



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

Το τροποποιημένο γενικό πλαίσιο της ανακάλυψης και εξέλιξης του φαρμάκου

Το 1800: φυσικές πηγές, περιορισμένες δυνατότητες, παρασκευάζονται ατομικά, μικρή κλίμακα, με προσμίξεις, μη στανταρισμένα και δοκιμασμένα, περιορισμένη διαχείριση, δεν υπάρχει νομικός έλεγχος, άγνωστοι μηχανισμοί.

Το 1990: συνθετικές πηγές, απεριόριστες δυνατότητες, παρασκευάζονται από εταιρίες, μαζική παραγωγή, χωρίς προσμίξεις, στανταρισμένα και δοκιμασμένα, παγκόσμια διαχείριση, αυστηρός νομικός έλεγχος, μηχανισμοί μερικώς κατανοητοί.

Πηγές φαρμάκων

Ζώα ινσουλίνη (γουρούνι, βοοειδή)

αυξητική ορμόνη (άνθρωπος)

ΦΥΤΑ digitalis (*Digitalis purpurea* - foxglove)

μορφίνη (*Papaver somniferum*)

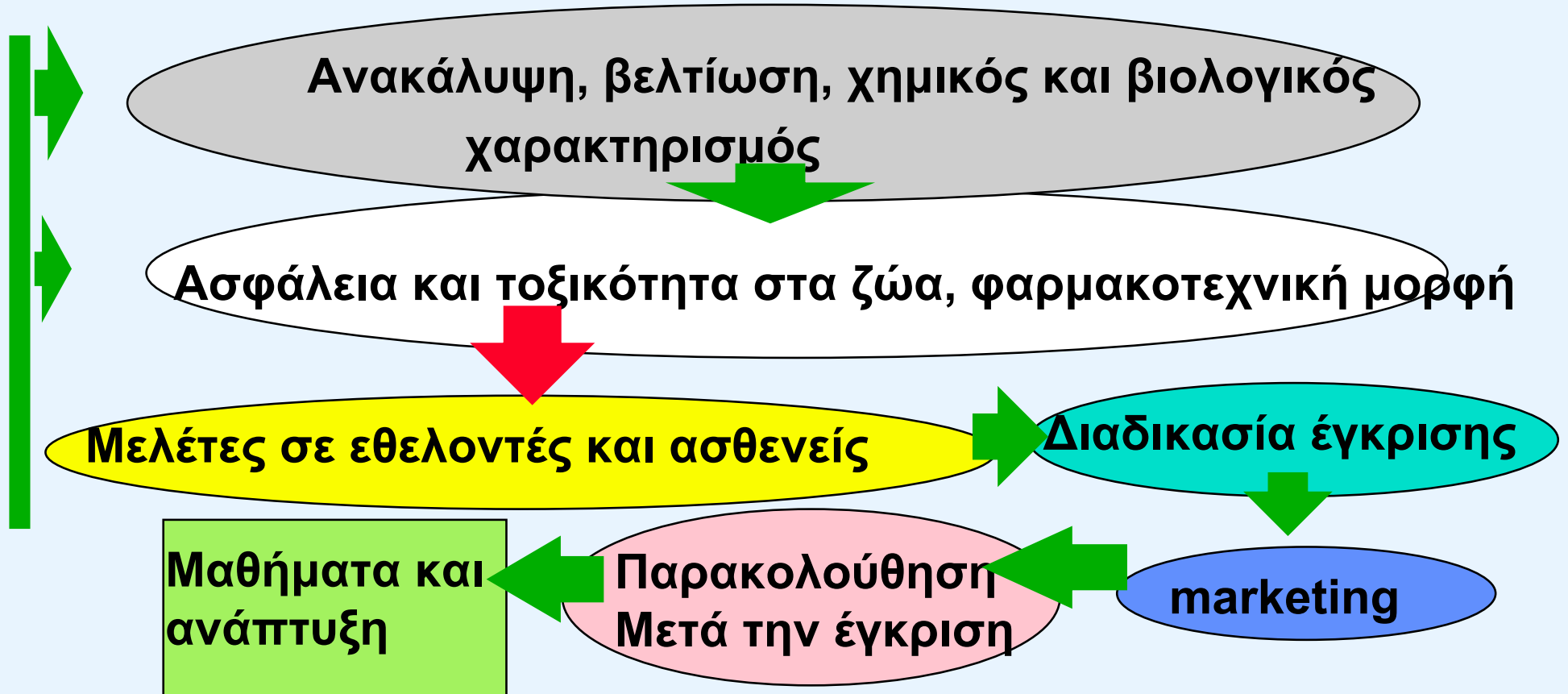
Ανόργανα λίθιο

Συνθετικά χημικά (προπρανολόλη)

