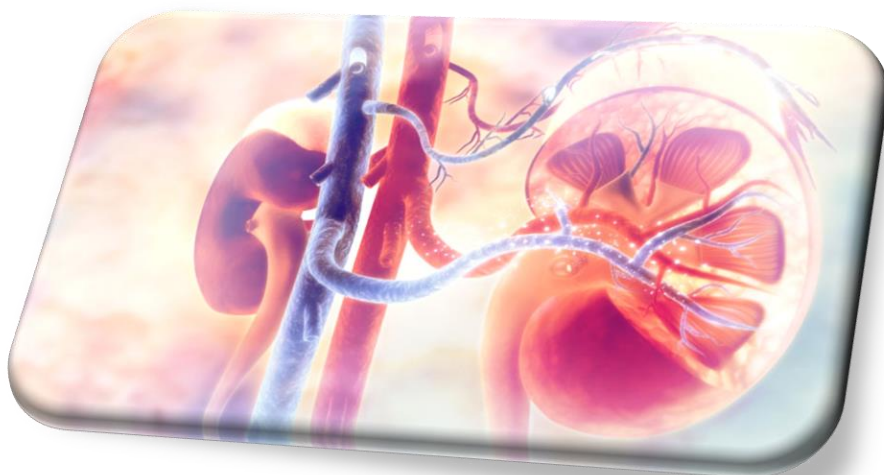




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ 1\_ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« Ανάπτυξη Μεθόδου Πρόβλεψης  
Νεφροτοξικότητας Φαρμάκων »



Αρκουμάνης Γρηγόριος

Επιβλέπων καθηγητής: Τσόπελας Φώτιος

**ΑΘΗΝΑ 2023, Ε.Μ.Π.**

## Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο: «Ανάπτυξη Μεθόδου Πρόβλεψης Νεφροτοξικότητας Φαρμάκων» εκπονήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Μαρτίου 2023 - Σεπτεμβρίου 2023 στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας του Τομέα 1\_Χημικών Επιστημών του τμήματος Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Κατόπιν ολοκλήρωσης της διπλωματικής μου εργασίας οφείλω να ευχαριστήσω θερμά και εγκάρδια τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Φώτιο Τσόπελα, Επίκουρο Καθηγητή του τμήματος Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π., τόσο για την εμπιστοσύνη του και την ανάθεση του εν λόγω θέματος, όσο και για την ουσιαστική, συνεχή και άμεση καθοδήγηση του καθ' όλη τη διάρκεια της διενέργειας των πειραμάτων και της συγγραφής της παρούσας εργασίας. Οι γνώσεις του και οι συμβουλές του ήταν χρήσιμο εργαλείο και αναπόσπαστο κομμάτι κατά τη διάρκεια της ερευνητικής μου πορείας και της υλοποίησης του υπολογιστικού τμήματος της ανάλυσης.

Επιπρόσθετες ευχαριστίες στην κυρία Λαμπρινή Αρετή Τσακανίκα, Ε.ΔΙ.Π. του τμήματος Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π. για τη βοήθειά της στο χώρο του εργαστηρίου και στον υποψήφιο διδάκτορα Χρυσάνθο Στεργιόπουλο για την βοήθεια που μου παρείχε κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Τέλος, θα ήθελα να εκφέρω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στην οικογένειά μου και στο φιλικό μου περιβάλλον για την έμμεση ψυχολογική υποστήριξη και κατανόηση κατά τη διάρκεια αυτού του απαιτητικού διαστήματος.

Αρκουμάνης Γρηγόριος,  
Αθήνα, Σεπτέμβριος 2023.

*“All substances are poisons; there is none which is not a poison.*

*The proper dose separates a poison from a remedy.”*

*Paracelsus (1492-1541)*

## Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	1
Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Θεωρητικό μέρος.....	7
1. Ορισμός φαρμάκου.....	7
2. Ιστορική αναδρομή φαρμάκου.....	7
3. Δομή φαρμάκου-φαρμακευτικού σκευάσματος.....	10
3.1. Σύσταση φαρμάκου.....	10
3.2. Φαρμακομορφές και τρόποι χορήγησης φαρμάκου.....	10
3.2.1. Φαρμακομορφές.....	10
3.2.2. Τρόποι χορήγησης.....	13
3.3. Ταξινόμηση φαρμάκων.....	16
4. Στόχοι φαρμάκων.....	16
4.1. Ορισμός στόχου.....	16
4.2. Κατηγορίες στόχου.....	17
4.3. Μηχανισμός στόχου.....	17
5. Ανακάλυψη, σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων.....	19
5.1. Ένωση οδηγός.....	19
5.2. Στρατηγικές ανάπτυξης νέων ενώσεων.....	20
5.3. Κλινική έρευνα.....	22
6. Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική.....	24
6.1. Ορισμός φαρμακοκινητικής και ιδιότητες.....	24
6.2. Φαρμακοδυναμική.....	25
7. Τοξικότητα φαρμάκων.....	25
7.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα φαρμάκων.....	25
7.2. Είδη τοξικότητας φαρμάκων.....	26
7.3. Νεφροτοξικότητα φαρμάκων.....	28
7.3.1. Νεφροί: Ανατομία και φυσιολογία.....	28
7.3.2. Μηχανισμοί ανάπτυξης νεφροτοξικότητας.....	30
7.3.3. Βιοδείκτες και πρόληψη νεφροτοξικότητας.....	31
7.3.4. Πρόβλεψη νεφροτοξικότητας.....	32
8. Σημαντικά φυσικοχημικά μεγέθη για τη δράση ενός φαρμάκου.....	34
8.1. Διαλυτότητα και διαπερατότητα.....	34

8.2.	Λιποφιλία.....	35
8.3.	Μοριακό Βάρος (MB).....	36
8.4.	Τοπολογική Πολική Επιφάνεια (TPSA).....	36
8.5.	Συντελεστές του Abraham.....	36
8.6.	Αριθμός δεκτών και δοτών δεσμών υδρογόνου (HBA και HBD) και θέσεις δεκτών και δοτών (HAD).....	37
8.7.	Βαθμός ιοντισμού και κλάσμα φορτίου.....	37
9.	Χρωματογραφία.....	38
9.1.	Εισαγωγή στη χρωματογραφία.....	38
9.2.	Υγροχρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC).....	39
9.3.	Βιομιμητική Χρωματογραφία.....	40
9.3.1.	Χρωματογραφία Ακίνητοποιημένων Τεχνητών Μεμβρανών (IAM).....	41
9.3.2.	Χρωματογραφία Ακίνητοποιημένων Πρωτεϊνών Πλάσματος.....	42
9.3.3.	Μικκυλιακή Χρωματογραφία (MLC).....	43
	<i>Πειραματικό μέρος</i> .....	44
1.	Συλλογή δεδομένων.....	44
1.1.	Παρουσίαση των προς ανάλυση ουσιών.....	44
1.2.	Παρουσίαση των προς επεξεργασία δεδομένων.....	67
2.	Εκτέλεση πειράματος.....	77
2.1.	Αντιδραστήρια.....	78
2.2.	Οργανολογία.....	78
2.3.	Πειραματική διαδικασία.....	80
	<i>Επεξεργασία Δεδομένων - Σχολιασμός</i> .....	83
1.	Προσδιορισμός συντελεστών κατακράτησης.....	83
2.	Παρατηρήσεις βάσει των δεδομένων-Πρωτογενής ανάλυση.....	84
2.1.	Περιγραφική στατιστική ανάλυση φυσικοχημικών ιδιοτήτων.....	84
2.1.1.	Μοριακό Βάρος (MW).....	85
2.1.2.	Τοπολογική Πολική Επιφάνεια (TPSA).....	86
2.1.3.	Λογάριθμος του Συντελεστή Μερισμού (logP).....	87
2.1.4.	Λογάριθμος του Συντελεστή Κατανομής (logD <sub>7.4</sub> ).....	88
2.1.5.	Λογάριθμος του Συντελεστή Κατακράτησης (logk <sub>IAM</sub> ).....	89
2.2.	Συσχέτιση της οξύτητας/αλκαλικότητας με την νεφροτοξικότητα ή μη των φαρμάκων.....	90
2.3.	Επίδραση της λιποφιλίας στην νεφροτοξικότητα.....	91
3.	Πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση των δεδομένων.....	94
3.1.	Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA).....	94
3.2.	Ανάλυση σε ομάδες – Κατηγοριοποίηση μιας κλάσης (Class Modeling).....	102

<i>Συμπεράσματα – Προτάσεις</i> .....	110
<i>Βιβλιογραφία</i> .....	112
<i>Παράρτημα</i> .....	122

## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η ανάπτυξη μιας μεθόδου, ενός μοντέλου, πρόβλεψης δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων, μέσα από τη συσχέτιση ποικίλων φυσικοχημικών ιδιοτήτων, μοριακών χαρακτηριστικών και βιοχρωματογραφικών δεικτών με την πρόκληση νεφροτοξικότητας.

Σε πρώτο στάδιο αναλύεται το θεωρητικό υπόβαθρο ενός φαρμάκου, από τη δομή του μέχρι τη διανομή του, την ιστορική του πορεία, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες. Έπειτα, αναλύεται η νεφροτοξικότητα προερχόμενη από την χορήγηση φαρμάκων, περιγράφονται οι βασικές φυσικοχημικές παράμετροι για ένα φάρμακο και γίνεται μία συνοπτική παρουσίαση των χρωματογραφικών τεχνικών, εστιάζοντας στην υδροχρωματογραφία υψηλής ανάλυσης (HPLC) και τη βιομμητική χρωματογραφία.

Σε επόμενο στάδιο επιλέγονται οι 116 δραστικές ουσίες (56 νεφροτοξικές και 60 μη νεφροτοξικές) με γνώμονα την ποικιλία τους σε λειτουργικά και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά. Ύστερα, καταγράφονται και οι 116 με τη μοριακή τους δομή, τη φαρμακολογική και τη νεφροτοξική τους δράση. Στη συνέχεια, εντοπίζονται τα δομικά και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των ενώσεων μέσω βάσεων δεδομένων. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι το μοριακό βάρος, η τοπολογική πολική επιφάνεια, οι συντελεστές Abraham, οι δότες και δέκτες δεσμών υδρογόνου, τα κλάσματα φορτίου, οι περιστρεφόμενοι δεσμοί και οι συντελεστές που περιγράφουν τη λιποφιλία (μερισμού και κατανομής). Ακολούθως, για τις 99 δραστικές ουσίες καταγράφονται οι λογάριθμοι των συντελεστών κατακράτησης σε στήλη ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών (IAM DD2) από προηγούμενες εργαστηριακές αναλύσεις. Παράλληλα, για 10 δραστικές ουσίες διεξάγονται χρωματογραφικές αναλύσεις στο εργαστήριο. Ως κινητή φάση των χαμηλά λιπόφιλων ενώσεων παρασκευάζεται υδατικό διάλυμα οξικού αμμωνίου 0.01M με pH=7.4, ενώ για τις υψηλά λιπόφιλες ενώσεις παρασκευάζεται διάλυμα οξικού αμμωνίου με 10, 20 και 30 (% κατ' όγκο ακετονιτρίλιο). Παράλληλα, ως στατική φάση χρησιμοποιείται στήλη IAM DD2. Εν συνεχεία, υπολογίζονται οι λογάριθμοι των συντελεστών κατακράτησης ( $\log k_{IAM}$ ) βάσει των πειραματικών δεδομένων ή με γραμμική παλινδρόμηση.

Σε τελικό στάδιο πραγματοποιείται η στατιστική ανάλυση των 116 ουσιών. Η πρώτη ενέργεια αφορά την περιγραφική στατιστική ανάλυση του μοριακού βάρους, της τοπολογικής πολικής επιφάνειας και των συντελεστών μερισμού, κατακράτησης και κατανομής. Ύστερα, μελετάται ποιοτικά η συσχέτιση της οξύτητας/αλκαλικότητας και της λιποφιλίας με την εμφάνιση νεφροτοξικότητας. Τα οξέα και οι τιμές  $\log D_{7.4} < -1$ , αποτελούν ένδειξη νεφροτοξικότητας. Κατόπιν αυτού διενεργείται πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση στο λογισμικό SIMCA-P 10.5. Η εν λόγω στατιστική επεξεργασία περιλαμβάνει την ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) και την κατηγοριοποίηση μιας κλάσης (Class Modeling). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κρίνονται ιδιαίτερα ικανοποιητικά καθώς κατόπιν απομάκρυνσης μιας έκτροπης ουσίας, το μοντέλο παρουσιάζει ταύτιση των δεδομένων  $R^2X= 0.953$  και προβλεπτική ικανότητα  $Q^2= 0.765$ . Τέλος, αρκετά ικανοποιητικό κρίνεται το Class Modeling, έχοντας 48 μη νεφροτοξικές ουσίες ως κλάση 1. Σε αυτό το σημείο, βρίσκεται ταύτιση δεδομένων  $R^2X= 0.949$  και προβλεπτική ικανότητα  $Q^2= 0.618$ . Τα διαγράμματα απόστασης από την κρίσιμη τιμή φανερώνουν την υψηλή ευαισθησία (93.8%) και την ικανοποιητική ειδικότητα (62.7%) του μοντέλου.

**Λέξεις Κλειδιά:** νεφροτοξικότητα, βιομμητική χρωματογραφία, στήλη ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών, λιποφιλία, φυσικοχημικές ιδιότητες, πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση.

## Abstract

The purpose of this thesis is to develop a method, a model, for predicting potentially nephrotoxic drugs, through the correlation of various physicochemical properties, molecular characteristics and biochromatographic indicators with the induction of nephrotoxicity.

First of all, the theoretical background of a drug is analyzed, from its structure to its distribution, its historical course, its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. After that, drug-induced nephrotoxicity is analyzed, the basic physicochemical parameters for a drug are described, and chromatographic techniques are briefly presented, focusing on high-performance liquid chromatography (HPLC) and biomimetic chromatography.

Following, the 116 active substances (56 nephrotoxic and 60 non-nephrotoxic) are selected based on their diversity in functional and physicochemical characteristics. Then, all 116 are recorded along with their molecular structure, pharmacological and nephrotoxic action. Afterwards, the structural and physicochemical characteristics of the compounds are identified via databases. These characteristics are molecular weight, topological polar surface area, Abraham coefficients, hydrogen bond donors and acceptors, charge fractions, spin bonds and coefficients describing lipophilicity (partition and distribution). Subsequently, for the 99 active substances, the logarithms of the column retention coefficients of immobilized artificial membranes (IAM DD2) from previous laboratory analyzes are recorded. At the same time, chromatographic analyzes are carried out in the laboratory for 10 active substances. A 0.01M aqueous ammonium acetate solution (pH=7.4) is prepared as the mobile phase for the low lipophilic compounds, while for the highly lipophilic compounds an ammonium acetate solution with 10, 20 and 30 (% by volume acetonitrile) is prepared. At the same time, an IAM DD2 column is used as a stationary phase. Afterwards, the logarithms of the retention coefficients ( $\log k_{IAM}$ ) are calculated based on the experimental data or by linear regression.

In the final stage, the statistical analysis of the 116 substances is carried out. The first step involves descriptive statistical analysis of molecular weight, topological polar surface area and partition, retention and distribution coefficients. Then, the correlation of acidity/alkalinity and lipophilicity with the occurrence of nephrotoxicity is qualitatively studied. Acids and values of  $\log D_{7.4} < -1$  occur as an indication of nephrotoxicity. This is followed by multivariate statistical analysis in SIMCA-P 10.5 software. This statistical processing includes principal component analysis (PCA) and class modeling (Class Modeling). The results of the analysis are considered satisfactory, especially after removing an outlier. The model presents an identification of the data  $R^2X = 0.953$  and a predictive ability  $Q^2 = 0.765$ . Finally, the Class Modeling is considered quite satisfactory, having 48 non-nephrotoxic substances as class 1. At this point, data identification is found  $R^2X = 0.949$  and predictive ability is found  $Q^2 = 0.618$ . In addition, the plots of the distance from the critical value show the high sensitivity (93.8%) and satisfactory specificity (62.7%) of the model.

**Keywords:** nephrotoxicity, biomimetic chromatography, immobilized artificial membrane column, lipophilicity, physicochemical properties, multivariate statistical analysis.

## Θεωρητικό μέρος

### 1. Ορισμός φαρμάκου

Φάρμακο είναι κάθε χημική ουσία, χημική ένωση ή τελικό σκεύασμα που επιφέρει μια βιολογική δράση στον οργανισμό αποσκοπώντας στην θεραπεία, την αναστολή ή την πρόληψη ασθενειών, την καταπράυνση των συμπτωμάτων που πιθανώς οφείλονται σε κάποια ασθένεια και στην παροχή βοήθειας για τη διάγνωση ασθενειών.<sup>[1], [2]</sup>

### 2. Ιστορική αναδρομή φαρμάκου

Όσο οι άνθρωποι και τα ζώα τους έχουν υποφέρει από ασθένειες, τόσο χημικές ουσίες έχουν παίξει ρόλο στη θεραπεία τους. Ουσίες που λαμβάνονται από φυτά και ζώα ή από τα προϊόντα τους, χρησιμοποιούνταν σύμφωνα με ακριβείς συνταγές εξ αρχαιοτάτων χρόνων. Η πρώιμη ιστορία της φαρμακολογίας κινείται παράλληλα με την ανθρώπινη προσπάθεια αρχειοθέτησης παθήσεων και των θεραπειών τους. Η παλαιότερη καταγεγραμμένη συλλογή φαρμάκων, το Pen Tsaο, αποτελούνταν από έναν κατάλογο φυτικών θεραπειών που συντάχθηκε κατά τη βασιλεία του Κινέζου αυτοκράτορα Shennung το 2700 π.Χ.<sup>[3]</sup>

Παρά την ευρεία απήχηση της μαγείας και των ιεροτελεστιών, οι αρχαίοι Αιγύπτιοι διέθεταν πολλές γνώσεις για τα θεραπευτικά βότανα και την αποκατάσταση σωματικών τραυματισμών. Οι Αιγύπτιοι φρόντιζαν ώστε η διατροφή των εργατών τους να είναι πλούσια σε ραπανάκι, σκόρδο και κρεμμύδι, διατροφή την οποία οι σύγχρονοι ερευνητές βρήκαν εξαιρετικά πλούσια σε ισχυρά φυσικά αντιβιοτικά που βοηθούσαν στην αποφυγή εξάρσεων ασθενειών. Παράλληλα, πολλά από τα βότανα που χρησιμοποιούσαν όπως το μέλι, το ρόδι, η μέντα και η ιτιά, έχει αποδειχθεί ότι έχουν θετικά αποτελέσματα σε παθήσεις, ενώ αξιοσημείωτη αποτελεί η χρήση του μουχλιασμένου ψωμιού ως αντιβιοτικό.<sup>[4], [5]</sup>

Επιπρόσθετα, οι ιατροί της Αιγύπτου εκείνης της εποχής εκτελούσαν χειρουργικές επεμβάσεις στα μάτια, θέραπευαν τη νυχτερινή τύφλωση δίνοντας στον ασθενή σκώτι σε σκόνη (πηγή βιταμίνης Α), κάναν χρήση φυσιοθεραπείας και θερμοθεραπείας για την εξάλειψη του πόνου, πραγματοποιούσαν ακρωτηριασμούς χρησιμοποιώντας λευκά είδη και αντισηπτικά για να μειώσουν την πιθανότητα μόλυνσης και ασκούσαν την οδοντιατρική (εξαγωγή δοντιών, κατασκευή ψεύτικων δοντιών).<sup>[4], [5]</sup>

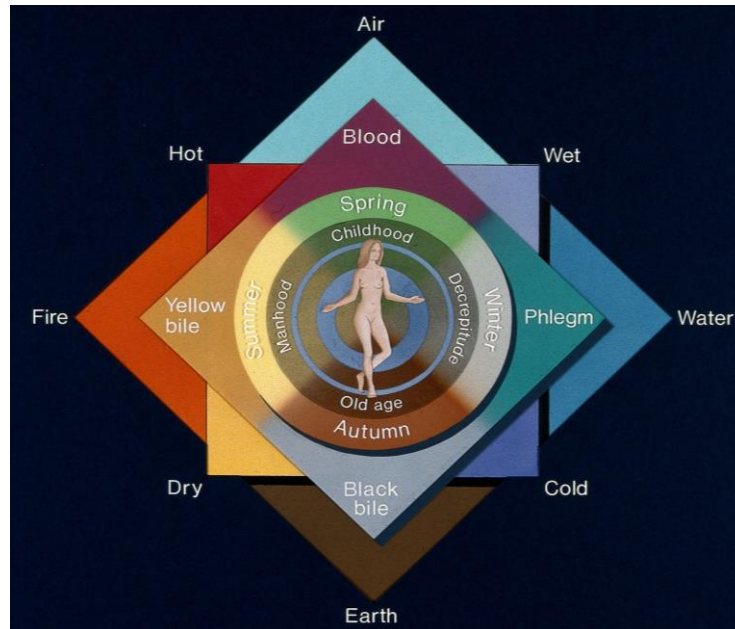
Μαζί με τους υπόλοιπους πολιτισμούς και οι Σουμέριοι φαίνεται να έχουν επαφή με τα φάρμακα καθώς βρέθηκαν πήλινες πινακίδες Σουμερίων από το 2100 π.Χ. οι οποίες περιέχουν φαρμακολογικές «συνταγές» που αφορούν συστατικά όπως αλάτι, θυμάρι, σπόρο, ρίζες και φλοιό. Αυτά τα συστατικά αναμίχθηκαν με μύρα, πιθανώς για να βοηθήσει στην κατάποση. Παράλληλα, οι Ινδουιστές χρησιμοποιούσαν αριστολογίες για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών.<sup>[6]</sup>

Οι αρχαίοι Έλληνες, περίπου 1000 χρόνια π.Χ. αναγνώρισαν την εικόνα της αρχαίας Αιγύπτου στον κόσμο των φαρμάκων και της ιατρικής. Ο Όμηρος αναφέρει στην Οδύσσεια πως η Ελένη τοποθετεί στο κρασί που προσφέρει στον Τηλέμαχο, ένα φάρμακο από την Αίγυπτο που απαλύνει τη θλίψη. Ο Όμηρος έβλεπε τους αρχαίους Αιγύπτιους ως τους μεγαλύτερους θεραπευτές στον κόσμο. Μάλιστα, υπάρχουν αναφορές στα έργα του πως οι τραυματίες πολεμιστές περιποιούνταν από γιατρούς.<sup>[7]</sup>



Τον 5<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ. γεννιέται ο Ιπποκράτης ο Κώος, ο οποίος θα ονομαστεί αργότερα πατέρας της σύγχρονης Ιατρικής, καθώς καθιέρωσε τις βάσεις της κλινικής Ιατρικής, όπως εφαρμόζονται ακόμη και σήμερα. Σύμφωνα με τον Ιπποκράτη, ο ιατρός έπρεπε να εξετάζει τον ασθενή, να παρατηρεί προσεκτικά τα συμπτώματα, να καταλήγει σε διάγνωση και στη συνέχεια να προχωρά σε θεραπεία.<sup>[8]</sup>

Η πραγματεία του Ιπποκράτη είναι το πρώτο κείμενο που παρουσιάζει ξεκάθαρα τη θεωρία των 4 χυμών που συνθέτουν το ανθρώπινο σώμα: αίμα, φλέγμα, κίτρινη χολή και μαύρη χολή. Η θεωρία αυτή είναι άμεσα επηρεασμένη από την θεωρία των 4 στοιχείων του σύμπαντος: αέρας, φωτιά, νερό, γη. Ο Ιπποκράτης συνδέει τους 4 χυμούς με τις 4 εποχές του έτους, σε κάθε μία από τις οποίες κυριαρχεί ένας χυμός. Κάθε εποχή, όπως και κάθε χυμός, αποτελούταν από ένα συνδυασμό των 4 ποιοτικών καταστάσεων: κρύα, ζεστή, στεγνή, υγρή. Κατ' επέκταση οι χυμοί συνδέονται με τις ηλικίες. Έτσι, σε ένα υγιές σώμα (φυσικά και πνευματικά) οι χυμοί και οι ποιότητες βρίσκονται σε απόλυτη αρμονία. Στην περίπτωση της ασθένειας, ο ιατρός θα έπρεπε να αποκαλύψει την ανισορροπία των χυμών και να επαναφέρει την



*Σχήμα 1. Η θεωρία των 4 «χυμών».* <sup>[9]</sup>

ισορροπία με την πρόκληση αιμορραγίας, τη χρήση εμετικών, καθαρτικών ή ακόμη και με χειρουργική επέμβαση. Η πεποίθηση αυτή συνεχίστηκε στην ευρωπαϊκή σκέψη μέχρι τον Μεσαίωνα.<sup>[7], [8]</sup>

Η επιστημονική βάση για την ιατρική διαμορφώθηκε μετά τον Ιπποκράτη από τον Έλληνα φιλόσοφο Αριστοτέλη. Ο Αριστοτέλης στήριξε τις ιδέες του σε παρατηρήσεις που σχετίζονται με τη βιολογία και τις συστηματικές ταξινομήσεις και κατέγραψε πληθώρα πληροφοριών γύρω από την φυσική επιστήμη, όπως ήταν γνωστή εκείνη την εποχή, συμπεριλαμβανομένων ομοιοτήτων και διαφορών της βιολογίας των ανθρώπων και των ζώων. Ο μαθητής του Θεόφραστος, γνωστός ως πατέρας της βοτανικής, ταξινόμησε συστηματικά φαρμακευτικά φυτά.<sup>[6]</sup>

Το πρώτο *materia medica*, μια συλλογή από θεραπευτικές ουσίες και οι χρήσεις τους, συντάχθηκε το 77 μ.Χ. από τον Διοσκουρίδη, ο οποίος καταγόταν από τη Μικρά Ασία και υπηρέτησε ως χειρουργός στη Ρωμαϊκή Λεγεώνα του Νέρωνα. Ο Διοσκουρίδης μελέτησε το έργο του Αριστοτέλη και κατέγραψε ονόματα φαρμάκων, τις πηγές προέλευσής τους, την ταυτοποίησή τους, την προετοιμασία, τη δοσολογία και τη χρήση τους.<sup>[3], [6]</sup>

Επίσης από τη Μικρά Ασία, ο Γαληνός, ο οποίος ασκήθηκε και δίδασκε φαρμακευτική και ιατρική, είχε ως βάση το έργο του Διοσκουρίδη και εκπόνησε 30 έργα σχετικά με τα φάρμακα. Ακόμη και σήμερα κάποια φαρμακευτικά παρασκευάσματα που αποτελούνται κυρίως από βότανα ή φυτική ύλη εξακολουθούν να αναφέρονται ως γαληνικά παρασκευάσματα.<sup>[3], [6]</sup>

Κατά τον Μεσαίωνα, δόθηκε μεγάλη έμφαση στο συνδυασμό πολλών συστατικών μέσα στα φάρμακα ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για οποιαδήποτε πάθηση. Κατά την Αναγέννηση ο Ελβετός γιατρός Παράκελσος, εισήγαγε την κλινική χρήση του λαβδάνου (οπίου) και μια σειρά από βάμματα

από διάφορα φυτά. Είναι γνωστός για το ρητό: «Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια. Η κατάλληλη δόση διαχωρίζει ένα δηλητήριο από ένα φάρμακο».

Σταδιακά στην Ευρώπη αναπτύχθηκαν επίσημες συλλογές φαρμακευτικών ουσιών, που αποτέλεσαν την απαρχή της φαρμακοποιίας. Η πρώτη τυπωμένη φαρμακοποιία, με τίτλο *Dispensatorium* εκδόθηκε από τον Valerius Cordus το 1547 στη Νυρεμβέργη, ενώ τοπικές εκδόσεις εμφανίστηκαν σε διάφορες ευρωπαϊκές πόλεις. Στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα οι φαρμακοποιίες έλαβαν εθνικό χαρακτήρα με τις Ηνωμένες Πολιτείες να εκδίδουν το 1820 και τη Βρετανία το 1864. Σήμερα η φαρμακοποιία ορίζεται ως το σύνολο αναγνωρισμένων φαρμακευτικών κανόνων που αφορούν την ποιότητα, τον έλεγχο, την αποθήκευση, τη χορήγηση και τον προσδιορισμό των φαρμάκων και των ουσιών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή τους, το οποίο δημοσιεύεται από τον ομοσπονδιακό οργανισμό φαρμάκων και φαρμακευτικών προϊόντων σε συμφωνία με την ομοσπονδιακή αρχή για την προστασία του καταναλωτή και την ασφάλεια των τροφίμων. Η φαρμακοποιία περιλαμβάνει επίσης κανόνες για τη σύνθεση των περιεκτών και των περιτυλιγμάτων.<sup>[3], [10]</sup>

Το 1656, ο Sir Christopher Wren έκανε την πρώτη ενδοφλέβια χορήγηση οπίου σε σκύλο. Το 1783, ο Άγγλος γιατρός William Withering ανέφερε την εμπειρία του στη χρήση εκχυλισμάτων από το φυτό δακτυλίσ για τη θεραπεία ενός οιδήματος που προκαλούσε συγκοπή. Στα μέσα του 18<sup>ου</sup> αιώνα ιδρύθηκε το Rudolph Buchheim στην πόλη Dorpat της Βαλτικής, το πρώτο αληθινό πειραματικό εργαστήριο αφιερωμένο στη φαρμακολογία.<sup>[3]</sup>

Σταθμό στην ιστορία των φαρμάκων αποτέλεσε η δημοσίευση του ερασιτέχνη φαρμακοποιού Friedrich Sertürner το 1806 σχετικά με την απομόνωση ενός αλκαλοειδούς σε κρυσταλλική μορφή από το όπιο. Ο Sertürner διαπίστωσε το ίδιο το αλκαλοειδές είχε δεκαπλάσια δράση από το όπιο. Το αλκαλοειδές αυτό ήταν η μορφίνη, που αποτελεί και σήμερα ισχυρότατο αναλγητικό φάρμακο. Αργότερα, ο Γάλλος φυσιολόγος-φαρμακολόγος Megeandie, συνεργαζόμενος με τον φαρμακοποιό Pelletier, μελέτησε τις επιδράσεις των ενδοφλεβίων ενέσεων μορφίνη, στρυχνίνη και άλλες ουσίες σε ζώα.<sup>[3], [11]</sup>

Σπουδαίο κεφάλαιο, επίσης, στην ιστορία των φαρμάκων αποτελεί η παρασκευή του πρώτου συνθετικού φαρμάκου, της ασπιρίνης. Για πρώτη φορά το 1826 πραγματοποιήθηκε απομόνωση της σαλικίνης από το φλοιό ιτιάς σε κρυσταλλική μορφή από τον Henri Leroux. Το 1838, ο Raffaele Piria στη Σορβόννη παρήγαγε σαλικυλικό οξύ από σαλικίνη και το 1874 άρχισε η βιομηχανική παραγωγή σαλικυλικού οξέος. Το 1897, ο Felix Hoffman, ένας Γερμανός χημικός που εργαζόταν για την εταιρεία Bayer, κατάφερε να τροποποιήσει το σαλικυλικό οξύ για να δημιουργήσει ακετυλοσαλικυλικό οξύ, το οποίο ονομάστηκε ασπιρίνη.<sup>[12], [13]</sup>

Το 1<sup>ο</sup> μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα η σύνθεση οργανικών ενώσεων ως πιθανών υποψήφιων φαρμάκων γνώρισε πραγματική έκρηξη. Η σύγχρονη φαρμακευτική βιομηχανία δημιουργήθηκε γύρω στο 1930. Το 2<sup>ο</sup> μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη τεχνολογίας όπως η κρυσταλλογραφία ακτινών-Χ, η φασματοσκοπία NMR και η φασματομετρία μαζών, η υπερφυγοκέντρηση, η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Η τεχνολογική αυτή πρόοδος σε συνδυασμό με την εκπληκτική εξέλιξη των υπολογιστών και της πληροφορικής συνέβαλε αποφασιστικά στην έρευνα για νέα χημικά μόρια με θεραπευτική δράση.<sup>[11]</sup>

### 3. Δομή φαρμάκου-φαρμακευτικού σκευάσματος.

#### 3.1. Σύσταση φαρμάκου.

Ένα φάρμακο όταν χορηγείται σε άνθρωπο, στη γενικότερη περίπτωση, περιέχει την δραστική ουσία σε δόση που είναι ακριβής και εντός καθορισμένης ανοχής, ακαθαρσίες παραγωγής, ένα ή και περισσότερα έκδοχα, αποικοδομητές της δραστικής ένωσης, αποικοδομητές των ακαθαρσιών και αποικοδομητές των εκδόχων.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό υγείας ως δραστική ουσία ορίζεται το ενεργό συστατικό ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που ασκεί την απαιτούμενη επίδραση στον οργανισμό για τη θεραπεία μιας πάθησης. Δηλαδή, αποτελεί μια ουσία που χρησιμοποιείται σε ένα τελικό φαρμακευτικό προϊόν, που προορίζεται να παράσχει φαρμακολογική δράση ή να έχει με άλλο τρόπο άμεση επίδραση στη διάγνωση, θεραπεία, μετρίασμό ή πρόληψη ασθένειας ή να έχει άμεση επίδραση στην διόρθωση, αποκατάσταση ή τροποποίηση των φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπου.<sup>[14], [15]</sup>

Ως πρόσμειξη/ακαθαρσία ορίζεται από την Φαρμακοποιία των Ηνωμένων Πολιτειών κάθε συστατικό μιας φαρμακευτικής ουσίας που δεν είναι η χημική οντότητα που ορίζεται ως η φαρμακευτική ουσία και επιπλέον, για ένα φαρμακευτικό προϊόν, κάθε συστατικό που δεν αποτελεί συστατικό της σύνθεσης. Μπορεί να προκύψουν λόγω συνθετικών/παραγωγικών διαδικασιών, αποδόμησης, συνθηκών αποθήκευσης, περιέκτη, εκδόχων ή μόλυνσης. Οι ακαθαρσίες μπορεί να έχουν τοξική προδιάθεση για αυτό και απαιτείται έλεγχος της περιεκτικότητας τους.<sup>[16], [17]</sup>

Τα φαρμακευτικά έκδοχα είναι ουσίες που δε φέρουν φαρμακολογική δράση, ωστόσο η χρήση τους κρίνεται απαραίτητη κατά την παραγωγική διαδικασία των φαρμάκων. Τα έκδοχα υποβοηθούν στην προστασία των φαρμάκων, την υποστήριξη ή την ενίσχυση της σταθερότητας τους, στην βιοδιαθεσιμότητά τους και στην αποδοχή από τον ασθενή. Δύνανται επίσης να βοηθήσουν στην αναγνώριση του προϊόντος και να βελτιώσουν τη συνολική ασφάλεια ή λειτουργία του προϊόντος κατά την αποθήκευση ή τη χρήση. Διακρίνονται ανάλογα με το σκοπό που εξυπηρετούν σε αραιωτικά, συνδετικά, αποσαθρωτικά, διαλύτες, βελτιωτικά γεύσης/οσμής, χρωστικές, συντηρητικά, λιπαντικά και αντιοξειδωτικά.<sup>[18]</sup>

Ως αποικοδομητής ή υποβαθμιστής ορίζεται μια ένωση που σωρεύεται κατά την αποθήκευση της δραστικής ουσίας ή του τελικού φαρμακευτικού σκευάσματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μυρωδιά που μοιάζει με ξύδι σε παλιά δισκία ασπιρίνης, η οποία οφείλεται στο οξικό οξύ, που είναι αποικοδομητής εξαιτίας της υδρόλυσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.<sup>[16]</sup>

#### 3.2. Φαρμακομορφές και τρόποι χορήγησης φαρμάκου.

##### 3.2.1. Φαρμακομορφές.

Τα φάρμακα χορηγούνται σπάνια ως καθαρές χημικές οντότητες. Μετατρέπονται σε ένα κατάλληλο σκεύασμα που ονομάζεται δοσολογική μορφή ή φαρμακομορφή. Η φαρμακομορφή είναι ένας συνδυασμός δραστικής ουσίας και εκδόχων και αποτελεί τον μηχανισμό εκείνο, με τον οποίο τα μόρια του φαρμάκου χορηγούνται σε περιοχές δράσης στο σώμα για να παράσχουν τα μέγιστα οφέλη. Κάθε μορφή φαρμάκου έχει ορισμένα οφέλη όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, την ευκολία χρήσης

και την ασφάλειά της. Μερικά από τα ζητήματα που πρέπει να επισημανθούν κατά την εξέταση των διαφορετικών μορφών είναι η προστασία της δραστικής ουσίας του φαρμάκου από την έκθεση στην ατμόσφαιρα (διασφάλιση μεγάλης διάρκειας ζωής), η προστασία της δραστικής ουσίας από τα από οξέα του στομάχου ή άλλα ένζυμα, επέκταση του χρόνου αντίδρασης του φαρμάκου μέσω της ελεγχόμενης δράσης απελευθέρωσης στον οργανισμό, η συγκάλυψη οποιασδήποτε πικρής γεύσης του φαρμάκου για να γίνει εύγευστο για τον ασθενή.<sup>[19], [20], [21]</sup>

Η ταξινόμηση των δοσολογικών μορφών μπορεί να γίνει βάσει του σημείου εφαρμογής τους, της χρήσης τους (εσωτερική, εξωτερική), της οδού χορήγησής τους ή της φυσικής τους κατάστασης. Έτσι βάσει της φυσικής τους κατάστασης διακρίνονται σε υγρές, στερεές, ημιστερεές και αέριες φαρμακομορφές.<sup>[22]</sup>

- Στερεές φαρμακομορφές είναι τα δισκία, οι κάψουλες, οι παστίλιες, οι σκόνες, τα υπόθετα, τα πέλετ και τα διαδερμικά θεραπευτικά συστήματα.
- Τα **δισκία** αποτελούν στερεές φαρμακομορφές κατά τις οποίες το φάρμακο αναμιγνύεται με διάφορα έκδοχα που επιτρέπουν στο υλικό να χυτευθεί και να συμπιεστεί στο επιθυμητό σχήμα. Τα συνδετικά είναι παράγοντες που βοηθούν τα σωματίδια του υλικού να κολλήσουν μεταξύ τους. Ανάλογα με το μέγεθος, το βάρος και το σχήμα ενός συγκεκριμένου δισκίου, μπορεί να προστεθούν αραιωτικά ή όχι. Τα λιπαντικά είναι απαραίτητα για να μην κολλήσουν οι κόκκοι στη μηχανή ανάμιξης και στην πρέσα χαπιών ή δισκίων. Τα δισκία μπορούν να επικαλυφθούν για τη βελτίωση της γευστικότητάς τους ή για τη δημιουργία εντερικών δισκίων.<sup>[20]</sup>
- Οι **κάψουλες** παρασκευάζονται από ζελατίνη ή ένα μη ζωικό υποκατάστατο. Μπορεί να περιέχουν στερεά υλικά (ξηρές) ή υγρά (μαλακές). Το κέλυφος της κάψουλας διαλύεται γρήγορα επιτρέποντας στο φάρμακο να απορροφηθεί γρήγορα από τον οργανισμό. Οι κάψουλες λαμβάνονται συνήθως από το στόμα, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να χορηγηθούν μέσω του ορθού ή του κόλπου.<sup>[20]</sup>
- Οι **παστίλιες** είναι στερεά μορφή που παρέχεται συνήθως σε επίπεδα στρογγυλά σχήματα και προορίζονται για αργή διάλυση στο στόμα. Μαζί με το φάρμακο περιέχουν έναν γλυκαντικό, έναν αρωματικό και έναν ισχυρό συνδετικό παράγοντα. Μπορούν να παρασκευαστούν είτε με χύτευση είτε με συμπίεση.<sup>[20], [21]</sup>
- Οι **σκόνες** είναι η πιο κοινή στερεά μορφή. Τα περισσότερα φάρμακα μπορούν να ξηραθούν και να χωριστούν σε μερίδες προς εσωτερική ή εξωτερική χρήση. Οι αναβράζουσες σκόνες είναι δημοφιλείς ως από του στόματος φάρμακα καθώς όταν διαλύονται στο νερό, απελευθερώνουν αέριο διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο κάνει το φάρμακο εύγευστο.<sup>[20]</sup>
- Τα **υπόθετα** είναι ειδική στερεά μορφή για εισαγωγή σε σωματικές κοιλότητες εκτός του στόματος, όπως το ορθό και ο κόλπος. Μετά την εισαγωγή, είτε θα λιώσουν είτε θα διαλυθούν στις εκκρίσεις της κοιλότητας προς απελευθέρωση του φαρμάκου.<sup>[21]</sup>
- Τα **πέλετ** είναι στερεή σφαιροειδής φαρμακομορφή που σχηματίζεται μέσω συμπίεσης.<sup>[20]</sup>
- Τα **διαδερμικά θεραπευτικά συστήματα** αποτελούν στερεά μορφή χορήγησης φαρμάκων στο δέρμα, κατά την οποία πραγματοποιείται διαδερμική απορρόφηση της φαρμακευτικής ουσίας (παθητική διάχυση διαμέσου του δέρματος).<sup>[23]</sup>

- Ημιστερεές φαρμακομορφές είναι οι αλοιφές, οι κρέμες, τα πηκτώματα και οι πάστες.
- Οι **αλοιφές** είναι μαλακά, ημιστερεά, λιπαρά παρασκευάσματα που προορίζονται για τοπική εξωτερική εφαρμογή. Αποτελούνται από μία βάση στην οποία το φάρμακο βρίσκεται διαλυμένο, εναιωρημένο ή γαλακτωματοποιημένο.<sup>[21]</sup>
- Οι **κρέμες** είναι παχύρρευστα υγρά ή ημιστερεά γαλακτώματα που προορίζονται για εξωτερική χρήση. Οι κρέμες είναι διφασικά συστήματα και χωρίζονται σε υδατικές και λιπαρές. Στις υδατικές κρέμες η συνεχής φάση είναι το νερό (τύπου έλαιο-σε-νερό) και στις λιπαρές το έλαιο (τύπου νερό-σε-έλαιο).<sup>[21]</sup>
- Οι **πάστες** (ή φυράματα) είναι ημιστερεές φαρμακομορφές εξωτερικής χρήσης που περιέχουν υψηλή αναλογία φαρμάκων σε λεπτή σκόνη με κατάλληλα λιπαρή βάση.<sup>[22]</sup>
- Τα **πηκτώματα** (ή γέλες) είναι διαφανείς ημιστερεές φαρμακομορφές για εξωτερική χρήση. Περιέχουν υδρόφιλη ή υδρόφοβη βάση με κάποιο παράγοντα πήξης.<sup>[22]</sup>
- Οι υγρές φαρμακομορφές είναι χυτές φαρμακευτικές συνθέσεις που περιέχουν ένα μείγμα δραστικών συστατικών και εκδόχων, διαλυμένα ή εναιωρημένα σε κατάλληλο διαλύτη ή μίγματα διαλυτών. Έχουν σχεδιαστεί για να παρέχουν τη μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση σε πληθυσμό με δυσκολία στην κατάποση στερεών μορφών ή/και να παράγουν γρήγορα θεραπευτικά αποτελέσματα. Υγρές φαρμακομορφές είναι διαλύματα, σιρόπια, ελιξίρια, γαλακτώματα, βάμματα και κολλύρια.<sup>[24]</sup>
- Τα **διαλύματα** χορηγούνται εσωτερικώς ή εξωτερικώς και ποικίλλουν ως προς τη σύνθεση, τη μέθοδο παρασκευής, την περιεκτικότητα, τον τρόπο χορηγήσεως και την δόση. Μπορεί να είναι ενέματα, προς έγχυση στο ορθό και γαργαρίσματα, προς έκπλυση της στοματικής κοιλότητας.<sup>[23]</sup>
- Τα **σιρόπια** είναι γλυκά, παχύρρευστα, συμπυκνωμένα υγρά παρασκευάσματα με υγρό συστατικό το νερό. Περιέχουν τη δραστική ουσία και συνήθως ζάχαρη.<sup>[22]</sup>
- Τα **γαλακτώματα** είναι διφασικά μίγματα που περιέχουν δύο μη αναμίξιμα υγρά (συνήθως έλαιο και νερό) το ένα από τα οποία διασπείρεται ως μικροσκοπικά σφαιρίδια (φάση διασποράς) στο άλλο (συνεχής φάση).<sup>[24]</sup>
- Τα **βάμματα** είναι αλκοολικά ή υδατοαλκοολικά διαλύματα τα οποία προέρχονται από κατεργασία φυτικών δρογών ή διάλυση χημικών ουσιών.<sup>[23]</sup>
- Τα **ελιξίρια** είναι διαυγή, αρωματισμένα, γλυκαντικά, υδατοαλκοολικά από του στόματος υγρά παρασκευάσματα. Λόγω του υδατοαλκοολικού τους χαρακτήρα είναι πιο ικανά από τα σιρόπια να διατηρούν τόσο τα υδατοδιαλυτά όσο και τα αλκοολοδιαλυτά συστατικά σε διάλυμα.<sup>[24]</sup>
- Τα **κολλύρια** είναι στείρα ισοτονικά διαλύματα ή εναιωρήματα φαρμάκων που τοποθετούνται στο μάτι με σταγονόμετρο. Θα πρέπει να προκαλούν εκκρίσεις δακρύων και να είναι απαλλαγμένα από ξένα σωματίδια για την αποφυγή ερεθισμού του οφθαλμού.<sup>[24]</sup>

- Αέριες φαρμακομορφές είναι τα αερολύματα, οι εισπνοές και τα σπρέι.
- Τα **αερολύματα** είναι διασπορές στερεών ή υγρών σωματιδίων του φαρμάκου σε μια συνεχή αέρια φάση.<sup>[23]</sup>
- Οι **εισπνοές** αποτελούνται από φαρμακευτικά υγρά σκευάσματα εσωτερικής εφαρμογής, τα οποία είτε διασκορπίζονται, είτε αιωρούνται στο προωθητικό.<sup>[19]</sup>
- Τα **σπρέι** είναι αέρια παρασκευάσματα φαρμάκων που περιέχουν αλκοόλ. Χορηγούνται στον ρινικό βλεννογόνο και το βλεννογόνο του λαιμού με ατμοποιητή ή νεφελοποιητή.<sup>[22]</sup>

### 3.2.2. Τρόποι χορήγησης.

Ο τρόπος χορήγησης και οι φαρμακομορφές είναι οι κύριες πτυχές της χορήγησης του φαρμάκου. Οι οδοί χορήγησης του φαρμάκου είναι το μέσο εισαγωγής του φαρμάκου στον οργανισμό ώστε αυτό να εκδηλώσει τη φαρμακολογική του δράση. Γενικά, ταξινομούνται με βάση τη θέση στην οποία εφαρμόζεται η ουσία ή με βάση τον στόχο της δράσης. Η κύρια ταξινόμηση των οδών είναι σε συστηματικές και τοπικές. Στη Συστημική οδό το φάρμακο φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία (αίμα), ενώ στην τοπική οδό το φάρμακο εφαρμόζεται στο δέρμα και σε κάποια βλεννογόνο μεμβράνη για τοπική δράση.<sup>[25], [26]</sup>

#### 1) Συστηματική οδός

Διακρίνεται περαιτέρω σε δύο τάξεις, την εντερική και την παρεντερική οδό.

- Η εντερική οδός περιλαμβάνει τον γαστρεντερικό σωλήνα και αποτελείται από την από τη στοματική οδό, την υπογλώσσια ή παρειακή οδό και την ορθική οδό.
- Η **από του στόματος** χορήγηση φαρμάκων (καλείται και «per os») είναι μια βολική, οικονομικά αποδοτική και πιο συχνά χρησιμοποιούμενη οδός χορήγησης φαρμάκων. Η κύρια θέση απορρόφησης του φαρμάκου είναι συνήθως το λεπτό έντερο. Βασικό μειονέκτημα της οδού αποτελεί η επίδραση της πρώτης διόδου, που αναφέρεται στον μεταβολισμό του φαρμάκου στο ήπαρ, όπου η συγκέντρωση του φαρμάκου μειώνεται σημαντικά πριν φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>[27]</sup>
- Η **υπογλώσσια ή παρειακή οδός** είναι μια άλλη μορφή της εντερικής οδού χορήγησης φαρμάκων που προσφέρει το πλεονέκτημα της παράκαμψης του φαινομένου της πρώτης διόδου. Με την εφαρμογή του φαρμάκου απευθείας κάτω από τη γλώσσα (υπογλώσσια) ή στο μάγουλο (παρειακή), το φάρμακο διαλύεται στο σίελο και υφίσταται παθητική διάχυση μέσω του φλεβικού αίματος στη στοματική κοιλότητα, παρακάμπτοντας την ηπατική φλέβα. Σε σύγκριση με τον υπογλώσσιο ιστό, που έχει εξαιρετικά διαπερατό βλεννογόνο με ταχεία πρόσβαση στα υποκείμενα τριχοειδή αγγεία, ο στοματικός ιστός είναι λιγότερο διαπερατός και έχει βραδύτερη απορρόφηση του φαρμάκου. Βέβαια, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε μικρή δόση και είναι δύσληπτο από τον ασθενή λόγω της γεύσης του και της τοποθέτησής του.<sup>[26], [27]</sup>
- Η **ορθική** οδός είναι μια άλλη εντερική οδός χορήγησης φαρμάκων και επιτρέπει την ταχεία και αποτελεσματική απορρόφηση των φαρμάκων μέσω του υψηλά αγγειωμένου βλεννογόνου του

ορθού. Παρόμοια με την υπογλώσσια οδό, τα φάρμακα που χορηγούνται από το ορθό υφίστανται παθητική διάχυση και παρακάμπτουν εν μέρει τον μεταβολισμό της πρώτης διόδου. Αποτελεί λύση για άτομα που έχουν ναυτία ή δεν μπορούν να καταπιούν.<sup>[25], [27]</sup>

Σε αυτό το σημείο αξίζει να επισημανθεί πως και η κολπική οδός και ουρηθρική αποτελούν μέρος της εντερικής οδού.<sup>[25]</sup>

- Η παρεντερική οδός χρησιμοποιείται για να παρακάμψει τη γαστρεντερική οδό και να οδηγήσει το φάρμακο απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Αποτελείται από ενέσιμες και μη ενέσιμες οδούς. Στις ενέσιμες εισάγεται ένα υγρό, στο οποίο περιέχεται το φάρμακο, στο σώμα ενός ατόμου με χρήση βελόνας (συνήθως υποδερμικής) και σύριγγας. Ενέσιμες οδοί είναι η υποδόρια, ενδοφλέβια, ενδομυϊκή, ενδοδερμική, ενδοαρτηριακή, ενδοαρθρική και ενδοραχιαία. Ενώ οι μη ενέσιμες είναι οι εισπνεόμενες και οι διαδερμικές.<sup>[25], [26]</sup>
- Η **ενδοφλέβια** είναι η πιο κοινή παρεντερική οδός χορήγησης φαρμάκων και μπορεί να παρακάμψει τον μεταβολισμό της πρώτης διόδου του ήπατος. Δεδομένης της επιφανειακής τους θέσης στο δέρμα, οι περιφερικές φλέβες παρέχουν εύκολη πρόσβαση στο κυκλοφορικό σύστημα. Αποτελεί τον καλύτερο τρόπο χορήγησης μιας ακριβούς δόσης γρήγορα και με ελεγχόμενο τρόπο.<sup>[26], [27]</sup>
- Η **ενδομυϊκή οδός** μπορεί να χορηγηθεί σε διαφορετικούς μύες του σώματος. Η ραχιαία περιοχή ή ο γλουτός είναι κοινές θέσεις για ενδομυϊκές ενέσεις, ωστόσο ενέχουν πιθανό κίνδυνο τραυματισμού της άνω γλουτιαίας αρτηρίας και του ισχιακού νεύρου. Βέβαια, προτιμάται για μεγάλες δόσεις φαρμάκου και γιατί η απορρόφηση είναι ταχύτερη και η μέθοδος λιγότερο επώδυνη.<sup>[26], [27]</sup>
- Οι **υποδόριες** ενέσεις χορηγούνται στο στρώμα του δέρματος ακριβώς κάτω από το δερμικό και το επιδερμικό στρώμα. Ο υποδόριος ιστός έχει λίγα αιμοφόρα αγγεία. Επομένως, τα φάρμακα που εγχύονται υφίστανται απορρόφηση με αργό, παρατεταμένο ρυθμό.<sup>[27]</sup>
- Η **ενδοαρτηριακή** οδός χρησιμοποιείται για την έγχυση σκιαγραφικού υλικού για αγγειογραφία. Επιπλέον, έτσι γίνεται χορήγηση περιφερειακών χημειοθεραπευτικών παραγόντων.<sup>[27]</sup>
- Η **ενδοδερμική** οδός είναι αυτή στην οποία το φάρμακο χορηγείται στο ανώτερο στρώμα του δέρματος, όπου η απορρόφηση είναι χαμηλή. Η βελόνα τοποθετημένη σχεδόν επίπεδη στο δέρμα.<sup>[26]</sup>
- Η **ενδοαρθρική** οδός είναι η ένεση που χορηγείται απευθείας στις αρθρώσεις για να ανακουφίσει τον πόνο και το πρήξιμο. Τα περισσότερα αντιφλεγμονώδη φάρμακα για τη θεραπεία της αρθρίτιδας δίνονται μέσω αυτής της οδού.<sup>[26]</sup>
- Η **ενδοραχιαία** χορήγηση είναι μια οδός χορήγησης φαρμάκων μέσω ένεσης στον νωτιαίο σωλήνα, έτσι ώστε να φτάσει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και είναι χρήσιμη σε εφαρμογές νωτιαίας αναισθησίας, χημειοθεραπείας και διαχείρισης πόνου.<sup>[26]</sup>
- Τα **εισπνεόμενα** φάρμακα μπορούν να απορροφηθούν γρήγορα και να δρουν τόσο συστηματικά όσο και τοπικά. Είναι δύσκολο να επιτευχθεί η σωστή δόση. Το συνολικό μέγεθος που απορροφάται είναι μεταβλητό. Η εισπνοή είναι πιθανότατα ο πιο ταχύς τρόπος προς παροχή

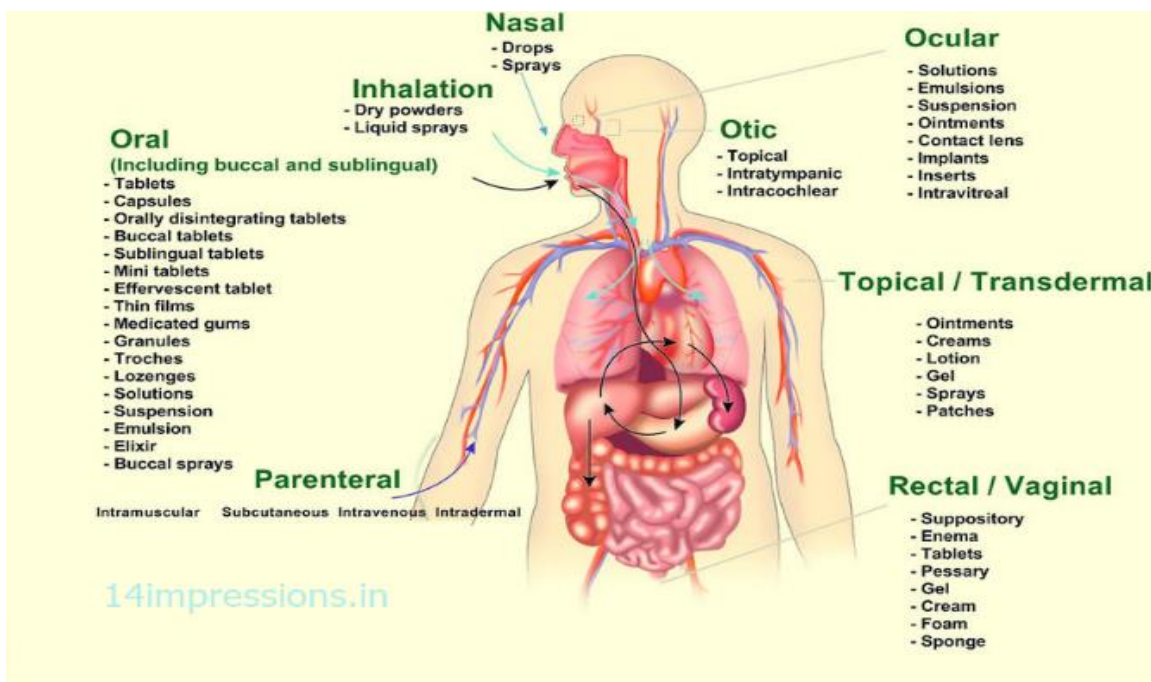
φαρμάκων στον εγκέφαλο, καθώς η ουσία ταξιδεύει απευθείας εκεί χωρίς να αραιώνεται στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>[26]</sup>

- Η **διαδερμική** χορήγηση είναι μια οδός όπου τα δραστικά συστατικά χορηγούνται σε όλο το δέρμα για συστηματική κατανομή του φαρμάκου. Ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να ποικίλλει, αλλά είναι αργός γενικά. Τα φάρμακα προς διαδερμική χορήγηση είναι εύχρηστα, ωστόσο μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμούς. Βέβαια, ελάχιστα είναι αυτά τα φάρμακα που δύνανται να διαπεράσουν το υγιές δέρμα.<sup>[26]</sup>

## 2) Τοπική οδός<sup>[26]</sup>

Αφορά εντοπισμένες βλάβες σε προσβάσιμα σημεία καθώς και φάρμακα των οποίων η συστηματική απορρόφηση από αυτά τα σημεία είναι ελάχιστη. Οι τοπικές οδοί είναι η επιφανειακή οδός, βαθύτεροι ιστοί και η αρτηριακή παροχή.

