



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

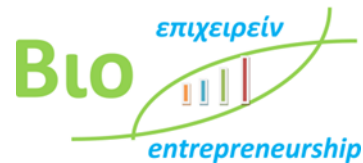
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ



ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΤΙΤΛΟΣ:** «Νανοδομημένα με θεραπευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας».

**ΕΠΙΒΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:** ΘΕΟΔΩΡΑ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ

**ΟΝΟΜΑ :** ΕΛΕΝΗ ΤΣΟΚΟΥ

**Α.Μ.:** 00030

Αθήνα, 10/07/2020



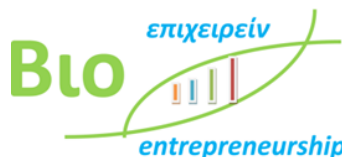
UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION

INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

**TITLE:** “Nanosystems with therapeutic agents for the treatment of osteoarthritis”.

**SUPERVISOR:** THEODORA CALOGEROPOULOU

**Name:** ELENI TSOKOU

**A.M.:** 00030

**Athens, 10/07/2020**

## **ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**

Απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών Αθηνών.

Εγκρίθηκε την ..... από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΑ</b>	<b>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
Θεοδώρα Καλογεροπούλου	Διευθύντρια Ερευνών ΕΙΕ	
Παναγιώτης Ζουμπουλάκης	Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, Παν. Δυτικής Αττικής	
Καλλιόπη Λιαδάκη	Επικ. Καθηγήτρια, Παν. Θεσσαλίας	

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ**

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΙΤΛΟΣ «Νανοσυστήματα με θεραπευτικούς παράγοντες για  
την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας»**

**ΕΠΙΒΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΘΕΟΔΩΡΑ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ**

**ΟΝΟΜΑ : ΕΛΕΝΗ ΤΣΟΚΟΥ**

**A.M.: 00030**

**ΑΘΗΝΑ, 10/07/2020**

Εικόνα εξωφύλλου: [http://www.orthosurgery.gr/index.php?page=a\\_o\\_gonatos](http://www.orthosurgery.gr/index.php?page=a_o_gonatos)

## **Πίνακας Περιεχομένων**

Περιεχόμενα

Πίνακας Συντομογραφιών

Επιτελική Σύνοψη

Executive Summary

Βιβλιογραφία

## Περιεχόμενα

<b>Πίνακας Περιεχομένων</b> .....	4
Περιεχόμενα.....	4
<b>Περιεχόμενα</b> .....	5
1 Η Ιδέα .....	11
1.1 Επιχειρηματικό Σχέδιο .....	11
1.2 Οστεοαρθρίτιδα.....	11
1.3 Θεραπευτική Προσέγγιση.....	13
1.3.1 Μη Φαρμακευτική Προσέγγιση.....	13
1.3.2 Φαρμακευτική Προσέγγιση.....	13
1.3.3 Αυτόλογες κυτταρικές θεραπείες (Εγχυση βλαστοκυττάρων).....	17
1.3.4 Χειρουργική Προσέγγιση.....	18
1.3.5 Το Πρόβλημα.....	18
2 Το προϊόν .....	19
2.1 Προ-κλινική Φάση.....	19
2.1.1 Επιλογή κατάλληλων μητρών.....	19
2.1.2 Επιλογή θεραπευτικών παραγόντων.....	22
2.1.3 Νανοεγκλεισμός φυσικών θεραπευτικών παραγόντων.....	23
2.1.4 Παρασκευή νανοσωματιδίων βιοδιασπώμενου πολυμερούς.....	24
2.1.5 <i>In vitro</i> και <i>in vivo</i> έλεγχος βιολογικής δράσης των νανοσυστημάτων .....	25
2.1.6 Πιλοτική παραγωγή και έγκριση προϊόντος στην τελική μορφή .....	26
2.1.7 Παρούσα κατάσταση .....	27
3 Η Ομάδα.....	27
4 Η αγορά.....	29
5 Ο Ανταγωνισμός.....	30
5.1 Πλεονεκτήματα Νέου Προϊόντος.....	30
5.2 Ανταγωνιστές.....	31
5.3 SWOT Ανάλυση.....	32
6 Το Επιχειρησιακό Σχέδιο .....	33
6.1 Ταυτοποίηση Ομάδας Στόχων .....	33
6.2 Στρατηγική Προώθησης.....	34

6.3	Πρόταση Αξίας Προϊόντος Στους Γιατρούς .....	34
6.4	Εμπορική Ευθύνη και Ευθυγράμμιση Στρατηγικής .....	34
6.5	Διάυλοι Διανομής Προϊόντος.....	35
6.6	Χρονοδιάγραμμα Εκκίνησης .....	35
6.7	Διανομείς και Κριτήρια.....	35
7	Πρόγραμμα και Υλοποίηση.....	36
7.1	Διοίκηση Έργου .....	36
7.1.1	Επιτελική Διοίκηση .....	36
7.1.2	Διασφάλισης Ποιότητας.....	36
7.1.3	Υποστήριξη στα Νομικά καθώς και Θέματα Δεοντολογίας.....	37
7.1.4	Έγκρισης σήματος CE .....	37
7.1.5	Σχεδιασμός πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης (CTP) και προετοιμασία CT.....	38
7.1.6	Ένταξη ασθενών στη μελέτη.....	38
7.1.7	Παρακολούθηση της κλινικής δοκιμής.....	38
7.1.8	Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμών.....	38
7.2	Προετοιμασία και προγραμματισμός της παραγωγικής διαδικασίας .....	39
7.2.1	Σχεδιασμός συσκευασίας .....	39
7.2.2	Επιλογή προμηθευτών πρώτων υλών .....	39
7.2.3	Επιλογή χώρου παραγωγής .....	39
7.2.4	Προβλέψεις παραγωγής και παρακολούθηση παραγωγής προϊόντων.....	40
7.2.5	Έρευνα Αγοράς στην Ελλάδα και την Ευρώπη.....	40
7.3	Συμβουλευτική και Διάδοση.....	41
7.3.1	Συμβουλευτική επιτροπή διαβούλευσης.....	41
7.3.2	Δημιουργία υλικού κατάρτισης / διάδοσης / προώθησης .....	41
7.3.3	Δραστηριότητες Προώθησης και Διαφήμισης.....	42
7.4	Διαδικασίες Διαχείρισης Έργου.....	42
7.4.1	Διοικητικό Συμβούλιο Έργου.....	42
7.4.2	Ομάδες Εργασίας .....	42
7.4.3	Έλεγχος Προόδου.....	43
7.4.4	Συνεδριάσεις.....	43
7.4.5	Διαδικασίες Ποιότητας .....	43
7.4.6	Επικοινωνία.....	44
7.5	Διαχείριση Κινδύνου.....	44
7.5.1	Σενάρια Προϊόντος.....	45

8	Χρηματοδότηση & Έσοδα.....	47
8.1	Τιμολόγηση.....	47
8.2	Πόροι που Πρέπει να Αναληφθούν .....	48
8.3	Περιγραφή των Εξόδων.....	49
8.4	Υποδομή Έρευνας και Εξοπλισμός .....	49
9	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	50



Το επιχειρηματικό σχέδιο αναφέρεται στην ανάπτυξη ενός καινοτόμου ενέσιμου ιατροτεχνολογικού προϊόντος για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος που θα στηρίζεται στον εγκλεισμό φυσικών θεραπευτικών παραγόντων (φυσικής προέλευσης με αποδεδειγμένη αντιφλεγμονώδη ή/και αντιοξειδωτική δράση) σε βιοσυμβατές και βιοαποικοδομήσιμες, μη τοξικές μήτρες εγκλεισμού. Οι φυσικοί παράγοντες έχουν επιλεγεί με βάση τις αποδεδειγμένες ιδιότητές τους στην οστεοαρθρική φλεγμονή καθώς και το προφίλ ασφαλείας τους. Τα νανοσυστήματα θα ανήκουν στην κατηγορία των «πολυλειτουργικών» νανοσωματιδίων μέσω των οποίων επιτυγχάνονται ταυτόχρονα διαφορετικές θεραπευτικές δράσεις όπως η αντιφλεγμονώδης καθώς και η ελεγχόμενη μεταφορά και αποδέσμευση στην πάσχουσα περιοχή.

Το έργο βρίσκεται αυτή τη στιγμή στη φάση «από το εργαστήριο στην αγορά», έχοντας υψηλό βαθμό ετοιμότητας.

Ο βασικός σχεδιασμός του προϊόντος έχει ήδη πραγματοποιηθεί από τη Theracell σε συνεργασία με την εταιρεία Cloudpharm και το ΕΜΠ (Σχολή Χημικών Μηχανικών). Συγκεκριμένα, θα χρησιμοποιηθεί ως μήτρα είτε το βιοαποικοδομήσιμο συμπολυμερές πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος (PLGA), είτε το βιοδιασπώμενο, βιοσυμβατό πολυμερές χιτοζάνη, και τα δύο αποδεδειγμένα κατάλληλοι φορείς για τον εγκλεισμό φαρμακευτικών ουσιών.

Το μέγεθος της αγοράς της οστεοαρθρίτιδας είναι ιδιαίτερα μεγάλο. Στην Ευρώπη υπάρχουν σήμερα περισσότεροι από 80 εκ. ασθενείς, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί στα 130 εκ μέχρι το 2030 λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αυξανόμενης παχυσαρκίας. Εκτιμάται ότι μέχρι το έτος 2030, το 25% του συνολικού πληθυσμού των ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω θα έχουν διαγνωσθεί με αρθρίτιδα και τα 2/3 των ατόμων αυτών θα είναι γυναίκες. Επιπλέον, μέχρι το 2030, περίπου 37% των ενηλίκων με αρθρίτιδα ή το 9,3% όλων των ενηλίκων της ΕΕ θα αναφέρουν περιορισμούς στη δραστηριότητά τους λόγω οστεοαρθρίτιδας.

Σήμερα δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία κατά της οστεοαρθρίτιδας και τα υπάρχοντα φάρμακα απαλύνουν κάποια συμπτώματα χωρίς όμως να σταματούν την εξέλιξη της νόσου. Το νέο καινοτόμο προϊόν έρχεται να καλύψει μια σημαντική ανάγκη χωρίς να υπάρχει άμεσος ανταγωνισμός.

Στοχεύει στην αγορά των χωρών με τους περισσότερους ασθενείς. Οι ασθενείς με ΟΑ στις κυριότερες παγκόσμιες αγορές υπερβαίνουν τα 245 εκατομμύρια και η τάση είναι αυξανόμενη με ρυθμό 5% ετησίως. Ο αριθμός των ασθενών που χρησιμοποιούν ενέσιμα προϊόντα για τη ΟΑ όπως το υαλουρονικό οξύ (HA) είναι σχετικά μικρός και αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 2% των συνολικών ασθενών με ΟΑ.

Είναι αξιοσημείωτο ότι το προτεινόμενο προϊόν θα είναι κερδοφόρο από το πρώτο έτος μετά την είσοδό του στην αγορά και ότι οι κοινοί χρηματοοικονομικοί δείκτες υπερβαίνουν τους αντίστοιχους μέσους δείκτες του κλάδου. Επιπλέον, όπως προκύπτει από τις αναλύσεις, ακόμη και στο χειρίστο σενάριο, η επένδυση θα είναι κερδοφόρα, ελαχιστοποιώντας έτσι τον σχετικό κίνδυνο της επένδυσης.

## Executive Summary

---

The business plan refers to the development of an innovative injectable medical technology product for the osteoarthritis of the knee that will be based on the inclusion of natural therapeutic agents (of natural origin with proven anti-inflammatory and / or antioxidant activity) in biocompatible, biodegradable non-toxic inclusion matrices. The natural factors have been selected based on their proven properties against osteoarthritis and their safety profile. Nanosystems will belong to the category of "multifunctional" nanoparticles through which different therapeutic actions such as anti-inflammatory as well as controlled transport and release are achieved simultaneously in the affected area.

The project is currently in the phase of "from the laboratory to the market", having a high level of readiness.

The basic design of the product has already been carried out by Theracell in collaboration with Cloudpharm and NTUA (School of Chemical Engineering). In particular, either the biodegradable polyunsaturated poly (lactic-glycolic) acid (PLGA) or the biodegradable, biocompatible polymeric chitosan will be used as a matrix, both of which have been shown to be suitable agents for drug inclusion.

The market size of osteoarthritis is very wide. There are now more than 80 million patients in Europe, an increase expected to 130 million by 2030 due to population aging and growing obesity. It is estimated that by 2030, 25% of the total adult population aged 18 and over will have been diagnosed with arthritis and 2/3 of these individuals will be women. In addition, by 2030, approximately 37% of adults with arthritis or 9.3% of all EU adults will report limitations in their activity due to osteoarthritis.

There is currently no effective treatment for osteoarthritis and existing medications cover some symptoms without stopping the progression of the disease. The new innovative product comes to meet a significant need without direct competition.

The new product is aimed to the market of the countries with the most patients. OA patients in major global markets exceed 245 million and the trend is growing at a rate of 5% per year. The number of patients using injectable OA products such as hyaluronic acid (HA) is relatively small and accounts for less than 2% of total OA patients.

It is noteworthy that the proposed product is profitable from the first year after its launch and that the common financial indicators exceed the corresponding average indicators of the industry. In addition, as the analysis shows, even in the manipulated scenario, the investment remains profitable, minimizing the risk of investment.

ΟΑ- Οστεοαρθρίτιδα

ADMIT- Advanced Disease Modifying Injectable Treatment For Osteoarthritis

ΠΟΥ- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΜΣΑΦ- Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονώδων Φαρμάκων (NSAIDs)

SYSADOAs- Symptomatic Slow-Acting Drugs For OA (Βραδείας Αποδέσμευσης Φάρμακα)

ECM- Extracellular Matrix (Εξωκυτταρική Μήτρα)

BPs- Bisphosphonates (Διφωσφονικά)

MSCs- Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα

MME- Μικρό Μεσαία Επιχείρηση

EMPI- Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

WP- Work Package (Πακέτο Εργασίας)

CTP- Clinical Trial Protocol (Πρωτόκολλο Κλινική Δοκιμής)

CT- Clinical Trial (Κλινική Δοκιμή)

G5- Great Five Countries

PMB- Project Management Board (Διοικητικό Συμβούλιο)

IG- Ionic Gelation

ModCS- Χημικά Τροποποιημένη Χιτοζάνη

LOX- Λιποξυγονάση

COX- Κυκλογονάση

NCA- National Competent Authorities

NM- Medical Manager

# 1 Η Ιδέα

## 1.1 Επιχειρηματικό Σχέδιο

Το επιχειρηματικό σχέδιο αναφέρεται στην ανάπτυξη ενός καινοτόμου ενέσιμου ιατροτεχνολογικού προϊόντος για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος που θα στηρίζεται στον εγκλεισμό φυσικών θεραπευτικών παραγόντων (φυσικής προέλευσης με αποδεδειγμένη αντιφλεγμονώδη ή/και αντιοξειδωτική δράση) σε βιοσυμβατές και βιοαποικοδομήσιμες, μη τοξικές μήτρες εγκλεισμού. Οι φυσικοί παράγοντες έχουν επιλεγεί με βάση τις αποδεδειγμένες ιδιότητές τους στην οστεοαρθρική φλεγμονή καθώς και το προφίλ ασφαλείας τους. Τα νανοσυστήματα θα ανήκουν στην κατηγορία των «πολυλειτουργικών» νανοσωματιδίων μέσω των οποίων επιτυγχάνονται ταυτόχρονα διαφορετικές θεραπευτικές δράσεις όπως για παράδειγμα αντιφλεγμονώδη και ελεγχόμενη μεταφορά και αποδέσμευση στην πάσχουσα περιοχή <sup>i</sup>.

## 1.2 Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μια χρόνια εκφυλιστική και προοδευτικά εξελισσόμενη πάθηση του μυοσκελετικού συστήματος. Η ΟΑ χαρακτηρίζεται από τη φθορά του αρθρικού χόνδρου και την αντιδραστική ανάπτυξη νέου οστού με τη μορφή οστεοφύτων που καλύπτει την επιφάνεια των οστών μέσα στην άρθρωση, καθώς και από οστική υπερπλασία στα όρια των αρθρικών επιφανειών των οστών μέσα στην άρθρωση. Ο αρθρικός υμένας αντιδρά παράγοντας περισσότερο αρθρικό υγρό με αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδήματος (με τη μορφή κύστης). Σε μερικές περιπτώσεις οι αλλοιώσεις είναι τόσο εκτεταμένες ώστε να προκαλείται παραμόρφωση της άρθρωσης <sup>i</sup>.

Κλινικά εκδηλώνεται με πόνο στην προσβληθείσα άρθρωση, δυσκαμψία και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις παραμόρφωση της άρθρωσης και ανικανότητα, με αποτέλεσμα επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Παθολογοανατομικά, κύριο εύρημα είναι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αναβολισμού και καταβολισμού των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου. Όσον αφορά στην αιτιοπαθογένεια, η οστεοαρθρίτιδα είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μπορεί να πλήξει οποιαδήποτε σχεδόν άρθρωση αλλά συμβαίνει κυρίως σε αυτές που καταπονούνται όπως των δακτύλων και αυτές που δέχονται μεγάλες πιέσεις, όπως τα γόνατα και τα ισχία οδηγώντας συχνά σε ποικίλου βαθμού αναπηρία. Η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, ο προηγούμενος τραυματισμός της άρθρωσης και οι γενετικοί παράγοντες συνιστούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της πάθησης. Ωστόσο, η αιτιολογία της δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως<sup>ii</sup>.