βιολογικά (πενικιλίνη)

βιοτεχνολογίας (ανθρώπινη ινσουλίνη)

Ανακάλυψη- Διαδικασία παραγωγής φαρμάκου



Ανακάλυψη=εύρεση νέας ενεργής δομής :
Ανάπτυξη=μετατροπή της σε ένα εύχρηστο φάρμακο

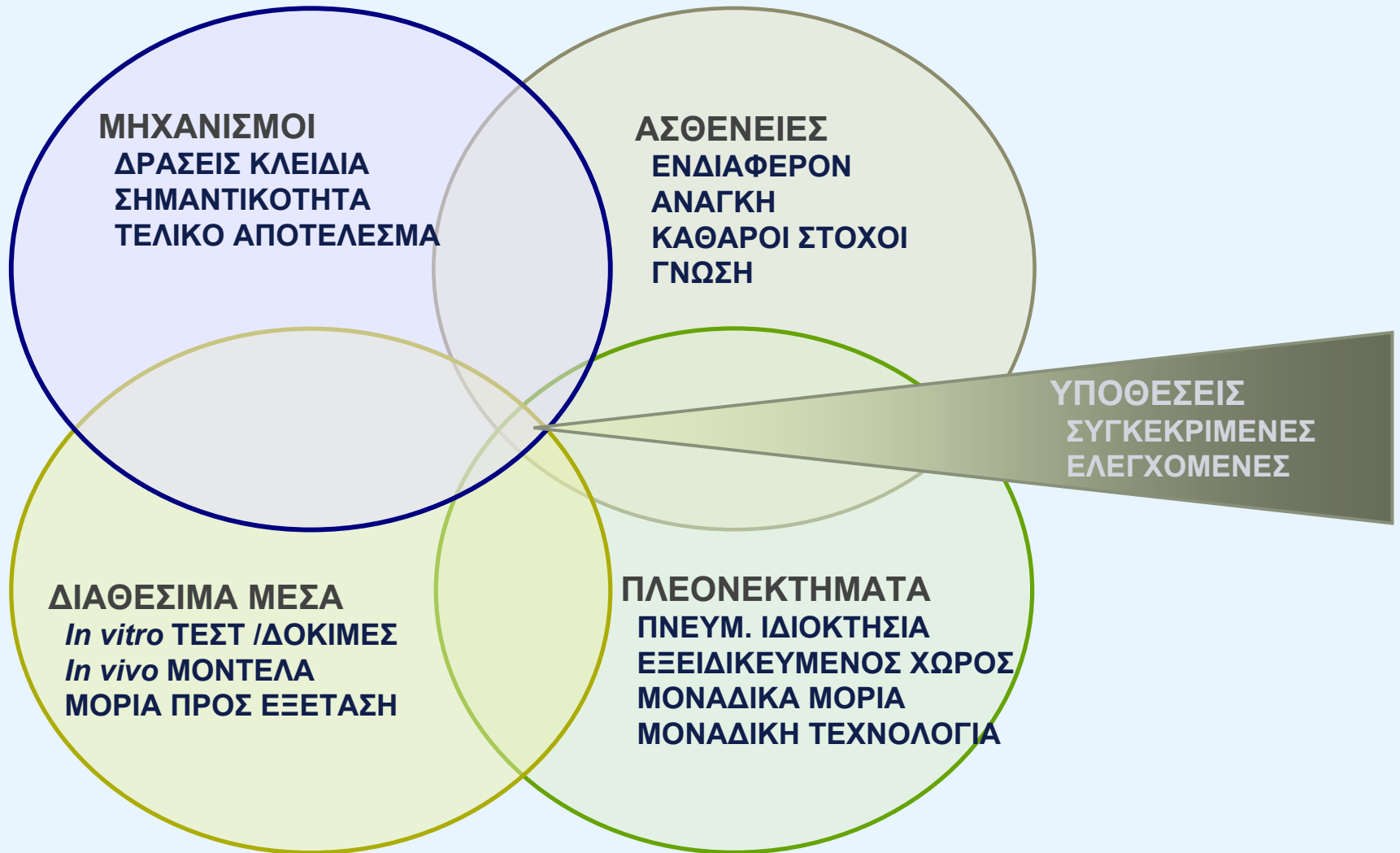
Προσεγγίσεις στην ανακάλυψη του φαρμάκου