- Η **επιφανειακή** οδός περιλαμβάνει το δέρμα, τα μάτια ή άλλες ειδικές μεμβράνες. Το φάρμακο εφαρμόζεται απευθείας στις επιφάνειες του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και των βλεννογόνων των ματιών, των αυτιών, της μύτης, του κόλπου και του ορθού.
- Στους **βαθύτερους ιστούς**, λίγες βαθύτερες περιοχές μπορούν να προσεγγιστούν μόνο με χρήση βελόνας και σύριγγας. Αλλά το φάρμακο πρέπει να είναι σε τέτοια μορφή ώστε η συστηματική απορρόφηση να είναι αργή και ελάχιστη.
- Η **αρτηριακή παροχή** είναι μια οδός κατά την οποία τα αντικαρκινικά φάρμακα μπορούν να εγχυθούν σε μηριαίες ή βρογχικές αρτηρίες για τον εντοπισμό της επίδρασης για κακοήθεια των άκρων. Έτσι, το φάρμακο εγχέεται στην αρτηρία, τροφοδοτώντας το αίμα στο επιθυμητό σημείο.



Σχήμα 2. Απεικόνιση των οδών χορήγησης ενός φαρμάκου και των αντίστοιχων φαρμακοτεχνικών μορφών στην κάθε μία.<sup>[26]</sup>



### 3.3. Ταξινόμηση φαρμάκων.

Η ταξινόμηση των φαρμάκων πραγματοποιείται ως εξής<sup>[28]</sup>:

- Ταξινόμηση με βάση τη **φαρμακολογική τους επίδραση**. Τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη βιολογική ή φαρμακολογική τους επίδραση, όπως για παράδειγμα αναλγητικά, αντιψυχωσικά, αντιυπερτασικά, αντιασθματικά και αντιβιοτικά. Αυτό είναι χρήσιμο όταν κάποιος επιθυμεί να γνωρίζει το πλήρες φάσμα των φαρμάκων που είναι διαθέσιμα για μια συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά σημαίνει ότι τα φάρμακα που περιλαμβάνονται είναι πολυάριθμα και ποικίλουν σε δομή.
- Ταξινόμηση με βάση τη **χημική δομή**. Πολλά φάρμακα που έχουν παρόμοιο σκελετό κατατάσσονται στην ίδια κατηγορία, όπως για παράδειγμα η πενικιλίνη, τα βαρβιτουρικά, τα οπιοειδή, τα στεροειδή και οι κατεχολαμίνες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η ταξινόμηση είναι χρήσιμη, αφού η βιολογική δράση και ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι ίδιος για τις δομές που εξετάζονται, όπως για παράδειγμα η αντιβιοτική δράση των πενικιλινών. Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι παρόμοιες δομές ενώσεις και παρόμοια βιολογική δράση. Για παράδειγμα, τα στεροειδή διαθέτουν παρόμοια τετρακυκλική δομή, αλλά έχουν αρκετά διαφορετική επίδραση στο σώμα.
- Ταξινόμηση με βάση το **σύστημα-στόχο**. Τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το αν επηρεάζουν ένα συγκεκριμένο σύστημα-στόχο στο σώμα. Αυτή η κατηγοριοποίηση είναι λίγο πιο εξειδικευμένη από την ταξινόμηση των φαρμάκων με βάση την γενική φαρμακολογική τους επίδραση. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί στόχοι με τους οποίους τα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδρούν για να παρέμβουν στο σύστημα και άρα τα φάρμακα που περιλαμβάνονται σε αυτήν την κατηγορία είναι πιθανόν να διαφέρουν στη δομή τους, λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης που εμπλέκονται.
- Ταξινόμηση με βάση το **μοριακό στόχο**. Ορισμένα φάρμακα ταξινομούνται ανάλογα με το μοριακό στόχο με τον οποίον αλληλεπιδρούν. Αυτή είναι μια πιο εξειδικευμένη ταξινόμηση, αφού πλέον έχουμε ταυτοποιήσει τον ακριβή στόχο στον οποίο δρα το φάρμακο. Σε αυτήν την περίπτωση, θα ήταν αναμενόμενη κάποια δομική ομοιότητα μεταξύ των ενώσεων που εξετάζονται και κάποιος κοινός μηχανισμός δράσης, ωστόσο αυτή η υπόθεση δεν είναι ισχύει πάντα.

## 4. Στόχοι φαρμάκων

### 4.1. Ορισμός στόχου.

Για την εκτίμηση της λειτουργίας των φαρμάκων απαιτείται εμβάθυνση σε μοριακό επίπεδο. Οι ασθένειες εμφανίζονται όταν οι φυσιολογικές διεργασίες του σώματος μεταβάλλονται ή δεν λειτουργούν σωστά. Έτσι, σε μοριακό επίπεδο, αναζητείται η μη φυσιολογική διαδικασία η οποία εν συνεχεία αποτελεί «στόχος». Ο «στόχος» μπορεί να είναι είτε ένα μόριο που παράγεται σε υπερβολικό βαθμό παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία του σώματος, είτε ένα μόριο που δεν παράγεται σε φυσιολογικές ποσότητες, ή που δεν έχει φυσιολογική δομή. Χαρακτηριστικό

παράδειγμα αποτελεί ο διαβήτης, καθώς ή υπάρχει έλλειψη παραγωγής ινσουλίνης ή τα κύτταρα δεν ανταποκρίνονται σε αυτήν. <sup>[29]</sup>

#### 4.2. Κατηγορίες στόχου.

Οι κύριοι μοριακοί στόχοι των φαρμάκων είναι πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Στις πρωτεΐνες ανήκουν τα ένζυμα, οι υποδοχείς και οι πρωτεΐνες μεταφορείς. Στα νουκλεϊκά οξέα το DNA και το RNA. Οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα είναι μακρομόρια με μοριακά βάρη που υπολογίζονται στην τάξη των μερικών χιλιάδων μονάδων ατομικής μάζας. Επομένως, τα μόρια αυτά έχουν υψηλά μοριακά βάρη (χιλιάδες μονάδες ατομικής μάζας) γεγονός που τα καθιστά αρκετά μεγαλύτερα από ένα τυπικό φάρμακο (μοριακό βάρος εκατοντάδων μονάδων ατομικής μάζας). <sup>[28]</sup>

#### 4.3. Μηχανισμός στόχου.

Η αλληλεπίδραση ενός φαρμάκου με ένα μακρομόριο στόχο περιλαμβάνει μια διαδικασία γνωστή ως πρόσδεση. Υπάρχει μια συγκεκριμένη περιοχή του μακρομορίου, η θέση πρόσδεσης, στην οποία η πρόσδεση λαμβάνει χώρα. Τυπικά, η θέση αυτή έχει σχήμα κοιλότητας ή εσοχής στην επιφάνεια του μακρομορίου, επιτρέποντας τη βύθιση φάρμακο να εντός του. Μερικά φάρμακα αντιδρούν με τη θέση πρόσδεσης και προσδέονται μόνιμα σε αυτήν μέσω ομοιοπολικού δεσμού. Ωστόσο, τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν μέσω ασθενέστερων αλληλεπιδράσεων (διαμοριακών δεσμών). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβάνουν ηλεκτροστατικούς ή ιοντικούς δεσμούς, δεσμούς υδρογόνου, αλληλεπιδράσεις van der Waals, αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις. Επίσης, είναι πιθανό αυτές οι αλληλεπιδράσεις να λαμβάνουν χώρα και εντός του μορίου, σε αυτή την περίπτωση ονομάζονται ενδομοριακοί δεσμοί. Έτσι, επιτυγχάνεται μια ισορροπία μεταξύ του φαρμάκου που είναι δεσμευμένο και αδέσμευτο στο στόχο του. Οι αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης πρέπει να είναι αρκετά ισχυρές, για να διατηρούν το φάρμακο για επαρκές χρονικό διάστημα ώστε να δρα στο στόχο του, αλλά αρκετά ασθενείς ώστε να του επιτρέπουν να απομακρυνθεί, αφού εκπληρώσει τον σκοπό του. Η χρονική διάρκεια για την οποία το φάρμακο παραμένει στο στόχο του θα καθοριστεί από τον αριθμό των διαμοριακών δεσμών που το συγκρατούν εκεί και τη σχετική ισχύ των διαφόρων ενδομοριακών. Φάρμακα τα οποία έχουν μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων παραμένουν προσδεμένα στο στόχο τους για περισσότερο χρόνο από αυτά που έχουν λιγότερες. Οι χαρακτηριστικές ομάδες που υπάρχουν στο φάρμακο μπορεί να είναι σημαντικές για τον σχηματισμό διαμοριακών δεσμών. Ωστόσο, ο ανθρακικός σκελετός του φαρμάκου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόσδεση του φαρμάκου στον στόχο του μέσω αλληλεπιδράσεων van der Waals. Όσον αφορά στη θέση πρόσδεσης του στόχου φέρει και αυτή χαρακτηριστικές ομάδες και ανθρακικούς σκελετούς που μπορούν να σχηματίσουν διαμοριακούς δεσμούς με το φάρμακο. Οι συγκεκριμένες περιοχές στις οποίες αυτό λαμβάνει χώρα ονομάζονται περιοχές πρόσδεσης. <sup>[28]</sup>

##### ➤ Υποδοχείς.

Ο υποδοχέας είναι ένα μακρομόριο στη μεμβράνη ή στο εσωτερικό του κυττάρου που δεσμεύει ειδικά (χημικά) ένα πρόσδεμα (φάρμακο). Η δέσμευση ενός φαρμάκου με τον υποδοχέα εξαρτάται από τους χημικούς δεσμούς που μπορούν να καθοριστούν μεταξύ του φαρμάκου και του υποδοχέα. Η ισχύς αυτών των δεσμών καθορίζει τον βαθμό συγγένειας του προσδέματος με τον υποδοχέα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι υποδοχέων όπως διαμεμβρανικοί υποδοχείς διαύλων ιόντων,

διαμεμβρανικοί υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G, διαμεμβρανικοί υποδοχείς με κυτοσολικό τομέα και ενδοκυτταρικοί (κυτταρόπλασμα ή πυρήνας) υποδοχείς.<sup>[30]</sup>

Οι δίαυλοι ιόντων επιτελούν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο πολλών φυσιολογικών λειτουργιών και η δυσλειτουργία τους οδηγεί σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Είναι πολύπλοκες πολυμερείς διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και αποτελούνται από χωριστή υπομονάδα, η οποία σχηματίζει τον πόρο του διαύλου που επιτρέπει εκλεκτικά τη μετακίνηση ιόντων, και βοηθητικές υπομονάδες. Διακρίνονται δύο κατηγορίες διαύλων ιόντων ανάλογα με το ερέθισμα που απαιτείται για την ενεργοποίησή τους: δίαυλοι με πύλη προσδέματος και δίαυλοι με πύλη τάσης. Στην πρώτη περίπτωση οι δίαυλοι ενεργοποιούνται μετά από σύνδεση με πρόσδεμα, όπως π.χ. ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης, στη δεύτερη περίπτωση με αλλαγή της διαφοράς δυναμικού διαμέσου της μεμβράνης. Εδώ ανήκουν οι δίαυλοι κατιόντων (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>) και ανιόντων Cl<sup>-</sup>.<sup>[11]</sup>

➤ Αγωνιστές και ανταγωνιστές.<sup>[31]</sup>

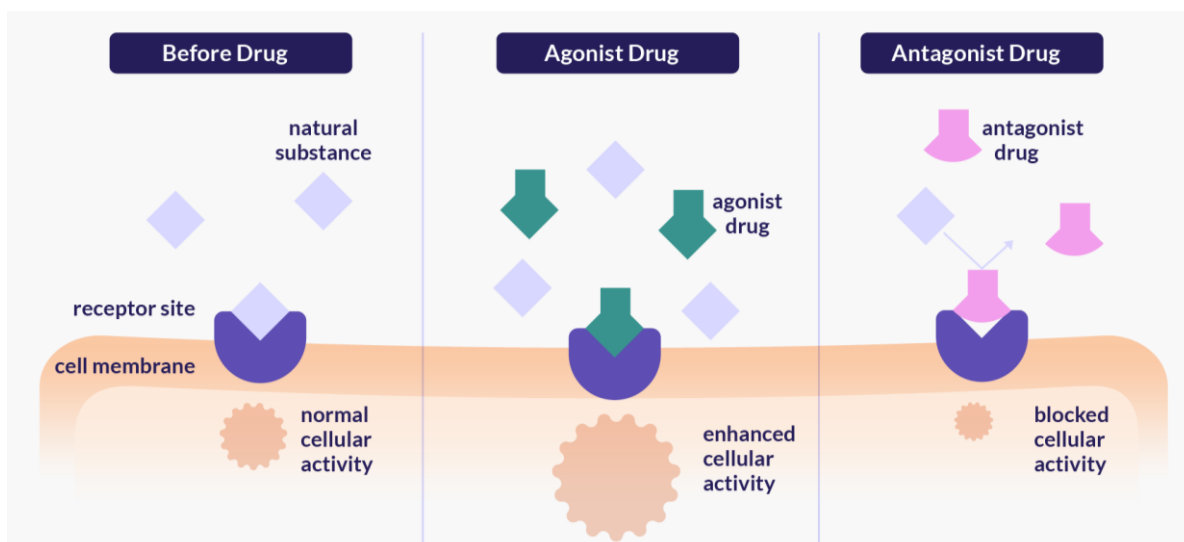
Τα προσδέματα που προσελκύουν τους υποδοχείς χαρακτηρίζονται ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές. Οι αγωνιστές ενεργοποιούν υποδοχείς για να παράγουν την επιθυμητή απόκριση. Οι συμβατικοί αγωνιστές αυξάνουν την αναλογία των ενεργοποιημένων υποδοχέων. Οι αντίστροφοι αγωνιστές σταθεροποιούν τον υποδοχέα στην ανενεργή του διαμόρφωση. Πολλές ορμόνες, νευροδιαβιβαστές και φάρμακα δρουν ως αγωνιστές. Οι ανταγωνιστές, στον αντίποδα, εμποδίζουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων. Η αποτροπή της ενεργοποίησης έχει πολλά αποτελέσματα. Αφενός, οι ανταγωνιστές αυξάνουν την κυτταρική λειτουργία εάν εμποδίζουν τη δράση μιας ουσίας που φυσιολογικά μειώνει την κυτταρική λειτουργία, αφετέρου μειώνουν την κυτταρική λειτουργία εάν εμποδίζουν τη δράση μιας ουσίας που κανονικά αυξάνει την κυτταρική λειτουργία.

Οι ανταγωνιστές μπορούν να ταξινομηθούν ως αναστρέψιμοι ή μη αναστρέψιμοι. Οι αναστρέψιμοι ανταγωνιστές διαχωρίζονται εύκολα από τον υποδοχέα τους. Οι μη αναστρέψιμοι ανταγωνιστές σχηματίζουν έναν σταθερό, μόνιμο ή σχεδόν μόνιμο χημικό δεσμό με τον υποδοχέα τους (π.χ. με αλκυλίωση). Οι ψευδο-μη αναστρέψιμοι ανταγωνιστές διαχωρίζονται αργά από τον υποδοχέα τους.

Στον ανταγωνιστικό ανταγωνισμό, η δέσμευση του ανταγωνιστή στον υποδοχέα αποτρέπει τη σύνδεση του αγωνιστή στον υποδοχέα. Σε μη ανταγωνιστικό ανταγωνισμό, ο αγωνιστής και ο ανταγωνιστής μπορούν να συνδεθούν ταυτόχρονα, αλλά η δέσμευση ανταγωνιστή μειώνει ή αποτρέπει τη δράση του αγωνιστή.

Στον αναστρέψιμο ανταγωνιστικό ανταγωνισμό, ο αγωνιστής και ο ανταγωνιστής σχηματίζουν βραχυχρόνιους δεσμούς με τον υποδοχέα και επιτυγχάνεται μια σταθερή κατάσταση μεταξύ του αγωνιστή, του ανταγωνιστή και του υποδοχέα. Ένας τέτοιος ανταγωνισμός μπορεί να ξεπεραστεί αυξάνοντας τη συγκέντρωση του αγωνιστή.

Τα δομικά ανάλογα μορίων αγωνιστών έχουν συχνά ιδιότητες αγωνιστική και ανταγωνιστική και ονομάζονται μερικοί αγωνιστές ή αγωνιστές-ανταγωνιστές. Ένα φάρμακο που δρα ως μερικός αγωνιστής σε έναν ιστό, μπορεί να δράσει ως πλήρης αγωνιστής σε έναν άλλο.



Σχήμα 3. Αναπαράσταση δράσης αγωνιστών και ανταγωνιστών. <sup>[32]</sup>

### 5. Ανακάλυψη, σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

Για πολλές δεκαετίες, η γνώση και η πείρα σχετικά με την ανακάλυψη φαρμάκων και την προκλινική ανάπτυξη φαρμάκων διαφυλάσσονταν από τις φαρμακευτικές εταιρείες και υπήρχε ελάχιστο εξωτερικό ενδιαφέρον. Με την ανάπτυξη της βιομηχανίας της βιοτεχνολογίας και την ανοιχτή της διεπαφή με την ακαδημαϊκή έρευνα, η ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων έχουν αναγνωριστεί ευρέως ως σημαντικές, μοναδικές και ανταγωνιστικές ενέργειες. <sup>[33]</sup>

Οι σύγχρονες προσπάθειες ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων προκύπτουν από τη βασική έρευνα και εν συνεχεία προχωρούν σταδιακά σε συγκεκριμένες διαδοχικές εργασίες, οι οποίες, εάν είναι επιτυχείς, καταλήγουν σε ένα νέο φάρμακο για τη θεραπεία μιας ανθρώπινης νόσου. Ιστορικά, η ανακάλυψη φαρμάκων βασίστηκε σε φυσικά προϊόντα που εξαγόταν από φυτά και ζώα. Πιο πρόσφατα, χρησιμοποιούνται χημικές βιβλιοθήκες συνθετικών μικρών μορίων. Η συνολική πορεία δομείται από καλά οριοθετημένα βήματα, τα οποία περιλαμβάνουν την επιλογή του στόχου φαρμάκου, την ταυτοποίηση μιας ένωσης οδηγού, την τροποποίησή της σε μια ένωση κατάλληλη για δοκιμή τοξικότητας σε ζώα και την επιλογή ως υποψήφιου φαρμάκου για κλινική δοκιμή. <sup>[33], [34]</sup>

#### 5.1. Ένωση οδηγός.

Η ανακάλυψη φαρμάκων είναι η διαδικασία με την οποία ανακαλύπτονται νέα υποψήφια φάρμακα. Συνήθως, η διαδικασία ανάπτυξης ξεκινά με την ανακάλυψη μιας ένωσης οδηγού. Η ένωση οδηγός είναι μια χημική ένωση που έχει φαρμακολογική ή βιολογική δραστηριότητα που είναι πιθανό να είναι θεραπευτικά χρήσιμη, αλλά μπορεί ωστόσο να έχει μη βέλτιστη δομή που απαιτεί τροποποίηση για να ανταποκρίνεται καλύτερα στο στόχο. Η ένωση οδηγός φέρει τη φαρμακοφόρο δομή. <sup>[34]</sup>

Η φαρμακοφόρος δομή αποτελεί το σύνολο των ηλεκτρονικών και στερεικών χαρακτηριστικών που είναι απαραίτητα για την επίτευξη των βέλτιστων υπερμοριακών αλληλεπιδράσεων με ένα συγκεκριμένο βιολογικό στόχο και την πρόκληση βιολογικού αποτελέσματος. Οι αποστάσεις μεταξύ των κρίσιμων χαρακτηριστικών και το σχήμα της φαρμακοφόρου δομής είναι καθοριστικής σημασίας. Η φαρμακοφόρος δομή αποτελεί αναγκαία αλλά μη ικανή συνθήκη δεδομένου ότι αν δεν υπάρχει

δεν θα εμφανιστεί η επιθυμητή δράση, η παρουσία της ωστόσο δεν εγγυάται τη δράση αυτή. Συχνά οι φυσικοχημικές ιδιότητες, η μεταβολική σταθερότητα ή άλλοι παράγοντες όπως η παρουσία ογκωδών υποκαταστατών είναι δυνατόν να εμποδίζουν την ένωση να προσεγγίσει τον υποδοχέα ή να δυσχεραίνουν τη σύνδεση με αυτόν.<sup>[11]</sup>

Στο σύγχρονο σχεδιασμό φαρμάκων συχνά προηγείται της ένωσης οδηγού η ανακάλυψη μιας αρχικής βιοδραστικής οδηγού δομής. Η οδηγός δομή προκύπτει από ταχύ βιολογικό έλεγχο/διαλογή υψηλής απόδοσης (HTS) που συνήθως δίνει καταφατική ή αρνητική απάντηση στην εμφάνιση δραστηριότητας σε καθορισμένη συγκέντρωση. Κατά το στάδιο της βελτιστοποίησης της ένωσης οδηγού, γίνονται τροποποιήσεις στο μόριο, που κατά κανόνα δεν αφορούν το δομικό υπόβαθρο και οι οποίες είναι δυνατόν να μεγιστοποιούν τη συγγένεια και την εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς ή να βελτιώνουν τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά.<sup>[11]</sup>

Οι ενώσεις οδηγοί προσφέρουν την προοπτική να ακολουθούνται από εφεδρικές ενώσεις που ονομάζονται ανάλογα. Ένα δομικό ανάλογο είναι μια ένωση που έχει δομή παρόμοια με αυτή μιας άλλης ένωσης, αλλά διαφέρει από αυτήν σε ένα ή περισσότερα άτομα, λειτουργικές ομάδες ή υποδομές. Σκοπός τους αποτελεί η βελτίωση της ισχύος, της εκλεκτικότητας ή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Ένα δομικό ανάλογο σχηματίζεται, τουλάχιστον θεωρητικά, από την άλλη ένωση. Παρά την υψηλή χημική ομοιότητα, τα δομικά ανάλογα δεν είναι απαραίτητα λειτουργικά και μπορεί να έχουν πολύ διαφορετικές φυσικές, χημικές, βιοχημικές ή φαρμακολογικές ιδιότητες. Στην ανακάλυψη φαρμάκων είτε δημιουργείται μια μεγάλη σειρά δομικών αναλόγων μιας αρχικής ένωσης οδηγού, είτε ελέγχεται μια βάση δεδομένων για δομικά ανάλογα μιας ένωσης οδηγού.<sup>[34]</sup>

## 5.2. Στρατηγικές ανάπτυξης νέων ενώσεων.

Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την ανακάλυψη επί της ουσίας νέων ενώσεων οδηγών, συνοψίζονται ακολούθως.

### ➤ Βελτίωση και αξιοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών γνωστών υπαρχόντων φαρμάκων.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δομή γνωστών φαρμάκων επιχειρούνται διάφορες μετατροπές που στόχο έχουν την ενίσχυση της δράσης και τη βελτίωση των ιδιοτήτων του μορίου, όπως η μεταβολική σταθερότητα. Τέτοια μετατροπή είναι η βιοϊσοστερής υποκατάσταση, δηλαδή η ανταλλαγή ενός ατόμου (ή μιας ομάδας ατόμων) με ένα παρόμοιο προς δημιουργία ενός νέου μορίου με παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες αλλά μειωμένη τοξικότητα ή ενισχυμένη δράση της ένωσης οδηγού. Επιπλέον μετατροπές αποτελούν το άνοιγμα ή το κλείσιμο του δακτυλίου, η μεταβολή στον αριθμό των ατόμων της ανθρακικής αλυσίδας, η εισαγωγή διακλαδώσεων, η εισαγωγή ή αναγωγή διπλών δεσμών και η απλούστευση των μορίων. Η εκκίνηση από γνωστά φάρμακα αποτελεί σχετικά οικονομική μέθοδο, καθώς αξιοποιεί προϋπάρχουσες πληροφορίες και δεν απαιτεί εντατική βασική έρευνα. Η έρευνα στρέφεται στις δυνατότητες επαναστόχευσης των φαρμακομορίων προς αντιμετώπιση διαφορετικών παθοφυσιολογικών καταστάσεων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα περισσότερα φάρμακα δεν συνδέονται αποκλειστικά με έναν υποδοχέα αλλά είναι δυνατόν να εμφανίζουν συγγένεια ως προς περισσότερους μοριακούς στόχους. Οπότε, ασκούν δευτερεύουσες δράσεις, οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες και είναι δυνατόν με ενίσχυσή τους και κατάλληλα στοχευμένες δομικές τροποποιήσεις, να αποβούν η κύρια δράση.<sup>[11], [35]</sup>

➤ **Αξιοποίηση φυσικών προϊόντων- μίμηση της φύσης.**

Τα φυσικά προϊόντα αποτελούν σημαντική πηγή βιοδραστικών ενώσεων για την ανακάλυψη νέων ενώσεων οδηγών για ένα μεγάλο εύρος μοριακών στόχων. Τα φυτά και οι μικροοργανισμοί παράγουν πρωτογενείς και δευτερογενείς μεταβολίτες. Οι τελευταίοι κατατάσσονται σε αλκαλοειδή, τερπένια και φαινολικά παράγωγα και αποτελούν ιδιαίτερα δραστικές ενώσεις καθώς οι λειτουργίες τους σχετίζονται με την άμυνα του οργανισμού. Ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό των φαρμάκων στην αγορά αποτελούν φυσικά προϊόντα, εξαιτίας εποχιακών και περιβαλλοντικών διαφοροποιήσεων, εξαφάνιση των ειδών, νομοθετικών διατάξεων και κακής απομόνωσης της βιοδραστικής ουσίας. Η μίμηση της φύσης, προσφέρει τεράστιες δυνατότητες στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Πάνω από τα μισά συνθετικά φάρμακα προέρχονται από φυσικά προϊόντα, καθώς είτε βασίζονται σε αυτά, είτε εμπνέονται από αυτά.<sup>[11]</sup>

➤ **Μελέτη μεταβολισμού γνωστών φαρμάκων.**

Οι βιομετατροπές που πραγματοποιούνται κατά τον μεταβολισμό ενός φαρμάκου είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε αδρανείς αλλά και δραστικούς ή και τοξικούς μεταβολίτες, οι οποίοι επηρεάζουν το τελικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα και την ασφάλεια των φαρμάκων. Η μελέτη των βιομετατροπών είναι δυνατόν να αξιοποιηθεί για την ανακάλυψη νέων ενώσεων οδηγών. Η γνώση του τρόπου μεταβολισμού των φαρμάκων έχει οδηγήσει επίσης στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη προφαρμάκων.<sup>[11]</sup>

➤ **Συστηματική διαλογή (screening).**

Ως διαλογή νοείται ο βιολογικός έλεγχος αριθμού ενώσεων σε έναν ή περισσότερους μοριακούς στόχους ώστε να επιλεγούν οι δραστικότερες από αυτές. Υπάρχει σήμερα η δυνατότητα γρήγορων βιολογικών ελέγχων, οι οποίοι επιτρέπουν τη διαχείριση του μεγάλου αριθμού των διαθέσιμων ενώσεων. Ο ταχύς βιολογικός έλεγχος/διαλογή υψηλής απόδοσης (high-throughput screening, HTS) στηρίζεται στην τεχνολογία πλακών και είναι πλήρως ρομποτοποιημένη. Η διαλογή μπορεί να χαρακτηριστεί τυχαία, όταν ελέγχονται ενώσεις διαφορετικής δομής ή μη τυχαία, όταν οι ενώσεις έχουν δομή παραπλήσια ως προς ενώσεις με ασθενή δράση έναντι συγκεκριμένου στόχου. Η μέθοδος της διαλογής οδηγεί κυρίως σε οδηγό δομή. Για να στεφθεί με επιτυχία αυτή η διαδικασία διαλογής τα δείγματα των συλλογών θα πρέπει να περιλαμβάνουν ποικίλες δομές που να καλύπτουν μεγάλο τμήμα του χημικού χώρου. Από τη διαλογή, εάν εντοπισθεί ικανοποιητικός αριθμός βιοδραστικών ενώσεων, είναι δυνατός ο εντοπισμός της φαρμακοφόρου δομής καθώς και του κοινού δομικού υποβάθρου τους.<sup>[11]</sup>

➤ **Εικονική διαλογή (virtual screening).**

Εικονική διαλογή είναι η αξιολόγηση πολύ μεγάλων βιβλιοθηκών δομών ενώσεων με χρήση κατάλληλων λογισμικών. Η διαλογή αυτή επιδιώκει να φιλτράρει τον τεράστιο χημικό χώρο από εικονικές (νοητές) δομές ενώσεων, σε ένα διαχειρίσιμο αριθμό μορίων που μπορεί στη συνέχεια να συντεθεί και να δοκιμαστεί σε βιολογικούς ελέγχους. Η εικονική διαλογή βασίζεται είτε στη δομή του προσδέματος, είτε στη δομή της πρωτεΐνης στόχου.<sup>[11]</sup>

➤ **Ορθολογικός σχεδιασμός με βάση τα βιοχημικά μονοπάτια μιας ασθένειας.**

Ο ορθολογικός σχεδιασμός για την ανακάλυψη νέων ενώσεων οδηγών στηρίζεται στη γνώση της παθοφυσιολογίας της ασθένειας, στον εντοπισμό των μακρομορίων και μικρομορίων που εμπλέκονται και στις λειτουργίες που επιτελούν. Αν παρατηρείται έλλειψη πρωτεΐνης τότε ερευνάται η ανακάλυψη αγωνιστών που θα προκαλέσουν ή θα ενισχύσουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης στόχου. Αν αντίθετα κάποια πρωτεΐνη υπερεκφράζεται, τότε αναζητείται η ανακάλυψη ανταγωνιστών για την

παρεμπόδιση της πρωτεΐνης στόχου. Ως εκ τούτου ο ορθολογικός σχεδιασμός νέων φαρμακομορίων στοχεύει στη διατήρηση των δομικών χαρακτηριστικών των ενδογενών προσδεμάτων που ευνοούν τη σύνδεση με την πρωτεΐνη στόχο με ταυτόχρονη μείωση των ανεπιθύμητων χαρακτηριστικών.<sup>[11]</sup>

#### ➤ Σχεδιασμός με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Η χρήση των υπολογιστών στη φαρμακευτική έρευνα επιτρέπει τη μείωση του κόστους και του χρόνου που απαιτείται για να προκύψουν νέα υποψήφια φάρμακα με αυξημένες πιθανότητες να επιτύχουν στα στάδια των κλινικών δοκιμών. Οι τεχνικές αυτές βρίσκουν εφαρμογή στην ανακάλυψη νέων ενώσεων οδηγών και στη βελτιστοποίησή τους. Όσον αφορά το σχεδιασμό νέων ενώσεων οδηγών, ο ηλεκτρονικός υπολογιστής συνεισφέρει σε τρία είδη. Πρώτον, στο σχεδιασμό με βάση τη δομή του μοριακού στόχου, η οποία θεωρεί την τρισδιάστατη δομή του συμπλόκου προσδέματος πρωτεΐνης. Δεύτερον, στο σχεδιασμό με βάση τη δομή του προσδέματος, η οποία αξιοποιεί τις πληροφορίες σχετικά με βιοδραστικά προσδέματα. Και τρίτον, στο σχεδιασμό με βάση τα δομικά θραύσματα, που συνδυάζει μικρά θραύσματα με ασθενή δράση για τον σχηματισμό αρχικά οδηγού δομής. Κομμάτι του σχεδιασμού με ηλεκτρονικό υπολογιστή αποτελεί η μοριακή μοντελοποίηση, μέσω της οποίας ελαχιστοποιείται η ενέργεια των μορίων και προσδιορίζεται η θερμοδυναμικά ευνοϊκή διαμόρφωση.<sup>[11]</sup>

### 5.3. Κλινική έρευνα.

Η διαδικασία ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική πρόκληση για πλειάδα επιστημόνων και ερευνητών, καθώς το υποψήφιο φάρμακο πρέπει τελικά να δοκιμαστεί σε ανθρώπους. Η αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος έχει ανοίξει νέες πόρτες για την κατανόηση της φύσης των βιολογικών αλληλεπιδράσεων στις ασθένειες, γεγονός που συνέβαλε σε ραγδαία αύξηση των υποψηφίων φαρμάκων. Οι αναλύσεις σε όλους τους θεραπευτικούς τομείς υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου, από τον προσδιορισμό του στόχου έως την έγκριση για διάθεση στην αγορά, διαρκεί πάνω από 12 χρόνια και συχνά πολύ περισσότερο. Το κόστος για την ανάπτυξη μιας νέας φαρμακευτικής ουσίας έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου 2,6 δισεκατομμύρια δολάρια.<sup>[36], [37]</sup>

Το στάδιο της ανάπτυξης φαρμάκων περιλαμβάνει κλινικές δοκιμές, κατασκευή και διαχείριση του κύκλου ζωής του προϊόντος. Ένα υποψήφιο φάρμακο κατάλληλο για κλινικές δοκιμές αναμένεται να πληροί συγκεκριμένα και απαιτητικά κριτήρια. Πρέπει να δεσμεύεται επιλεκτικά στη θέση του υποδοχέα στον στόχο και να προκαλεί την επιθυμητή λειτουργική απόκριση από το μόριο στόχο. Πρέπει να έχει επαρκή βιοδιαθεσιμότητα και κατανομή εντός του σώματος για να φτάσει στη θέση του υποδοχέα και πρέπει να προκαλεί τις επιθυμητές αποκρίσεις in vivo, σε ζωικά μοντέλα της ανθρώπινης νόσου. Το πιο σημαντικό για ένα υποψήφιο φάρμακο είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου κατά τη χορήγησή του σε ανθρώπους.<sup>[33]</sup>

Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση των προκλινικών μελετών, οι επιστήμονες υποβάλλουν μια αίτηση διερεύνησης νέου φαρμάκου στον FDA (Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων), περιγράφοντας τα αποτελέσματα της προκλινικής μελέτης και ένα λεπτομερές σχέδιο για το πρόγραμμα κλινικής μελέτης σε ανθρώπους. Οι φαρμακευτικές εταιρείες προστατεύουν τους συμμετέχοντες στη δοκιμή και διασφαλίζουν ότι είναι ενημερωμένοι για τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους.<sup>[38]</sup>

Οι κλινικές δοκιμές πραγματοποιούνται σε φάσεις και ένα υποψήφιο φάρμακο πρέπει να ολοκληρώσει κάθε φάση με επιτυχία πριν υποβληθεί σε έλεγχο και έγκριση από τον FDA. Τελικά, μόνο το 12% των υποψηφίων φαρμάκων που εισέρχονται σε κλινικές δοκιμές εγκρίνονται πραγματικά.<sup>[38]</sup>

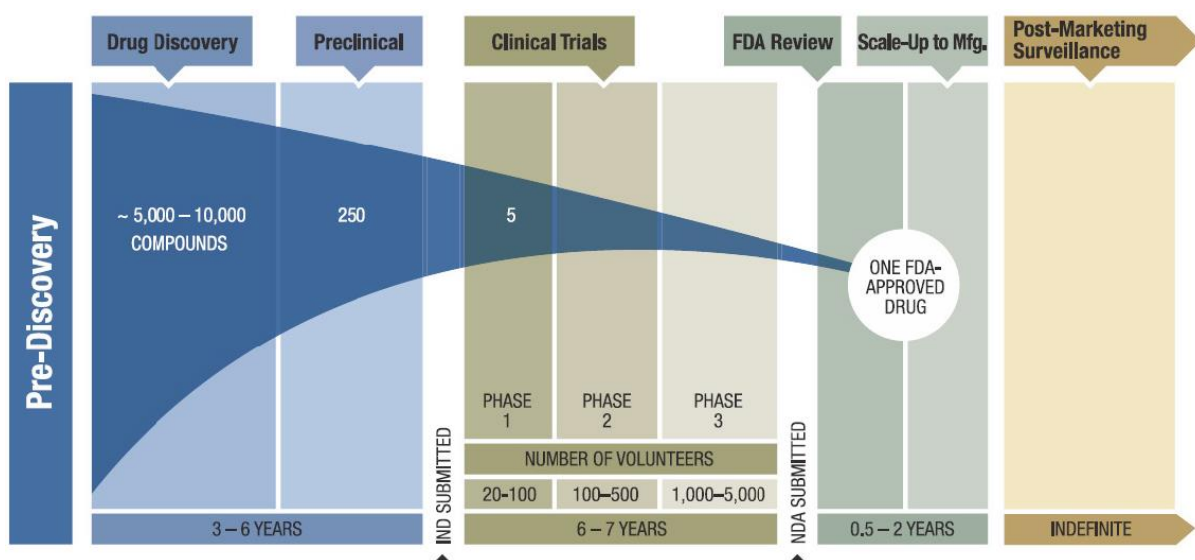
Στην Φάση I το υποψήφιο φάρμακο δοκιμάζεται σε μια μικρή ομάδα 100 ή λιγότερων υγιών εθελοντών για να αξιολογηθεί η ασφάλεια της ένωσης και να αντληθούν στοιχεία απορρόφησης και μεταβολισμού του φαρμάκου στον οργανισμό.<sup>[38], [39]</sup>

Στη Φάση II περιλαμβάνεται μια κάπως μεγαλύτερη ομάδα εθελοντών ασθενών (100 έως 500) που ζουν με τη νόσο ή την πάθηση για την οποία έχει σχεδιαστεί η ένωση. Εκτός από την εξέταση της ασφάλειας της ένωσης και των πιθανών βραχυπρόθεσμων παρενεργειών, αξιολογείται επίσης η αποτελεσματικότητα της ένωσης και προσδιορίζεται η βέλτιστη δοσολογία.<sup>[38], [39]</sup>

Στη Φάση III συμμετέχει μια πολύ μεγαλύτερη ομάδα ασθενών (συνήθως χιλιάδες). Ο σκοπός αυτών των μελετών είναι η δημιουργία πληθώρας στατιστικά σημαντικών πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός υποψήφιου φαρμάκου για τον προσδιορισμό της συνολικής αναλογίας οφέλους-κινδύνου.<sup>[38], [39]</sup>

Εάν τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών δείξουν ότι η ένωση είναι ασφαλής και αποτελεσματική, η χορηγός εταιρεία υποβάλλει μια νέα αίτηση προς τον FDA που αναζητά έλεγχο και έγκριση για την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι επιστήμονες του FDA εξετάζουν προσεκτικά την αίτηση και αφού σταθμίσουν τα οφέλη και τους κινδύνους της ένωσης, αποφασίζουν εάν θα χορηγήσουν έγκριση ή όχι. Παράλληλα, οι επιστήμονες της εταιρείας εργάζονται για να εντοπίσουν τον καλύτερο τρόπο για την κατασκευή και συσκευασία του νέου φαρμάκου για ασθενείς.<sup>[38]</sup>

Στην Φάση IV διεξάγεται έρευνα και παρακολούθηση. Ο FDA απαιτεί από τις εταιρείες να διεξάγουν μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ασφάλειας των εγκεκριμένων φαρμάκων και μπορεί να ζητήσει από τις εταιρείες να συλλέγουν συνεχή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών. Οι εταιρείες μπορούν να διεξάγουν μελέτες μετά την έγκριση για να αξιολογήσουν τα οφέλη ενός φαρμάκου σε πρόσθετες ομάδες ασθενών, πέρα από αυτά που μελετήθηκαν στις αρχικές κλινικές δοκιμές, ή για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα σε σχετικούς τομείς ασθενειών.<sup>[38]</sup>



Σχήμα 4. Φάσεις ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου.<sup>[40]</sup>



## 6. Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική

### 6.1. Ορισμός φαρμακοκινητικής και ιδιότητες.

Η Φαρμακοκινητική είναι η μελέτη του τρόπου με τον οποίο το σώμα αλληλεπιδρά με τις χορηγούμενες ουσίες καθ' όλη τη διάρκεια της έκθεσης στον οργανισμό. Πιο απλά μπορεί να ορισθεί ως η μελέτη του «τι κάνει το σώμα στο φάρμακο». Οι τέσσερις κύριες παράμετροι που εξετάζονται γενικά από αυτό το πεδίο περιλαμβάνουν την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση (ADME). Έτσι, μελετώνται ο ρυθμός και η έκταση στην οποία τα φάρμακα απορροφώνται και διανέμονται στους ιστούς του σώματος, ο ρυθμός και οι οδοί με τις οποίες τα φάρμακα αποβάλλονται από το σώμα μέσω του μεταβολισμού και της απέκκρισης και η σχέση μεταξύ χρόνου και συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα.<sup>[41], [42]</sup>

- **Απορρόφηση** είναι η διαδικασία μετακίνησης ενός φαρμάκου από τη θέση χορήγησής του στην κυκλοφορία του αίματος και πραγματοποιείται κατόπιν χορήγησης του φαρμάκου κατ' οιονδήποτε τρόπο. Η απορρόφηση καθορίζει την έκταση της εισόδου ενός φαρμάκου από το σημείο εφαρμογής στην κυκλοφορία του αίματος. Συνήθως τα φάρμακα πρέπει να διαπερνούν τον βλεννογόνο του πεπτικού συστήματος ή το τοίχωμα των τριχοειδών αγγείων. Η είσοδος στο αίμα εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων.<sup>[43], [44]</sup>
- **Κατανομή** είναι η διαδικασία με την οποία το φάρμακο διασπείρεται σε όλο το σώμα μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Μόλις ένα φάρμακο εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία με απορρόφηση ή άμεση χορήγηση, πρέπει να διανεμηθεί σε ενδιάμεσα και ενδοκυτταρικά υγρά για να φτάσει στα κύτταρα-στόχους. Η κατανομή ενός φαρμάκου σε όλο το σώμα εξαρτάται από κοινούς παράγοντες όπως η ροή του αίματος, η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η διαλυτότητα στα λιπίδια, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός και ο φραγμός του πλακούντα. Η κατανομή μπορεί επίσης να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρενέργειες.<sup>[45]</sup>
- **Μεταβολισμός** είναι μια διαδικασία κατά την οποία ο οργανισμός για να αντιμετωπίσει ξеноβιοτικές ουσίες, μεταξύ αυτών και τα φάρμακα, ενεργοποιεί μία σειρά από ένζυμα, για να μετατρέψει τις άγνωστες αυτές ή τοξικές ενώσεις σε περισσότερο διαλυτές με τελικό σκοπό την αποβολή τους. Διακρίνονται δύο φάσεις βιομετατροπών. Η πρώτη φάση περιλαμβάνει την εισαγωγή πολικών ομάδων με τη μεσολάβηση ενζύμων, έτσι ώστε τα μόρια να είναι κατάλληλα για άμεση απέκκριση από τα νεφρά. Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει σύζευξη με ενδογενή υδατοδιαλυτά μόρια.<sup>[11]</sup>
- **Απέκκριση** είναι η διαδικασία με την οποία το φάρμακο αποβάλλεται από το σώμα. Οι νεφροί συνήθως πραγματοποιούν απέκκριση, αλλά για ορισμένα φάρμακα, μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω των πνευμόνων, του δέρματος ή του γαστρεντερικού σωλήνα. Στους νεφρούς, τα φάρμακα μπορεί να απομακρυνθούν με παθητική διήθηση στο σπείραμα ή έκκριση στα σωληνάκια. Το μέγεθος του μορίου και το φορτίο επηρεάζουν την οδό απέκκρισης.<sup>[41], [46]</sup>

Ακολουθεί παρουσίαση ορισμένων χαρακτηριστικών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων.

- **Βιοδιαθεσιμότητα** ονομάζεται το ποσοστό της δόσης ενός φαρμάκου που τελικώς θα εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Η έννοια αυτή έχει σημασία κυρίως για τα φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα. Επηρεάζεται από τη διάλυση του φαρμάκου στα πεπτικά υγρά, τις διατροφικές συνήθειες και σε περίπτωση δισκίου, το μέγεθός του.<sup>[11]</sup>

- **Όγκος κατανομής** ορίζεται η ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα διαιρεμένη με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Το σώμα αποτελείται από πολλά θεωρητικά διαμερίσματα ρευστού και ο όγκος κατανομής περιγράφει τον πλασματικό ομογενή όγκο σε ένα θεωρητικό διαμέρισμα. Όταν ένα μόριο είναι πολύ μεγάλο, φορτισμένο ή πρωταρχικά δεσμευμένο στην πρωτεΐνη στην κυκλοφορία, παραμένει ενδοαγγειακό, ανίκανο να διαχέεται, επομένως έχει χαμηλό όγκο κατανομής.<sup>[41]</sup>

## 6.2. Φαρμακοδυναμική.

Η φαρμακοδυναμική είναι η μελέτη των βιοχημικών, φυσιολογικών και μοριακών επιδράσεων των φαρμάκων στο σώμα και περιλαμβάνει δέσμευση από τον υποδοχέα, επιδράσεις μετά τον υποδοχέα και χημικές αλληλεπιδράσεις. Πιο απλά μπορεί να ορισθεί ως η μελέτη του «τι κάνει το φάρμακο στο σώμα». Η φαρμακοδυναμική ενός φαρμάκου μπορεί να επηρεαστεί από φυσιολογικές αλλαγές λόγω διαταραχής ή ασθένειας, γήρανσης ή παρουσίας άλλων φαρμάκων.<sup>[47]</sup>

Τόσο η φαρμακοδυναμική όσο και η φαρμακοκινητική, επηρεάζουν παράγοντες όπως η δοσολογία, τα οφέλη του φαρμάκου και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η φαρμακοδυναμική δίνει ιδιαίτερη έμφαση στις σχέσεις δόσης-απόκρισης, οι οποίες είναι οι σχέσεις μεταξύ της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου και της επίδρασής του, είτε αρνητική είτε θετική, στον οργανισμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την αυξημένη πιθανότητα κυτταρικής μετάλλαξης, μη φυσιολογικές χρόνιες καταστάσεις, επαγόμενη φυσιολογική βλάβη, δυσμενείς αναπαραγωγικές επιδράσεις και θνησιμότητα. Επομένως, η γνώση της συμπεριφοράς ενός φαρμάκου είναι απολύτως ζωτικής σημασίας στις μελέτες ανάπτυξης φαρμάκων.<sup>[48]</sup>

Κατά την μελέτη ενός φαρμάκου, σημαντικά μεγέθη σχετικά με τη δοσολογία αποτελούν η **διάμεση δραστική δόση** και η **διάμεση θανατηφόρος δόση**. Ως διάμεση δραστική ή αποτελεσματική δόση ( $ED_{50}$ ) ορίζεται η δόση που έχει τη μέγιστη θεραπευτική δράση για το 50% του πληθυσμού. Ως διάμεση θανατηφόρος δόση ( $LD_{50}$ ) από την άλλη, ορίζεται η δόση που οδηγεί σε θάνατο για το 50% του πληθυσμού. Ο έλεγχος της δοσολογίας των φαρμάκων γίνεται μέσω ενός δείκτη που ονομάζεται θεραπευτικός (ΤΙ). Ο θεραπευτικός δείκτης είναι ο λόγος της διάμεσης θανατηφόρου δόσης προς την διάμεση δραστική δόση.<sup>[44]</sup>

Ο **θεραπευτικός δείκτης** είναι το εύρος των δόσεων στις οποίες ένα φάρμακο είναι αποτελεσματικό χωρίς μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όσο μεγαλύτερο είναι το ΤΙ, τόσο πιο ασφαλές είναι το φάρμακο. Αντίθετα, ένα φάρμακο με στενό ΤΙ έχει γενικά μια απότομη σχέση συγκέντρωσης-απόκρισης για την αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα ή και τα δύο, έτσι ώστε να υπάρχει ένα στενά καθορισμένο εύρος μεταξύ κινδύνου και οφέλους. Γενικά θεωρείται ότι ένα φάρμακο έχει καλό προφίλ ασφάλειας εάν το ΤΙ του υπερβαίνει την τιμή του 10.<sup>[49]</sup>

## 7. Τοξικότητα φαρμάκων.

### 7.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα φαρμάκων.

Η χορήγηση ενός φαρμάκου οδηγεί στην εμφάνιση διαφόρων δευτερευουσών ενεργειών, παράλληλα με την επιθυμητή κύρια ενέργεια. Οι δευτερεύουσες ενέργειες δεν εντάσσονται στα πλαίσια του επιδιωκόμενου βιολογικού αποτελέσματος και γι' αυτό ονομάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρενέργειες. Η ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζει την τοξικότητα και την

ασφάλεια χρησιμοποίησης ενός φαρμάκου. Ακόμη και για φάρμακα που χορηγούνται στη σωστή δοσολογία υπό ιατρική παρακολούθηση, το ποσοστό εμφάνισης άτυπων τοξικών εκδηλώσεων είναι περίπου 5-10%. Από αυτές, το 20% είναι αλλεργικής μορφής και το υπόλοιπο 80% είναι, κατά σειρά συχνότητας, συμπτώματα από το νευρικό, το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα συνηθέστερα μη ειδικά συμπτώματα είναι ναυτία, ζάλη, ατονία, ευερεθιστότητα, πονοκέφαλος, τυμπανισμός, έμετοι, διάρροια και προκάρδια ενοχλήματα.<sup>[50]</sup>

Επομένως, η τοξικότητα του φαρμάκου αναφέρεται στο επίπεδο βλάβης που μπορεί να προκαλέσει μια ένωση σε έναν οργανισμό. Οι τοξικές επιδράσεις ενός φαρμάκου είναι δοσοεξαρτώμενες και μπορούν να επηρεάσουν ένα ολόκληρο σύστημα ή ένα συγκεκριμένο όργανο. Αυτό ισχύει κυρίως για την οξεία τοξικότητα, η οποία εμφανίζεται μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από χορήγηση υπερβολικών δόσεων ενός φαρμάκου. Μετά από μακροχρόνια χορήγηση, ακόμη και στις κανονικές δόσεις, μπορεί να εμφανισθεί χρόνια τοξικότητα, ως αποτέλεσμα κάποιου βαθμού τοξικής άθροισης του φαρμάκου. Υπάρχουν παραδείγματα, όπου ακόμη και με κανονικές δόσεις μπορεί να προκύψει τοξικότητα χωρίς καμία εκλεκτική εντόπιση, η οποία είναι απροσδόκητη και δυσερμήνευτη. Στις περιπτώσεις αυτές, ενοχοποιείται το βιολογικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο δρα το φάρμακο και γίνεται λόγος για αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αντιδράσεις ιδιοσυγκρασίας. Μια άλλη μεγάλη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει εκείνες που σχετίζονται περισσότερο με φαρμακοχημικούς παράγοντες και λιγότερο με τη δοσολογία του φαρμάκου ή με την ιδιοσυγκρασία του ασθενούς. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αλλεργία, η φαρμακευτική εξάρτηση και η γονοτοξικότητα.<sup>[50], [51]</sup>

Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών, οι ρυθμιστικοί φορείς για τα φάρμακα, οι φαρμακευτικές εταιρείες και διάφορες κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει απόσυρση φαρμάκων λόγω παρενεργειών. Περίπου 2,3 εκατομμύρια αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν για περίπου 6000 φάρμακα που διατέθηκαν στο εμπόριο μεταξύ 1969 και 2002. Ωστόσο, μόνο το 1% από αυτά τα φάρμακα που διατίθενται στην αγορά αποσύρθηκαν εκείνη την περίοδο. Αν και υπάρχει μεγάλη πρόοδος στην αποσαφήνιση και την κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν σε τοξικές επιδράσεις σχετιζόμενες με τα φάρμακα, η απόκτηση περαιτέρω γνώσεων σχετικά με αυτές τις επιδράσεις σε κυτταρικό και βιοχημικό επίπεδο είναι πολύ απαραίτητη για την κατάλληλη προσαρμογή των στρατηγικών ανάπτυξης ώστε να ξεπεραστεί η φθορά κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών και η απόσυρση φαρμάκων κατόπιν έγκρισής τους.<sup>[52]</sup>

Ένα κρίσιμο βήμα για τον προσδιορισμό της πιθανής τοξικότητας μιας νέας χημικής οντότητας είναι η ένδειξη της πρόσβασης στο ανθρώπινο σύστημα και των αποτελεσμάτων αυτής στον ανθρώπινο μεταβολισμό. Η ανάλυση της πιθανής τοξικότητας ξεκινά την εξής σειρά γεγονότων: ο χαρακτηρισμός της ένωσης και ο μετασχηματισμός της που επιτυγχάνεται μέσω του μεταβολισμού, ακολουθούμενος από την αναγνώριση ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό, λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση και τους ρυθμούς αντίδρασης.<sup>[53]</sup>

## 7.2. Είδη τοξικότητας φαρμάκων.

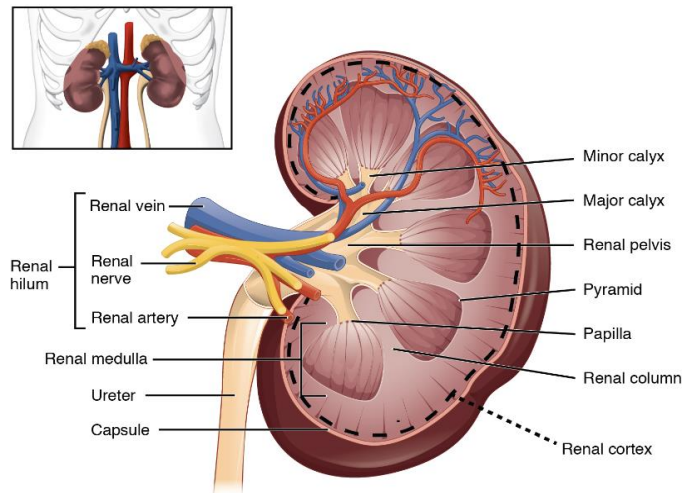
Έχουν διερευνηθεί ποικίλοι τύποι τοξικότητων. Αυτοί είναι η τοξικότητα αίματος/καρδιοτοξικότητα, καρκινογένεση, δερματική/οφθαλμική τοξικότητα, γενετική τοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, ανοσοτοξικότητα, μεταλλαξιγένεση, νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, αναπαραγωγική τοξικότητα και αναπνευστική τοξικότητα. Οι μετρήσεις της τοξικότητας μπορούν να ταξινομηθούν σε σοβαρή τοξικότητα, υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα.<sup>[53]</sup>

- Η **ηπατοτοξικότητα** είναι η τοξικότητα στο ήπαρ, τον χοληδόχο πόρο και τη χοληδόχο κύστη. Λόγω της εκτεταμένης παροχής αίματος και του σημαντικού ρόλου του στο μεταβολισμό, το ήπαρ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στα ξενοβιοτικά. Έτσι, εκτίθεται σε υψηλές δόσεις του τοξικού ή των επίσης τοξικών μεταβολιτών του. Οι κύριες μορφές ηπατοτοξικότητας είναι ηπατίτιδα, ηπατική νέκρωση, κίρρωση, καρκίνος του ήπατος και στεάτωση. Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 900 φάρμακα, τοξίνες και βότανα που εισέρχονται στην αγορά αποσύρονται λόγω αναφορών για ηπατική βλάβη. Ως εκ τούτου, η ηπατοτοξικότητα έχει διακριθεί ως ένας από τους πιο συνηθισμένους λόγους απόσυρσης φαρμάκων από την αγορά και διακοπής των κλινικών δοκιμών.<sup>[53], [54]</sup>
- Η **τοξικότητα του αίματος** και της καρδιάς προκύπτει από τα ξενοβιοτικά που δρουν απευθείας στα κύτταρα του αίματος που κυκλοφορεί, του μυελού των οστών και της καρδιάς. Αποτελέσματα αυτού είναι η παρεμπόδιση της μεταφοράς οξυγόνου, λευχαιμία, αρτηριοσκλήρωση λόγω συσσώρευσης χοληστερόλης σε αρτηρίες και φλέβες και θάνατος φυσιολογικών κυττάρων μέσα και γύρω από την καρδιά εξαιτίας της έκθεσης σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.<sup>[54]</sup>
- Η **δερματική τοξικότητα** μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα με τον μηχανισμό έναρξης σε δερματίτιδα εξ επαφής, που προκύπτει από την επαφή του δέρματος με ένα φάρμακο, φωτοευαισθησία, που προκαλείται από τη συνδυασμένη επίδραση χημικής ουσίας και υπεριώδους φωτός, κνίδωση εξ επαφής, ακμή που προκαλείται από χημικά, διαταραχή των μαλλιών και των νυχιών. Από την άλλη, τα φάρμακα μπορεί να είναι άμεσα τοξικά για τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Η πιο συχνή εκδήλωση τραυματισμού του αμφιβληστροειδούς είναι μια χρωστική ωχρά κηλίδα. Τα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν χρωστική ωχρά κηλίδα περιλαμβάνουν παράγωγα χλωροκίνης, φαινοθειαζίνες, κλοφαζιμίνη, διδεοξυϊνισίνη και δεφεροξαμίνη . Άλλες μορφές τοξικότητας μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν ορώδεις αποκολλήσεις, οίδημα και ατροφία του αμφιβληστροειδούς.<sup>[55], [56]</sup>
- Η **νευροτοξικότητα** είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων των ξενοβιοτικών σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος που προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από αλλαγές στη χημεία, τη δομή και τη λειτουργία των νευρωνικών και των νευρογλοιακών κυττάρων. Οι κύριοι τύποι νευροτοξικότητας είναι οι νευροπάθειες, ο τραυματισμός και η απώλεια μόνωσης του άξονα και η παρεμβολή στη νευροδιαβίβαση.<sup>[54]</sup>
- Η **αναπνευστική τοξικότητα** που προκαλείται από φάρμακα μπορεί να βλάψει σοβαρά την ανθρώπινη υγεία, ακόμα και να οδηγήσει σε θάνατο. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως συριγμό, βρογχοσυστολή, ασθματικές κρίσεις και ηωσινοφιλική πνευμονία. Ωστόσο, στο πρώιμο στάδιο της τοξικότητας δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα. Επί του παρόντος, περισσότερα από 600 συνταγογραφούμενα φάρμακα έχουν αναφερθεί ότι την προκαλούν.<sup>[57]</sup>
- Η **νεφροτοξικότητα** που προκαλείται από φάρμακα είναι μια νεφρική δυσλειτουργία που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε νεφροτοξικά φάρμακα. Αποτελεί κοινό πρόβλημα σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όπως η υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία, η καρδιαγγειακή νόσος και ο διαβήτης. Τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ήπια έως μέτρια νεφροτοξικά προβλήματα, όπως ενδονεφρική απόφραξη, διάμεση νεφρίτιδα, οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οδηγώντας σε οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη. Έτσι, η έγκαιρη ανίχνευση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, το κλινικό ιστορικό του ασθενούς, οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με φάρμακα και συνδυασμούς φαρμάκων πρέπει να είναι γνωστά.<sup>[58]</sup>