Αντιπροσωπεύει τη συνηθέστερη μορφή πάθησης στους ηλικιωμένους και κατατάσσεται στις πέντε πρώτες αιτίες της αναπηρίας. Συνηθέστερα συμπτώματα είναι ο πόνος και η ακαμψία των αρθρώσεων. Οι συνηθέστερες αρθρώσεις που παρουσιάζουν συμπτώματα ΟΑ είναι κοντά στα άκρα των δακτύλων, στη βάση του αντίχειρα, του λαιμού, της κάτω ράχης, των γονάτων και των γοφών <sup>vii</sup>.

Τα κύρια συμπτώματα και κλινικά σημεία της οστεοαρθρίτιδας είναι <sup>iii</sup>:

- Πόνος, που έχει το χαρακτηριστικό ότι δεν εμφανίζεται κατά την ανάπαυση ή το κάθισμα, παρά μόνο στις κινήσεις της άρθρωσης ή όταν η άρθρωση φέρει το βάρος του σώματος, όπως π.χ. η άρθρωση του γόνατος ή του ισχίου.
- Δυσκαμψία της άρθρωσης, δηλαδή δυσκολία στη κίνησή της μετά από ακινησία. Η δυσκαμψία αυτή είναι συνήθως ελαφριά, αλλά μπορεί να είναι και πολύ έντονη. Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα της δυσκαμψίας της οστεοαρθρίτιδας είναι ότι διαρκεί μόνο λίγα λεπτά της ώρας, σε αντίθεση με τη δυσκαμψία των φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων που διαρκεί πάνω από μισή ώρα.
- Διόγκωση της άρθρωσης, η οποία έχει το χαρακτηριστικό ότι είναι “σκληρή” στην ψηλάφηση, είναι δηλαδή οστικής προέλευσης.
- Παραμόρφωση της άρθρωσης, που αναπτύσσεται σε προχωρημένο στάδιο της πάθησης.

Μερικές φορές η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να είναι συνεχώς ή κατά περιόδους ασυμπτωματική, δηλ. να μην εμφανίζει συμπτώματα, όπως π.χ. συμβαίνει πολύ συχνά με την οστεοαρθρίτιδα των χεριών. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερα μεγάλη σημασία, διότι σε αυτές τις περιπτώσεις της ασυμπτωματικής έκφρασης της οστεοαρθρίτιδας δεν χρειάζεται φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή παρά μόνο ένα πρόγραμμα ασκήσεων. Η εκφυλιστική σπονδυλαρθροπάθεια μπορεί επίσης να είναι ασυμπτωματική ή μπορεί να προκαλεί κατά περιόδους οσφυαλγία ή αυχεναλγία με ή χωρίς επέκταση του πόνου κατά μήκος ενός από τα κάτω ή τα άνω άκρα αντίστοιχα<sup>iii</sup>.

Σε ότι αφορά τη χώρα μας, στην πρόσφατη πανελλήνια επιδημιολογική έρευνα για τη συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα των περιφερικών αρθρώσεων, που πραγματοποιήθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών<sup>iv</sup> στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων, διερευνήθηκε η ύπαρξη παραγόντων που ευνοούν την ανάπτυξη της οστεοαρθρίτιδας. Η ανάλυση των δεδομένων της έρευνας έδειξε ότι το γυναικείο φύλο και η ηλικία 50 ετών συνεκτιμώνται ως παράγοντες κινδύνου για την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος, του ισχίου και των χεριών. Επίσης σημαντικό ρόλο φάνηκε να διαδραματίζει η άγνοια των προληπτικών μέτρων για την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος μεταξύ των ατόμων με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης ή/και με επαναλαμβανόμενη επαγγελματική μηχανική επιβάρυνση και καταπόνηση των γονάτων μεταξύ των ατόμων αυτών<sup>v</sup>.

Βρέθηκε ότι ο συνολικός επιπολασμός, δηλαδή η συνολική συχνότητα, της συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας, που αφορά τις αρθρώσεις τόσο των άνω και κάτω άκρων όσο και της σπονδυλικής στήλης, ανέρχεται στο 13,1% των ενηλίκων ηλικίας άνω των 50 ετών. Η οστεοαρθρίτιδα είναι σημαντικά συχνότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, ενώ η συχνότητά της αυξάνει σημαντικά με την προϋπόθεση της ηλικίας. Από όλες τις εντοπίσεις της συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας συχνότερη είναι η εκφυλιστική σπονδυλαρθροπάθεια (6,9%) και ακολουθούν η οστεοαρθρίτιδα του γόνατος (6%), των χεριών (2%) και του ισχίου (0,9%). Περίπου 20% των ασθενών με συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα παρουσιάζουν δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω εντοπίσεις<sup>vi</sup>.

Οι μυοσκελετικές παθήσεις παραμένουν μία από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών και μακροχρόνιων πόνων και αναπηριών. Το γεγονός αυτό ώθησε τα Ηνωμένα Έθνη, τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και 37 χώρες να προωθήσουν μια εκστρατεία αναγνώρισης και αντιμετώπισης του βάρους των μυοσκελετικών διαταραχών όπως η ΟΑ<sup>vii</sup>.

### 1.3 Θεραπευτική Προσέγγιση

Σήμερα ο στόχος της φαρμακοθεραπείας για την ΟΑ περιορίζεται στη μείωση του πόνου, της νοσηρότητας καθώς και στην πρόληψη των επιπλοκών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας διακρίνεται σε:

- Μη φαρμακευτική
- Φαρμακευτική
- Βλαστοκυτταρική
- Χειρουργική

#### 1.3.1 Μη Φαρμακευτική Προσέγγιση

Η μη φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει την απώλεια βάρους, ασκήσεις ενδυνάμωσης και φυσικοθεραπείες, φυσικά συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν γλυκοζαμίνη ή θειική χονδροϊτίνη, ένα συντηρητικό τρόπο ζωής με αποφυγή τραυματισμών, αποφυγή ανώμαλων εδαφών, και τη χρήση κάποιων υποστηρικτικών συσκευών όπως νάρθηκες, μπαστούνια, περιπατητικά βοηθήματα κ.ά.

#### 1.3.2 Φαρμακευτική Προσέγγιση

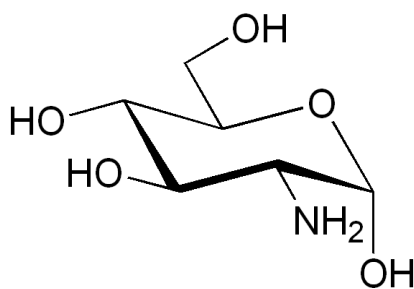
Η χρήση φαρμάκων αυξάνεται με τη σοβαρότητα του πόνου και περιλαμβάνει χορήγηση αναλγητικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων παρεμποδίζοντας και αντιμετωπίζοντας τη δημιουργία της φλεγμονής. Σε περιπτώσεις που η θεραπεία με μη κορτικοστεροειδή είναι ανεπαρκής, χρησιμοποιούνται ενδοαρθρικά ενέσιμα κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, ωστόσο ο μικρός χρόνος δράσης αναγκάζει τους ασθενείς να υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες ενδοαρθρικές ενέσεις.<sup>viii vii</sup>

Τα *κορτικοστεροειδή* είναι μία τάξη χημικών ενώσεων που περιλαμβάνει τις στεροειδείς ορμόνες που παράγονται με φυσικό τρόπο στον φλοιό των επινεφριδίων του ανθρώπου και γενικά των σπονδυλωτών, καθώς και ανάλογες αυτών των ορμονών που παρασκευάζονται συνθετικά σε εργαστήρια. Τα κορτικοστεροειδή εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών διεργασιών, όπως την απόκριση στο στρες, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στη ρύθμιση των φλεγμονών, τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, τη ρύθμιση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στο αίμα και τη συμπεριφορά.

Τα *οπιοειδή*, συνιστώνται μόνο βραχυπρόθεσμα λόγω του κίνδυνου εθισμού. Το 50% των ασθενών αναφέρει πλήρη προσκόλληση, αλλά μόνο το 30% δηλώνει την ικανοποίησή τους με το φάρμακο. Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν το φάρμακο για τις μισές ημέρες του μήνα ( Kingsbury SR 2014).

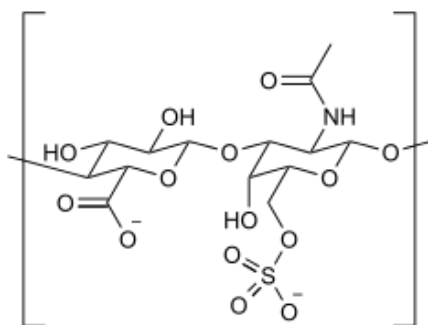
Η φαρμακολογική θεραπεία της ΟΑ περιλαμβάνει διάφορα φάρμακα που μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τον τρόπο δράσης τους. Η χρήση των πιο ευρέως διαδεδομένων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των αναλγητικών (όπως η ακεταμινοφαίνη) και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, επικεντρώνεται στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση της λειτουργίας των αρθρώσεων. Η χρήση τους σε χρόνιες θεραπείες περιορίστηκε λόγω των επιβλαβών παρενεργειών τους. Τα ευρήματα που αναφέρθηκαν στη δεκαετία του 1990 σχετικά με τη μεταβολική δραστηριότητα του χόνδρου και του υποχόνδριακού οστού οδήγησαν στην πρόταση χονδροπροστατευτικών ουσιών με την ικανότητα να παρέχουν συμπτωματική ανακούφιση με στόχο τη υποκείμενη παθολογία της ΟΑ και λιγότερες παρενέργειες. Αυτοί οι παράγοντες ταξινομούνται ως συμπτωματικά βραδείας δράσης φάρμακα για την ΟΑ (SYSADOAs), συμπεριλαμβανομένων των πρόδρομων ουσιών χόνδρινων πλεγμάτων (γλυκοζαμίνη, θειική χονδροϊτίνη και υαλουρονικό οξύ) και διαμορφωτές κυτοκίνης (διασερεΐνη), καθώς και άλλων τύπων φαρμάκων όπως τα διφωσφονικά. Αναμένεται να καθυστερήσουν, να σταθεροποιήσουν ή να αναστρέψουν τις παθολογικές μεταβολές στις οστεοαρθρικές αρθρώσεις, περιορίζοντας την εξέλιξη της νόσου.

Η *γλυκοζαμίνη*, ένας ενδογενής αμινο-μονοσακχαρίτης που συντίθεται από χονδροκύτταρα, είναι ο βασικός πρόδρομος των γλυκοζαμινογλυκανών και στη συνέχεια της αγκρεκάνης και άλλων πρωτεογλυκανών που υπάρχουν στον χόνδρο, οι οποίες αποτελούν μέρος της εξωκυτταρικής μήτρας. Υπάρχουν διάφορα διαθέσιμα παρασκευάσματα γλυκοζαμίνης (π.χ. θειικό ή υδροχλωρικό αλάτι) που έδειξαν διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα, με πιο ευνοϊκά εκείνα για τη θειική γλυκοζαμίνη από ό, τι για το υδροχλωρίδιο. Η θειική γλυκοζαμίνη απέδειξε την αποτελεσματικότητά της και την καταλληλότητά της σε κλινικές μελέτες συμβάλλοντας στην αποκατάσταση της μήτρας πρωτεογλυκάνης του χόνδρου, προστατεύοντας τους κατεστραμμένους χόνδρους από μεταβολική δυσλειτουργία και παρουσιάζοντας ήπια αντιφλεγμονώδη δράση.



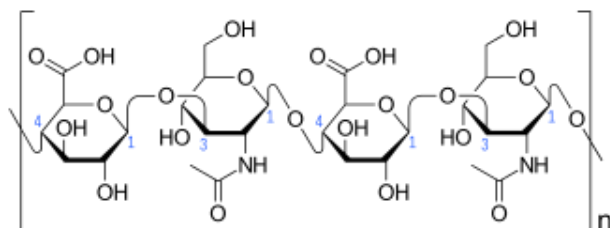
**Εικόνα 1:** Χημική δομή γλυκοζαμίνης<sup>ix</sup>.

Η *θειική χονδροϊτίνη* ανήκει στην κατηγορία των φυσικών γλυκοζαμινογλυκανών και είναι ένας μη διακλαδισμένος πολύπλοκος πολυσακχαρίτης που αποτελείται από μια επαναλαμβανόμενη δομή δισακχαρίτη του γλυκουρονικού οξέος και της *N*-ακετυλο- $\beta$ -γαλακτοζαμίνης. Είναι ένα σημαντικό συστατικό της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM), όπου αποτελεί βασικό συστατικό των πρωτεογλυκανών. Η πιθανή χρησιμότητά της για θεραπεία με ΟΑ επιδείχθηκε σε μελέτες σε ζώα, καθώς και σε κλινικές δοκιμές.



**Εικόνα 2:** Χημική δομή θεικής χονδροΐτινης<sup>x</sup>.

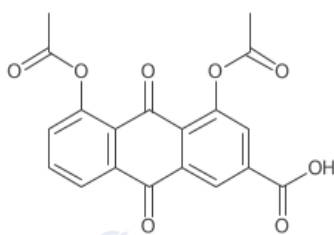
Το *υαλουρονικό οξύ* είναι ένας μεγάλος, ιξωδοελαστικός, γραμμικός πολυσακχαρίτης που βρίσκεται στο αρθρικό υγρό και στον χόνδρο. Είναι ένα μακρομόριο αποτελούμενο από επαναλαμβανόμενες μονάδες D-γλυκουρονικού οξέος και D-ακετυλογλυκοζαμίνης. Ο κύριος σκοπός της συμπλήρωσης του ιξώδους είναι να αντισταθμίσει την απώλεια της ιξωδοελαστικότητας του αρθρικού υγρού λόγω φλεγμονής και να προστατεύσει από την υποβάθμιση του χόνδρου. Επιπλέον, σε ιστούς αρθρώσεων, όπως αναστέλλει τη παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών, χημειοκινών και προσταγλανδινών. Τα αποτελέσματά της στην ΟΑ επιδείχθηκαν επίσης σε ζώα και σε ανθρώπους.



**Εικόνα 3:** Χημική δομή υαλουρονικού οξέος.<sup>xi</sup>

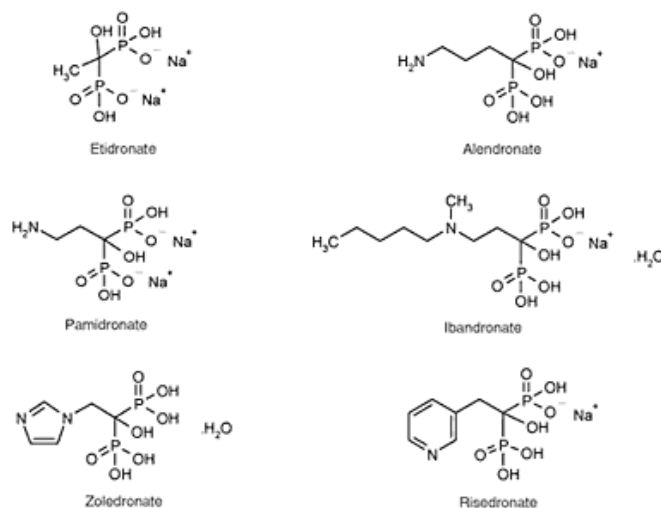
Η *διασερεΐνη*, ένα παράγωγο ανθρακινόνης, είναι ένας από του στόματος αντιφλεγμονώδης, αναλγητικός και αντιπυρετικός παράγοντας που αναπτύχθηκε ειδικά για τη θεραπεία της ΟΑ. Η ρεΐνη, ο ενεργός μεταβολίτης, έδειξε *in vitro* και *in vivo* την αναστολή της IL-1β-α προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης, η οποία διεγείρει τη διεργασία αποικοδόμησης του χόνδρου και καταστέλλει τη σύνθεση της μήτρας χόνδρου, ενώ συμβάλει στη μείωση της κολλαγενάσης καθώς και στη παραγωγή ινών από χονδροκύτταρα. Η μείωση της ινωδολυτικής δράσης στο αρθρικό υγρό και η διέγερση της παραγωγής αυξητικών παραγόντων χόνδρου, καθιστούν τη διασερεΐνη σε μια ενδιαφέρουσα επιλογή για τη θεραπεία της ΟΑ υποστηριζόμενη από τα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα και σε κλινικές δοκιμές.





Εικόνα 4: Χημική δομή διασερεΐνης.<sup>xii</sup>

Τα *διφωσφονικά* (BP), μη υδρολύσιμα ανάλογα ανόργανου πυροφωσφορικού, έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία παθολογικών καταστάσεων με αυξημένο κύκλο οστού (κύκλος οστού είναι η διαδικασία σύνθεσης και ανάπτυξης στην οποία λαμβάνουν μέρος οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες), διότι αναστέλλουν την οστική απορρόφηση προκαλώντας απόπτωση του οστεοκλάστη. Τα διφωσφονικά διαθέτουν μια ασυνήθιστα ισχυρή συγγένεια με τα οστά και έχουν ανασταλτική δράση στα κύτταρα που συμμετέχουν στην αποδόμηση των οστών, τους οστεοκλάστες<sup>xiii</sup>. Υπάρχουν πολλές κλινικές και πειραματικές ενδείξεις για άλλες βιολογικές επιδράσεις των BP, τα οποία μπορεί να δράσουν και σε άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα ή τα χονδροκύτταρα. Τα διφωσφονικά φαίνεται να αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεΐνάσες μήτρας και έχουν αναφερθεί ότι ασκούν χονδροπροστατευτικά και αναλγητικά αποτελέσματα στην ΟΑ, παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Η ρισεδρονάτη (Risedronate) είναι ένα από τα πιο ισχυρά BP και έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της ΟΑ. Αναφέρεται ότι ο συνδυασμός της ρισεδρονάτης με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη στα αρχικά στάδια ΟΑ διατηρεί την οστική μάζα της δοκίδας και μειώνει την επίδραση των οστεοφυτικών προσαρμογών των οστών και των αλλοιώσεων του μυελού των οστών. Μελέτες σε ινδικά χοιρίδια υποδεικνύουν μικρότερες αλλοιώσεις του χόνδρου σε αρθρώσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισεδρονάτη σε σχέση με αυτές των ζώων σε ομάδες ελέγχου. Η αποτελεσματικότητα της ρισεδρονάτης στη θεραπεία της ανθρώπινης ΟΑ διερευνήθηκε σε κλινικές δοκιμές με αντιφατικά αποτελέσματα. Η μελέτη BRISK<sup>xiv</sup> (British Study of Risedronate in Structure and Symptoms of knee OA) αποκάλυψε σαφείς τάσεις προς βελτίωση στη δομή και τα συμπτώματα των αρθρώσεων. Ωστόσο, η μελέτη KOSTAR<sup>xv</sup> (Knee OA Structural Arthritis) έδειξε ότι η ρισεδρονάτη (σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) δεν σταμάτησε την εξέλιξη της ΟΑ ή δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτώματα, αν και παρατηρήθηκε μείωση των βιοχημικών δεικτών αποικοδόμησης χόνδρου.



