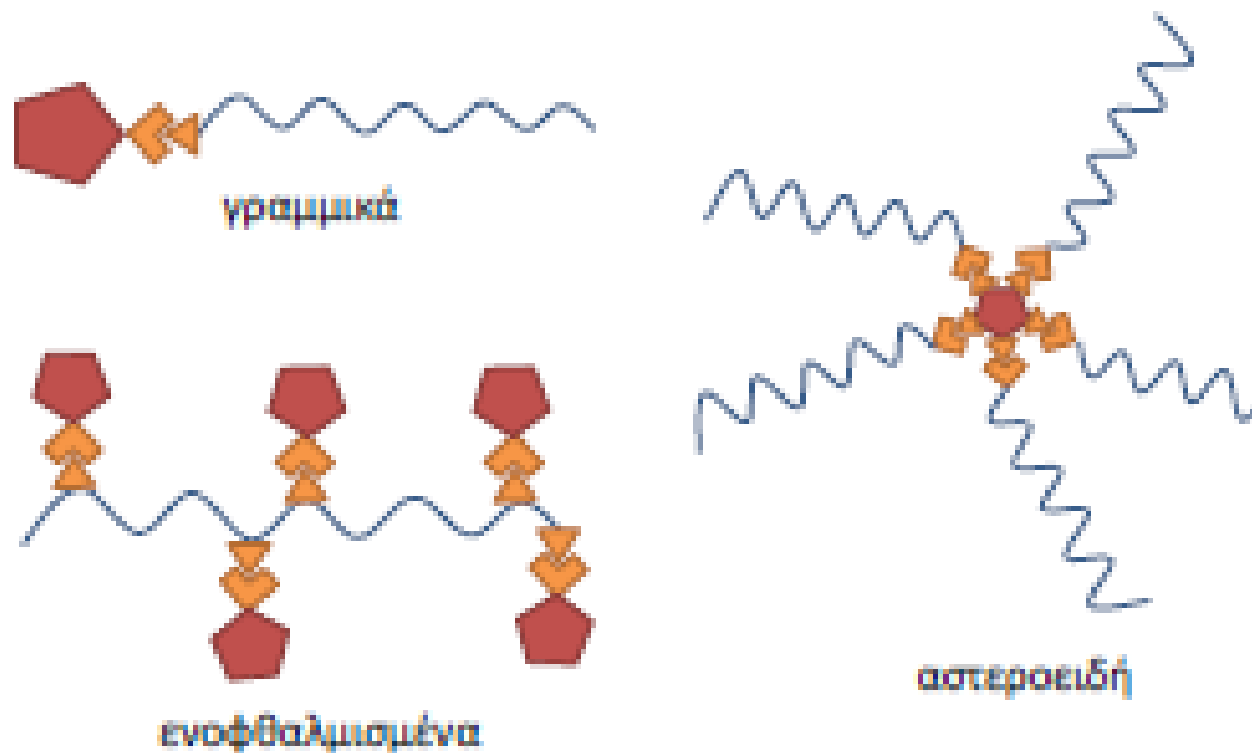
Ιρμπεσαρτάνη μη συμπλοκοποιημένη 0.36 ± 0.11 nM.



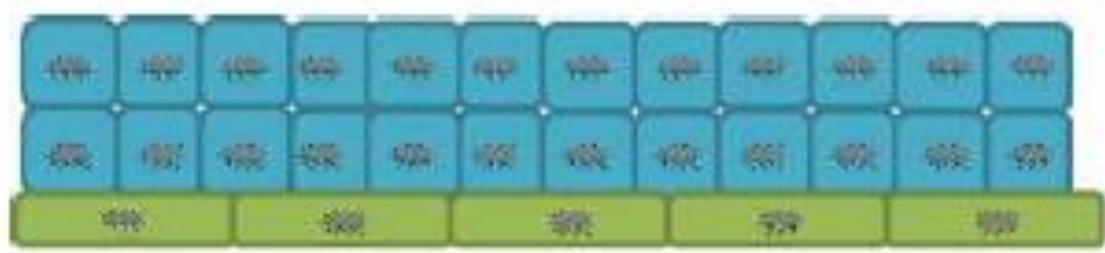
Εικόνα 1 Το μοντέλο του Ringsdorf για συστήματα μεταφοράς φαρμάκων βασισμένων σε συνθετικά πολυμερή.