### 7.3. Νεφροτοξικότητα φαρμάκων.

#### 7.3.1. Νεφροί: Ανατομία και φυσιολογία.

Οι νεφροί είναι αμφοτερόπλευρα όργανα τοποθετημένα οπισθοπεριτοναϊκά στο άνω αριστερό και δεξιό κοιλιακό τεταρτημόριο και αποτελούν μέρος του ουροποιητικού συστήματος. Το σχήμα τους μοιάζει με φασόλι, το μέγεθός τους είναι περίπου όσο μιας γροθιάς και κάθε ένας ζυγίζει περίπου 150g. Ο δεξιός είναι χαμηλότερος λόγω ελαφριάς μετατόπισης από το ήπαρ. Μια σκληρή, ινώδης νεφρική κάψουλα περιβάλλει κάθε νεφρό και παρέχει υποστήριξη στον μαλακό εσωτερικό ιστό. Από εκεί και πέρα, δύο στρώματα λίπους χρησιμεύουν ως περαιτέρω προστασία. Τα επινεφρίδια βρίσκονται πάνω από τα νεφρά. [59], [60], [61]

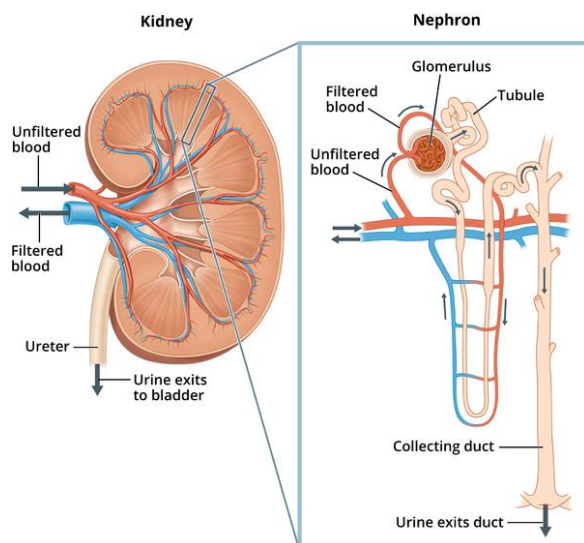


Σχήμα 5. Τομή αριστερού νεφρού. [61]

Οι νεφροί έχουν τον άνω και κάτω πόλο και την πρόσθια και οπίσθια επιφάνειά τους, ένα έξω χείλος που είναι κυρτό και ένα έσω, κοίλο. Το νεφρικό χείλος είναι το σημείο εισόδου και εξόδου για δομές που εξυπηρετούν τους νεφρούς όπως η νεφρική φλέβα, η νεφρική αρτηρία και οι ουρητήρες. Στο έσω χείλος υπάρχει μια βαθιά σχισμή, η πύλη του νεφρού, που οδηγεί σε ένα άνοιγμα στο εσωτερικό του οργάνου, την νεφρική κοιλία. Εκεί, βρίσκεται η νεφρική πύελος. Από την πύλη του νεφρού μπαίνει η νεφρική αρτηρία και βγαίνουν η νεφρική φλέβα, τα λεμφαγγεία του νεφρού και η νεφρική πύελος με τον ουρητήρα. [59], [62]

Μια μετωπιαία τομή του νεφρού αποκαλύπτει μια εξωτερική περιοχή που καλείται νεφρικός φλοιός και μια εσωτερική που ονομάζεται νεφρικός μυελός. Στο μυελό υπάρχει ένας αριθμός λοβών σε σχήμα πυραμίδας, που χωρίζονται από νεφρικές στήλες συνδετικού ιστού. Κάθε πυραμίδα παράγει ούρα και καταλήγει σε μια νεφρική θηλή, η οποία παροχετεύεται σε μια δεξαμενή συλλογής που καλείται ελάσσονας κάλυκας. Αρκετοί δευτερεύοντες κάλυκες συνδέονται για να σχηματίσουν έναν κύριο κάλυκα. Όλοι οι κύριοι κάλυκες συνδέονται με την ενιαία νεφρική λεκάνη που συνδέεται με τον ουρητήρα. [60], [61]

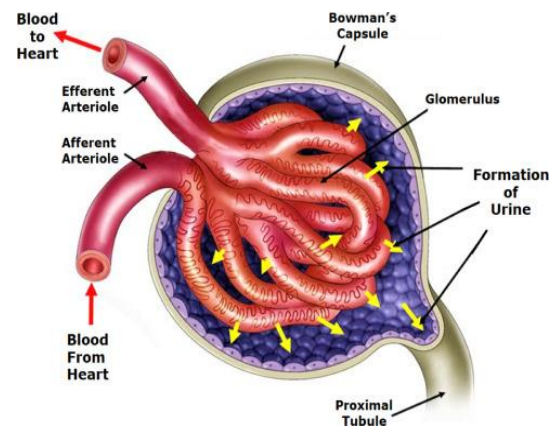
Στις πυραμίδες υπάρχουν οι νεφρώνες, τα λειτουργικά τμήματα του νεφρού. Κάθε νεφρώνας περιλαμβάνει ένα φίλτρο, το σπείραμα, και ένα σωληνάριο. Το σπείραμα φιλτράρει το αίμα, το οποίο εισέρχεται στους νεφρούς μέσω των νεφρικών αρτηριών και φεύγει μέσω των νεφρικών φλεβών. Το σωληνάριο επιστρέφει τις απαραίτητες ουσίες



Σχήμα 6. Κοντινή λήψη νεφρώνα. [63]

στο αίμα και απομακρύνει τα απόβλητα που στη συνέχεια γίνονται ούρα. Τα νεφρά αποβάλλουν τα ούρα μέσω του ουρητήρα, ενός σωλήνα που οδηγεί στην ουροδόχο κύστη.<sup>[60]</sup>

Το σπείραμα είναι στην πραγματικότητα ένας ιστός από αρτηρίδια και τριχοειδή αγγεία, με ένα ειδικό φίλτρο, τη σπειραματική μεμβράνη. Η μεμβράνη αυτή είναι διαπερατή για μεγάλα και σημαντικά μόρια του αίματος, όπως οι πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλά είναι διαπερατή από μικρότερες ουσίες όπως νάτριο, κάλιο, αμινοξέα, προϊόντα μεταβολισμού, όπως μεταβολίτες φαρμάκου. Τα σωληνάκια επαναρροφούν τις απαραίτητες ουσίες μεταφέροντάς τες πίσω στο αίμα. Έτσι, διατηρείται η συνοχή του αίματος. Από την άλλη πλευρά, τα προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού αποβάλλονται από το αίμα, γεγονός που εμποδίζει την εναπόθεσή τους στον οργανισμό και την πιθανή τοξικότητά τους.<sup>[59]</sup>



Σχήμα 7. Κοντινή λήψη σπειράματος.<sup>[64]</sup>

Η νεφρική φυσιολογία παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης. Αυτό συμβαίνει καθώς οι νεφροί ευθύνονται για τη ρύθμιση της ισορροπίας νερού και οξέος-βάσης, τη σύνθεση ηλεκτρολυτών, την αρτηριακή πίεση, την παραγωγή ορισμένων ενζύμων και ορμονών. Επιπλέον, οι νεφροί διαθέτουν την ικανότητα να συντονίζουν τη ενδοοργανική σηματοδότηση ως μέρος της διατήρησης της συνολικής ομοιόστασης που ρυθμίζεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).<sup>[65]</sup>

Βασικές λειτουργίες του νεφρού είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η έκκριση. Η σπειραματική διήθηση οδηγεί στον σχηματισμό ούρων με διήθηση του πλάσματος του αίματος που εισέρχεται στο σπείραμα. Λόγω διαφοράς πίεσης ποσότητα υγρού και διαλυμένων ουσιών διηθούνται μέσω των σπειραματικών τριχοειδών. Το διήθημα μοιάζει με το πλάσμα, διαφέρει όμως στο ότι δεν περιέχει πρωτεΐνες που δεν διέρχονται μέσω των πόρων. Επόμενο βήμα στο σχηματισμό των ούρων είναι η επιλεκτική επαναρρόφηση ουσιών. Ο μηχανισμός της σωληναριακής επαναρρόφησης έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους, με παθητική ή ενεργητική μεταφορά των ουσιών. Τέλος, η κύρια λειτουργία των νεφρών είναι η απέκκριση δυνητικά επιβλαβών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων, μολυσματικών παραγόντων και τοξικών ουσιών από το σώμα.<sup>[65], [66]</sup>

Εκτός από τη ρύθμιση του όγκου του αίματος και της πίεσης, τα νεφρά συμμετέχουν επίσης στην παραγωγή καλσιτριόλης (ενεργή μορφή της βιταμίνης D). Επίσης, σε καταστάσεις με αξιοσημείωτες απώλειες αίματος, τα νεφρά απελευθερώνουν μια ορμόνη που ονομάζεται ερυθροποιητίνη, η οποία διεγείρει τον μυελό των οστών να παράγει περισσότερα αιμοσφαίρια.<sup>[59]</sup>

Τα κύτταρα στο σώμα μας παράγουν συνεχώς ιόντα υδρογόνου. Μια αυξημένη ποσότητα ιόντων υδρογόνου μπορεί να οξινίσει το αίμα και να προκαλέσει μια κατάσταση που ονομάζεται οξέωση. Τα νεφρά διαθέτουν ένα ειδικό σύστημα για την απέκκριση ιόντων υδρογόνου και με αυτόν τον τρόπο διατηρούν σταθερά το pH του αίματος στο 7.4.<sup>[59]</sup>

### 7.3.2. Μηχανισμοί ανάπτυξης νεφροτοξικότητας.

Η υψηλή συσσώρευση τοξικών μικροβιακών εκκριτικών μεταβολιτών πυροδοτεί την πρόκληση νεφρικής παθολογίας. Έτσι, έχει εδραιωθεί ένα σύμπλεγμα των νεφρικών μιτοχονδρίων και του μικροβιώματος του εντέρου που προκαλεί οξεία ή και χρόνια νεφρική νόσο. Μια άλλη πτυχή της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι το καρδιονεφρικό σύνδρομο. Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την απώλεια μυών στη χρόνια νεφρική νόσο προκαλούνται από διαταραχή της μυϊκής πρωτεόστασης. Η νεφροτοξικότητα που προκύπτει από φάρμακα, συχνά προκαλείται μέσω της μεταβολής της ενδοσπειραματικής αιμοδυναμικής, εναπόθεσης ουρικού οξέος, διαταραγμένης σωληναριακής έκκρισης, φλεγμονής, ραβδομύλυσης και θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης που σχετίζεται με φάρμακα (AKI) μπορεί να φτάσει το 60%.<sup>[65], [67]</sup>

Οι γενικοί μηχανισμοί που προκαλούν νεφροτοξικότητα παρουσιάζονται αναλυτικά ακολούθως.<sup>[68]</sup>

#### ➤ **Αλλαγές στην σπειραματική αιμοδυναμική**

Τα νεφρά διατηρούν σταθερό τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης καθώς και τη μετατόπιση των ούρων, μέσω της ρύθμισης της ροής του αίματος στις προσαγωγές και απαγωγές αρτηρίες. Η προσταγλανδίνη χρησιμοποιείται για την επέκταση των προσαγωγών αρτηριών. Φάρμακα κατά της προσταγλανδίνης, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) ή φάρμακα για την πρόληψη της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) είναι νεφροτοξικότητα για το σπείραμα.

#### ➤ **Τοξικότητα σωληναριακών κυττάρων**

Επειδή τα νεφρικά σωληνάκια εκτίθενται σε φάρμακα κατά τη συγκέντρωση και επαναρρόφηση μέσω του σπειράματος, επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την τοξικότητα των φαρμάκων. Η κυτταροτοξικότητα εμφανίζεται λόγω των κατεστραμμένων μιτοχονδρίων στα σωληνάκια, του διαταραγμένου συστήματος σωληναριακής μεταφοράς και της αύξησης του οξειδωτικού στρες από τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Τα φάρμακα που προκαλούν κυτταροτοξικότητα περιλαμβάνουν αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά, αντιμυκητιακούς παράγοντες όπως η αμφοτερικίνη Β, αντιρετροϊκά και αντικαρκινικά φάρμακα

#### ➤ **Φλεγμονή**

Η φλεγμονή που διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών και προκαλεί τοξικότητα περιλαμβάνει σπειραματονεφρίτιδα, οξεία και χρόνια διάμεση νεφρίτιδα. Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα, ένας τύπος ανοσοαπόκρισης που προκαλείται από φάρμακα, προκαλείται από NSAIDs και αντιβιοτικά φάρμακα. Η χρόνια διάμεση νεφρίτιδα εμφανίζεται συχνά με μακροχρόνια χρήση αναστολέων καλσινευρίνης, ορισμένων αντικαρκινικών φαρμάκων ή αναλγητικών.

#### ➤ **Κρυσταλλική νεφροπάθεια**

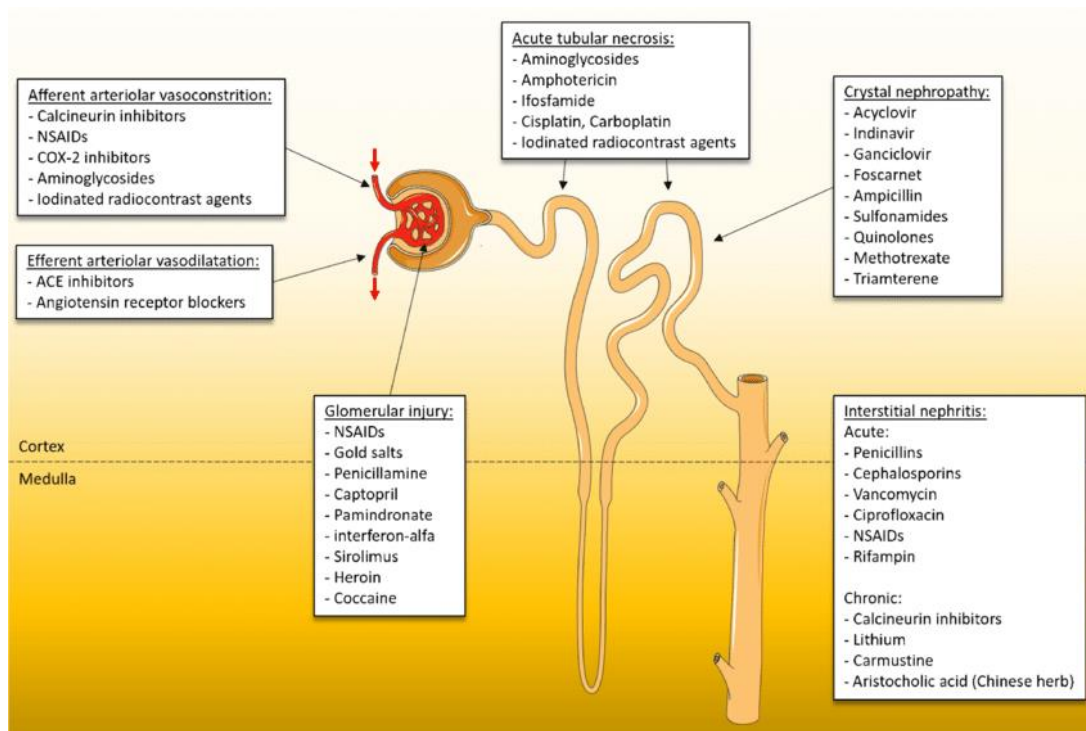
Η διαταραχή στη νεφρική λειτουργία επηρεάζεται επίσης από φάρμακα που κάνουν αδιάλυτους κρυστάλλους στα ανθρώπινα ούρα. Ο σχηματισμός αδιάλυτων κρυστάλλων εξαρτάται από την οξύτητα των ούρων και τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Τα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν κρυσταλλική νεφροπάθεια είναι αντιβιοτικά και αντιϊικοί παράγοντες.

### ➤ Ραβδομύλωση

Η ραβδομύλωση είναι μια κατάσταση κατά την οποία πραγματοποιείται απελευθέρωση του περιεχομένου των μυϊκών ινών στην κυκλοφορία του αίματος όταν καταστρέφονται οι σκελετικοί μύες. Καθώς τα νεφρικά μυϊκά κύτταρα αποσυντίθενται, η μυσσφαιρίνη και η κινάση της κρεατίνης ορού απελευθερώνονται στο αίμα. Η ελεύθερη μυσσφαιρίνη υποβαθμίζει και καταστέλλει τη λειτουργία της διήθησης στους νεφρούς με αποτέλεσμα την οξεία σωληναριακή νέκρωση ή νεφρική ανεπάρκεια. Κύριες αιτίες της ραβδομύλωσης είναι οι καταχρήσεις ναρκωτικών και ο αλκοολισμός.

### ➤ Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που προκαλείται από φάρμακα προκύπτει από βλάβη οργάνων μέσω φλεγμονής ή άμεσης τοξικότητας στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα. Έχει αποδειχθεί ότι την προκαλούν οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες.



Σχήμα 8. Μηχανισμοί νεφροτοξικότητας που προκαλείται από φάρμακα. [69]

### 7.3.3. Βιοδείκτες και πρόληψη νεφροτοξικότητας.

Οι βιοδείκτες προσδιορίζουν τα βιομόρια που δείχνουν τη σχέση μεταξύ εξωγενών τοξικών ουσιών και ασθενειών. Γενικά, οι βιοδείκτες μας δίνουν τη δυνατότητα να προσδιορίσουμε την πρώιμη βλάβη στην υγεία που προκαλείται από την έκθεση σε εξωγενείς τοξικές ουσίες και παρέχουν μια εικόνα του μηχανισμού εμφάνισης αυτών των τοξικών ουσιών. Η αναγνώριση βιοδεικτών που μπορούν να προσδιοριστούν από το αίμα ή τα ούρα, που προκύπτουν από την έκθεση σε ένα νεφροτοξικό, είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση. Ειδικά, τα ούρα θεωρούνται αποτελεσματικό δείγμα καθώς είναι μη επεμβατικά και εύκολα λαμβάνονται σε σημαντικές ποσότητες. [68]



Η νεφροτοξικότητα μπορεί να διαγνωστεί μέσω μιας απλής εξέτασης αίματος. Η αξιολόγηση της νεφροτοξικότητας μέσω εξετάσεων αίματος περιλαμβάνει τις μετρήσεις του αζώτου της ουρίας του αίματος, της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της κάθαρσης κρεατινίνης. Ωστόσο, αυτές οι εκτιμήσεις νεφροτοξικότητας είναι δυνατές μόνο όταν η πλειονότητα της νεφρικής λειτουργίας έχει υποστεί βλάβη.<sup>[67]</sup>

Συνεπώς, απαιτείται ανάπτυξη νέων βιοδεικτών για τη διάγνωση της νεφροτοξικότητας σε πρώιμα στάδια. Οι υποψήφιοι βιοδείκτες έχουν ταυτοποιηθεί για την εκτίμηση της νεφροτοξικότητας. Αν και ορισμένοι από αυτούς αποτυγχάνουν να προσδώσουν ειδικότητα και ευαισθησία, ορισμένοι είναι πολλά υποσχόμενοι για τη διάγνωση. Αυτοί οι βιοδείκτες είναι πρωτεΐνες ούρων με ενζυματική δραστηριότητα, πρωτεϊνουρία, μόριο νεφρικής βλάβης-1 (KIM-1), λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετεροφιλική ζελατινάση (NGAL), κυτοκίνες, κλασστερίνη, οστεοποντίνη και κολλαγόνο τύπου IV.<sup>[68]</sup>

Οι προληπτικές στρατηγικές πρέπει να στοχεύουν στην ασφάλεια της συνταγογράφησης φαρμάκων, να παρακολουθούν την πιθανή νεφροτοξικότητά τους, να διορθώνουν τους παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα. Πριν την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας, πρέπει να εξασφαλίζεται επαρκής ενυδάτωση και να αποφεύγεται η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων όποτε είναι δυνατόν. Παράλληλα, να διορθώνεται η ενδοαγγειακή εξάντληση για τη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης πριν από την έναρξη των νεφροτοξικών παραγόντων. Επιπλέον, να χορηγείται το φάρμακο από το στόμα και να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η μικρότερη διάρκεια θεραπείας όποτε είναι δυνατόν, καθώς και τα επίπεδα του φαρμάκου να διατηρούνται εντός του συνιστάμενου θεραπευτικού εύρους.<sup>[67]</sup>

Σε ασθενείς με χρόνια νόσο, είναι επιτακτική η χρήση λιγότερων τοξικά αναλγητικών με την πιο χαμηλή δράση προσταγλανδινών, υπό περιορισμένη διάρκεια θεραπείας. Η διακοπή ή ελάττωση της δόσης του νεφροτοξικού φαρμάκου γίνεται με το πρώτο σημάδι τοξικότητας. Επιπλέον, είναι αναγκαία η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον ορό κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας. Εξίσου απαραίτητη είναι και η χρήση της χαμηλότερης δόσης του παράγοντα χαμηλής ωσμωτικής αντίθεσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτη. Τέλος, χρειάζεται επαρκής ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό ή έγχυση διττανθρακικού νατρίου.<sup>[67]</sup>

#### 7.3.4. Πρόβλεψη νεφροτοξικότητας.

##### ➤ **In vitro** τεχνικές

Οι in vitro διαλογές για την νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα, προβλέπουν επί του παρόντος ελάχιστα την τοξικότητα στον άνθρωπο. Αν και οι λειτουργικές πρωτεΐνες που εκφράζονται από σωληνάρια νεφρώνων και μεσολαβούν στην ευαισθησία στα φάρμακα είναι πολύ γνωστές, τα τρέχοντα in vitro κυτταρικά μοντέλα αντιγράφουν ελάχιστα τόσο τη μορφολογία όσο και τη λειτουργία των σωληναρίων και επομένως αποτυγχάνουν να επιδείξουν αποκρίσεις τραυματισμού σε φάρμακα που θα ήταν νεφροτοξικά in vivo.<sup>[70]</sup>

Οι πρόοδοι στα πρωτόκολλα που επιτρέπουν την κατευθυνόμενη διαφοροποίηση πολυδύναμων βλαστοκυττάρων σε πολλαπλούς τύπους νεφρικών κυττάρων και η ανάπτυξη μικρορευστών και 3D συστημάτων καλλιέργειας έχουν ανοίξει μια σειρά από πιθανές νέες πλατφόρμες για την αξιολόγηση της νεφροτοξικότητας των φαρμάκων. Πολλά από τα νέα συστήματα καλλιέργειας in vitro έχουν χαρακτηριστεί από την έκφραση και τη λειτουργία μεταφορέων, ενζύμων και άλλων λειτουργικών

πρωτεϊνών που εκφράζονται από το νεφρό και έχουν εμπλακεί σε νεφρική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα. Οι πλατφόρμες *in vitro* που εκφράζουν αυτές τις πρωτεΐνες και παρουσιάζουν μοριακούς βιοδείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί ως ενδείξεις τραυματισμού, επιδεικνύουν βελτιωμένη λειτουργική ωριμότητα και αντιπροσωπεύουν μια ευκαιρία να μοντελοποιηθεί ο τραυματισμός σε τύπους νεφρικών κυττάρων στους οποίους μέχρι τώρα έχει δοθεί ελάχιστη προσοχή.<sup>[70]</sup>

Τα μοντέλα *in vitro* για τον έλεγχο νεφροτοξικότητας χρησιμοποιούν συνήθως πρωτογενή ανθρώπινα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, που συνήθως λαμβάνονται από δείγματα πτωμάτων και καλλιεργούνται. Ωστόσο, τα πρωτεύοντα κύτταρα εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των δότων, έχουν περιορισμένη ικανότητα επέκτασης και είναι επιρρεπή σε απώλεια έκφρασης μεταφορέα. Για να ξεπεραστούν οι δυσκολίες στην επέκταση των πρωτογενών εγγύς σωληναριακών κυττάρων, έχουν αναπτυχθεί γραμμές αθανατοποιημένων ή υπό όρους αθανατοποιημένων κυττάρων εγγύς σωληναρίου.<sup>[70]</sup>

Τα πολυδύναμα νεφρικά κύτταρα προέρχονται από βλαστοκύτταρα και τα επαναπρογραμματισμένα κύτταρα hPSC Έχουν προκαλέσει σημαντικό ενδιαφέρον όσον αφορά τη δυνατότητά τους να εξελιχθούν σε πλήρως λειτουργικά νεφρικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να δημιουργήσουν οποιονδήποτε τύπο κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα και μπορούν εύκολα να επεκταθούν. Συμπεριλαμβανομένων τόσο των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων όσο και των ανθρώπινων iPSCs (hiPSCs), τα hPSCs έχουν πλέον χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία νεφρικών κυττάρων *in vitro* χρησιμοποιώντας συνδυασμούς αυξητικών παραγόντων και μικρών μορίων για μίμηση της εξέλιξης μέσω της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρυϊκού νεφρού.<sup>[70]</sup>

Υπάρχουν τώρα αρκετά πρωτόκολλα που επιτρέπουν την κατευθυνόμενη διαφοροποίηση των hPSC (ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα και hiPSCs) σε πολύπλοκα πολυκύτταρα νεφρικά οργανοειδή. Αυτά τα πρωτόκολλα εκμεταλλεύονται την ικανότητα των κυττάρων που αναπτύσσονται σε τρισδιάστατες καλλιέργειες να αυτο-οργανώνονται, κάτι που θυμίζει τις διεργασίες που συμβαίνουν κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και μπορούν να παράγουν νεφρώνες με ενδείξεις σπειραμάτων καθώς και τμηματοποίηση των εγγύς και περιφερικών σωληναρίων. Όπως συμβαίνει με όλα τα πρωτόκολλα για την κατευθυνόμενη διαφοροποίηση των hPSC σε πολύπλοκες δομές, τα νεφρικά οργανοειδή που παράγονται μέχρι σήμερα είναι αντιπροσωπευτικά του πρώιμου αναπτυσσόμενου νεφρώνα και δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα ένα ώριμο λειτουργικό επιθήλιο.<sup>[70]</sup>

Παραδοσιακά, οι δισδιάστατες (2D) κυτταρικές καλλιέργειες χρησιμοποιούνται περισσότερο ως *in vitro* κυτταρικές μελέτες, γεγονός που αντιπροσωπεύει ένα χαμηλού κόστους και ισχυρό μοντέλο για την επίτευξη υψηλής απόδοσης διαλογής και καλά ελεγχόμενου πειραματικού σχεδιασμού. Ωστόσο, τα καλλιεργημένα κύτταρα νεφρού σε μια μονοστιβάδα σε πλαστικά δοχεία καλλιέργειας ιστών δεν είναι σύμφωνα με το *in vivo* μικροπεριβάλλον. Τα κύτταρα χάνουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες εξωκυτταρικής μήτρας και μεσοκυτταρικά σήματα από ετερογενείς κυτταρικούς τύπους που είναι απαραίτητοι για φυσιολογικές κυτταρικές αποκρίσεις. Από την άλλη πλευρά, η αντίληψη των *in vitro* τρισδιάστατων (3D) νεφρικών μοντέλων βασίζεται στη δημιουργία νεφρικών δομών που μιμούνται τα φυσικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του *in vivo* νεφρικού ιστού με πολλαπλούς τύπους κυττάρων που έρχονται σε επαφή με την νεφρική εξωκυτταρική μήτρα. Έτσι, τα τρισδιάστατα νεφρικά μοντέλα συχνά χωρίζονται σε σφαιροειδή, οργανοειδή και μοντέλα μηχανικής ιστών.<sup>[71]</sup>

#### ➤ **In silico** τεχνικές

Παράλληλα, οι ποσοτικές σχέσεις δομής-δραστικότητας (QSAR) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην τοξικολογία για την πρόβλεψη της ευθύνης νέων ενώσεων χρησιμοποιώντας δομικά χαρακτηριστικά

γνωστών τοξικών ουσιών. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 χρόνων, πολλά μοντέλα QSAR έχουν δημοσιευθεί που προβλέπουν διάφορες τοξικότητες. Τα ποσοτικά μοντέλα σχέσεων δομής-δραστηριότητας είναι εύκολο να εξαχθούν χρησιμοποιώντας σύγχρονους υπολογιστικούς αλγόριθμους και διαθέσιμα δεδομένα, αλλά η προγνωστική ποιότητα των μοντέλων αποτελεί μείζονα ανησυχία. Για το λόγο αυτό, ρυθμιστικοί φορείς όπως ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) δεν θεωρούν τις προβλέψεις QSAR ως υποστηρικτικές πληροφορίες για τη λήψη αποφάσεων για την ασφάλεια χωρίς την κατάλληλη δοκιμή και επικύρωση.<sup>[72]</sup>

Τα πειράματα είναι δαπανηρά, όχι μόνο ως προς το κόστος του εξοπλισμού, αλλά και λόγω της κατανάλωσης των χημικών. Αυτός είναι ένας τομέας, όπου η μοντελοποίηση in silico μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αυξήσει τα πειράματα. Το ADMET Predictor® της SimulationsPlus για παράδειγμα περιέχει πολλά μοντέλα για την πρόβλεψη in vitro πειραματικών καταληκτικών σημείων. Αποτελεί ένα εργαλείο λογισμικού μηχανικής εκμάθησης που προβλέπει γρήγορα και με ακρίβεια περισσότερες από 175 ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων της διαλυτότητας, του logP, του pKa.<sup>[73]</sup>

Στην ίδια εταιρεία αναπτύχθηκε το RENAsym. Το RENAsym είναι ένα μηχανιστικό, μαθηματικό μοντέλο νεφρικής βλάβης που προκαλείται από φάρμακα, με τη μορφή υπολογιστικού λογισμικού που εφαρμόζεται για να προβλέψει εάν τα νέα υποψήφια φάρμακα θα προκαλέσουν νεφρική βλάβη σε ασθενείς. Η πρώτη επίσημη κυκλοφορία του λογισμικού αυτού ήταν τον Οκτώβριο του 2021 και είναι πλέον διαθέσιμο. Το RENAsym έκδοση 1A περιλαμβάνει επιλογές παραμέτρων αουραίου και ανθρώπου, είναι πολλαπλής κλίμακας και εστιάζει στον τραυματισμό των εγγύς σωληναριακών κυττάρων (PTC). Αντιπροσωπεύονται βιοδείκτες και περιλαμβάνονται ορισμένα βασικά στοιχεία και μονοπάτια τραυματισμού, όπως το κυτταρικό ενεργειακό ισοζύγιο (απόπτωση, νέκρωση και πολλαπλασιασμός), εξάντληση του DNA, τοξικότητα, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και κρυσταλλική νεφροπάθεια. Τέλος, ένα ολοκληρωμένο μοντέλο νεφρικής λειτουργίας συνδέει τη βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο με λειτουργικές αλλαγές σε επίπεδο οργάνου, δίνοντας έμφαση στην αιμοδυναμική, την επαναρρόφηση νερού και τα ιόντα νατρίου.<sup>[73]</sup>

## 8. Σημαντικά φυσικοχημικά μεγέθη για τη δράση ενός φαρμάκου

### 8.1. Διαλυτότητα και διαπερατότητα.

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<b>Class 1</b> High Solubility High Permeability (Rapid Dissolution for Biowaiver)	<b>Class 2</b> Low Solubility High Permeability
Low Permeability	<b>Class 3</b> High Solubility Low Permeability	<b>Class 4</b> Low Solubility Low Permeability

Σχήμα 9. Σύστημα βιοταξινόμησης (BCS).<sup>[75]</sup>

Η διαλυτότητα έχει θερμοδυναμική φύση και ισούται με την υψηλότερη συγκέντρωση της ουσίας σε διάλυμα σε ισορροπία με τη συγκέντρωση της αδιάλυτης ουσίας, σε συγκεκριμένη θερμοκρασία και πίεση. Όταν η διαλυτότητα αφορά σε δραστική ουσία χορηγούμενου φαρμάκου από το στόμα, συνυπολογίζεται και η αλληλεπίδρασή της με άλλες ουσίες και έκδοχα. Η διαπερατότητα αφορά την ικανότητα διέλευσης μιας ουσίας από τις μεμβράνες.<sup>[74]</sup>

Τα δύο αυτά μεγέθη αποτελούν την βάση ταξινόμησης του βιοφαρμακευτικού συστήματος ταξινόμησης (BCS), που χωρίζει τις φαρμακευτικές ουσίες σε 4 τάξεις. Κάθε μία

τάξη χαρακτηρίζεται από ένα συνδυασμό υψηλής ή χαμηλής διαλυτότητας με υψηλή ή χαμηλή διαπερατότητα. Το BCS αποτελεί ένα από τα βασικότερα εργαλεία πρόγνωσης που δημιουργήθηκε για τη διευκόλυνση της ανάπτυξης παραγωγής φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα.<sup>[75]</sup>

## 8.2. Λιποφιλία.

Η λιποφιλία εκφράζει τη συγγένεια ενός μορίου ή μέρους μορίου ως προς ένα λιπόφιλο περιβάλλον. Αποτελεί φυσικοχημική ιδιότητα πρωταρχικής σημασίας για τη βιολογική δράση, διότι υπεισέρχεται τόσο στις παθητικές διαδικασίες όσο και στις διαδικασίες σύνδεσης, επηρεάζοντας έτσι τόσο τη φαρμακοκινητική όσο και τη φαρμακοδυναμική συμπεριφορά. Η λιποφιλία είναι σύνθετη ιδιότητα, αποτελούμενη από δυο συνιστώσες, την υδροφοβία και την πολικότητα των ενώσεων, όπως φαίνεται στην παρακάτω εξίσωση<sup>[11], [76]</sup>:

$$\text{Λιποφιλία} = \text{Υδροφοβία} - \text{Πολικότητα}$$

Υδροφοβία είναι το φαινόμενο κατά το οποίο μόρια μη πολικών ουσιών όταν βρεθούν σε υδατικό περιβάλλον προσεγγίζουν μεταξύ τους εξαιτίας της αμοιβαίας άπωσης τους από το νερό. Από την άλλη μεριά, η πολικότητα εκφράζει την ισχύ και την κατεύθυνση των διαμοριακών επαγωγίμων δυνάμεων και μπορεί να εκτιμηθεί με παραμέτρους όπως της διπολικής ροπής, της ικανότητας σχηματισμού ιονικών δεσμών και δεσμών υδρογόνου.<sup>[76]</sup>

Ο λιπόφιλος χαρακτήρας καθορίζει πόσο εύκολα ένα φάρμακο διέρχεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Η υψηλή λιποφιλία δεν ευνοεί τη βιοδιαθεσιμότητα, ενώ σχετίζεται με παρατεταμένη παραμονή του φαρμάκου στον οργανισμό, αποθήκευση στα ουδέτερα λίπη και συνεπώς με αθροιστικά φαινόμενα και τοξικότητα. Επίσης, αυξημένη λιποφιλία οδηγεί τον οργανισμό μέσω επαγωγής των μικροσωμικών ενζύμων στη βιομετατροπή του λιπόφιλου «εισβολέα» σε περισσότερο υδρόφιλο μόριο και στην τελική απέκκρισή του. Τέλος, ενδέχεται να δημιουργηθούν προβλήματα μορφοποίησης του τελικού προϊόντος. Ως εκ τούτου, έχουν θεσπιστεί ανώτατες οριακές τιμές προς αποφυγή αυτού του φαινομένου. Ο Hansh διατύπωσε την αρχή της ελάχιστης λιποφιλίας, σύμφωνα με την οποία ο σχεδιασμός των φαρμάκων πρέπει να προσανατολίζεται σε ενώσεις που προκαλούν την επιθυμητή δράση και έχουν την ελάχιστη προς αυτό λιποφιλία.<sup>[11], [76]</sup>

Η λιποφιλία εκφράζεται ποσοτικά από το συντελεστή μερισμού (P), που ορίζεται ως ο λόγος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στη λιποειδή φάση ως προς τη συγκέντρωσή του στην υδατική φάση και αποτιμάται με τη μορφή του λογαρίθμου του (logP)<sup>[11]</sup>:

$$\log P = \log \frac{C_{\text{organic}}}{C_{\text{aqueous}}}$$

Οι περισσότερες φαρμακευτικές ενώσεις φέρουν κέντρα ιοντισμού και, ανάλογα το pH, είναι δυνατόν να βρίσκονται περισσότερο ή λιγότερο ιοντισμένες. Στην περίπτωση αυτή γίνεται αναφορά στον συντελεστή κατανομής D, που ισούται με τον λόγο του αθροίσματος των συγκεντρώσεων ουδέτερης μορφής και ιονισμένων μορφών στην οργανική και υδατική φάση, αντίστοιχα. Αποτιμάται με μορφή λογαρίθμου (logD)<sup>[11], [76]</sup>:

$$\log D = \log \frac{\sum C_{\text{organic}}}{\sum C_{\text{aqueous}}}$$

Έτσι, σε αντίθεση με το logP, που είναι χαρακτηριστική σταθερά για μια μοναδική ηλεκτρονιακή μορφή, το logD αναφέρεται στη λιποφιλία του μίγματος όλων των υφιστάμενων ηλεκτρονιακών μορφών της ένωσης σε συγκεκριμένο pH.<sup>[76]</sup>

Στο σχεδιασμό των φαρμάκων, το πλέον καθιερωμένο σύστημα αναφοράς για τον προσδιορισμό της λιποφιλίας είναι το σύστημα n-οκτανόλης-νερού. Η επιλογή του συστήματος n-οκτανόλης-νερού ως

συστήματος αναφοράς βασίστηκε στα ακόλουθα κριτήρια. Αρχικά, η n-οκτανόλη έχει την ικανότητα να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου ως δέκτης και ως δότης, προσομοιάζοντας πολλά βιολογικά συστήματα (όπως μεμβράνες, πρωτεΐνες). Έπειτα, η n-οκτανόλη δεν απορροφά στο υπερίωδες, γεγονός που διευκολύνει τον πειραματικό προσδιορισμό. Ύστερα, είναι φτηνή και ο προσδιορισμός του συντελεστή μερισμού είναι σχετικά εύκολος, συγκριτικά με άλλα συστήματα διαλυτών. Τέλος, η n-οκτανόλη δεν είναι τοξική.<sup>[11]</sup>

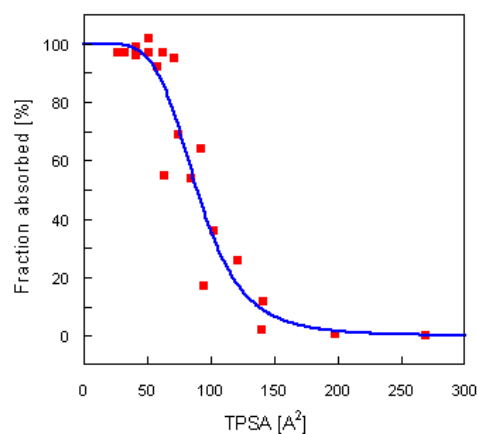
### 8.3. Μοριακό Βάρος (MB).

Το μοριακό βάρος επηρεάζει τη διαπερατότητα. Πολύ μικρά μόρια (τάξης MB<200) δύνανται να διαπερνούν τις μεμβράνες διακυτταρικά, εμφανίζοντας έτσι αυξημένη διαπερατότητα συγκριτικά με αυτήν που θα αναμενόταν βάσει λιποφιλίας. Αντίθετα, μόρια μεγάλου MB εμφανίζουν προβλήματα διαπερατότητας. Ως εκ τούτου, το μοριακό βάρος συμπεριλαμβάνεται στα χαρακτηριστικά φαρμακοομοιότητας. Η διαπερατότητα εξαρτάται από τον συντελεστή κατανομής στις μεμβράνες, αλλά και από τον συντελεστή διάχυσης. Ο συντελεστής διάχυσης είναι αντιστρόφως ανάλογος ως προς το μοριακό βάρος, δηλαδή μεγάλα μόρια διαχέονται δυσκολότερα από τα μικρά.<sup>[11]</sup>

### 8.4. Τοπολογική Πολική Επιφάνεια (TPSA).

Η περιοχή πολικής επιφάνειας (PSA) είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος μοριακός δείκτης στη μελέτη των ιδιοτήτων μεταφοράς φαρμάκων όπως η εντερική απορρόφηση και η διείσδυση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Είναι το άθροισμα των συνεισφορών στη μοριακή επιφάνεια πολικών ατόμων όπως το οξυγόνο, το άζωτο και τα συνδεδεμένα υδρογόνα τους. Ωστόσο, οι τρέχουσες μεθοδολογίες για τον υπολογισμό του PSA είναι σχετικά χρονοβόρες, λόγω της ανάγκης να δημιουργηθεί μια τρισδιάστατη μοριακή γεωμετρία και να υπολογιστεί η ίδια η επιφάνεια. Για να καταστεί δυνατή η εικονική διαλογή βιοδιαθεσιμότητας μεγάλων συλλογών μορίων ή ολόκληρων εικονικών συνδυαστικών βιβλιοθηκών, αναπτύχθηκε μια γρήγορη μεθοδολογία για τον υπολογισμό του PSA από συνεισφορές θραυσμάτων, η οποία ονομάζεται τοπολογικό PSA ή TPSA.<sup>[77]</sup>

Για ενώσεις που καλύπτουν μεγάλο εύρος πολικής επιφάνειας παρατηρήθηκε σιγμοειδής καμπύλη μεταξύ ποσοστού απορρόφησης στον άνθρωπο και TPSA.<sup>[77]</sup>



*Σχήμα 10. Διάγραμμα απορρόφησης TPSA. <sup>[77]</sup>*

### 8.5. Συντελεστές του Abraham.

Το μοντέλο Abraham είναι από τις απλούστερες και πιο ευέλικτες εκφράσεις πρόβλεψης ιδιοτήτων, όπως διαλυτότητα. Το βασικό μοντέλο περιγράφει τη μεταφορά διαλυμένης ουσίας, η οποία, δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\text{Log } P = e_{eq} * E + s_{eq} * S + a_{eq} * A + b_{eq} * B + v_{eq} * V + c_{eq}$$

Κάθε μοριακή αλληλεπίδραση ποσοτικοποιείται ως το γινόμενο μιας ιδιότητας διαλυμένης ουσίας πολλαπλασιαζόμενο με τη συμπληρωματική ιδιότητα του διαλύτη. Οι ιδιότητες διαλυμένης ουσίας υποδηλώνονται με τους αλφαβητικούς χαρακτήρες με κεφαλαία (συντελεστές Abraham). Τα A και B αναφέρονται στην συνολική ικανότητα της διαλυμένης ουσίας για αποβολή και πρόσληψη δεσμού υδρογόνου. Το E αντιστοιχεί στη μοριακή διάθλαση της δεδομένης διαλυμένης ουσίας. Το S αντιπροσωπεύει έναν συνδυασμό της ηλεκτροστατικής πολικότητας και της ικανότητας πόλωσης της διαλυμένης ουσίας. Το V υποδηλώνει τον μοριακό όγκο McGowan της διαλυμένης ουσίας που υπολογίζεται από ατομικά μεγέθη και αριθμούς χημικών δεσμών. Οι αριθμητικές τιμές των ιδιοτήτων του διαλύτη προσδιορίζονται με παλινδρόμηση των δεδομένων μετρούμενης μοριακής διαλυτότητας.<sup>[78]</sup>

#### 8.6. Αριθμός δεκτών και δοτών δεσμών υδρογόνου (HBA και HBD) και θέσεις δεκτών και δοτών (HAD).

Για την ποσοτική αποτίμηση της ικανότητας σχηματισμού υδρογόνου συχνά εφαρμόζονται δείκτες, που αφορούν στον αριθμό θέσεων δεκτών πρωτονίων, δοτών πρωτονίων, ή των συνολικών θέσεων δεκτών και δοτών σε δεσμούς υδρογόνου. Οι δείκτες αυτοί εντάσσονται στα χαρακτηριστικά φαρμακο-ομοιότητας. Οι δείκτες HA, HD και HAD αποτελούν μια απλουστευτική προσέγγιση και δεν επιτρέπουν τη διάκριση της ισχύος των δεσμών υδρογόνου, ανάλογα με τα εμπλεκόμενα άτομα και τη δομή των μορίων.<sup>[11]</sup>

#### 8.7. Βαθμός ιοντισμού και κλάσμα φορτίου.

Εφόσον η ένωση φέρει κέντρα ιοντισμού, η σταθερά ιοντισμού, εκφρασμένη ως  $pK_a$ , πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψη στον σχεδιασμό φαρμάκων. Ο βαθμός ιοντισμού καθορίζει την απορρόφηση, καθώς πρακτικά μόνο η μη ιοντισμένη (ουδέτερη) μορφή διέρχεται των βιολογικών μεμβρανών. Αντίθετα, με τον υποδοχέα αλληλεπιδρά συνήθως η ιοντισμένη μορφή, δεδομένου ότι συχνά υπάρχουν φορτισμένες ομάδες στο ενεργό κέντρο. Υψηλός βαθμός ιοντισμού δυσχεραίνει την απορρόφηση. Ως εκ τούτου η γαστρεντερική απορρόφηση των οξέων ευνοείται στο στομάχι ή την αρχή του εντέρου όπου το pH είναι χαμηλότερο, ενώ οι βάσεις απορροφούνται ευκολότερα στο έντερο. Μέσω των  $F^+$  και  $F^-$  περιγράφεται το ποσοστό θετικού και αρνητικού φορτίου, αντίστοιχα.<sup>[11]</sup>

## 9. Χρωματογραφία

### 9.1. Εισαγωγή στη χρωματογραφία.

Η χρωματογραφία είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για διαχωρισμό, ταυτοποίηση και προσδιορισμό χημικών συστατικών σε πολύπλοκα μείγματα. Καμία άλλη μέθοδος διαχωρισμού δεν είναι τόσο ισχυρή και γενικά εφαρμόσιμη όσο η χρωματογραφία.<sup>[79]</sup>

Ο όρος χρωματογραφία είναι δύσκολο να οριστεί αυστηρά, επειδή το όνομα έχει εφαρμοστεί σε πολλά συστήματα και τεχνικές. Όλες αυτές οι μέθοδοι, ωστόσο, έχουν κοινό χαρακτηριστικό τη χρήση μιας στατικής φάσης και μιας κινητής φάσης. Η κινητή φάση ρέει μεταφέροντας τα διαχωριζόμενα συστατικά ενός μίγματος μέσω μιας στατικής φάσης. Η κινητή φάση αποτελείται από ένα διαλύτη ή σύστημα διαλυτών, ενώ η στατική φάση από πορώδες στερεό υλικό ή από υγρό καθλωμένο σε στερεό υπόστρωμα. Οι διαχωρισμοί βασίζονται σε διαφορές στους ρυθμούς αλληλεπίδρασης μεταξύ των στοιχείων της κινητής φάσης.<sup>[79], [80]</sup>

Οι χρωματογραφικές μέθοδοι είναι δύο βασικών τύπων. Στη χρωματογραφία στήλης, η στατική φάση συγκρατείται σε ένα στενό σωλήνα και η κινητή φάση ωθείται μέσω του σωλήνα υπό πίεση ή από τη βαρύτητα. Στην επίπεδη χρωματογραφία, η στατική φάση στηρίζεται σε μια επίπεδη πλάκα ή στους πόρους ενός χαρτιού και η κινητή φάση κινείται μέσω της στατικής λόγω τριχοειδούς δράσης ή υπό την επίδραση της βαρύτητας.<sup>[79]</sup>

Η παραπάνω διάκριση γίνεται με βάση το μέσο στο οποίο τοποθετείται η στατική φάση, ενώ με βάση το είδος της κινητής και στατικής φάσης, διακρίνουμε την υγρή και την αέρια χρωματογραφία. Τέλος, ανάλογα με το μηχανισμό αλληλεπίδρασης που επικρατεί ανάμεσα στις ουσίες προς διαχωρισμό και την στατική φάση, οι χρωματογραφικές τεχνικές διακρίνονται σε χρωματογραφία προσρόφησης, κατανομής, ιονανταλλαγής, μοριακού αποκλεισμού και χημικής συγγένειας.<sup>[80]</sup>

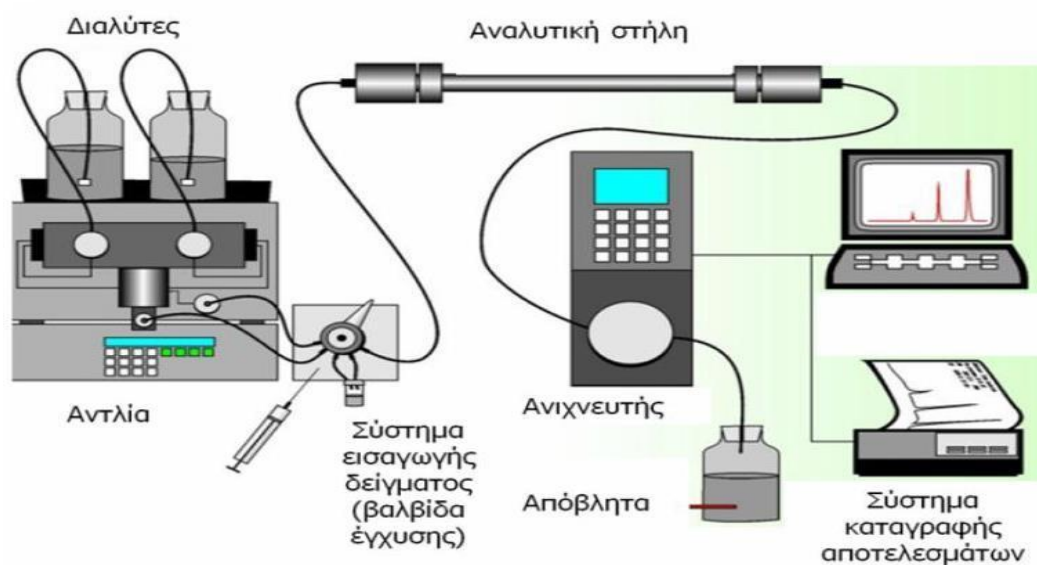
Στην αεριοχρωματογραφία (Gas Chromatography ή GC) χρησιμοποιείται αέρια κινητή φάση, που είναι κάποιο αδρανές αέριο, και ως στατική φάση χρησιμοποιείται είτε στήλη με στερεό πληρωτικό υλικό, είτε τριχοειδής στήλη. Η αεριοχρωματογραφία έχει σχετικά περιορισμένη εφαρμογή, διότι είναι κατάλληλη για την ανάλυση μισμμάτων πτητικών μόνο ουσιών. Το δείγμα εξατμίζεται ταχύτατα και εισάγεται σε χρωματογραφική στήλη (στατική φάση) καθώς παρασύρεται από το αδρανές φέρον αέριο (κινητή φάση). Ο διαχωρισμός επιτυγχάνεται με κατανομή του αναλύτη μεταξύ της αέριας κινητής και της υγρής ή στερεής στατικής φάσης. Ο διαχωρισμός πραγματοποιείται σε υψηλές θερμοκρασίες και γι' αυτό το λόγο η στήλη είναι εγκλεισμένη σε φούρνο.<sup>[80]</sup>

Στην υγροχρωματογραφία (Liquid Chromatography ή LC) η κινητή φάση είναι υγρή, ενώ η στατική φάση μπορεί να είναι στερεή ή υγρή. Η υγροχρωματογραφία βρίσκει ευρύτατη εφαρμογή, σε αντίθεση με την αεριοχρωματογραφία, με μοναδικό περιορισμό τη δυνατότητα διαλυτοποίησης των αναλυόμενων ουσιών στην κινητή φάση. Μη πτητικές και θερμοευαίσθητες ενώσεις διαχωρίζονται αποκλειστικά με υγροχρωματογραφία.<sup>[80]</sup>

## 9.2. Υγροχρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC).

Η υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης είναι ο πιο ευέλικτος και ευρέως χρησιμοποιούμενος τύπος χρωματογραφίας στήλης. Η τεχνική χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό και τον προσδιορισμό των ειδών σε μια ποικιλία οργανικών, ανόργανων και βιολογικών υλικών. Στην υγροχρωματογραφία, η κινητή φάση είναι ένας υγρός διαλύτης που περιέχει το δείγμα ως μείγμα διαλυμένων ουσιών. Οι τύποι της HPLC ταξινομούνται συχνά από τον μηχανισμό διαχωρισμού ή από τον τύπο της στατικής φάσης. Αυτά περιλαμβάνουν χρωματογραφία καταμερισμού (ή υγρού-υγρού), χρωματογραφία προσρόφησης (ή υγρού-στερεού), χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων, χρωματογραφία συγγένειας.

Ένα σύγχρονο σύστημα HPLC αποτελείται από περιέκτες διαλυτών, απαιρωτή κενού, αντλία, μονάδα εισαγωγής δείγματος, χρωματογραφική στήλη, ανιχνευτή και σύστημα καταγραφής. Η εισαγωγή του δείγματος γίνεται στην κορυφή της στήλης. Οι υπό ανάλυση ουσίες με τη βοήθεια της κινητής φάσης κατανέμονται μεταξύ της κινητής και της στατικής φάσης, με βάση τη συγγένεια που παρουσιάζουν, με αποτέλεσμα να κινούνται με διαφορετική ταχύτητα μέσα στη στήλη και τελικά να διαχωρίζονται. Καθένα από τα συστατικά του δείγματος που εκλύονται εμφανίζεται ως μια κορυφή στο σύστημα καταγραφής. Το σύνολο των κορυφών αποτελεί το χρωματογράφημα. Η ανίχνευση των εκλουόμενων συστατικών επιτυγχάνεται από τον ανιχνευτή. Τα δεδομένα από το καταγραφικό αποθηκεύονται στον υπολογιστή.<sup>[79], [81]</sup>



Σχήμα 11. Διάταξη υγροχρωματογραφίας υψηλής απόδοσης.<sup>[81]</sup>

Ο χρόνος που απαιτείται, ώστε μία συγκεκριμένη ουσία να διέλθει διαμέσου της στήλης από την είσοδό της μέχρι τον ανιχνευτή ονομάζεται χρόνος έκλουσης ή κατακράτησης ( $t_R$ ). Είναι το χρονικό διάστημα μετά την ένεση και μέχρι το μέγιστο της κορυφής έκλουσης μίας ουσίας. Παράλληλα, ο χρόνος παραμονής των μορίων του δείγματος στην κινητή φάση είναι ο ίδιος για όλα τα συστατικά του δείγματος και καλείται νεκρός χρόνος ( $t_0$ ). Ο νεκρός χρόνος είναι ο χρόνος κατακράτησης ενός συστατικού που δεν αλληλεπιδρά καθόλου με τη στατική φάση της στήλης.<sup>[80]</sup>



Ο συντελεστής κατακράτησης ( $k$ ) περιγράφει τη μετανάστευση των διαλυμένων ουσιών στη στήλη και αποτελεί ποσοτικό μέτρο της τάσης ενός συγκεκριμένου είδους μορίων να προσροφάται στη στατική φάση. Συνήθως αποτιμάται με τη μορφή λογαρίθμου ως εξής<sup>[80]</sup>:

$$\log k = \log \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

Η υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) χρησιμοποιείται ευρέως σε όλα σχεδόν τα στάδια της διαδικασίας ανακάλυψης φαρμάκων. Σε μεταγενέστερα στάδια η HPLC συχνότερα σε συνδυασμό με MS εφαρμόζεται για την παρακολούθηση της συγκέντρωσης των ενώσεων σε διάφορα βιολογικά μέσα, όπως το αίμα και οι ιστοί. Η HPLC χρησιμοποιείται επίσης για την παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των συστατικών στα συνθετικά μείγματα κατά τη διαδικασία ανάπτυξης, την έρευνα για την κλιμάκωση και κατά τη βελτιστοποίηση της σύνθεσης των μορίων φαρμάκου. Ο τελικός ποιοτικός έλεγχος, οι έλεγχοι ακαθαρσιών, οι έρευνες σταθερότητας και πολλοί άλλοι τομείς της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων χρησιμοποιούν επίσης την HPLC ως κύριο αναλυτικό εργαλείο.<sup>[82]</sup>

### 9.3. Βιομμητική Χρωματογραφία.

Η χρήση της υγροχρωματογραφίας για τη μοντελοποίηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων στην πρώιμη ανακάλυψη φαρμάκων βασίζεται στις ομοιότητες που διέπουν τις χρωματογραφικές και βιολογικές διεργασίες. Πράγματι, η υγροχρωματογραφία βασίζεται σε μια δυναμική ισορροπία χημικών ουσιών μεταξύ κινητής και στατικής φάσης και η έκλουσή τους εκφράζει την κατανομή τους μεταξύ των δύο φάσεων. Ομοίως, αρκετές φαρμακοκινητικές ιδιότητες είναι το αποτέλεσμα μιας δυναμικής κατανομής φαρμάκων μεταξύ υδατικών φάσεων και μεμβρανών ή ιστών. Έτσι, η υγροχρωματογραφία που ενσωματώνει έναν βιολογικά σχετικό παράγοντα υπό κατάλληλες συνθήκες μπορεί να λειτουργήσει ως ισχυρή προσομοίωση βιολογικών διεργασιών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη ποσοτικών σχέσεων κατακράτησης-δραστικότητας. Πιο συγκεκριμένα, οι ίδιοι οι παράγοντες που ερμηνεύουν την κατακράτηση μπορούν να προβλεφθούν από την κατασκευή σχετικών στατιστικών μοντέλων γνωστών ως ποσοτικές σχέσεις δομής-διατήρησης (QSRR). Η πρόοδος στην τεχνολογία των στηλών HPLC πέτυχε την ακινητοποίηση φωσφολιπιδίων και διαφορετικών τύπων πρωτεϊνών (όπως λευκωματίνη ανθρώπινου ορού (HSA) ή γλυκοπρωτεΐνη  $\alpha$ -1 οξέος (AGP)) σε σκελετό πυριτικής πηκτής για την παραγωγή, αντίστοιχα, χρωματογραφίας ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών (IAM) και συγγένειας υψηλής απόδοσης (HPAC), που ορίζεται επίσης ως βιομμητική χρωματογραφία.<sup>[83]</sup>

Βιομμητική χρωματογραφία, λοιπόν, είναι το όνομα των μεθόδων HPLC που εφαρμόζουν στατικές φάσεις που περιέχουν ουσίες που μπορούν να μιμηθούν το βιολογικό περιβάλλον όπου κατανέμονται τα μόρια του φαρμάκου. Οι εφαρμοζόμενες κινητές φάσεις είναι υδατικές οργανικές με pH=7.4 για μίμηση φυσιολογικών συνθηκών που θα συναντούσαμε στο ανθρώπινο σώμα. Αυτή η τεχνολογία, όταν είναι τυποποιημένη, επιτρέπει την πρόβλεψη της *in vivo* κατανομής και συμπεριφοράς κατανομής των ενώσεων και βοηθά στην επιλογή των καλύτερων ενώσεων για περαιτέρω μελέτες, ώστε να αποτελέσουν μόριο φαρμάκου. Διακρίνονται τρεις τύποι βιομμητικής χρωματογραφίας: η χρωματογραφία ακινητοποιημένων μεμβρανών (IAM), η χρωματογραφία ακινητοποιημένων πρωτεϊνών (HPAC-HSA, HPAC-AGP) και η μικκυλιακή χρωματογραφία (MLC).<sup>[84]</sup>



εκφράζουν οριακές περιπτώσεις μεταξύ παθητικής διάχυσης και μη ειδικής σύνδεσης. Συνεπώς, χρησιμοποιούνται για την προσομοίωση και άλλων φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων, όπου εμπλέκονται και τα δυο φαινόμενα, όπως ο όγκος κατανομής.<sup>[11]</sup>

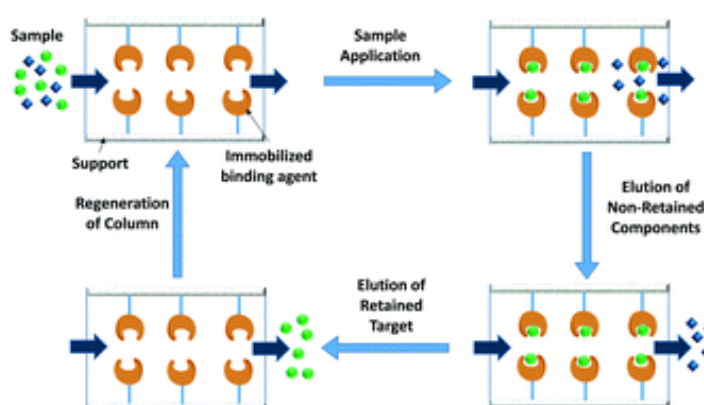
### 9.3.2. Χρωματογραφία Ακίνητοποιημένων Πρωτεϊνών Πλάσματος.