Εικόνα 5: Χημική Δομή διφωσφονικών.<sup>xvi</sup>

### 1.3.3 Αυτόλογες κυτταρικές θεραπείες (Εγχυση βλαστοκυττάρων).

Τα βλαστικά κύτταρα (μεσεγχυματικά κύτταρα) είναι κύτταρα που βρίσκονται σε όλους τους πολκύτταρους οργανισμούς. Χαρακτηρίζονται από την ικανότητα τους για ανανέωση μέσω μιτωτικής διαίρεσης των κυττάρων και διαφοροποίηση σε ένα ευρύ φάσμα εξειδικευμένων τύπων κυττάρων<sup>xvii</sup>. Τα βλαστοκύτταρα είναι το πρώτο στάδιο όλων των κυττάρων τα οποία στη συνέχεια αναπτύσσονται σε συγκεκριμένα κύτταρα αναλόγως σε ποιο όργανο βρίσκονται αυτά. Στην περίπτωση της εκφυλιστικής ή τραυματικής βλάβης του χόνδρου (οστεοαρθρίτιδα), τα βλαστοκύτταρα μετατρέπονται σε χονδροκύτταρα <sup>xvii</sup>.

Η ικανότητα των μεσεγχυματικών κυττάρων, κυρίως του μυελού των οστών, να διαφοροποιούνται σε κύτταρα του οστού, σε μυοκύτταρα και σε χονδροκύτταρα είναι γνωστή. Η έρευνα εστιάζεται πλέον στα μεσεγχυματικά κύτταρα από τον ομφάλιο λώρο και τον πλακούντα, για *in vitro* κατασκευή χόνδρου. Η χρήση ενήλικων μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στη μηχανική ιστού χόνδρου θα μπορούσε να προσφέρει νέες προοπτικές στη δημιουργία προσθετικών μοσχευμάτων για την αναπλαστική χειρουργική <sup>xvii</sup>.

Πριν από τη λήψη του δείγματος είναι αναγκαίος ο έλεγχος της άρθρωσης με μαγνητική τομογραφία για προσδιορισμό του μεγέθους και του σημείου της βλάβης. Ο ασθενής προσέρχεται στο ιατρείο όπου γίνεται μια απλή παρακέντηση της εν λόγω άρθρωσης για να αφαιρεθεί μια μικρή ποσότητα αρθρικού υγρού. Το υγρό αυτό τοποθετείται σε ειδικό φιαλίδιο και μεταφέρεται σε εξειδικευμένο εργαστήριο όπου τελείται ο έλεγχος και η καλλιέργεια των βλαστοκυττάρων σε αποστειρωμένες συνθήκες. Η επεξεργασία του δείγματος χρειάζεται περίπου 4-5 εβδομάδες για να ολοκληρωθεί, οπότε έχουμε μια παραγωγή περίπου 20.000.000 βλαστοκυττάρων.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται εδώ και μερικά χρόνια στο εξωτερικό και στην Ελλάδα. Αυτό όμως που είναι σχετικά νέο είναι ότι πλέον δεν είναι αναγκαία η χειρουργική ή αρθροσκοπική λήψη του δείγματος για καλλιέργεια και ούτε η χειρουργική

μεταμόσχευση των βλαστοκυττάρων. Η διαδικασία έχει απλοποιηθεί και γίνεται από εξειδικευμένο ορθοπεδικό<sup>xviii</sup>. Πλέον η συλλογή των βλαστοκυττάρων γίνεται από λήψη δείγματος κυττάρων από το λιπώδη ιστό με τη χρήση μιας συσκευής γρήγορα, ανώδυνα και αναίμακτα.

Τα βλαστοκύτταρα αυτά είναι βιολογικό προϊόν, και είναι ενεργοποιημένα και προγραμματισμένα να μετατραπούν σε χονδροκύτταρα όταν μεταμοσχευθούν στην περιοχή της βλάβης. Η μεταμόσχευση γίνεται στο ιατρείο με μια απλή ενδοαρθρική έγχυση. Η ακριβής τοποθέτηση των βλαστοκυττάρων στο σημείο της βλάβης γίνεται υπό καθοδήγηση υπερήχου.

Όταν πλέον τα βλαστοκύτταρα τοποθετηθούν στη βλάβη, αυτά έχουν τριπλή δράση:

- I. Πρώτον, επιβραδύνουν την εκφύλιση του χόνδρου περιορίζοντας τη βλάβη.
- II. Δεύτερον, εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και, κατ' επέκταση, μειώνουν τον πόνο και αυξάνουν την κινητικότητα της άρθρωσης.
- III. Τρίτον, και πιο σημαντικό, είναι η ανάπλαση του χόνδρου με αποτέλεσμα τη θεραπεία της βλάβης και την αποφυγή ενός χειρουργείου.

Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου είναι πολύ υψηλά με ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών να ανταποκρίνονται στη θεραπεία και να αποφεύγουν τη χειρουργική παρέμβαση. Έξι μήνες μετά την έγχυση βλαστικών κυττάρων, ο ιστός επιδιόρθωσης δείχνει την ενσωμάτωση με τον περιβάλλοντα χόνδρο. Ο πόνος τείνει να μειώνεται έως έξι μήνες μετά την ένεση. Αν και παρατηρείται σημαντική βελτίωση στους πρώτους έξι μήνες και έπειτα από μια περίοδο σταθεροποίησης, μελέτες έχουν δείξει ότι η ένεση είναι συνήθως αποτελεσματική για έξι μήνες, και στη συνέχεια μια δεύτερη επανάληψη είναι πιθανώς απαραίτητο<sup>xix</sup>.

### **1.3.4 Χειρουργική Προσέγγιση**

Όταν η φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου είναι αναποτελεσματική και η αναπηρία σημαντική τότε η χειρουργική επέμβαση της αρθροπλαστικής είναι η τελευταία επιλογή θεραπείας. Είναι αρκετά επώδυνη και δαπανηρή διαδικασία, η οποία αποφεύγεται σε ηλικίες κάτω των εξήντα πέντε (65) ετών καθώς διαρκεί περιορισμένο χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά, εκτιμάται ότι το 2% των ασθενών με ΟΑ θα υποβληθούν σε τέτοια επέμβαση.

### **1.3.5 Το Πρόβλημα**

Το κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα που περιγράφηκε παραπάνω, καθώς και ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των ασθενών λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της παχυσαρκίας και της έλλειψης θεραπειών, δημιουργούν μια επιχειρηματική ευκαιρία για ένα καινοτόμο προϊόν με ένα πολύ σαφές ανταγωνιστικό πλεονέκτημα όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση.

## 2 Το προϊόν

Το προτεινόμενο προϊόν αποτελεί μια καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ΟΑ. Το προϊόν θα στηρίζεται στον εγκλεισμό φυσικών θεραπευτικών παραγόντων (φυσικά προϊόντα με αντιφλεγμονώδεις αναλγητικές ιδιότητες καθώς και αντιοξειδωτική δράση) σε βιοσυμβατές και βιοαποικοδομήσιμες μη τοξικές μήτρες εγκλεισμού. Μέσω της νανοτεχνολογικής προσέγγισης, αναμένεται να ενισχυθεί η δράση των φυσικών βιοδραστικών συστατικών αλλά και να επιμηκυνθεί ο χρόνος δράσης τους. Ο στόχος και ταυτόχρονα τα ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα του προϊόντος είναι:

- i. Άμεση ανακούφιση από τον πόνο.
- ii. Αύξηση του χρόνου παραμονής της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού αυτών στην άρθρωση.
- iii. Δυνατότητα τοπικής χορήγησης στην άρθρωση.
- iv. Υψηλή φόρτωση δραστικών ουσιών και ελεγχόμενη αποδέσμευση αυτών.
- v. Μικρότερη ποσότητα χορηγούμενης δραστικής ουσίας.
- vi. Βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας.
- vii. Προστασία των δραστικών ουσιών από φωτοδιάσπαση, οξείδωση και υγρασία.
- viii. Καθυστερήση εξέλιξης της νόσου, δημιουργώντας το βέλτιστο περιβάλλον εντός χόνδρου, το οποίο θα ενισχύσει τη δράση ενδογενών/αρθρικών εγχυμένων αυτόλογων MSCs στην περίπτωση συνδυασμού με κυτταρική θεραπεία.
- ix. Επιδιόρθωση του χόνδρου μέσω διατήρησης του ενδογενούς αριθμού των MSCs λόγω της ελάττωσης της φλεγμονής στον χόνδρο.

Το προτεινόμενο προϊόν στην τελική του μορφή θα προάγει την παρατεταμένη αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση στο πάσχον γόνατο περιορίζοντας των αριθμό των ενέσεων στους ασθενείς. Το καινοτόμο αυτό προϊόν θα βοηθήσει μεγάλο μέρος του πληθυσμού να επανενταχθεί στις καθημερινές του δραστηριότητες. Επιπλέον θα βοηθήσει στη συμμόρφωση των ασθενών, αφού η θεραπεία θα πραγματοποιείται λιγότερο συχνά σε σχέση με τα υφιστάμενα ενέσιμα.

Η προτεινόμενη παρασκευή θα στηριχθεί στον εγκλεισμό φυσικών θεραπευτικών παραγόντων με μελετημένο προφίλ ασφαλείας, σε βιοσυμβατές και βιοαποικοδομήσιμες, μη τοξικές μήτρες εγκλεισμού.

Η ανάπτυξη του προϊόντος περιλαμβάνει τις ακόλουθες τρεις φάσεις **Error! Bookmark not defined.**

### 2.1 Προ-κλινική Φάση

#### 2.1.1 Επιλογή κατάλληλων μητρών

## Πολυγαλακτικό οξύ – PLA

Το PLA αποτελεί ένα βιο-αποικοδομήσιμο οργανικό πολυμερές. Έχει μελετηθεί ευρέως για την χρήση του σε ιατρικές εφαρμογές λόγω των πολύ καλών βιο-απορροφητικών και βιοσυμβατών ιδιοτήτων που έχει με το ανθρώπινο σώμα. Τα κυριότερα παραδείγματα που αναφέρονται στην βιβλιογραφία για ιατρικές ή βιοιατρικές εφαρμογές είναι<sup>xx</sup>:

- σαν εκμαγείο για την σταθεροποίηση καταγμάτων
- συσκευές όπως είναι οι βίδες, ράμματα
- συστήματα διανομής ουσιών στο ανθρώπινο σώμα
- δίσκοι μικρο-τιτλοποίησης

Όταν το PLA εισαχθεί στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να απορροφηθεί ή να αποικοδομηθεί, αλλά οι περισσότερες μηχανικές του ιδιότητες χάνονται μέσα σε μερικές εβδομάδες. Τα σύνθετα πολυμερή από PLA και ίνες άνθρακα παρουσιάζουν εξαιρετικές μηχανικές ιδιότητες πριν την εμφύτευσή τους, αλλά σε “*in vivo*” περιβάλλον τις χάνουν πολύ γρήγορα λόγω του αποχωρισμού των στρωματικών τους επιπέδων (delamination).

Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των βιο-απορροφήσιμων, βιοστατικών πολυμερών καθώς και των σταδιακά διαβρωμένων ινών δεν είναι πλήρως γνωστές και υπάρχουν ακόμα πολλά ερωτήματα που θα πρέπει να απαντηθούν. Αν και οι PLA ίνες χρησιμοποιούνταν σε εφαρμογές για υφάσματα, ωστόσο έγιναν πολύ γνωστές για την χρήση τους σαν ιατρικά απορροφήσιμα ράμματα. Και κυρίως απαντώνται σαν συνδυασμός με συμπολυμερή από GA (γλουταμικό οξύ) και L-γαλακτικό οξύ. Οι ίνες μπορούν να παραχθούν τόσο με ανάμιξη σε διάλυμα όσο και σε ανάμιξη τήγματος ανάλογα με τον επιθυμητό προσανατολισμό των μακρομορίων.

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των βιο-απορροφήσιμων υλικών είναι ότι δεν χρειάζεται να πραγματοποιηθεί εξαγωγή τους από το ανθρώπινο σώμα, όπως συμβαίνει με τα κοινά εμφυτεύματα.

Τα μικρο και νανοσωματίδια είναι μια σημαντική κατηγορία υλικών για τα συστήματα διανομής ουσιών στο οργανισμό και ο συνδυασμός τους με το PLA είναι ιδιαίτερα επιθυμητός λόγω της βιοαποικοδομησιμότητας και της χαμηλής τοξικότητας του. Οι κυριότερες ιδιότητες των μικρο-νανο-σωματιδίων είναι η απελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας και η αποικοδόμηση της πολυμερικής μήτρας. Οι ιδιότητες αυτές επηρεάζονται από τον γεωμετρικό σχεδιασμό των σωματιδίων και τις ιδιότητες του υλικού. Συμπολυμερή από γλυκολικό οξύ και τασ-λακτικό φαίνεται να είναι ποιά κατάλληλα για την χρήση τους σαν πολυμερικές μήτρες, σε συστήματα διανομής φαρμακευτικών ουσιών<sup>xxi</sup>.



Εικόνα 6: Χημικό τύπος PLA.

## Πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ – PLGA

Το PLGA, είναι βιοσυμβατό και βιο-αποικοδομήσιμο, παρουσιάζοντας ένα μεγάλο εύρος χρόνων αποικοδόμησης, έχει επιλεκτικές μηχανικές ιδιότητες και το πιο σημαντικό, είναι ένα πολυμερές με έγκριση από τον FDA. Ιδιαίτερος, το PLGA μελετάται εκτεταμένα στην ανάπτυξη μηχανισμών για ελεγχόμενη μεταφορά φαρμάκων με μικρά μόρια, πρωτεΐνες και άλλα μακρομόρια.

Τα PLGA συμπολυμερή εμφανίζουν μεγάλο εύρος ιδιοτήτων ανάλογα με την σύστασή τους, δηλαδή την αναλογία γαλακτικού-γλυκολικού οξέος στο μόριό τους, την στερεοχημεία του γαλακτικού οξέος και το μοριακό βάρος, γεγονός που μαζί με την αποδεδειγμένη βιοσυμβατότητα και την ικανότητα βιοδιάσπασής τους ερμηνεύει την μεγάλη χρήση που βρίσκουν τα πολυμερή αυτά σε ποικιλία βιοϊατρικών εφαρμογών<sup>xxiii</sup> :

### α) Διαλυτότητα

Τα συμπολυμερή πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος είναι διαλυτά στους συνήθεις οργανικούς διαλύτες. Αυτή η ιδιότητά τους διευκολύνει τη διαμόρφωσή τους σε μορφές χορήγησης φαρμάκων. Συγκεκριμένα το πολύ-(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ με ποσοστό μονάδων γλυκολικού οξέος λιγότερο από 50 %, είναι διαλυτά στην ακετόνη, οξικό αιθυλεστέρα, τετραϋδροφουράνιο, διοξάνιο, βενζόλιο και σε αλογονωμένους υδρογονάνθρακες (χλωροφόρμιο, μεθυλενοχλωρίδιο). Τα συμπολυμερή με πολύ-(γαλακτικό) οξύ που είναι πλούσια σε μονάδες γλυκολικού οξέος είναι υλικά δυσδιάλυτα στους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Έτσι, ο χειρισμός αυτών των πολυμερών απαιτεί ειδικούς διαλύτες, όπως η εξαφθοροϊσοπροπανόλη (HFIP).

### β) Κρυσταλλικότητα

Η σύσταση των συμπολυμερών καθώς και το είδος των εναντιομερών μονάδων του γαλακτικού οξέος στο πολυμερές καθορίζει την θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης (T<sub>g</sub>), το σημείο τήξεως (T<sub>m</sub>) και την κρυσταλλικότητά τους. Η κρυσταλλικότητα του πολυ(γαλακτικού) οξέος (PLA) είναι 37%. Το πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό)οξύ με περιεκτικότητα σε μονάδες γλυκολικού από 0-70 % είναι άμορφο.

### γ) Μοριακό βάρος των συμπολυμερών

Τα μόρια ενός πολυμερικού υλικού δεν έχουν όλα την ίδια μάζα. Ένα πολυμερές μπορεί να αποτελείται από αλυσίδες διαφόρων μεγεθών με αποτέλεσμα η πειραματική μέτρηση του μοριακού βάρους να αντιπροσωπεύει στην πραγματικότητα μία μέση τιμή που ονομάζεται μέσο μοριακό βάρος. Ανάλογα με την ιδιότητα στην οποία βασίζεται η μέθοδος μέτρησης λαμβάνονται διάφορες τιμές μοριακού βάρους.