- **Ιστορικές;** cinchona (κινίνη) & φλοιοί ιτιάς (ασπιρίνη), κινέζικη ιατρική
- **Διαδικασία μελέτης ασθένειας;** καρκίνος μαστού (tamoxifen); Νόσος Parkinson (L-dopa)
- **Μελέτη της βιοχημικής/φυσιολογικής οδού;** ρενίνη/αγγειοτενσίνη
- **Ανάπτυξη SAR σε φυσικές ενώσεις;** β-αδρενοϋποδοχείς (προπρανολόλη), H₂-υποδοχείς (cimetidine)
- **Σχεδιασμένα να ταιριάζουν σε γνωστές δομικά και βιολογικά περιοχές** ΑΜΕΑ
- **Τυχαία (serendipidy); random screening (HTS);** πενικιλίνη; dimenhydrinate; pethidine
- **Γονιδιακές;** ταυτοποίηση υποδοχέων, γονιδιακή θεραπεία, υλικά ανασυνδυασμού

DRIVER IS UNMET MEDICAL NEED IN A VIABLE MARKET

Κατευθυνόμενη έρευνα

Στόχος: Να βρεθεί η χρυσή τομή μεταξύ τεσσάρων παραμέτρων



Criteria used to select for areas of Inflammation
(for specific disease areas & mechanisms relevant to protein based therapeutics)

I. First Tier

A. Competitive advantage

1. Novel mechanism of action as target for treatment
E.g., a mechanism playing a critical role in disease severity
2. Niche indication
 - Orphan indications
 - Unique patient populations
 - Unsatisfactory current therapies
3. Novel molecule
 - Within a new family or in a family of known importance
 - Good company IP
 - In-licensing possibility
 - Cost-effective with superior PK/PD compared to drugs in the clinic
4. Unique clinically indicative assays *in vitro* and/or *in vivo*
 - The uniqueness of an assay provides an advantage; e.g., use of dermal microvascular endothelial cells to model leukocyte-endothelial interactions in skin vasculature in psoriasis or atopic dermatitis

B. Reliable *in vitro* assays

A set of assays that cumulatively validate/refute the use of a specific molecule in a disease area

C. Predictive preclinical models

E.g., specific end points reflecting human disease as best as possible

Criteria used to select for areas of Inflammation
(for specific disease areas & mechanisms relevant to protein based therapeutics)

II. Second Tier

- A. Predicted clinical trial size and presence of specific surrogate endpoints
(Used early on as exclusion criteria)
- B. Feasible drug delivery methods
(Used early on as exclusion criteria)

Με την κατευθυνόμενη έρευνα, επικεντρώνουμε την προσοχή σε:

Συγκεκριμένες ασθένειες **(ψωρίαση)**

Συγκεκριμένους μηχανισμούς που είναι πολύ βασικοί

(διήθηση κυττάρων του ανοσοποιητικού μέσω του ενδοθηλίου)

Λιστα με συγκεκριμένα μόρια **(λίστα με μικρά μόρια / μακρομόρια προς εξέταση)**

Στη συνέχεια

Στήνουμε δοκιμασίες in vitro και μοντέλα in vivo που αντανakλούν τους μηχανισμούς τους οποίους θέλουμε να επηρεάσουμε

(διαπερατότητα ενδοθηλίου, συγκόλληση T-κυττάρων στο ενδοθήλιο)

Εξέταση των υποψηφίων ουσιών στις δοκιμές αυτές

Ουσίες που δίνουν θετικά αποτελέσματα σηματοδοτούνται για περαιτέρω ανάλυση

ΑΠΟ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΤΑ ΝΕΑ ΜΟΡΙΑ;

ΤΥΧΑΙΑ ΜΟΡΙΑ

Εχουμε μία δοκιμή *in vitro* (με ή χωρίς μοριακό στόχο!) και σαρώνουμε βιβλιοθήκη μορίων (10,000 - 5 εκατομμύρια!!!!)
Μόρια που επιδρούν με τον τρόπο που θέλουμε στην δοκιμή
Πχ μόρια που αναστέλλουν τον υποδοχέα λευκοτριενίων (άσθμα) ή που μειώνουν πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων
Low or high-throughput screening → **“HITS”!!!!**