- Να είναι υδατοδιαλυτά
- Να μην παρουσιάζουν τοξικότητα
- Να μην επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα
- Να μπορούν να αποικοδομούνται η/και να απομακρύνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό
- Να περιέχουν κατάλληλες ομάδες για ομοιοπολική δέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών



Εικόνα 2. Συνθετικά συστήματα πολυμερών – φαρμάκων διαφόρων

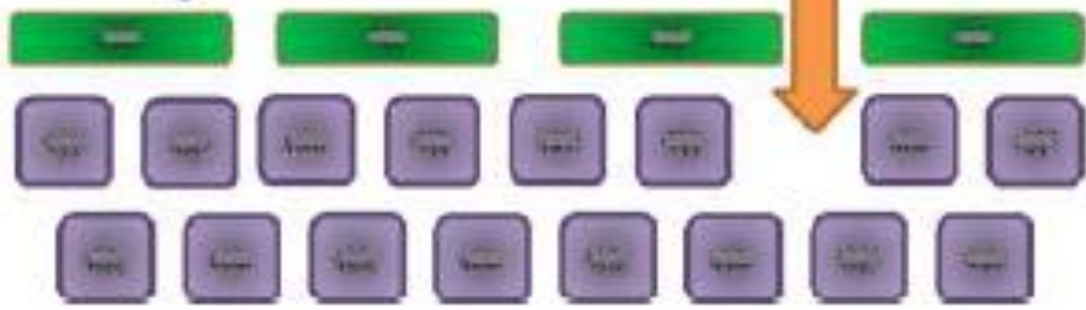


υγιής ιστός
pH ~ 7



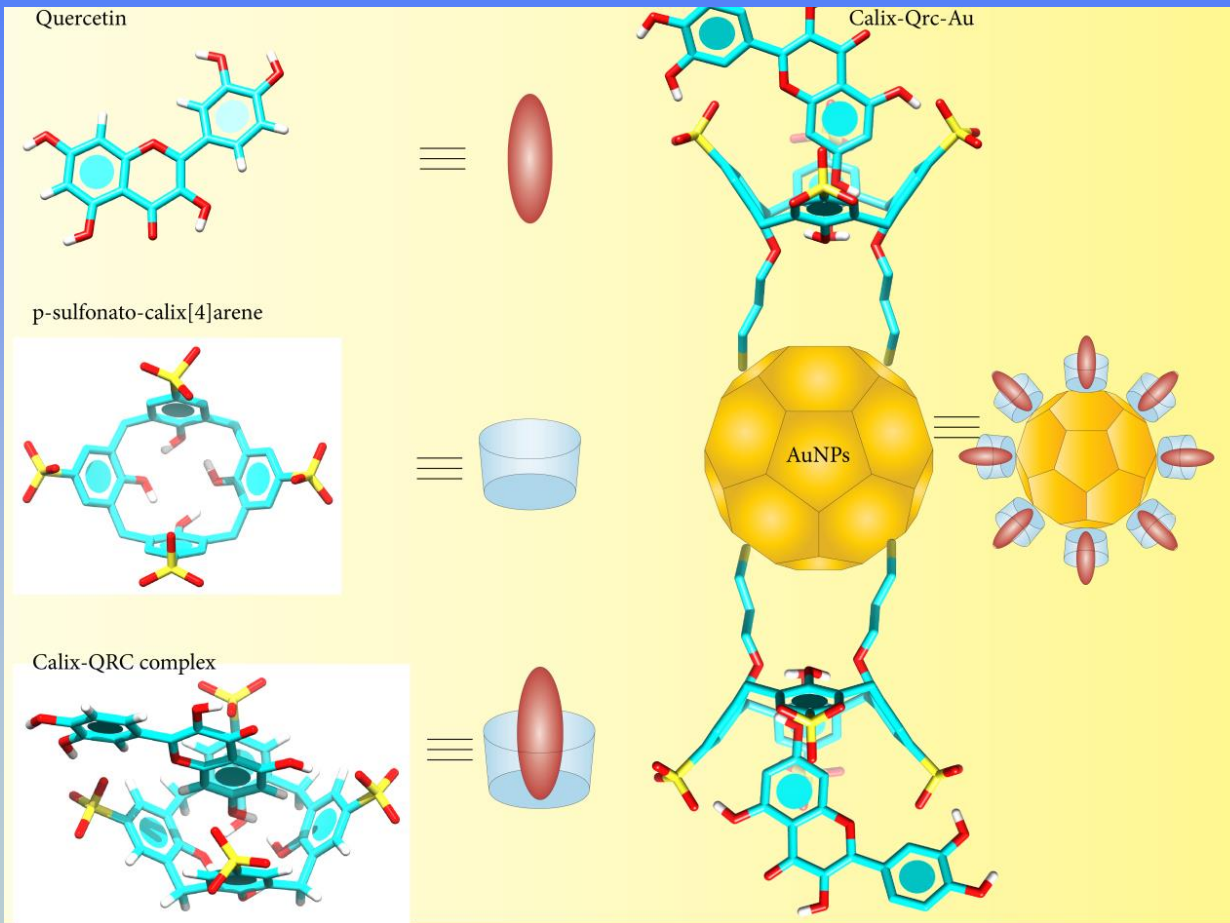
Μικρού ΜΒ
φαρμακευτικές
ουσίες

Πολυμερικά συστήματα
μεταφοράς φαρμάκων

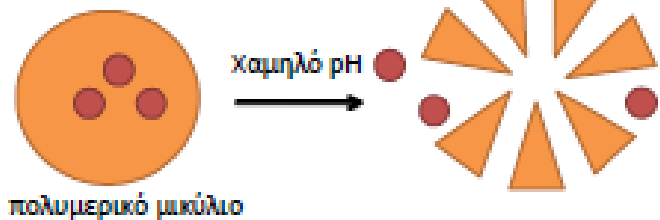


Ροή αίματος ←

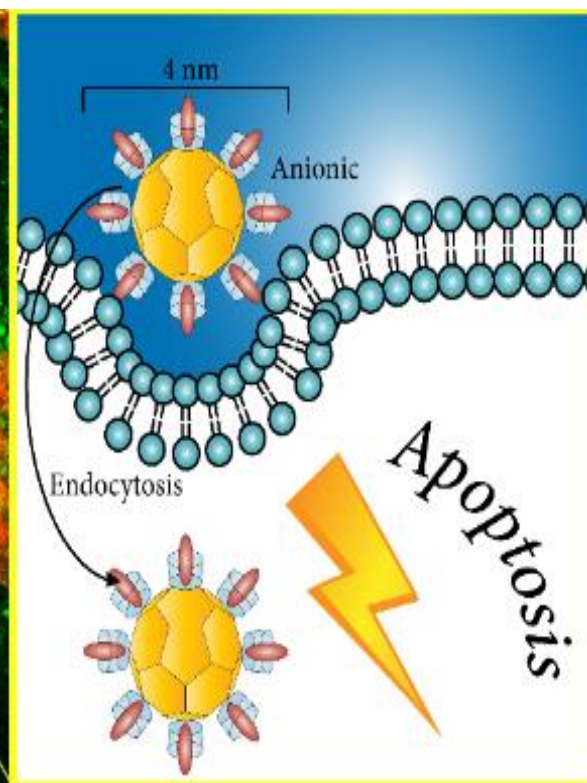
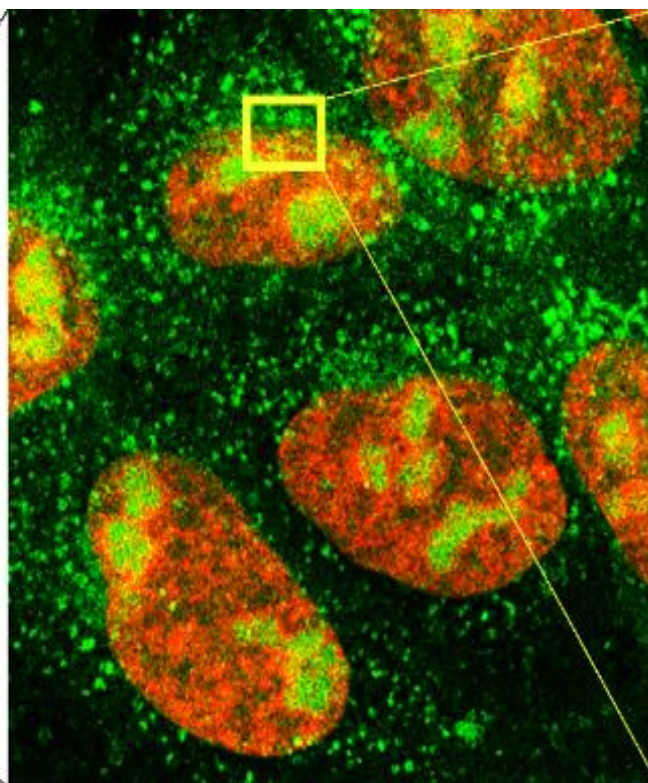
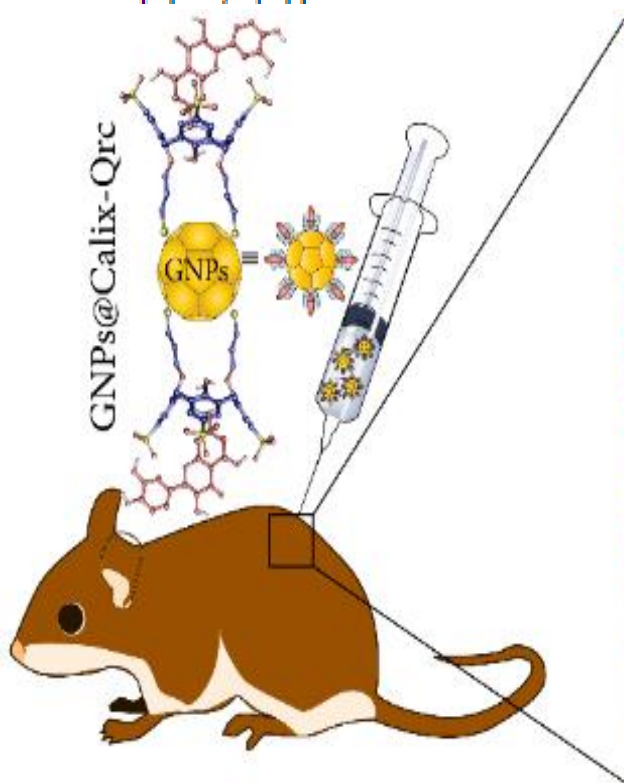
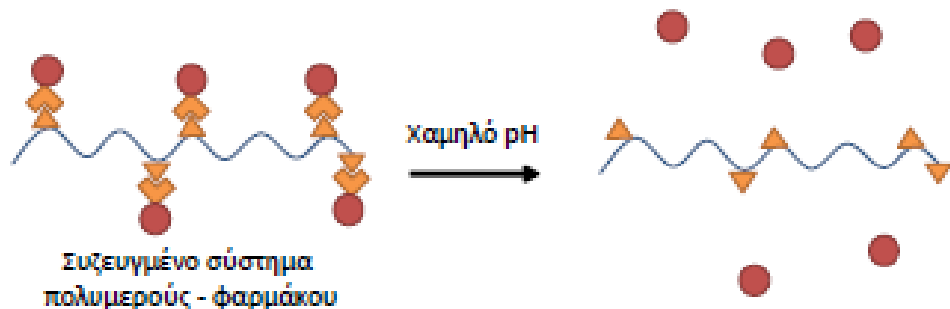
καρκινικός ιστός
pH ~ 6