### δ) Μηχανικές ιδιότητες

Η διαδικασία πολυμερισμού, η στερεοχημεία του παραγόμενου πολυμερούς, η σύστασή του και το μοριακό του βάρος καθορίζουν τη μηχανική αντοχή των συμπολυμερών πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος. Τα μη κρυσταλλικά οξέα είναι λιγότερο ανθεκτικά από τα ημικρυσταλλικά οξέα.

ε) Βιοδιάσπαση του πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος

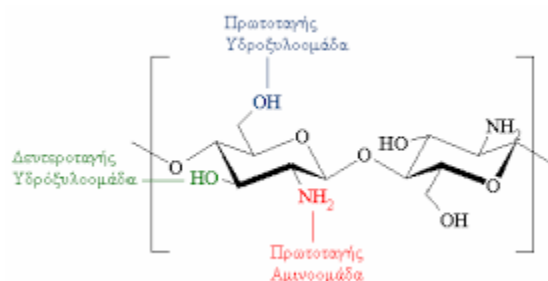
Τα *in vivo* προϊόντα διάσπασης των συμπολυμερών πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος είναι το γαλακτικό και το γλυκολικό οξύ, τα οποία απομακρύνονται από το σώμα μέσω του κύκλου του Krebs.



Εικόνα 7: Χημικός τύπος του συμπολυμερούς γαλακτικού- γλυκολικού οξέος (PLGA)

## Χιτοζάνη

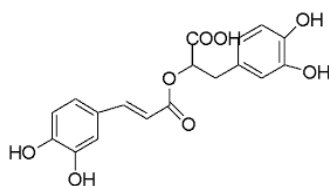
Η χιτοζάνη υδρολύεται από λυσοζύμες και τα προϊόντα αποικοδόμησής της είναι μη τοξικά ενώ έχει ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα: η αμινομάδα και οι υδροξυλομάδες μπορούν να τροποποιηθούν χημικά με ομοιοπολική σύνδεση με μόριο της επιλογής μας. Αυτό το χαρακτηριστικό διευρύνει τις δυνατότητες χρήσης της χιτοζάνης καθώς, με τη χημική τροποποίηση μπορούν να διαφοροποιηθούν οι φυσικοχημικές ιδιότητες του μακρομορίου ανάλογα με την επιθυμητή εφαρμογή.



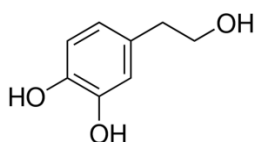
Εικόνα 8: Χημική δομή χιτοζάνης<sup>xxiii</sup>

### 2.1.2 Επιλογή θεραπευτικών παραγόντων

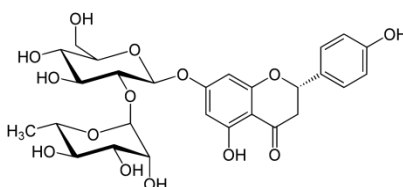
Μερικά από τα μόρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εγκλεισμό ή/και χημική τροποποίηση της χιτοζάνης είναι το ροσμαρινικό οξύ, η υδροξυτυροσόλη και η ναρινγίνη και άλλοι μεταβολίτες αρωματικών ή φαρμακευτικών φυτών της ελληνικής χλωρίδας, τα οποία συνδυάζουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση.



Εικόνα 9: Χημική δομή ροσμαρινικού οξέος<sup>xxiv</sup>



Εικόνα 10: Χημική δομή υδροξυτυροσόλης<sup>xxv</sup>



Εικόνα 11: Χημική δομή ναρινγίνης<sup>vii</sup>

Το ροσμαρινικό οξύ είναι φαινολικό συστατικό του δενδρολίβανου και του φασκόμηλου, η υδροξυτυροσόλη είναι ένα από τα σημαντικότερα λειτουργικά συστήματα του ελαιόλαδου, ενώ η ναρινγίνη είναι ένα флаβονοειδές που απαντάται στα εσπεριδοειδή και τη πρόπολη. Οι ενώσεις αυτές εμφανίζουν ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων μεταξύ των οποίων αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική και αντιοξειδωτική ενώ έχουν παρουσιάσει ιδιαίτερα αξιόλογα αποτελέσματα σε δοκιμές έναντι της ΟΑ.

### 2.1.3 Νανοεγκλεισμός φυσικών θεραπευτικών παραγόντων

Ο εγκλεισμός των μορίων σε νανοσωματίδια μπορεί να πραγματοποιηθεί με τις εξής μεθόδους **Error! Bookmark not defined.**:

- Της ιονοτροπικής πηκτωμάτωσης (ionic gelation, IG)
- Της γαλακτωματοποίησης με εξάτμιση του διαλύτη
- Της ηλεκτροστατικής ινοποίησης
- Της εκβολής



Η **IG** πραγματοποιείται παρουσία τριπολυφωσφορικού ανιόντος (tripolyphosphate, TPP) μια ανόργανη χημική ένωση, ακίνδυνη για τον οργανισμό και το περιβάλλον. Η χιτοζάνη (CS) διαλύεται σε υδατικό διάλυμα ασθενούς οξέος (π.χ. διάλυμα οξικού οξέος) και το διάλυμα προστίθεται στάγδην σε διάλυμα TPP. Το μίγμα αφήνεται μέχρι να πραγματοποιηθεί ο σχηματισμός πηκτώματος, ενώ η τιμή του pH διατηρείται <7. Στη συνέχεια, τα σχηματιζόμενα νανοσωματίδια χιτοζάνης (CS NPs), εκπλένονται για την απομάκρυνση της περίσσειας TPP και λυοφιλοποιούνται.

Κατά τη **γαλακτωματοποίηση με εξάτμιση του διαλύτη**, παρασκευάζεται λάδι/νερό (O/W) γαλάκτωμα με έγχυση της οργανικής φάσης στην υδατική φάση του διαλύματος της χιτοζάνης που περιέχει γαλακτωματοποιητή και το γαλάκτωμα σχηματίζεται μετά από ομογενοποίηση με υπερήχους ή μηχανική ανάδευση. Η προσθήκη περίσσειας νερού σε αυτό το γαλάκτωμα οδηγεί στην καταβύθιση του πολυμερούς και στον σχηματισμό των νανοσωματιδίων (NPs).

Η **ηλεκτροστατική ινοποίηση** αποτελεί μια καινοτόμο μέθοδο για τον εγκλεισμό βιοδραστικών ενώσεων και την παραγωγή μικρο- και νανοδομών. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ηλεκτρικά πεδία υψηλής τάσης για την παραγωγή ηλεκτρικά φορτισμένων διαλυμάτων βιοδραστικών ενώσεων, διαλύτη και πολυμερούς και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή λεπτών ινών ή και σφαιριδίων μετά την εξάτμιση του διαλύτη<sup>xxvi</sup>.

Η **εκβολή** αποτελεί μία συμβατική μέθοδο εγκλεισμού που χρησιμοποιείται ευρέως για τη δημιουργία σφαιριδίων. Είναι συνεχής, χαμηλού κόστους, χρησιμοποιεί περιορισμένες ποσότητες διαλυτών ενώ είναι ιδανική για ποικίλες μήτρες, εγκλεισμένα συστατικά και μεγάλη παραγωγικότητα.

#### **2.1.4 Παρασκευή νανοσωματιδίων βιοδιασπώμενου πολυμερούς**

Το πολυ(γαλακτικό) (PLA) οξύ και το πολυ(γαλακτικό-γλυκολικό) οξύ (PLGA) χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε εφαρμογές συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης και πολλά πεπτίδια και πρωτεΐνες έχουν επιτυχώς ενκαψακισθεί σε μικροσφαίρες ή εμφυτεύματα από PLA ή PLGA. Τα συμπολυμερή πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος είναι από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα πολυμερικά υλικά σε βιοϊατρικές εφαρμογές.

Σκοπός αυτού του βήματος είναι να ενσωματωθούν στο ίδιο ενέσιμο σκεύασμα ένας αντιφλεγμονώδης και ένας αντιοξειδωτικός παράγοντας, η απελευθέρωση των οποίων θα πραγματοποιείται ανεξάρτητα, μέσω διαφορετικών μηχανισμών (υδρόλυση αμιδίου και διάχυση).

Αρχικά, θα πραγματοποιηθεί εγκλεισμός ενός κατάλληλου αντιοξειδωτικού (κυρίως υδροξυτυροσόλη και ναρινγίνη) σε συμπολυμερές γαλακτικού-γλυκολικού οξέος (PLGA). Το PLGA είναι ένα βιοσυμβατό και βιοδιασπώμενο πολυμερές που αποτελεί εξαιρετική πολυμερική μήτρα εγκλεισμού για την προστασία των ιδιοτήτων, τη μεταφορά και την ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμακευτικών ενώσεων. Ο εγκλεισμός θα

πραγματοποιηθεί με τη μέθοδο της συγκαταβύθισης ή της γαλακτωματοποίησης με εξάτμιση του διαλύτη **Error! Bookmark not defined.**

Στη συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί τροποποίηση της επιφάνειας των νανοσωματιδίων PLGA μέσω της επικάλυψης με modsCS. Τα πλεονεκτήματα αυτής της επικάλυψης περιλαμβάνουν μείωση της αρχικής ταχείας αποδέσμευσης της βιοδραστικής ουσίας από το νανοςύστημα και αντιστροφή του ζ-δυναμικού με αποτέλεσμα την ενίσχυση της κυτταρικής προσκόλλησης και τη διατήρηση του συστήματος νανομεταφοράς στην πάσχουσα περιοχή. Η επικάλυψη θα πραγματοποιηθεί με την τεχνική της φυσικής ρόφησης της χιτοζάνης στην επιφάνεια των PLGA.

Τα νανοσωματίδια που προκύπτουν από αυτή την ένωση, διαχωρίζονται ανάλογα με το μέγεθός τους, το δυναμικό επιφάνειας, τη σταθερότητα της δομής, τις θερμικές ιδιότητες καθώς και την απόδοση εγκλεισμού και χαρακτηρίζονται με τις τεχνικές DLS, DSC, TGA, UV-Vis.

Ο δομικός χαρακτηρισμός θα πραγματοποιηθεί με φασματοσκοπικές τεχνικές FT-IR, NMR, Raman.

Η μελέτη της μορφολογίας με ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (SEM).

Το προφίλ απελευθέρωσης των δραστικών συστατικών από τα νανοςυστήματα που επιλέχθηκαν στη Φάση 2, θα μελετηθεί σε κατάλληλο υδατικό περιβάλλον σε επιλεγμένες συνθήκες pH και θερμοκρασίας, που θα προσομοιάζουν το περιβάλλον της εφαρμογής. Θα πραγματοποιείται δειγματοληψία από την υδατική διασπορά των νανοσωματιδίων και θα προσδιορίζεται η συγκέντρωση της απελευθερωμένης δραστικής ουσίας (φασματοφωτομετρικά ή με HPLC). Τα αποτελέσματα της μελέτης του χρόνου απελευθέρωσης θα αποτελέσουν έναν από τους κύριους παράγοντες επιλογής του κατάλληλου νανοςυστήματος για την ανάπτυξη του ενέσιμου σκευάσματος.

### **2.1.5 *In vitro* και *in vivo* έλεγχος βιολογικής δράσης των νανοςυστημάτων**

Τα νανοσωματίδια που παράγονται και περιέχουν εγκλεισμένες τις φυτικής προέλευσης ουσίες, αξιολογούνται αρχικά όσον αφορά την *αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και κυτταροτοξική δράση, in vitro*, και συγκεκριμένα διερευνάται:

**Η αντί-αποπτωτική, αντιφλεγμονώδης και αντί-καταβολική δράση** των φυσικών προϊόντων των νανοσωματιδίων που περιέχουν εγκλεισμένα τα μόρια αυτά σε ανθρώπινα, αρθρικά χονδροκύτταρα, διεγερμένα από IL-1β. Η IL-1β είναι προφλεγμονώδης κυτοκίνη, που συμμετέχει στην εκδήλωση και εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας, επάγοντας μοντέλα οστεοαρθρίτιδας. Πιο συγκεκριμένα θα προσδιοριστεί η δράση τους στην κυτταρική βιωσιμότητα, με μετρήσεις των κυτταρικών αριθμών, ενώ θα πραγματοποιηθούν και μετρήσεις προσδιορισμού της συγκέντρωσης προφλεγμονώδων κυτοκινών και μεταλλοπρωτεασών στα υπερκείμενα των IL-1β- διεγερμένων χονδροκυττάρων.

**Αναστολή ενζύμων:** σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονής διαδραματίζουν ένζυμα που σχετίζονται με τα συγκεκριμένα βιομηχανικά μονοπάτια, όπως η λιποξυγενάση (LOX) και η κυκλοξυγενάση (COX-1, COX-2). Τα ένζυμα αυτά εμπλέκονται σε διαφορετικά στάδια της φλεγμονής και για αυτό το λόγο, θα πραγματοποιηθούν μελέτες για τη δυνατότητα των νέων αυτών προϊόντων να μειώνουν την ανάπτυξη της φλεγμονής μέσω της αναστολής των συγκεκριμένων ενζύμων. Η μελέτη αναστολής της κυκλοξυγενάσης μπορεί να γίνει είτε με τη χρήση κυτταρικών σειρών ή/και χρωματομετρικά.

**Αντιοξειδωτική δράση:** θα πραγματοποιηθεί *in vitro* αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης των φυσικής προέλευσης ενώσεων σε σύγκριση με τα διαμορφωμένα ναοσωματίδια χιτοζάνης. Αυτό θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση του πειραματικού πρωτοκόλλου της δέσμευσης της ελεύθερης ρίζας του DPPH και θα προσδιοριστεί η δυνατότητα τους δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου και το υπεροξειδικό ανιόν.

**Κυτταροτοξικότητα:** μελέτη της τοξικότητάς τους. Χρησιμοποιούνται κυτταρικές επιθηλιακές σειρές με στόχο να πραγματοποιηθεί έλεγχος τοξικότητας, με τη μέτρηση της κυτταρικής βιωσιμότητας ενώ θα προσδιοριστεί και τυχόν κυτταροπροστατευτική δράση των προϊόντων σε οξειδωτικούς παράγοντες.

Η αξιολόγηση της αντιφλεγμονώδους δράσης των ναοσωματιδίων *in vivo* θα περιλαμβάνει:

- τη μελέτη της ικανότητας των ναοσωματιδίων να αναστέλλουν το οίδημα-φλεγμονή άκρου ποδός επίμαυα που προκαλείται από την ενδοδερμική χορήγηση καρραγενίνης.
- τη μελέτη της επίδρασης των ναοσωματιδίων στη χρόνια φλεγμονή της πειραματικής αρθρίτιδας σε επίμυες που επάγεται με τη χορήγηση του ανοσοενισχυτικού του Freund.

## 2.1.6 Πιλοτική παραγωγή και έγκριση προϊόντος στην τελική μορφή

Τα συστήματα που θα επιλεγούν από την προηγούμενη παράγραφο, θα περάσουν σε πιλοτική (βιομηχανική) κλίμακα μέσω σύμβασης παραγωγής. Σε αυτή τη φάση τα παραγόμενα συστήματα θα λάβουν την τελική φαρμακοτεχνική τους μορφή (προπληρωμένη σύριγγα). Η βιομηχανική παραγωγή του προϊόντος, θα ανατεθεί με σύμβαση παραγωγής σε Ελληνική παραγωγική μονάδα.

Τέλος το προϊόν στην τελική του μορφή θα περάσει από της απαιτούμενες διαδικασίες για να κανονιστική συμμόρφωση προκειμένου να συνταχθεί ο φάκελος και να λάβει έγκριση το προϊόν. Η σύνταξη του φακέλου για την αδειοδότηση του νέου καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος θα ανατεθεί σε εξωτερικό υπεργολάβο της Theracell.

### 2.1.7 Παρούσα κατάσταση

Το έργο βρίσκεται αυτή τη στιγμή στη φάση «από το εργαστήριο στην αγορά», έχοντας υψηλό βαθμό ετοιμότητας.

Ο βασικός σχεδιασμός του προϊόντος έχει ήδη πραγματοποιηθεί από τη Theracell σε συνεργασία με την εταιρεία Cloudpharm και το ΕΜΠ (Σχολή Χημικών Μηχανικών). Συγκεκριμένα, θα χρησιμοποιηθεί ως μήτρα είτε το βιοαποικοδομήσιμο συμπολυμερούς πολυ(γαλακτικού-γλυκολικού) οξέος (PLGA), είτε το βιοδιασπώμενο, βιοσυμβατό πολυμερές χιτοζάνη, και τα δύο αποδεδειγμένα κατάλληλοι φορείς για τον εγκλεισμό φαρμακευτικών ουσιών. Επιπλέον η χιτοζάνη:

- Διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση.
- Έχει την ικανότητα να αναστέλλει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.
- Να απορρυθμίζει την ενεργοποίηση των βασεόφιλων κυττάρων που επάγεται από  $Ca^{+}$ .
- Να αναστέλλει την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-kb στα βασεόφιλα κύτταρα.

Ο οργανισμός διαθέτει τους δικούς του μηχανισμούς για να καταπολεμήσει τις φλεγμονές, όπως η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας και η μείωση του pH, οι οποίοι έχει αποδειχθεί ότι ευνοούν τη δράση της χιτοζάνης.

## 3 Η Ομάδα

Η Theracell δραστηριοποιείται στο χώρο της αναγεννητικής ιατρικής και βιοτεχνολογίας με μεγάλη τεχνογνωσία στον τομέα της ορθοπεδικής, με δύο εγκεκριμένα προϊόντα α) το Cartil-S που στηρίζεται στα αυτόλογα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα λίπους, ως ενέσιμη κυτταρική θεραπεία, σε οστεοαρθρικούς ασθενείς, και β) το ChondroSeal, που στηρίζεται στα καλλιεργημένα αυτόλογα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα λίπους ή χονδροκύτταρα, σε σύριγγα με κόλλα ινικής, ως ενέσιμη κυτταρική θεραπεία, σε ασθενείς με χόνδρινη βλάβη. Το προϊόν που προτείνεται στο συγκεκριμένο έργο θα συμπληρώσει το χαρτοφυλάκιο προϊόντων κυτταρικών θεραπειών ιδιαίτερα κατά τα πρώτα της στάδια και θα δώσει στη Theracell τη δυνατότητα μιας συνδυαστικής και ολοκληρωμένης λύσης για τη ΟΑ.