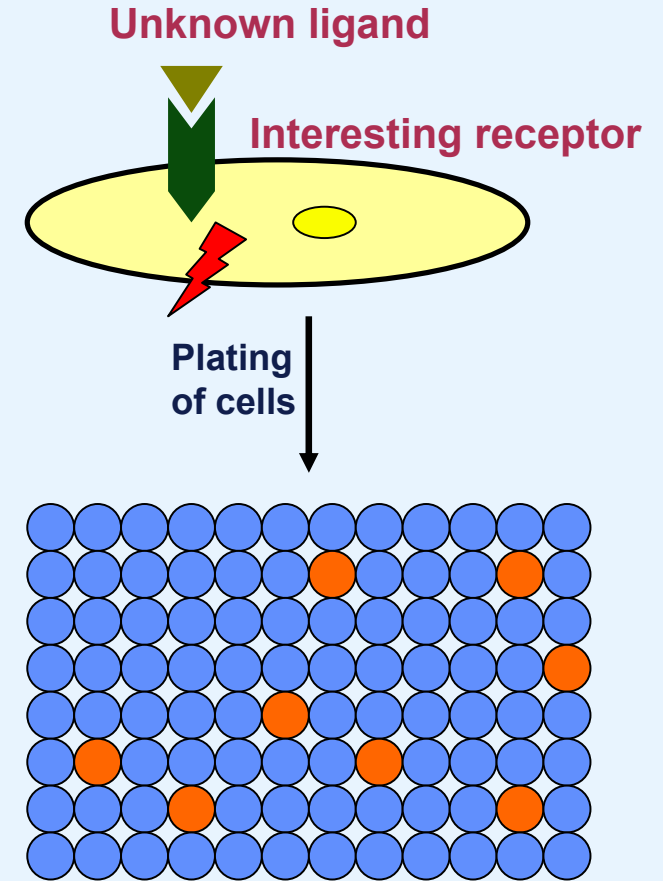
Το/τα νέα μόρια, αξιολογούνται παραπάνω, σε περισσότερες μελέτες, και *in vivo* → **LEADS (μόρια οδηγού)**

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΑ, ΣΧΕΔΙΑΣΜΕΝΑ ΜΟΡΙΑ

Εχουμε μία δοκιμή *in vitro* ΓΙΑ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ μοριακό στόχο
Πχ υποδοχέας μίας κυτταροκίνης, κλπ
Σχεδιάζουμε με μοριακή προσομοίωση μόριο που προβλέπουμε ότι θα ενεργοποιήσει ή θα αναστείλει τον στόχο

Τα πρώτα μόρια ‘hits’ μετά τροποποιούνται για → leads

ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!



Βελτίωση των συστατικών

- Μπορεί να βελτιωθεί? Εκλεκτικότητα, αντοχή, σταθερότητα, ισομερή, ευκολία παραγωγής.
- Μπορεί να πατενταριστεί? κοστίζει £250 εκ, χρειάζεται 8-14 χρόνια, μεγάλο επιχειρηματικό ρίσκο

Επίπεδα ελέγχου

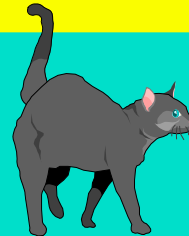
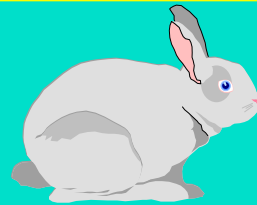
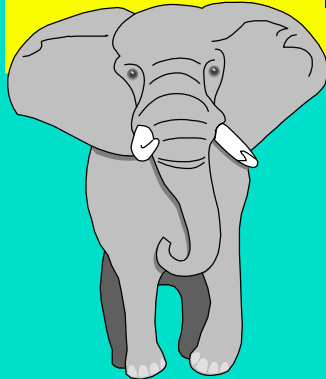
ΦΑΡΜΑΚΟ + υποδοχέα + σύστημα μεταγωγή
(δεύτερος

Δέσμευση

Βιοχημικός έλεγχος

αγγελιοφόρος, ένζυμο) Λειτουργικά όργανα
ή τμήματα οργάνων

ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ ΙΣΤΟΥ



Αναισθητοποιημένα
ή μη ζώα

ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΣΕ ΟΛΟ ΤΟ ΖΩΟ

Ζωικά μοντέλα

- Υπάρχουσες φυσιολογικές συμπεριφορές /δράσεις (αναισθησία, αντισύλληψη, παράλυση)
- Δημιουργία συμπεριφορών (υπέρβαροι αρουραίοι, υπερτασικοί αρουραίοι, επιληπτικοί αρουραίοι)

Πόσο μπορούμε να εμπιστευτούμε το μοντέλο?