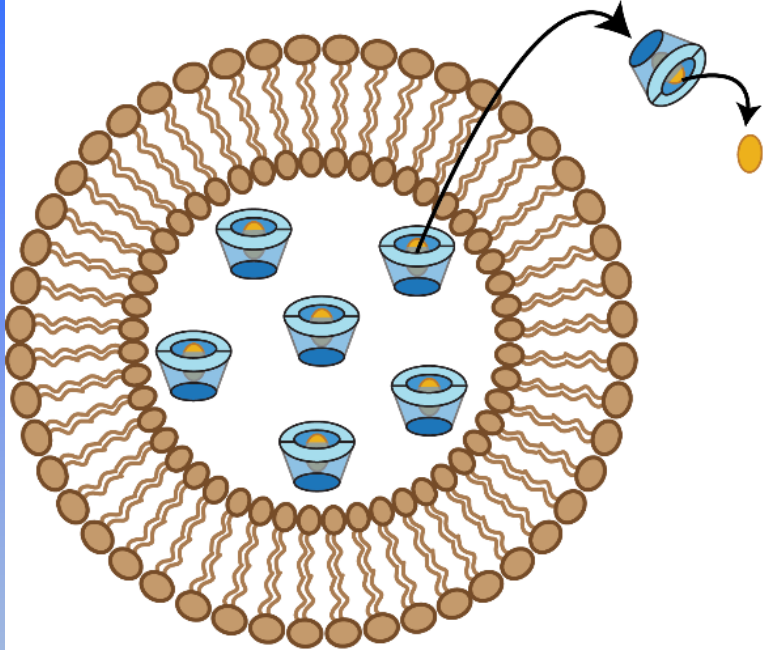
ιστών. Σύμφωνα με το φαινόμενο EPR (*Enhanced Permeability and Retention effect*) [8] ενώ φαρμακευτικές ουσίες μικρού μοριακού βάρους διαχέονται τόσο μέσω των υγιών όσο και μέσω των κακοήθων ιστών διαμέσου του ενδοθυλιακού στρώματος των αιμοφόρων αγγείων, θεραπευτικά συστήματα πολυμερών-αντικαρκινικών φαρμάκων εξαιτίας του μεγάλου μεγέθους των μακρομορίων δεν έχουν την δυνατότητα να διαπερνούν διαμέσου των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων των κανονικών, υγιών ιστών. (Εικ. 6). Το φαινόμενο EPR παρατηρείται για μακρομοριακά συστήματα με μοριακά βάρη μεγαλύτερα από 20 KDa.