Επειδή το προτεινόμενο προϊόν απαιτεί τεχνογνωσία σε συμπληρωματικούς επιστημονικούς τομείς, στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη συμμετέχουν:

Η εταιρεία **Cloudpharm** που συμμετείχε στον σχεδιασμό του προϊόντος επιλέγοντας τους βέλτιστους συνδυασμούς φυσικών βιοδραστικών για συμπληρωματική αντιφλεγμονώδη δράση.

Η ερευνητική ομάδα του **Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ**, η οποία διαθέτει εκτεταμένη εμπειρία στη σύνθεση και το χαρακτηρισμό νανοσυστημάτων που περιέχουν εγκλεισμένες βιοδραστικές ουσίες ή φυτικά εκχυλίσματα σε βιοδιασπώμενα πολυμερή (PLA, PLGA, PBS) κυκλοδεξτρίνες, χιτοζάνη, ζυμομύκητες, λιποσώματα και θα αναλάβει να παρασκευάσει τις μήτρες και να εγκλωβίσει βιοδραστικά συστατικά και

Η ερευνητική ομάδα του **Εργαστηρίου Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας του Τμήματος Ιατρικής του ΔΠΘ**, η οποία θα αξιολογήσει *in vivo* σε μοντέλα ζώων πειραματικής ΟΑ τα τελικά προϊόντα

Τέλος η **Theracell** αναλαμβάνει τη μελέτη της αποδέσμευσης των βιοδραστικών ουσιών από τα νανοσωματίδια και την *in vitro* αξιολόγηση της βιολογικής τους δραστηριότητας καθώς και την τελική φαρμακοτεχνική μορφή, την παραγωγή πιλοτικής παρτίδας, τη λήψη CE Mark, τις κλινικές μελέτες και τέλος την προώθηση του προϊόντος στην αγορά.

Η φύση του σχεδίου επιβάλλει τη δημιουργία μιας ομάδας διαχείρισης που θα μπορεί να διαχειριστεί και να συντονίσει αποτελεσματικά, τόσο τους επιστήμονες όσο και το επιχειρηματικό προσωπικό. Περιλαμβάνει δύο βασικές ομάδες δράσεων: επιστημονικές και επιχειρηματικές δράσεις. Ο διπλός χαρακτήρας του σχεδίου επιβάλλει τη δημιουργία μιας ομάδας που θα μπορούσε να διαχειριστεί και να συντονίσει αποτελεσματικά, τόσο τους επιστήμονες όσο και το επιχειρησιακό προσωπικό. Οι κύριοι ρόλοι και λειτουργίες της ομάδας διαχείρισης του έργου είναι:

Ο Διευθυντής Έργου θα προεδρεύει του Διοικητικού Συμβουλίου του Έργου και θα είναι υπεύθυνος για τη συνολική διαχείριση, επικοινωνία και συντονισμό ολόκληρου του έργου. Αρμοδιότητάς του επιπλέον είναι να εξασφαλίσει τη συνολική ολοκλήρωση όλων των δραστηριοτήτων του.

Ο Διευθυντής Προϊόντων θα επικεντρωθεί στην κατανόηση των αναγκών της επιχείρησης και της αγοράς και στη συνέχεια θα δώσει κατευθυντήριες γραμμές για τις εργασίες που πρέπει να γίνουν. Είναι υπεύθυνος για την εξασφάλιση ότι η ομάδα αποδίδει αξία στην επιχείρηση.

Ο διαχειριστής Νομικής & Δεοντολογίας θα παρακολουθεί όλα τα ζητήματα δεοντολογίας, θα είναι υπεύθυνος για την επίτευξη των υψηλότερων ηθικών προτύπων κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών και της συνολικής ανάπτυξης του προϊόντος.

## 4 Η αγορά

Το μέγεθος της αγοράς της οστεοαρθρίτιδας είναι ιδιαίτερα μεγάλο. Στην Ευρώπη υπάρχουν σήμερα περισσότεροι από 80 εκ. ασθενείς, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί στα 130 εκ μέχρι το 2030 λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αυξανόμενης παχυσαρκίας. Εκτιμάται ότι μέχρι το έτος 2030, το 25% του συνολικού πληθυσμού των ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω θα έχουν διαγνωσθεί με αρθρίτιδα και τα 2/3 των ατόμων αυτών θα είναι γυναίκες. Επιπλέον, μέχρι το 2030, περίπου 37% εκατομμύρια ενήλικες με αρθρίτιδα ή το 9,3% όλων των ενηλίκων της ΕΕ θα αναφέρουν περιορισμούς στη δραστηριότητά τους λόγω οστεοαρθρίτιδας. <sup>vii</sup>

Σύμφωνα με το AIHW 2007 εκτιμάται ότι πάνω από 60 εκατομμύρια άνθρωποι στην ΕΕ πάσχουν από ΟΑ. Ο επιπολασμός της ΟΑ, ωστόσο, ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη γεωγραφική θέση. Τα στοιχεία παγκοσμίως δείχνουν ότι το 9,6% των ανδρών και το 18% των γυναικών ηλικίας άνω των 60 ετών εμφανίζουν συμπτωματική ΟΑ <sup>vii</sup>.

Σύμφωνα με το Simons 2003, οι ακτινογραφικές μελέτες πληθυσμών των ΗΠΑ και της Ευρώπης ηλικίας άνω των 45 ετών δείχνουν υψηλότερα ποσοστά για την ΟΑ του γόνατος τα οποία αντιστοιχούν σε 14,1% για τους άντρες και 22,8% για τις γυναίκες <sup>vii</sup>.

Σήμερα δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία κατά της οστεοαρθρίτιδας και τα υπάρχοντα φάρμακα καλύπτουν κάποια συμπτώματα χωρίς να σταματούν την εξέλιξη της νόσου. Το νέο καινοτόμο προϊόν έρχεται να καλύψει μια σημαντική ανάγκη χωρίς να υπάρχει άμεσος ανταγωνισμός.

Το νέο προϊόν στοχεύει στην αγορά των χωρών με τους περισσότερους ασθενείς. Οι ασθενείς με ΟΑ στις κυριότερες παγκόσμιες αγορές υπερβαίνουν τα 245 εκατομμύρια και η τάση είναι αυξανόμενη με ρυθμό 5% ετησίως. Ο αριθμός των ασθενών που χρησιμοποιούν ενέσιμα προϊόντα για τη ΟΑ όπως το υαλουρονικό οξύ (HA) είναι σχετικά μικρός και αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 2% των συνολικών ασθενών με ΟΑ.

Χώρα	Πληθυσμός	Ασθενείς ΟΑ	Ασθενής με χρήση HA	Θεραπεία με HA %
ΗΠΑ	320.000.000	38.400.000	537.600	1,4%
ΚΙΝΑ	1.400.000.000	112.000.000	1.680.000	1,5%
ΕΥΡΩΠΗ	522.000.000	62.640.000	689.040	1,1%
ΡΩΣΣΙΑ	145.000.000	17.400.000	139.200	0,8%
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>2.514.000.000</b>	<b>245.680.000</b>	<b>4.432.680</b>	<b>1,8%</b>

Πίνακας 1: Ασθενείς με ΟΑ στις κυριότερες παγκόσμιες χώρες <sup>vii</sup>.

Οι πωλήσεις ενέσιμων προϊόντων υαλουρονικού οξέος (HA) κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων ετών, οι τάσεις και η ανάλυση της αγοράς, μας δίνουν τα βασικά στοιχεία για την πρόβλεψη των πωλήσεων για τα επόμενα πέντε χρόνια παρουσία του νέου προϊόντος στις πρώτες τέσσερις μεγάλες αγορές που είναι η Ευρώπη, η Ρωσία, η Κίνα και οι ΗΠΑ.

Χώρα	1 <sup>ος</sup> Χρόνος	2 <sup>ος</sup> Χρόνος	3 <sup>ος</sup> Χρόνος	4 <sup>ος</sup> Χρόνος	5 <sup>ος</sup> Χρόνος
Ευρώπη	651.050	649.224	647.399	645.574	643.748
Ρωσία	232.236	259.847	287.458	315.068	342.678
Κίνα	2.498.021	2.746.868	2.995.716	3.244.564	3.493.412
ΗΠΑ	690.595	743.544	796.492	849.441	902.390
Σύνολο	<b>4.071.902</b>	<b>4.399.483</b>	<b>4.727.065</b>	<b>5.054.647</b>	<b>5.382.228</b>

Πίνακας 2: Αριθμός ασθενών που χρησιμοποιούν προϊόντα ΗΑ. <sup>vii</sup>

Τα σημαντικότερα εμπόδια που πρέπει να ξεπεράσει το νέο προϊόν είναι:

- Η μεταστροφή από τα υφιστάμενα στο νέο προϊόν θεραπείας.
- Η αποζημίωση της θεραπείας από τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης και τις ασφαλιστικές εταιρείες.

## 5 Ο Ανταγωνισμός

### 5.1 Πλεονεκτήματα Νέου Προϊόντος

Σήμερα, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία κατά της οστεοαρθρίτιδας. Τα υπάρχοντα φάρμακα καλύπτουν κάποια συμπτώματα χωρίς να σταματούν την εξέλιξη της νόσου, ενώ τα περισσότερα από αυτά έχουν σε μακροχρόνια χορήγηση σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το νέο καινοτόμο προϊόν έρχεται να καλύψει μια σημαντική ανάγκη χωρίς να υπάρχει άμεσος ανταγωνισμός. Το προϊόν θα προσφέρει ενισχυμένη δράση με ταυτόχρονη ανακούφιση των συμπτωμάτων όπως επίσης και ισχυρό προφίλ ασφαλείας λόγω της τοπικής χορήγησης και της χρήσης φυσικών βιοδραστικών συστατικών.

Στόχος του έργου είναι να δημιουργήσει βιοσυμβατά και βιοαποικοδομήσιμα προϊόντα με στόχο:

- ✓ Την αύξηση του χρόνου παραμονής της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού αυτών στην άρθρωση.
- ✓ Δυνατότητα τοπικής χορήγησης στην άρθρωση.
- ✓ Υψηλή φόρτωση δραστικών ουσιών και ελεγχόμενη αποδέσμευση αυτών.
- ✓ Μικρότερη ποσότητα χορηγούμενης δραστικής ουσίας.
- ✓ Βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας.
- ✓ Προστασία των δραστικών ουσιών από φωτοδιάσπαση, οξείδωση και υγρασία.
- ✓ Προσφέρει άμεση ανακούφιση από τον πόνο.
- ✓ Καθυστέρηση εξέλιξης της νόσου, δημιουργώντας το βέλτιστο περιβάλλον εντός χόνδρου με ελάττωση της φλεγμονής, το οποίο ενισχύει τη δράση ενδογενών/αρθρικών εγχυμένων αυτόλογων MSCs.

Το νέο προϊόν αποτελεί μια μοναδική καινοτόμο σύνθεση η οποία παρέχει στους ασθενείς άμεσα αποτελέσματα με διάρκεια και υψηλό προφίλ ασφαλείας σε προσιτές και ανταγωνιστικές τιμές. Επίσης είναι το πρώτο και μοναδικό προϊόν του είδους του, το οποίο ενεργοποιεί τον εγγενή μηχανισμό της άρθρωσης ΟΑ για την αποκατάσταση της βλάβης του χόνδρου.

Το προτεινόμενο προϊόν θα αποτελέσει μια καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία ασθενών με ΟΑ δεδομένου ότι προσφέρει:

- ✓ Υψηλότερο επίπεδο ανακούφισης πόνου και κατά συνέπεια μείωση της κατανάλωσης αναλγητικών φαρμάκων αλλά και καλύτερη ποιότητα ζωής για τον ασθενή. Εκτιμάται ότι η βαθμολογία VAS (κλίμακα για την αξιολόγηση του πόνου) θα μπορούσε να βελτιωθεί με μείωση κατά 50%, τρεις (3) μήνες μετά την ένεση και με περαιτέρω μείωση κατά το πρώτο έτος.
- ✓ Μειωμένη ακαμψία που οδηγεί σε πιο λειτουργική άρθρωση, λόγω της μειωμένης φλεγμονής.
- ✓ Αναγέννηση αρθρικού χόνδρου
- ✓ Καθυστέρηση ή ακόμη και αποφυγή μελλοντικής χειρουργικής επέμβασης
- ✓ Εύκολο στη χρήση για τους γιατρούς και αυξημένη συμμόρφωση για τον ασθενή, καθώς θα χορηγείται με ένεση 2-3 φορές το χρόνο.

Οικονομικά οφέλη:

- ✓ Μειωμένο κόστος τόσο για τον ασθενή όσο και για τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης.
- ✓ Όφελος από υφιστάμενες φαρμακολογικές / μη φαρμακολογικές θεραπείες.
- ✓ Όφελος από τη καθυστέρηση ή αναβολή χειρουργικών επεμβάσεων.
- ✓ Αποταμίευση από τη μειωμένη συχνότητα κλήσεων ασθενών σε γιατρούς.
- ✓ Αύξηση εισοδήματος από την ικανότητα των ασθενών να εργάζονται και να παράγουν.

Επιχειρηματικά το σχέδιο στοχεύει σε όλους τους ασθενείς με ΟΑ αρχικά στην Ευρώπη και έπειτα παγκοσμίως. Προκειμένου να αναπτυχθεί ένα βιώσιμο και συντηρητικό επιχειρηματικό σχέδιο, οι προβολές για τα σενάρια διείσδυσης στην αγορά γίνονται μόνο στην αγορά των ενέσιμων προϊόντων για τη ΟΑ και ειδικότερα στην αγορά προϊόντων ενέσιμου υαλουρονικού οξέος.

## 5.2 Ανταγωνιστές

Κύριοι ανταγωνιστές του νέου προϊόντος είναι εταιρείες που προωθούν ενέσιμα προϊόντα που περιέχουν ΗΑ. Κάποιες από τις πιο δημοφιλείς μάρκες και εταιρείες στο χώρο του ΗΑ είναι οι εξής:

- Euflexxa/Bio Technology General (Ισραήλ)-Meditrina SA (Rx articular),
- Gonilert/Verisfield (Ηνωμένο Βασίλειο) (Rx/articular)



- Hyalgan/Hyalart- Fidia (Ιταλία) (Medical Device/Rx articular)
- Monovisc/Anika (ΗΠΑ) (Medical Device/articular)
- Ostenil/TRB Chemedica (Ελβετία) (articular injection) κ.α.

### 5.3 SWOT Ανάλυση

Η ανάλυση SWOT μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για κάθε επιχείρηση. Μέσω αυτού εντοπίζονται και να αξιοποιούνται τα Δυνατά σημεία της επιχείρησης, τα οποία αποτελούν οδηγό για νέες επενδύσεις πάνω σε αυτά αλλά και οδηγό εκμετάλλευσης για τις μελλοντικές ευκαιρίες που θα παρουσιαστούν. Είναι εργαλείο που βοηθά να προσδιοριστούν οι Απειλές και οι Κίνδυνοι που ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλά μπορούν να αποφευχθούν με τα κατάλληλα βήματα. Οι πληροφορίες και οι γνώσεις που αποκτά η κάθε επιχείρηση μέσα από την διαδικασία της SWOT Ανάλυσης, θα μειώσουν σημαντικά το ρίσκο κατά την διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Δυνατά σημεία	Αδύναμα σημεία
Καινοτόμο Τοπική χορήγηση Άμεση ανακούφιση Βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας Αυξημένος χρόνος παραμονής δρ. ουσίας Ελεγχόμενη αποδέσμευση Υψηλή φόρτωση δραστικών ουσιών Ενεργοποιεί τον μηχανισμό αποκατάστασης χόνδρου Καθυστερήση εξέλιξης νόσου/αποφυγή επέμβασης Εύκολο στη χρήση από τους ιατρούς Περιορισμένος αριθμός ενέσεων Προσιτές / ανταγωνιστικές τιμές Αύξηση της οικονομίας από την εργασία των πασχόντων	Έλλειψη συντονισμού και συνεργασίας μεταξύ εταίρων/εργολάβων/υπευθύνων προσώπων του έργου Επιλογή των κατάλληλων διανομέων Έλλειψη πόρων/χρηματοδότησης Ετοιμότητα σε πανδημίες και ανάλογα περιστατικά τόσο σε τομέα παραγωγής όσο και στο τομέα της διανομής
Ευκαιρίες	Απειλές
Δεν υπάρχει άμεσο ανταγωνιστικό προϊόν στην προώθηση ή στο άμεσο μέλλον Ορθοπαιδική/φαρμακευτική πεδία που συνεχώς εξελίσσονται Πληθυσμός προτιμά προϊόντα με άμεσα αποτελέσματα και αναίμακτα Συνεχής αύξηση του πάσχοντος αριθμού Μεγάλο μέγεθος της αγοράς	Μη απόκτηση ιατρικής υποστήριξης Έλλειψη καινοτομίας Μη σαφής διαφοροποίηση από τα υπάρχοντα προϊόντα Όχι ταχεία διείσδυση στην αγορά Μη μεταστροφή από υφιστάμενα σκευάσματα στο νέο προϊόν Μη επιθυμητό ποσοστό πωλήσεων Μη αποζημίωση από τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης και τις ασφαλιστικές εταιρίες

## 6 Το Επιχειρησιακό Σχέδιο

Οι κλινικές δοκιμές θα διεξαχθούν σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία και έγκριση. Το νέο προϊόν πρέπει να ταξινομηθεί σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες και να αποκτήσει σήμα CE. Για την καταχώριση και έγκριση του προτεινόμενου προϊόντος θα διοριστεί εξειδικευμένος ρυθμιστικός οργανισμός της ΕΕ (δηλαδή: Medical Device GmbH, Γερμανία)

Η σύνθεση του προτεινόμενου προϊόντος αποτελείται από εγκεκριμένα συστατικά από την Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ).