Πιστό αντίγραφο = πρόβλεψη 100%

Ίδιος μηχανισμός = καλή πρόβλεψη

Διαφορετικοί μηχανισμοί = φτωχή πρόβλεψη

Ζωικά μοντέλα

- Πρόβλεψη για αποτελεσματικότητα ΚΑΙ τοξικότητα?
- Ακριβά, χρονοβόρα, ευμετάβλητα, αβέβαια, δημιουργούν προβλήματα, ηθικά ζητήματα, εξειδίκευση προσωπικού
- νομικός έλεγχος
ΗΠΑ 1986
- **GET INTO MAN EARLY**

Περιορισμός της χρήσης των ζώων

- Περίπου 2.6 εκ. ζώα/χρόνο χρησιμοποιούνται σε προγράμματα στο Η.Β. (11.6εκ στην Ευρώπη)
- **ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** να μη γίνονται πειράματα με ζώα αν είναι δυνατόν (μικρότερο κόστος, λιγότερο περίπλοκο, μικρότερη απόκλιση αλλά δεν είναι χρήσιμο για τα πάντα αυτή τη στιγμή)
- **ΜΕΙΩΣΗ:** σωστές στατιστικές αναλύσεις, δεν επαναλαμβάνεται η δουλειά όταν δεν είναι απαραίτητο
- **ΒΕΛΤΙΩΣΗ:** μειώνεται η σκληρότητα της διαδικασίας, προσοχή στην στέγαση, στρες, «πλούσια περιβάλλοντα», κατάλληλη αναισθησία και προ- και μετά- εγχειρητική φροντίδα

Χημικός και βιολογικός χαρακτηρισμός

- **ΧΗΜΙΚΟΣ**; δομή, σύνθεση, καθαρότητα, ισομερή, pKa, σταθερότητα, διαλυτότητα, άλατα, χημική ανάλυση
- **ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ**; Οξύ **φαρμακολογικό προφίλ** - LD50, ED50, στοιχεία για σύνδεση σε πολλούς υποδοχείς, σχέσεις δόσης - επίδρασης, συγκεκριμένοι έλεγχοι για διαφορετικές δραστηριότητες (e.g. CVS, CNS, GI tract)
- **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**, εκλεκτικότητα, δραστηριότητα

Και οι θετικές και οι αρνητικές πληροφορίες είναι χρήσιμες

Ασφάλεια και τοξικότητα στα ζώα

- Προφίλ οξείας τοξικότητας
 - Προφίλ χρόνιας τοξικότητας
 - 14-ήμερο τεστ τοξικότητας σε ένα τρωκτικό και σε ένα μη τρωκτικό πριν από τη χρήση σε άνθρωπο
 - 3-μηνιαία μελέτη
 - μεγαλύτερες μελέτες (12 & 24 μήνες)
- Τρία επίπεδα δόσεων (χαμηλή, μεσαία, αρκετά μεγαλύτερη από τη δόση σε ανθρώπους).

Είναι ανεπαρκείς οι δόσεις που δεν προκαλούν τοξικότητα, οι δόσεις που προκαλούν τοξικές επιδράσεις και η φύση αυτών των επιδράσεων ΠΡΕΠΕΙ να προσδιορισθούν.

Μορφοποίηση

- ΦΑΡΜΑΚΟ +

Πρόσθετα: συμπλήρωμα, λιπαντικό, επικαλυπτικό στρώμα, σταθεροποιητής, χρώμα, προσροφητής, αποσαθρωτής

Δόση σε μορφή (σημαντικό για συμμόρφωση!!!): κάψουλα, ταμπλέτα, ένεση, άλλη φαρμακοτεχνική μορφή

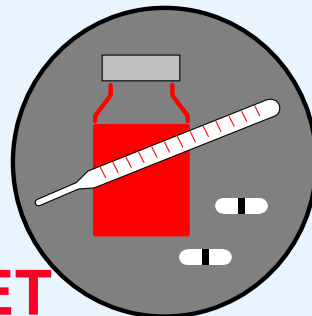
Χειρισμός διάρκειας/προφίλ: π.χ. παρατεταμένη έκκριση

Πολλά καλά μόρια στα νωρίς στάδια, αποκλείονται λόγω κακών φυσικοχημικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων

Βιοισοδυναμία

Βιοδιαθεσιμότητα

Ευκολία στη χρήση **ADMET**



Me-too drugs

Παρόμοια με φάρμακα που υπάρχουν ήδη στην αγορά

- συμπτωματικά παράλληλη εξέλιξη
- μη πανομοιότυπες, διαφορές εμφανίζονται με τον καιρό
- αλλεργία σε ένα μόνο
- ανυποψίαστη τοξική επίδραση προκαλεί ασυνέχεια
- συγκεκριμένες ενδείξεις σε υποομάδες ασθενών μερικές φορές αρκετές

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ / ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Η «οδηγός» ουσία βελτιώνεται με μετατροπές (πχ συνθέτουμε ανάλογα, βάζουμε PEG [σε πρωτεΐνες], κλπ

Το επίδοξο φάρμακο περνάει απο Research σε Development

Τα ΠΑΝΤΑ πλέον είναι ελεγχόμενα, απο ζυγούς, πεχάμετρα, τετράδια με υπογραφές ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΜΕΡΑ, τα πάντα σε ISO και με SOP (standard operating procedure!!!!!!!!!!!!!!)

Το / τα παράγονται σε ΑΠΟΛΥΤΑ ελεγμένες συνθήκες (απο πριν υπάρχει GLP (Good Laboratory Practice – ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ για να περιλάβεις δεδομένα σε πατέντα η σε φάκελλο για έγκριση!!!), τώρα υπάρχει GMP (Good Manufacturing Practice) για κάτι που θα μπει σε ασθενείς)

Σε κλινικές μελέτες, έχουμε και GCP, Quality Assurance (QA), Quality Control (QC)!

Basic Elements of GLP

Personnel

- Sponsor
- Management
- Study Director
- Quality Assurance

Facility

- Laboratory Operation
- Animal care
- Equipment
- Reagents
- Storage

Documents

- Standard Operating
- Protocols
- Reports
- Archiving

Test and Control Articles

- Characterization
- Handling
- Storage

Main Responsibilities

Function	GLP	GMP	GCP
Ownership	Facility Management	Manufacturer	Sponsor
Main responsibility for the activity	Study Director	Qualified Person	Principal Investigator
Responsibility for “Production”	Principal Investigator	Head of Production	Pharmacist
Quality	Quality Assurance	Head of Quality Assurance/Quality Control	Monitor/Quality Assurance
Archive	Archivist		Archivist

Management of SOPs

GLP	GMP	GCP
<ul style="list-style-type: none">• QA does not approve SOPs• QA reviews SOPs for GLP compliance only• SOP management is under the QAU but is the responsibility of Management	<ul style="list-style-type: none">• QA approves SOPs• The historical file and original copies are filed by QA• The whole SOP documentaton system is under QA• QA helps in the drafting of the SOPs	<ul style="list-style-type: none">• The Sponsor has the responsibility for the SOP system

What Are Generic Drugs? ΓΕΝΟΣΗΜΑ!!

A generic drug is identical--or bioequivalent--to a brand name drug in dosage form, safety, strength, route of administration, quality, performance characteristics and intended use. Although generic drugs are chemically identical to their branded counterparts, they are typically sold at substantial discounts from the branded price. According to the Congressional Budget Office, generic drugs save consumers an estimated \$8 to \$10 billion a year at retail pharmacies. Even more billions are saved when hospitals use generics.

Drug companies must submit an abbreviated new drug application (ANDA) for approval to market a generic product. The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, more commonly known as the Hatch-Waxman Act, made ANDAs possible by creating a compromise in the drug industry. Generic drug companies gained greater access to the market for prescription drugs, and innovator companies gained restoration of patent life of their products lost during FDA's approval process.

New drugs, like other new products, are developed under patent protection. The patent protects the investment in the drug's development by giving the company the sole right to sell the drug while the patent is in effect. When patents or other periods of exclusivity expire, manufacturers can apply to the FDA to sell generic versions. The ANDA process does not require the drug sponsor to repeat costly animal and clinical research on ingredients or dosage forms already approved for safety and effectiveness. This applies to drugs first marketed after 1962.

Health professionals and consumers can be assured that FDA approved generic drugs have met the same rigid standards as the innovator drug. To gain FDA approval, a generic drug must:

- contain the same active ingredients as the innovator drug (inactive ingredients may vary δηλ. έκδοχα!!!!!!)
- be identical in strength, dosage form, and route of administration
- have the same use indications
- be bioequivalent
- meet the same batch requirements for identity, strength, purity, and quality
- be manufactured under the same strict standards of FDA's good manufacturing practice regulations required for innovator products