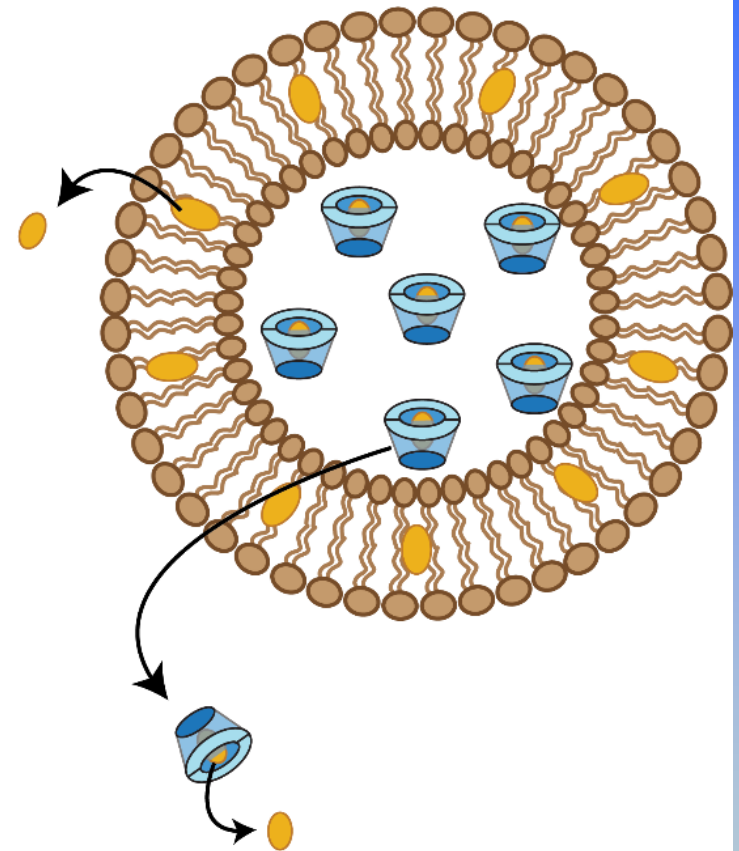
Εικόνα 7. Ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμακευτικών ουσιών από πολυμερή, σε καρκινικές περιοχές όπου επικρατούν όξινες συνθήκες.






Παρατεταμένη αποδέσμευση



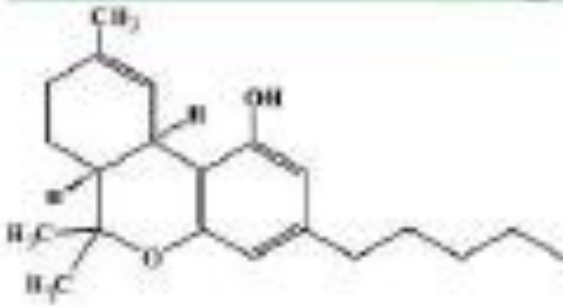
Συνδυασμός άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης



-  λιπόφιλο φαρμακομόριο
-  σύμπλοκο εγκλεισμού κυκλοδεξτρίνης-φαρμακομορίου
-  λιπόσωμα

Τι είναι γενόσημο φάρμακο; Ένα γενόσημο φάρμακο περιέχει το ίδιο ενεργό συστατικό - η κινητήρια δύναμη πίσω από την θεραπευτική δράση ενός φαρμάκου - όπως το αρχικό προϊόν στο οποίο βασίζεται (επίσης γνωστό ως το προϊόν αναφοράς) και ως εκ τούτου είναι ανταλλάξιμο με το αρχικό προϊόν. Υπόκειται στην ίδια αυστηρή διαδικασία άδειοδότησης όπως το προϊόν αναφοράς και προσφέρει την ίδια υψηλή ποιότητα και αποτελεσματικότητα, με κόστος το οποίο είναι σημαντικά χαμηλότερο. Μπορεί να διατίθεται στην αγορά μετά τη λήξη της πατέντας του αρχικού προϊόντος και αφού προηγουμένως επιστημονικά επαληθευτεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με αυτό. Δηλαδή, μετά από επιστημονική σύγκριση, το γενόσημο και το πρωτότυπο προϊόν θα πρέπει να καταδεικνύουν την ίδια ταχύτητα αποδέσμευσης και έκταση της βιολογικής διαθεσιμότητας της ενεργού ουσίας στον οργανισμό όταν χορηγείται στην ίδια δόση. Με απλά λόγια, το γενόσημο φάρμακο και το πρωτότυπο προϊόν πρέπει να είναι εξίσου αποτελεσματικά. Δηλαδή το γενόσημο θα πρέπει να συνάξεται ουσιαστικά με