Με την ολοκλήρωση των προκλινικών πειραμάτων και την έναρξη των κλινικών δοκιμών, ξεκινά η διαδικασία γνωστοποίησης. Οι δραστηριότητες διάδοσης αποσκοπούν στο:

- Να αποκτηθεί ιατρική υποστήριξη.
- Να δημιουργηθεί αναγνωσιμότητα επωνυμίας και ισχυρή εικόνα καινοτομίας.
- Να επιτευχθεί σαφής διαφοροποίηση από τις υπάρχουσες θεραπείες ΟΑ.
- Να διασφαλιστεί η ταχεία διείσδυση στην αγορά.
- Επίδειξη πρωτοτύπου συστήματος σε επιχειρησιακό περιβάλλον, μέσω των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών.
- Επιχειρηματικό σχέδιο βιώσιμο στο επιχειρησιακό περιβάλλον.

Οι υπεύθυνοι διάδοσης του προϊόντος διαθέτουν ισχυρή τεχνογνωσία στις δραστηριότητες γνωστοποίησης και δεσμεύονται πλήρως για ένα ευρύ σχέδιο διάδοσης για την κατάλληλη αντιμετώπιση της επιχειρηματικής ευκαιρίας.

Το προϊόν θα έχει διεθνή χαρακτήρα, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η τοποθέτηση προϊόντων και η στρατηγική μάρκετινγκ σε κάθε χώρα που θα ξεκινήσει. Αυτό εμπίπτει στις αρμοδιότητες των υπεύθυνων διάδοσης. Θα εξασφαλίσει ότι οι επιλεγμένοι διανομείς θα εφαρμόσουν με επιτυχία τη στρατηγική μάρκετινγκ της «γενέτειρας» χώρας του προϊόντος και θα παράσχουν στους διανομείς υλικό κατάρτισης και κατάλληλη εκπαίδευση για να επιτύχουν ανταγωνιστικό πλεονέκτημα.

Έτσι θα πρέπει να αναπτυχθεί μια στρατηγική εμπορευματοποίησης των προτεινόμενων προϊόντων η οποία θα περιλαμβάνει τα εξής σημεία:

### 6.1 Ταυτοποίηση Ομάδας Στόχων

Το προτεινόμενο προϊόν απαιτεί τη συνταγογράφηση του γιατρού.

- Η κύρια αγορά-στόχος είναι η ιατρική κοινότητα (ορθοπαιδική).
- Η δευτερογενής αγορά-στόχος είναι ο ασθενής.

## 6.2 Στρατηγική Προώθησης

Όλες οι προσπάθειες θα απευθύνονται στον γιατρό. Ο βασικός στόχος είναι η Ιατρική. Μια εκπαιδευτική εκστρατεία για την ΟΑ και τις νέες επιλογές θεραπείας θα σχεδιαστεί για να ευαισθητοποιήσει την κοινότητα. Η προώθηση θα επιτευχθεί μέσα από:

- Ιστοσελίδες, ειδικά άρθρα σε επιλεγμένα περιοδικά.
- Άρτια καταρτισμένη δύναμη πωλήσεων.
- Συνέδρια και σεμινάρια.
- Ενημερωτικές συναντήσεις με βασικούς ηγέτες και ιατρικούς συνεταιρισμούς.
- Εκπαίδευση στους διανομείς και τις αντίστοιχες δυνάμεις πωλήσεων.
- Παρακολούθηση της ανταγωνιστικής ανάπτυξης.
- Ανάπτυξη επιχειρηματικού σχεδίου σε επίπεδο χώρας.

## 6.3 Πρόταση Αξίας Προϊόντος Στους Γιατρούς

Ένα νέο προϊόν για την ΟΑ με μια μοναδική σύνθεση που προσφέρει στους ασθενείς καλύτερα και άμεσα αποτελέσματα με υψηλό προφίλ ασφάλειας σε ανταγωνιστικές τιμές.

## 6.4 Εμπορική Ευθύνη και Ευθυγράμμιση Στρατηγικής

Σε διεθνές επίπεδο, η τοποθέτηση προϊόντων και οι απαιτήσεις θα καθοριστούν από την Theracell. Οι διανομείς, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του επιχειρηματικού σχεδίου, θα αναπτύξουν και θα εφαρμόσουν μια επιχειρηματική στρατηγική για την αντιμετώπιση των αναγκών της τοπικής αγοράς και του ανταγωνιστικού περιβάλλοντος.

Η Theracell θα εξασφαλίσει τη προώθηση στο διεθνές μάρκετινγκ μέσα από:

- Τακτικές επιχειρηματικές συναντήσεις με τους διανομείς.
- Έγκριση του επιχειρηματικού σχεδίου χώρας σε ετήσια βάση.
- Διεθνής παρουσία προϊόντων σε μεγάλα συνέδρια.

## 6.5 Διάλογοι Διανομής Προϊόντος

Οι διανομείς θα αγοράσουν το προϊόν από την Theracell σύμφωνα με τους όρους της σύμβασης, διάθεσης και διανομής.

Το προτεινόμενο προϊόν θα διατίθεται μόνο μέσω φαρμακείων ή εξειδικευμένων ορθοπεδικών κέντρων.

## 6.6 Χρονοδιάγραμμα Εκκίνησης

Το ακριβές χρονοδιάγραμμα του σχεδίου εκτόξευσης θα καθορίζεται από τις επίσημες διαδικασίες και απαιτήσεις εγγραφής, την επιχειρηματική ευκαιρία και την επιλογή των κατάλληλων διανομέων. Ένα πιθανό σενάριο είναι το εξής:

- 1<sup>ο</sup> στάδιο γνωστοποίησης: Ελλάδα.
- 2<sup>ο</sup> στάδιο γνωστοποίησης: G5 χώρες της ΕΕ.
- 3<sup>ο</sup> στάδιο γνωστοποίησης: υπόλοιπες χώρες της ΕΕ, εντός του πρώτου έτους

## 6.7 Διανομείς και Κριτήρια

Η επιλογή των κατάλληλων διανομέων είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της γνωστοποίησης του προϊόντος τόσο σε τοπικό επίπεδο όσο και για τη συνολική απόδοση της επιχειρησιακής διάδοσης. Η κοινοπραξία θα επιλέξει τους διανομείς της. Οι διανομείς επιλέγονται βάσει των ακόλουθων κριτηρίων:

- Τεχνογνωσία αγοράς.
- Εμπειρία στην Ορθοπεδική Ιατρική Κοινότητα.
- Μέγεθος, διαχείριση, οργάνωση της επιχείρησης και της υποδομής πωλήσεων.
- Προτεραιότητα προϊόντος σε σχέση με τα ήδη υπάρχοντα προϊόντα.
- Δεν υπάρχει άμεσο ανταγωνιστικό προϊόν στην προώθηση ή στο άμεσο μέλλον.

Εκτός από τη λεπτομερή περιγραφή το έργο, θα γίνουν οι εξής περαιτέρω ενέργειες για την επίτευξη γνωστοποίησης του προϊόντος στην αγορά:

- Ενημερωτικές συναντήσεις με βασικούς ηγέτες και ιατρικούς συνεταιρισμούς.
- Εκπαίδευση στους διανομείς και τις αντίστοιχες δυνάμεις πωλήσεων.
- Παρακολούθηση της ανταγωνιστικής ανάπτυξης.
- Ανάπτυξη επιχειρηματικού σχεδίου σε επίπεδο χώρας.

Σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων, η κοινοπραξία θα αναπτύξει ένα δίκτυο διανομέων για το νέο προϊόν. Η δραστηριότητα αυτή θα ξεκινήσει με τις αρχικές προπαρασκευαστικές συζητήσεις με δυνητικούς διανομείς σε

Ελλάδα και Ευρώπη και θα συνεχιστεί μετά την επιτυχή ολοκλήρωση του CT, έτσι ώστε να ολοκληρωθούν οι λεπτομέρειες και να υπογραφούν συμβάσεις έχοντας λάβει το σήμα CE του προϊόντος. Ο Διευθυντής Προϊόντων που θα είναι υπεύθυνος για την παρούσα εργασία, θα εποπτεύεται από την Νομική Υπηρεσία της Theracell για την προετοιμασία των συμβάσεων.

## **7 Πρόγραμμα και Υλοποίηση.**

Αυτή η ενότητα αποτελεί έναν διαφθρωμένο «χάρτη» του προγράμματος. Η ανάπτυξη νέων προϊόντων είναι μια πλήρης διαδικασία μετατροπής μιας ευκαιρίας στην αγορά σε ένα προϊόν που διατίθεται προς πώληση. Το παρόν έργο βρίσκεται αυτή τη στιγμή στη φάση "από το εργαστήριο στην αγορά" με υψηλό βαθμό ετοιμότητας εμπορευματοποίησης. Έτσι, παρακάτω αναφέρονται τα βήματα από την κατάσταση του σήμερα μέχρι το τελικό στάδιο γνωστοποίησης. Το πρόγραμμα του νέου προϊόντος ακολουθεί όλα τα τυπικά στάδια μιας νέας εισαγωγής προϊόντος στον ιατρικό τομέα, συγκεντρώνοντας παράλληλα όλους τους κανονισμούς και κατευθυντήριες γραμμές ενός διεθνούς προϊόντος.

### **7.1 Διοίκηση Έργου**

#### **7.1.1 Επιτελική Διοίκηση**

Η διοικητική και οικονομική διαχείριση υπάγεται στην ευθύνη του υπεύθυνου του έργου. Η Διοίκηση θα εγγυάται την αποτελεσματική και αποδοτική πρόοδο των εργασιών και την ποιότητα των αποτελεσμάτων που παράγονται. Επιπλέον, θα προσδιορίσει πιθανά προβλήματα και θα προτείνει προληπτικές ή διορθωτικές ενέργειες. Θα χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα επαναλαμβανόμενα μέσα: μηνιαίες κλήσεις διάσκεψης, συνεδριάσεις τεχνικής διαχείρισης και συναντήσεις διαχείρισης έργων.

#### **7.1.2 Διασφάλισης Ποιότητας.**

Ο στόχος της Διασφάλισης Ποιότητας είναι η διερεύνηση και υιοθέτηση προτύπων ποιότητας που θα επιτρέψουν την αξιολόγηση των επιτευγμάτων του έργου, καθώς και τα μέτρα που απαιτούνται για την υλοποίησή τους. Οι στόχοι του έργου θα αναλυθούν

συστηματικά προκειμένου να προσδιοριστούν οι κρίσιμες απαιτήσεις και οι βέλτιστες πρακτικές. Ορισμένοι εσωτερικοί έλεγχοι ποιότητας θα διεξάγονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι όλοι οι εμπλεκόμενοι εταίροι τηρούν τις οδηγίες του σχεδίου.

### **7.1.3 Υποστήριξη στα Νομικά καθώς και Θέματα Δεοντολογίας**

Οποιαδήποτε ηθικά και νομικά ζητήματα που προκύπτουν στο πλαίσιο της εκτέλεσης προγραμματισμένων εργασιών, ιδίως όσον αφορά την πρόσβαση σε δεδομένα ασθενούς και τον χειρισμό αυτών, αλλά και οποιοδήποτε άλλο θέμα που μπορεί να προκύψει σε αυτά τα πλαίσια, προσεγγίζονται από εμπειρογνώμονες που διατίθενται από εταίρους ή από εξωτερικά γραφεία.

Ο υπεύθυνος δεοντολογίας πρέπει να προωθήσει ένα ηθικό περιβάλλον για το σχέδιο και να δημιουργήσει έναν αποτελεσματικό μηχανισμό διαβούλευσης δεοντολογίας για την αντιμετώπιση οποιοδήποτε προβλήματος ηθικής που θα προκύψει κατά τη διάρκεια του έργου και θα συμβουλευθεί ανάλογα τα εμπλεκόμενα μέρη για την πρόληψη των ηθικών ζητημάτων και την έγκαιρη ενημέρωση σχετικά με τις αλλαγές.

Τα έργα δεοντολογίας θα καταρτιστούν σε μια έκθεση που θα περιέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες συναίνεσης που εφαρμόζονται για το σχέδιο, συμπεριλαμβανομένων τυποποιημένων εντύπων συγκατάθεσης και ενημερωτικών φυλλαδίων, καθώς και αντίγραφα όλων των απαιτούμενων δεοντολογικών εγκρίσεων, γνώμων και κοινοποιήσεων από τις αρμόδιες αρχές, νομικά τοπικά / εθνικά συμβούλια δεοντολογίας, φορείς ή διοικήσεις. Αυτό θα παραδοθεί στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή πριν από την έναρξη της έρευνας.

### **7.1.4 Έγκρισης σήματος CE**

Οι διαδικασίες για την έγκριση του προϊόντος επιβλέπονται τον ιατρικό διευθυντή ο οποίος εκτελεί όλα τα απαραίτητα βήματα για να λάβει το προτεινόμενο προϊόν σήμα καταχώρισης CE. Κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θα συγκεντρωθούν όλα τα απαιτούμενα έγγραφα και θα παραδοθούν στον αρμόδιο Οργανισμό για να ληφθούν τα σχόλιά τους σχετικά με την αρχική αξιολόγηση της ταξινόμησης CE του προϊόντος και τις ειδικές απαιτήσεις σχετικά με το σχεδιασμό CTP ( για παράδειγμα οι ελάχιστοι ασθενείς και τα κέντρα που θα συμμετάσχουν, προδιαγραφές ασφαλείας κ.λπ.). Μετά το τέλος του CT ο Ιατρικός Διευθυντής θα υποβάλλει στον Οργανισμό τα Αποτελέσματα Στατιστικής Ανάλυσης Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας μαζί με οποιοδήποτε άλλες τεχνικές λεπτομέρειες σχετικά με το προτεινόμενο προϊόν και θα ζητήσει από τον Οργανισμό να συνάψει στην

έγκριση σήματος CE. Έχοντας το σήμα CE, το επόμενο βήμα θα είναι η καταχώρηση του προϊόντος στις τοπικές αρχές και τις αρμόδιες εθνικές αρχές (NCA).

### **7.1.5 Σχεδιασμός πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης (CTP) και προετοιμασία CT**

Αυτή η εργασία, θα ανατεθεί σε εξειδικευμένο υπεργολάβο υπό την επίβλεψη του Ιατρικού Διευθυντή, ο οποίος θα επιβλέπει τον σχεδιασμό του CTP (για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα με βάση τις απαιτήσεις που λαμβάνονται από την αξιολόγηση σήματος CE). Ο ιατρικός διευθυντής θα παρακολουθεί τη διαδικασία έγκρισης και θα ανταποκρίνεται σε οποιοσδήποτε προσαρμογές μπορεί να ζητηθούν.

### **7.1.6 Ένταξη ασθενών στη μελέτη**

Η πρόσληψη ασθενών θα είναι ευθύνη των συνεργαζόμενων ιατρικών κέντρων με επικεφαλής έναν κύριο ερευνητή (ένας ερευνητής από κάθε κέντρο). Η όλη διαδικασία θα εποπτεύεται από τον ιατρικό διευθυντή.

### **7.1.7 Παρακολούθηση της κλινικής δοκιμής**

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου θα πραγματοποιηθούν οι δραστηριότητες CT (θεραπεία ασθενούς και παρακολούθηση και συλλογή δεδομένων στους CRFs), όπως ορίζεται σαφώς στο CTP. Η όλη διαδικασία θα διεξαχθεί σε κάθε κέντρο από τον ερευνητή κάθε κέντρου και θα εποπτεύεται από τον κύριο ερευνητή της CT και το ιατρικό διευθυντή. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, οι ερευνητές θα συλλέξουν το αρθρικό υγρό από τους ασθενείς το οποίο θα αναλυθεί στο εργαστήριο της THERACELL προκειμένου να αξιολογηθεί το ποσοστό απόκρισης των αρθρικών βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία. Το θετικό αποτέλεσμα σε συνδυασμό με δεδομένα αποτελεσματικότητας θα προσφέρει προστιθέμενη αξία στο επιστημονικό υπόβαθρο του προτεινόμενου προϊόντος.

### **7.1.8 Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμών**

Όλα τα δεδομένα που συλλέγονται θα αναλυθούν στατιστικά προκειμένου να υπάρξουν αποτελέσματα κλινικών δοκιμών όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου προϊόντος. Η ανάλυση αυτή θα διεξαχθεί από την

ίδια υπηρεσία που σχεδίασε και διαχειρίστηκε την CT, υπό την επίβλεψη του ιατρικό διευθυντή. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας θα είναι η έκθεση στατιστικής ανάλυσης CT. Το παραδοτέο αυτό θα αποτελεί μέρος της τεκμηρίωσης που θα υποβληθεί στον Οργανισμό Σήμανσης CE (μαζί με άλλα τεχνικά έγγραφα που δίνουν τεχνικές λεπτομέρειες για το προϊόν (συστατικά, σύνθεση κλπ).

## **7.2 Προετοιμασία και προγραμματισμός της παραγωγικής διαδικασίας**

### **7.2.1 Σχεδιασμός συσκευασίας**

Ο σχεδιασμός των συσκευασιών περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τα εξής:

- Δημιουργία έργων συσκευασίας
- Προσαρμογή προτύπων
- Λογότυπο και γραφικά
- Επιλογή υλικών
- Ένθετα συσκευασίας κλπ.