Μια διαδικασία που μπορεί να επηρεάσει τη φαινόμενη δοσολογία πολλών φαρμακευτικών παραγόντων είναι η δέσμευσή τους με πρωτεΐνες και άλλους παράγοντες στο αίμα. Αυτή η σύνδεση μπορεί να περιλαμβάνει πρωτεΐνες ορού, όπως λευκωματίνη ανθρώπινου ορού (HSA) ή α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AGP), ή λιποπρωτεΐνες. Αυτή η δέσμευση μπορεί να επηρεάσει την τελική δραστηριότητα των φαρμάκων μόλις εισέλθουν στην κυκλοφορία και παίζει κεντρικό ρόλο στον καθορισμό της απορρόφησης, της κατανομής και του ρυθμού απέκκρισης ή μεταβολισμού πολλών φαρμάκων στην κυκλοφορία του αίματος.<sup>[86]</sup>

Η χρωματογραφία συγγένειας υψηλής απόδοσης (HPAC) είναι ένα εργαλείο που έχει λάβει αυξανόμενο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια ως μέσο μελέτης των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με πρωτεΐνες ορού. Αυτή η μέθοδος είναι ένας τύπος HPLC που χρησιμοποιεί έναν ακίνητοποιημένο συνδεδετικό παράγοντα (π.χ. μια πρωτεΐνη ορού) ως στατική φάση. Σε αυτή την τεχνική, η οποία καλείται χρωματογραφία ακίνητοποιημένων πρωτεϊνών, ο συνδεδετικός παράγοντας ακίνητοποιείται πάνω σε ένα χρωματογραφικό υπόστρωμα, το οποίο είναι κατάλληλο για χρήση σε HPLC, και τοποθετείται σε μια στήλη. Αυτή η στήλη και το υπόστρωμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνδεση και τη διατήρηση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τον συνδεδετικό παράγοντα. Το προφίλ έκλυσης που προκύπτει μπορεί στη συνέχεια να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ισχύ, τον ρυθμό και τη φύση της αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με τον συνδεδετικό παράγοντα.<sup>[86]</sup>

Αυτή η μέθοδος έχει καλή ακρίβεια, είναι σχετικά γρήγορη και αυτοματοποιείται εύκολα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί

με πολλούς τύπους ανιχνευτών και έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες ότι παρέχει καλή συσχέτιση με μεθόδους αναφοράς όταν χρησιμοποιείται για τη μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με πρωτεΐνες ορού. Ένα άλλο χρήσιμο χαρακτηριστικό του HPAC είναι η ικανότητά του να επαναχρησιμοποιεί συχνά την ίδια πρωτεΐνη ή δεσμευτικό παράγοντα για ένα μεγάλο αριθμό πειραμάτων, με εκατοντάδες μελέτες να είναι δυνατές σε ορισμένες περιπτώσεις.<sup>[86]</sup>



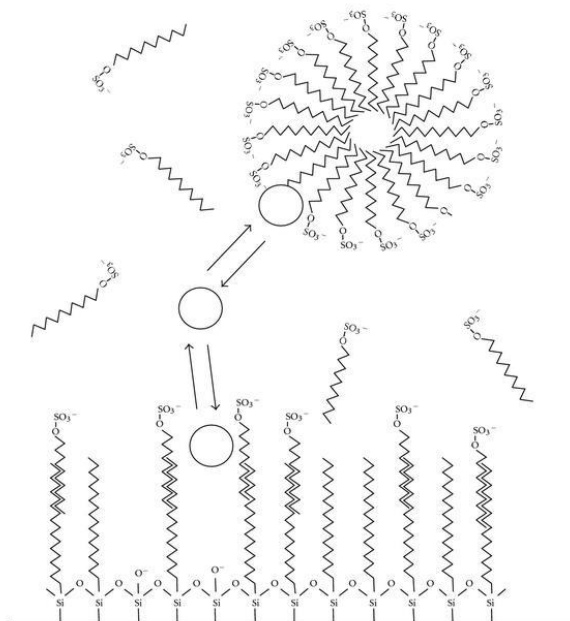
*Σχήμα 13. Σχηματική απεικόνιση δράσης μιας στήλης ακίνητοποιημένων μεμβρανών κατά τη διεξαγωγή HPAC. <sup>[87]</sup>*

### 9.3.3. Μικκυλιακή Χρωματογραφία (MLC).

Η μικκυλιακή υγροχρωματογραφία χρησιμοποιεί κινητές φάσεις που περιέχουν επιφανειοδραστική ουσία, πάνω από την κρίσιμη μικκυλιακή της συγκέντρωση, και αποτελεί μια εναλλακτική λύση στη συμβατική υγροχρωματογραφία αντίστροφης φάσης. Παράλληλα, παρέχει λύση στην άμεση έγχυση φυσιολογικών δειγμάτων ή δειγμάτων τροφίμων με διαλυτοποίηση πρωτεϊνών. Η δυνατότητα άμεσης έγχυσης δειγμάτων στον χρωματογράφο απλοποιεί και επιταχύνει την επεξεργασία, γεγονός που προσδίδει στις αναλυτικές διαδικασίες μεγαλύτερη ακρίβεια και χαμηλότερο κόστος. Η ευελιξία της MLC οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία αλληλεπιδράσεων, οι οποίες δημιουργούνται μεταξύ των εκλουόμενων διαλυμένων ουσιών, της στατικής φάσης, της υδατικής φάσης και των μικκυλίων, επιτρέποντας την ανάλυση ενώσεων με αρκετά μεγάλο εύρος πολικότητας.<sup>[88]</sup>

Τα μικκύλια παρέχουν υδρόφοβες και ηλεκτροστατικές θέσεις αλληλεπίδρασης. Αναγνωρίζονται στα μικκύλια τρεις θέσεις διαλυτοποίησης. Ο υδρόφοβος πυρήνας, η υδρόφιλη επιφάνεια και η περιοχή μεταξύ των ομάδων κεφαλής τασιενεργού και του πυρήνα. Αν και συνήθως χρησιμοποιούνται καθαρές μικκυλιακές κινητές φάσεις, οι περισσότεροι διαχωρισμοί στο MLC γίνονται με υβριδικές μικκυλιακές κινητές φάσεις μέσο που περιέχει μικκύλια, μονομερή επιφανειοδραστικών ουσιών, μόρια οργανικού διαλύτη και νερό. Ο οργανικός διαλύτης μειώνει την πολικότητα του υδατικού διαλύματος και μεταβάλλει τη δομή των μικκυλίων, γι' αυτό και υπάρχει η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση, εξαρτώμενη από τον οργανικό διαλύτη και το τασιενεργό. Η παρουσία ενός τασιενεργού τροποποιεί τις αλληλεπιδράσεις που δημιουργούνται μέσα στη στήλη και μειώνει την απαραίτητη ποσότητα οργανικού διαλύτη στην κινητή φάση, η οποία μπορεί να ανακυκλωθεί λόγω χαμηλής εξάτμισης.<sup>[88]</sup>

Η MLC μοιράζεται τα βασικά συστατικά των συστημάτων υγροχρωματογραφίας αντίστροφης φάσης, δηλαδή μια μη πολική στατική φάση και μια πολική υδατική κινητή φάση. Ωστόσο, τα μικκυλιακά διαλύματα είναι μικροσκοπικά ετερογενή, αποτελούμενα από δύο διακριτά μέσα: τα αμφίφιλα μικκυλιακά συσσωματώματα και τον υδατικό-οργανικό διαλύτη. Από την άλλη πλευρά, η στατική φάση τροποποιείται από την προσρόφηση μονομερών επιφανειοδραστικών, δημιουργώντας μια δομή παρόμοια με ένα ανοιχτό μικκύλιο. Το δεσμευμένο με αλκυλικό C18 είναι η στατική φάση που χρησιμοποιείται ευρύτερα σε MLC. Οι στήλες φάσης με δεσμό αλκυλίου τροποποιούνται έντονα όταν τα SDS, CTAB ή Brij-35 ενσωματώνονται στην κινητή φάση.<sup>[88]</sup>



*Σχήμα 14. Περιβάλλον διαλυμένης ουσίας σε MLC με φάση δεσμευμένη σε οκταδεκύλιο και κινητή φάση με ανιονικό SDS. <sup>[88]</sup>*

## Πειραματικό μέρος

### 1. Συλλογή δεδομένων

Σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η ανάπτυξη ενός μοντέλου που προβλέπει την τοξικότητα στους νεφρούς. Το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιεί δεδομένα από γνωστές, ήδη υπάρχουσες, δραστικές ουσίες, που χορηγούνται ή χορηγούντο σε ασθενείς, με τελικό προορισμό την στατιστική χημειομετρική επεξεργασία τους.

#### 1.1. Παρουσίαση των προς ανάλυση ουσιών.

Οι δραστικές ουσίες που επιλέγονται για την ανάπτυξη του μοντέλου είναι συνολικά 116. Οι ουσίες αυτές φέρουν ποικίλη φαρμακολογική δράση, ανήκουν δηλαδή σε διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων βάσει της δράσης τους στον οργανισμό. Έτσι, εξετάζονται φάρμακα αντϊικά, αναλγητικά, αντιμικροβιακά, αντιφλεγμονώδη, αντικαταθλιπτικά, φάρμακα κατά νευρικών, νεφρικών, πεπτικών και καρδιολογικών θεμάτων. Παράλληλα, οι ουσίες αυτές διαφέρουν ως προς την οξύτητα και την αλκαλικότητα τους. Επομένως, είναι οξέα, βάσεις, αμφολύτες και ουδέτερες ουσίες.

Το κύριο χαρακτηριστικό που διαχωρίζει όλες αυτές τις ουσίες και αποτελεί σημείο αναφοράς της ανάπτυξης του μοντέλου είναι η εμφάνιση ή μη νεφροτοξικότητας κατόπιν χορήγησής τους. Συνεπώς, πρωταρχική ενέργεια στην επιλογή των ουσιών αποτελεί η έρευνα για την ταυτοποίηση των ουσιών εκείνων που επιβεβαιωμένα φέρουν την ευθύνη της πρόκλησης διαφόρων μηχανισμών τοξικότητας των νεφρών στο μέσο ενήλικα άνθρωπο. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι τα για τις εν λόγω δραστικές ουσίες είτε υπάρχει βεβαιότητα, που οφείλεται σε χρόνια έρευνα, είτε υπάρχει υψηλή πιθανότητα εμφάνισης, που οφείλεται τόσο στη δοσολογία, την επί χρόνια χορήγηση του εκάστοτε φαρμάκου ή τη συνδυαστική του δράση με άλλη αγωγή του ασθενούς, όσο και με την φύση ή την παθολογία του ασθενούς. Σε δευτερεύον χρόνο, γίνεται πλέον η επιλογή των νεφροτοξικών ουσιών. Οι 56 συνολικά προς ανάλυση νεφροτοξικές ουσίες, επιλέγονται με γνώμονα την ύπαρξη ποικιλίας των λειτουργικών και δομικών χαρακτηριστικών τους.<sup>[89], [90], [91]</sup>

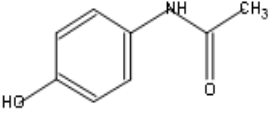
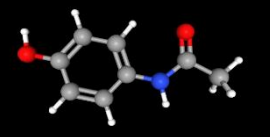
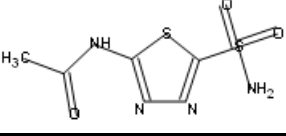
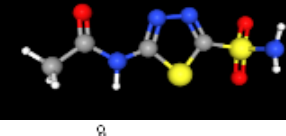
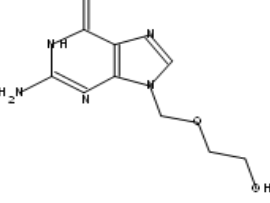
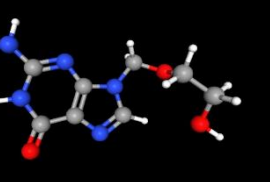
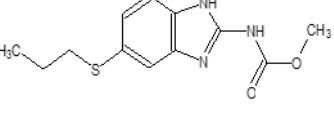
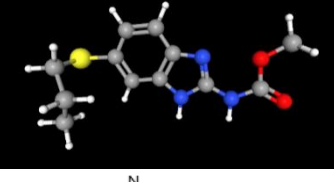
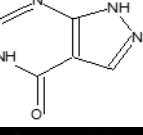
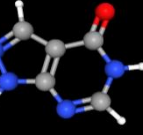
Εν συνεχεία, επιλέγονται ουσίες οι οποίες δεν φέρουν κάποιον γνωστό νεφροτοξικό μηχανισμό μετά τη χορήγησή τους. Οι ουσίες αυτές είτε έχουν μελετηθεί ως προς την ύπαρξη νεφροτοξικότητας, είτε δεν έχει ακόμη και σήμερα γνωστοποιηθεί ότι ευθύνονται για ανεπιθύμητες ενέργειες που βλάπτουν τους νεφρούς. Και σε αυτή την περίπτωση οι 60 που επιλέγονται, διαφοροποιούνται ως προς τα λειτουργικά και δομικά χαρακτηριστικά τους. Για την επιλογή των ουσιών αυτών, σημαντική ήταν η βοήθεια των εξής βάσεων δεδομένων: DrugBank, PubChem και Galinos.

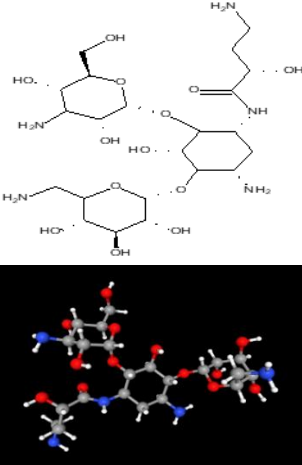
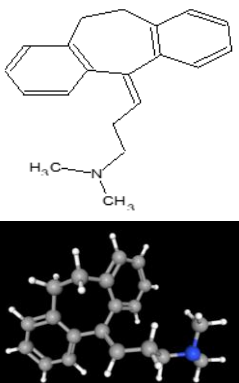
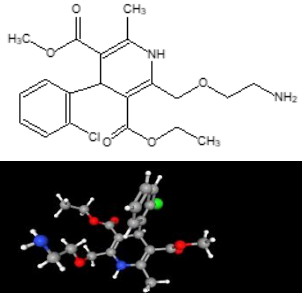
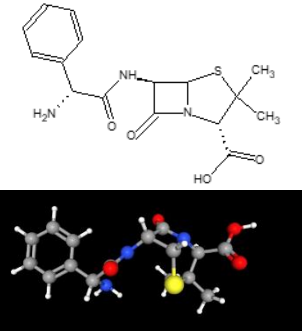
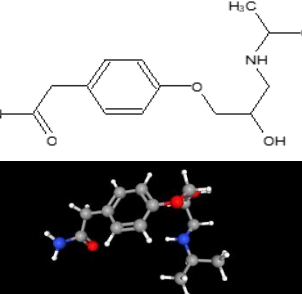
Στον πίνακα που ακολουθεί γίνεται αναλυτική παρουσίαση των 116 δραστικών ουσιών, νεφροτοξικών και μη, που επιλέγονται για την ανάπτυξη του μοντέλου πρόβλεψης νεφροτοξικότητας. Οι ουσίες είναι δοσμένες ονομαστικά με αλφαβητική σειρά και μάλιστα οι νεφροτοξικές ουσίες σημειώνονται με κόκκινα γράμματα, ενώ οι μη νεφροτοξικές με μαύρα. Ύστερα, δίνεται η μοριακή τους δομή με δύο μορφές, ως δισδιάστατη δομική απεικόνιση και ως τρισδιάστατη απεικόνιση στο χώρο. Έπειτα, καταγράφονται η λειτουργία των ουσιών αυτών ως φαρμακευτικά σκευάσματα. Τέλος, επισημαίνεται για τις νεφροτοξικές ουσίες, το είδος της νεφροτοξικής δράσης που δύνανται να προκαλέσουν στον ανθρώπινο οργανισμό.

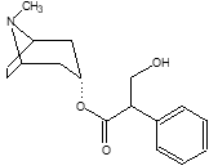
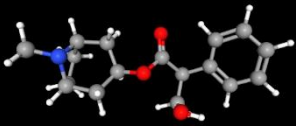
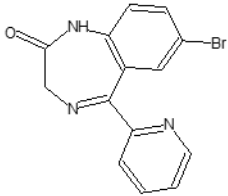
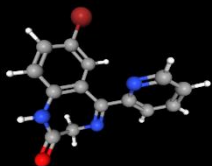
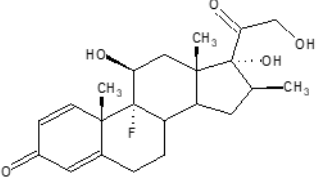
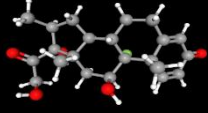
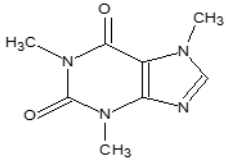

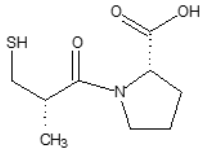
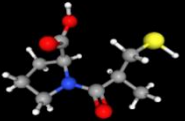
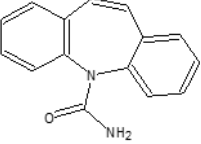
Για την δημιουργία του πίνακα αντλούνται πληροφορίες και εικόνες από τις βάσεις δεδομένων: ADME Boxes v.3.0, DrugBank, PubChem και Galinos. Πιο αναλυτικά, οι δισδιάστατες δομές των δραστικών ουσιών αξιοποιούνται από το ADME Boxes v.3.0, ενώ η τρισδιάστατη απεικόνιση από την ιστοσελίδα

του PubChem. Η καταγραφή της φαρμακολογικής και της νεφροτοξικής δράσης είναι ένας συνδυασμός πληροφοριών από τη βιβλιογραφία και τις ιστοσελίδες των DrugBank και PubChem.


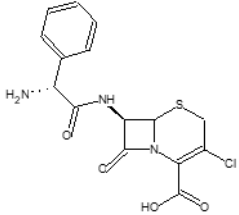
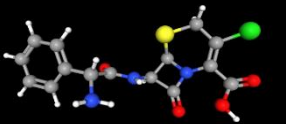
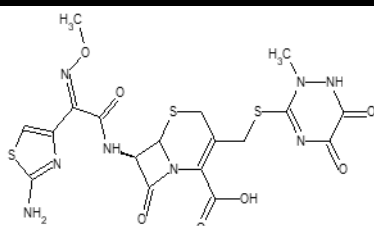
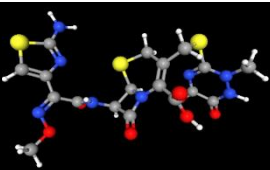
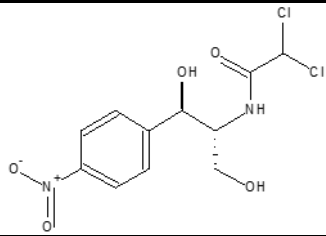

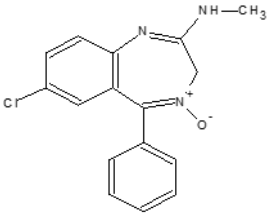
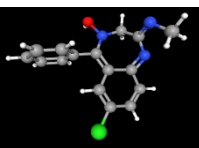
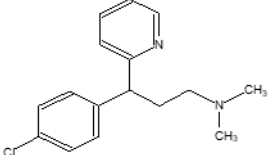
*Πίνακας 1. Παρουσίαση των υπό μελέτη δραστικών ουσιών, νεφροτοξικών και μη.*

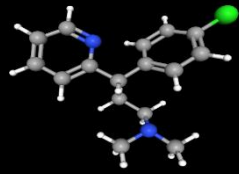
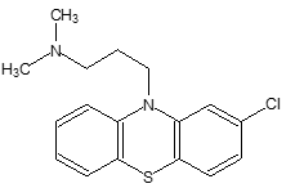
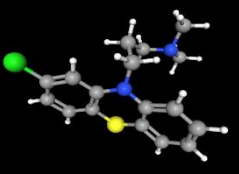
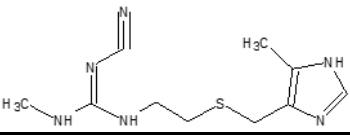
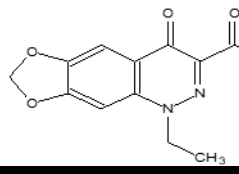
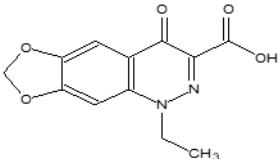
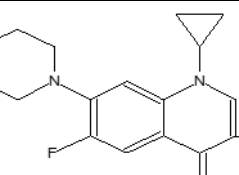
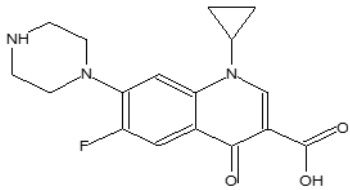
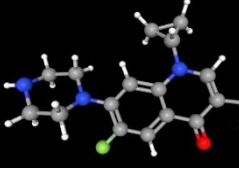
#	Δραστική Ουσία	Δομή	Φαρμακολογική Δράση	Νεφροτοξική Δράση
<u>1</u>	Acetaminophen (Ακεταμινοφαίνη)	 	Αναλγητικό Αντιπυρετικό	Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα
<u>2</u>	Acetazolamide (Ακεταζολαμίδιο)	 	Αντιγλαυκωματικό Διουρητικό	Εγγύς νεφρική σωληναριακή οξέωση
<u>3</u>	Acyclovir (Ακυκλοβίρη)	 	Αντι-ικό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)
<u>4</u>	Albendazole (Αλβενδαζόλη)	 	Αντιπαράσιτικό	
<u>5</u>	Allopurinol (Αλλοπουρινόλη)	 	Κατά της υπερουριχαιμίας	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

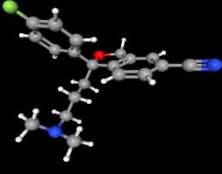
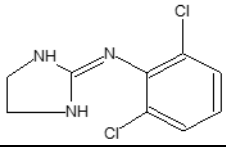
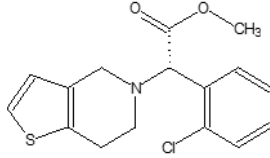
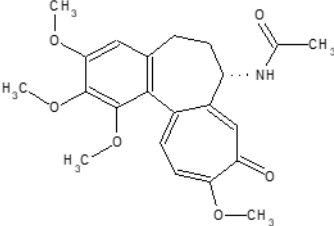
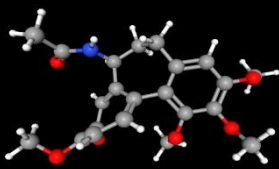
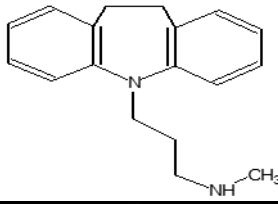
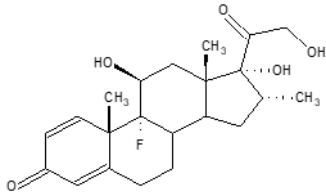
6	<p>Amikacin (Αμικασίνη)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Τοξικότητα των κυττάρων των σωληναρίων</p> <p>Οξεία σωληναριακή νέκρωση</p>
7	<p>Amitriptyline (Αμιτριπτυλίνη)</p>		<p>Αντικαταθλιπτικό</p>	<p>Ραβδομύωση</p>
8	<p>Amlodipine (Αμλοδιπίνη)</p>		<p>Αντιυπερτασικό</p>	
9	<p>Ampicillin (Αμπικιλίνη)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα</p> <p>Σπειραματο- νεφρίτιδα</p>
10	<p>Atenolol (Ατενολόλη)</p>		<p>Αντιυπερτασικό</p>	

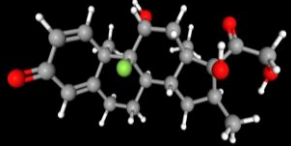
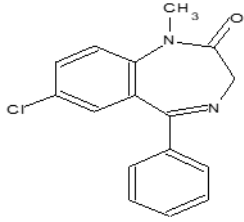
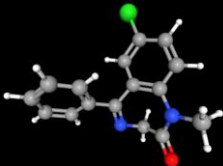
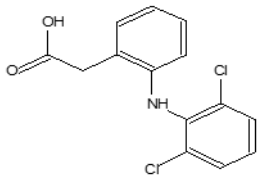
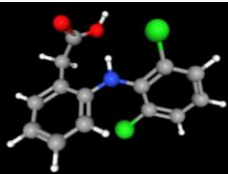
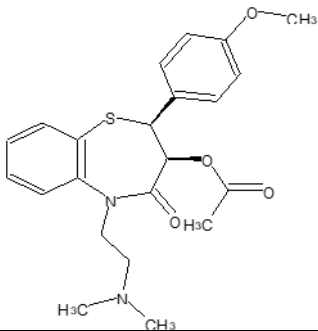
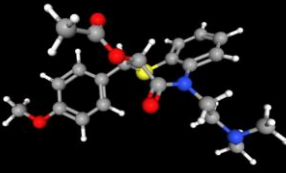
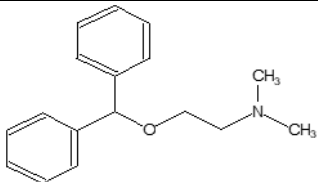
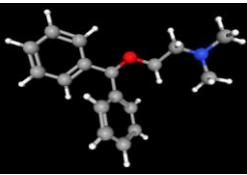
11	Atropine (Ατροπίνη)	 	Αντιχολινεργικό	
12	Bromazepam (Βρωμαζεπάμη)	 	Αγχολυτικό Μυοχαλαρωτικό Υπνωτικό	Ραβδομύλυση
13	Betamethasone (Βηταμεθαζόνη)	 	Αντιφλεγμονώδες	
14	Caffeine (Καφεΐνη)	 	Διεγερτικό του ΚΝΣ	
15	Captopril (Καπτοπρίλη)	 	Αντιυπερτασικό	Οξεία νεφρική βλάβη
16	Carbamazepine (Καρβαμαζεπίνη)		Αντιεπιληπτικό	

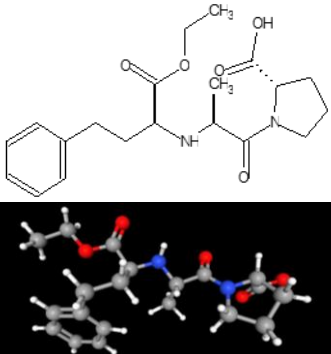
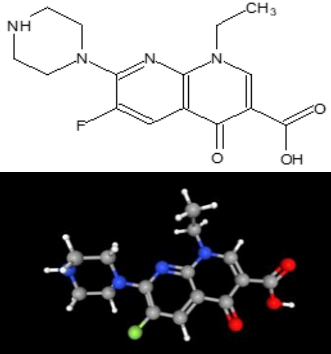
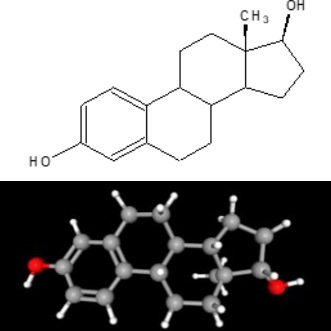
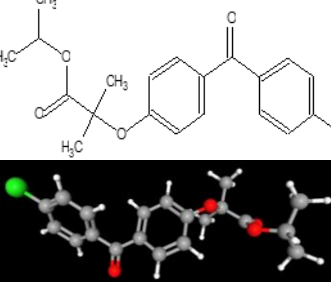
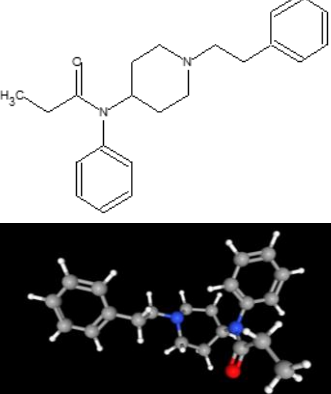


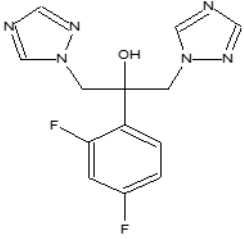
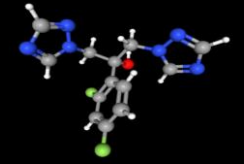
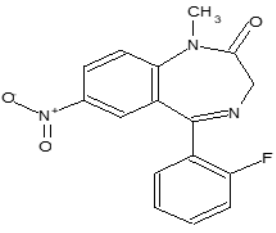
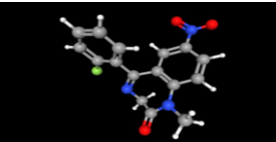
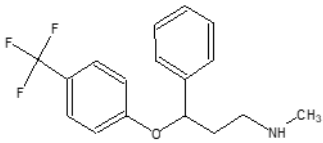
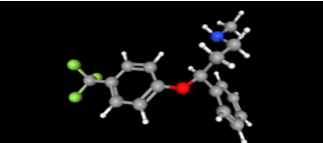
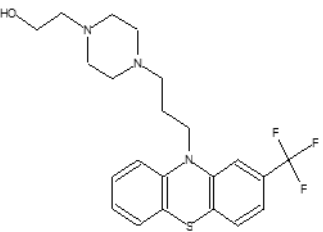
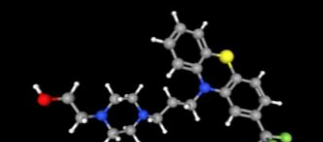
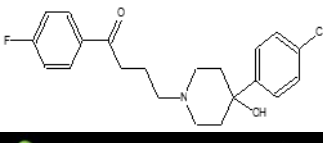
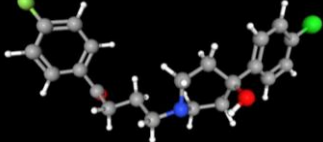
				
<u>17</u>	Cefaclor (Κεφακλόρη)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
<u>18</u>	Ceftriaxone (Κεφτριαζόνη)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
<u>19</u>	Chloramphenicol (Χλωραμφενικόλη)	 	Αντιμικροβιακό	
<u>20</u>	Chlordiazepoxide (Χλωροδιαζεποξείδη)	 	Αγχολυτικό Μυοχαλαρωτικό	Ραβδομύλωση
<u>21</u>	Chlorpheniramine (Χλωροφαινιραμίνη)		Αντιισταμινικό	

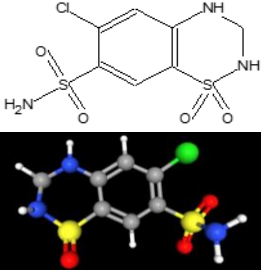
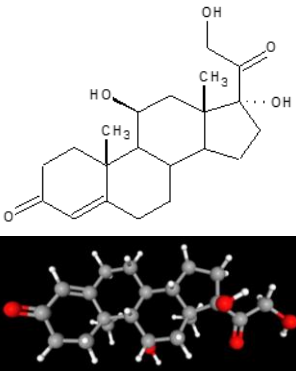
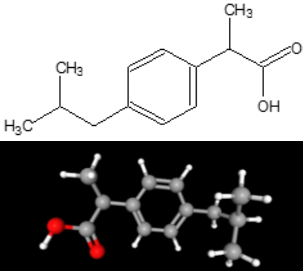
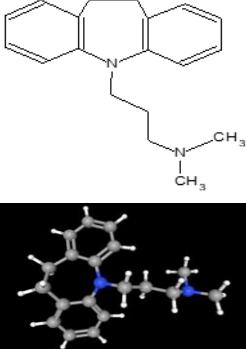
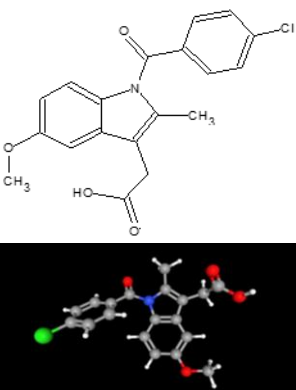
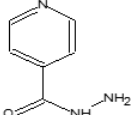
<u>22</u>	Chlorpromazine (Χλωροπρομαζίνη)		Κατευναστικό Αντιεμετικό	
				
<u>23</u>	Cimetidine (Σιμετιδίνη)		Αντιόξινο	
				
<u>24</u>	Cinoxacin (Σινοξασίνη)		Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα  Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)
				
<u>25</u>	Ciprofloxacin (Σιπροφλοξασίνη)		Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα  Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)
				
<u>26</u>	Citalopram (Σιταλοπράμη)		Αντικαταθλιπτικό	

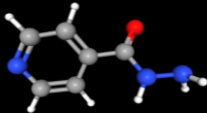
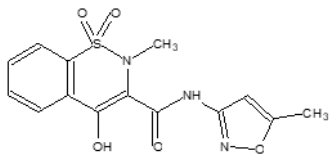
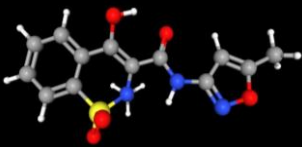
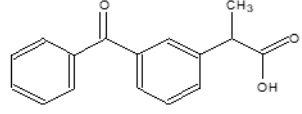
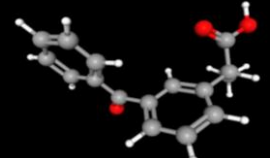
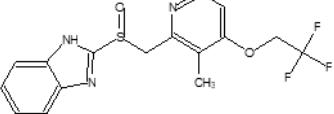
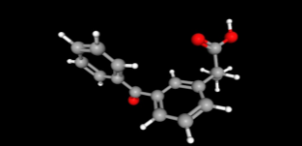
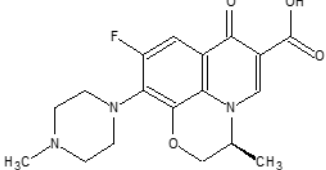
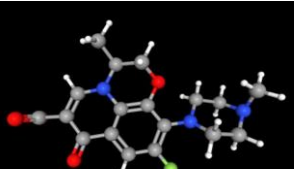
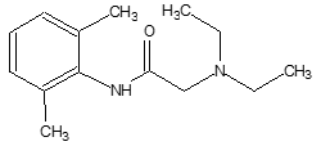
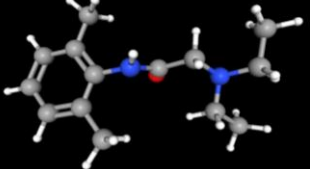
<u>27</u>	Clonidine (Κλονιδίνη)		Αντιυπερτασικό	
				
<u>28</u>	Clopidogrel (Κλοπιδογρέλη)		Αντιαιμοπεταλιακό	Θρομβωτική μικρο- αγγειοπάθεια
<u>29</u>	Colchicine (Κολχικίνη)		Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	
				
<u>30</u>	Desipramine (Δεσιπραμίνη)		Αντικαταθλιπτικό	
<u>31</u>	Dexamethasone (Δεξαμεθαζόνη)		Αντιφλεγμονώδες  Αντιαλλεργικό	

				
<u>32</u>	Diazepam (Διαζεπάμη)	 	Αγχολυτικό Μυοχαλαρωτικό	Ραβδομύλυση
<u>33</u>	Diclofenac (Δικλοφενάκη)	 	Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες  Αναλγητικό	Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα  Σπειραματο- νεφρίτιδα
<u>34</u>	Diltiazem (Διλτιαζέμη)	 	Αντιυπερτασικό	
<u>35</u>	Diphenhydramine (Διφαινουδραμίνη)	 	Αντιισταμινικό	Ραβδομύλυση

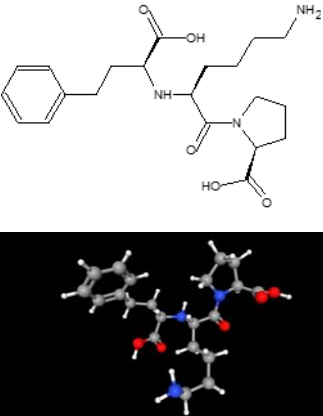
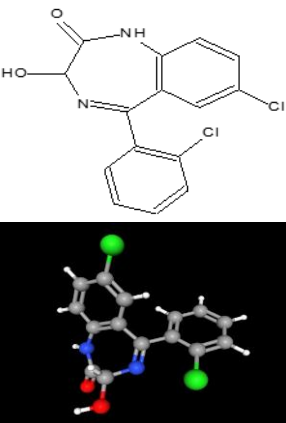
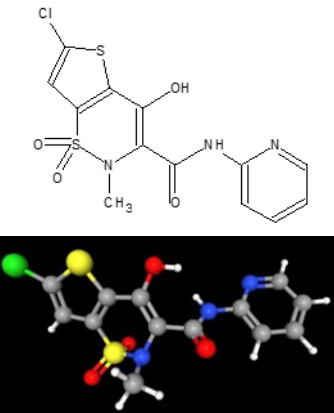
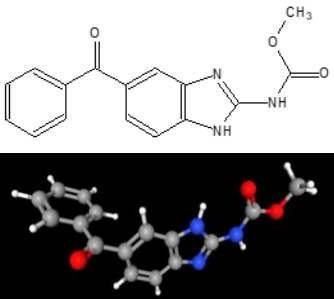
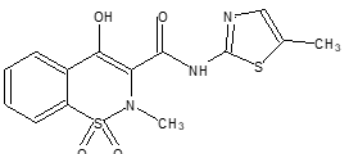
36	<p>Επαιapril (Εναλαπρίλη)</p>		<p>Αντιυπερτασικό</p>	<p>Οξεία νεφρική βλάβη</p>
37	<p>Εποxacip (Ενοξασίνη)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)</p>
38	<p>Estradiol (Οιστραδιόλη)</p>		<p>Τροποποιητικό με δράση στο γεννητικό σύστημα</p>	
39	<p>Fenofibrate (Φαινοφιβράτη)</p>		<p>Υπολιπιδαιμικό</p>	
40	<p>Fentanyl (Φαιντανύλη)</p>		<p>Αναλγητικό</p>	

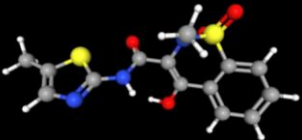
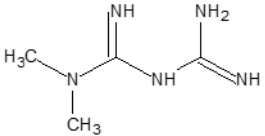
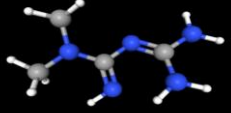
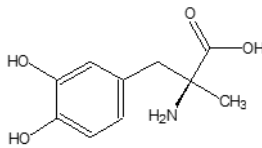
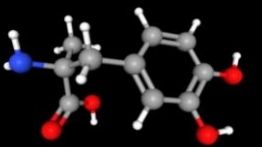
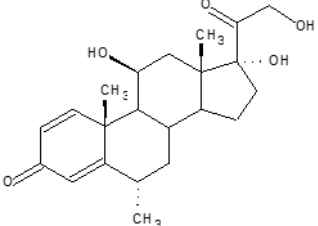
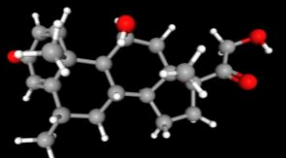
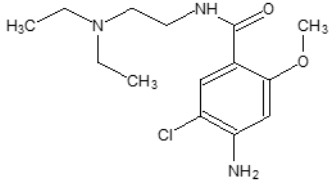
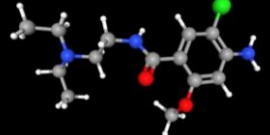
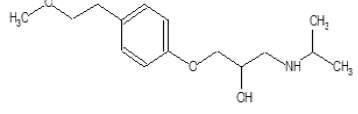
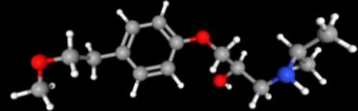
41	<p>Fluconazole (Φλουκοναζόλη)</p>	 	Αντιμυκητιασικό	
42	<p>Flunitrazepam (Φλουνιτραζεπάμη)</p>	 	<p>Αγχολυτικό Αντισπασμωδικό Μυοχαλαρωτικό Κατασταλτικό</p>	Ραβδομύλυση
43	<p>Fluoxetine (Φλουοξετίνη)</p>	 	Αντικαταθλιπτικό	Ραβδομύλυση
44	<p>Fluphenazine (Φλουφαιναζίνη)</p>	 	Αντιψυχωσικό	
45	<p>Haloperidol (Αλοπεριδόλη)</p>	 	Αντιψυχωσικό	Ραβδομύλυση

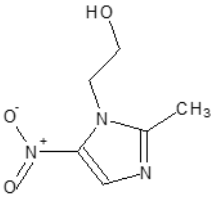

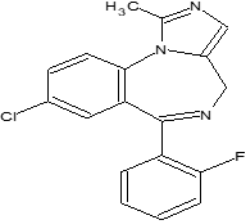
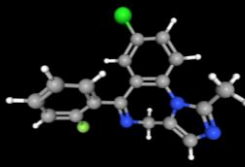
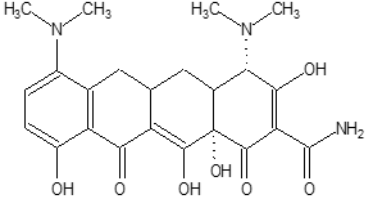
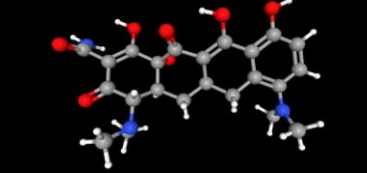
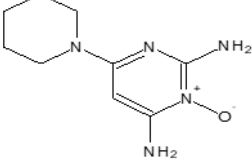
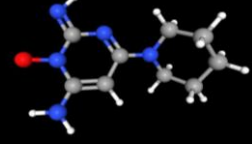
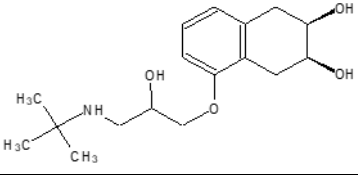
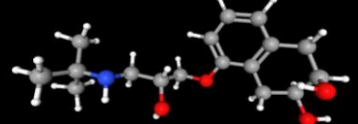
46	<p>Hydrochlorothiazide (Υδροχλωροθειαζίδη)</p>		<p>Διουρητικό</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα</p>
47	<p>Hydrocortisone (Υδροκορτιζόνη)</p>		<p>Αντιφλεγμονώδες</p>	
48	<p>Ibuprofen (Ιβουπροφαίνη)</p>		<p>Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες</p> <p>Αναλγητικό</p> <p>Αντιπυρετικό</p>	<p>Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα</p> <p>Σπειραματονεφρίτιδα</p>
49	<p>Imipramine (Ιμπραμίνη)</p>		<p>Αντικαταθλιπτικό</p>	
50	<p>Indomethacin (Ινδομεθακίνη)</p>		<p>Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες</p> <p>Αναλγητικό</p> <p>Αντιπυρετικό</p>	<p>Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα</p> <p>Σπειραματονεφρίτιδα</p>
51	<p>Isoniazid (Ισονιαζίδη)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	

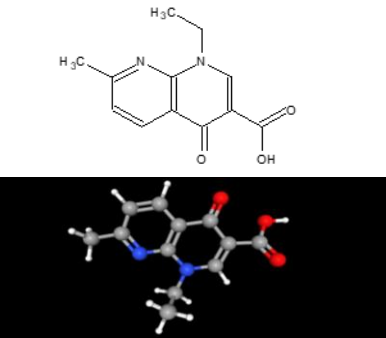
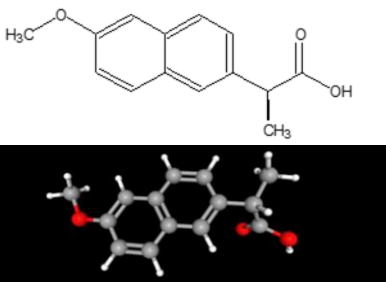
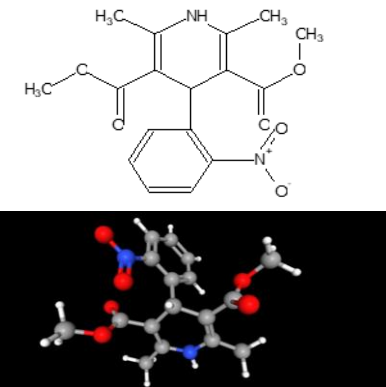
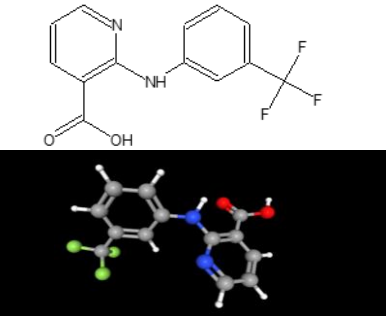
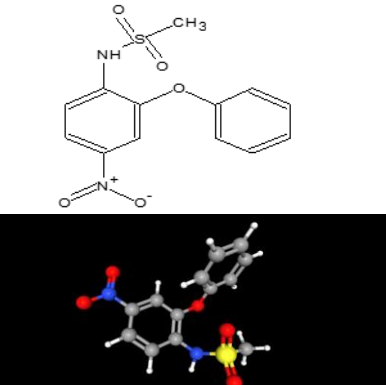
				
<u>52</u>	Isoxicam (Ισοξικάμη)	 	Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες	Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα  Σπειραματο- νεφρίτιδα
<u>53</u>	Ketoprofen (Κετοπροφαίνη)	 	Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες  Αναλγητικό	Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα  Σπειραματο- νεφρίτιδα
<u>54</u>	Lansoprazole (Λανσοπραζόλη)	 	Αντιόξινο	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
<u>55</u>	Levofloxacin (Λεβοφλοξασίνη)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα  Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)
<u>56</u>	Lidocaine (Λιδοκαΐνη)	 	Τοπικό Αναισθητικό	

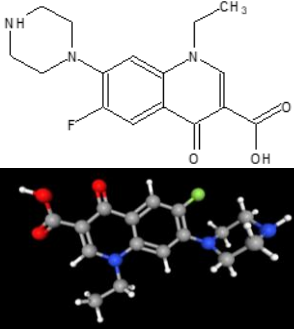
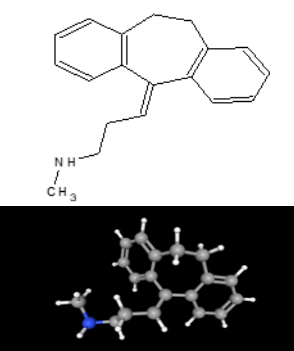
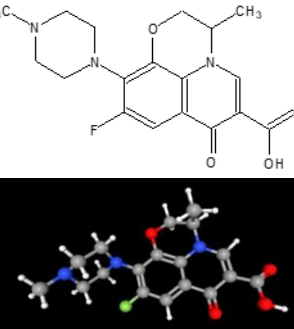
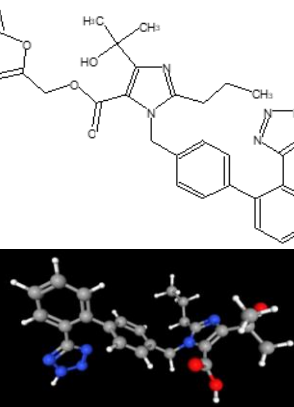
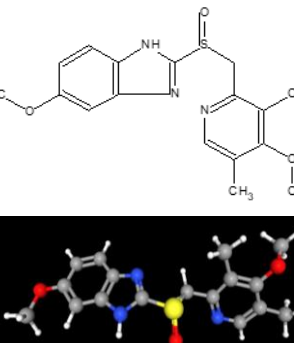


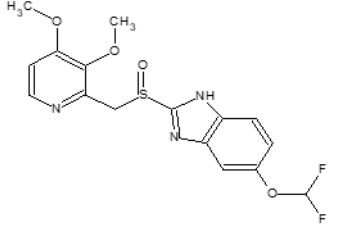
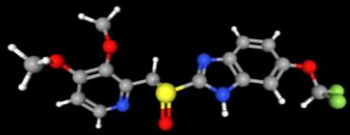
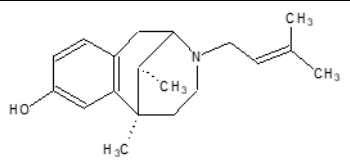
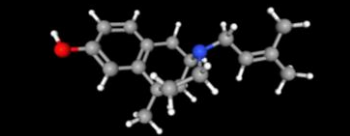
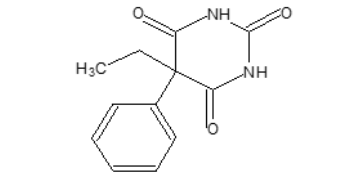
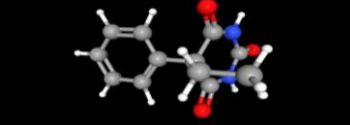
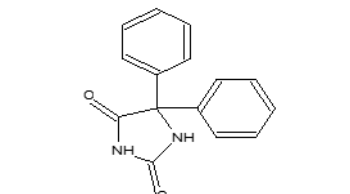

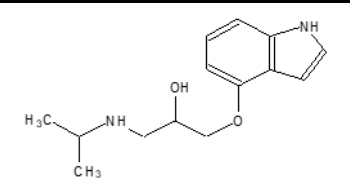
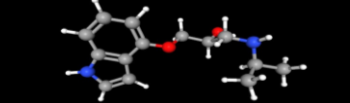
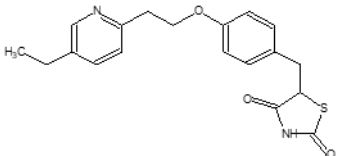
57	<p>Lisinopril (Λισινοπρίλη)</p>		Αντιυπερτασικό	Οξεία νεφρική βλάβη
58	<p>Lorazepam (Λοραζεπάμη)</p>		Αγχολυτικό	Ραβδομύλωση
59	<p>Lornoxicam (Λορνοξικάμη)</p>		<p>Αντιφλεγμονώδες Αναλγητικό</p>	<p>Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα Σπειραματονεφρίτιδα</p>
60	<p>Mebendazole (Μεμπενδαζόλη)</p>		Αντιπαράσιτικό	
61	<p>Meloxicam (Μελοξικάμη)</p>		<p>Αντιφλεγμονώδες Αναλγητικό</p>	Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα

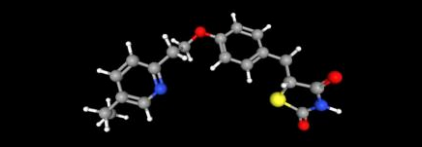
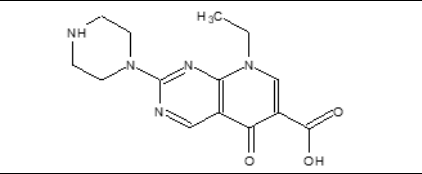
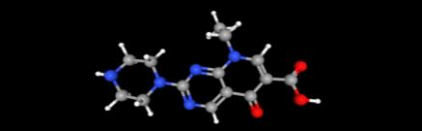
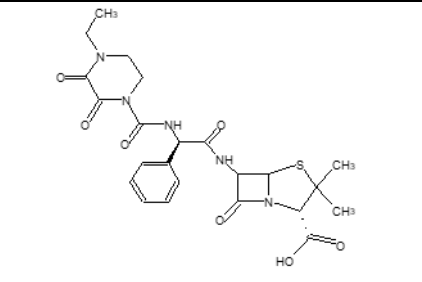
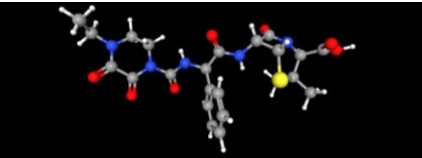
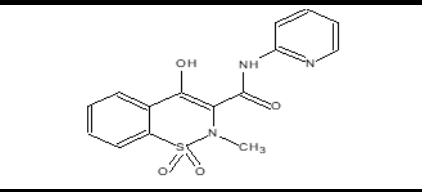

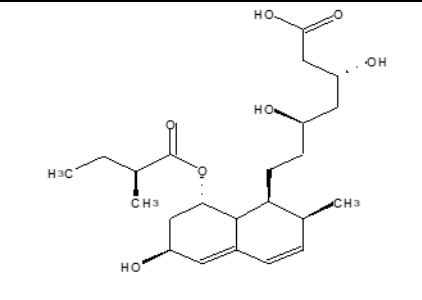
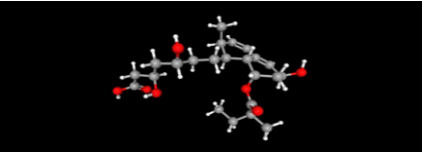
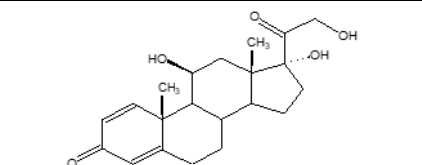
			Αντιπυρετικό	Σπειραματο- νεφρίτιδα
<u>62</u>	Metformin (Μετφορμίνη)	 	Αντι- υπεργλυκαιμικό	
<u>63</u>	Methyldopa (Μεθυλντόπα)	 	Αντιυπερτασικό	
<u>64</u>	Methylprednisolone (Μεθυλ- πρεδνιζολόνη)	 	Αντιφλεγμονώδες	
<u>65</u>	Metoclopramide (Μετοκλοπραμίδη)	 	Διεγερτικό γαστρεντερικού σωλήνα	
<u>66</u>	Metoprolol (Μετοπρολόλη)	 	Αντιυπερτασικό	

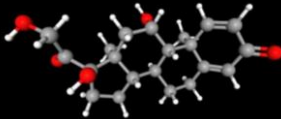
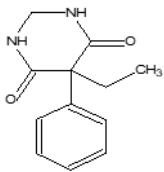
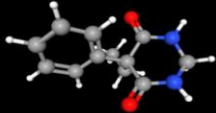
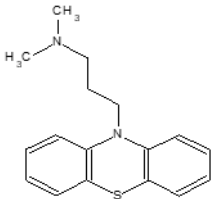
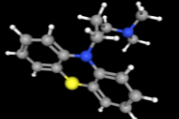
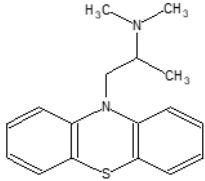
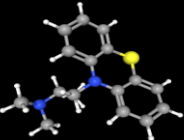
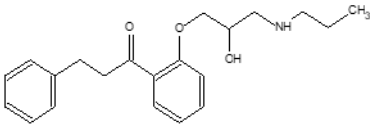
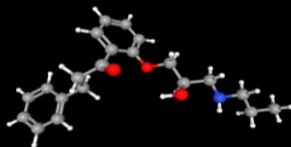
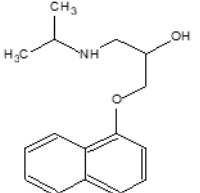
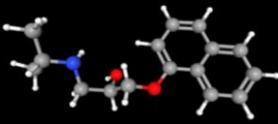
67	Metronidazole (Μετρονιδαζόλη)	 	Αντιμικροβιακό	
68	Midazolam (Μιδαζολάμη)	 	Αγχολυτικό	Ραβδομύλυση
69	Minocycline (Μινοκυκλίνη)	 	Αντιμικροβιακό	
70	Minoxidil (Μινοξιδίλη)	 	Αντιυπερτασικό	
71	Nadolol (Ναδολόλη)	 	Αποκλειστής των β αδρενεργικών υποδοχέων	

72	<p>Nalidixic acid (Ναλιδικό οξύ)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα</p> <p>Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)</p>
73	<p>Naproxen (Ναπροξένη)</p>		<p>Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες</p>	<p>Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα</p> <p>Σπειραματο- νεφρίτιδα</p>
74	<p>Nifedipine (Νιφεδιπίνη)</p>		<p>Αναστολέας εισορής ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων</p>	
75	<p>Niflumic acid (Νιφλουμικό οξύ)</p>		<p>Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες</p>	<p>Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα</p> <p>Σπειραματο- νεφρίτιδα</p>
76	<p>Nimesulide (Νιμεσουλίδη)</p>		<p>Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες</p> <p>Αναλγητικό</p>	

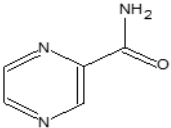
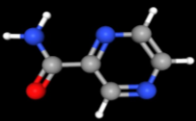
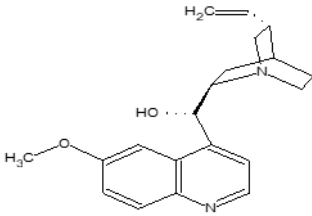
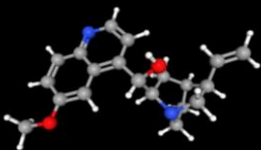
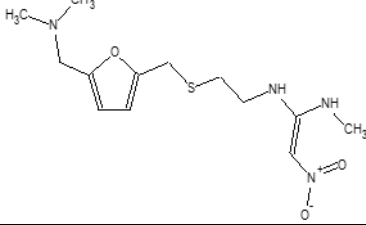
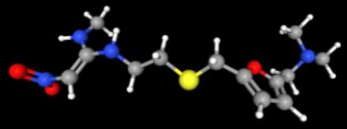
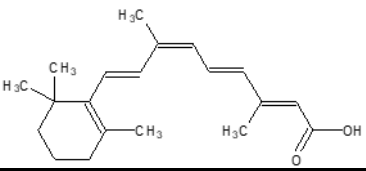
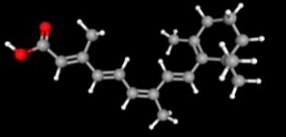
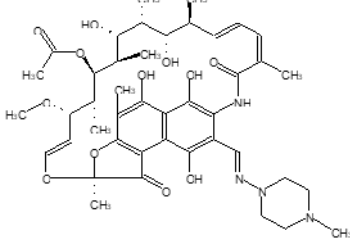
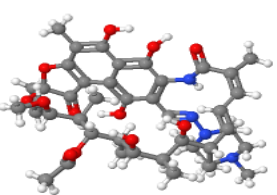
77	<p>Norflloxacin (Νορφλοξαίνη)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα  Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)</p>
78	<p>Nortryptiline (Νορτριπυλίνη)</p>		<p>Αντικαταθλιπτικό</p>	
79	<p>Ofloxacin (Οφλοξαίνη)</p>		<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα  Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)</p>
80	<p>Olmesartan (Ολμεσαρτάνη)</p>		<p>Αντιυπερτασικό</p>	<p>Οξεία νεφρική βλάβη</p>
81	<p>Omeprazole (Ομεπραζόλη)</p>		<p>Αντιόξινο</p>	<p>Οξεία διάμεση νεφρίτιδα</p>

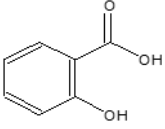
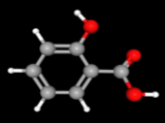
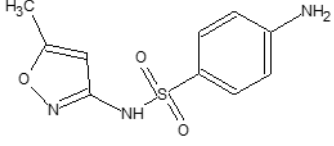
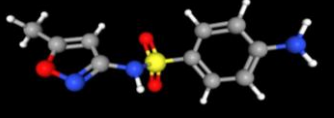
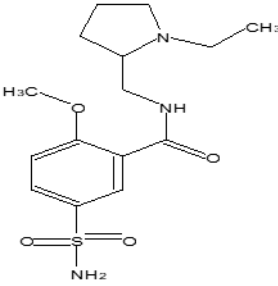
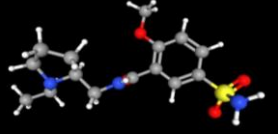
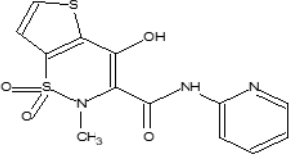

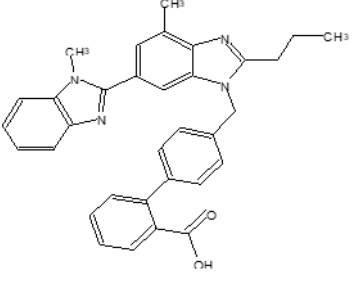
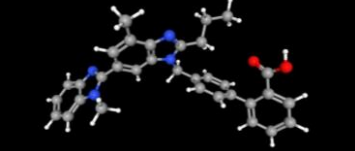
82	<p><b>Pantoprazole</b> (Παντοπραζόλη)</p>	 	Αντιόξινο	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
83	<p><b>Pentazocine</b> (Πενταζοκίνη)</p>	 	Αναλγητικό	
84	<p><b>Phenobarbital</b> (Φαινοβαρβιτάλη)</p>	 	Αντισπασμωδικό Κατασταλτικό	
85	<p><b>Phenytoin</b> (Φαινοτοΐνη)</p>	 	Αντισπασμωδικό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
86	<p><b>Pindolol</b> (Πινδολόλη)</p>	 	Β-Αποκλειστής	
87	<p><b>Pioglitazone</b> (Πιογλιταζόνη)</p>		Υπογλυκαιμικό	

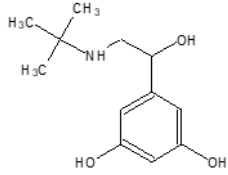
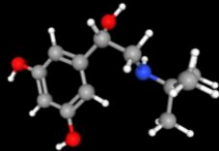
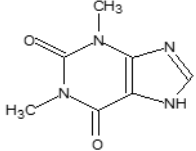
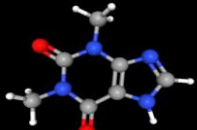
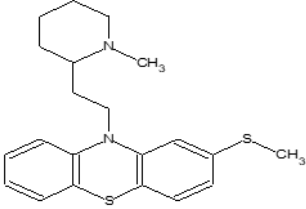
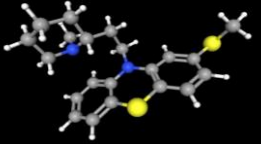
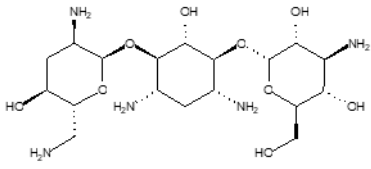
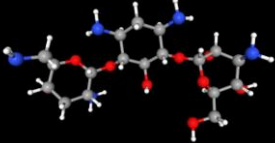
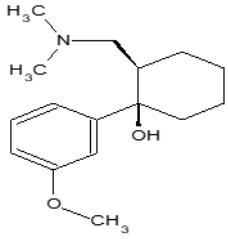
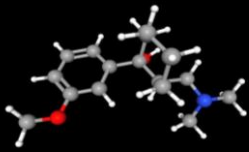
				
<b>88</b>	<b>Pipemidic acid</b> (Πιπεμιδικό οξύ)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα Νεφροπάθεια (κρυσταλλικής φύσεως)
<b>89</b>	<b>Piperacillin</b> (Πιπερακιλλίνη)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα Σπειραματονεφρίτιδα
<b>90</b>	<b>Piroxicam</b> (Πιροξικάμη)	 	Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες Αναλγητικό Αντιπυρετικό	Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα Σπειραματονεφρίτιδα
<b>91</b>	<b>Pravastatin</b> (Πραβαστατίνη)	 	Υπολιπιδαιμικό	Ραβδομύλωση
<b>92</b>	<b>Prednisolone</b> (Πρεδνιζολόνη)		Αντιφλεγμονώδες Αντιαλλεργικό	

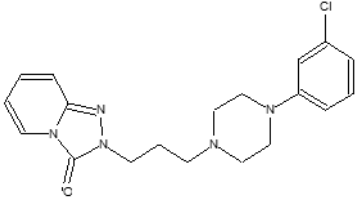
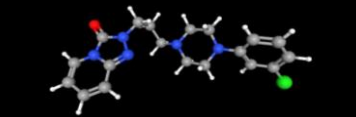
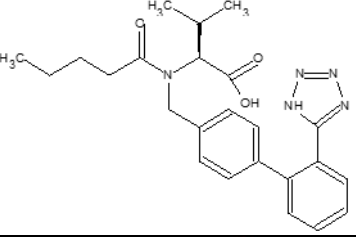
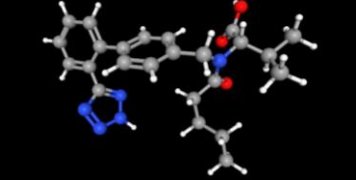
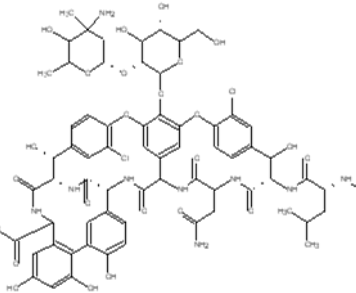
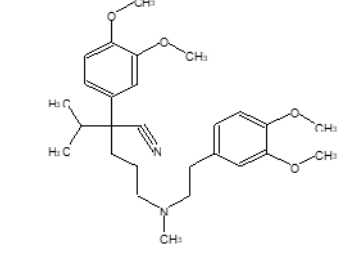

			
<u>93</u>	Primidone (Πριμιδόνη)		Αντισπασμωδικό
			
<u>94</u>	Promazine (Προμαζίνη)		Αντιψυχωσικό
			
<u>95</u>	Promethazine (Προμεθαζίνη)		Αντιισταμινικό
			
<u>96</u>	Propafenone (Προπαφαινόνη)		Αντιαρρυθμικό
			
<u>97</u>	Propranolol (Προπρανολόλη)		Αποκλειστής των β αδρενεργικών υποδοχέων
			



<u>98</u>	Pyrazinamide (Πυραζιναμίδη)	 	Αντιφυματικό	
<u>99</u>	Quinidine (Κινιδίνη)	 	Αντιαρρυθμικό	
<u>100</u>	Ranitidine (Ραντιδίνη)	 	Αντιόξινο	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
<u>101</u>	Retinoic acid (Ρετινοϊκό οξύ)	 	Φαγесωρολυτικό Αντιφλεγμονώδες	
<u>102</u>	Rifampicin (Ριφαμπικίνη)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

<b>103</b>	Salicylic acid (Σαλικυλικό οξύ)	 	Αντιφλεγμονώδες Κερατολυτικό	
<b>104</b>	Sulfamethoxazole (Σουλφαμεθοξαζόλη)	 	Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα  Σπειραματο- νεφρίτιδα
<b>105</b>	Sulpiride (Σουλπιρίδη)	 	Αντιψυχωσικό	
<b>106</b>	Tenoxicam (Τενοξικάμη)	 	Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες  Αναλγητικό  Αντιπυρετικό	Οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα  Σπειραματο- νεφρίτιδα
<b>107</b>	Telmisartan (Τελμισαρτάνη)	 	Αντιυπερτασικό	Οξεία νεφρική βλάβη

<b>108</b>	<p>Terbutaline (Τερβουταλίνη)</p>	 	<p>Αδρενεργικό Βρογχοδιασταλτικό</p>	
<b>109</b>	<p>Theophylline (Θεοφυλλίνη)</p>	 	<p>Βρογχοδιασταλτικό</p>	
<b>110</b>	<p>Thioridazine (θειοριδαζίνη)</p>	 	<p>Αντιψυχωσικό</p>	
<b>111</b>	<p><b>Tobramycin</b> (Τομπραμυκίνη)</p>	 	<p>Αντιμικροβιακό</p>	<p>Τοξικότητα των κυττάρων των σωληναρίων  Οξεία σωληναριακή νέκρωση</p>
<b>112</b>	<p>Tramadol (Τραμαδόλη)</p>	 	<p>Αναλγητικό</p>	

<b>113</b>	Trazodone (Τραζοδόνη)	 	Αντικαταθλιπτικό	
<b>114</b>	Valsartan (Βαλοσαρτάνη)	 	Αντιυπερτασικό	Οξεία νεφρική βλάβη
<b>115</b>	Vancomycin (Βανκομυκίνη)		Αντιμικροβιακό	Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
<b>116</b>	Verapamil (Βεραπαμίλη)	 	Αντιαρρυθμικό	

## 1.2. Παρουσίαση των προς επεξεργασία δεδομένων.

Εφόσον επιλεγούν οι δραστικές ουσίες, έπεται το στάδιο της καταγραφής δεδομένων. Τα δεδομένα αυτά αφορούν μοριακά χαρακτηριστικά και φυσικοχημικές ιδιότητες των ουσιών και αποτελούν βασικές παράμετροι του μοντέλου. Οι πληροφορίες για τις ιδιότητες αυτές αντλούνται από βάσεις δεδομένων. Οι βάσεις που χρησιμοποιούνται είναι το ADME Boxes v.3.0, το SwissADME και το DrugBank.

Έτσι για κάθε δραστική ουσία καταγράφονται οι εξής ιδιότητες:

- Μοριακό βάρος (MB), μέσω της βάσης δεδομένων ADME Boxes v.3.0
- Τοπολογική πολική επιφάνεια (TPSA), επίσης μέσω ADME Boxes v.3.0
- Συντελεστές του Abraham (A, B, L, S, E), όπου είναι δυνατό από πειραματικές τιμές, ειδάλλως από μοντέλα πρόβλεψης μέσω ADME Boxes v.3.0
- Αριθμός δοτών και δεκτών δεσμών υδρογόνου μέσω SwissADME και ADME Boxes v.3.0
- Αριθμός περιστρεφόμενων δεσμών, επίσης μέσω SwissADME και ADME Boxes v.3.0
- Λογάριθμος του συντελεστή μερισμού (logP). Κύρια πηγή αναζήτησης αποτελεί το ADME Boxes v.3.0, το οποίο δίνει πειραματικές τιμές σε αρκετές δραστικές ουσίες. Διαφορετικά καταγράφεται η προβλεπόμενη τιμή βάσει κάποιου μοντέλου πρόβλεψης, επομένως αξιοποιούνται και οι λοιπές βάσεις δεδομένων.
- Λογάριθμος του συντελεστή κατανομής για pH=7.4 (logD<sub>7.4</sub>), που είναι πειραματικές τιμές σε όλες τις δραστικές ουσίες, μέσω ADME Boxes v.3.0
- Κλάσμα θετικού και αρνητικού φορτίου (F<sup>+</sup> και F<sup>-</sup> αντίστοιχα) για pH=7.4, μέσω ADME Boxes v.3.0
- Άθροισμα θετικού και αρνητικού φορτίου με φορτίο αμφολύτη (F<sup>+</sup>F<sup>-</sup> και F-F<sup>-</sup> αντίστοιχα), ομοίως για pH=7.4, μέσω ADME Boxes v.3.0.

Τα δεδομένα αυτά συλλέγονται και παρατίθενται σε πίνακες, για κάθε δραστική ουσία που λαμβάνει μέρος στην ανάλυση. Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται το μοριακό βάρος, η τοπολογική πολική επιφάνεια, οι δότες και δέκτες δεσμών υδρογόνου καθώς και οι περιστρεφόμενοι δεσμοί για όλες τις δραστικές ουσίες. Έτσι και στον Πίνακα 3, που παρουσιάζονται οι συντελεστές του Abraham. Ύστερα, στον Πίνακα 4, επίσης που ακολουθεί, καταγράφονται οι λογάριθμοι των συντελεστών μερισμού και κατανομής, τα κλάσματα φορτίου και η τάξη στην οποία ανήκει η κάθε ουσία βάσει της οξύτητας/αλκαλικότητάς της (A= οξύ, B= βάση, N= ουδέτερο, Z= αμφολύτης).

Να σημειωθεί σε αυτό το σημείο πως σε ορισμένες ενώσεις δεν έχουν καταγραφεί τιμές λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού τους και του συντελεστή κατανομής τους. Αυτό οφείλεται είτε στο γεγονός αδυναμίας ακριβούς προσδιορισμού από τις βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιούνται, είτε στην υπερβολικά υψηλή διαφορά ανάμεσα σε διαφορετικά μοντέλα πρόβλεψης των τιμών αυτών. Ακόμη, ορισμένες από τις προβλεπόμενες αυτές τιμές είναι υπερβολικά υψηλές κατά απόλυτη τιμή σε βαθμό που είναι αμφίβολος ο πειραματικός προσδιορισμός τους. Οι εν λόγω ουσίες είναι η τελμισαρτάνη, η τομπραμυκίνη, η αμικασίνη και η βανκομυκίνη.

*Πίνακας 2. Δεδομένα μοριακού βάρους, τοπολογικής πολικής επιφάνειας, περιστρεφόμενων δεσμών, δεκτών και δοτών δεσμών υδρογόνου για τις υπό μελέτη δραστικές ουσίες.*

Φάρμακο	MW	TPSA	Δεσμοί H		Περιστρεφόμενοι Δεσμοί
			Δότες	Δέκτες	
Acetaminophen	151.2	49.3	2	3	1
Acetazolamide	222.3	151.7	3	7	2
Acyclovir	225.2	114.8	4	8	4
Albendazole	265.3	92.3	2	5	5
Allopurinol	136.1	70.1	2	5	0
Amikacin	585.6	331.9	17	18	10
Amitriptyline	277.4	3.2	0	1	3
Amlodipine	408.9	99.9	3	7	10

Ampicillin	349.4	138.0	4	7	4
Atenolol	266.3	84.6	4	5	8
Atropine	289.4	49.8	1	4	5
Bromazepam	316.2	54.4	1	4	1
Betamethasone	392.5	94.8	3	5	2
Caffeine	194.2	58.4	0	6	0
Captopril	217.3	96.4	1	4	3
Carbamazepine	236.3	46.3	2	3	0
Cefaclor	367.8	138.0	4	7	4
Ceftriaxone	554.6	287.8	5	15	8
Chloramphenicol	323.1	118.4	3	7	6
Chlordiazepoxide	299.8	44.5	1	4	2
Chlorpheniramine	274.8	16.1	0	2	5
Chlorpromazine	318.9	31.8	0	2	4
Cimetidine	252.3	114.2	3	6	8
Cinoxacin	262.2	88.4	1	7	2
Ciprofloxacin	331.3	72.9	2	6	3
Citalopram	324.4	36.3	0	3	6
Clonidine	230.1	36.4	2	3	1
Clopidogrel	321.8	57.8	0	3	4
Colchicine	399.4	83.1	1	7	5
Desipramine	266.4	15.3	1	2	4
Dexamethasone	392.5	94.8	3	5	2
Diazepam	284.7	32.7	0	3	1
Diclofenac	296.2	49.3	2	3	4
Diltiazem	414.5	84.4	0	6	7
Diphenhydramine	255.4	12.5	0	2	6
Enalapril	376.5	95.9	2	7	10
Enoxacin	320.3	85.8	2	7	3
Estradiol	272.4	40.5	2	2	0
Fenofibrate	360.8	52.6	0	4	7
Fentanyl	336.5	23.6	0	3	6
Fluconazole	306.3	81.7	1	7	5
Flunitrazepam	313.3	81.5	0	6	2
Fluoxetine	309.3	21.3	1	2	7
Fluphenazine	437.5	55.3	1	4	7
Haloperidol	375.9	40.5	1	3	6
Hydrochlorothiazide	297.7	135.1	4	7	1
Hydrocortisone	362.5	94.8	3	5	2
Ibuprofen	206.3	37.3	1	2	4
Imipramine	280.4	6.5	0	2	4
Indomethacin	357.8	68.5	1	5	4
Isoniazid	137.1	68.0	3	4	1
Isoxicam	335.3	121.1	2	8	2
Ketoprofen	254.3	54.4	1	3	4
Lansoprazole	369.4	87.1	1	5	6

Levofloxacin	361.4	73.3	1	7	2
Lidocaine	234.3	32.3	1	3	5
Lisinopril	405.5	133.0	5	8	12
Lorazepam	321.2	61.7	2	4	1
Lornoxicam	371.8	136.2	2	7	2
Mebendazol	295.3	84.1	2	6	4
Meloxicam	351.4	136.2	2	7	2
Metformin	129.2	89.0	5	5	3
Methyldopa	211.2	103.8	5	5	3
Methylprednisolone	374.5	94.8	3	5	2
Metoclopramide	299.8	67.6	3	5	7
Metoprolol	267.4	50.7	2	4	9
Metronidazole	171.2	86.9	1	6	3
Midazolam	325.8	29.7	0	3	1
Minocyclin	457.5	164.6	6	10	3
Minoxidil	209.3	93.6	4	6	1
Nadolol	309.4	82.0	4	5	6
Nalidixic acid	232.2	70.5	1	5	2
Naproxen	230.3	46.5	1	3	3
Nifedipine	346.3	113.5	1	8	6
Niflumic acid	282.2	62.2	2	4	4
Nimesulide	308.3	112.6	1	7	5
Norfloxacin	319.3	72.9	2	6	3
Nortriptyline	263.4	12.0	1	1	1
Ofloxacin	361.4	73.3	1	7	2
Olmesartan	558.6	154.3	2	12	11
Omeprazole	345.4	96.3	1	6	5
Pantoprazole	383.4	105.5	1	7	7
Pentazocine	285.4	23.5	1	2	2
Phenobarbital	232.2	75.3	2	5	2
Phenytoin	252.3	58.2	2	4	2
Pindolol	248.3	57.3	3	4	6
Pioglitazone	356.4	93.6	1	5	7
Pipemidic acid	303.3	98.7	2	8	3
Piperacillin	517.6	181.7	3	12	6
Piroxicam	331.4	108.0	2	7	2
Pravastatin	424.5	124.3	4	7	11
Prednisolone	360.4	94.8	3	5	2
Primidone	218.3	58.2	2	4	2
Promazine	284.4	31.8	0	2	4
Promethazine	284.4	31.8	0	2	3
Propafenone	341.4	58.6	2	4	11
Propranolol	259.3	41.5	2	3	6
Pyrazinamide	123.1	68.9	2	4	1
Quinidine	324.4	45.6	1	4	4
Ranitidine	314.4	114.6	2	7	10

Retinoic acid	300.4	37.3	1	2	5
Rifampicin	822.9	220.2	6	16	5
Salicylic acid	138.1	57.5	2	3	1
Sulfamethoxazole	253.3	106.6	3	6	3
Sulpiride	341.4	110.1	3	7	6
Tenoxicam	337.4	136.2	2	7	2
Telmisartan	514.6	72.9	1	6	7
Terbutaline	225.3	72.7	4	4	4
Theophylline	180.2	69.3	1	6	0
Thioridazine	370.6	57.1	0	2	4
Tobramycin	467.5	268.2	15	14	6
Tramadol	263.4	32.7	1	3	4
Trazodone	371.9	42.4	0	6	5
Valsartan	435.5	112.1	2	8	10
Vancomycin	1449.3	530.5	21	33	13
Verapamil	454.6	64.0	0	6	14

*Πίνακας 3. Δεδομένα συντελεστών Abraham (A, B, L, S, E) για τις υπό μελέτη δραστικές ουσίες.*

<b>Φάρμακο</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>L</b>	<b>S</b>	<b>E</b>
Acetaminophen	1.04	0.86	6.43	1.63	1.06
Acetazolamide	0.85	1.50	8.25	2.55	1.64
Acyclovir	0.40	1.88	9.05	2.10	2.04
Albendazole	0.71	1.12	11.16	1.96	2.01
Allopurinol	0.70	1.23	7.16	1.55	1.41
Amikacin	2.90	6.80	22.80	4.69	3.68
Amitriptyline	0.00	1.00	11.88	1.78	2.25
Amlodipine	0.36	2.19	13.28	2.26	1.65
Ampicillin	1.06	2.62	15.69	3.01	2.48
Atenolol	0.69	2.00	10.51	1.88	1.45
Atropine	0.26	1.73	10.20	1.58	1.20
Bromazepam	0.33	1.62	11.07	1.38	2.31
Betamethasone	0.80	1.97	13.31	2.95	2.07
Caffeine	0.05	1.28	7.35	1.72	1.50
Captopril	0.57	1.13	8.22	1.77	1.17
Carbamazepine	0.53	1.10	10.21	2.11	2.15
Cefaclor	1.06	2.54	15.23	3.41	2.65
Ceftriaxone	1.33	4.36	22.55	5.18	4.32
Chloramphenicol	0.70	1.75	10.48	1.70	1.85
Chlordiazepoxide	0.13	0.94	10.03	1.65	1.95
Chlorpheniramine	0.00	1.35	9.47	1.34	1.47
Chlorpromazine	0.00	0.94	11.67	1.83	2.20
Cimetidine	0.74	1.86	10.13	1.87	1.66
Cinoxacin	0.57	1.55	9.58	2.05	1.88
Ciprofloxacin	0.73	1.85	12.66	2.50	2.20



Citalopram	0.00	1.08	11.45	1.87	1.66
Clonidine	0.55	1.16	7.90	1.34	1.60
Clopidogrel	0.00	0.98	10.65	1.71	1.72
Colchicine	0.26	2.08	15.32	3.32	2.17
Desipramine	0.09	0.91	10.86	1.82	1.62
Dexamethasone	0.71	1.92	13.10	3.51	2.04
Diazepam	0.00	1.25	10.81	1.57	2.08
Diclofenac	0.63	0.96	10.67	1.22	2.28
Diltiazem	0.00	2.12	16.08	2.55	2.42
Diphenhydramine	0.00	0.95	9.24	1.43	1.36
Enalapril	0.71	1.92	13.75	2.61	1.51
Enoxacin	0.73	1.96	11.96	2.45	2.06
Estradiol	0.86	1.10	10.78	1.77	1.80
Fenofibrate	0.00	1.13	11.91	2.11	1.62
Fentanyl	0.00	1.81	13.31	1.75	1.83
Fluconazole	0.47	1.62	10.38	2.80	2.28
Flunitrazepam	0.00	1.48	11.49	2.15	2.10
Fluoxetine	0.13	0.78	8.92	1.19	1.01
Fluphenazine	0.26	1.80	14.91	2.30	2.16
Haloperidol	0.40	1.76	12.82	1.39	1.90
Hydrochlorothiazide	1.00	1.45	10.85	2.86	2.19
Hydrocortisone	0.71	1.90	13.04	3.49	2.03
Ibuprofen	0.59	0.81	7.18	0.59	0.73
Imipramine	0.00	1.15	10.77	1.60	1.15
Indomethacin	0.57	1.57	14.12	1.35	2.24
Isoniazid	0.47	1.39	6.27	1.85	1.19
Isoxicam	0.72	2.01	12.89	3.01	2.52
Ketoprofen	0.55	0.89	9.76	2.26	1.65
Lansoprazole	0.35	1.73	13.22	2.97	2.22
Levofloxacin	0.57	2.05	13.37	2.58	2.26
Lidocaine	0.12	1.21	9.28	1.50	1.01
Lisinopril	1.49	2.47	15.64	2.98	1.81
Lorazepam	0.45	1.60	11.71	1.10	2.35
Lornoxicam	0.72	2.00	13.52	3.11	2.63
Mebendazol	0.71	1.38	12.82	2.76	2.45
Meloxicam	0.55	1.48	13.20	2.30	2.88
Metformin	0.57	1.68	4.01	0.58	1.13
Methyldopa	1.56	1.45	8.15	1.73	1.30
Methylprednisolone	0.71	2.04	13.65	3.23	2.18
Metoclopramide	0.50	1.63	11.13	2.31	1.50
Metoprolol	0.17	1.76	9.83	1.33	1.17
Metronidazole	0.18	1.03	6.67	1.60	1.05
Midazolam	0.00	1.38	11.44	2.01	2.57
Minocyclin	1.42	3.15	17.95	3.70	3.40
Minoxidil	0.45	1.09	8.11	1.72	1.60
Nadolol	0.85	2.34	11.66	1.64	1.63

Nalidixic acid	0.57	1.34	9.04	1.94	1.63
Naproxen	0.60	0.68	9.25	1.98	1.51
Nifedipine	0.23	1.45	11.55	2.45	1.50
Niflumic acid	0.72	0.77	8.73	1.42	1.33
Nimesulide	0.43	1.10	11.46	2.68	2.03
Norfloxacin	0.73	1.84	11.99	2.43	1.98
Nortriptyline	0.13	0.72	10.42	1.30	1.69
Ofloxacin	0.57	2.05	13.37	2.58	2.26
Olmesartan	0.95	2.61	21.03	3.72	3.77
Omeprazole	0.35	2.05	14.70	3.18	2.67
Pantoprazole	0.43	2.22	14.67	3.71	2.47
Pentazocine	0.50	1.04	10.43	1.13	1.54
Phenobarbital	0.73	1.15	11.17	1.80	1.63
Phenytoin	0.85	1.00	10.14	2.19	1.71
Pindolol	0.30	1.48	9.93	1.65	1.70
Pioglitazone	0.34	1.64	14.58	2.37	2.33
Pipemidic acid	0.73	2.07	11.90	2.48	2.20
Piperacillin	1.01	3.55	22.78	4.79	3.35
Piroxicam	0.55	1.82	8.00	1.91	2.84
Pravastatin	1.51	1.89	14.89	2.11	1.60
Prednisolone	0.71	1.92	12.98	3.58	2.14
Primidone	0.51	1.45	10.89	2.08	1.51
Promazine	0.00	1.01	10.87	1.70	2.05
Promethazine	0.00	1.09	11.38	1.72	2.14
Propafenone	0.29	1.67	13.20	2.04	1.83
Propranolol	0.17	1.42	10.42	1.43	1.88
Pyrazinamide	0.49	1.04	5.42	1.68	1.07
Quinidine	0.23	1.81	12.62	1.71	2.40
Ranitidine	0.25	2.33	10.48	1.63	1.60
Retinoic acid	0.57	0.80	10.13	0.98	1.03
Rifampicin	2.55	4.66	29.75	4.67	4.73
Salicylic acid	0.71	0.38	4.72	0.84	0.89
Sulfamethoxazole	0.59	1.21	9.99	2.43	1.99
Sulpiride	0.72	2.15	12.86	2.78	1.91
Tenoxicam	0.72	2.06	12.95	3.04	2.51
Telmisartan	0.60	1.95	21.15	3.15	3.90
Terbutaline	1.30	1.75	9.42	1.76	1.57
Theophylline	0.54	1.34	8.32	1.60	1.50
Thioridazine	0.00	1.30	13.30	2.10	2.70
Tobramycin	2.18	5.91	18.31	3.56	3.03
Tramadol	0.31	1.30	9.32	1.15	1.23
Trazodone	0.00	1.92	14.19	2.47	2.64
Valsartan	1.13	1.90	17.53	3.47	2.97
Vancomycin	5.81	10.56	59.66	12.32	9.73
Verapamil	0.00	1.89	16.40	3.00	1.76

*Πίνακας 4. Δεδομένα λογαρίθμου συντελεστών μερισμού και κατανομής (logP και logD<sub>7.4</sub>) και δεδομένα κλασμάτων φορτίων (F+, F-) και των αθροισμάτων τους (F+Fz, F-Fz) για pH=7.4 για τις υπό μελέτη δραστικές ουσίες.*

<b>Φάρμακο</b>	<b>Τάξη</b>	<b>logP</b>	<b>logD<sub>7.4</sub></b>	<b>F+</b>	<b>F-</b>	<b>F+Fz</b>	<b>F-Fz</b>
Acetaminophen	N	0.46	0.46	0.000	0.001	0.000	0.001
Acetazolamide	A	-0.26	-0.62	0.000	0.531	0.000	0.531
Acyclovir	N	-1.56	-1.57	0.000	0.009	0.000	0.009
Albendazole	N	3.07	3.07	0.004	0.020	0.004	0.020
Allopurinol	N	-0.55	-0.55	0.000	0.011	0.000	0.011
Amikacin	B	-3.20		0.982	0.000	0.982	0.000
Amitriptyline	B	5.04	3.34	0.982	0.000	0.982	0.000
Amlodipine	B	3.17	0.96	0.994	0.000	0.994	0.000
Ampicillin	A	-1.13	-3.97	0.000	0.531	0.469	1.000
Atenolol	B	0.16	-1.96	0.994	0.000	0.994	0.000
Atropine	B	1.83	-0.41	0.996	0.000	0.996	0.000
Bromazepam	N	2.05	2.05	0.000	0.000	0.000	0.000
Betamethasone	N	1.94	1.94	0.000	0.000	0.000	0.000
Caffeine	N	-0.07	-0.07	0.000	0.000	0.000	0.000
Captopril	A	-0.05	-4.43	0.000	1.000	0.000	1.000
Carbamazepine	N	2.30	2.30	0.000	0.000	0.000	0.000
Cefaclor	Z	-1.79	-4.63	0.000	0.531	0.469	1.000
Ceftriaxone	Z	-0.46	-3.08	0.000	0.221	0.779	1.000
Chloramphenicol	N	1.14	1.14	0.000	0.000	0.000	0.000
Chlordiazepoxide	N	2.44	2.44	0.002	0.000	0.002	0.000
Chlorpheniramine	B	3.39	1.58	0.986	0.000	0.986	0.000
Chlorpromazine	B	5.35	3.37	0.991	0.000	0.991	0.000
Cimetidine	B	0.40	0.30	0.218	0.000	0.218	0.000
Cinoxacin	A	1.76	-0.93	0.000	0.998	0.000	0.998
Ciprofloxacin	Z	-1.08	-3.41	0.051	0.033	0.965	0.947
Citalopram	B	3.41	1.44	0.991	0.000	0.991	0.000
Clonidine	B	1.59	0.97	0.779	0.000	0.779	0.000
Clopidogrel	N	3.12	3.12	0.000	0.000	0.000	0.000
Colchicine	N	1.03	1.03	0.000	0.000	0.000	0.000
Desipramine	B	4.90	2.28	0.999	0.000	0.999	0.000
Dexamethasone	N	1.83	1.83	0.000	0.000	0.000	0.000
Diazepam	N	2.82	2.82	0.000	0.000	0.000	0.000
Diclofenac	A	4.40	1.34	0.000	0.999	0.000	0.999
Diltiazem	B	2.70	1.84	0.875	0.000	0.875	0.000
Diphenhydramine	B	3.40	1.99	0.965	0.000	0.965	0.000
Enalapril	A	0.63	-3.15	0.000	0.986	0.014	1.000
Enoxacin	Z	-1.02	-3.34	0.051	0.033	0.965	0.947
Estradiol	N	4.01	4.01	0.000	0.001	0.000	0.001
Fenofibrate	N	4.38	4.38	0.000	0.000	0.000	0.000
Fentanyl	B	4.05	3.27	0.848	0.000	0.848	0.000
Fluconazole	N	0.50	0.50	0.000	0.000	0.000	0.000
Flunitrazepam	N	2.19	2.19	0.000	0.000	0.000	0.000

Fluoxetine	B	4.50	2.10	0.997	0.000	0.997	0.000
Fluphenazine	B	4.36	3.82	0.737	0.000	0.737	0.000
Haloperidol	B	3.36	2.23	0.933	0.000	0.933	0.000
Hydrochlorothiazide	N	-0.07	-0.08	0.000	0.028	0.000	0.028
Hydrocortisone	N	1.61	1.61	0.000	0.000	0.000	0.000
Ibuprofen	A	3.50	0.44	0.000	0.999	0.000	0.999
Imipramine	B	4.80	2.83	0.991	0.000	0.991	0.000
Indomethacin	A	4.27	1.49	0.000	0.998	0.000	0.998
Isoniazid	N	-0.70	-0.70	0.000	0.000	0.000	0.000
Isoxicam	A	2.83	-0.49	0.000	1.000	0.000	1.000
Ketoprofen	A	3.12	0.06	0.000	0.999	0.000	0.999
Lansoprazole	A	2.22	2.19	0.001	0.054	0.001	0.054
Levofloxacin	Z	-0.24	-2.34	0.047	0.096	0.898	0.947
Lidocaine	B	2.26	1.64	0.779	0.000	0.779	0.000
Lisinopril	Z	-1.01	-2.42	0.000	0.001	0.999	1.000
Lorazepam	N	2.45	2.45	0.000	0.000	0.000	0.000
Lornoxicam	A	2.62	0.42	0.000	0.993	0.000	0.993
Mebendazol	N	2.83	2.82	0.004	0.002	0.004	0.002
Meloxicam	A	3.02	-0.31	0.000	0.999	0.000	0.999
Metformin	B	-1.23	-4.31	1.000	0.000	1.000	0.000
Methyldopa	Z	-1.99	-2.00	0.000	0.982	0.018	1.000
Methylprednisolone	N	1.95	1.95	0.000	0.000	0.000	0.000
Metoclopramide	B	2.64	0.73	0.989	0.000	0.989	0.000
Metoprolol	B	1.88	-0.27	0.994	0.000	0.994	0.000
Metronidazole	N	-0.02	-0.02	0.000	0.000	0.000	0.000
Midazolam	N	3.27	3.24	0.081	0.000	0.081	0.000
Minocyclin	Z	0.05	-2.95	0.000	0.014	0.986	1.000
Minoxidil	N	1.24	1.23	0.002	0.000	0.002	0.000
Nadolol	B	0.81	-1.16	0.991	0.000	0.991	0.000
Nalidixic acid	A	1.41	0.09	0.000	0.947	0.000	0.947
Naproxen	A	3.18	0.13	0.000	0.999	0.000	0.999
Nifedipine	N	3.27	3.27	0.000	0.000	0.000	0.000
Niflumic acid	A	4.81	0.80	0.000	0.997	0.003	1.000
Nimesulide	A	2.60	1.08	0.000	0.966	0.000	0.966
Norflloxacin	Z	-1.03	-3.36	0.051	0.033	0.965	0.947
Nortriptyline	B	4.04	1.48	0.998	0.000	0.998	0.000
Ofloxacin	Z	-0.39	-2.49	0.047	0.096	0.898	0.947
Olmesartan	A	1.79	-1.08	0.000	0.998	0.001	0.999
Omeprazole	N	2.23	2.20	0.001	0.054	0.001	0.054
Pantoprazole	A	1.80	1.78	0.000	0.054	0.000	0.054
Pentazocine	B	3.31	2.69	0.778	0.000	0.779	0.001
Phenobarbital	N	1.47	1.21	0.000	0.416	0.000	0.416
Phenytoin	A	2.47	2.41	0.000	0.102	0.000	0.102
Pindolol	B	1.75	-0.40	0.994	0.000	0.994	0.000
Pioglitazone	Z	2.94	1.98	0.001	0.867	0.011	0.877
Pipemidic acid	Z	-2.15	-4.48	0.051	0.033	0.965	0.947

Piperacillin	A	0.50	-3.52	0.000	1.000	0.000	1.000
Piroxicam	A	3.06	0.87	0.000	0.993	0.000	0.993
Pravastatin	A	2.18	-0.79	0.000	0.999	0.000	0.999
Prednisolone	N	1.62	1.62	0.000	0.000	0.000	0.000
Primidone	N	0.91	0.91	0.000	0.000	0.000	0.000
Promazine	B	4.55	2.58	0.991	0.000	0.991	0.000
Promethazine	B	4.81	2.93	0.989	0.000	0.989	0.000
Propafenone	B	3.41	1.26	0.994	0.000	0.994	0.000
Propranolol	B	3.09	0.94	0.994	0.000	0.994	0.000
Pyrazinamide	N	-0.55	-0.55	0.000	0.000	0.000	0.000
Quinidine	B	2.64	1.41	0.946	0.000	0.946	0.000
Ranitidine	B	0.27	-0.86	0.933	0.000	0.933	0.000
Retinoic acid	A	6.30	3.33	0.000	0.999	0.000	0.999
Rifampicin	B	2.39	1.68	0.635	0.041	0.778	0.679
Salicylic acid	A	2.26	-1.67	0.000	1.000	0.000	1.000
Sulfamethoxazole	A	0.89	-0.82	0.000	0.978	0.000	0.978
Sulpiride	B	0.62	-1.26	0.984	0.000	0.988	0.004
Tenoxicam	A	0.92	-1.28	0.000	0.993	0.000	0.993
Telmisartan	A			0.000	0.934	0.066	1.000
Terbutaline	B	0.08	-1.71	0.980	0.000	0.986	0.006
Theophylline	N	-0.02	-0.04	0.000	0.043	0.000	0.043
Thioridazine	B	5.90	3.93	0.991	0.000	0.991	0.000
Tobramycin	B	-3.00		0.997	0.000	0.997	0.000
Tramadol	B	2.24	-0.24	0.998	0.000	0.998	0.000
Trazodone	N	3.80	3.70	0.218	0.000	0.218	0.000
Valsartan	A	2.51	-1.87	0.000	1.000	0.000	1.000
Vancomycin	Z			0.000	0.125	0.875	1.000
Verapamil	B	3.83	2.14	0.982	0.000	0.982	0.000

Εκτός από αυτές τις ιδιότητες, μία άλλη παράμετρος που εντάσσεται στην επεξεργασία είναι και ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται μέσω πραγματοποίησης χρωματογραφίας ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών (IAM-DD2), ο χρόνος έκλουσης της κάθε ουσίας και κατ' επέκταση ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης που αντιπροσωπεύει και διέπει το συγκεκριμένο είδος βιομηχανικής χρωματογραφίας. Για 10 ενώσεις διεξάγεται η διαδικασία της προετοιμασίας των δειγμάτων και της χρωματογραφικής ανάλυσης στα πλαίσια του εργαστηρίου. Για υπόλοιπες ενώσεις τα δεδομένα αυτά αντλούνται βιβλιογραφικά από πειραματικές μελέτες, με την ίδια χρωματογραφική ανάλυση.

Ακολούθως, στον Πίνακα 5, παρουσιάζονται οι βιβλιογραφικές τιμές του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης ( $\log k_{IAM}$ ) για 99 δραστικές ουσίες. Οι τιμές αυτές προέρχονται από προηγούμενες εργαστηριακές έρευνες και χρωματογραφικές αναλύσεις των ουσιών σε στήλη ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών (IAM-DD2).<sup>[92], [93]</sup>

*Πίνακας 5. Δεδομένα λογαρίθμου συντελεστή κατακράτησης σε στήλη IAM ( $\log k_{IAM}$ ) από βιβλιογραφία. <sup>[92],[93]</sup>*

<b>Φάρμακο</b>	<b><math>\log k_{IAM}</math></b>	<b>Φάρμακο</b>	<b><math>\log k_{IAM}</math></b>	<b>Φάρμακο</b>	<b><math>\log k_{IAM}</math></b>
Acetaminophen	0.18	Fluoxetine	2.98	Naproxen	0.98
Acyclovir	-0.27	Fluphenazine	4.01	Nifedipine	1.66
Albendazole	2.08	Haloperidol	2.65	Niflumic acid	1.52
Allopurinol	-0.28	Hydrochlorothiazide	0.91	Nimesulide	1.57
Amitriptyline	2.99	Hydrocortisone	0.94	Norfloxacin	1.01
Amlodipine	3.40	Ibuprofen	0.87	Nortriptyline	2.83
Ampicillin	0.04	Imipramine	2.88	Ofloxacin	0.81
Atenolol	0.51	Indomethacin	2.41	Omeprazole	1.81
Atropine	1.12	Isoniazid	-0.60	Pentazocine	1.67
Bromazepam	1.44	Isoxicam	0.91	Phenobarbital	0.28
Caffeine	0.26	Ketoprofen	0.74	Phenytoin	2.06
Carbamazepine	1.93	Levofloxacin	0.84	Pindolol	1.47
Ceftriaxone	-0.51	Lidocaine	1.27	Pioglitazone	2.90
Chloramphenicol	0.31	Lisinopril	-0.57	Pipemidic acid	0.16
Chlordiazepoxide	1.86	Lorazepam	2.03	Piperacillin	0.60
Chlorpheniramine	2.03	Lornoxicam	1.50	Piroxicam	1.35
Chlorpromazine	3.33	Mebendazol	2.44	Prednisolone	1.65
Cimetidine	0.84	Meloxicam	1.40	Primidone	0.66
Cinoxacin	-0.50	Metformin	-0.37	Promazine	3.05
Ciprofloxacin	1.31	Methyldopa	-0.52	Promethazine	2.78
Citalopram	2.57	Methylprednisolone	1.74	Propafenone	1.46
Clonidine	1.12	Metoclopramide	1.63	Propranolol	2.33
Colchicine	1.98	Metoprolol	0.87	Pyrazinamide	-0.50
Desipramine	3.02	Midazolam	2.77	Quinidine	2.34
Dexamethasone	1.56	Minocyclin	0.17	Ranitidine	0.61
Diazepam	2.12	Minoxidil	0.73	Retinoic acid	4.59
Diclofenac	2.46	Nadolol	1.26	Rifampicin	1.62
Diltiazem	2.65	Nalidixic acid	0.23	Salicylic acid	-0.30

## 2. Εκτέλεση πειράματος

Το πείραμα που πραγματοποιείται είναι η χρωματογραφική ανάλυση 10 δραστικών ουσιών με τη μέθοδο της χρωματογραφίας ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών (IAM-DD2). Οι υπό ανάλυση δραστικές ουσίες είναι οι εξής:

- Ακεταζολαμίδιο
- Αμικασίνη
- Κεφακλόρη
- Κλοπιδογρέλη
- Λανσοπραζόλη
- Ολμεσαρτάνη

- Παντοπραζόλη
- Πραβαστατίνη
- Τελμισαρτάνη
- Τομπραμυκίνη

Παρουσιάζονται, ακολούθως, τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται, η οργανολογία και η πειραματική διαδικασία, από την προετοιμασία των δειγμάτων και της κινητής φάσης μέχρι την λήψη των χρωματογραφημάτων.

### 2.1. Αντιδραστήρια.

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται και αφορούν την παρασκευή της κινητής φάσης είναι τα ακόλουθα:

- οξικό αμμώνιο ( $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ , αναλυτικής καθαρότητας  $\geq 97\%$ ),
- ακετονιτρίλιο ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , αναλυτικής καθαρότητας  $\geq 99.9\%$ ) και
- υπερκάθαρο νερό, το οποίο συλλέγεται από σύστημα καθαρισμού

Και για τη ρύθμιση του pH, χρησιμοποιούνται τα εξής αντιδραστήρια:

- οξικό οξύ ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) και
- αμμωνία ( $\text{NH}_3$ , Ammonia solution 25%).

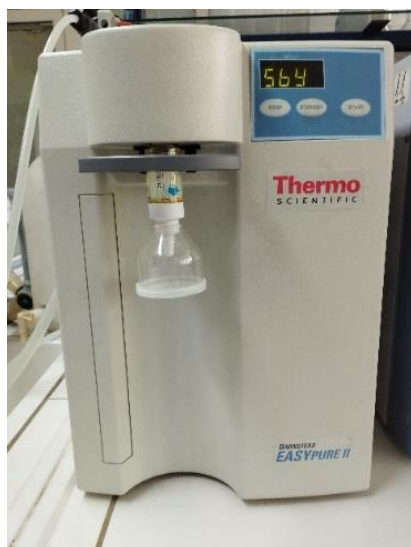
Επιπλέον, για την μέτρηση του νεκρού χρόνου της στήλης, χρησιμοποιείται διένυδρο κιτρικό νάτριο ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , αναλυτικής καθαρότητας).

### 2.2. Οργανολογία.

Τα σκεύη που χρησιμοποιούνται είναι ποτήρια ζέσεως των 500, 100 και 50 mL, κωνικές φιάλες των 500 ml, ογκομετρικός κύλινδρος των 500 και 50 mL, γυάλινο χωνί, σταγονόμετρο, σπαθίδα, ύαλοι, γουδί, αυτόματη πιπέτα μεταβλητού όγκου, μαγνητάκι για την ανάδευση, διηθητικό χαρτί, σύριγγα και γυάλινα φιαλίδια.

Τα όργανα που χρησιμοποιούνται είναι αναλυτικός ζυγός ακριβείας 4 δεκαδικών ψηφίων, μαγνητικός αναδευτήρας και ψηφιακό πεχάμετρο.

Για τον καθαρισμό του νερού, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, γίνεται χρήση συστήματος καθαρισμού. Το σύστημα που χρησιμοποιείται στην παρούσα διαδικασία είναι το ThermoScientific BARNSTEAD EASYpure II, το οποίο παράγει υπερκάθαρο νερό αφού τροφοδοτηθεί από απιονισμένο, απεσταγμένο ή από αντίστροφη ώσμωση. Το παραγόμενο νερό είναι φτωχό σε οργανικό άνθρακα (περιεκτικότητα <10 ppb).



Σχήμα 15. Σύστημα καθαρισμού νερού ThermoScientific BARNSTEAD EASYpure II.

Για την πραγματοποίηση της χρωματογραφίας χρησιμοποιείται υγροχρωματογραφικό σύστημα Flexar (Perkin Elmer), αποτελούμενο διαχειριστή διαλυτών έκλυσης (Flexar Solvent Manager), αντλία υψηλής πίεσης (Flexar LC Pump) και από ανιχνευτή ορατού-υπεριώδους φωτός (Flexar UV-Vis Detector). Την στατική φάση αποτελεί στήλη ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών HPLC Column IAM.PC.DD2 με διαστάσεις 4.6mm x 150mm και μέγεθος σωματιδίων 10μm. Τα χρωματογραφήματα λαμβάνονται από ηλεκτρονικό υπολογιστή.



Σχήμα 16. Σύστημα υγροχρωματογραφίας Flexar (Perkin Elmer).

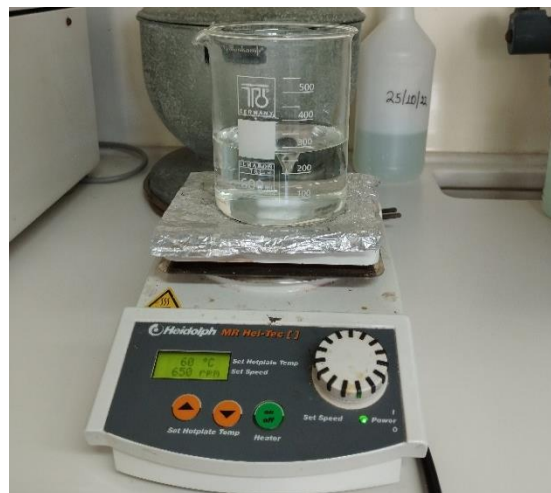


### 2.3. Πειραματική διαδικασία.

Η πειραματική μέθοδος που ακολουθείται έχει στόχο την προσομοίωση κατά το δυνατόν διαφόρων βιολογικών συνθηκών του ανθρώπου και αποτελεί δεδομένη εργαστηριακή πρακτική.<sup>[94], [95]</sup>

#### ➤ Κινητή φάση

Σε πρώτο χρόνο, γίνεται η προετοιμασία της κινητής φάσης, δηλαδή του διαλύτη. Η κινητή φάση επί της ουσίας είναι ένα υδατικό διάλυμα οξικού αμμωνίου 0.01M και pH=7.4. Αρχικά, ζυγίζονται 0.3854g οξικού αμμωνίου σε αναλυτικό ζυγό και τοποθετούνται σε ποτήρι ζέσεως των 500 mL. Στο ποτήρι προστίθενται περίπου 300 mL υπερκάθαρο νερό και εφόσον γίνει προσθήκη ενός μικρού μαγνήτη στο κέντρο του ποτηριού, αυτό τοποθετείται στον μαγνητικό αναδευτήρα και αφήνεται στα 600 με 700 rpm για 5 λεπτά, μέχρι την πλήρη διαλυτοποίηση των κρυστάλλων του οξικού αμμωνίου. Σε αυτό το σημείο να σημειωθεί πως όλα τα σκεύη που χρησιμοποιούνται καλό είναι να έχουν ξεπλυθεί με υπερκάθαρο νερό.



*Σχήμα 17. Ανάδευση οξικού αμμωνίου με υπερκάθαρο νερό.*

Εν συνεχεία, γίνεται η ρύθμιση του pH. Παρασκευάζεται αραιό υδατικό διάλυμα αμμωνίας, με προσθήκη 10 mL σε μικρό ποτήρι ζέσεως και προσθήκης υπερκάθαρου νερού. Ομοίως ετοιμάζεται και υδατικό διάλυμα οξικού οξέος. Επομένως, μετράται το pH του διαλύματος του οξικού αμμωνίου με πεχάμετρο που προηγουμένως έχει βαθμονομηθεί με πρότυπο διάλυμα. Σκοπός είναι η ρύθμιση του pH στο 7.4, που αποτελεί άλλωστε και το pH του αίματος, προσθέτοντας στάγδην το κατάλληλο διάλυμα (αμμωνίας ή οξικού οξέος). Τέλος, το τελικό διάλυμα αποχύνεται σε ογκομετρική φιάλη των 500 mL και προστίθεται υπερκάθαρο νερό μέχρι τη χαραγή.

Σε αυτό το σημείο γίνεται ένας διαχωρισμός. Υπάρχει διαφορετική αντιμετώπιση για τις δραστικές ουσίες που είναι πολύ λιπόφιλες, ήτοι να έχουν λογάριθμο του συντελεστή μερισμού άνω της τιμής 2 ( $\log P > 2$ ). Σε αυτή την περίπτωση και μόνο προκειμένου να επιταχυνθεί η διαδικασία της έκλυσης αυτών των ουσιών γίνεται προσθήκη ακετονιτριλίου στην κινητή φάση. Ως εκ τούτου, για τις πολύ λιπόφιλες ουσίες παρασκευάζονται 3 κινητές φάσεις με συγκεντρώσεις 10, 20 και 30 (% κατ' όγκο σε ακετονιτρίλιο). Η προσθήκη της αντίστοιχης ποσότητας ακετονιτριλίου γίνεται κατόπιν ρύθμισης του pH και έχοντας ακολουθήσει όλη την προαναφερθείσα διαδικασία. Στο κομμάτι της επεξεργασίας θα καταστεί σαφής η χρήση των 3 διαφορετικών συγκεντρώσεων.

#### ➤ Δείγματα

Σε δεύτερο χρόνο, γίνεται η προετοιμασία των δειγμάτων των δραστικών ουσιών. Τα δείγματα είναι σε μορφή υδατικού διαλύματος, απαλλαγμένου από στερεά υπολείμματα, λόγω κακής διάλυσης της δραστικής ουσίας ή κάποιας επικάλυψης χαπιού. Η ποσότητα κάθε δείγματος είναι 10 με 20 mL και περιεκτικότητα σε δραστική ουσία περίπου 50 mg/L. Δεν υπάρχει αυστηρότητα ως προς τη συγκέντρωση, αρκεί αυτή να παραμένει σε χαμηλά επίπεδα έτσι ώστε να επιτευχθεί ο βέλτιστος διαχωρισμός και να αποφευχθεί ο κορεσμός της προς ανάλυση ουσίας με κάποια από τις δύο φάσεις.<sup>[96]</sup>

Οι ουσίες που είναι σε μορφή δισκίου είναι το ακεταζολαμίδιο, η κεφακλόρη, η κλοπιδογρέλη, η ολμεσαρτάνη, η παντοπραζόλη, η πραβαστατίνη και η τελμισαρτάνη. Η μοναδική από τις υπό εξέταση ουσίες σε μορφή κάψουλας είναι η λανσοπραζόλη. Για αυτές τις ακολουθείται η εξής διαδικασία. Αρχικά, χρησιμοποιείται μέρος του χαπιού ή όλο το χάπι (αντίστοιχα το περιεχόμενο της κάψουλας) και τοποθετείται σε γουδί προκειμένου να γίνει λεπτόκοκκη σκόνη. Σε αυτό το σημείο, αφαιρούνται τυχόν επικαλύψεις, που είναι ορατές με γυμνό μάτι καθώς αποτελούνται από έκδοχα τα οποία είναι δυσδιάλυτα. Στη συνέχεια, σε ένα ποτήρι ζέσεως γίνεται η διαλυτοποίηση μέρους της σκόνης με ορισμένη ποσότητα κινητής φάσης ή κάποιου άλλου διαλύτη στον οποίο η εκάστοτε ουσία εμφανίζει καλή διαλυτότητα, όπως για παράδειγμα το ακετονιτρίλιο. Σκοπός είναι η δημιουργία διαλύματος με συγκέντρωση 50 mg/L κατά προσέγγιση, για αυτό και σε κάθε περίπτωση αναγιγνώσκεται η ποσότητα της δραστικής ουσίας που εμπεριέχεται σε κάθε χάπι, η οποία διαφέρει από φάρμακο σε φάρμακο. Όταν ετοιμαστεί το διάλυμα αυτό αναδεύεται καλά και σε περίπτωση που υπάρχει υπόνοια στερεών υπολειμμάτων γίνεται διήθηση με διηθητικό χαρτί. Αρκούν τελικά 10 έως 20 mL τοποθετημένα σε γυάλινα φιαλίδια.

Οι ουσίες που βρίσκονται σε υγρή μορφή είναι η τομπραμυκίνη και η αμικασίνη. Η τομπραμυκίνη είναι σε μορφή κολλύριου, ενώ η αμικασίνη σε ενέσιμη μορφή. Επομένως, με την ίδια λογική γίνεται διαλυτοποίηση τους σε κινητή φάση και μία ποσότητα 10 έως 20 mL τοποθετείται σε φιαλίδια.

Παράλληλα, ετοιμάζεται και ένα επιπλέον δείγμα που θα αποτελέσει τον δείκτη του νεκρού χρόνου. Το κιτρικό νάτριο, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία, διαλυτοποιείται σε υδατική κινητή φάση και τοποθετείται, ομοίως, σε γυάλινο φιαλίδιο.



Σχήμα 18. Τα δείγματα προς χρωματογραφική ανάλυση.

#### ➤ Χρωματογραφική ανάλυση

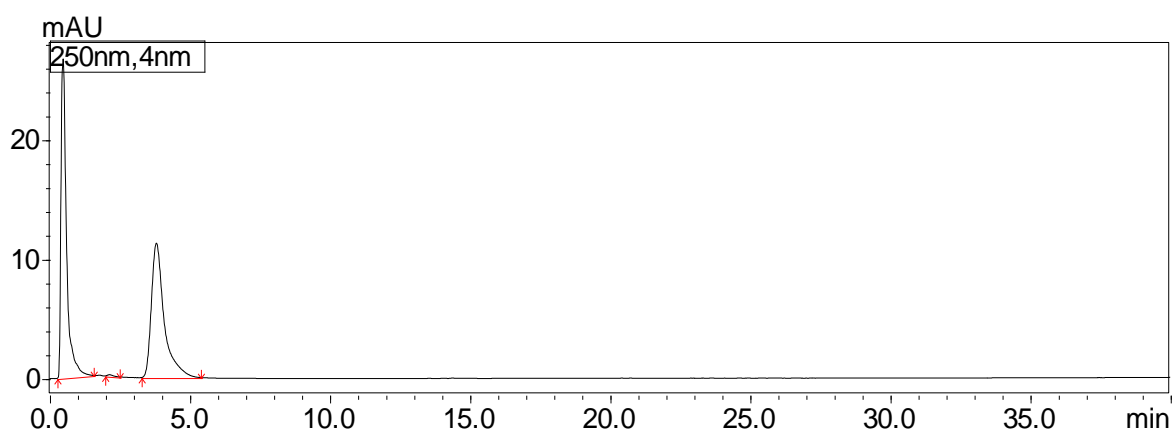
Τα δείγματα οδηγούνται προς χρωματογραφική ανάλυση. Πρέπει να είναι απαλλαγμένα αδιάλυτων στερεών υπολειμμάτων, προκειμένου να μη δημιουργηθεί πρόβλημα στο χρωματογράφο. Οι αναλύσεις χωρίζονται σε 2 μέρη.

- Στο πρώτο μέρος: οι μετρήσεις γίνονται με την κινητή φάση που δεν περιέχει ακετονιτρίλιο. Οι ουσίες που συμμετέχουν είναι αυτές με χαμηλά επίπεδα λιποφιλίας ( $\log P < 2$ ). Αυτές είναι το ακεταζολαμίδιο, η αμικασίνη, η κεφακλόρη, η παντοπραζόλη, η πραβαστατίνη και η τομπραμυκίνη. Ο ρυθμός με τον οποίο αντλείται ποσότητα δείγματος ρυθμίζεται σε 1 mL/min με συνολική διάρκεια 45 min.
- Στο δεύτερο μέρος: οι μετρήσεις γίνονται με την κινητή φάση που περιέχει ακετονιτρίλιο σε περιεκτικότητες 10, 20 και 30 (%). Οι ουσίες που συμμετέχουν είναι οι πολύ λιπόφιλες ( $\log P > 2$ ). Αυτές είναι η κλοπιδογρέλη, η ολμεσαρτάνη, η λανσοπραζόλη και η τελμισαρτάνη. Έτσι,

πραγματοποιούνται τρεις διαφορετικές αναλύσεις, μία για κάθε περιεκτικότητα του διαλύτη. Ο ρυθμός άντλησης είναι ομοίως 1 mL/min και ο συνολικός χρόνος 40 min.

Από το κάθε δείγμα, με αυτόματη πιπέτα παραλαμβάνεται ποσότητα 100 µL, η οποία αποχύνεται σε κυψελίδες. Έπειτα, αυτές τοποθετούνται στο χρωματογράφο. Το δείγμα που προορίζεται για το νεκρό χρόνο εισέρχεται στο σύστημα στην αρχή, τη μέση και το τέλος της ανάλυσης, για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα σφάλματος της μιας μέτρησης στην αρχή. Η ποσότητα έγχυσης της κάθε ουσίας είναι 20 µL. Ο ανιχνευτής λειτουργεί σε μήκος κύματος 220 nm.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης είναι τα χρωματογραφήματα που καταγράφονται από ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η κύρια κορυφή που εμφανίζουν αντιστοιχεί στον χρόνο έκλουσης. Ακολουθεί ένα ενδεικτικό υδροχρωματογράφημα δείγματος κλοπιδογρέλης. Η κινητή φάση είναι αλατούχο υδατικό διάλυμα με ακετονιτρίλιο σε περιεκτικότητα 30% κατ' όγκο, ενώ η στατική φάση είναι στήλη ακινητοποιημένων τεχνητών μεμβρανών (IAM-DD<sub>2</sub>). Το υδροχρωματογράφημα που προκύπτει είναι ένα γράφημα που συσχετίζει την απορρόφηση στο υπεριώδες του εκάστοτε δείγματος με το χρόνο έκλουσης.



*Σχήμα 19. Χρωματογράφημα κλοπιδογρέλης σε υδατική κινητή φάση (οξικό αμμώνιο 0.01M και pH=7.4) 30% ακετονιτρίλιο και στατική φάση στήλη IAM DD<sub>2</sub>.*

Όπως προαναφέρεται, συνολικά γίνονται 4 σετ αναλύσεων και καταγράφεται ο χρόνος έκλουσης ( $t_R$ ) των προς ανάλυση ουσιών. Το πρώτο σετ αφορά τις μετρήσεις των δραστικών ουσιών με τη χαμηλή τιμή λιποφιλίας. Το δεύτερο αφορά τις μετρήσεις των δραστικών ουσιών με την υψηλή τιμή λιποφιλίας για κινητή φάση 10% κατ' όγκο σε ακετονιτρίλιο. Ομοίως και το τρίτο και τέταρτο σετ αφορούν τις πολύ λιπόφιλες ουσίες για κινητή φάση 20 και 30 (% κατ' όγκο σε ακετονιτρίλιο).

Ο νεκρός χρόνος ( $t_0$ ) ταυτίζεται με το χρόνο έκλουσης του δείγματος κιτρικού αμμωνίου για κάθε ένα σετ αναλύσεων. Καθώς σε κάθε σετ υπάρχει τριπλή μέτρηση του νεκρού χρόνου (σε αρχή, μέση και τέλος των αναλύσεων), ο νεκρός χρόνος υπολογίζεται κάθε φορά ως μέσος όρος των τριών επιμέρους μετρήσεων.

Ακολουθεί ο υπολογισμός των συντελεστών κατακράτησης και πιο συγκεκριμένα ο λογάριθμος αυτών ( $\log k_{IAM}$ ), στο επόμενο κεφάλαιο. Οι συντελεστές κατακράτησης προκύπτουν για 100% υδατική κινητή φάση, σε pH=7.4. Ο υπολογισμός γίνεται μέσω της εξίσωσης:

$$\log k_{IAM} = \log \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad (1)$$

## Επεξεργασία Δεδομένων - Σχολιασμός

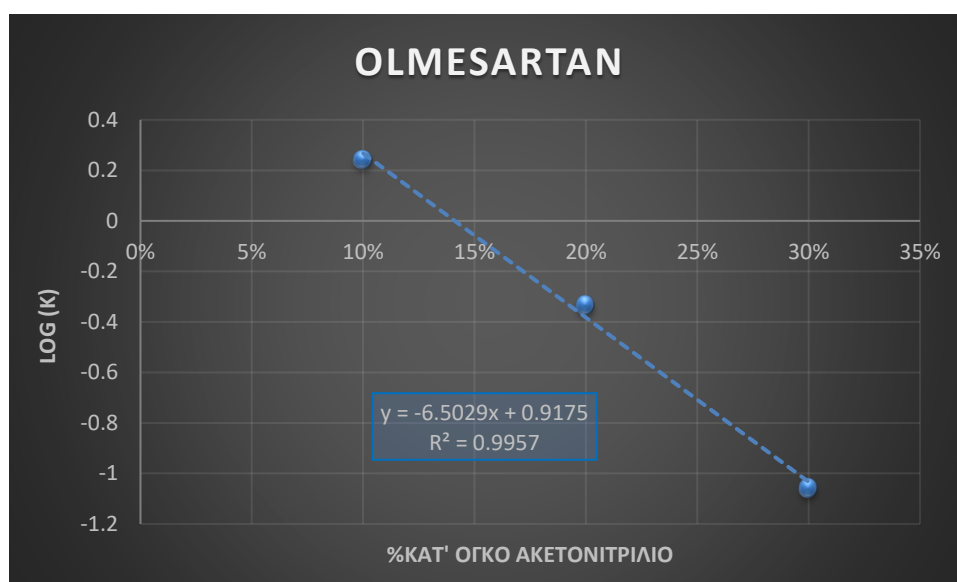
### 1. Προσδιορισμός συντελεστών κατακράτησης

Ακολούθως περιγράφεται η διαδικασία για τον υπολογισμό του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης ( $\log k_{IAM}$ ) για κάθε δραστική ουσία που αναλύεται.

Το πρώτο σετ αναλύσεων αφορά τις δραστικές ουσίες με τη χαμηλή τιμή λιποφιλίας, στις οποίες η κινητή φάση είναι 100% υδατική. Σε αυτή την περίπτωση, ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης προκύπτει με απλή εφαρμογή της εξίσωσης (1).

Τα υπόλοιπα σετ αφορούν τις δραστικές ουσίες με την υψηλή τιμή λιποφιλίας, όπου η κινητή φάση περιέχει οργανικό διαλύτη, το ακετονιτρίλιο σε περιεκτικότητες 10, 20 και 30 (%) (για κάθε σετ ανάλυσης και μία διαφορετική περιεκτικότητα). Σε αυτή την περίπτωση, η μεθοδολογία που ακολουθείται, περιλαμβάνει τα εξής βήματα.

Αρχικά, γίνεται ο υπολογισμός του λογαρίθμου των συντελεστών κατακράτησης για κάθε ουσία για κάθε μία από τις τρεις αναλύσεις, μέσω της εξίσωσης (1). Στη συνέχεια, δημιουργείται το διάγραμμα του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης συναρτήσει της περιεκτικότητας σε ακετονιτρίλιο της κινητής φάσης και πραγματοποιείται γραμμική παλινδρόμηση των τριών σημείων του διαγράμματος προς εξαγωγή της μαθηματικής σχέσης που δηλώνει την εξάρτηση των δύο μεγεθών. Τέλος, βρίσκεται ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης της κάθε ουσίας για 0% περιεκτικότητα σε ακετονιτρίλιο (100% υδατική φάση), μέσω της σχέσης που προκύπτει.<sup>[94]</sup>



*Σχήμα 20. Διάγραμμα με εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης συναρτήσει της περιεκτικότητας της κινητής φάσης σε ακετονιτρίλιο για δείγμα ολμεσαρτάνης σε 10, 20 και 30 (% κατ' όγκο ακετονιτρίλιο).*

Ενδεικτικά, στο Σχήμα 20 δίνεται το διάγραμμα που προαναφέρθηκε (λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης συναρτήσει της περιεκτικότητας σε ακετονιτρίλιο) έχοντας εφαρμόσει γραμμική

παλινδρόμηση, στην περίπτωση δείγματος ολμεσαρτάνης. Έτσι, εφόσον έχουν υπολογιστεί οι τιμές του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης για κάθε μία περιεκτικότητα, δημιουργείται το εν λόγω διάγραμμα. Κατόπιν γραμμικής παλινδρόμησης προκύπτει η σχέση του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης με την περιεκτικότητα σε ακετονιτρίλιο. Όπως φαίνεται η προσαρμογή είναι εξαιρετικά ικανοποιητική καθώς ο συντελεστής προσαρμογής βρίσκεται ίσος με  $R^2=0.9957$ . Η σχέση είναι η εξής:

$$\log k = -6.5029 * (\% \text{ acetone}) + 0.9175$$

Επομένως, μηδενίζοντας την περιεκτικότητα σε ακετονιτρίλιο προκύπτει ότι ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης για 100% υδατική φάση για την ολμεσαρτάνη είναι  $\log k_{IAM} = 0.92$ . Η διαδικασία αυτή εκτελείται και για τις άλλες τρεις υψηλά λιπόφιλες ουσίες (τελμισαρτάνη, λανσοπραζόλη και κλοπιδογρέλη).

Έτσι προκύπτει ο ακόλουθος πίνακας με τις πειραματικές τιμές του λογαρίθμου συντελεστή κατακράτησης για 100% υδατική φάση ( $\log k_{IAM}$ ) που υπολογίζονται για τις υπό ανάλυση ουσίες.

Πίνακας 6. Πειραματικές τιμές λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης σε 100% υδατική φάση και pH=7.4 ( $\log k_{IAM}$ ) για τις υπό χρωματογραφική ανάλυση δραστικές ουσίες.

Δραστική Ουσία	$\log k_{IAM}$
Acetazolamide	-0.26 ± 0.01
Amikacin	-0.67 ± 0.02
Cefaclor	-0.34 ± 0.01
Clopidogrel	2.78 ± 0.01
Lansoprazole	2.23 ± 0.13
Olmesartan	0.92 ± 0.06
Pantoprazole	1.67 ± 0.01
Pravastatin	0.82 ± 0.01
Telmisartan	1.66 ± 0.04
Tobramycin	-0.68 ± 0.02

Στον Πίνακα 20 του παραρτήματος, παρουσιάζονται συνολικά όλες οι δραστικές ουσίες, που συμμετέχουν στην εύρεση του μοντέλου πρόβλεψης της νεφροτοξικότητας και οι αντίστοιχες τιμές των συντελεστών κατακράτησης  $\log k_{IAM}$  που βρίσκονται είτε βιβλιογραφικά (Πίνακας 5), είτε πειραματικά (Πίνακας 6) για κάθε μία από αυτές. Στο σημείο αυτό να επισημανθεί εκ νέου ότι δεν υπάρχουν δεδομένα και για τις 116 ουσίες που συμμετέχουν στο μοντέλο, αλλά για 109 από αυτές. Οι τιμές κυμαίνονται από -0.81, η μικρότερη έως 4.59, η μεγαλύτερη.

## 2. Παρατηρήσεις βάσει των δεδομένων-Πρωτογενής ανάλυση

### 2.1. Περιγραφική στατιστική ανάλυση φυσικοχημικών ιδιοτήτων.

Στην παρούσα εργασία, τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί (και παρουσιάζονται στους Πίνακες 2, 4, 5 και 6) συμπεριλαμβάνουν κάποιες ιδιότητες, οι οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε μία έρευνα που εμπεριέχει φάρμακα. Αυτές οι ιδιότητες είναι το μοριακό βάρος (MW), η τοπολογική πολικότητα

επιφάνεια (TPSA) και οι λογάριθμοι του συντελεστή μερισμού (logP), συντελεστή κατανομής για pH=7.4 (logD<sub>7.4</sub>) και του συντελεστή κατακράτησης (logK<sub>IAM</sub>).

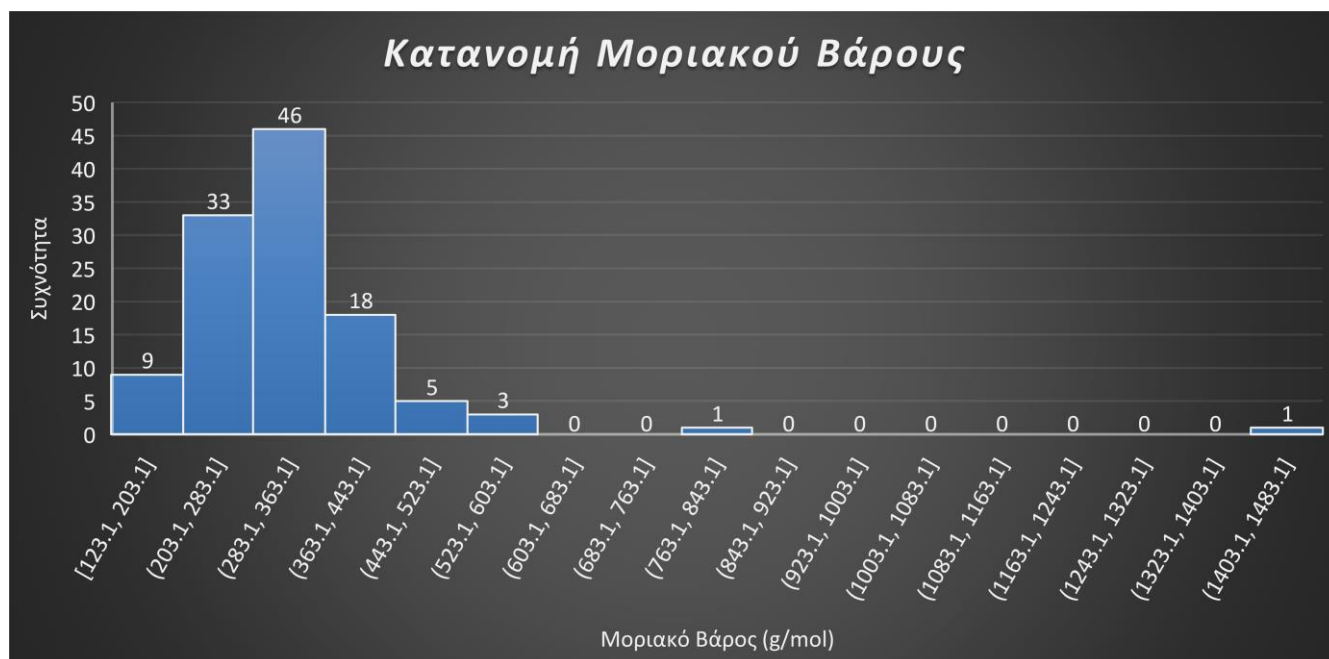
Ακολουθεί μία περιγραφική στατιστική ανάλυση των ιδιοτήτων που προαναφέρθηκαν για κάθε δραστική ουσία που συμμετέχει στην επεξεργασία είτε είναι νεφροτοξική, είτε όχι. Σε πρώτη φάση, για κάθε μια από τις ιδιότητες παρουσιάζεται σε πίνακα το εύρος τιμών, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή, η μέση τιμή και η διάμεση τιμή. Σε δεύτερη φάση, παρατίθενται ιστογράμματα, τα οποία υποδεικνύουν την κατανομή των τιμών της εκάστοτε ιδιότητας.

### 2.1.1. Μοριακό Βάρος (MW).

Για το μοριακό βάρος όπως φαίνεται και στον ακόλουθο πίνακα χρησιμοποιούνται σχετικά μικρά μόρια, με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 123.1 έως 1449.3 (g/mol). Οι τιμές αντλούνται από τη βάση δεδομένων ADME Boxes v.3.0. και καταγράφονται στον Πίνακα 2. Αν και το εύρος φαίνεται μεγάλο, στην πραγματικότητα η μέση τιμή φανερώνει πως τα μοριακά βάρη ως επί το πλείστον κυμαίνονται σε αρκετά χαμηλότερες τιμές από τη μέγιστη. Αυτό επιβεβαιώνεται και με τη διάμεση τιμή, που δείχνει πως οι μισές ενώσεις ανήκουν στο διάστημα από 123.1 έως μόλις 311.3 (g/mol).

*Πίνακας 7. Στατιστικά μεγέθη περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης του μοριακού βάρους των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.*

Μοριακό Βάρος (MW) [g/mol]	
Ελάχιστη τιμή	123.1
Μέγιστη τιμή	1449.3
Εύρος	1326.1
Μέση τιμή	326.1
Διάμεση τιμή	311.3



*Σχήμα 21. Ιστόγραμμα για την κατανομή του μοριακού βάρους των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.*

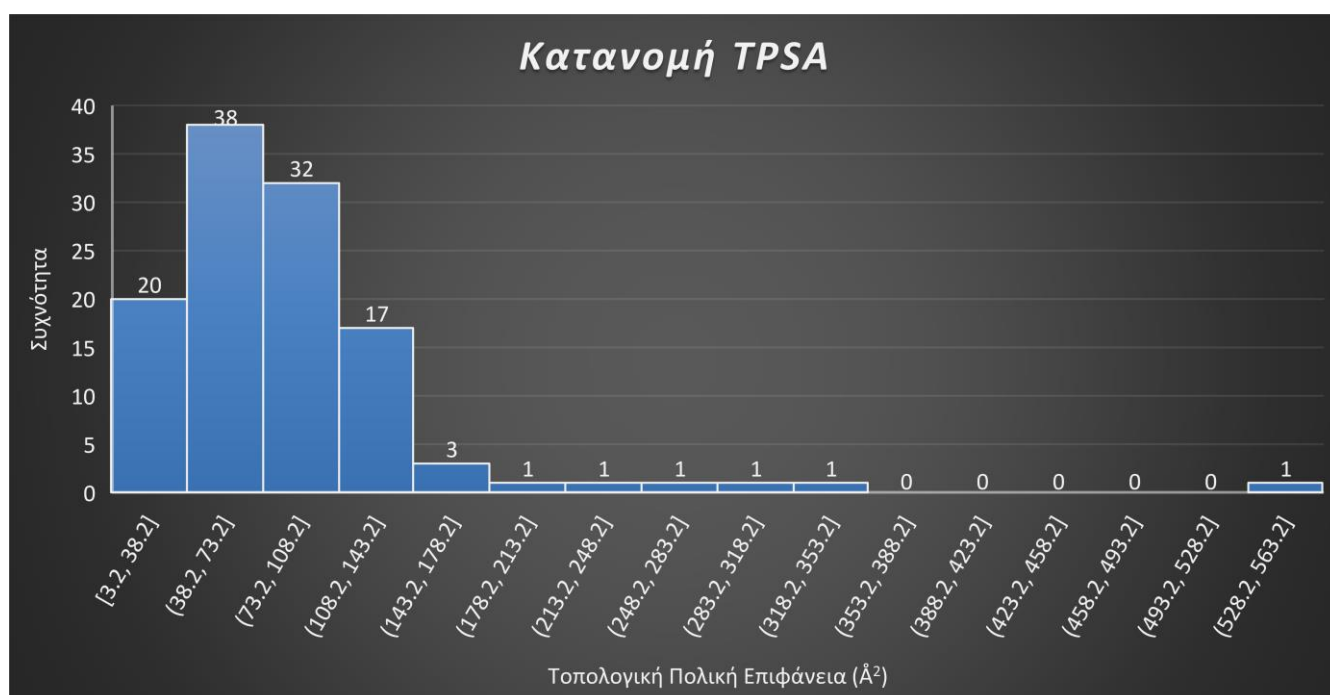
Όπως φαίνεται από το ανωτέρω ιστόγραμμα, η πλειοψηφία των ενώσεων που μελετώνται ανήκουν στο εύρος μεταξύ 283.1 και 363.1 (g/mol). Επίσης, επιβεβαιώνεται το γεγονός ότι κυριαρχούν οι ενώσεις με χαμηλό μοριακό βάρος και μάλιστα μετά και το διάστημα 523.1 έως 603.1 (g/mol) υπάρχουν μόλις 2 ενώσεις με πολύ υψηλότερες τιμές. Οι ενώσεις αυτές που παρεκκλίνουν αρκετά, μπορούν να χαρακτηριστούν έκτροπες. Οι ενώσεις αυτές είναι η βανκομυκίνη (MW= 1449.3 g/mol) και η ριφαμπικίνη (MW= 822.9 g/mol). Ιδίως η βανκομυκίνη είναι ισχυρά έκτροπη, όσον αφορά την ανάλυση του μοριακού βάρους, γεγονός αξίζει να ληφθεί υπόψη για την μετέπειτα επεξεργασία.

### 2.1.2. Τοπολογική Πολική Επιφάνεια (TPSA).

Παρατίθενται ο πίνακας των στατιστικών μεγεθών και το ιστόγραμμα για την τοπολογική πολική επιφάνεια και αναλύονται ακολούθως. Τα δεδομένα για την τοπολογική πολική επιφάνεια συλλέγονται από την βάση δεδομένων ADME Boxes v.3.0 και καταγράφονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 8.** Στατιστικά μεγέθη περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης της τοπολογικής πολικής επιφάνειας των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.

Τοπολογική Πολική Επιφάνεια (TPSA) [Å <sup>2</sup> ]	
Ελάχιστη τιμή	3.2
Μέγιστη τιμή	530.5
Εύρος	527.3
Μέση τιμή	86.2
Διάμεση τιμή	73.1



**Σχήμα 22.** Ιστόγραμμα για την κατανομή των τιμών τοπολογικής πολικής επιφάνειας των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.

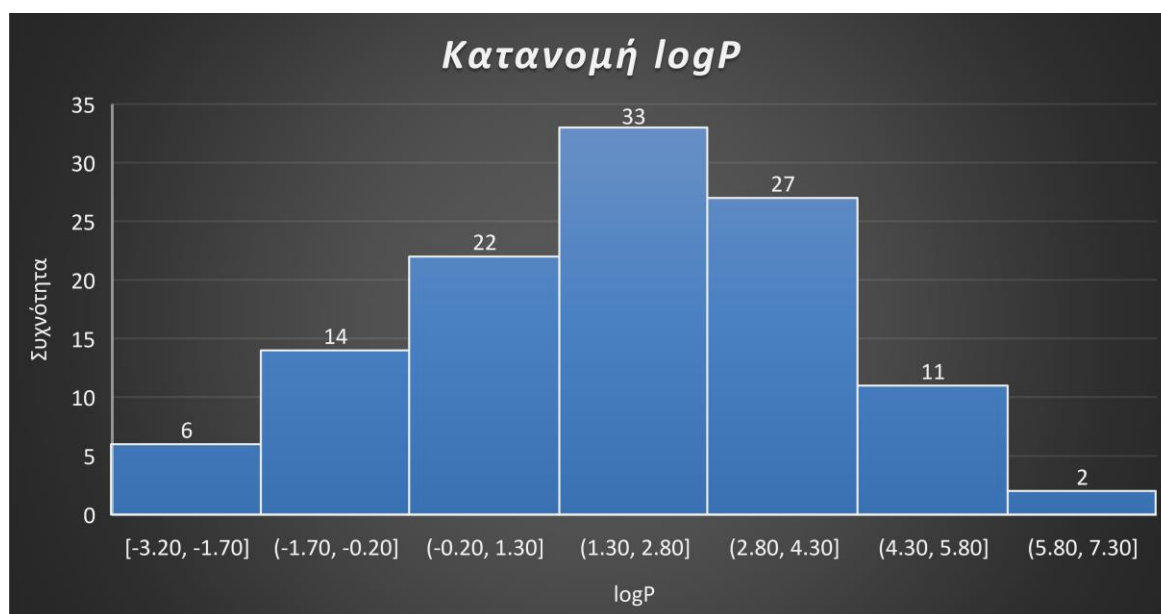
Και στην περίπτωση της τοπολογικής πολικής επιφάνειας υπάρχει εύρος τιμών από 3.2 μέχρι 530.5 Å<sup>2</sup>. Επίσης ένα μεγάλο εύρος τιμών, με τη μέση και τη διάμεση τιμή να υποδεικνύουν την ύπαρξη χάσματος ανάμεσα στην πλειοψηφία των τιμών που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα και κάποιων τιμών που είναι αρκετά υψηλότερα. Αυτή τη θέση επιβεβαιώνει και το ιστόγραμμα. Η πλειοψηφία των ενώσεων που μελετώνται έχουν τιμές τοπολογικής πολικής επιφάνειας από 38.2 έως 108.2 (Å<sup>2</sup>). Στην κατανομή αυτή υπάρχουν 6 διαστήματα αποτελούμενα από μόλις μία ένωση το κάθε ένα. Το διάστημα όμως αυτό που απέχει αρκετά από την υπόλοιπη κατανομή, και επομένως θεωρείται έκτροπο είναι αυτό από 528.2 έως 563.2 (Å<sup>2</sup>). Η ένωση που ανήκει σε αυτό το διάστημα είναι και πάλι η βανκομυκίνη (TPSA= 530.5 Å<sup>2</sup>), η οποία και με γνώμονα την ανάλυση της τοπολογικής πολικής επιφάνειας παρουσιάζει έκτροπη τιμή.

### 2.1.3. Λογάριθμος του Συντελεστή Μερισμού (logP).

Παρατίθενται ο πίνακας των στατιστικών μεγεθών και το ιστόγραμμα για τον λογάριθμο του συντελεστή μερισμού και ακολουθεί ανάλυσή τους. Τα δεδομένα για τον λογάριθμο του συντελεστή μερισμού των ουσιών συλλέγονται από τις βάσεις δεδομένων ADME Boxes v.3.0, SwissADME και DrugBank και καταγράφονται στον Πίνακα 4.

*Πίνακας 9. Στατιστικά μεγέθη περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.*

Λογάριθμος Συντελεστή Μερισμού (logP)	
Ελάχιστη τιμή	-3.20
Μέγιστη τιμή	6.30
Εύρος	9.50
Μέση τιμή	1.81
Διάμεση τιμή	2.18



*Σχήμα 23. Ιστόγραμμα για την κατανομή του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.*



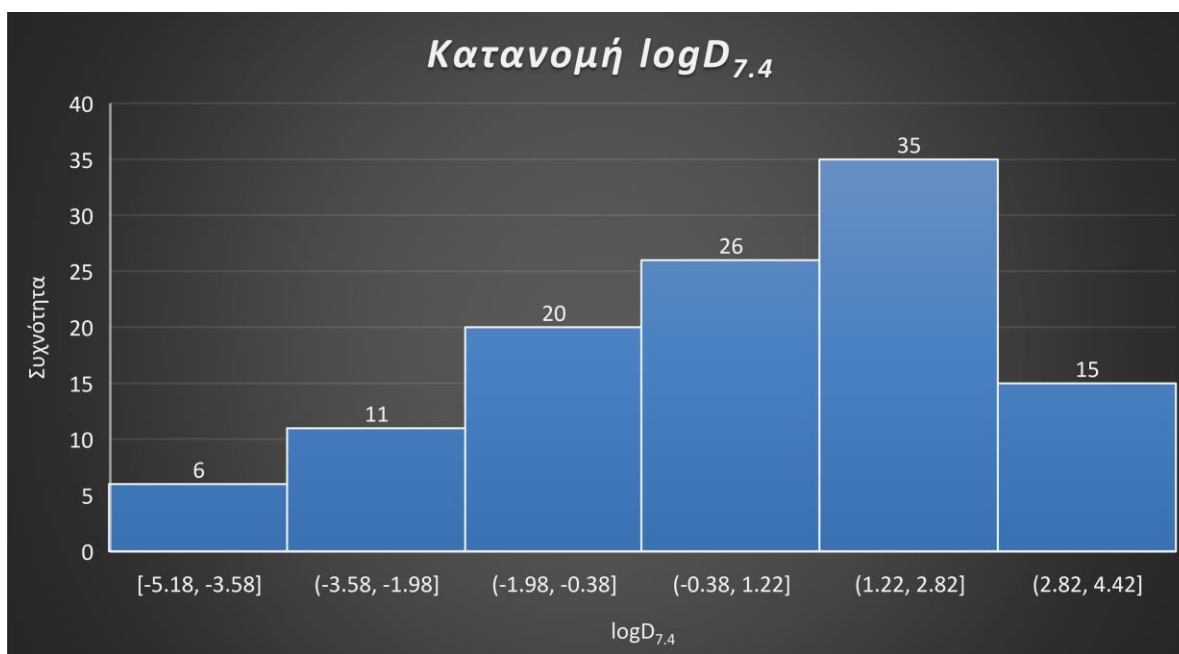
Στην περίπτωση του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού οι τιμές όπως φαίνεται από τη μορφή του ιστογράμματος ακολουθούν κανονική κατανομή. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η μέση τιμή και η διάμεση τιμή είναι αρκετά κοντινές. Το εύρος των τιμών είναι από -3.20 έως 7.30, με την ανά διάστημα συχνότητα να αυξάνεται από τα άκρα προς το κέντρο, που είναι το διάστημα από 1.30 έως 2.80 και απαρτίζεται από τις περισσότερες ουσίες. Μια αξιόλογη παρατήρηση είναι ότι δεν εμφανίζεται κάποια έκτροπη τιμή στην ανάλυση του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού.

#### 2.1.4. Λογάριθμος του Συντελεστή Κατανομής ( $\log D_{7.4}$ ).

Παρατίθενται ο πίνακας των στατιστικών μεγεθών και το ιστόγραμμα για τον λογάριθμο του συντελεστή κατανομής και έπεται η ανάλυσή τους. Τα δεδομένα για τον λογάριθμο του συντελεστή κατανομής των ουσιών συλλέγονται από τις βάσεις δεδομένων ADME Boxes v.3.0 και καταγράφονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 10.** Στατιστικά μεγέθη περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης του λογαρίθμου του συντελεστή κατανομής των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.

Λογάριθμος Συντελεστή Κατανομής ( $\log D_{7.4}$ )	
Ελάχιστη τιμή	-5.18
Μέγιστη τιμή	4.38
Εύρος	9.56
Μέση τιμή	0.47
Διάμεση τιμή	0.94



**Σχήμα 24.** Ιστόγραμμα για την κατανομή του λογαρίθμου του συντελεστή κατανομής των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.

Όσον αφορά το λογάριθμο του συντελεστή κατανομής, παρατηρείται ένα μη συμμετρικό ιστόγραμμα, λοξό προς τα αριστερά, όπου η μέση τιμή είναι μικρότερη της διάμεσης. Το εύρος των τιμών είναι

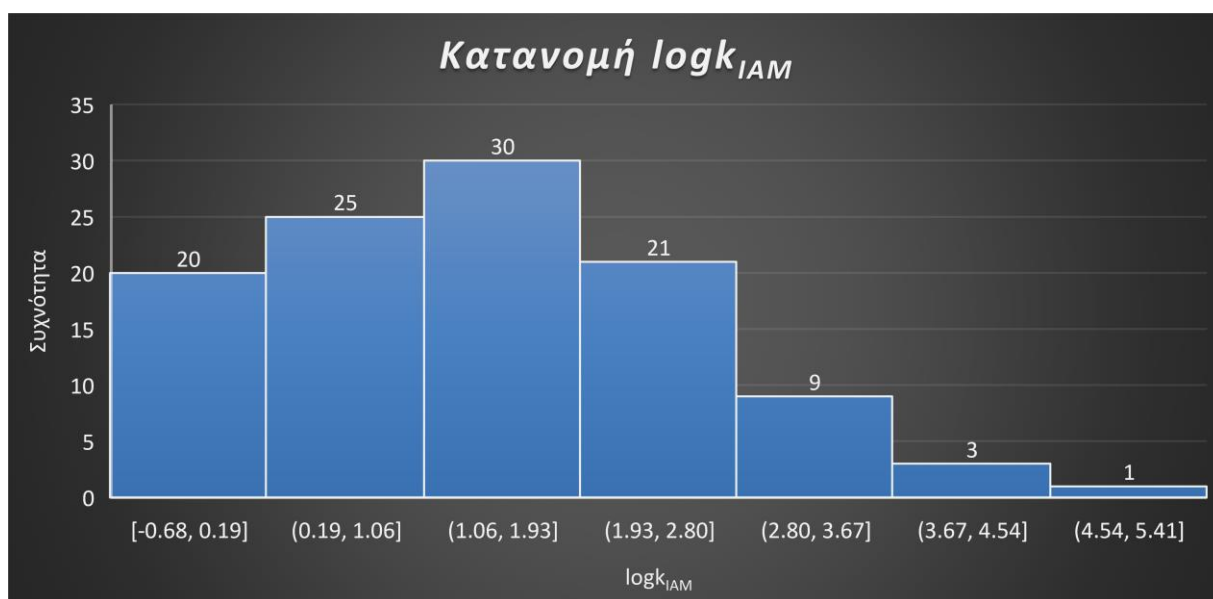
από -5.18 έως 4.38, με την ανά διάστημα συχνότητα να αυξάνεται πηγαίνοντας από τις χαμηλότερες προς τις υψηλότερες τιμές. Έτσι, το διάστημα με τις περισσότερες ενώσεις είναι αυτό με τιμές από 1.22 έως 2.82. Επιπλέον, ούτε στην ανάλυση του λογαρίθμου του συντελεστή κατανομής εμφανίζεται κάποια έκτροπη τιμή.

#### 2.1.5. Λογάριθμος του Συντελεστή Κατακράτησης ( $\log k_{IAM}$ ).

Παρατίθενται ο πίνακας των στατιστικών μεγεθών και το ιστόγραμμα για τον λογάριθμο του συντελεστή κατακράτησης και ακολουθεί η επεξήγησή τους. Τα δεδομένα για τον λογάριθμο του συντελεστή κατακράτησης των ουσιών συλλέγονται από τη βιβλιογραφία και από πειραματικές μετρήσεις και καταγράφονται στους Πίνακες 5 και 6, αντίστοιχα.

**Πίνακας 11.** Στατιστικά μεγέθη περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.

Λογάριθμος Συντελεστή Κατακράτησης ( $\log k_{IAM}$ )	
Ελάχιστη τιμή	-0.68
Μέγιστη τιμή	4.59
Εύρος	5.26
Μέση τιμή	1.40
Διάμεση τιμή	1.40



**Σχήμα 25.** Ιστόγραμμα για την κατανομή του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης των υπό μελέτη δραστικών ουσιών.

Η κατανομή των τιμών του λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης είναι σχεδόν συμμετρική, με την μέση και τη διάμεση τιμή να ταυτίζονται ( $\log k_{IAM}=1.40$ ) και το εύρος να είναι από την τιμή -0.68 έως 4.59. Βέβαια δημιουργείται μία δεξιά ουρά, που αποτελείται από δύο διαστήματα με αρκετά μικρότερη συχνότητα από τα υπόλοιπα (πλήθος 3 και 1 τιμών). Ωστόσο, δεν φαίνεται να αποτελούν έκτροπες τιμές.

## 2.2. Συσχέτιση της οξύτητας/αλκαλικότητας με την νεφροτοξικότητα ή μη των φαρμάκων.

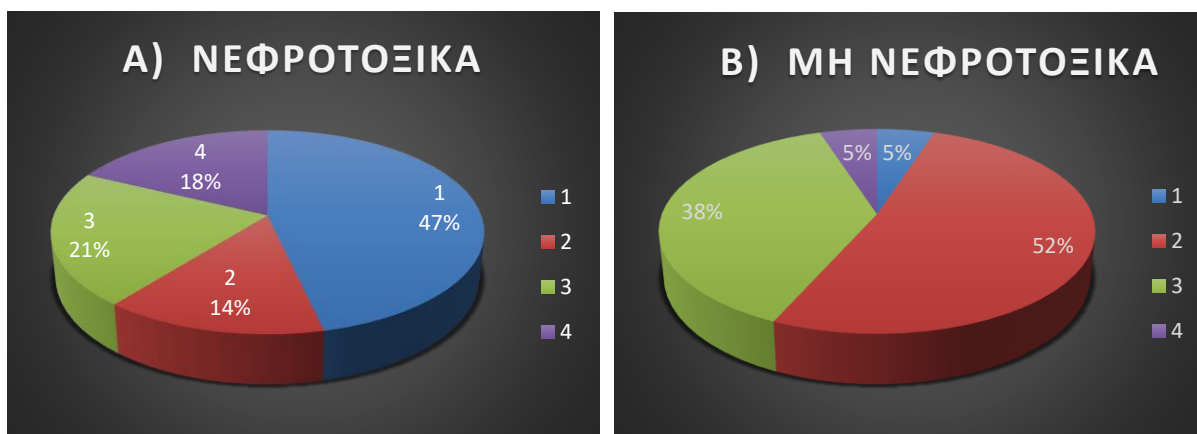
Μια βασική παράμετρος ολόκληρης της διαδικασίας είναι η φύση των δραστικών ουσιών που έχουν επιλεχθεί, σχετικά με το αν είναι οξέα, βάσεις, αμφολύτες ή ουδέτερα μόρια, σε υδατικό περιβάλλον με  $pH=7.4$ , τιμή που ισούται με το  $pH$  του αίματος. Ως εκ τούτου, η επιλογή των ουσιών γίνεται και με γνώμονα την ποικιλία των οργανικών αυτών ουσιών ως προς αυτή την ιδιότητα.

Στο γράφημα που έπεται φαίνεται η αριθμητική τιμή κάθε ουσίας που είναι οξύ, βάση, αμφολύτης ή ουδέτερο μόριο, τόσο στην κατηγορία των νεφροτοξικών φαρμάκων, όσο και σε αυτή των μη νεφροτοξικών. Συνολικά, από τα 116 φάρμακα που επιλέγονται στην παρούσα εργασία, τα 29 είναι οξέα, τα 39 είναι βάσεις, τα 13 αμφολύτες και 35 τα ουδέτερα. Εξ αυτών τα νεφροτοξικά αποτελούνται κατά πλειοψηφία από οξέα, 26 τον αριθμό, από 8 βάσεις, 12 ουδέτερα μόρια και 10 αμφολύτες. Από την άλλη πλευρά, στα μη νεφροτοξικά φάρμακα, κυριαρχούν οι βάσεις και τα ουδέτερα μόρια, 31 και 23 αντίστοιχα, ενώ απαντώνται και 3 αμφολύτες και μόλις 3 οξέα.



*Σχήμα 26. Διάγραμμα αναλυτικής παρουσίασης του πλήθους των δραστικών ουσιών σε οξέα, βάσεις, ουδέτερα και αμφολύτες στην κατηγορία των νεφροτοξικών φαρμάκων (1) και σε αυτή των μη νεφροτοξικών (2)*

Δίνονται ακολούθως και σχηματικά τα ποσοστά των οξέων, βάσεων, αμφολυτών και ουδέτερων μορίων στην περίπτωση των νεφροτοξικών και σε αυτή των μη νεφροτοξικών φαρμάκων, ξεχωριστά.



*Σχήμα 27. Ποσοστιαία παρουσίαση οξέων (μπλε χρώμα), βάσεων (κόκκινο χρώμα), ουδέτερων (πράσινο χρώμα) και αμφολυτών (μωβ χρώμα) στα νεφροτοξικά φάρμακα (αριστερά, σχήμα Α) και στα μη νεφροτοξικά (δεξιά, σχήμα Β).*

Αναλυτικά, βάσει των ανωτέρω γραφημάτων, τα νεφροτοξικά φάρμακα απαρτίζονται κυρίως από οξέα σε ποσοστό 47% ενώ τα μη νεφροτοξικά μόνο από 5% οξέα. Τα δείγματα των νεφροτοξικών ουσιών χαρακτηρίζονται αρκετά αντιπροσωπευτικά, καθώς έχουν επιλεγεί ουσίες από ένα ευρύ φάσμα υποκατηγοριών νεφροτοξικών φαρμάκων. Είναι σαφές, λοιπόν, πως φαίνεται να υπάρχει μια τάση προς την νεφροτοξικότητα για τις ουσίες εκείνες που είναι οξέα σε περιβάλλον με  $pH=7.4$ . Η παρατήρηση αυτή προέρχεται τόσο από τα Σχήματα 26 και 27, όσο και από την γενικότερη βιβλιογραφική αναζήτηση. Εντούτοις, μία ένωση που είναι οξύ δεν μπορεί να θεωρηθεί αυτομάτως νεφροτοξική. Αποτελεί εν δυνάμει νεφροτοξική και χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Αντίθετη συμπεριφορά φαίνεται πως έχουν οι βάσεις. Τα νεφροτοξικά αποτελούνται από 14% βάσεις, τη στιγμή που τα μη νεφροτοξικά απαρτίζονται από 52% βάσεις. Έτσι, φαίνεται πως όταν η δραστική ουσία είναι βάση σε περιβάλλον με  $pH=7.4$ , έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι μη νεφροτοξική. Και σε αυτή την περίπτωση η παρατήρηση αυτή λειτουργεί ως μία ένδειξη.

Όσον αφορά τις ουδέτερες ουσίες, στα μη νεφροτοξικά φάρμακα ανήκουν περισσότερες (38% έναντι 14%). Ωστόσο, σε αυτό το σημείο αξίζει να επισημανθεί ότι συνδυαστικά οι βάσεις με τα ουδέτερα μόρια αποτελούν το 90% των μη νεφροτοξικών φαρμάκων. Συνεπώς, το αν μία ουσία είναι βάση ή ουδέτερο μόριο και το αν είναι οξύ ή αμφολύτης σε περιβάλλον με  $pH=7.4$ , αποτελεί μια αξιοσημείωτη ένδειξη νεφροτοξικότητας μιας ουσίας.

### 2.3. Επίδραση της λιποφιλίας στην νεφροτοξικότητα.

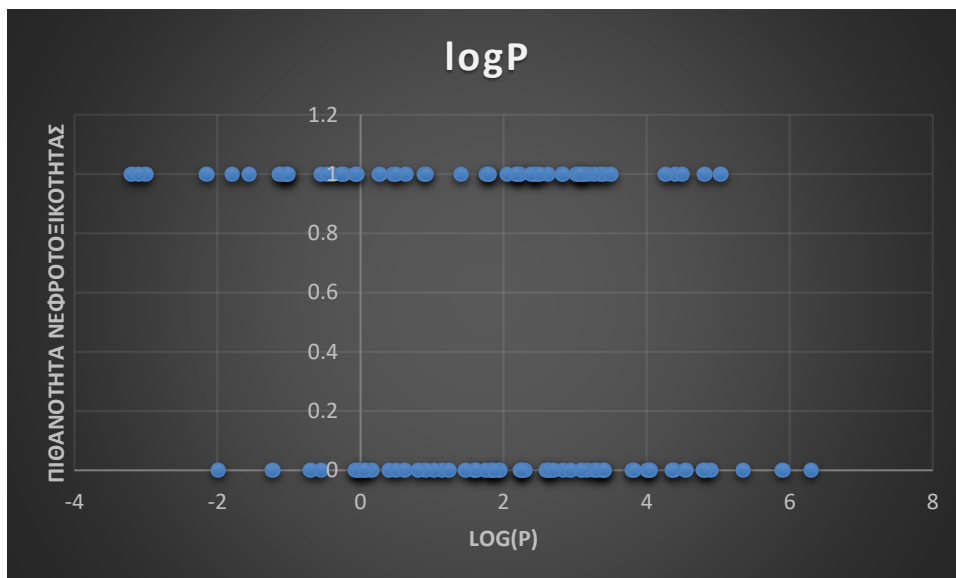
Η λιποφιλία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που καθορίζουν τη συγγένεια σύνδεσης της εκάστοτε δραστικής ουσίας με τις πρωτεΐνες στόχους, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το τελικό βιολογικό αποτέλεσμα. Η ανάλυση της συγγένειας του φαρμάκου με έναν δεδομένο μοριακό στόχο δείχνει ότι στα από του στόματος φάρμακα, διαφορετικές κατηγορίες στόχων έχουν σημαντικά διαφορετική μέση τιμή  $\log P$ .<sup>[97]</sup>

Η ικανότητα μιας ουσίας να δρα με πολλαπλούς μοριακούς στόχους και να επιδεικνύει διακριτές φυσιολογικές επιδράσεις είναι διαδεδομένη στα λιπόφιλα μόρια. Γενικά, τα περισσότερα λιπόφιλα μόρια είναι λιγότερο επιλεκτικά και έχουν μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης σε οποιονδήποτε στόχο.

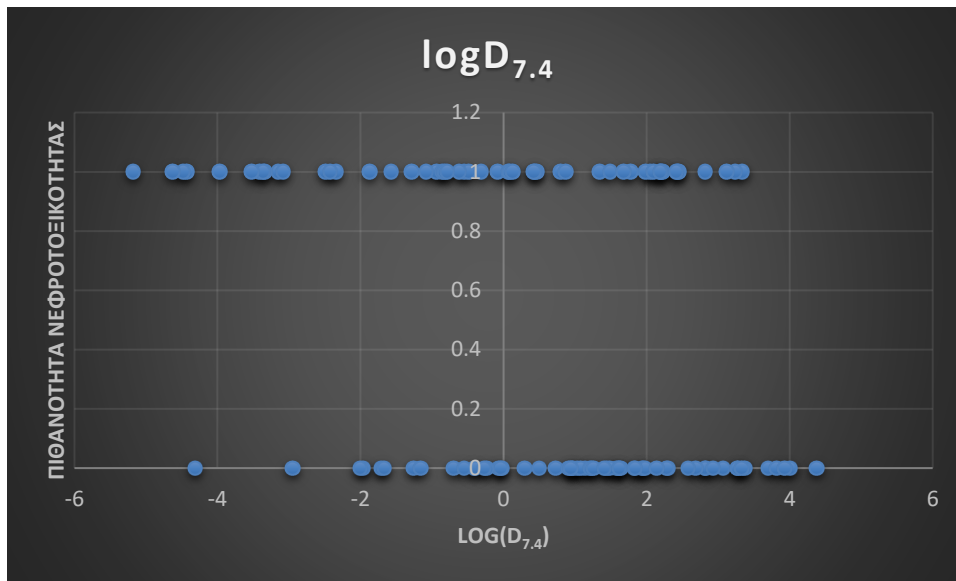
Έτσι, μπορούν να προβλεφθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε τοξικότητα. Όσον αφορά την τοξικότητα στους νεφρούς, έρευνες έχουν δείξει πως είναι αυξημένη η πιθανότητα εμφάνισης οξείας ή και χρόνιας νεφρικής βλάβης για τιμές  $\log D_{7,4} < -2.6$ .<sup>[97], [98]</sup>

Εφόσον η λιποφιλία δύναται να επηρεάσει την τοξικότητα ενός φαρμάκου, αξίζει να μελετηθεί μεμονωμένα, προκειμένου να βρεθεί μία ποιοτική συσχέτιση με την πιθανότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας. Συνεπώς, δημιουργούνται διαγράμματα πιθανότητας που εκφράζουν ποιοτικά τη σχέση παραμέτρων που συνδέονται με τη λιποφιλία με τη νεφροτοξικότητα.

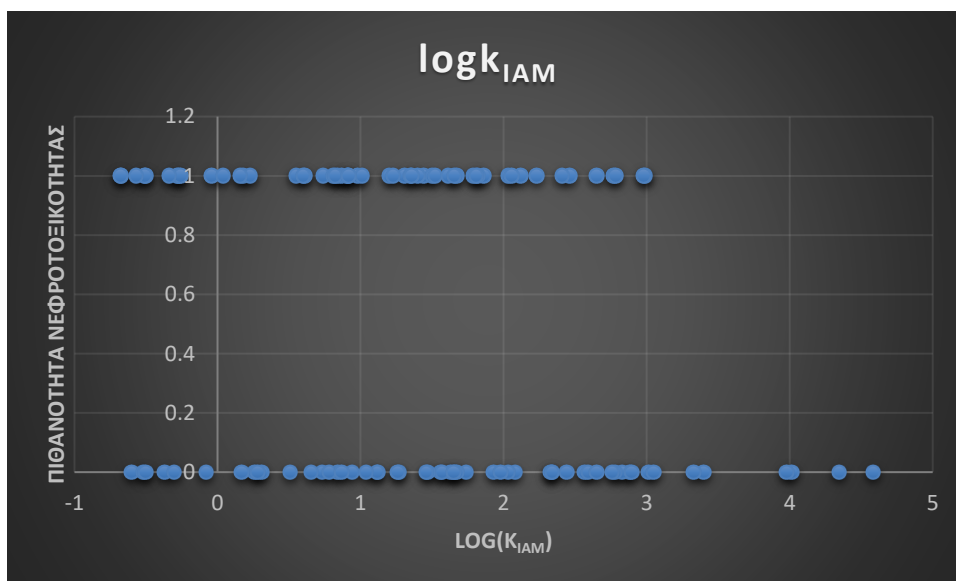
Έτσι, στα διαγράμματα αυτά στον οριζόντιο άξονα υπάρχει η τιμή της παραμέτρου λιποφιλίας και στον κατακόρυφο άξονα εισάγονται με τιμή 1 όσες ουσίες αντιστοιχούν στην κατηγορία των νεφροτοξικών και με την τιμή 0 όσες αντιστοιχούν στις μη νεφροτοξικές. Οι παράμετροι λιποφιλίας που προαναφέρθηκαν είναι ο λογάριθμος του συντελεστή μερισμού, ο λογάριθμος του συντελεστή κατανομής καθώς και ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης. Επί της ουσίας η τιμή 1 δηλώνει την πιθανότητα η ουσία να είναι νεφροτοξική και αντίστοιχα για την τιμή 0 την πιθανότητα να είναι μη νεφροτοξική. Τα διαγράμματα αυτά παρουσιάζονται στη συνέχεια.



Σχήμα 28. Διάγραμμα λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού ως προς την εμφάνιση ή μη νεφροτοξικότητας για τις δραστικές ουσίες που μελετώνται.



*Σχήμα 29. Διάγραμμα λογαρίθμου του συντελεστή κατανομής για τιμή pH=7.4 ως προς την εμφάνιση ή μη νεφροτοξικότητας για τις δραστικές ουσίες που μελετώνται.*



*Σχήμα 30. Διάγραμμα λογαρίθμου του συντελεστή κατακράτησης ως προς την εμφάνιση ή μη νεφροτοξικότητας για τις δραστικές ουσίες που μελετώνται.*

Από το διάγραμμα του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού, φαίνεται πως οι πιο λιπόφιλες ουσίες είναι μη νεφροτοξικές. Ωστόσο, είναι πολύ λίγες σε πλήθος ώστε να γίνει σύνδεση των υψηλά λιπόφιλων ουσιών με την απουσία νεφροτοξικότητας. Από την άλλη, εντοπίζεται μια συσπείρωση των νεφροτοξικών ουσιών για τιμή  $\log P < 0$ , δηλαδή οι λιγότερο λιπόφιλες ουσίες παρουσιάζουν μια τάση εμφάνισης νεφροτοξικότητας. Μια ακόμη παρατήρηση είναι στο διάστημα τιμών μεταξύ 0 και 2, όπου συσπειρώνονται μη νεφροτοξικά φάρμακα. Κανένα συμπέρασμα δεν μπορεί να προκύψει από αυτή την παράμετρο για το διάστημα 2 έως 4, όπου παρατηρείται συσπείρωση ουσιών και από τις δύο κατηγορίες, ιδίως διότι το πλήθος των ουσιών αυτών είναι μικρό και για τις δύο περιπτώσεις.

Στο διάγραμμα  $\log D_{7.4}$  όπως γίνεται αντιληπτό οι τιμές αφορούν σε περιβάλλον με τιμή  $pH = 7.4$  και ομοίως με την προαναφερθείσα παράμετρο ( $\log P$ ), οι χαμηλότερες τιμές έχουν αρκετά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας (ιδίως για τιμές  $\log D_{7.4} < -1$ ). Ομοίως, παρατηρείται ότι στην περιοχή τιμών μεταξύ 0 και 2 συσπειρώνεται η πλειοψηφία των μη νεφροτοξικών φαρμάκων.

Στο τρίτο κατά σειρά διάγραμμα, σύμφωνα με το λογάριθμο του συντελεστή κατακράτησης σε στήλη ακινητοποιημένων μεμβρανών φαίνεται πως δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα λόγω παρόμοιας πιθανότητας εμφάνισης της νεφροτοξικότητας ή και μη εμφάνισής της σε όλο το εύρος των τιμών. Μια εξαίρεση αποτελούν οι πολύ υψηλές τιμές  $\log k$  που έχουν αυξημένη πιθανότητα μη εμφάνισης νεφροτοξικότητας. Ωστόσο, το πλήθος των ουσιών αυτών είναι μικρό για να δικαιολογεί το οποιοδήποτε συμπέρασμα.

### 3. Πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Σε αυτό το στάδιο της επεξεργασίας διεξάγεται πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση (Multivariate Data Analysis) των δεδομένων που βρίσκονται στους Πίνακες 2 έως 6. Επί της ουσίας τα δεδομένα αυτά αποτελούν τις μεταβλητές του συστήματος, είναι συνολικά 18 και αναφέρονται συνοπτικά ακολούθως:

- 16 φυσικοχημικές ιδιότητες που περιγράφονται στο πειραματικό μέρος,
- 1 μεταβλητή προερχόμενη από τη χημειομετρική ανάλυση (Υδροχρωματογραφία IAM) είναι ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης και
- 1 επιπλέον μεταβλητή που περιγράφει την πιθανότητα η δραστική ουσία να είναι ουδέτερο μόριο ή βάση, οπότε σημειώνεται με τιμή 1, ή η δραστική ουσία να είναι οξύ ή αμφολύτης οπότε σημειώνεται με την τιμή 0. Η κατηγοριοποίηση αυτή παρουσιάζεται στον Πίνακα 21 του παραρτήματος.

Τα δεδομένα εισάγονται ως μεταβλητές στο λογισμικό ανάλυσης δεδομένων SIMCA-P 10.5. Η στατιστική επεξεργασία που διενεργείται περιέχει τις εξής πολυμεταβλητές αναλύσεις:

- Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Components Analysis\_PCA) και
- Ανάλυση σε ομάδες – Κατηγοριοποίηση μιας κλάσης (Class Modeling).

#### 3.1. Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA).

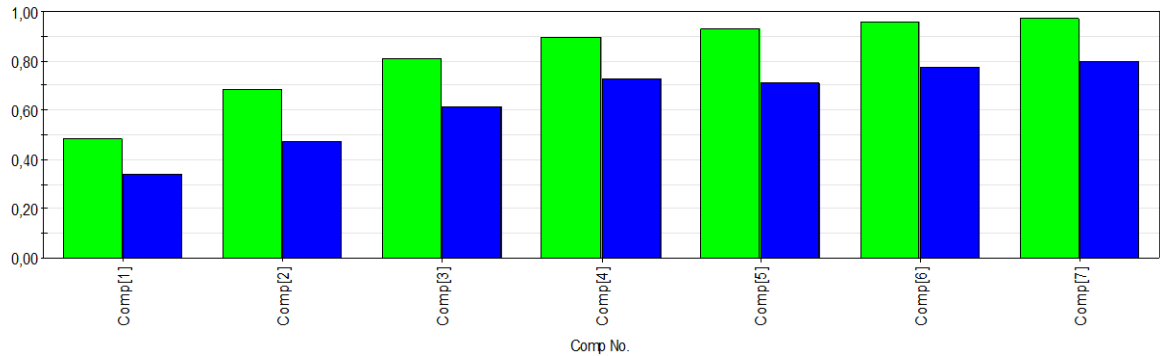
Αρχικά, εισάγονται στο SIMCA και οι 116 δραστικές ουσίες, νεφροτοξικές και μη, με τα αντίστοιχα δεδομένα τους. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η αρίθμηση των ουσιών αυτών με τη σειρά που εισάγονται και καταγράφονται στο λογισμικό. Η αρίθμηση είναι χρήσιμη για την μετέπειτα ανάγνωση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης.

Πίνακας 12. Αρίθμηση δραστικών ουσιών που εισάγονται στο SIMCA-P 10.5 για την εκτέλεση PCA.

Αρίθμηση Δραστικών Ουσιών							
Νεφροτοξικές Ουσίες				Μη Νεφροτοξικές Ουσίες			
1	Acetaminophen	29	Lansoprazole	57	Albendazole	87	Metoclopramide
2	Acetazolamide	30	Levofloxacin	58	Amlodipine	88	Metoprolol
3	Acyclovir	31	Lisinopril	59	Atenolol	89	Metronidazole
4	Allopurinol	32	Lorazepam	60	Atropine	90	Minocyclin
5	Amikacin	33	Lornoxicam	61	Betamethasone	91	Minoxidil
6	Amitriptyline	34	Meloxicam	62	Caffeine	92	Nadolol
7	Ampicillin	35	Midazolam	63	Carbamazepine	93	Nifedipine
8	Bromazepam	36	Nalidixic acid	64	Chloramphenicol	94	Nimesulide
9	Captopril	37	Naproxen	65	Chlorpheniramine	95	Nortriptyline
10	Cefaclor	38	Niflumic acid	66	Chlorpromazine	96	Pentazocine
11	Ceftriaxone	39	Norfloxacin	67	Cimetidine	97	Phenobarbital
12	Chlordiazepoxide	40	Ofloxacin	68	Citalopram	98	Pindolol
13	Cinoxacin	41	Olmesartan	69	Clonidine	99	Pioglitazone
14	Ciprofloxacin	42	Omeprazole	70	Colchicine	100	Prednisolone
15	Clopidogrel	43	Pantoprazole	71	Desipramine	101	Primidone
16	Diazepam	44	Phenytoin	72	Dexamethazone	102	Promazine
17	Diclofenac	45	Pipemidic acid	73	Diltiazem	103	Promethazine
18	Diphenhydramine	46	Piperacillin	74	Estradiol	104	Propafenone
19	Enalapril	47	Piroxicam	75	Fenofibrate	105	Propranolol
20	Enoxacin	48	Pravastatin	76	Fentanyl	106	Pyrazinamide
21	Flunitrazepam	49	Ranitidine	77	Fluconazole	107	Quinidine
22	Fluoxetine	50	Rifampicin	78	Fluphenazine	108	Retinoic acid
23	Haloperidol	51	Sulfamethoxazole	79	Hydrocortisone	109	Salicylic acid
24	Hydrochlorothiazide	52	Telmisartan	80	Imipramine	110	Sulpiride
25	Ibuprofen	53	Tenoxicam	81	Isoniazide	111	Terbutaline
26	Indomethacin	54	Tobramycin	82	Lidocaine	112	Theophylline
27	Isoxicam	55	Valsartan	83	Mebendazol	113	Thioridazin
28	Ketoprofen	56	Vancomycin	84	Metformin	114	Tramadol
				85	Methyldopa	115	Trazodone
				86	Methylprednisolone	116	Verapamil

Μετά την εισαγωγή των δεδομένων πραγματοποιείται η ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) για τις 116 δραστικές ουσίες και τις 18 μεταβλητές. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρατίθενται και σχολιάζονται ακολούθως.





**Σχήμα 31.** Διάγραμμα μεταβολής των τιμών των συντελεστών  $R^2X$  και  $Q^2$  σε σχέση με τις κύριες συνιστώσες που εξάγονται για τις 116 δραστικές ουσίες.

**Πίνακας 13.** Στατιστικά μεγέθη προερχόμενα από την ανάλυση κύριων συνιστωσών των 116 δραστικών ουσιών.

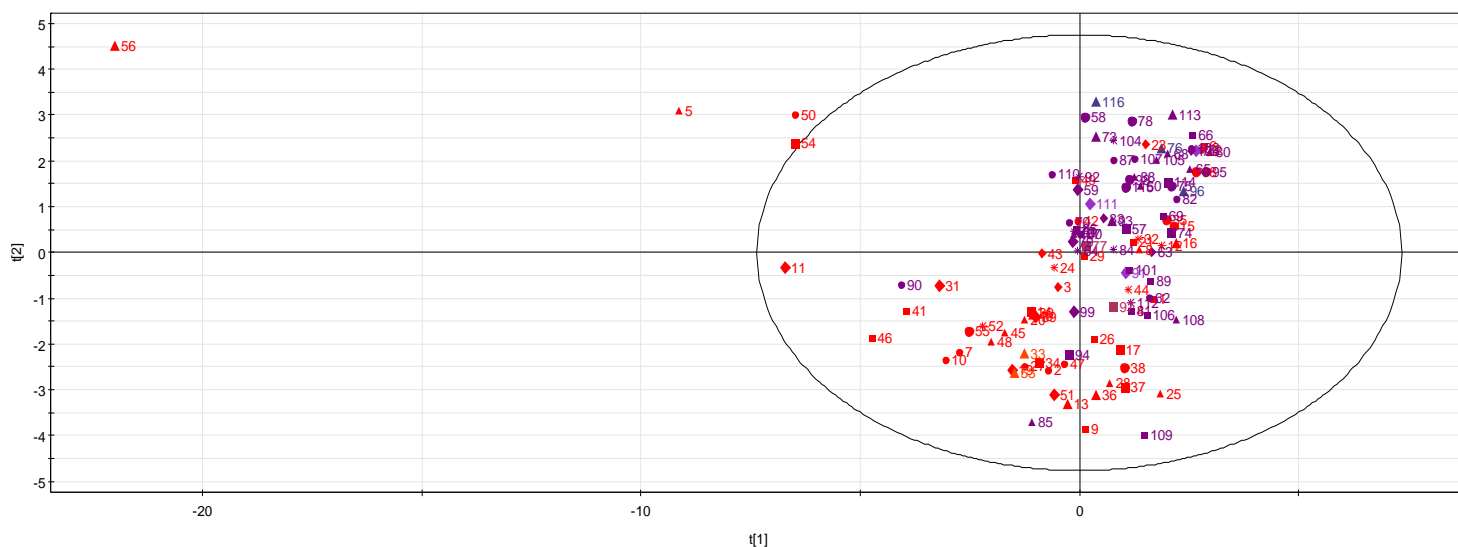
PCA	
Πλήθος κύριων συνιστωσών	7
Συσσωρευτικός Συντελεστής Προσδιορισμού $R^2X$ (cum)	0.968
Συσσωρευτικός Διασταυρούμενος Συντελεστής Συσχέτισης $Q^2$ (cum)	0.798

Στο Σχήμα 31 παρουσιάζεται το διάγραμμα που προκύπτει με εφαρμογή της μεθόδου της ανάλυσης κύριων συνιστωσών (επιλογή Autofit στο SIMCA), των δεδομένων για όλες τις ενώσεις, νεφροτοξικές και μη. Στο διάγραμμα αυτό εμφανίζονται δυο στήλες. Η πράσινη στήλη αντιπροσωπεύει το συντελεστή προσδιορισμού ( $R^2X$ ), ο οποίος αποτυπώνει την προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα που εισάγονται. Από την άλλη πλευρά, η μπλε στήλη αντιπροσωπεύει τον διασταυρούμενο συντελεστή συσχέτισης ( $Q^2$ ), ο οποίος ερμηνεύει την ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου. Στον οριζόντιο άξονα αποτυπώνεται το πλήθος των κύριων συνιστωσών που προκύπτει από την ανάλυση.

Στον πίνακα 13 καταγράφονται τα στατιστικά μεγέθη που προκύπτουν από το διάγραμμα. Αξίζει να σημειωθεί πως οι τιμές των συντελεστών προέρχονται από την ανάγνωση των στηλών στην τελευταία κύρια συνιστώσα, όπου ερμηνεύεται το αποτέλεσμα της συνεισφοράς όλων των κύριων συνιστωσών. Έτσι, καταγράφονται ο συσσωρευτικός συντελεστής προσδιορισμού ( $R^2X$ ) και ο συσσωρευτικός διασταυρούμενος συντελεστής συσχέτισης ( $Q^2$ ). Έτσι, από την ανάλυση των 116 ουσιών προκύπτουν 7 κύριες συνιστώσες, η τιμή του συσσωρευτικού συντελεστή προσαρμογής είναι  $R^2X = 0.968$  και του συσσωρευτικού διασταυρούμενου συντελεστή συσχέτισης  $Q^2 = 0.798$ .

Εκ πρώτης όψης, οι τιμές των συντελεστών που προκύπτουν είναι λογικές καθώς ο συσσωρευτικός συντελεστής προσδιορισμού είναι πάντα μεγαλύτερος από τον συσσωρευτικό διασταυρούμενο ( $R^2X > Q^2$ ). Παράλληλα, οι τιμές αυτές είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικές καθώς ο συσσωρευτικός συντελεστής προσδιορισμού ξεπερνά την τιμή 0.9 και ο συσσωρευτικός διασταυρούμενος συντελεστής την τιμή 0.5. Οι τιμές των συντελεστών που προκύπτουν είναι αρκετά υψηλότερες από αυτά τα όρια, επισημαίνοντας την άκρως ικανοποιητική εικόνα του μοντέλου τόσο ως προς την καλή προσαρμογή των δεδομένων όσο και προς την υψηλή προβλεπτική ικανότητά του.

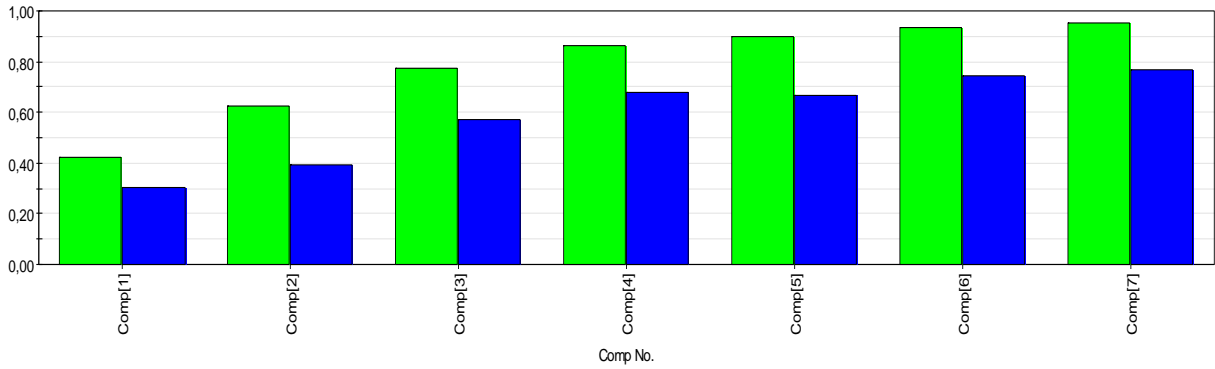
Εν συνεχεία παρουσιάζεται η διαγραμματική απεικόνιση των συντεταγμένων (Score Plot) των 2 πρώτων κύριων συνιστωσών για τις 116 ουσίες. Να σημειωθεί πως στο γράφημα οι νεφροτοξικές ουσίες σημειώνονται με κόκκινο χρώμα, ενώ οι μη νεφροτοξικές με μωβ χρώμα.



**Σχήμα 32.** Διάγραμμα συντεταγμένων των 2 πρώτων κύριων συνιστωσών για τις 116 δραστικές ουσίες.

Το διάγραμμα αυτό είναι μια απεικόνιση της συσχέτισης ομοειδών ουσιών και της διαφοροποίησης των νεφροτοξικών ουσιών από τις μη νεφροτοξικές, βάσει των ιδιοτήτων που έχουν εισαχθεί. Μια αρχική παρατήρηση επί αυτού είναι πως πράγματι διακρίνεται μια ομαδοποίηση των μη νεφροτοξικών ουσιών στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο και μια επίσης των μη νεφροτοξικών στο 3<sup>ο</sup>, χωρίς μεγάλη συσπείρωση. Επιπρόσθετα, αυτό που αξίζει να επισημανθεί είναι ότι η πλειοψηφία των ουσιών βρίσκεται εντός της ελλειπτικής περιοχής, ωστόσο υπάρχει μια τιμή που είναι ισχυρά έκτροπη. Η τιμή αυτή αναφέρεται στην βανκομυκίνη. Το γεγονός ότι η βανκομυκίνη βρίσκεται σε σημαντικά μεγάλη απόσταση από την περιοχή της έλλειψης, υποδεικνύει πως οι ιδιότητες της στο σύνολό τους είναι πολύ διαφορετικές από των υπολοίπων ουσιών και ενδεχομένως να οδηγεί σε λάθος κατεύθυνση το μοντέλο πρόβλεψης. Η απομάκρυνση της από το μοντέλο, επομένως, κρίνεται επιτακτική.

Ως εκ τούτου, η επόμενη ενέργεια είναι ο αποκλεισμός της βανκομυκίνης από την πολυμεταβλητή ανάλυση και η εκ νέου διεξαγωγή PCA στο λογισμικό SIMCA. Προφανώς η εικόνα αυτής της ανάλυσης διαφέρει από την προηγούμενη και τα στατιστικά μεγέθη αλλάζουν. Ακολούθως παρατίθενται τα αποτελέσματα της νέας ανάλυσης και ελέγχεται κατά πόσο σε αυτή την περίπτωση το μοντέλο πρόβλεψης είναι αξιόπιστο.

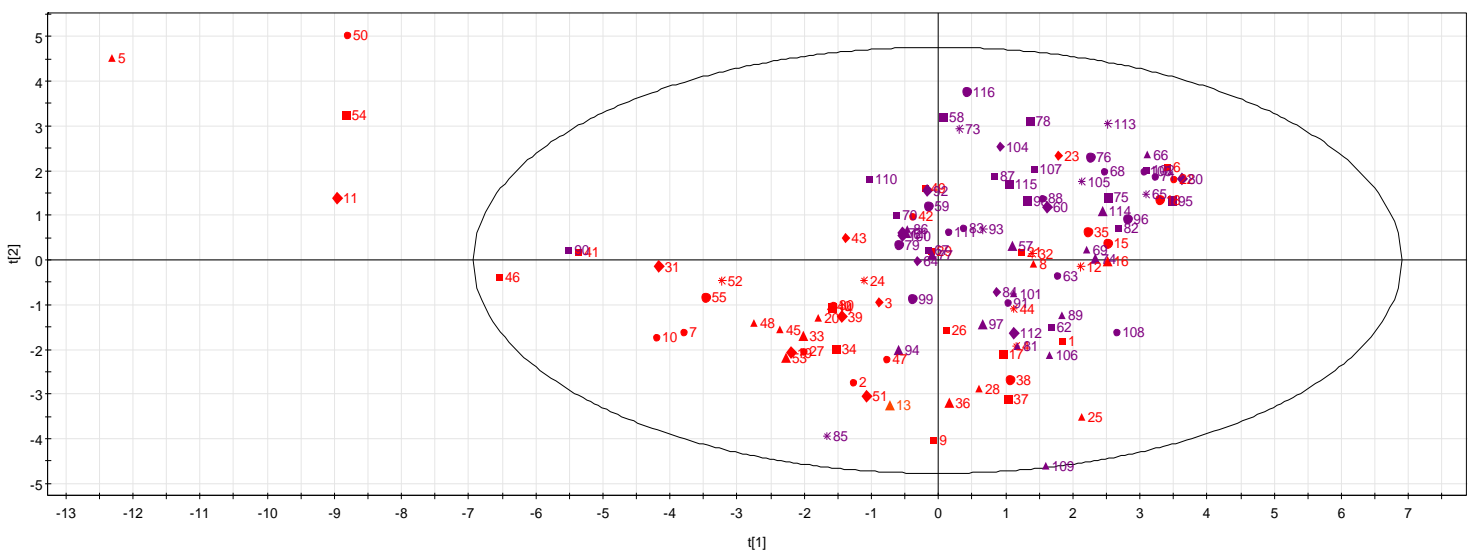


**Σχήμα 33.** Διάγραμμα μεταβολής των τιμών των συντελεστών  $R^2X$  και  $Q^2$  σε σχέση με τις κύριες συνιστώσες που εξάγονται (κατόπιν απομάκρυνσης της βανκομυκίνης) για τις 115 δραστικές ουσίες.

**Πίνακας 14.** Στατιστικά μεγέθη προερχόμενα από την ανάλυση κύριων συνιστωσών (απουσία βανκομυκίνης) των 115 δραστικών ουσιών.

PCA	
Πλήθος κύριων συνιστωσών	7
Συσσωρευτικός Συντελεστής Προσδιορισμού $R^2X$ (cum)	0.953
Συσσωρευτικός Διασταυρούμενος Συντελεστής Συσχέτισης $Q^2$ (cum)	0.765

Όπως γίνεται αντιληπτό από τη νέα στατιστική ανάλυση (απουσία βανκομυκίνης) το πλήθος των κύριων συνιστωσών παραμένει 7, ενώ οι δύο συντελεστές μειώθηκαν ελαφρά. Ο μεν συσσωρευτικός συντελεστής προσδιορισμού έχει τιμή  $R^2X = 0.953$ , ο δε συσσωρευτικός διασταυρούμενος συντελεστής συσχέτισης  $Q^2 = 0.765$ . Άρα υπάρχει μείωση των τιμών, ωστόσο όχι ιδιαίτερα σημαντική καθώς οι τιμές των συντελεστών παραμένουν άνω των ορίων τους ( $R^2X > 0.9$  και  $Q^2 > 0.5$ ) σε επίπεδο που αποδίδουν αρκετά καλή προβλεπτική ικανότητα για το μοντέλο, έχοντας ικανοποιητική προσαρμογή των εναπομεινάντων δεδομένων.



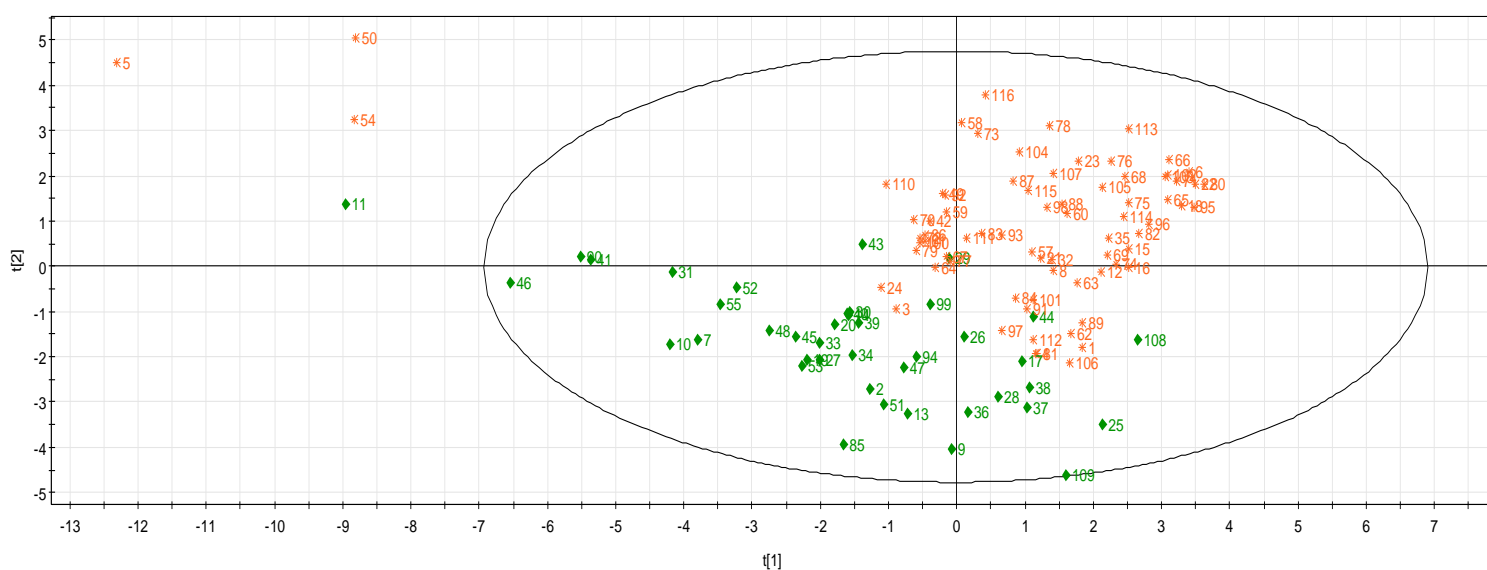
**Σχήμα 34.** Διάγραμμα συντεταγμένων των 2 πρώτων κύριων συνιστωσών (απουσία βανκομυκίνης) των 115 δραστικών ουσιών.

Στο νέο διάγραμμα των συντεταγμένων που προκύπτει από την PCA η απουσία της βανκομυκίνης είναι αισθητή καθώς δεν υπάρχει πλέον μια αντίστοιχη τόσο ισχυρά έκτροπη τιμή προερχόμενη από κάποια άλλη ουσία. Για ακόμη μια φορά οι νεφροτοξικές ουσίες σημειώνονται με κόκκινο χρώμα, ενώ οι μη νεφροτοξικές με μωβ. Η πλειοψηφία των ουσιών βρίσκεται εντός της περιοχής της έλλειψης και διακρίνονται 4 ενώσεις εκτός αυτής, αλλά και 1 ένωση που βρίσκεται στο όριο της έλλειψης. Οι ουσίες που αποκλίνουν από την έλλειψη είναι και σε αυτή την περίπτωση νεφροτοξικές και συγκεκριμένα είναι η αμικασίνη, η κεφτριαζόνη, η ριφαμπικίνη και η τομπραμυκίνη. Οι ουσίες αυτές δεν θεωρείται πως βρίσκονται σε μεγάλη απόσταση από την έλλειψη, επομένως δεν αποκλίνουν σε βαθμό που να αφαιρεθούν από το μοντέλο.

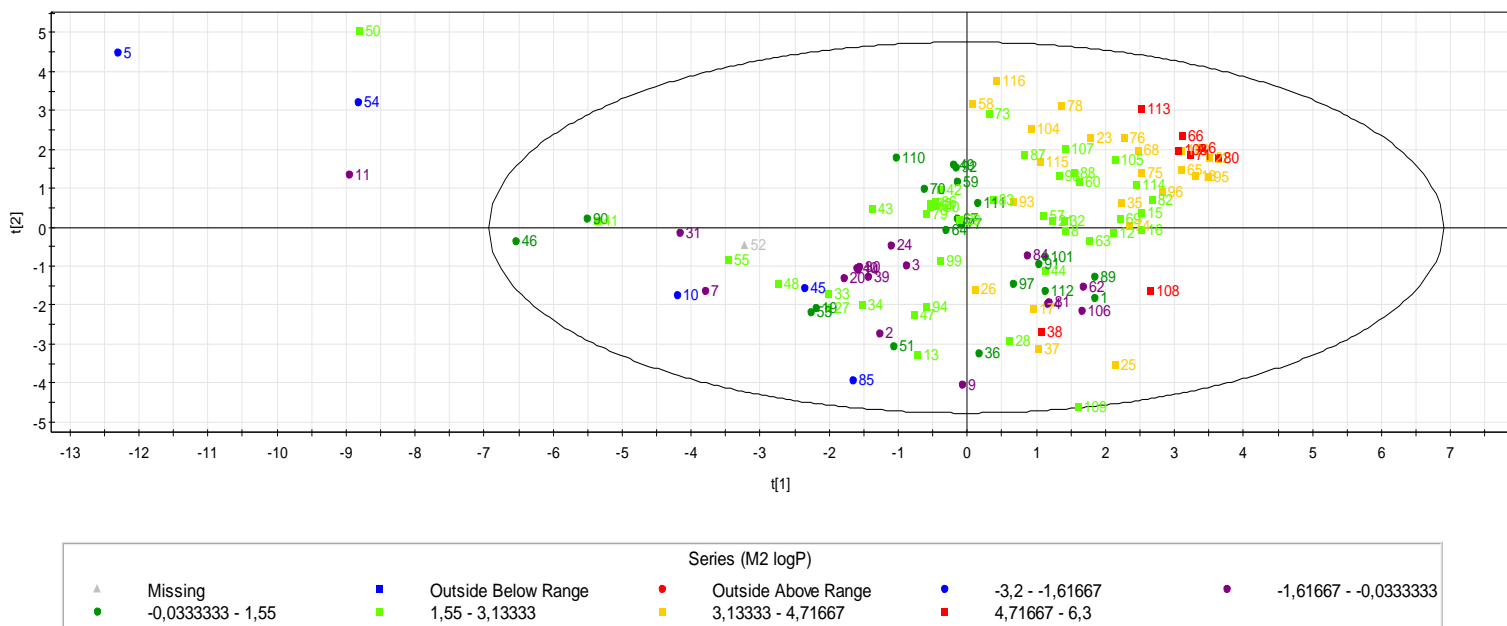
Επιπλέον, παρατηρείται εκ νέου μια ομαδοποίηση των μη νεφροτοξικών ουσιών στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο και μια ταυτόχρονα των μη νεφροτοξικών στο 3<sup>ο</sup>. Είναι απόλυτα λογική αυτή η εικόνα, δεδομένου ότι τα μεγέθη αυτά βρίσκονται αντιδιαμετρικά στο διάγραμμα αυτό, δηλώνοντας ότι ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες. Παράλληλα παρατηρείται μια έντονη συσπείρωση μη νεφροτοξικών ουσιών στο 2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο κοντά στην αρχή των αξόνων. Γενικά, φαίνεται πως οι μη νεφροτοξικές ουσίες είναι πιο συσπειρωμένες και η συμπεριφορά τους διαφέρει έκδηλα από αυτή των νεφροτοξικών ουσιών. Έτσι, λοιπόν, επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός των ουσιών σε νεφροτοξικές και μη με τη χρήση του μοντέλου, γεγονός που τονίζει την αξιοπιστία του.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να παρατηρηθεί ότι θεωρώντας πως στην παρούσα φάση της ανάλυσης οι τιμές που αποκλίνουν χρήζουν απομάκρυνσης από το μοντέλο, τότε οι μετέπειτα αναλύσεις δίνουν ως αποτέλεσμα σημαντικά μικρότερες τιμές των συντελεστών  $R^2X$  και  $Q^2$ , ενώ ταυτόχρονα με κάθε διαδοχική ανάλυση προκύπτουν όλο και περισσότερες έκτροπες τιμές. Συνεπώς το μοντέλο φθίνει σε αυτή την περίπτωση τόσο ως προς την προβλεπτική ικανότητά του, όσο και στην προσαρμογή των δεδομένων, καθώς ο συντελεστής  $R^2X$  τείνει στην οριακή του τιμή. Βέβαια, μια πολλαπλή αφαίρεση ουσιών θα ήταν άσκοπη καθώς προκύπτουν συμπεράσματα με σημαντικά μικρό όγκο δεδομένων, οπότε εκ των πραγμάτων τίθεται υπό αμφισβήτηση η αξιοπιστία του μοντέλου. Και για αυτούς τους λόγους, λοιπόν, δεν κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω αφαίρεση ουσιών από το μοντέλο.

Στα διαγράμματα που έπονται φαίνονται κάποιες επιπλέον παρατηρήσεις που προκύπτουν από τη δεδομένη ανάλυση των 115 δραστικών ουσιών, απουσία της βανκομυκίνης.



**Σχήμα 35.** Διάγραμμα συντεταγμένων των 2 πρώτων κύριων συνιστωσών (απουσία βανκομυκίνης) των 115 δραστικών ουσιών με κατηγοριοποίηση βάσει της οξύτητας/αλκαλικότητας.

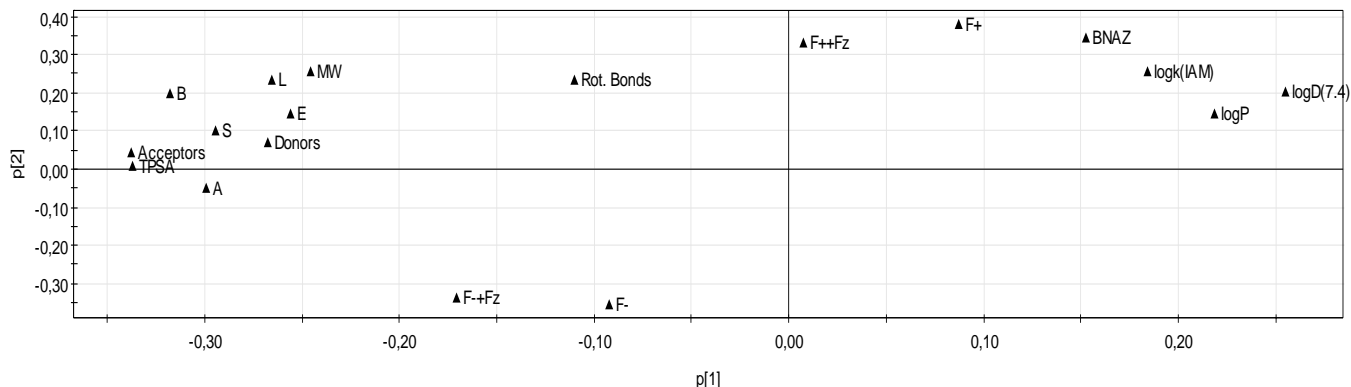


**Σχήμα 36.** Διάγραμμα συντεταγμένων των 2 πρώτων κύριων συνιστωσών (απουσία βανκομυκίνης) των 115 δραστικών ουσιών με κατηγοριοποίηση βάσει του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού (logP).

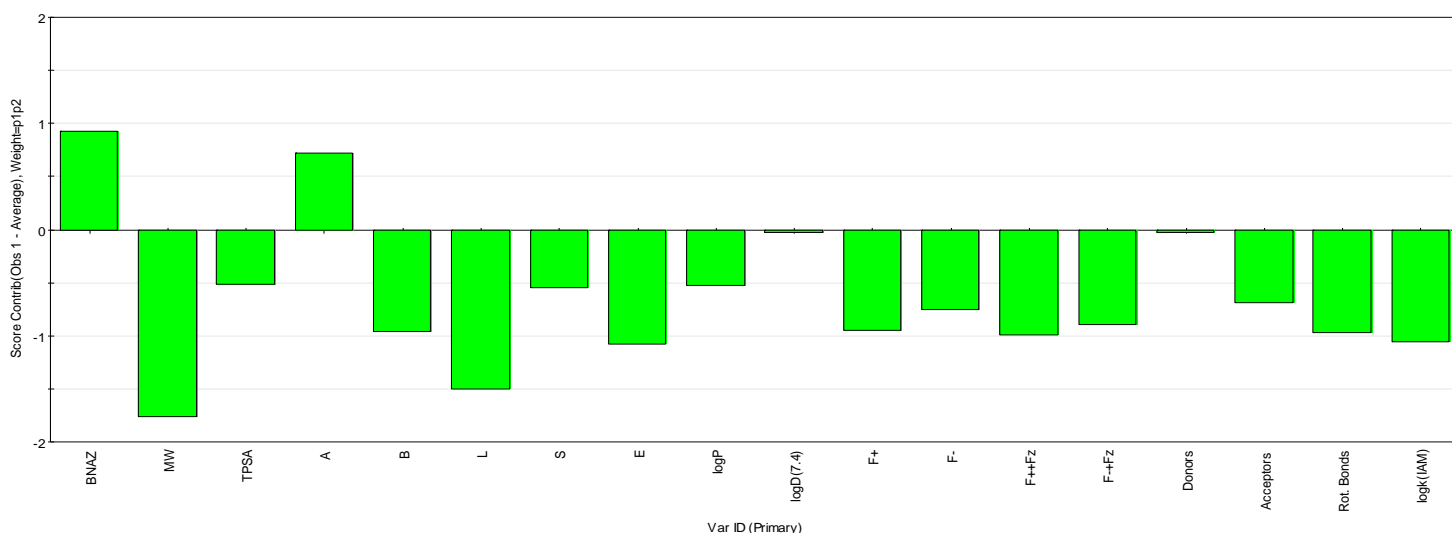
Στο Σχήμα 35 απεικονίζεται το διάγραμμα συντεταγμένων της PCA, όπου με πράσινο χρώμα αποτυπώνονται οι ουσίες που είτε είναι οξέα είτε αμφολύτες και με πορτοκαλί χρώμα οι ουσίες που είτε είναι βάσεις είτε ουδέτερα μόρια. Στο διάγραμμα αυτό παρατηρείται μια αισθητή ομαδοποίηση των δύο κατηγοριών, όπου στο 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο δεσπόζουν οι βάσεις και τα ουδέτερα μόρια και στο 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> τα οξέα και οι αμφολύτες. Η κύρια συσπείρωση εντοπίζεται στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο για τις βάσεις και τα ουδέτερα μόρια και αντιδιαμετρικά συγκεντρώνονται τα οξέα και οι αμφολύτες. Συνεπώς, το μοντέλο δύναται να διαχωρίσει σε αρκετά ικανοποιητικό βαθμό τις ενώσεις βάσει αυτής της ιδιότητας.

Στο Σχήμα 36 απεικονίζεται το διάγραμμα συντεταγμένων της PCA και σε αυτή την περίπτωση ο διαχωρισμός γίνεται βάσει του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού (logP). Διακρίνονται 6 κατηγορίες (διαστήματα τιμών) όπως υποδεικνύει το υπόμνημα. Μια γενική παρατήρηση είναι πως οι περισσότερες κατηγορίες έχουν η κάθε μία ζώνες συσπείρωσης τιμών, ιδίως όσο αυξάνεται η τιμή του logP. Πιο συγκεκριμένα, οι πολύ λιπόφιλες ομάδες (logP >3.13) είναι συγκεντρωμένες στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο, εν αντιθέσει με τις λιγότερο λιπόφιλες (logP <0) που είναι συγκεντρωμένες στο 3<sup>ο</sup>. Επομένως, και στην περίπτωση της λιποφιλίας που είναι μια εξαιρετικά σημαντική παράμετρος για τη μελέτη των δραστικών ουσιών, το μοντέλο φαίνεται αρκετά αξιόπιστο στο διαχωρισμό των πολύ λιπόφιλων από τις λιγότερο λιπόφιλες ουσίες.

Σε επόμενο βήμα μελετάται η PCA από την πλευρά των μεταβλητών που εισάγονται στο μοντέλο. Έτσι δίνονται τα ακόλουθα γραφήματα και εν συνεχεία αναλύονται.



*Σχήμα 37. Διάγραμμα φορτίων των 2 πρώτων κύριων συνιστωσών.*



*Σχήμα 38. Ιστόγραμμα των συντελεστών των μεταβλητών που εισάγονται στο μοντέλο.*

Στο Σχήμα 37 αποτυπώνονται και οι 18 μεταβλητές που εισάγονται στο λογισμικό και τίθενται σε πολυμεταβλητή ανάλυση. Κατόπιν, λοιπόν, της ανάλυσης αυτής προκύπτει το διάγραμμα, το οποίο δηλώνει τη συσχέτιση των μεταβλητών αυτών. Εν προκειμένω, υπάρχει μία ομάδα μεταβλητών που απαρτίζεται από τους συντελεστές Abraham (B, L, S, E), τους δέκτες και δότες δεσμών υδρογόνου, την τοπολογική πολική επιφάνεια και το μοριακό βάρος, που βρίσκεται στο 2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο. Αντίθετα στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο ομαδοποιούνται οι συντελεστές λιποφιλίας (logP, logD<sub>7.4</sub>, logk<sub>IAM</sub>). Οι μεταβλητές που βρίσκονται σε μία ομάδα εμφανίζουν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ τους και πρακτικά συνεισφέρουν εξίσου στο μοντέλο, δίνοντας παρόμοια πληροφορία. Αντίθετα, οι μεταβλητές που βρίσκονται πολύ μακριά ή μια από την άλλη εκφράζουν εντελώς διαφορετική πληροφορία. Παράλληλα, οι δύο ομάδες μεταβλητών εκτός του ότι βρίσκονται σε μεγάλη απόσταση, είναι και σε διαφορετικά τεταρτημόρια, επομένως προσδίδουν αντίθετες δυναμικές στην ανάλυση. Ομοίως και για τα κλάσματα θετικού και αρνητικού φορτίου που όπως είναι λογικό βρίσκονται αντιδιαμετρικά και σε μεγάλη απόσταση καθώς

εκφράζουν εντελώς αντίθετα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά. Ο συντελεστής A του Abraham βρίσκεται σε άλλο τεταρτημόριο αν και αρκετά κοντά στην ομάδα των άλλων συντελεστών, φαίνεται πως συνεισφέρει διαφορετικά.

Στο Σχήμα 38 αποτυπώνεται η συνεισφορά της κάθε μεταβλητής στο μοντέλο. Μια αρχική παρατήρηση είναι η θετική συνεισφορά προερχόμενη μόνο από 2 μεταβλητές (BNAZ, A), ενώ οι υπόλοιπες συνεισφέρουν αρνητικά. Επιπρόσθετα, όλες οι μεταβλητές φαίνεται να ασκούν εξάρτηση, ασχέτως προσήμου, και ιδιαίτερα το μοριακό βάρος, οι συντελεστές L και E και ο λογάριθμος του συντελεστή κατακράτησης συνεισφέρουν περισσότερο στο μοντέλο. Αξιοσημείωτη είναι και η συνεισφορά των κλασμάτων φορτίου, των περιστρεφόμενων δεσμών και της πιθανότητας η ουσία να είναι οξύ ή αμφολύτης και βάση ή ουδέτερο μόριο. Από την άλλη πλευρά, πολύ ισχνή εντοπίζεται στο ιστόγραμμα η συνεισφορά των  $\log D_{7.4}$  και των δοτών δεσμών υδρογόνου στο μοντέλο.

### 3.2. Ανάλυση σε ομάδες – Κατηγοριοποίηση μιας κλάσης (Class Modeling).

Το επόμενο στάδιο της επεξεργασίας περιλαμβάνει την ανάλυση σε ομάδες ή αλλιώς την κατηγοριοποίηση μιας κλάσης. Σκοπός της στατιστικής αυτής ανάλυσης είναι η αξιολόγηση της αξιοπιστίας του μοντέλου πρόβλεψης αναφορικά με την προβλεπτική του ικανότητα. Έτσι, σε αυτό το σημείο εισάγονται στο SIMCA και οι 115 δραστικές ουσίες, νεφροτοξικές και μη, με τα αντίστοιχα δεδομένα τους. Σε αυτό το σημείο να επισημανθεί ότι η βανκομυκίνη που είναι η 116<sup>η</sup> ουσία έχει απομακρυνθεί από το μοντέλο πρόβλεψης στην προηγούμενη ανάλυση (PCA).

Η κατηγοριοποίηση μιας κλάσης περιλαμβάνει την ένταξη ενός συνόλου ουσιών σε μία κλάση, την κλάση 1, ενώ οι υπόλοιπες ουσίες παραμένουν εκτός της κλάσης αυτής. Στην κλάση βρίσκονται ουσίες οι οποίες μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά. Στην παρούσα εργασία ως ουσίες κλάσης 1 ορίζονται οι μη νεφροτοξικές ουσίες (ουσίες από 1 έως 60). Αποφεύγεται η απόδοση της κλάσης σε νεφροτοξικές ουσίες καθώς η εισαγωγή και η ανάλυσή τους έχει ως αποτέλεσμα την κακή προσαρμογή των δεδομένων, σε αντίθεση με τις τιμές των μη νεφροτοξικών ουσιών που φαίνεται να προσαρμόζονται ικανοποιητικά.

Έτσι δημιουργείται ένα μοντέλο που έχει αναλύσει τη συμπεριφορά των μη νεφροτοξικών ουσιών και καλείται να διακρίνει αν οι ουσίες αυτές ανήκουν στην κλάση 1 και παράλληλα να εντοπίσει ποιες από τις «άγνωστες» ουσίες είναι νεφροτοξικές και ποιες μη νεφροτοξικές. Το ποσοστό ευστοχίας του μοντέλου στο τέλος αυτής της δοκιμασίας είναι καταλυτικής σημασίας για την προβλεπτική ικανότητα του συγκεκριμένου μοντέλου, που αναπτύσσεται.

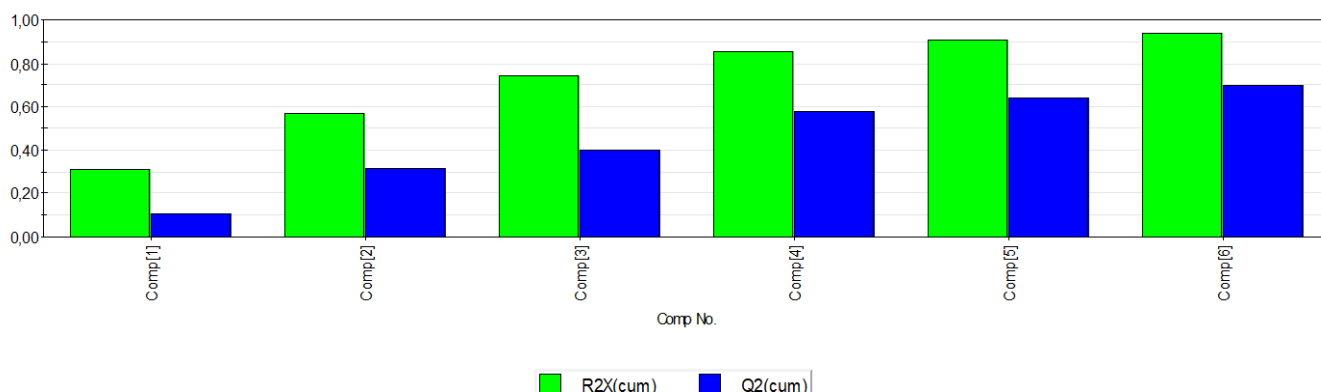
Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η αρίθμηση των 115 προς ανάλυση ουσιών με τη σειρά που εισάγονται και καταγράφονται στο λογισμικό. Η αρίθμηση είναι χρήσιμη για την μετέπειτα ανάγνωση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης.

Πίνακας 15. Αρίθμηση δραστικών ουσιών που εισάγονται στο SIMCA-P 10.5 για την εκτέλεση του Class Modeling.

Αρίθμηση Δραστικών Ουσιών (Class Modeling)							
Μη Νεφροτοξικές Ουσίες				Νεφροτοξικές Ουσίες			
1	Albendazole	31	Metoclopramide	61	Acetaminophen	89	Lansoprazole
2	Amlodipine	32	Metoprolol	62	Acetazolamide	90	Levofloxacin
3	Atenolol	33	Metronidazole	63	Acyclovir	91	Lisinopril
4	Atropine	34	Minocyclin	64	Allopurinol	92	Lorazepam
5	Betamethasone	35	Minoxidil	65	Amikacin	93	Lornoxicam
6	Caffeine	36	Nadolol	66	Amitriptyline	94	Meloxicam
7	Carbamazepine	37	Nifedipine	67	Ampicillin	95	Midazolam
8	Chloramphenicol	38	Nimesulide	68	Bromazepam	96	Nalidixic acid
9	Chlorpheniramine	39	Nortriptyline	69	Captopril	97	Naproxen
10	Chlorpromazine	40	Pentazocine	70	Cefaclor	98	Niflumic acid
11	Cimetidine	41	Phenobarbital	71	Ceftriaxone	99	Norfloxacin
12	Citalopram	42	Pindolol	72	Chlordiazepoxide	100	Ofloxacin
13	Clonidine	43	Pioglitazone	73	Cinoxacin	101	Olmesartan
14	Colchicine	44	Prednisolone	74	Ciprofloxacin	102	Omeprazole
15	Desipramine	45	Primidone	75	Clopidogrel	103	Pantoprazole
16	Dexamethazone	46	Promazine	76	Diazepam	104	Phenytoin
17	Diltiazem	47	Promethazine	77	Diclofenac	105	Pipemidic acid
18	Estradiol	48	Propafenone	78	Diphenhydramine	106	Piperacillin
19	Fenofibrate	49	Propranolol	79	Enalapril	107	Piroxicam
20	Fentanyl	50	Pyrazinamide	80	Enoxacin	108	Pravastatin
21	Fluconazole	51	Quinidine	81	Flunitrazepam	109	Ranitidine
22	Fluphenazine	52	Retinoic acid	82	Fluoxetine	110	Rifampicin
23	Hydrocortisone	53	Salicylic acid	83	Haloperidol	111	Sulfamethoxazole
24	Imipramine	54	Sulpiride	84	Hydrochlorothiazide	112	Telmisartan
25	Isoniazide	55	Terbutaline	85	Ibuprofen	113	Tenoxicam
26	Lidocaine	56	Theophylline	86	Indomethacin	114	Tobramycin
27	Mebendazol	57	Thioridazin	87	Isoxicam	115	Valsartan
28	Metformin	58	Tramadol	88	Ketoprofen		
29	Methyldopa	59	Trazodone				
30	Methylprednisolone	60	Verapamil				

Κατόπιν εισαγωγής των δεδομένων και μοντελοποίησης των μη νεφροτοξικών ουσιών (1-60) στην κλάση 1, πραγματοποιείται ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) για τις δραστικές ουσίες και τις 18 μεταβλητές που τις περιγράφουν. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρατίθενται και σχολιάζονται ακολούθως.





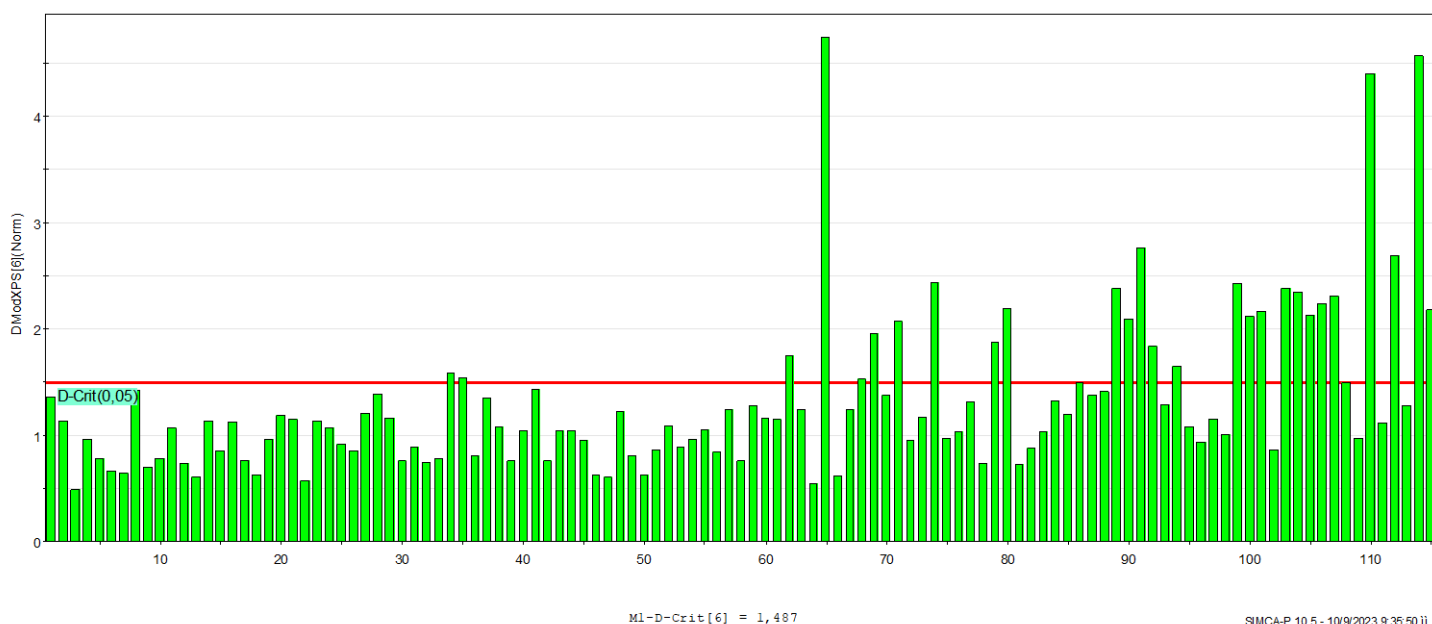
*Σχήμα 39. Διάγραμμα μεταβολής των τιμών των συντελεστών  $R^2X$  και  $Q^2$  σε σχέση με τις κύριες συνιστώσες που εξάγονται για τις 60 μη νεφροτοξικές δραστικές ουσίες της κλάσης 1.*

*Πίνακας 16. Στατιστικά μεγέθη προερχόμενα από την ανάλυση κύριων συνιστωσών των 60 μη νεφροτοξικών δραστικών ουσιών.*

PCA	
Πλήθος κύριων συνιστωσών	6
Συσσωρευτικός Συντελεστής Προσδιορισμού $R^2X$ (cum)	0.939
Συσσωρευτικός Διασταυρούμενος Συντελεστής Συσχέτισης $Q^2$ (cum)	0.696

Κατόπιν PCA, λοιπόν, προκύπτει ότι το πλήθος των κύριων συνιστωσών είναι 6, ενώ ο συσσωρευτικός συντελεστής προσδιορισμού έχει τιμή  $R^2X = 0.939$  και ο συσσωρευτικός διασταυρούμενος συντελεστής συσχέτισης  $Q^2 = 0.696$ . Τόσο η προσαρμογή των δεδομένων όσο και η προβλεπτική ικανότητα κρίνονται ικανοποιητικές βάσει των προαναφερθέντων συντελεστών καθώς και οι δύο βρίσκονται άνω των οριακών τους τιμών ( $R^2X > 0.9$  και  $Q^2 > 0.5$ ).

Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει την αξιολόγηση της προβλεπτικής ικανότητας του μοντέλου μέσω του Class Modeling. Η αξιολόγηση επιτυγχάνεται ερμηνεύοντας το ακόλουθο διάγραμμα. Σε αυτό βρίσκονται και οι 115 ουσίες που εισάγονται και εμφανίζονται σε στήλες που αντιστοιχούν σε μία τιμή στον κατακόρυφο άξονα. Οι τιμές για την κάθε ουσία είναι αποτέλεσμα του στατιστικού ελέγχου που υφίστανται οι ουσίες της κλάσης 1 (60 ουσίες). Οι υπόλοιπες ουσίες εισάγονται ως «άγνωστες» (55 ουσίες). Ταυτόχρονα, η ανάλυση αυτή οδηγεί στην ύπαρξη μιας οριακής τιμής, της κρίσιμης απόστασης, η οποία εμφανίζεται ως μια οριζόντια ευθεία με κόκκινο χρώμα. Μέσω της τιμής αυτής διαχωρίζονται οι ουσίες της κλάσης 1 από τις ουσίες που δεν ανήκουν στην κλάση αυτή.



*Σχήμα 40. Διαγραμματική απεικόνιση του Class Modeling, σε σχέση με την κρίσιμη απόσταση. Οι 60 πρώτες (μη νεφροτοξικές) δραστικές ουσίες αποτελούν την κλάση 1 ( $D_{crit} = 1.487$ ).*

Όπως γίνεται αντιληπτό από το διάγραμμα, οι ουσίες της κλάσης 1 βρίσκονται κάτω από την οριακή τιμή, επομένως οποιαδήποτε «άγνωστη» ουσία εισαχθεί στο μοντέλο διακρίνεται σε ουσία κλάσης 1, δηλαδή μη νεφροτοξική ουσία, αν η τιμή της είναι κάτω από την κρίσιμη. Εναλλακτικά, διακρίνεται σε ουσία εκτός της κλάσης 1, δηλαδή νεφροτοξική ουσία, αν η τιμή της ξεπερνά την οριακή.

Αναλύοντας πιο λεπτομερώς το διάγραμμα, παρατηρείται πως τα 60 δεδομένα εκμάθησης (training set) εμφανίζουν ευαισθησία 96.7%, καθώς 58 από τα 60 είναι αληθώς θετικά, δηλαδή επιβεβαιώνουν ότι οι ουσίες της κλάσης 1 είναι αυτές που έχουν τιμή μικρότερη της οριακής. Επομένως, φαίνεται εξαιρετικά ικανοποιητική η διάκριση των μη νεφροτοξικών ουσιών από το μοντέλο, μέσω του Class Modeling. Από την άλλη πλευρά, τα 55 δεδομένα ελέγχου (test set), που αφορούν τις 55 «άγνωστες» ουσίες, εμφανίζουν ειδικότητα 49.1%. Το ποσοστό αυτό προκύπτει καθώς οι 27 από τις 55 ουσίες εντοπίζονται αληθώς αρνητικά από το μοντέλο, δηλαδή ως ουσίες εκτός κλάσης 1. Έτσι, παρατηρείται μία πολύ καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα εκμάθησης και μία όχι ιδιαίτερα ικανοποιητική προσαρμογή του στα δεδομένα ελέγχου.

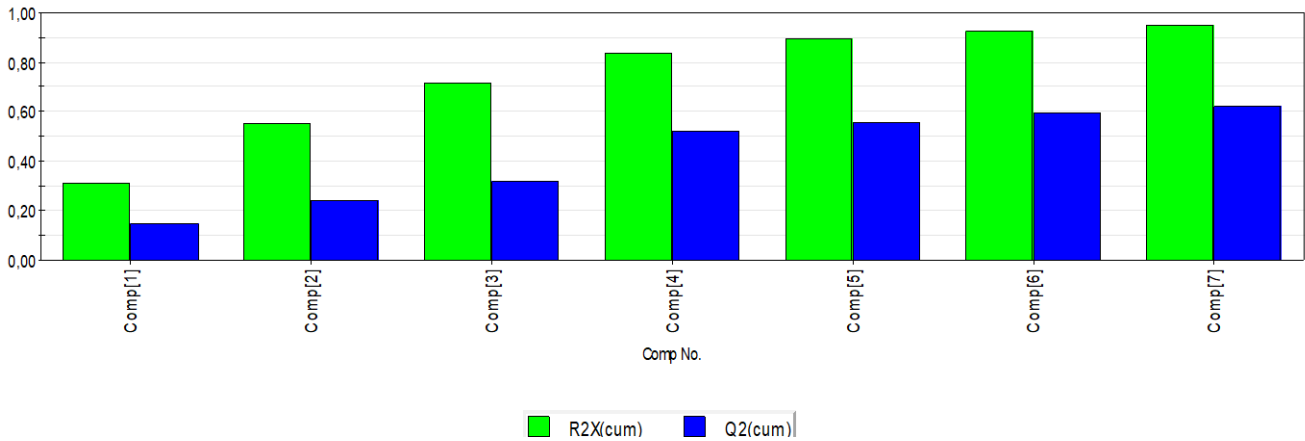
Ακολουθως, παρατίθεται ο πίνακας των τιμών του προηγούμενου διαγράμματος προκειμένου να φανούν ακριβώς οι τιμές που προκύπτουν από το Class Modeling των 60 μη νεφροτοξικών ουσιών. Με έντονο μαύρο χρώμα σημειώνονται οι τιμές και οι ουσίες που ξεπερνούν την οριακή τιμή.

*Πίνακας 17. Τιμές των στηλών του διαγράμματος Class Modeling με τις 60 μη νεφροτοξικές δραστικές ουσίες ως κλάση 1.*

Αποτελέσματα Class Modeling							
Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)	Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)	Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)	Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)
1	1.357	30	0.7554	59	1.280	88	1.413
2	1.142	31	0.8847	60	1.164	89	2.382
3	0.4862	32	0.7503	61	1.149	90	2.097
4	0.9624	33	0.7795	62	1.752	91	2.758
5	0.7823	34	1.592	63	1.245	92	1.839
6	0.6667	35	1.537	64	0.5445	93	1.286
7	0.6428	36	0.8040	65	4.747	94	1.647
8	1.422	37	1.354	66	0.6176	95	1.078
9	0.7007	38	1.075	67	1.238	96	0.9322
10	0.7772	39	0.7606	68	1.527	97	1.150
11	1.069	40	1.045	69	1.953	98	1.003
12	0.7379	41	1.438	70	1.373	99	2.430
13	0.6017	42	0.7628	71	2.069	100	2.115
14	1.131	43	1.042	72	0.9476	101	2.165
15	0.8495	44	1.046	73	1.167	102	0.8655
16	1.127	45	0.9523	74	2.433	103	2.374
17	0.7526	46	0.6314	75	0.9689	104	2.341
18	0.6235	47	0.6041	76	1.030	105	2.130
19	0.9562	48	1.219	77	1.317	106	2.238
20	1.184	49	0.7993	78	0.7391	107	2.308
21	1.154	50	0.6299	79	1.873	108	1.492
22	0.5712	51	0.8630	80	2.192	109	0.9725
23	1.134	52	1.092	81	0.7239	110	4.402
24	1.060	53	0.8857	82	0.8707	111	1.113
25	0.9100	54	0.9572	83	1.032	112	2.687
26	0.8575	55	1.050	84	1.329	113	1.279
27	1.208	56	0.8463	85	1.199	114	4.575
28	1.390	57	1.242	86	1.497	115	2.177
29	1.159	58	0.7584	87	1.368		

Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η αξιοπιστία του μοντέλου πρόβλεψης, διενεργείται εκ νέου Class Modeling. Σε αυτή την περίπτωση επιλέγονται ως επιπλέον δεδομένα ελέγχου το 20% των μη νεφροτοξικών ουσιών. Επομένως η κλάση 1 αποτελείται από 48 ουσίες (48 δεδομένα εκμάθησης) και οι «άγνωστες» ουσίες πλέον είναι οι 12 μη νεφροτοξικές και οι 55 νεφροτοξικές (67 δεδομένα ελέγχου). Οι 12 ουσίες που επιλέγονται τυχαία να μείνουν εκτός κλάσης 1 είναι σύμφωνα με την αρίθμηση του Πίνακα 15 οι εξής: 17, 22, 28, 29, 32, 34, 36, 50, 52, 53, 57 και 60. Οι εναπομείνουσες ουσίες αποτελούν την κλάση 1.

Σε αυτό το σημείο ακολουθείται η διαδικασία ομοίως με την προηγούμενη ανάλυση. Έτσι, πρώτη ενέργεια αποτελεί η διεξαγωγή PCA και ακολούθως η ερμηνεία της. Έπειτα εκτελείται το Class Modeling, δίνεται το διάγραμμα των αποτελεσμάτων και ο πίνακας των τιμών του και σχολιάζονται τα αποτελέσματα με γνώμονα την εκτίμηση της αξιοπιστίας του μοντέλου πρόβλεψης.

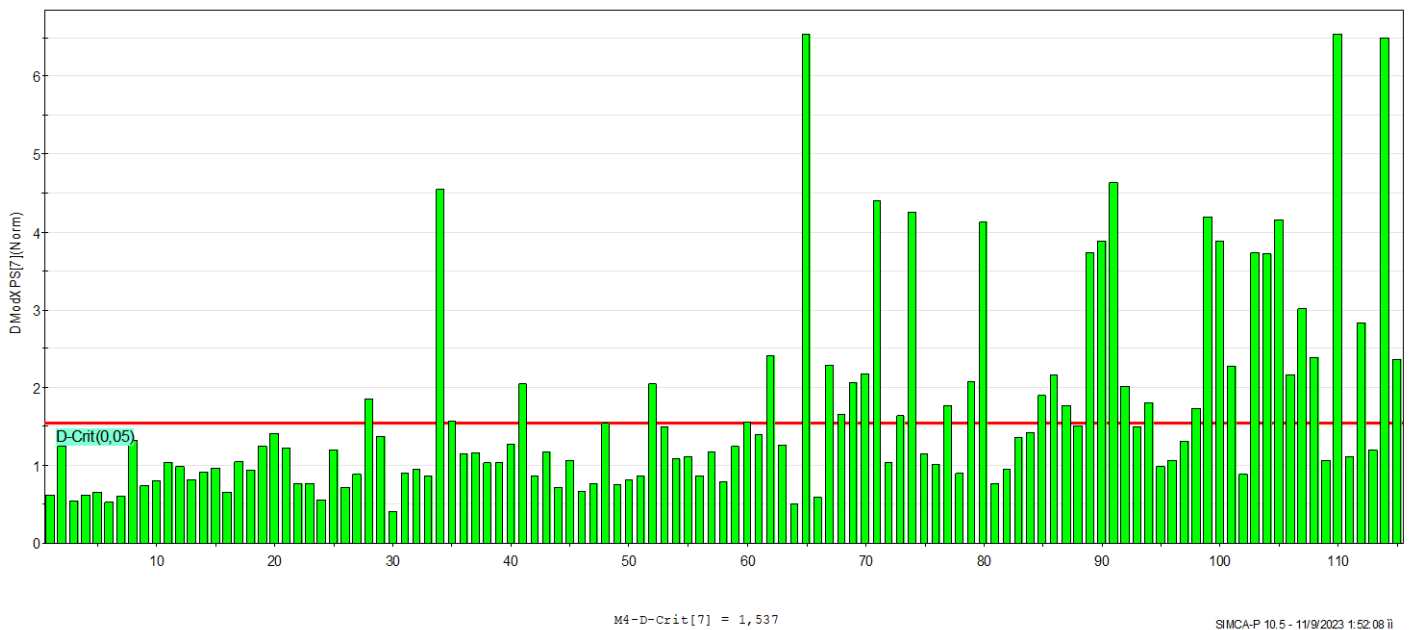


*Σχήμα 41. Διάγραμμα μεταβολής των τιμών των συντελεστών  $R^2X$  και  $Q^2$  σε σχέση με τις κύριες συνιστώσες που εξάγονται για τις 48 μη νεφροτοξικές δραστικές ουσίες της κλάσης 1.*

*Πίνακας 18. Στατιστικά μεγέθη προερχόμενα από την ανάλυση κύριων συνιστωσών των 48 μη νεφροτοξικών δραστικών ουσιών, της κλάσης 1.*

PCA	
Πλήθος κύριων συνιστωσών	7
Συσσωρευτικός Συντελεστής Προσδιορισμού $R^2X$ (cum)	0.949
Συσσωρευτικός Διασταυρούμενος Συντελεστής Συσχέτισης $Q^2$ (cum)	0.618

Τα αποτελέσματα της PCA, λοιπόν, δείχνουν σε αυτή την περίπτωση ότι το πλήθος των κύριων συνιστωσών είναι 7, ενώ ο συσσωρευτικός συντελεστής προσδιορισμού έχει τιμή  $R^2X = 0.949$  και ο συσσωρευτικός διασταυρούμενος συντελεστής συσχέτισης  $Q^2 = 0.618$ . Και σε αυτή την ανάλυση, τόσο η προσαρμογή των δεδομένων όσο και η προβλεπτική ικανότητα κρίνονται ικανοποιητικές βάσει των προαναφερθέντων συντελεστών, καθώς και οι δύο βρίσκονται άνω των οριακών τους τιμών ( $R^2X > 0.9$  και  $Q^2 > 0.5$ ).



**Σχήμα 42.** Διαγραμματική απεικόνιση του Class Modeling, σε σχέση με την κρίσιμη απόσταση. 48 μη νεφροτοξικές δραστικές ουσίες αποτελούν την κλάση 1 ( $D_{Crit}=1.537$ ).

Μια αρχική παρατήρηση έγκειται στο γεγονός ότι οι ουσίες που ανήκουν στην κλάση 1 βρίσκονται ως επί το πλείστον κάτω από την οριακή τιμή. Επομένως και σε αυτή την περίπτωση τα 48 δεδομένα εκμάθησης εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία της τάξης του 93.8%, καθώς 45 από τα 48 είναι αληθώς θετικά. Ως εκ τούτου, δίνεται η δυνατότητα να θεωρηθεί εντός της κλάσης 1 οποιαδήποτε «άγνωστη» ουσία δεν ξεπερνά την οριακή τιμή, ενώ εκτός της κλάσης 1 είναι όποια ουσία την ξεπερνά.

Εν συνεχεία, εστιάζοντας στα 12 δεδομένα ελέγχου που αφορούν τις μη νεφροτοξικές, αλλά «άγνωστες» για το μοντέλο ουσίες, διαπιστώνεται ότι η επί μέρους ειδικότητα είναι 66.7%. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το μοντέλο εντοπίζει ότι 8 από τις 12 ουσίες ανήκουν αληθώς αρνητικά στην κλάση 1. Με άλλα λόγια 2 στις 3 ουσίες διακρίνονται ορθά από το μοντέλο ως μη νεφροτοξικές και 1 διακρίνεται εσφαλμένα ως νεφροτοξική.

Ύστερα, εστιάζοντας στα 55 δεδομένα ελέγχου που αφορούν τις νεφροτοξικές, αλλά «άγνωστες» για το μοντέλο ουσίες, διαπιστώνεται ότι η επί μέρους ειδικότητα σε αυτή την περίπτωση είναι σημαντικά υψηλότερη από την προηγούμενη ανάλυση καθώς ισούται με 61.8%. Συνεπώς, 34 από τις 55 ουσίες διακρίνονται από το μοντέλο αληθώς αρνητικά ότι είναι εκτός κλάσης 1. Δηλαδή, πάνω από 1 στις 2 νεφροτοξικές ουσίες μπορούν ορθά να εντοπιστούν από το μοντέλο πρόβλεψης.

Τέλος, εστιάζοντας συνολικά στα δεδομένα ελέγχου, το μοντέλο εμφανίζει ειδικότητα 62.7%, καθώς 42 από τις 67 ουσίες αποτελούν συνολικά τα αληθώς αρνητικά δεδομένα του μοντέλου. Έτσι, είναι σαφές και κατόπιν αυτού του ελέγχου πως το μοντέλο πρόβλεψης που μελετάται αφενός έχει καλή προσαρμογή στα δεδομένα εκμάθησης (ευαισθησία 93.8%), αφετέρου παρέχει μια σχετικά ικανοποιητική προσαρμογή στα δεδομένα ελέγχου (ειδικότητα 62.7%). Επομένως, το μοντέλο κρίνεται αξιόπιστο σε έναν ικανοποιητικό βαθμό αναφορικά με την προβλεπτική του ικανότητα.

Ακολουθεί ο πίνακας των τιμών για όλες τις ουσίες του διαγράμματος του Class Modeling των 48 μη νεφροτοξικών ουσιών. Με έντονο μαύρο χρώμα σημειώνονται οι τιμές και οι ουσίες που ξεπερνούν την οριακή τιμή. Με κόκκινο φόντο παρουσιάζονται οι μη νεφροτοξικές ουσίες που αποτελούν δεδομένα ελέγχου και με μωβ φόντο τα υπόλοιπα δεδομένα ελέγχου.

*Πίνακας 19. Τιμές των στηλών του διαγράμματος Class Modeling, με τις 48 μη νεφροτοξικές δραστικές ουσίες ως κλάση 1.*

Αποτελέσματα Class Modeling							
Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)	Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)	Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)	Αριθμός ουσίας	DModXPS (Norm)
1	0.6148	30	0.4051	59	1.249	88	1.508
2	1.251	31	0.9011	<b>60</b>	<b>1.548</b>	<b>89</b>	<b>3.739</b>
3	0.5344	<b>32</b>	<b>0.9456</b>	61	1.394	<b>90</b>	<b>3.877</b>
4	0.6150	33	0.8619	<b>62</b>	<b>2.397</b>	<b>91</b>	<b>4.630</b>
5	0.6527	<b>34</b>	<b>4.544</b>	63	1.254	<b>92</b>	<b>2.020</b>
6	0.5280	<b>35</b>	<b>1.568</b>	64	0.5108	93	1.485
7	0.6093	<b>36</b>	<b>1.147</b>	<b>65</b>	<b>6.549</b>	<b>94</b>	<b>1.800</b>
8	1.332	37	1.158	66	0.5866	95	0.9806
9	0.7429	38	1.026	<b>67</b>	<b>2.296</b>	96	1.068
10	0.8065	39	1.037	<b>68</b>	<b>1.656</b>	97	1.305
11	1.031	40	1.283	<b>69</b>	<b>2.069</b>	<b>98</b>	<b>1.737</b>
12	0.9871	<b>41</b>	<b>2.048</b>	<b>70</b>	<b>2.171</b>	<b>99</b>	<b>4.190</b>
13	0.8229	42	0.8624	<b>71</b>	<b>4.398</b>	<b>100</b>	<b>3.882</b>
14	0.9086	43	1.170	72	1.029	<b>101</b>	<b>2.272</b>
15	0.9587	44	0.7271	<b>73</b>	<b>1.633</b>	102	0.8823
16	0.6483	45	1.061	<b>74</b>	<b>4.250</b>	<b>103</b>	<b>3.730</b>
<b>17</b>	<b>1.042</b>	46	0.6768	75	1.138	<b>104</b>	<b>3.718</b>
18	0.9408	47	0.7645	76	1.022	<b>105</b>	<b>4.157</b>
19	1.249	<b>48</b>	<b>1.544</b>	<b>77</b>	<b>1.759</b>	<b>106</b>	<b>2.162</b>
20	1.403	49	0.7542	78	0.9045	<b>107</b>	<b>3.007</b>
21	1.222	<b>50</b>	<b>0.8161</b>	<b>79</b>	<b>2.074</b>	<b>108</b>	<b>2.384</b>
<b>22</b>	<b>0.7609</b>	51	0.8607	<b>80</b>	<b>4.116</b>	109	1.059
23	0.7621	<b>52</b>	<b>2.053</b>	81	0.7623	<b>110</b>	<b>6.545</b>
24	0.5644	<b>53</b>	<b>1.491</b>	82	0.9495	111	1.115
25	1.197	54	1.087	83	1.362	<b>112</b>	<b>2.839</b>
26	0.7190	55	1.108	84	1.421	113	1.200
27	0.8871	56	0.8719	<b>85</b>	<b>1.892</b>	<b>114</b>	<b>6.490</b>
<b>28</b>	<b>1.844</b>	<b>57</b>	<b>1.178</b>	<b>86</b>	<b>2.165</b>	<b>115</b>	<b>2.360</b>
<b>29</b>	<b>1.378</b>	58	0.7859	<b>87</b>	<b>1.773</b>		

## Συμπεράσματα – Προτάσεις

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν κατόπιν της επεξεργασίας που προηγήθηκε, παρουσιάζονται ακολούθως.

- Από την ποιοτική μελέτη της επίδρασης της λιποφιλίας στην νεφροτοξικότητα ενός φαρμάκου, παρατηρούνται τα ακόλουθα. Αρχικά, δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο κατώφλι τιμών πάνω ή κάτω από το οποίο να υποδεικνύεται νεφροτοξική δράση για μια ουσία, καθώς οι ουσίες που εμφανίζουν ακραίες τιμές είναι πολύ λίγες σε αριθμό ώστε να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα. Ωστόσο, ο λογάριθμος του συντελεστή κατανομής δείχνει πως για τιμές μικρότερες του -1 ( $\log D_{7,4} < -1$ ) υπάρχει μια σημαντική συσπείρωση νεφροτοξικών ουσιών, που εφιστά την προσοχή για περαιτέρω έλεγχο αυτών των ουσιών. Παράλληλα, και στους τρεις δείκτες που μελετώνται φαίνονται να υπάρχουν περιοχές τιμών στις οποίες συσπειρώνονται νεφροτοξικές και μη νεφροτοξικές ουσίες. Σε καμία περίπτωση δεν εξάγεται το συμπέρασμα ότι η πολύ χαμηλή λιποφιλία προκαλεί νεφροτοξικότητα.
- Από την ποιοτική μελέτη της επίδρασης της οξύτητας/αλκαλικότητας στην νεφροτοξικότητα φαίνεται πως οι μη νεφροτοξικές ουσίες είναι κατά κόρων βάσεις και ουδέτερα μόρια. Αντίθετα, οι νεφροτοξικές ουσίες είναι κυρίως οξέα και αμφολύτες. Επομένως, η οξύτητα/αλκαλικότητα μιας ουσίας μπορεί μόνο να δράσει μόνο ως ένδειξη για περαιτέρω έλεγχο. Ιδίως στην περίπτωση που η ουσία είναι οξύ, γεγονός που αποτελεί ένδειξη πιθανής νεφροτοξικής δράσης. Ούτε και σε αυτή την περίπτωση εξάγεται απόλυτο συμπέρασμα άμεσης σύνδεσης με τη νεφροτοξικότητα.
- Από την πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση και την εκτέλεση της ανάλυσης κύριων συνιστωσών (PCA) προκύπτουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Να σημειωθεί ότι η βανκομυκίνη απομακρύνεται από το συγκεκριμένο μοντέλο λόγω ισχυρά έκτροπης συμπεριφοράς, αλλά με υψηλούς συντελεστές τόσο στην προσαρμογή των δεδομένων ( $R^2X = 0.968$ ) όσο και στην προβλεπτική ικανότητα ( $Q^2 = 0.798$ ). Με την απουσία της βανκομυκίνης, το μοντέλο εξακολουθεί να παρουσιάζει υψηλή προσαρμογή των δεδομένων ( $R^2X = 0.953$ ) και προβλεπτική ικανότητα ( $Q^2 = 0.765$ ). Επιπρόσθετα, βάσει των διαγραμμάτων στα Σχήματα 35 και 36, διαπιστώνεται περαιτέρω η ικανότητα του μοντέλου να διαχωρίζει ουσίες βάσει της οξύτητας/αλκαλικότητάς τους και βάσει της λιποφιλίας τους.
- Από την πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση και την εκτέλεση κατηγοριοποίησης μιας κλάσης προκύπτουν επίσης ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Έχοντας ως κλάση 1 όλες τις μη νεφροτοξικές ουσίες το μοντέλο εμφανίζει υψηλή προσαρμογή ( $R^2X = 0.939$ ) και προβλεπτική ικανότητα ( $Q^2 = 0.696$ ). Βάσει του διαγράμματος απόστασης από την κρίσιμη τιμή, τα αποτελέσματα δεν είναι εκ πρώτης όψεως ιδιαίτερα ενθαρρυντικά διότι ενώ υπάρχει εξαιρετική ευαισθησία (96.7%), η ειδικότητα δεν είναι ικανοποιητική (49.1%). Από την άλλη πλευρά κατηγοριοποιώντας ως κλάση 1 τυχαία 48 από τις 60 μη νεφροτοξικές ουσίες προκύπτουν εκ νέου πολύ υψηλή προσαρμογή δεδομένων ( $R^2X = 0.949$ ) και ικανοποιητική προβλεπτική ικανότητα ( $Q^2 = 0.618$ ). Αυτό όμως που διαφέρει σε αυτή την περίπτωση είναι ότι βάσει του διαγράμματος απόστασης από την κρίσιμη τιμή, τόσο η ευαισθησία (93.8%) όσο και η ειδικότητα (62.7%) είναι σε πολύ ικανοποιητικά επίπεδα. Επομένως, μέσω της κατηγοριοποίησης μιας κλάσης επιβεβαιώνεται η αξιοπιστία του μοντέλου στη διάκριση των τοξικών από τις μη τοξικές ουσίες σε ικανοποιητικό βαθμό.

- Εν κατακλείδι, δεδομένου ότι πρόκειται για μια μέθοδο που δεν χρησιμοποιεί εκατοντάδες φυσικοχημικά και μοριακά δεδομένα, ούτε χιλιάδες δραστικές ουσίες, μπορεί να αποτελέσει βάση πάνω στην οποία να στηριχθεί μια ερευνητική ομάδα και να χτίσει μια βελτιωμένη εκδοχή του, η οποία θα μπορεί να λειτουργήσει ως εργαλείο των βιομηχανιών για την πρόβλεψη της νεφροτοξικότητας υποψηφίων φαρμάκων.

Ακολουθώντας το μοντέλο πρόβλεψης που περιγράφεται στην παρούσα διπλωματική εργασία, οι προτάσεις για περαιτέρω μελέτη έγκεινται σε 2 κατευθύνσεις.

- Από τη μία πλευρά, απαιτείται η συλλογή πολύ περισσότερων δεδομένων φυσικοχημικών και μοριακών ιδιοτήτων. Πιο αναλυτικά, το βέλτιστο είναι να ενταχθούν επιπλέον ιδιότητες πειραματικά προσδιορισμένες. Ένα παράδειγμα αυτού αποτελούν οι βιομιμητικές αναλύσεις διαφορετικού τύπου, όπως είναι η χρωματογραφία ακινητοποιημένων πρωτεϊνών πλάσματος, για τον προσδιορισμό της συγγένειας της εκάστοτε ουσίας με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Παράλληλα, στην ίδια χρωματογραφική τεχνική αλλά με διαφορετικές παραμέτρους pH και θερμοκρασίας προκύπτουν νέοι συντελεστές κατακράτησης που περιγράφουν άλλα χαρακτηριστικά του ανθρωπίνου οργανισμού.
- Από την άλλη πλευρά, εξίσου απαραίτητη κρίνεται η αύξηση του πλήθους των υπό μελέτη δραστικών ουσιών, νεφροτοξικών και μη. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να γίνει πιο στοχευμένη επιλογή νεφροτοξικών ουσιών από την αξιοποίηση δεδομένων για δραστικές ουσίες οι οποίες αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία λόγω της πρόκλησης κάποιου μηχανισμού νεφροτοξικότητας.



## Βιβλιογραφία

1. Κιούσης, Κωνσταντίνος. “Ανάπτυξη Μεθόδου Πρόβλεψης Καρδιοτοξικότητας Φαρμάκων”. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Φεβ. 2021, [dspace.lib.ntua.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/53335/%CE%94%CE%B9%CF%80%CE%B%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%20%CE%9A%CE%B9%CE%BF%CF%8D%CF%83%CE%B7%CF%82%20%CE%9A%CF%89%CE%BD%CF%83%CF%84%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82.pdf?sequence=1](https://dspace.lib.ntua.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/53335/%CE%94%CE%B9%CF%80%CE%B%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%20%CE%9A%CE%B9%CE%BF%CF%8D%CF%83%CE%B7%CF%82%20%CE%9A%CF%89%CE%BD%CF%83%CF%84%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82.pdf?sequence=1). (Accessed 12 Apr. 2023).
2. Hilmas, Elora . “Understanding Medicines and What They Do (for Teens) - Nemours KidsHealth.” Kidshealth.org, Oct. 2018, [kidshealth.org/en/teens/meds.html#:~:text=Medicines%20are%20chemicals%20or%20compounds](https://kidshealth.org/en/teens/meds.html#:~:text=Medicines%20are%20chemicals%20or%20compounds). (Accessed 12 Apr. 2023).
3. Papich, Mark G, et al. “Veterinary Pharmacology and Therapeutics”. 9th ed., Ames (Ia), Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2009, pp. 5–7, [download.e-bookshelf.de/download/0000/8070/54/L-G-0000807054-0002366475.pdf](https://download.e-bookshelf.de/download/0000/8070/54/L-G-0000807054-0002366475.pdf). (Accessed 13 Apr. 2023).
4. Shuttleworth, Martyn. “Ancient Medicine - the History of Medicine.” Explorable.com, 22 July 2010, [explorable.com/ancient-medicine](https://explorable.com/ancient-medicine). (Accessed 18 Apr. 2023).
5. El-Soud, Neveen Helmy Abou. “Herbal Medicine in Ancient Egypt.” Journal of Medicinal Plants Research, vol. 4, no. 2, no. 1996-0875© 2010 Academic Journals, Feb. 2010, pp. 82–86, [www.researchgate.net/publication/228634623\\_Herbal\\_medicine\\_in\\_ancient\\_Egypt](https://www.researchgate.net/publication/228634623_Herbal_medicine_in_ancient_Egypt). (Accessed 15 Apr. 2023).
6. Mindy Bough and Harold L. Trammel. “The History of Drugs”. ASPCA Knowledge Management Department Urbana, Illinois, May 2006, [https://aspcapro.org/sites/default/files/r-bough-sf-may\\_vt\\_06.pdf](https://aspcapro.org/sites/default/files/r-bough-sf-may_vt_06.pdf). (Accessed 18 APR. 2023).
7. Jouanna, Jacques. “Ancient Concepts of the Hippocratic”. LEIDEN • BOSTON, Brill, 2012, pp. 3–361, [www.iliesi.cnr.it/pandemia/testi/JACQUES%20JOUANNA%20Greek%20Medicine%20from%20Hippocrates%20to%20Galen%202012.pdf](https://www.iliesi.cnr.it/pandemia/testi/JACQUES%20JOUANNA%20Greek%20Medicine%20from%20Hippocrates%20to%20Galen%202012.pdf). (Accessed 18 Apr. 2023).
8. Γιαπιτζάκης, Χ., Μ. Μπαρτσακούλια και Γ.Π. Πατρινός. “Ιστορία της Ιατρικής: Ιπποκράτης, ο πατέρας της Κλινικής Ιατρικής και Ασκληπιάδης, ο πατέρας της μοριακής Ιατρικής”. Αθήνα, 26 Σεπτ. 2012, σελ. 88–96, <https://www.mednet.gr/archives/2013-1/pdf/88.pdf>. (πρόσβαση 18 Απρ. 2023).
9. “Aristotle’s Four Elements and Galen’s Four Humours | Cabinet.” Cabinet.ox.ac.uk, [www.cabinet.ox.ac.uk/aristotles-four-elements-and-galens-four-humours](https://www.cabinet.ox.ac.uk/aristotles-four-elements-and-galens-four-humours). (Accessed 1 Sept. 2023).
10. “CURIA - Documents.”, Curia.europa.eu, InfoCuria Νομολογία, 26 Oct. 2016, [curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=184856&doclang=EL](https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=184856&doclang=EL). (Accessed 21 Sept. 2023).

11. Δημόπουλος, Βασίλης , και Άννα Τσαντίλη-Κακουλίδου. “Βασικές Αρχές Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Φαρμάκων”. ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ, kallipos.gr, Αθήνα, 2015, σελ. 13–229, [repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5881/3/00\\_master\\_document\\_Nov.pdf](https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5881/3/00_master_document_Nov.pdf). (Πρόσβαση 15 Απρ. 2023).
12. Miner, Jonathan, and Adam Hoffhines. “The Discovery of Aspirin’s Antithrombotic Effects.” *Texas Heart Institute Journal*, vol. 34, no. 2, 2007, pp. 179–186, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894700/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894700/). (Accessed 15 Apr. 2023).
13. Mahdi, Jassem G. “Medicinal Potential of Willow: A Chemical Perspective of Aspirin Discovery.” *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 14, no. 3, July 2010, pp. 317–322, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610310000578](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610310000578). (Accessed 15 Apr. 2023).
14. “Active Pharmaceutical Ingredients and Intermediates.” *Pharmaceutical Technology*, 16 Dec. 2021, [www.pharmaceutical-technology.com/buyers-guide/active-pharmaceutical-ingredients/#:~:text=Active%20pharmaceutical%20ingredients%20\(APIs\)%20are](https://www.pharmaceutical-technology.com/buyers-guide/active-pharmaceutical-ingredients/#:~:text=Active%20pharmaceutical%20ingredients%20(APIs)%20are). (Accessed 21 Apr. 2023).
15. World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Annex 10 Procedure for Prequalification of Pharmaceutical Products. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/prequalification/trs961-annex10-who-procedure-prequalification.pdf?sfvrsn=85029f47\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/prequalification/trs961-annex10-who-procedure-prequalification.pdf?sfvrsn=85029f47_2). (Accessed 23 Apr. 2023).
16. Edwards, Lionel D, and Et Al. *Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine*. 2nd ed., Chichester, West Sussex ; Hoboken, Nj, John Wiley & Sons, 2007, pp. 41–265, [farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/principles-and-practice-of-pharmaceutical-medicine-2nd-edition-2007.pdf](https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/principles-and-practice-of-pharmaceutical-medicine-2nd-edition-2007.pdf). (Accessed 22 Apr. 2023).
17. Liu, Kung-Tien, and Chien-Hsin Chen. *Determination of Impurities in Pharmaceuticals: Why and How?* *Www.intechopen.com*, IntechOpen, 31 Jan. 2019, [www.intechopen.com/chapters/65419](https://www.intechopen.com/chapters/65419). (Accessed 22 Apr. 2023).
18. Haywood, Alison, and Beverley D Glass. “Pharmaceutical Excipients – Where Do We Begin?” *Australian Prescriber*, vol. 34, no. 4, 1 Aug. 2011, pp. 112–114, [www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/pharmaceutical-excipients-where-do-we-begin](https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/pharmaceutical-excipients-where-do-we-begin). (Accessed 28 Apr. 2023).
19. Choudhary, Ankur. “Introduction, Classification and Definitions of Dosage Forms : Pharmaceutical Guidelines.” *Pharmaguideline.com*, [www.pharmaguideline.com/2021/08/introduction-classification-dosage-forms.html](https://www.pharmaguideline.com/2021/08/introduction-classification-dosage-forms.html). (Accessed 2 May 2023).
20. “The Different Dosage Forms Manufactured in the Industry.” *Ifatabletpresses.com*, [www.ifatabletpresses.com/articles/dosage-forms-manufactured](https://www.ifatabletpresses.com/articles/dosage-forms-manufactured). (Accessed 3 May 2023).

21. IITM Group of Institution. "PHARMACEUTICAL CHAPTER\_1: DOSAGE FORMS", <https://www.iitmanagement.com/images/Gallery/PHARMACEUTICS-I.pdf>. (Accessed 3 May 2023).
22. Ananthakumar, R . "TYPES of DOSAGE FORMS and THEIR DEFINITIONS"., School of Pharmaceutical Sciences Vels Institute of Science, Technology and Advanced Studies (VISTAS), pp. 2-15, <http://www.velsuniv.ac.in/NBA/itm-dosage-forms.pdf>. (Accessed 3 May 2023).
23. Τσόπελας Φώτιος, . "Φαρμακευτική Τεχνολογία: Φαρμακομορφές"., Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Δεκ. 2022.
24. "Understanding Pharmaceutical Liquid Dosage Forms." Pharmapproach.com, 5 Feb. 2020, [www.pharmapproach.com/understanding-pharmaceutical-liquid-dosage-forms/](http://www.pharmapproach.com/understanding-pharmaceutical-liquid-dosage-forms/). (Accessed 7 May 2023).
25. Verma, P, et al. "ROUTES of DRUG ADMINISTRATION ." International Journal of Pharmaceutical Studies and Research, no. 2229-4619, [romanpub.com/resources/ijpsr%20v11-2020-7.pdf](http://romanpub.com/resources/ijpsr%20v11-2020-7.pdf). (Accessed 8 May 2023).
26. Dr. Meenakshi. "Routes of Drug Administration with Advantages and Disadvantages." PharMSkool, 18 Dec. 2022, [www.pharmskool.com/2022/05/routes-of-drug-administration.html](http://www.pharmskool.com/2022/05/routes-of-drug-administration.html). (Accessed 9 May 2023).
27. Kim, Jean, and Orlando De Jesus. "Medication Routes of Administration." PubMed, StatPearls Publishing, 12 Feb. 2023, [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/). (Accessed 8 May 2023).
28. Graham L. Patrick. Φαρμακευτική Χημεία. 2017. Μετάφραση Χ. Θανάς et al., επιμέλεια Γ. Ρασσιάς et al., 1<sup>η</sup> εκδ., Αθήνα, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΙΤΙΚΗ, Νοεμ. 2021, σελ. 39–53, [file:///C:/Users/user/Downloads/farm\\_ximeia\\_01\\_deigma\\_prin\\_diorth.pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/farm_ximeia_01_deigma_prin_diorth.pdf). (Πρόσβαση 12 Μαΐου 2023).
29. ΕΥΡΑΤΙ, "Η δημιουργία ενός φαρμάκου. Βήμα 2: Επιλογή στόχου". Έρευνα & Ανάπτυξη Φαρμάκων, <https://toolbox.eupati.eu/resources/%CE%B7-%CE%B4%CE%B7%CE%BC%CE%B9%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%B3%CE%AF%CE%B1-%CE%B5%CE%BD%CF%8C%CF%82-%CF%86%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%AC%CE%BA%CE%BF%CF%85-%CE%B2%CE%AE%CE%BC%CE%B1-2-%CE%B5%CF%80%CE%B9%CE%BB/?lang=el#> (Πρόσβαση 14 Μαΐου 2023).
30. Marc, Janja. "7. Pharmacogenetics of Drug Receptors." EJIFCC, vol. 19, no. 1, 2008, pp. 48–53, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975341/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975341/). (Accessed 13 May 2023).
31. FARINDE, ABIMBOLA. "Drug–Receptor Interactions." MSD Manual Professional Edition, MSD Manuals, 2019,

- [www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/drug%E2%80%93receptor-interactions](http://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/drug%E2%80%93receptor-interactions). (Accessed 16 May 2023).
32. Ltd, HealthMatch Pty. “Guide to the Newest FDA-Approved Treatments for Migraine.” HealthMatch, 17 Mar. 2022, [healthmatch.io/blog/guide-to-the-newest-fda-approved-medications-for-migraine](http://healthmatch.io/blog/guide-to-the-newest-fda-approved-medications-for-migraine). (Accessed 1 Sept. 2023).
  33. Hefti, Franz F. “Requirements for a Lead Compound to Become a Clinical Candidate.” *BMC Neuroscience*, vol. 9, no. S3, Dec. 2008, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2604885/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2604885/). (Accessed 18 May 2023).
  34. Hernan D. Biava. CHE 202: ORGANIC CHEMISTRY II. 1st ed., Brevard College, LibreTexts Project, pp. 209–213, [chem.libretexts.org/Courses/Brevard\\_College/CHE\\_202%3A\\_Organic\\_Chemistry\\_II/07%3A\\_Organic\\_Chemistry\\_of\\_Drugs/7.04%3A\\_Drug\\_discovery\\_and\\_development](http://chem.libretexts.org/Courses/Brevard_College/CHE_202%3A_Organic_Chemistry_II/07%3A_Organic_Chemistry_of_Drugs/7.04%3A_Drug_discovery_and_development). (Accessed 19 May 2023).
  35. Swain, Chris. “Bioisosteric Replacements.” Cambridge MedChem Consulting, 2019, [www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/bioisoteres/#:~:text=Bioisosteres%20%2D%20A%20bioisostere%20is%20a](http://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/bioisoteres/#:~:text=Bioisosteres%20%2D%20A%20bioisostere%20is%20a). (Accessed 26 May 2023).
  36. Mohs, Richard C., and Nigel H. Greig. “Drug Discovery and Development: Role of Basic Biological Research.” *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, vol. 3, no. 4, Nov. 2017, pp. 651–657. ncbi, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725284/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725284/). (Accessed 29 May 2023).
  37. KANG, L. “Microfluidics for Drug Discovery and Development: From Target Selection to Product Lifecycle Management.” *Drug Discovery Today*, vol. 13, no. 1-2, Jan. 2008, pp. 1–13, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700821/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700821/). (Accessed 29 May 2023).
  38. PhRMA. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. “2016 Biopharmaceutical Research Industry Profile”. Washington, DC: PhRMA; Apr. 2016, <https://www.bms.com/assets/bms/us/en-us/pdf/biopharmaceutical-research-industry-2016-profile.pdf>. (Accessed 14 June 2023).
  39. Pfizer, “Διαδικασία Ανάπτυξης”, 2016, <https://www.pfizer.gr/research-and-development/development-process>. (Πρόσβαση 14 Ιουν. 2023).
  40. National Academies Press, “The Drug Development Paradigm in Oncology: Proceedings of a Workshop”, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Washington, DC, 2018, <https://nap.nationalacademies.org/read/24742/chapter/2>. (Accessed 14 June 2023).
  41. Grogan, Sean. “Pharmacokinetics.” PubMed, StatPearls Publishing, 2020, [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/). (Accessed 18 June 2023).
  42. IUPHAR Pharmacology Education Project. “Clinical Pharmacokinetics”. [Pharmacologyeducation.org](http://Pharmacologyeducation.org),

[www.pharmacologyeducation.org/clinical-pharmacology/clinical-pharmacokinetics](http://www.pharmacologyeducation.org/clinical-pharmacology/clinical-pharmacokinetics). (Accessed 19 June 2023).

43. Staff, Editorial . “The Path Drugs Take through the Body.” Sunrisehouse.com, 2022, [sunrisehouse.com/addiction-info/path-drugs-take-body/](http://sunrisehouse.com/addiction-info/path-drugs-take-body/). (Accessed 19 July 2023).
44. Μαρσέλος, Μ. “ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΜΟΣ 1”. Ιωάννινα, 2006, [http://anamorfosi.uoi.gr/latrikh/edumaterial/11/Synoptikh\\_farmakologia\\_tomos\\_1.pdf](http://anamorfosi.uoi.gr/latrikh/edumaterial/11/Synoptikh_farmakologia_tomos_1.pdf). (Πρόσβαση 20 Ιουλίου 2023).
45. Open Resources for Nursing (Open Rn),. “Distribution, Nursing Pharmacology.” Wtcs.pressbooks.pub, Wisconsin Technical College System, 2020, [wtcs.pressbooks.pub/pharmacology/chapter/1-4-distribution/](http://wtcs.pressbooks.pub/pharmacology/chapter/1-4-distribution/). (Accessed 30 July 2023).
46. Gleichmann, Nicole . “What Is ADME?” Drug Discovery from Technology Networks, 26 June 2020, [www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/what-is-adme-336683](http://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/what-is-adme-336683). (Accessed 30 July 2023).
47. FARINDE.ABIMBOLA. “Overview of Pharmacodynamics.” MSD Manual Professional Edition, MSD Manuals, 2018, [www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/overview-of-pharmacodynamics](http://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/overview-of-pharmacodynamics). (Accessed 2 Aug. 2023).
48. Davey, Reginald . “What Is Pharmacodynamics?” News-Medical.net, 22 Feb. 2021, [www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Pharmacodynamics.aspx](http://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Pharmacodynamics.aspx). (Accessed 2 Aug. 2023).
49. Tamargo, Juan, et al. “Narrow Therapeutic Index Drugs: A Clinical Pharmacological Consideration to Flecainide.” European Journal of Clinical Pharmacology, vol. 71, no. 5, 15 Apr. 2015, pp. 549–567, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412688/#:~:text=The%20therapeutic%20index%20\(TI\)%20is,they%20produce%20adverse%20toxic%20effects](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412688/#:~:text=The%20therapeutic%20index%20(TI)%20is,they%20produce%20adverse%20toxic%20effects). (Accessed 2 Aug. 2023).
50. Μαρσέλος, Μ. “ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ”. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις, 2015, σελ. 155–170, [repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4253/2/02\\_chapter\\_7.pdf](http://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4253/2/02_chapter_7.pdf), <http://localhost:8080/jspui/handle/11419/4253>. (Πρόσβαση 17 Αυγ. 2023).
51. Robin, Campbel. “DRUG TOXICITY”. Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Development, [iomcworld.com](http://iomcworld.com), <https://www.iomcworld.org/abstract/drug-toxicity-59422.html#:~:text=Drug%20toxicity%20refers%20to%20the,organ%20such%20as%20the%20liver>. (Accessed 17 Aug. 2023).
52. Siramshetty, Vishal B., et al. “WITHDRAWN—a Resource for Withdrawn and Discontinued Drugs.” Nucleic Acids Research, vol. 44, no. D1, 8 Nov. 2015, pp. D1080–D1086, [academic.oup.com/nar/article/44/D1/D1080/2502677](http://academic.oup.com/nar/article/44/D1/D1080/2502677). (Accessed 18 Aug. 2023).

53. Patel, Chirag N., et al. "A Multiparametric Organ Toxicity Predictor for Drug Discovery." *Toxicology Mechanisms and Methods*, vol. 30, no. 3, 29 Oct. 2019, pp. 159–166, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383222/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383222/). (Accessed 18 Aug. 2023).
54. "Welcome to ToxTutor." *Toxicology MSDT*, [www.toxmsdt.com/34-organ-specific-toxic-effects.html](http://www.toxmsdt.com/34-organ-specific-toxic-effects.html). (Accessed 18 Aug. 2023).
55. Yoshizawa, Katsuhiko, et al. *Drug-Induced Cutaneous Toxicity*. *Www.intechopen.com*, IntechOpen, 26 Oct. 2016, [www.intechopen.com/chapters/51626](http://www.intechopen.com/chapters/51626). (Accessed 18 Aug. 2023).
56. Vinay A. Shah M.D, et al. "Drug Induced Maculopathy - EyeWiki." *Eyewiki.org*, [eyewiki.org/Drug\\_Induced\\_Maculopathy#:~:text=Retinal%20toxicity%20or%20abnormality%20can](http://eyewiki.org/Drug_Induced_Maculopathy#:~:text=Retinal%20toxicity%20or%20abnormality%20can). (Accessed 18 Aug. 2023).
57. Zhang, Hui, et al. "Development and Evaluation of in Silico Prediction Model for Drug-Induced Respiratory Toxicity by Using Naïve Bayes Classifier Method." *Food and Chemical Toxicology*, vol. 121, 1 Nov. 2018, pp. 593–603, [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691518306951](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691518306951). (Accessed 18 Aug. 2023).
58. Sari, Azade. *Nephrotoxic Effects of Drugs*. *Www.intechopen.com*, IntechOpen, 24 Jan. 2019, [www.intechopen.com/chapters/65306](http://www.intechopen.com/chapters/65306). (Accessed 18 Aug. 2023).
59. Vaskovic, Jana. "Kidneys." *Kenhub*, 2023, [www.kenhub.com/en/library/anatomy/kidneys](http://www.kenhub.com/en/library/anatomy/kidneys). (Accessed 18 Aug. 2023).
60. Newman, Tim. "Kidneys: Structure, Function, and Diseases." *Medicalnewstoday.com*, 1 Feb. 2019, [www.medicalnewstoday.com/articles/305488#structure](http://www.medicalnewstoday.com/articles/305488#structure). (Accessed 18 Aug. 2023).
61. Biga, Lindsay M, et al. "25.1 Internal and External Anatomy of the Kidney." *Oregonstate.education*, OpenStax/Oregon State University, 2011, [open.oregonstate.education/aandp/chapter/25-1-internal-and-external-anatomy-of-the-kidney/](http://open.oregonstate.education/aandp/chapter/25-1-internal-and-external-anatomy-of-the-kidney/). (Accessed 19 Aug. 2023).
62. "Νεφρός." *ΟΥΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ*, 2 Ιουλίου 2018, [ourodiagnosi.gr/%CE%BD%CE%B5%CF%86%CF%81%CF%8C%CF%82/](http://ourodiagnosi.gr/%CE%BD%CE%B5%CF%86%CF%81%CF%8C%CF%82/). (Πρόσβαση 18 Αυγ. 2023).
63. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. "Kidney and Nephron - Labeled.", [www.niddk.nih.gov/news/media-library/11236](http://www.niddk.nih.gov/news/media-library/11236). (Accessed 18 Aug. 2023).
64. Gopalan, Chaya, and Erik Kirk. "Renal Physiology." *ScienceDirect*, Academic Press, 1 Jan. 2022, [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128234211000056](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128234211000056). (Accessed 18 Aug. 2023).
65. Ranasinghe, Ranmali, et al. "Cytoprotective Remedies for Ameliorating Nephrotoxicity Induced by Renal Oxidative Stress." *Life Sciences*, vol. 318, Apr. 2023, p. 121466, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523001005](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523001005). (Accessed 19 Aug. 2023).

66. Κωνσταντίνος Ζώης, “ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ”. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα Ιαν.2023, <https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/81184/26540.pdf?sequence=4&isAllowed=y>. (Πρόσβαση 19 Αυγ. 2023).
67. Ghane Shahrbafe, Fatemeh, and Farahnak Assadi. “Drug-Induced Renal Disorders.” *Journal of Renal Injury Prevention*, vol. 4, no. 3, 2015, pp. 57–60, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594214/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594214/). (Accessed 19 Aug. 2023).
68. Kim, Sun-Young, and A-Ree Moon. “Drug-Induced Nephrotoxicity and Its Biomarkers.” *Biomolecules and Therapeutics*, vol. 20, no. 3, 31 May 2012, pp. 268–272, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794522/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794522/). (Accessed 19 Aug. 2023).
69. James, Tjon, and Chia Wei Teoh. “Medication-Induced Nephrotoxicity in Children”. *ResearchGate, Current Pediatrics Reports*, vol. 8, no. 4, Sept. 2020, [https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-medication-induced-nephrotoxicity\\_fig1\\_342702360](https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-medication-induced-nephrotoxicity_fig1_342702360). (Accessed 19 Aug. 2023).
70. Soo, Joanne Y.-C., et al. “Advances in Predictive in Vitro Models of Drug-Induced Nephrotoxicity.” *Nature Reviews Nephrology*, vol. 14, no. 6, 6 Apr. 2018, pp. 378–393, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013592/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013592/). (Accessed 20 Aug. 2023).
71. Yu, Pengfei, et al. “Drug-Induced Nephrotoxicity Assessment in 3D Cellular Models.” *Micromachines*, vol. 13, no. 1, 21 Dec. 2021, p. 3, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8780064/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8780064/), (Accessed 20 Aug. 2023).
72. Myshkin, Eugene, et al. “Prediction of Organ Toxicity Endpoints by QSAR Modeling Based on Precise Chemical-Histopathology Annotations.” *Chemical Biology & Drug Design*, vol. 80, no. 3, 27 June 2012, pp. 406–416, [onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1747-0285.2012.01411.x](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1747-0285.2012.01411.x). (Accessed 21 Aug. 2021).
73. Simulations-Plus.com, 2021, [www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/](http://www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/). (Accessed 20 Aug. 2023).
74. Χατζηζαχαρία, Καλλιόπη. “ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ -ΠΕΔΙΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ, ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΜΕ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ”. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, 2016, σελ. 1–19, [docplayer.gr/31873030-Ethniko-metsovio-polytehneio-sholi-himikon-mihanikon-tomeas-synthesi-anaptyxi-viomihanikon-dierygasion-ergastirio-organikis-himikis-tehnologias.html](http://docplayer.gr/31873030-Ethniko-metsovio-polytehneio-sholi-himikon-mihanikon-tomeas-synthesi-anaptyxi-viomihanikon-dierygasion-ergastirio-organikis-himikis-tehnologias.html). (Πρόσβαση 20 Αυγ. 2023).
75. Αδαμόπουλος, Βασίλης. “Όρια Κλάσεων Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων”. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ιούλιος 2014, σελ. 9–24, [dspace.lib.ntua.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/39855/adamopoulosvassilis\\_bcs.pdf?sequence=1](http://dspace.lib.ntua.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/39855/adamopoulosvassilis_bcs.pdf?sequence=1). (Πρόσβαση 20 Αυγ. 2023).

76. Δημόπουλος, Βασίλης. “Επισημάνσεις ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ στη ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑ”. Θεσσαλονίκη, 2013, σελ. 28–53, [users.auth.gr/vdem/EpishmanseisXhmikhsBiologiasSthFarmakoxhmeia.pdf](https://users.auth.gr/vdem/EpishmanseisXhmikhsBiologiasSthFarmakoxhmeia.pdf). (Πρόσβαση 21 Αυγ. 2023).
77. Ertl, Peter , et al. “Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area.” Daylight.com, NOVARTIS, [www.daylight.com/meetings/emug00/Ertl/](http://www.daylight.com/meetings/emug00/Ertl/). (Accessed 21 Aug. 2023).
78. Longacre, Laine, et al. “Development of Abraham Model Correlations for Solute Transfer into the Tert-Butyl Acetate Mono-Solvent and Updated Equations for Both Ethyl Acetate and Butyl Acetate.” *Liquids*, vol. 2, no. 4, 22 Sept. 2022, pp. 258–288, [www.mdpi.com/2673-8015/2/4/16](http://www.mdpi.com/2673-8015/2/4/16). (Accessed 21 Aug. 2023).
79. Douglas Arvid Skoog, et al. “Principles of Instrumental Analysis.” 6th ed., Belmont, Ca, Thomson-Brooks/Cole, 2007, pp. 871–979.
80. Καρκαλούσος Πέτρος et al. “Εργαστηριακές ασκήσεις κλινικής χημείας.” *Kallipos.gr*, 2021, σελ. 42–56, [repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5382/4/9921\\_karkaloussos.pdf](https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5382/4/9921_karkaloussos.pdf). (Πρόσβαση 21 Αυγ. 2023).
81. Στρατηγού, Ιωάννα-Χρυσούλα. “ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΟΜΟΓΕΝΟΥΣ ΕΚΧΥΛΙΣΗΣ ΥΓΡΟΥ-ΥΓΡΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ ΣΕ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΜΕ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΓΡΟΥ ΥΠΕΡΥΨΗΛΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΜΕ ΦΘΟΡΙΣΜΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ.” *Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*, Θεσσαλονίκη, 2020, σελ. 4–15, <http://ikee.lib.auth.gr/record/320568/files/GRI-2020-28102.pdf>. (Πρόσβαση 21 Αυγ. 2023).
82. Valko, Klara. “Biomimetic Chromatography to Accelerate Drug Discovery: Part 1.” *LCGC Europe*, vol. 31, no. 2, 1 Feb. 2018, pp. 62–72, [www.chromatographyonline.com/view/biomimetic-chromatography-accelerate-drug-discovery-part-1](http://www.chromatographyonline.com/view/biomimetic-chromatography-accelerate-drug-discovery-part-1). (Accessed 22 Aug. 2023).
83. Fotios Tsopeles, et al. “Biopartitioning Micellar Chromatography under Different Conditions: Insight into the Retention Mechanism and the Potential to Model Biological Processes.” *Journal of Chromatography A*, vol. 1621, 1 June 2020, [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967320302430?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967320302430?via%3Dihub). (Accessed 10 Sept. 2023).
84. Valko, Klara L. “Biomimetic Chromatography—a Novel Application of the Chromatographic Principles.” *Analytical Science Advances*, vol. 3, no. 3-4, Apr. 2022, pp. 146–153, [www.researchgate.net/publication/359879676\\_Biomimetic\\_chromatography-A\\_novel\\_application\\_of\\_the\\_chromatographic\\_principles](https://www.researchgate.net/publication/359879676_Biomimetic_chromatography-A_novel_application_of_the_chromatographic_principles). (Accessed 22 Aug. 2023).
85. Cohen, D E, and M R Leonard. “Immobilized Artificial Membrane Chromatography: A Rapid and Accurate HPLC Method for Predicting Bile Salt-Membrane Interactions.” *Journal of Lipid Research*, vol. 36, no. 10, Jan. 1996, pp. 2251–2260, [www.semanticscholar.org/paper/Immobilized-artificial-membrane-chromatography%3A-a-Cohen-Leonard/30db754d2652f0259ad2152beb21db035fa69595](http://www.semanticscholar.org/paper/Immobilized-artificial-membrane-chromatography%3A-a-Cohen-Leonard/30db754d2652f0259ad2152beb21db035fa69595). (Accessed 11 Sept. 2023).



86. Li, Zhao, et al. "Chapter One - High-Performance Affinity Chromatography: Applications in Drug-Protein Binding Studies and Personalized Medicine." ScienceDirect, Academic Press, 1 Jan. 2016, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187616231500070X?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187616231500070X?via%3Dihub). (Accessed 22 Aug. 2023).
87. Zhang, Chenhua, et al. "High Performance Affinity Chromatography and Related Separation Methods for the Analysis of Biological and Pharmaceutical Agents." *The Analyst*, vol. 143, no. 2, 2018, pp. 374–391, [pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/an/c7an01469d](http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/an/c7an01469d). (Accessed 22 Aug. 2020).
88. Rambla-Alegre, Maria. "Basic Principles of MLC." *Chromatography Research International*, vol. 2012, 2012, pp. 1–6, [www.hindawi.com/journals/cri/2012/898520/](http://www.hindawi.com/journals/cri/2012/898520/). (Accessed 24 Aug. 2020).
89. Naughton, Cynthia A. "Drug-Induced Nephrotoxicity." *American Family Physician*, vol. 78, no. 6, 15 Sept. 2008, pp. 743–750, [www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/0915/p743.html](http://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/0915/p743.html). (Accessed 2 Apr. 2023).
90. Patel, Janak, and Amit Sapra. "Nephrotoxic Medications." *StatPearls*, 5 June 2021, [www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/25714](http://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/25714). (Accessed 2 Apr. 2023).
91. Ghane Shahrbaf, Fatemeh, and Farahnak Assadi. "Drug-Induced Renal Disorders." *Journal of Renal Injury Prevention*, vol. 4, no. 3, Oct. 2015, pp. 57–60, [www.researchgate.net/figure/The-most-commonly-used-nephrotoxic-drugs\\_tbl1\\_282876640](http://www.researchgate.net/figure/The-most-commonly-used-nephrotoxic-drugs_tbl1_282876640). (Accessed 3 Apr. 2023).
92. Tsopeles, Fotios, et al. "Insight into the Retention Mechanism on Immobilized Artificial Membrane Chromatography Using Two Stationary Phases." *Journal of Chromatography A*, vol. 1396, 29 May 2015, pp. 25–33, [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967315004707?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967315004707?via%3Dihub). (Accessed 29 Aug. 2023).
93. Tsopeles, Fotios, et al. "The Potential of Immobilized Artificial Membrane Chromatography to Predict Human Oral Absorption." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 81, Jan. 2016, pp. 82–93, [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098715300282?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098715300282?via%3Dihub). (Accessed 29 Aug. 2023).
94. Valkó, Klára L. "Lipophilicity and Biomimetic Properties Measured by HPLC to Support Drug Discovery." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 130, Oct. 2016, pp. 35–54, [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708516301959](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708516301959). (Accessed 30 Aug. 2023).
95. Tsopeles, Fotios, et al. "Lipophilicity and Biomimetic Properties to Support Drug Discovery." *Expert Opinion on Drug Discovery*, vol. 12, no. 9, 28 June 2017, pp. 885–896, <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1344210>. (Accessed 30 Aug. 2023).
96. New Jersey Institute of Technology. "Chromatography." *Njit.edu*, 2019,

[web.njit.edu/~kebbekus/analysis/4CHROMAT.htm](http://web.njit.edu/~kebbekus/analysis/4CHROMAT.htm). (Accessed 3 Sept. 2023).

97. Chmiel, Tomasz, et al. "The Impact of Lipophilicity on Environmental Processes, Drug Delivery and Bioavailability of Food Components." *Microchemical Journal*, vol. 146, May 2019, pp. 393–406, [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X18315340?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X18315340?via%3Dihub). (Accessed 2 Sept. 2023).
98. Tafreshi, Narges K., et al. "Lipophilicity Determines Routes of Uptake and Clearance, and Toxicity of an Alpha-Particle-Emitting Peptide Receptor Radiotherapy." *ACS Pharmacology & Translational Science*, vol. 4, no. 2, 12 Mar. 2021, pp. 953–965, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033749/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033749/). (Accessed 3 Sept. 2023).

## Παράρτημα

Πίνακας 20. Δεδομένα λογαρίθμου συντελεστή κατακράτησης (προς ανάλυση στο SIMCA).

Φάρμακο	$\log k_{IAM}$	Φάρμακο	$\log k_{IAM}$	Φάρμακο	$\log k_{IAM}$
Acetaminophen	0.18	Fentanyl		Ofloxacin	0.81
Acetazolamide	-0.259	Fluconazole		Olmesartan	0.918
Acyclovir	-0.27	Flunitrazepam	1.79	Omeprazole	1.81
Albendazole	2.08	Fluoxetine	2.98	Pantoprazole	1.672
Allopurinol	-0.28	Fluphenazine	4.013	Pentazocine	1.67
Amikacin	-0.672	Haloperidol	2.65	Phenobarbital	0.28
Amitriptyline	2.99	Hydrochlorothiazide	0.909	Phenytoin	2.056
Amlodipine	3.4	Hydrocortisone	0.94	Pindolol	1.47
Ampicillin	0.04	Ibuprofen	0.87	Pioglitazone	2.896
Atenolol	0.51	Imipramine	2.883	Pipemidic acid	0.16
Atropine	1.12	Indomethacin	2.41	Piperacillin	0.6
Bromazepam	1.44	Isoniazid	-0.598	Piroxicam	1.35
Betamethasone		Isoxicam	0.91	Pravastatin	0.822
Caffeine	0.26	Ketoprofen	0.74	Prednisolone	1.65
Captopril		Lansoprazole	2.229	Primidone	0.656
Carbamazepine	1.93	Levofloxacin	0.84	Promazine	3.051
Cefaclor	-0.338	Lidocaine	1.27	Promethazine	2.78
Ceftriaxone	-0.51	Lisinopril	-0.567	Propafenone	1.46
Chloramphenicol	0.31	Lorazepam	2.03	Propranolol	2.33
Chlordiazepoxide	1.86	Lornoxicam	1.5	Pyrazinamide	-0.503
Chlorpheniramine	2.03	Mebendazol	2.44	Quinidine	2.34
Chlorpromazine	3.33	Meloxicam	1.4	Ranitidine	0.61
Cimetidine	0.84	Metformin	-0.37	Retinoic acid	4.585
Cinoxacin	-0.5	Methyldopa	-0.517	Rifampicin	1.615
Ciprofloxacin	1.31	Methylprednisolone	1.74	Salicylic acid	-0.3
Citalopram	2.569	Metoclopramide	1.63	Sulfamethoxazole	-0.04
Clonidine	1.116	Metoprolol	0.87	Sulpiride	1.04
Clopidogrel	2.783	Metronidazole		Tenoxicam	1.2
Colchicine	1.98	Midazolam	2.77	Telmisartan	1.656
Desipramine	3.016	Minocyclin	0.168	Terbutaline	0.78
Dexamethasone	1.56	Minoxidil	0.73	Theophylline	-0.08
Diazepam	2.12	Nadolol	1.26	Thioridazine	3.98
Diclofenac	2.462	Nalidixic acid	0.23	Tobramycin	-0.676
Diltiazem	2.65	Naproxen	0.98	Tramadol	
Diphenhydramine	1.82	Nifedipine	1.66	Trazodone	2.34
Enalapril		Niflumic acid	1.52	Valsartan	1.36
Enoxacin	0.55	Nimesulide	1.57	Vancomycin	1.23
Estradiol	2.59	Norfloxacin	1.01	Verapamil	2.76
Fenofibrate	4.346	Nortriptyline	2.83		

*Πίνακας 21. Καταγραφή ουσιών ως οξέα ή αμφολύτες (αρίθμηση 0) και βάσεις ή ουδέτερα μόρια (αρίθμηση 1) προς ανάλυση στο SIMCA.*

<b>Φάρμακο</b>	<b>Τύπος</b>	<b>Πιθανότητα</b>
Acetaminophen	N	1
Acetazolamide	A	0
Acyclovir	N	1
Albendazole	N	1
Allopurinol	N	1
Amikacin	B	1
Amitriptyline	B	1
Amlodipine	B	1
Ampicillin	A	0
Atenolol	B	1
Atropine	B	1
Bromazepam	N	1
Betamethasone	N	1
Caffeine	N	1
Captopril	A	0
Carbamazepine	N	1
Cefaclor	Z	0
Ceftriaxone	Z	0
Chloramphenicol	N	1
Chlordiazepoxide	N	1
Chlorpheniramine	B	1
Chlorpromazine	B	1
Cimetidine	B	1
Cinoxacin	A	0
Ciprofloxacin	Z	0
Citalopram	B	1
Clonidine	B	1
Clopidogrel	N	1
Colchicine	N	1
Desipramine	B	1
Dexamethasone	N	1
Diazepam	N	1
Diclofenac	A	0
Diltiazem	B	1
Diphenhydramine	B	1
Enalapril	A	0
Enoxacin	Z	0
Estradiol	N	1
Fenofibrate	N	1
Fentanyl	B	1
Fluconazole	N	1
Flunitrazepam	N	1
Fluoxetine	B	1
Fluphenazine	B	1
Haloperidol	B	1
Hydrochlorothiazide	N	1

Hydrocortisone	N	1
Ibuprofen	A	0
Imipramine	B	1
Indomethacin	A	0
Isoniazid	N	1
Isoxicam	A	0
Ketoprofen	A	0
Lansoprazole	A	0
Levofloxacin	Z	0
Lidocaine	B	1
Lisinopril	Z	0
Lorazepam	N	1
Lornoxicam	A	0
Mebendazol	N	1
Meloxicam	A	0
Metformin	B	1
Methyldopa	Z	0
Methylprednisolone	N	1
Metoclopramide	B	1
Metoprolol	B	1
Metronidazole	N	1
Midazolam	N	1
Minocyclin	Z	0
Minoxidil	N	1
Nadolol	B	1
Nalidixic acid	A	0
Naproxen	A	0
Nifedipine	N	1
Niflumic acid	A	0
Nimesulide	A	0
Norfloxacin	Z	0
Nortriptyline	B	1
Ofloxacin	Z	0
Olmesartan	A	0
Omeprazole	N	1
Pantoprazole	A	0
Pentazocine	B	1
Phenobarbital	N	1
Phenytoin	A	0
Pindolol	B	1
Pioglitazone	Z	0
Pipemidic acid	Z	0
Piperacillin	A	0
Piroxicam	A	0
Pravastatin	A	0
Prednisolone	N	1
Primidone	N	1
Promazine	B	1
Promethazine	B	1
Propafenone	B	1

Propranolol	B	1
Pyrazinamide	N	1
Quinidine	B	1
Ranitidine	B	1
Retinoic acid	A	0
Rifampicin	B	1
Salicylic acid	A	0
Sulfamethoxazole	A	0
Sulpiride	B	1
Tenoxicam	A	0
Telmisartan	A	0
Terbutaline	B	1
Theophylline	N	1
Thioridazine	B	1
Tobramycin	B	1
Tramadol	B	1
Trazodone	N	1
Valsartan	A	0
Vancomycin	Z	0
Verapamil	B	1

Όπου:

- A= Οξύ
- B= Βάση
- Z= Αμφολύτης
- N= Ουδέτερο μόριο