Στις ΗΠΑ, τα γενόσημα φάρμακα αντιπροσωπεύουν το 70% όλων των συνταγών (Πηγή: IMS Health). Στην Ευρώπη, η διείσδυση ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη χώρα, αλλά είναι πάνω από 50%. Οι εκτιμώμενες εξοικονομήσεις σε όλη την Ευρώπη από τη χρήση των γενοσήμων φαρμάκων φθάνει το εντυπωσιακό ποσό των € 30 δισ. ετησίως.



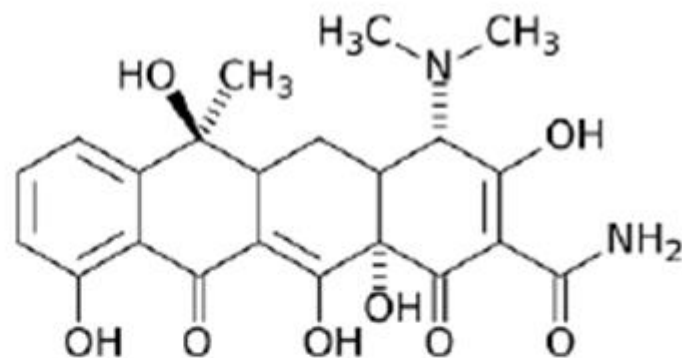
ΔΙΤΤΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



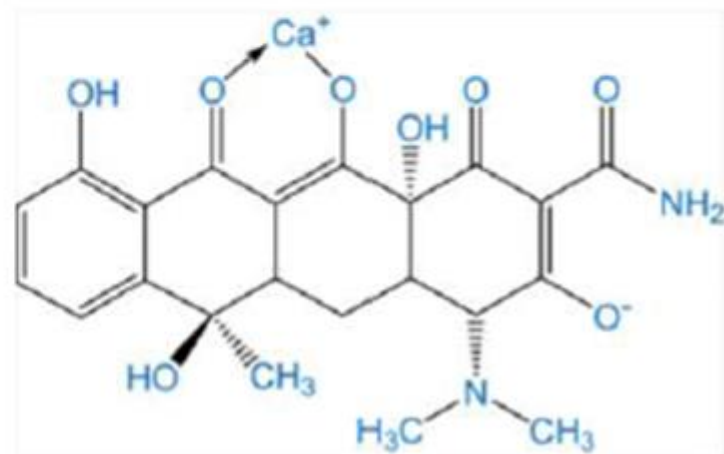
VIAGRA



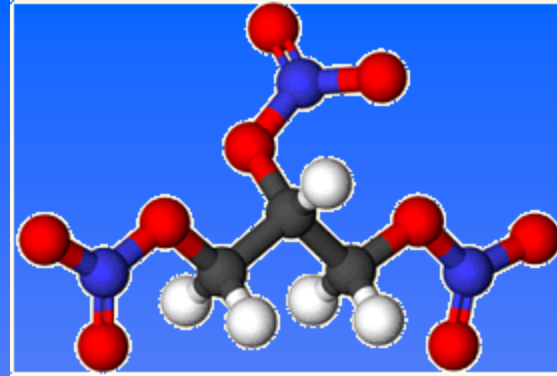
τετρακυκλίνη



δομή του συμπλόκου της
τετρακυκλίνης με ασβέστιο (Ca^{2+})