Οι δραστηριότητες αυτές θα ανατεθούν σε έμπειρο Διαφημιστικό Οργανισμό και θα εποπτεύονται από τον Product Manager (PM) δηλαδή στη συγκεκριμένη περίπτωση τον Διευθυντή Παραγωγής. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας θα είναι η τελική συσκευασία και θα είναι έτοιμη μόλις το προϊόν λάβει το σήμα CE.

### **7.2.2 Επιλογή προμηθευτών πρώτων υλών**

Η ανάπτυξη μιας επιτυχημένης παραγωγικής διαδικασίας απαιτεί την προσεκτική επιλογή των σωστών πρώτων υλών. Τα στελέχη της Theracell θα αξιολογήσουν προσεκτικά τους πιθανούς προμηθευτές και θα διεξαγάγουν συνεχή αξιολόγηση της απόδοσής τους. Η διαδικασία αυτή θα εξασφαλίσει την ποιότητα των πρώτων υλών μέσω εργαστηριακών δοκιμών και ελέγχου των διασαφήσεων και πιστοποιητικών του προμηθευτή. Επιπλέον, πρέπει να εξασφαλιστεί η ικανότητα του προμηθευτή να προμηθεύει τις κατάλληλες ποσότητες.

### **7.2.3 Επιλογή χώρου παραγωγής**

Ένα από τα σημαντικότερα σημεία της παραγωγικής διαδικασίας είναι ο χώρος παραγωγής του τελικού προϊόντος. Ο τόπος παραγωγής θα βρίσκεται στην Ελλάδα. Εάν



έπειτα κριθεί σκόπιμο να δημιουργηθεί μία επιπλέον μονάδα παραγωγής σε κάποια άλλη ευρωπαϊκή χώρα, τότε η διαδικασία επιλογής της θα βασιστεί στα ακόλουθα κριτήρια:

- Απαιτούμενες Διαπιστεύσεις και Πιστοποιήσεις.
- Οργάνωση, Συστήματα Ποιότητας & παραγωγική ικανότητα.
- Εμπειρογνωμοσύνη σε προγεμισμένες σύριγγες.
- Τοποθεσία εγκατάστασης και εγγύτητα σε διάφορες χώρες
- Οικονομική βιωσιμότητα του οργανισμού.
- Οικονομικοί όροι συνεργασίας.

#### **7.2.4 Προβλέψεις παραγωγής και παρακολούθηση παραγωγής προϊόντων**

Αφού επιλεγθούν όλοι οι προμηθευτές και οριστικοποιηθούν οι απαιτήσεις συσκευασίας, είναι πλέον εφικτό να προχωρήσουμε στον προγραμματισμό της παραγωγικής διαδικασίας. Αυτό το σχέδιο παραγωγής θα καθορίσει όλες τις απαραίτητες διαδικασίες όπως: κατανομή πόρων και υλικών, παραγωγική ικανότητα, ρυθμός παραγωγής και διαχειριστική διαδικασία.

Για την ανάπτυξη του σχεδίου παραγωγής, ο Διευθυντής Παραγωγής θα συνεργαστεί στενά με το τμήμα μάρκετινγκ και το τμήμα πωλήσεων για την παροχή προβλέψεων πωλήσεων. Η παρακολούθηση του πρώτου κύκλου παραγωγής θα επιβλεφθεί από τον Διευθυντή Παραγωγής, προκειμένου να ανιχνευθούν πιθανά προβλήματα.

#### **7.2.5 Έρευνα Αγοράς στην Ελλάδα και την Ευρώπη**

Θα πραγματοποιηθούν διαφορετικές έρευνες αγοράς για τον καθορισμό και τη μέτρηση των σημερινών αναγκών και των μελλοντικών προσδοκιών των ιατρών όσον αφορά την απόφαση θεραπείας στις συγκεκριμένες αγορές. Οι έρευνες αυτές είναι απαραίτητες για την περιγραφή τυχόν μεταβολών της παραγωγικής διαδικασίας που οφείλονται σε τροποποιήσεις προϊόντων λόγω κανονιστικών απαιτήσεων και απαιτήσεων σήμανσης CE.

Οι έρευνες αγοράς θα βοηθήσουν στην ανάπτυξη της σωστής στρατηγικής για την ικανοποίηση των απαιτήσεων των πελατών και κατά συνέπεια, για την επίτευξη του υψηλότερου δυνατού μεριδίου αγοράς. Οι έρευνες θα περιλαμβάνουν τις εξής αναφορές:

- Ποσοτικές για τους ιατρούς (νοσοκομειακό / ιδιωτικό τομέα) με σκοπό:
  - Τη κατανόηση της χρήσης και τη συμπεριφορά του τρέχοντος μοντέλου θεραπείας της ΟΑ.
  - Τα κριτήρια συνταγογράφησης και τα πρότυπα.
  - Ορίσει τις προσδοκίες θεραπείας και το εύρος επιρροής.

- Ποιοτική για τους ασθενείς με πεδίο εφαρμογής:
  - Ενημερώσει για την τρέχουσα ροή και τις αντιλήψεις των ασθενών.
  - Κατανοήσει τις κρυφές ανάγκες και τοποθετήσει τη νέα θεραπεία δίπλα τους.
  - Καθορίσει τη διαδικασία λήψης απόφασης.

Το έργο αυτό θα ανατεθεί σε εξειδικευμένο ερευνητικό οργανισμό, αλλά θα παρακολουθείται στενά και θα παρακολουθείται από τον υπεύθυνο προϊόντων.

## **7.3 Συμβουλευτική και Διάδοση**

### **7.3.1 Συμβουλευτική επιτροπή διαβούλευσης**

Προς αυτή την κατεύθυνση, η κοινοπραξία έχει ήδη προετοιμάσει έναν προκαταρκτικό κατάλογο γνωστών και αναγνωρισμένων εμπειρογνομόνων σε διάφορους τομείς ενδιαφέροντος, οι οποίοι έχουν εκφράσει το ενδιαφέρον τους να υπηρετήσουν ως εξωτερικοί σύμβουλοι στο έργο. Η συμβουλευτική επιτροπή θα συνεδριάζει τουλάχιστον τρεις φορές το έτος. Τα αποτελέσματα των συνεδρίων θα βοηθήσουν τη στρατηγική εκκίνησης του προϊόντος, η οποία στηρίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων, την σύγκριση διαφόρων προϊόντων με το τρέχον παραδειγματικό θεραπευτικό σκεύασμα και τη στρατηγική προώθησης προϊόντος.

### **7.3.2 Δημιουργία υλικού κατάρτισης / διάδοσης / προώθησης**

Αυτή η εργασία παρέχει όλα τα εφόδια για:

- Την εκπαίδευση.
- Το υλικό προώθησης για τους διανομείς.

Το εκπαιδευτικό υλικό θα εκδοθεί εκτός από τα ελληνικά και στα αγγλικά. Αν έπειτα εκδηλωθεί ενδιαφέρον και σε περισσότερες χώρες τότε οι διανομείς θα είναι υπεύθυνοι να το μεταφράσουν στη γλώσσα της κάθε χώρας και θα είναι το ίδιο για όλες τις χώρες. Η υλοποίηση θα ανατεθεί σε έναν έμπειρο Διαφημιστικό Οργανισμό (τον ίδιο με τον χειριστή της συσκευασίας), ο οποίος θα παραδώσει ένα πλήρες σύνολο από: mock ups (έργα τέχνης και σχεδίου), 300 εκτυπώσεις αντιγράφων και CD.

Το υλικό προώθησης θα περιλαμβάνει: το λογότυπο προϊόντος, την ιστοσελίδα του προϊόντος, το εγχειρίδιο χρήσης, το ιατρικό φυλλάδιο και τέλος το εκπαιδευτικό φυλλάδιο του καταναλωτή.

Όλα τα παραπάνω θα εκτυπωθούν από τους επιλεγμένους διανομείς, ανάλογα με τις ανάγκες τους, δεδομένου ότι η εργασία αυτή δεν περιλαμβάνει άμεσες δράσεις προώθησης. Η όλη διαδικασία θα παρακολουθείται από τον υπεύθυνο προϊόντων.

### **7.3.3 Δραστηριότητες Προώθησης και Διαφήμισης**

Θα δημιουργηθεί μια στρατηγική για τη επικοινωνία των αποτελεσμάτων και των επιτευγμάτων του έργου. Η στρατηγική αυτή θα αποτελείται από μια προκαταρκτική έρευνα που θα εντοπίζει τους πιθανούς ενδιαφερομένους και τις κατάλληλες δραστηριότητες διάδοσης, τα κανάλια και τα μέσα που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την αποτελεσματική επικοινωνία του έργου. Αυτά θα περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή συνεδρίων, δημοσιεύσεων σε ιατρικά περιοδικά, διαδικτυακή προβολή μέσω διαδικτύου κ.λπ.

Ένας πρώτος κατάλογος ήδη προσδιορισμένων στοχευόμενων συνεδρίων και περιοδικών που έχουν αξιολογηθεί από ομότιμους παρέχεται από τη Theracell, η οποία θα συμμετάσχει ενεργά σε δραστηριότητες διάδοσης καθιστώντας διαθέσιμα τα κανάλια διάδοσης και τους πόρους της στο έργο χρησιμοποιώντας τους πλέον κατάλληλους διαύλους. Οι δραστηριότητες συλλογικής διάδοσης και η διάχυση των σχεδίων θα συντονίζονται από τη Theracell σε στενή συνεργασία με τον υπεύθυνο του έργου και τον ιατρικό διευθυντή.

## **7.4 Διαδικασίες Διαχείρισης Έργου**

### **7.4.1 Διοικητικό Συμβούλιο Έργου**

Το Διοικητικό Συμβούλιο του Έργου συντονίζει και διασφαλίζει ότι τα παραδοτέα στοιχεία θα είναι διαθέσιμα εγκαίρως. Θα έχει τη συνολική ευθύνη για όλα τα τεχνικά, οικονομικά, νομικά, διοικητικά, δεοντολογικά και θέματα διάδοσης του έργου. Θα παρακολουθεί και θα αξιολογεί την πραγματική πρόοδο του έργου και θα υποβάλλει τροποποιήσεις όπου είναι απαραίτητο.

### **7.4.2 Ομάδες Εργασίας**

Οι ομάδες εργασίας πραγματοποιούν το σημαντικότερο έργο και είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των παραδοτέων. Κάθε ομάδα εργασίας έχει έναν Υπεύθυνο. Η κάθε ομάδα εργασίας αποτελείται κυρίως από εμπειρογνώμονες, οι οποίοι θα δημιουργήσουν τα παραδοτέα. Ο κάθε υπεύθυνος για το συντονισμό των εργασιών που εκτελούνται στο έργο,

παραδίδει μηνιαίες αναφορές δραστηριότητας στον υπεύθυνο του έργου και τα αντίστοιχα τεχνικά παραδοτέα στον διαχειριστή ποιότητας.

### **7.4.3 Έλεγχος Προόδου**

Το έργο για τη διατήρηση του ελέγχου της όλης διαδικασίας, πέρα από την κατάτμηση των εργασιών σε πακέτα θα αναθέσει και επιπλέον επιμέρους εργασίες. Οι επιμέρους εργασίες θα είναι απλές, με αλληλεξαρτήσεις και μερικές φορές θα καταλήγουν σε ορόσημο. Η απαίτηση για μια υπό-εργασία θα έχει προτεραιότητα έναντι των υπόλοιπων εργασιών όταν υπάρχει άμεση ανάγκη. Η πρόοδος για κάθε τι που πραγματοποιείται θα διαπιστώνεται με τον έλεγχο των υπό-εργασιών, την επίτευξη του σχετικού ορόσημου και τα εκτιμώμενα αποτελέσματα.

### **7.4.4 Συνεδριάσεις**

Ειδικά τα καινοτόμα έργα πρέπει να συγχρονίσουν αποτελεσματικά το έργο τους. Ως εκ τούτου, μια προγραμματισμένη επικοινωνία μεταξύ των μελών των ομάδων εργασίας των WPs είναι απαραίτητη. Ο κύριος σκοπός των συναντήσεων είναι να επεξεργαστούν και να λάβουν αποφάσεις σχετικά με νέες ιδέες, ανοικτά θέματα και την πρόοδο των εργασιών.

Θα διεξαχθεί Συνάντηση Διαχείρισης Έργου με όλα τα κύρια εμπλεκόμενα πρόσωπα (διοικητικό συμβούλιο έργου, εκπροσώπους εταιρών και WP κ.τ.λ.) κάθε μήνα, για να συζητηθούν τα κυριότερα θέματα και τα αποτελέσματα των πακέτων εργασίας. Σκοπός της Συνάντησης είναι ο έλεγχος της προόδου και η επίλυση οποιωνδήποτε προβλήματος προκύψει. Επιπλέον, θα συζητηθούν και οι οργανωτικές πτυχές του σχεδίου. Η Συνάντηση Διαχείρισης Έργου είναι επίσης υπεύθυνη για τη λήψη των στρατηγικών αποφάσεων για το έργο. Ανάλογες συναντήσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν για κάθε WP εάν κριθεί αναγκαίο.

Τόσο στο τέλος του πρώτου έτους όσο και στην ολοκλήρωση του σχεδίου θα πραγματοποιηθεί μια επισκόπηση του σχεδίου και θα υποβληθεί επίσημη έκθεση στην Επιτροπή.

### **7.4.5 Διαδικασίες Ποιότητας**

Η κοινοπραξία θα ακολουθήσει επίσημες διαδικασίες ποιότητας, χρησιμοποιώντας ένα συμφωνημένο σχέδιο ποιότητας που θα ικανοποιεί τις ανάγκες όλων των συμμετεχόντων. Σε αυτό το έγγραφο περιγράφονται αναλυτικά τα θέματα των διαδικασιών επικοινωνίας και

αναφοράς, των πρότυπων παραδοτέων, των σχεδίων ημερήσιας διάταξης συνεδριάσεων, των πρότυπων πρακτικών και της διαχείρισης των συγκρούσεων.

#### 7.4.6 Επικοινωνία

Για την επιτυχία του έργου είναι απαραίτητες αποτελεσματικές δομές επικοινωνίας και συνεργασίας. Για το λόγο αυτό, όλοι οι διαχειριστές του έργου έχουν δυνατότητα πρόσβασης σε σημαντικά έγγραφα, κώδικες, ημερήσιες διατάξεις συνεδριάσεων, υλικά υποστήριξης, περιουσιακά στοιχεία και άλλες πληροφορίες σχεδίων.

Ο Συντονιστής του έργου είναι ο πρώτος που ενημερώνεται και ενημερώνει το Διοικητικού Συμβουλίου του έργου. Οι τεχνικές εκθέσεις θα διανεμηθούν στους διαχειριστές, στους υπεργολάβους και στους λοιπούς, ανάλογα με την περίπτωση, για εσωτερική χρήση μόνο. Οι περιοδικές εκθέσεις καθώς και η τελική έκθεση του έργου θα ελεγχθεί και συμπληρωθεί από τον Συντονιστή του Έργου χρησιμοποιώντας στοιχεία από τη μηνιαία έκθεση των εκάστοτε δραστηριοτήτων.

#### 7.5 Διαχείριση Κινδύνου

Στην επόμενη ενότητα αναφέρονται οι κίνδυνοι που εντοπίζονται στην ανάπτυξη, τη διαχείριση και τα μέτρα μετριασμού αυτών. Γνωρίζοντας αυτές τις προκλήσεις, η κοινοπραξία έχει αναπτύξει μια διαδικασία διαχείρισης κινδύνων η οποία φαίνεται στον επόμενο πίνακα.

Περιγραφή κινδύνου	Προτεινόμενα μέτρα άμβλυνσης του κινδύνου
Προϋπολογισμός ή κάποιο άτομο με επιπλέον δεξιότητες μπορεί να χρειαστεί.	Μια αλλαγή στον προϋπολογισμού μεταξύ των συμμετεχόντων εταιρών προτείνεται στη διαχείριση του έργου.
Τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές δεν δείχνουν στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των υπαρχόντων προϊόντων ΗΑ.	Εφαρμόζεται το χειρότερο σενάριο επιχειρηματικού σχεδίου. Επίσης, σε αυτή την περίπτωση το έργο παραμένει κερδοφόρο το πρώτο έτος μετά την διάδοση.
Η έγκριση των πρωτοκόλλων για τις κλινικές δοκιμές καθυστερεί.	Τα υλικά προώθησης προϊόντων και τα βήματα για την διάδοση συνεχίζονται, καθώς υπάρχει αρκετός χρόνος ώστε να συμβαδίσουν με τις δοκιμές, ακόμη και αν καθυστερήσει η έγκριση.
Οι πιθανοί αγοραστές ή οι γιατροί διστάζουν να ξεκινήσουν τη χρήση του προϊόντος.	Θα πραγματοποιηθούν ειδικές έρευνες, για να εντοπιστούν οι λόγοι αυτού του δισταγμού και θα γίνει αναπροσαρμογή στρατηγική γνωστοποίησης του προϊόντος.

<p>Η ποιότητα των αποτελεσμάτων των έργων είναι χαμηλότερη από την αναμενόμενη, να σημειώνονται χρονικές καθυστερήσεις, οι προθεσμίες να μη μπορούν να ικανοποιηθούν.</p>	<p>Προβλέπεται μια εσωτερική διαδικασία προκαταρκτικής αξιολόγησης για την εξασφάλιση υψηλής ποιότητας των αποτελεσμάτων.</p>
---	---

**Πίνακας 3:** Κρίσιμοι κίνδυνοι του σχεδίου.<sup>vii</sup>

### 7.5.1 Σενάρια Πωλήσεων

Το έργο έχει αναπτύξει τρία πιθανά επιχειρησιακά σχέδια το σενάριο βάσης (Base Case), το βέλτιστο (Best Case) και το χειρίστο (Worst Case), προκειμένου να αναλύσει όλες τις δυνατότητες κατευθύνσεις που μπορεί να πάρει το έργο και να εκτιμήσει τη βιωσιμότητα της επιχείρησης και είναι τα εξής:

#### Σενάριο Βάσης

Το προϊόν επιτυγχάνει συντηρητική διείσδυση στην αγορά, ακολουθώντας τάση διάδοσης παρόμοια με άλλα προϊόντα ΗΑ και αξιοποιώντας κυρίως τη καινοτομία στην οποία βασίζεται.

#### Βέλτιστο Σενάριο

Το προϊόν αποδεικνύει την κλινική του υπεροχή και αντικαθιστά σχετικά γρήγορα την πλειοψηφία των υπαρχόντων προϊόντων που βασίζονται στο ΗΑ.

#### Χειρίστο Σενάριο

Το προϊόν δεν γνωστοποιείται και δεν διαδίδεται σωστά με αποτέλεσμα η προσφερόμενη καινοτομία που διαθέτει και παρέχει να θεωρείται ένα ακόμη προϊόν βασισμένο στο ΗΑ.

Στον ακόλουθο πίνακα φαίνονται αναλυτικά τα ποσοστά των ασθενών που υπολογίζεται ότι θα χρησιμοποιήσουν το νέο προϊόν:

<b>BASE/Βάση</b>	<b>1<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>2<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>3<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>4<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>5<sup>ος</sup> Χρόνος</b>
Ευρώπη	10%	15%	20%	25%	30%
<b>BEST/Βέλτιστο</b>	<b>1<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>2<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>3<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>4<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>5<sup>ος</sup> Χρόνος</b>
Ευρώπη	20%	35%	45%	50%	55%
<b>WORST/Χείριστο</b>	<b>1<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>2<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>3<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>4<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>5<sup>ος</sup> Χρόνος</b>
Ευρώπη	3%	5%	7%	10%	12%

**Πίνακας 4:** Επί τις % αριθμός ασθενών που θα χρησιμοποιήσουν το νέο προϊόν. <sup>vii</sup>

Είναι αξιοσημείωτο ότι το προτεινόμενο προϊόν είναι κερδοφόρο από το πρώτο έτος μετά την έναρξη του και ότι οι κοινοί χρηματοοικονομικοί δείκτες υπερβαίνουν τους αντίστοιχους μέσους δείκτες του κλάδου.

Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε για τα τρία σενάρια μια παρόμοια ανάλυση με αυτή των «Κερδών και Ζημιών/P&L» που απεικονίζει τις πωλήσεις:

<b>Πωλήσεις(€)</b>	<b>1<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>2<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>3<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>4<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>5<sup>ος</sup> Χρόνος</b>
<b>Base/Βάση</b>	11.328.264	47.836.029	123.460.872	183.274.366	243.087.860
<b>Best/Βέλτιστο</b>	22.656.528	103.580.979	262.419.982	397.696.548	532.973.114
<b>Worst/Χείριστο</b>	3.398.479	13.182.908	38.727.498	63.628.193	88.528.888
<b>Κέρδη προ τόκων και φόρων (€)</b>	<b>1<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>2<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>3<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>4<sup>ος</sup> Χρόνος</b>	<b>5<sup>ος</sup> Χρόνος</b>
<b>Base/Βάση</b>	3.398.479	14.350.809	37.038.262	54.982.310	72.926.358
<b>Best/Βέλτιστο</b>	6.796.959	31.074.294	78.725.994	119.308.964	159.891.934
<b>Worst/Χείριστο</b>	1.019.544	3.954.872	11.618.249	19.088.458	26.558.667

**Πίνακας 5:** Πωλήσεις για τα τρία σενάρια. <sup>vii</sup>

Όπως προκύπτει από τις αναλύσεις, ακόμη και στο χείριστο σενάριο (Worst case), η επιχείρηση παραμένει κερδοφόρα, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο της επένδυσης.

## 8 Χρηματοδότηση & Έσοδα

### 8.1 Τιμολόγηση

Ένα νέο προϊόν που προσφέρει εξαιρετικά κλινικά αποτελέσματα πρέπει να έχει ανώτερη τιμή. Στην περίπτωση μιας ταχείας στρατηγικής διείσδυσης στην αγορά, η τιμή δεν πρέπει να υπερβαίνει κατά πολύ το τρέχον κόστος θεραπείας και τα ισχύοντα κόστη αποζημίωσης. Στην περίπτωση αυτή το χαμένο κέρδος αντισταθμίζεται από τον υψηλό αριθμό πωληθέντων μονάδων. Μπορεί να καθοριστεί τιμή κατωφλίου ανά χώρα αναφοράς, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Τιμές υπάρχουσας αγοράς ΗΑ		Προτεινόμενη τιμή για το νέο προϊόν		
Χώρα	Τιμή (€)	Χώρα	Τιμή (€)	Πραγματικό κόστος (€)
Ηνωμένο Βασίλειο	3.279	Ηνωμένο Βασίλειο	556,8	174
Ισπανία	1.939	Ισπανία	522	
Γερμανία	1.492	Γερμανία	487,2	
Γαλλία	1.078	Γαλλία	452,4	
Ιταλία	955	Ιταλία	417,6	
Ελλάδα	620	Ελλάδα	382,8	

Πίνακας 6: Τιμές προϊόντων ΗΑ και προτεινόμενες τιμές για το «προϊόν».

Το ετήσιο κόστος θεραπείας δεν υπερβαίνει το αντίστοιχο ετήσιο κόστος των υπαρχόντων προϊόντων ΗΑ που περιέχουν μόνο υαλουρονικό οξύ. Το ετήσιο κόστος υπολογίζεται βάση του ότι κάθε ασθενής θα κάνει χρήση του προϊόντος τρεις φορές το χρόνο.

Με βάση το αναμενόμενο μερίδιο αγοράς υπολογίζεται ο αριθμός των ασθενών σε κάθε περιοχή που θα προωθηθεί το προτεινόμενο προϊόν και πολλαπλασιάζονται με το ετήσιο κόστος της θεραπείας. Ο ακόλουθος πίνακας κερδών και ζημιών περιλαμβάνει το συνολικό κόστος παραγωγής και το συνολικό λειτουργικό κόστος (μισθοδοσία, πωλήσεις, μάρκετινγκ, λοιπά έξοδα, αποσβέσεις, μισθωμένο εξοπλισμό κ.α.).

Το κόστος των αγαθών που αντιπροσωπεύει την πρώτη ύλη, τη συσκευασία και την κατασκευή, μπορεί να μειωθεί περαιτέρω καθώς οι παραγόμενες ποσότητες είναι υψηλότερες.



Το κόστος των διανομέων υπολογίζεται στο κόστος λειτουργίας και συνήθως κυμαίνεται από 40-45% των πωλήσεων. Στην αμοιβή τους περιλαμβάνεται το κόστος της δύναμης των πωλήσεων και των δραστηριοτήτων προώθησης στη κάθε χώρα.

Παρακάτω αναλύονται τα έσοδα του προϊόντος για τα πρώτα πέντε χρόνια μετά την έναρξη.

Αγορά	1 <sup>ος</sup> Χρόνος	2 <sup>ος</sup> Χρόνος	3 <sup>ος</sup> Χρόνος	4 <sup>ος</sup> Χρόνος	5 <sup>ος</sup> Χρόνος
Ευρώπη	11.328.264	47.836.029	123.460.872	183.274.366	243.087.860

Πίνακας 7: Έσοδα = πωλήσεις (αριθμός ασθενών) \* αγορά \* προτεινόμενη τιμή. <sup>vii</sup>

	1 <sup>ος</sup> Χρόνος	2 <sup>ος</sup> Χρόνος	3 <sup>ος</sup> Χρόνος	4 <sup>ος</sup> Χρόνος	5 <sup>ος</sup> Χρόνος
Πωλήσεις	11.328.264	47.836.029	123.460.872	183.274.366	243.087.860
Κόστος αγαθών (20%)	2.265.653	9.567.206	24.692.174	36.654.873	48.617.572
GP (80%)	9.062.611	38.268.824	98.768.698	146.619.493	194.470.288
Λειτουργικά έξοδα/OPEX(50%)	5.664.132	23.918.015	61.730.436	91.637.183	121.543.930
EBITA (30%)	3.398.479	14.350.809	37.038.262	54.982.310	72.926.358
Φόροι (25%)	849.620	3.587.702	9.259.565	13.745.577	18.231.589
<b>Καθαρό κέρδος</b>	<b>2.548.859</b>	<b>10.763.107</b>	<b>27.778.696</b>	<b>41.236.732</b>	<b>54.694.768</b>

Πίνακας 8: Κέρδη προ φόρων και τόκων καθώς και το καθαρό κέρδος για τα πέντε έτη στο σενάριο βάσης. <sup>vii</sup>

## 8.2 Πόροι που Πρέπει να Αναληφθούν

Οι εταίροι συμμετέχουν ήδη σε ένα χρηματοδοτούμενο έργο που εξυπηρετεί μεγάλο μέρος του προκλινικού σταδίου.

### 8.3 Περιγραφή των Εξόδων

Το κόστος του έργου χωρίζεται και περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω:

- Κόστος προσωπικού.
- Κόστος των ελεύθερων επαγγελματιών που σχετίζονται με τους εταίρους σε συνεχή βάση.
- Έξοδα υπεργολαβίας.
- Άλλες άμεσες δαπάνες (έξοδα μετακίνησης, εξοπλισμός κλπ) <sup>vii</sup>.

### 8.4 Υποδομή Έρευνας και Εξοπλισμός

Θα χρειαστεί εξοπλισμός για την ανάπτυξη και ολοκλήρωση των κλινικών δοκιμών. Εκτός από αυτό, όλη η υπόλοιπη απαιτούμενη υποδομή θα παρέχεται από τους εταίρους που συμμετέχουν με σχετικά καθήκοντα.

## 9 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- <sup>i</sup> Αντικείμενο και στόχοι του έργου ADMIT, Μέρος του Business Plan της Therasell.
- <sup>ii</sup> «Οστεοαρθρίτιδα και Επιγενετική», Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Μεταβολικά νοσήματα των οστών», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Αθήνα, Π.Κ. Παναγόπουλος, Γ.Ι. Λάμπρου, Αθήνα 2016.
- <sup>iii</sup> [http://www.elire.gr/info\\_det.php?di=19](http://www.elire.gr/info_det.php?di=19) – Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας.
- <sup>iv</sup> «Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα», Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG Α. Ανδριανάκος, Π. Τρόντζας, Φ. Χριστογιάννης, Π. Ντάντης, Κ. Βουδούρης, Α. Γεωργούντζος, Γ. Καζιόλας, Ε. Βαφειάδου, Κ. Παντελίδου, Δ. Καραμήτσος, Λ. Κοντέλης, Π. Κράχτης, Ζ. Νικολιά, Ε. Κασκάνη, Ε. Ταβανιώτου, Χ. Αντωνιάδης, Γ. Καρανικόλας, Α. Κοντογιάννη Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών, Τμήμα Επιδημιολογίας Ρευματικών Νοσημάτων, Αθήνα 2003.
- <sup>v</sup> «Prevalence of Symptomatic Knee, Hand, and Hip Osteoarthritis in Greece.» The ESORDIG Study -Alexandros A. Andrianakos, Leonidas K. Kontelis, Dimitrios G. Karamitsos, Spyros I. Aslanidis, Athanasios I. Georgountzos, George O. Kaziolas, Kyriaki V. Pantelidou, Elizabeth V. Vafiadou, Petros C. Dantis, for the Esordig Study Group
- <sup>vi</sup> «Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη». Η μελέτη ESORDIG Α. Ανδριανάκος, Π. Τρόντζας, Φ. Χριστογιάννης, Π. Ντάντης, Κ. Βουδούρης, Α. Γεωργούντζος, Γ. Καζιόλας, Ε. Βαφειάδου, Κ. Παντελίδου, Δ. Καραμήτσος, Λ. Κοντέλης, Π. Κράχτης, Ζ. Νικολιά, Ε. Κασκάνη, Ε. Ταβανιώτου, Χ. Αντωνιάδης, Γ. Καρανικόλας, Α. Κοντογιάννη Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών, Τμήμα Επιδημιολογίας Ρευματικών Νοσημάτων, Αθήνα.
- <sup>vii</sup> «ADMIT- Advanced Disease Modifying Injectable Treatment for Osteoarthritis», SME INSTRUMENT –PHASE 2
- <sup>viii</sup> «Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits» María Permuy, David Guede, Mónica López-Peña, Fernando Muñoz, José-Ramón Caeiro, and Antonio, González-Cantalapiedra, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470075/>
- <sup>ix</sup> [https://pharmateam.blogspot.com/2015/02/blog-post\\_88.html](https://pharmateam.blogspot.com/2015/02/blog-post_88.html)
- <sup>x</sup> <https://id.wikipedia.org/wiki/Kondroitin>
- <sup>xi</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Hyaluronic\\_acid](https://en.wikipedia.org/wiki/Hyaluronic_acid)
- <sup>xii</sup> <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/diacerein>
- <sup>xiii</sup> «Η δράση των διφωσφονικών στην οστική απορρόφηση και λειτουργία των οστεοβλαστών: ο ρόλος της PTHrP / PTHrP receptor.», Διδακτορική Διατριβή της Κωνσταντινίδου Ελένης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Αθήνα 2008.
- <sup>xiv</sup> «Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]», Tim D Spector, Philip G Conaghan, J Christopher Buckland-Wright, Patrick Garner, Gary A Cline, John F Beary, David J Valent and Joan M Meyer, UK 2005.
- <sup>xv</sup> «Risedronate Decreases Biochemical Markers of Cartilage Degradation but Does Not Decrease Symptoms or Slow Radiographic Progression in Patients With Medial Compartment Osteoarthritis of the Knee Results of the Two-Year Multinational Knee Osteoarthritis», Structural Arthritis Study Clifton, O. Bingham, J. Chris Buckland-Wright, Patrick Garner, Stanley B. Cohen, Maxime Dougados, Silvano Adami, Daniel J. Clauw, Timothy D. Spector, Jean-Pierre Pelletier, Jean-Pierre Raynauld, Vibeke Strand, Lee S. Simon, Joan M. Meyer, Gary A. Cline, and John F. Beary, American College of Rheumatology, 2006
- <sup>xvi</sup> <https://www.ioanninamed.gr/topics/common-disease/osteoporosis/bisphosphonates>
- <sup>xvii</sup> «Ο ρόλος και η σημασία των βλαστοκυττάρων ως μόσχευμα ζωής.», Πτυχιακή Εργασία, Βλάχου Νίκη, ΤΕΙ Καλαμάτας, Σχολή Διοίκησης & Οικονομίας, Τμήμα Διοίκησης Μονάδων Υγείας & Πρόνοιας, Καλαμάτα 2010.
- <sup>xviii</sup> <https://www.athensorthocenter.gr>

---

<sup>xix</sup> «Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Six Patients with Knee Osteoarthritis», Mohsen Emadedin MD , Naser Aghdami MD PhD, Leila Taghiyar MSc, Roghayeh Fazeli MD, Reza Moghadasali MSc, Shahrbanoo Jahangir MSc2, Reza Farjad MD, Mohamadreza Baghaban Eslaminejad PhD, American College of Rheumatology, 2006.

<sup>xx</sup> «Παρασκευή Νανοσύνθετων Υλικών που Βασίζονται σε Βιο-αποικοδομήσιμα Πολυμερή με Εγκλείσματα Οργανικών Νανοσωματιδίων», Πανεπιστήμιο Πατρών, Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επιστήμη και Τεχνολογία των Πολυμερών», Τμήμα Χημείας, Μεταπτυχιακή Εργασία, Παύλου Χρήστος, Πάτρα, Δεκέμβριος 2013.

<sup>xxi</sup> N.F. Borge, G. Jostein, “PLGA/PLA micro- and nanoparticle formulations serve as antigen depots and induce elevated humoral responses after immunization of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.)”, Vaccine, (2012).

<sup>xxii</sup> «Μελέτη των Ιδιοτήτων Φόρτωσης και Αποδέσμευσης Βιοδιασπόμενων Νανοσωματιδίων PLGAMPEG.», Πανεπιστήμιο Πατρών Τμήμα Φαρμακευτικής Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Μεταπτυχιακή Εργασία, Κατσοκογιάννη Κ. Γεωργία, Πάτρα, 2005.

<sup>xxiii</sup> «Ομοιοπολικώς Διασταυρωμένη N-(2-καρβοξυβενζυλο)χιτοζάνη: Σύνθεση, χαρακτηρισμός και εφαρμογή της για τη διαδερμική χορήγηση της δραστικής ουσίας Φλουκοναζόλη», ΑΠΘ, Τμήμα Θετικών Επιστημών, Τμήμα Χημείας, Διπλωματική Εργασία, Κων. Κουτρομάνης, Επιβλ. Καθ. Δημ. Ν. Μπικιάρης.

<sup>xxiv</sup> «Απομόνωση και μελέτη βιοδραστικών συστατικών αρωματικών φυτών»- Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών, Κλάδος ΙΙ, «Μελέτη και αξιοποίηση φυσικών προϊόντων», Μεταπτυχιακή Διατριβή, Συμπούρα Φραγκίσκη, Επιβλ. Καθ. Κωνσταντίνου Βιολέτα, Αθήνα 2009.

<sup>xxv</sup> <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/h4291?lang=en&region=GR>

<sup>xxvi</sup> «Εγκλεισμός Αιθέριων Ελαίων σε Βιοπολυμερείς μήτρες. Αξιολόγηση της σταθερότητάς τους κατά την αποθήκευση» Μ. Στραμάρκου, Β. Οικονομοπούλου, Θ. Μυσιρλή, Ι. Θανασούλια, Μ. Κροκίδα, Εργαστήριο Σχεδιασμού και Ανάλυσης Διεργασιών (ΕΣΑΔ), Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Αθήνα, 2019.