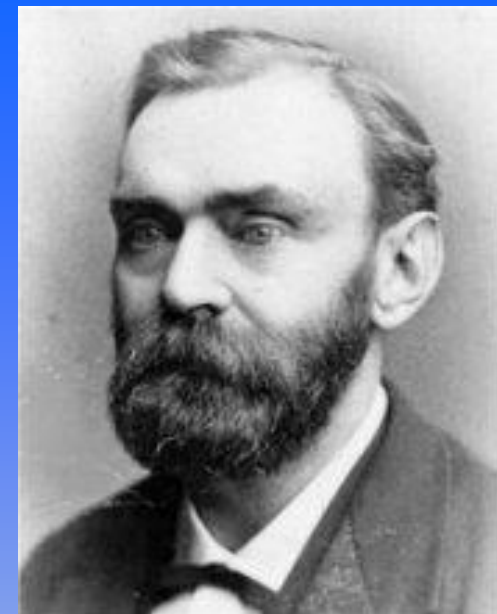


Η τετρακυκλίνη δεσμεύει ισχυρά τα ιόντα ασβεστίου. Όταν γίνει χρήση αυτού του αντιβιοτικού για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα τα δόντια αρχίζουν να μαυρίζουν λόγω της απομάκρυνσης του ασβεστίου από αυτά. Επίσης απαγορεύεται να παίρνει κάποιος το αντιβιοτικό αυτό με τρόφιμα που περιέχουν ασβέστιο όπως γάλα ή τυρί διότι



Ο William Murrell
(1853 - 1912)
πρωτοπόρος στα
πειράματα χρήσης της
νιτρογλυκερίνης ως
φάρμακο για τη
στηθάγχη (angina
pectoris).

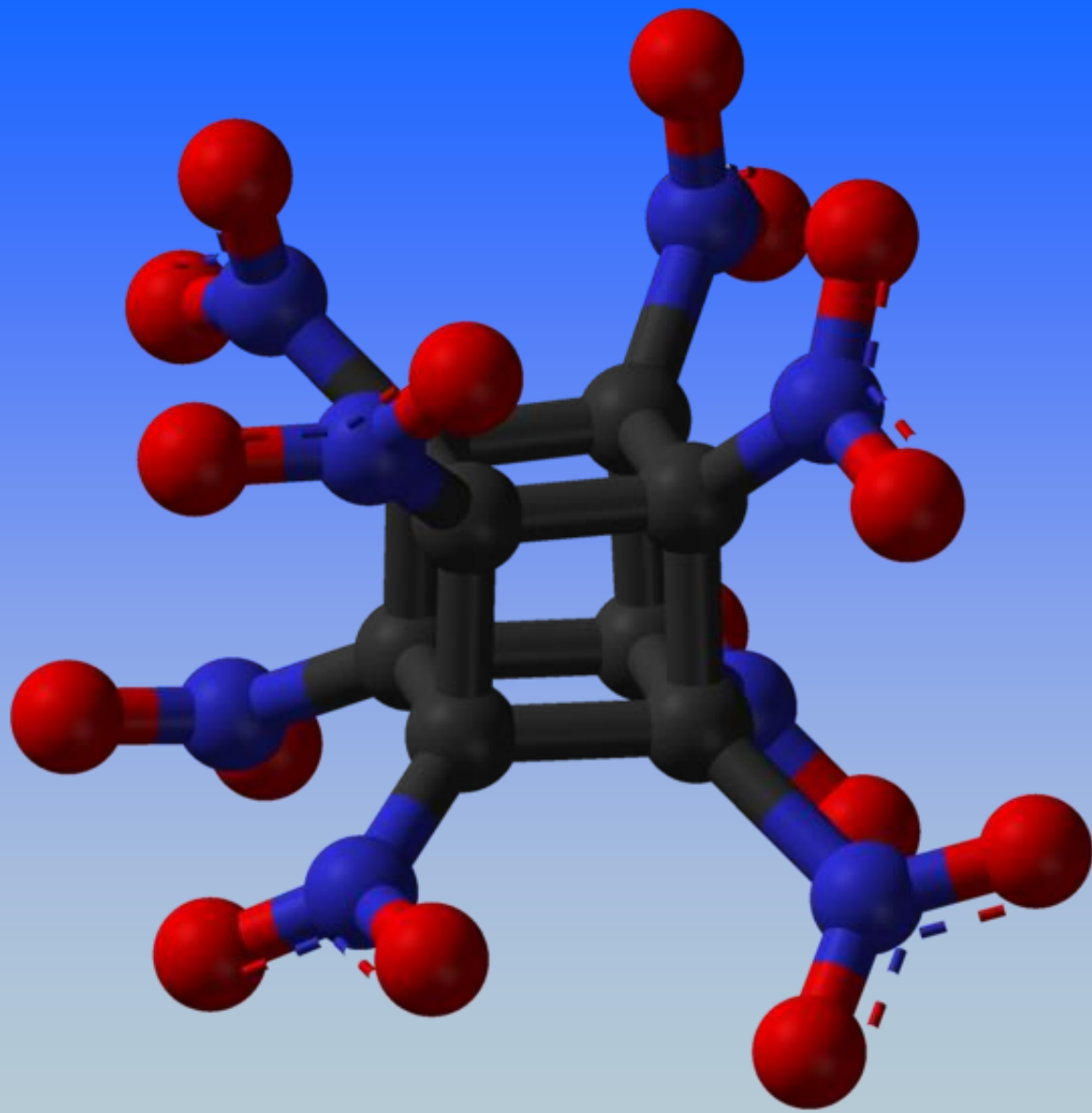




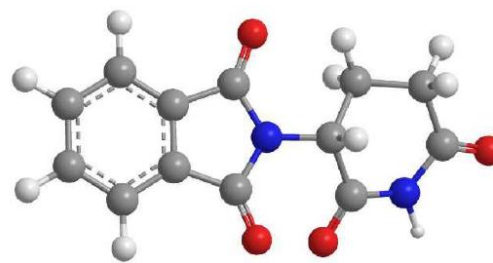
Ascanio Sobrero (1812-1888). Ο Ιταλός χημικός που συνέθεσε για πρώτη φορά τη νιτρογλυκερίνη το 1847. Προειδοποίησε κατά της χρήσης της λόγω της επικινδυνότητάς της.

Alfred Bernhard Nobel (1833-1896). Ο Σουηδός χημικός και μηχανικός που κατάφερε να μετατρέψει την επικίνδυνη νιτρογλυκερίνη σε εύχρηστη εκρηκτική ύλη ως δυναμίτιδα.





ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Τριδιάστατη δομή της θαλιδομίδης



«Alison Lapper Pregnant», Quinn Marc (1964-)

Το 1912, ο Αμερικάνικος Ιατρικός Σύλλογος συναντήθηκε για να εξετάσει θανάτους που συνδέονταν με την χρήση του χλωροφόρμιου ως αναισθητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις. Επίσης κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1950' και αρχές της δεκαετίας του 1960', όπου η θαλιδομίδη κυκλοφορούσε σε πέραν των 46 χωρών, υπήρχαν ερευνητές που έκρουαν τον κώδωνα του κινδύνου σχετικά με την ασφάλεια της. Όταν λήφθηκε η απόφαση για απόσυρση της από τις αγορές των περισσότερων χωρών το 1961, περίπου 10000 παιδιά είχαν γεννηθεί με φωκομέλια (μικρά ή μη ανεπτυγμένα άκρα). Θα έλεγε κανείς ότι η θαλιδομίδη ήταν το έναυσμα για δημιουργία ενός ισχυρού πλαισίου για διακρίβωση της ασφάλειας των φαρμάκων.



Φαρμακοσυνέπεια ή φαρμακοομοιότητα



Lipinski Christopher (1944-)

Ο Lipinski μέσα από την ερευνητική του εμπειρία καθιέρωσε τον κανόνα των πέντε (Rule of five) που εκφράζει την «ομοιότητα φαρμάκου–druglikeness». Στην πραγματικότητα οι κανόνες είναι τέσσερις, αλλά ονομάστηκε έτσι γιατί ο αριθμός 5 αναφέρεται συχνά στους τέσσερις κανόνες. Οι κανόνες αυτές δηλώνουν ότι ένα μόριο αποτελεί δυνάμει φαρμακευτικό προϊόν αν πληρεί τις ακόλουθες τέσσερις προϋποθέσεις. Αν ένα ή περισσότερα από τα τέσσερα χαρακτηριστικά δεν υπάρχουν στο μόριο, τότε αυτό δεν έχει πιθανότητα να αποτελέσει φαρμακευτικό προϊόν. Η απορρόφηση λοιπόν κάποιου μορίου είναι μικρή κατά τον Lipinski, αν:

- ♦ Περιέχει περισσότερο από 5 ομάδες δότες προς επίτευξη υδρογονικών δεσμών.
- ♦ Το μοριακό βάρος της είναι μεγαλύτερο από 500 ($5 \cdot 100$).
- ♦ Το clogP είναι μεγαλύτερο από 5 (ή MLOGP είναι μεγαλύτερο από 4,15)
- ♦ Το άθροισμα των ατόμων αζώτου και οξυγόνου είναι μεγαλύτερο από 10 ($2 \cdot 5$).

ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- ο μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες από διάφορες φυλετικές ομάδες,
- η λεπτομερής καταγραφή από τους ερευνητές που διεξάγουν τις κλινικές μελέτες, όλων των στοιχείων που αφορούν την ασφάλεια έστω και αν παρουσιαστούν μεμονωμένα σε ένα μόνο συμμετέχοντα ή έστω και αν ο ερευνητής θεωρεί ότι δεν σχετίζονται με το φάρμακο,
- τα εξελιγμένα μαθηματικά, στατιστικά και τεχνολογικά μοντέλα για ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών.