

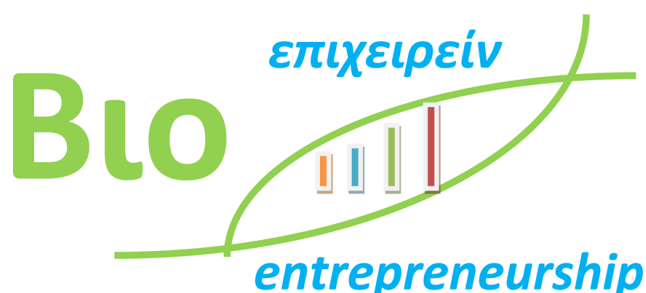


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ ΓΙΑ ΤΑ
ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΥ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Β' ΕΙΕ, Δρ. ΒΑΣΙΛΙΚΗ
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: ΕΠΙΚΕΦΑΛΗΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΛΠΕΝ Α.Ε., ΣΤΑΥΡΟΣ ΠΟΛΙΤΗΣ

ΛΑΜΠΡΙΝΗ ΠΑΝΤΑΖΗ

Α.Μ.: 00070

ΑΘΗΝΑ, 2022

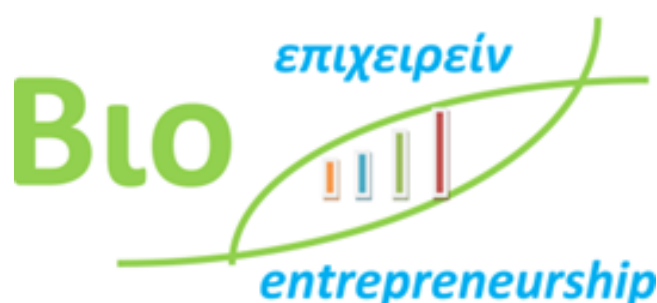


UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

**STATINS AND EZETIMIBE
PHARMACOLOGICAL STUDY AND MARKET ANALYSIS FOR
THE PRODUCTS OF THE ABOVE COMBINATION**

**SUPERVISOR: RESEARCHER B', Dr. VASILIKI PAPADIMITRIOY
TECHNICAL ADVISOR: HEAD OF RESEARCH AND DEVELOPMENT
DEPARTMENT, ELPEN PHARMACEUTICAL CO. INC., STAVROS POLITIS**

**LAMPRINI PANTAZI
A.M.: 00070
ATHENS, 2022**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, σε συνεργασία με την φαρμακευτική εταιρία ΕΛΠΕΝ.

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική
επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Δρ. ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ	ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Β' ΕΙΕ	
Δρ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΠΑΝ/ΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ	
Δρ. ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΛΙΑΔΑΚΗ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝ/ΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ	

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Βασιλική Παπαδημητρίου για την κατανόηση και την καθοδήγησή της ώστε να ολοκληρώσω με επιτυχία την παρούσα εργασία. Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Σταύρο Πολίτη για την πολύτιμες γνώσεις και την βοήθεια που μου παρείχε όλη αυτήν την περίοδο. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους φίλους και συναδέλφους για την στήριξη τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	8
ΣΚΟΠΟΣ.....	9
ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	13
3. ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥΣ	16
3.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ	16
3.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ.....	17
3.3. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ.....	17
3.3.1. LOVASTATIN	18
3.3.2. SIMVASTATIN	19
3.3.3. PRAVASTATIN	21
3.3.4. ATORVASTATIN.....	22
3.3.5. ROSUVASTATIN.....	24
3.3.6. FLUVASTATIN.....	26
3.3.7. PITAVASTATIN	28
3.4. ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ	29
3.5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΛΙΠΟΦΙΛΩΝ - ΥΔΡΟΦΙΛΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ	30
4. ΤΟ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ.....	32
4.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ	33
4.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ, ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ..	33
5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ – ΣΤΑΤΙΝΩΝ.....	35
5.1. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - ΣΤΑΤΙΝΩΝ	36
5.1.1. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - SIMVASTATIN	36
5.1.2. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - ATORVASTATIN.....	37
5.1.3. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - FLUVASTATIN.....	37
5.1.4. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - LOVASTATIN	38
5.1.5. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - ROSUVASTATIN.....	38
5.1.6. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - PITAVASTATIN	39
5.1.7. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ - PRAVASTATIN	39
5.2. ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ	39

5.3.	ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ	40
5.4.	ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	40
6.	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΑΤΙΝΗΣ – ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΠΕΝ	42
6.1.	ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΠΕΝ	42
6.2.	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ	43
6.3.	ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ	43
6.4.	ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΛΠΕΝ	46
6.4.1.	ROSUVASTATIN - ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ.....	46
6.4.2.	ATORVASTATIN - ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ.....	47
6.4.3.	SIMVASTATIN - ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ	49
6.4.4.	ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΡΙΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ	51
7.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ	52
7.1.	Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΟΡΑ.....	52
7.2.	Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΛΥΣΙΔΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	53
7.3.	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ	53
7.4.	ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	55
7.5.	ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΠΕΝ.....	55
7.6.	ΕΙΣΟΔΟΣ ΝΕΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ	58
7.7.	Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΛΟΝΤΟΣ	58
8.	ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΥ	60
9.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	62
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση ασθενειών αποτελεί ένα από τα από τα αρχαιότερα προβλήματα της ανθρωπότητας. Ο άνθρωπος ήταν πάντα σε αναζήτηση θεραπείας για τον πόνο, είτε με βότανα στην αρχαιότητα, είτε με την μορφή φαρμακευτικών σκευασμάτων στην συνέχεια. Για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως είναι η αθηροσκλήρωση, ανακαλύφθηκαν οι στατίνες οι οποίες ήταν φυσικής προέλευσης. Στην συνέχεια, η επεξεργασία του μορίου τους οδήγησε στις συνθετικές στατίνες που ήταν ακόμα πιο αποτελεσματικές σαν μορφή θεραπείας. Ωστόσο σε κάποιους ασθενείς εξακολουθούσε να μην είναι αρκετό σαν θεραπεία η χρήση στατίνης. Έτσι ξεκίνησε η συγχορήγηση με άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα όπως είναι το Ezetimibe. Επειδή τα αποτελέσματα του συνδυασμού αυτού στην θεραπεία του ασθενούς, ήταν πολύ θετικά, οι φαρμακοβιομηχανίες αποφάσισαν να δημιουργήσουν τα συνδυαστικά σκευάσματα τα οποία στην ουσία ήταν δύο χάπια σε ένα. Αυτό ήταν ένα τεράστιο βήμα για τον τομέα του φαρμάκου και κάτι εξαιρετικά πρωτότυπο και καινοτόμο.

Για την εξέλιξη ωστόσο του τομέα του φαρμάκου σημαντικό ρόλο παίζουν και τα έσοδα. Αν μια φαρμακοβιομηχανία δεν έχει τα απαραίτητα έσοδα δεν μπορεί να προχωρήσει και στην δημιουργία νέων φαρμάκων και επομένως στην εξέλιξη του κλάδου. Έτσι είναι επιτακτική η ανάγκη για την σωστή διαχείριση των πόρων τους, και η ταυτόχρονα η σωστή τιμολόγηση των προϊόντων ώστε να είναι προσιτά στον ασθενή αλλά να επιφέρουν και τα αντίστοιχα έσοδα από τις πωλήσεις. Για αυτούς τους λόγους, οι φαρμακοβιομηχανίες προσπαθούν συνεχώς να εξελίσσονται βιομηχανικά και παραγωγικά με συνεχώς νέες εξελιγμένες τεχνολογίες και καινοτομίες, με στόχο την γρήγορη και μεγαλύτερη παραγωγή φαρμάκων σε συνδυασμό με την σταθερή ποιότητα και την διατήρηση των εξόδων όσο χαμηλότερα γίνεται.

ABSTRACT

Dealing with diseases is one of humanity's oldest problems. Humankind has always been in search of a cure for pain, either with herbs in ancient times, or in the form of pharmaceutical preparations, in the after years. For the treatment of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, statins with natural origin were discovered. Following that discovery, the chemical process of those molecules led to the discovery of synthetic statins that were even more effective, as a form of treatment. However, in some patients, therapy with statins was still insufficient as a treatment. This is how co-administration with another pharmaceutical preparation such as Ezetimibe began. Due to the positive results of the patients treatment with this drug combination, pharmaceutical companies decided to create products containing both drugs, which were essentially two pills in one. This was a huge step for the field of medicine and something extremely original and innovative.

However, revenues also play an important role in the development of the pharmaceutical sector. If a pharmaceutical industry does not have the necessary income, it cannot proceed with the creation of new products and therefore the industry stays underdeveloped. Thus, the need for the proper management of their resources is imperative, and at the same time so does the correct pricing of the products, so that they are accessible to the patient but also bring the corresponding revenue from sales. For these reasons, pharmaceutical companies are constantly trying to evolve industrially and productively, with constantly new advanced technologies and innovations, with the aim of fast and bigger production, combined with stable quality and costs as low as possible.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να παρουσιάσει αναλυτικά την ανακάλυψη, την χρήση και τους μηχανισμούς λειτουργίας των στατινών στον φαρμακευτικό τομέα. Στην συνέχεια την ανακάλυψη, τον μηχανισμό δράσης και την λειτουργία του Ezetimibe καθώς και τον συνδυασμό του με τις στατίνες. Θα παρουσιαστούν επίσης φαρμακευτικά σκευάσματα του παραπάνω συνδυασμού τα οποία παράγονται στην φαρμακευτική εταιρία ELPEN. Τέλος, θα γίνει μια ανάλυση της αγοράς που θα αφορά έσοδα και πωλήσεις στον κλάδο του φαρμάκου.

ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ

Στατίνες, Ezetimibe, LDL χοληστερόλη, αθηροσκλήρωση, συνδυασμός φαρμάκων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD – Cardiovascular Disease) είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, όπου τα ποσοστά θνησιμότητας ανά κάτοικο αγγίζουν τα 235 ανά 100.000 κατοίκους. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με την καρδιαγγειακή νόσο, έχει επιβεβαιωθεί ότι οφείλεται στην αθηροσκλήρωση (αρτηριοσκλήρυνση) (Davies et al., 2016).

Η αθηροσκλήρωση είναι μια πολύπλοκη παθολογική διαδικασία στην δημιουργία της οποίας συμβάλλουν αρκετοί παράγοντες. Το τοίχωμα μιας φυσιολογικής αρτηρίας αποτελείται από τον έσω χιτώνα, ο οποίος ονομάζεται ενδοθήλιο, τον μέσο χιτώνα, που αποτελείται από στιβάδες λείων μυϊκών ινών και τον έξω χιτώνα που είναι το περίβλημα του αγγείου και έχει λίγα μυϊκά κύτταρα, πολλούς ινοβλάστες, ελαστικές ίνες και μεγάλο αριθμό από δέσμες κολλαγόνου. Το ενδοθήλιο είναι ένας από τους μεγαλύτερους ιστούς στο ανθρώπινο σώμα και καλύπτει όλο το αγγειακό σύστημα. Είναι επίσης το σημείο στο οποίο αναπτύσσεται η αθηροσκλήρωση (Barquera et al., 2015).

Το βασικό χαρακτηριστικό της αθηροσκλήρωσης είναι η μορφολογική αλλοίωση του έσω χιτώνα, η οποία προκαλείται από την αύξηση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (low-density lipoprotein - LDL) χοληστερόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αλλάζει η κυτταρική διαπερατότητα και προοδευτικά να επηρεάζεται το αρτηριακό τοίχωμα. Αυτή η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης προκαλεί μια φλεγμονώδη από τον οργανισμό αντίδραση, κατά την οποία προκαλείται σοβαρή βλάβη στο εσωτερικό της αρτηρίας, με ταυτόχρονη μετατροπή του λίπους σε νεκρωτικό πυρήνα. Με την πάροδο του χρόνου σχηματίζεται μια ινώδης κάψα που περιβάλλει την αθηρωματική πλάκα (Barquera et al., 2015).

Η διατροφική χοληστερόλη, ως επί το πλείστον, είναι εστεροποιημένη. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη απορροφάται ελάχιστα και έχει χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα, επομένως μεταφέρεται στο κυκλοφορικό σύστημα εντός των λιποπρωτεϊνών. Οι λιποπρωτεΐνες είναι πολύπλοκα σωματίδια που το εξωτερικό τους αποτελείται από αμφίφιλες πρωτεΐνες και λιπίδια των οποίων οι εξωτερικές επιφάνειες είναι υδατοδιαλυτές, ενώ οι εσωτερικές επιφάνειες είναι λιποδιαλυτές. Εσωτερικά των δύο επιφανειών, μεταφέρονται οι εστέρες χοληστερόλης. Το ήπαρ παίζει κεντρικό ρόλο στην εξισορρόπηση της χοληστερόλης από όλες τις πηγές προέλευσης. Η έκκρισή της από αυτό, γίνεται σε μη εστεροποιημένη μορφή (μέσω της χολής) στον πεπτικό σωλήνα. Περίπου το 50% της εκκρινόμενης χοληστερόλης επαναρροφάται από το

λεπτό έντερο πίσω στην κυκλοφορία του αίματος, ως μέρος της συνολικής διαδικασίας της εντεροηπατικής ανακυκλοφορίας. Τα σωματίδια λιποπρωτεΐνης, έχουν σήματα στόχευσης κυττάρων, που κατευθύνουν το λιπίδιο που μεταφέρουν σε ορισμένους ιστούς, έτσι ώστε να υπάρχουν διάφοροι τύποι σωματιδίων λιποπρωτεΐνης στο αίμα που ονομάζονται, κατά σειρά αυξανόμενης πυκνότητας: χυλομικρά, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL), μέσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (IDL), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL). Όσο περισσότερα λιπίδια και λιγότερη πρωτεΐνη στο σωματίδιο, τόσο λιγότερο πυκνό είναι. Πρόσθετες λιποπρωτεΐνες, που ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες (όπως η ApoB λιποπρωτεΐνη), δρουν ως συνδέτες για συγκεκριμένους υποδοχείς στις κυτταρικές μεμβράνες που καθορίζουν τη μεταφορά της χοληστερόλης. (Robin Ganellin, 2013).

Όταν το σύστημα των υποδοχέων LDL απορρυθμίζεται, πολλά μόρια LDL εμφανίζονται στο αίμα χωρίς υποδοχείς στους περιφερειακούς ιστούς. Αυτά τα μόρια LDL οξειδώνονται και μπορούν έτσι να συμβάλουν στον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, παρέχοντας τη βάση για τη συσχέτιση της LDL χοληστερόλης με την έννοια της «κακής» χοληστερόλης. Αντίθετα, η ύπαρξη μεγάλου αριθμού μεγάλων σωματιδίων HDL έχει αποδειχθεί ότι είναι καρδιοπροστατευτική, έτσι ώστε η HDL χοληστερόλη να συνδέεται με την ιδέα της «καλής» χοληστερόλης. Το επίπεδο της χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος στο σώμα επηρεάζεται από την απορρόφηση της διατροφικής χοληστερόλης από τα έντερα, την ενδογενή βιοσύνθεση της χοληστερόλης, την απομάκρυνση της χοληστερόλης από την κυκλοφορία του αίματος και την επαναρρόφηση της χοληστερόλης από τη χολή (Robin Ganellin, 2013).

Η αθηρωματική πλάκα και οι βλάβες που προκαλεί, μειώνουν δραστικά την ποιότητα ζωής κατά πολλά χρόνια. Η κύρια φαρμακευτική αγωγή που αποσκοπεί στην μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος είναι η χρήση στατίνης (Foks & Bot, 2017). Επίσης, ο τρόπος ζωής και η διατροφή έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση της αθηροσκλήρωσης. Η καθιστική ζωή και η μη ισορροπημένη διατροφή που οδηγεί στην παχυσαρκία, έχουν ως αποτέλεσμα τις καρδιοπάθειες, τα εγκεφαλικά, τον σακχαρώδη διαβήτη και τον καρκίνο (Georgoulis et al., 2016). Η ισορροπία μεταξύ της LDL και της HDL χοληστερόλης καθορίζεται ως επί το πλείστον γενετικά, αλλά μπορεί να αλλάξει από τη δομή του σώματος, τη φαρμακευτική αγωγή, τις επιλογές τροφίμων και άλλους μεταβολικούς παράγοντες. Ένα υψηλό επίπεδο διαιτητικών κορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης έχει θεωρηθεί ότι είναι ένας

σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στα υψηλά επίπεδα λιπιδίων του ορού, ωστόσο, πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να ελέγξουν τη διατροφή τους ή να παραμείνουν σε ένα αυστηρό διαιτητικό πρόγραμμα. Ένα μικρότερο υποσύνολο ανθρώπων έχει γενετική προδιάθεση στα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού, παρά την αυστηρή δίαιτα που ακολουθεί. Ως εκ τούτου, η βάση της ιατρικής θεραπείας είναι η φαρμακολογική βοήθεια που παρέχεται από διάφορα είδη φαρμάκων. Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (στατίνης), όπου κρίνεται απαραίτητο, σε συνδυασμό με φυσική δραστηριότητα και υγιεινή διατροφή είναι το τρίπτυχο για την επιτυχημένη αντιμετώπιση έναντι της αθηροσκλήρωσης (Robin Ganellin, 2013).

Μεταξύ των ασθενών που ο οργανισμός τους δεν ανέχεται τη συνιστώμενη ένταση μιας στατίνης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ή εκείνων που δεν επιτυγχάνουν τον στόχο τους, συνιστάται η προσθήκη ενός μη στατινικού παράγοντα τροποποίησης των λιπιδίων, σε μια μέγιστα ανεκτή στατίνη (Mach et al., 2020). Ένας τέτοιος παράγοντας είναι το Ezetimibe. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη στατίνες, η προσθήκη Ezetimibe οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της LDL-χοληστερόλης, η οποία μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των ασθενών που επιτυγχάνουν τους στόχους σε αριθμό λιπιδίων, ή να επιτρέψει τη χρήση χαμηλότερων δόσεων στατινών (Brayfield, 2014).

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Κατά την πάροδο των χρόνων, η αντιμετώπιση των ασθενειών δημιούργησε μια συνεχή αναζήτηση της θεραπείας αυτών, από τον άνθρωπο. Η στενή σχέση του ανθρώπου με τη φύση, από το παρελθόν, τον οδήγησε στην αξιοποίηση και στον συνδυασμό βοτάνων για την θεραπεία του πόνου (άλγους). Η πρώτη αναφορά που έγινε χρήση φαρμακευτικής ουσίας βοτάνων έχει καταγραφεί από τον Αιγυπτιακό πολιτισμό ήδη από το 1550 π.Χ. Έχει εκτιμηθεί ότι, εντοπίζονταν πάνω από 800 συνθέσεις συνταγών από βάση βοτάνων για περισσότερες από 700 ασθένειες. Το ένα τρίτο των συνθέσεων, φαρμακευτικών ονομάτων και συστατικών έχουν ταυτοποιηθεί με φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα και είναι καταγεγραμμένα σε βιβλία (Newman et al., 2000).

Μεγάλη επιρροή της ελληνικής ιατρικής ήταν η αιγυπτιακή ιατρική. Η προσέγγιση της ελληνικής ιατρικής για θεραπεία των ασθενειών, τα πρώτα της χρόνια, ήταν η διαίτα, η νηστεία, ο ύπνος και η υγιεινή του σώματος των ασθενών στους ναούς που είχαν κατασκευαστεί για την περίθαλψή τους. Οι ναοί αποτέλεσαν ακόμα και εκπαιδευτήρια φυσικοθεραπείας. Στο εκπαιδευτήριο φυσικοθεραπείας της Κω, έκανε την εμφάνισή του, ο μελλοντικός πατέρας της Ιατρικής, Ιπποκράτης. Ο Ιπποκράτης πραγματοποίησε επιστημονικά ταξίδια σε πολλές περιοχές και η φήμη του είχε απλωθεί σύντομα σε όλη την Ελλάδα και πέρα από τα όριά της. Άξιο αναφοράς αποτελεί και η πρώτη ελληνική καταγραφή του όρου «φάρμακον» στο δεύτερο μεγάλο ηρωικό ελληνικό έπος, την Οδύσσεια, χρονολογίας 560 – 510 π.Χ., όπου σε αυτό το χρονικό διάστημα παρουσιάζεται η εξοικείωση του όρου στον πολιτισμό της αρχαίας Ελλάδας του 6ου αιώνα (Porter, 2001).

Στην αυτοκρατορία της Ρώμης, με την συμβολή των Διοσκουρίδη (Έλληνας Ιατρός, Φαρμακοποιός - Φαρμακολόγος και Βοτανολόγος 10 – 90 μ.Χ.) και Γαληνού (Έλληνας Ιατρός 129 – 199 μ.Χ.) η γνώση των φαρμακευτικών φυτών αναπτύχθηκε ιδιαίτερα. Στα ταξίδια του είχε καταγράψει σε πέντε τόμους στα ελληνικά ακριβείς περιγραφές για πάνω από 900 φαρμακευτικά σκευάσματα από φυτικής προέλευσης, ζωικής προέλευσης και χρήσης μεταλλικών στοιχείων. Ο Γαληνός, αντίστοιχα, είχε συγγράψει περίπου 400 κείμενα σχετικά με την ιατρική. Για τον Γαληνό, η προέλευση της ασθένειας ήταν μια ανισορροπία μεταξύ ζέστης-κρύου-υγρασίας-ξηρότητας. Με γνώμονα αυτό, έκανε χρήση εκχυλισμάτων από βότανα κοινών ιδιοτήτων, σε συνδυασμό με εκχυλίσματα βοτάνων αντίθετων ιδιοτήτων. Τον 4ο αιώνα μετά την πτώση της ρωμαϊκής αυτοκρατορίας, η Ευρώπη πέρασε μια περίοδο σκοταδισμού,

όπου η χρήση φαρμακευτικών φυτών και οι θεραπειών θεωρούνταν αληθινές (Newman et al., 2000).

Την περίοδο της Αναγέννησης κάποιες βασικές αρχές της επιστήμης τέθηκαν υπό αμφισβήτηση. Ο Σουηδός φυσικός Philippus Teophastrus γνωστός και ως Paracelsus (1493-1541), που είχε αφιερώσει τη ζωή του στην ιατρική, εισήγαγε τα μεταλλικά άλατα υδράργυρο και αντιμόνιο. Ο Paracelsus εισήγαγε τον κανόνα της εξάρτησης από τη δόση του φαρμάκου και την τοξικότητα αυτού (*sola dosis facit venenum* = Μόνο η δοσολογία κάνει το δηλητήριο) το οποίο τον χαρακτήρισε για την αμφιλεγόμενη πρακτική του και τον εξελιγμένο οραματισμό του για την εποχή του. Μετά από τον Paracelsus, η χρήση του όπιου έγινε ευρέως γνωστή σε όλη την Ευρώπη. Μετά την εισαγωγή του στις φόρμουλες του, το εύρος εφαρμογής του αυξήθηκε. Το 1760, ο φυσικός Thomas Sydenham (1624-1689) ασχολήθηκε επίσης με τη χρήση του όπιου και παρουσίασε την φόρμουλα γνωστή και ως Laudanum (βάμμα οπίου) στην Ευρώπη (Ravina, 2011).

Το 1817 στο Παρίσι, οι Pierre Joseph Pelletier και Francois Magendie (Καθηγητές της ανωτέρας φαρμακευτικής σχολής) απομόνωσαν την εμετίνη (αλκαλοειδές όπου η θεραπευτική του χρήση παλαιότερα ήταν για αμοιβαδική δυσεντερία και για εμετικό στη θεραπεία της αποστροφής) από τις ρίζες της ιπεκακουάνας. Το 1820, οι Pelletier και Caventou απομόνωσαν την θειική κινίνη (μια πικρή κρυσταλλική ένωση που υπάρχει στον φλοιό της κιγχόνης, που χρησιμοποιείται ως τονωτικό και παλαιότερα ως ανθελμοσιακό φάρμακο). Το 1826, στο εργαστήριό τους στο Παρίσι, παρήγαγαν 1800 kg καθαρής κρυσταλλικής, θειικής κινίνης, θέτοντας ιστορικά την πρώτη παραγωγή εμπορικού φυσικού προϊόντος. Το εγχείρημά τους αυτό επίσης θεωρήθηκε το πρώτο βήμα για τις μελλοντικά επερχόμενες φαρμακευτικές βιομηχανίες, με την πρώτη αυτών να είναι στην Γερμανία από τον Emmanuelle Merck (1794-1855). Εντός του αυτοσχέδιου εργοστασιακού του φαρμακείου, παρήγαγε αλκαλοειδή και άλλα θεραπευτικά χημικά προϊόντα όχι μόνο σε μορφή σκόνης αλλά και ως ταμπλέτες, εναιωρήματα, σιρόπια κ.α. Το 1848, ο γιός του απομόνωσε την ουσία παπαβερίνη από τη κρυστάλλωση της μορφίνης (είναι μια ένωση που υπάρχει στο όπιο που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των μυϊκών σπασμών και του άσθματος) (Wisniak, 2013).

Κατά τον 19ο αιώνα η καινοτομία και η ανακάλυψη των φαρμακευτικών προϊόντων θα μπορούσαν να χωριστούν σε δύο περιόδους. Η πρώτη, από τις αρχές του 19ου αιώνα μέχρι και το 1930, με την εξειδίκευση των επιστημονικών μεθόδων στην απομόνωση και καθαρότητα των φυσικών προϊόντων, τη λήψη νέων ενώσεων με

χημική σύνθεση και τη μελέτη των φυσικών ιδιοτήτων τους. Σε αυτή την περίοδο παρουσιάζονται δύο γενιές φαρμακευτικών προϊόντων. Τα αλκαλοειδή και κάποια ανόργανα και οργανικά προϊόντα και φαρμακευτικά προϊόντα δεύτερης γενιάς όπως είναι τα εμβόλια, οι οροί, τα αναλγητικά, τα αντιπυρετικά και τα υπνωτικά. Την ίδια περίοδο, θα μπορούσε να ορισθεί και η απαρχή της φαρμακευτικής χημείας, μετά την επίδειξη του δόκτορα Paul Ehrlich ότι η θεραπεία μιας μολυσματικής ασθένειας μπορεί να γίνει μέσω φαρμακευτικών προϊόντων, μια από τις μεγαλύτερες επιστημονικές παραδοχές στα φαρμακευτικά προϊόντα. Στη δεύτερη περίοδο, τη χρυσή εποχή των ανακαλύψεων φαρμακευτικών προϊόντων, ξεκινάει από το 1930-1940, στις αρχές του 2ου παγκοσμίου πολέμου. Ξεκίνησε με την παρουσίαση των βιταμινών, ορμονών, σουλφαμιδίων, αντιβιοτικών και τα παράγωγα αυτών. Από το 1960-1980 μεταξύ άλλων ήταν τα ημισυνθετικά αντιβιοτικά, παράγοντες του κεντρικού νευρικού συστήματος, παράγοντες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (β-αναστολείς), καρδιαγγειακοί παράγοντες (διουρητικά, αντιυπερτασικοί παράγοντες). Τέλος, τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία υπάρχουν ως σήμερα, αποτελούνται από αναστολείς ενζύμων, βιοτεχνολογικά συμπληρώματα κ.α. (Castiglioni, 2019).

Τον 20ο αιώνα, σημειώθηκαν σημαντικές καινοτομίες στην υγεία του ανθρώπου σε πολλά μέρη του κόσμου, δραματική μείωση της παιδικής θνησιμότητας, εξάλειψη ασθενειών που απειλούσαν στο παρελθόν ζωές και σημαντικές βελτιώσεις στο προσδόκιμο ζωής, στην ανάπτυξη και την εκβιομηχάνιση των χωρών. Νέες ιατρικές θεραπείες εμφανίστηκαν στην αγορά, βασισμένες στη νέα βιοτεχνολογία. Αυτές περιλαμβάνουν: α) θεραπευτικά προϊόντα (ορμόνες, ρυθμιστικές πρωτεΐνες, αντιβιοτικά), β) προγεννητική διάγνωση γενετικές ασθένειες, γ) εμβόλια, δ) ανοσοδιαγνωστικοί και DNA ανιχνευτές για ταυτοποίηση της νόσου και ε) γενετική θεραπεία. Ενώ οι γιατροί παραμένουν οι πυλώνες προμήθειας για πολλά φάρμακα, οι φαρμακευτικές εταιρείες στοχεύουν όλο και περισσότερο στους πολίτες, με διάφορους άμεσους ή/και έμμεσους τρόπους. Ως αποτέλεσμα, η εξάρτηση από τα φάρμακα και η χρήση τους, αυξήθηκαν σε ορισμένους τομείς, συμβάλλοντας έτσι στην περαιτέρω συζήτηση όχι μόνο για την επέκταση των αγορών αλλά και για την «κατάλληλη / ακατάλληλη» χρήση των φαρμάκων, περιλαμβανομένης της «υπερβολικής» και της «χαμηλής» χρήσης. Όταν εξετάζονται οι διαδικασίες και η πολιτική της ανάπτυξης φαρμάκων, του μάρκετινγκ και της κατανάλωσης, χαρτογραφεί τα παγκόσμια πρότυπα πλούτου και φτώχειας, καθώς και της εξουσίας. (Castiglioni, 2019).

3. ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥΣ

Οι στατίνες θεωρούνται ο ακρογωνιαίος λίθος τόσο της πρόληψης όσο και της θεραπείας των καρδιαγγειακών νόσων. Η μείωση της χοληστερόλης με την χρήση στατινών αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής, γεγονός το οποίο τις καθιστά στα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα μείωσης λιπιδίων στον κόσμο, καθώς και την πιο συνηθισμένη μορφή θεραπείας της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (Davies et al., 2016).

Η ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών διεργασιών και συμπεριφορικών παραγόντων, ωστόσο τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης πιστεύεται ότι παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην εμφάνισή της. Οι στατίνες έχουν επίσης ευεργετικές επιδράσεις συγκριτικά με άλλα λιπίδια. Συγκεκριμένα, βοηθούν στην αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και στην μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων (Davies et al., 2016).

Οι στατίνες διαφέρουν ως προς την απορρόφησή τους, την βιοδιαθεσιμότητα, την δέσμευσή τους από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, την απέκκριση και τη λιποφιλικότητα τους. Συνήθως συνιστάται η βραδινή χορήγηση. Η Lovastatin και η Simvastatin είναι προφάρμακα, ενώ οι άλλες διαθέσιμες στατίνες χορηγούνται στη δραστική τους μορφή. Η βιοδιαθεσιμότητά τους είναι σχετικά χαμηλή, λόγω της επίδρασης της πρώτης διέλευσης στο ήπαρ, και πολλές στατίνες υφίστανται σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), εκτός από την Pravastatin, τη Rosuvastatin και την Pitavastatin. Αυτά τα ισοένζυμα (CYP P450), εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ και το τοίχωμα του εντέρου (Mach et al., 2020).

3.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ. Η μείωση αυτή, επιτυγχάνεται προκαλώντας την αναστολή της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνένζυμου Α (HMG-CoA), γνωστή και ως ρεδοκτάση, το οποίο είναι το περιοριστικό βήμα στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η μείωση της ενδοκυτταρικής χοληστερόλης, προάγει την αυξημένη έκφραση των υποδοχέων LDL (LDLR – Low density lipoprotein receptors) στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη LDL από το αίμα, καθώς και μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος που περιέχουν LDL και άλλες ApoB λιποπρωτεΐνες,

συμπεριλαμβανομένων των σωματιδίων που είναι πλούσια σε TG (triglycerides) (Mach et al., 2020).

3.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ

Ο βαθμός μείωσης της LDL χοληστερόλης είναι δοσολογικά εξαρτώμενος και ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών στατινών. Ως δείγμα θεραπείας υψηλής έντασης, ορίζεται η δόση μιας στατίνης που κατά μέσο όρο μειώνει την LDL χοληστερόλη κατά 50% και άνω. Ως θεραπεία μέτριας έντασης ορίζεται η δόση που αναμένεται να μειώσει την LDL κατά 30-50%. Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχει σημαντική διακύμανση μεταξύ ατόμων στη μείωση της LDL με την ίδια δόση φαρμάκου. Οι κακές αποκρίσεις στη θεραπεία με στατίνες σε κλινικές μελέτες προκαλούνται, σε κάποιο βαθμό, από κακή συμμόρφωση του ασθενούς με το πρόγραμμα της μελέτης, αλλά μπορούν επίσης να εξηγηθούν από το γενετικό υπόβαθρο. Οι στατίνες συνήθως μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) κατά 10-20% από τις βασικές τιμές. Οι ισχυρότερες στατίνες (Atorvastatin, Rosuvastatin και Pitavastatin), επιδεικνύουν ισχυρή μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε ασθενείς με αυξημένα τριγλυκερίδια (HTG - Hypertriglyceridemia), στους οποίους ο απόλυτος κίνδυνος, άρα και η απόλυτη μείωση του κινδύνου, είναι μεγαλύτερος (Mach et al., 2020).

3.3. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

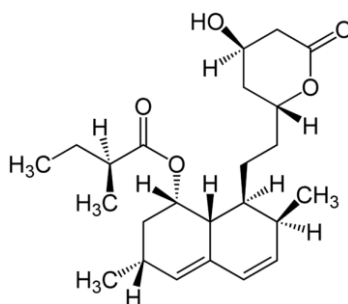
Η ανακάλυψη των στατινών έγινε την δεκαετία του 70 από τον Akira Endo, αλλά η κυκλοφορία τους στο εμπόριο δεν προχώρησε μέχρι και το 1986, όπου βγήκε στην αγορά η Lovastatin ως ο πρώτος αναστολέας αναγωγής HMG-CoA. Η πρώτη στατίνη που απομόνωσε ο Endo από τον μύκητα *Penicillium citrinum*, ήταν η Mevastatin, γνωστή και ως Compactin, η οποία δεν κυκλοφόρησε ποτέ στην αγορά (Endo, 2010). Η ταξινόμησή τους γίνεται σε κάποιες κατηγορίες οι οποίες μπορεί να έχουν σχέση με την προέλευσή τους, τον τρόπο μεταβολισμού τους στο ήπαρ, τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες αλλά και την εξειδικευμένη δράση τους. Από τα διαθέσιμα είδη στατινών την σημερινή εποχή, επτά ενώσεις είναι αυτές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπευτική τους ιδιότητα. Οι πρώτες τρεις, η Lovastatin (Λοβαστατίνη), η Simvastatin (Σιμβαστατίνη) και η Pravastatin (Πραβαστατίνη) είναι φυσικά προϊόντα, μεταβολίτες μυκήτων (fungi) ή ημισυνθετικά παράγωγα και είναι οι λεγόμενες στατίνες τύπου I. Οι υπόλοιπες τέσσερις είναι η Atorvastatin

(Ατορβαστατίνη), η Fluvastatin (Φλουβαστατίνη), η Pitavastatin (Πιταβαστατίνη) και η Rosuvastatin (Ροσουβαστατίνη) είναι αποκλειστικά συνθετικοί αναστολείς και είναι οι λεγόμενες στατίνες τύπου II (Κόκοτος & Μαγκριώτη, 2016).

3.3.1. LOVASTATIN

Όπως προαναφέρθηκε, η Lovastatin είναι η πρώτη στατίνη που εμφανίστηκε στην αγορά και χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτικό σκεύασμα, η οποία παλαιότερα ήταν γνωστή και ως Mevinolin (Μεβινολίνη) ή Monakolin K. Πρόκειται για έναν δευτερεύοντα μεταβολίτη, που προέρχεται από τον μύκητα *Aspergillus terreus*, ο οποίος αποτελεί έναν ειδικό και ισχυρό ανταγωνιστικό αναστολέα του HMG-CoA και θεωρείται ένας πολύ δραστικός ορός – φάρμακο για την μείωση της χοληστερόλης, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε άλλα είδη. Η Lovastatin έφερε την επανάσταση στην θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας και έχει αποδεχθεί ότι έχει επίσης θεραπευτικές και προληπτικές ιδιότητες κατά της σήψης, της περιφερικής αρτηριακής νόσου, της περιφερικής αγγειακής νόσου, της εγκεφαλοαγγειακής νόσου, της ισχαιμικής νόσου και κατάγματα των οστών (Radha & Lakshmanan, 2013).

Η συγκεκριμένη στατίνη, στην καθαρή της μορφή, είναι μια λευκή, μη υγροσκοπική κρυσταλλική σκόνη, μη υδατοδιαλυτή και ελάχιστα διαλυτή σε αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο (Radha & Lakshmanan, 2013). Η χημική δομή φαίνεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1 – Structure of Lovastatin

(Πηγή: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-97072005000400002&script=sci_arttext&tlng=en)

Η Merck ήταν η πρώτη φαρμακευτική εταιρία που έδειξε ενδιαφέρον στην έρευνα του Ιάπωνα Akira Endo σχετικά με τις στατίνες και μέσω αυτής απομόνωσε την Lovastatin. Στις αρχές του 1980 και μετά από μελέτες ασφάλειας σε ζώα, η Merck ξεκίνησε κλινικές δοκιμές σε υγιείς εθελοντές. Με αυτές τις δοκιμές, αποδείχτηκε πως

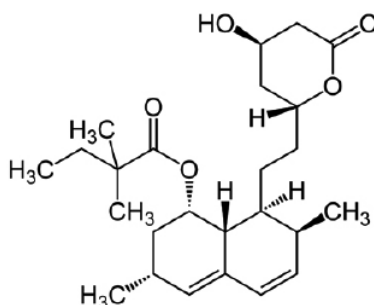
είναι δραματικά αποτελεσματική στην μείωση της LDL χοληστερόλης, χωρίς κάποια προφανή δυσμενή αρνητικά αποτελέσματα. Ωστόσο, αυτές οι πολλά υποσχόμενες δοκιμές διακόπηκαν, καθώς η δομή της Lovastatin έμοιαζε αρκετά με αυτήν της Compactin, για την οποία, είχαν κυκλοφορήσει οι φήμες πως μετά από κλινικές δοκιμές σε ζώα, τους είχαν προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα. Έτσι, η Merck σταμάτησε προσωρινά τις κλινικές δοκιμές και ξεκίνησε επιπρόσθετες μελέτες ασφαλείας σε ζώα. Το 1983 ξεκίνησε ξανά την κλινική μελέτη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και στα τέλη του 1986 πήρε τελικά έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration) για την κυκλοφορία της Lovastatin στην αγορά για πρώτη φορά με την ονομασία Mevacor (Radha & Lakshmanan, 2013).

Η Lovastatin κυκλοφορεί στο εμπόριο στην μορφή χαπιού, είτε άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης, το οποίο λαμβάνεται από το στόμα, με περιεκτικότητες 10mg/tablet, 20mg/tablet, 40 mg/tablet και 60 mg/tablet (*Lovastatin: Side Effects, Dosage, Uses, and More*, n.d.). Η δοσολογία εξαρτάται από τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Κάποιες από τις εμπορικές της ονομασίες είναι: Lovatex, Mevastin, Lovabeta και Altopren. Μερικές ήπιες παρενέργειες των σκευασμάτων αυτών είναι: πόνος στο στομάχι, ναυτία, δυσκοιλιότητα, πονοκέφαλος και μυϊκός πόνος (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Λοβαστατίνη - Γενικά*, n.d.).

3.3.2. SIMVASTATIN

Μία από τις στατίνες που ανακαλύφθηκαν και εγκρίθηκαν από τον FDA, μετά την Lovastatin, ήταν η Simvastatin. Η πρώτη εμφάνιση της Simvastatin έγινε τον Απρίλιο του 1988 στην Σουηδία και στην συνέχεια κυκλοφόρησε παγκοσμίως. Τα πρώτα χρόνια της κυκλοφορίας της, δεν ήταν αρκετά αποδεκτή, λόγω της αμφισβήτησης που είχε προκύψει στις αρχές της δεκαετίας του 1990 σχετικά με την χρήση των στατινών για την μείωση της χοληστερόλης και τις παρενέργειες που προκαλούν. Συγκεκριμένα, υπήρχε η ανησυχία ότι η μείωση της LDL χοληστερόλης μπορεί να προκαλέσει το ρίσκο για αιτίες θανάτου που δεν σχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως ο καρκίνος. Το συγκεκριμένο πρόβλημα λύθηκε τον Νοέμβριο του 1994 όπου μια Σκανδιναβική έρευνα επιβίωσης σχετικά με την Simvastatin υπέδειξε μια αναμφισβήτητη μείωση της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Έτσι, με τον καιρό η χρήση της εν λόγω στατίνης έγινε αποδεκτή από τους περισσότερους γιατρούς (Pedersen & Tobert, 2004).

Η Simvastatin είναι ένα ήμι-συνθετικό παράγωγο της Lovastatin, η οποία διαφέρει από αυτήν μόνο ως προς την χημική δομή, καθώς η Simvastatin έχει μια επιπρόσθετη μεθυλική ομάδα ως πλευρική αλυσίδα. Αυτή η μεθυλική ομάδα, σύμφωνα με δεδομένα προερχόμενα από ζωικές και κλινικές μελέτες, την δίνουν την δυνατότητα να έχει διπλάσια δραστικότητα σε σχέση με την Lovastatin. Χαρακτηρίζεται ως μια ανενεργή λακτόνη, εύκολα υδρολυόμενη in-vivo στο β-υδρόξυ οξύ, τον αναστολέα της HMG-CoA ρεκτουδάσης. Η υδρόλυση αυτή πραγματοποιείται στο ήπαρ και η έκτασή της στο ανθρώπινο πλάσμα γίνεται με πολύ αργούς ρυθμούς (Pedersen & Tobert, 2004). Στην καθαρή της μορφή είναι μια λευκή κρυσταλλική σκόνη, διαλυτή σε χλωροφόρμιο, μεθανόλη και αιθανόλη αλλά αδιάλυτη στο νερό (Mauro & MacDonald, 1991). Η χημική δομή φαίνεται στην εικόνα 2.



Εικόνα 2 – Structure of Simvastatin

(Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-Structure-of-Simvastatin_fig1_262462596)

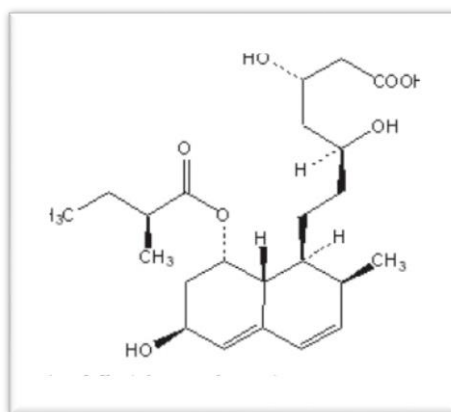
Η Simvastatin κυκλοφορεί στο εμπόριο στην μορφή χαπιού που λαμβάνεται από το στόμα, αλλά και στην μορφή εναιωρήματος για ευκολότερη κατάποση από ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία. Οι περιεκτικότητες που διατίθενται στην αγορά είναι 5 milligram/tablet, 10 mg/tablet, 20 mg/tablet, 40 mg/tablet και 80 mg/tablet για τα χάπια, και 20mg/5mL και 40mg/5mL για τα εναιωρήματα (*Simvastatin Uses, Dosage & Side Effects*, n.d.). Μερικές από τις πιο γνωστές εμπορικές ονομασίες της είναι οι Zocor, Nezatin, Lipopress, Lepur, Kymazol, Cholestat και FloLipid. Μερικές από τις πιο συνηθισμένες παρενέργειες που προκαλούνται με την λήψη Simvastatin είναι ο πονοκέφαλος, η ναυτία, ο στομαχόπονος, η δυσκοιλιότητα, μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις. Σχετικά με τις αντενδείξεις της Simvastatin, αξίζει να αναφερθεί πως ο συνδυασμός της με grapefruit πρέπει να αποφεύγεται (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Σιμβαστατίνη - Γενικά*, n.d.).

3.3.3. PRAVASTATIN

Η Pravastatin (Pravastatin), ανακαλύφθηκε από την εταιρία Sankyo Co. Ltd που πλέον ονομάζεται Daiichi Sankyo. Αναγνωρίστηκε ως ενεργός μεταβολίτης της Compactin σε ούρα προερχόμενα από σκύλους κατά την φάση της φαρμακευτικής ανάπτυξης της Compactin. Όπως όλες οι στατίνες, έτσι και η Pravastatin, ενδείκνυται για την θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας και της υπερλιπιδαιμίας. Χρονολογείται ως η πρώτη στατίνη που κυκλοφόρησε στη Ιαπωνία το 1989 με την εμπορική ονομασία Mevalotin και η δεύτερη στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1991 από την Bristol-Myers Squibb με την επωνυμία Pravachol, αμέσως μετά την Lovastatin της Merck. Η Pravastatin, έγινε κατευθείαν ένα από τα πιο περιζήτητα φάρμακα στην παγκόσμια αγορά, με τις πωλήσεις να αγγίζουν τα 5 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως το 2003 στις ΗΠΑ. Αρχικά, η Sankyo αφού επέλεξε την Pravastatin ως υποψήφιο φάρμακο για ανάπτυξη, υπέβαλε αίτηση για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το 1980. Η αποτελεσματικότητα της επιβεβαιώθηκε το 1981 μέσω προκλινικών μελετών. Οι κλινικές δοκιμές ξεκίνησαν το 1984 και ολοκληρώθηκαν το 1987. Την ίδια περίοδο αναπτύχθηκε μια διαδικασία ζύμωσης αποτελούμενη από δύο στάδια η οποία συνέβαλλε στην πιο αποτελεσματική και μαζική παραγωγή της Pravastatin (Hara & Nagaoka, 2019).

Η παγκόσμια επιτυχία της οφείλεται σε δύο σημαντικά χαρακτηριστικά που την διαφοροποιούν από την Simvastatin και την Lovastatin. Αυτά είναι η υψηλή υδατοδιαλυτότητα και η επιλεκτικότητα της στο να στοχεύει το ηπατικό σύστημα προκειμένου να επιτευχθεί η μείωση της χοληστερόλης στο αίμα. Στα ηπατικά κύτταρα, οι στατίνες προσλαμβάνονται μέσω δύο μηχανισμών, οι οποίοι είναι ο μηχανισμός ενεργητικής μεταφοράς και ο μηχανισμός της παθητικής διάχυσης, ενώ σε άλλα όργανα προσλαμβάνονται μόνο με τον δεύτερο μηχανισμό. Επομένως λόγω της υδροφιλικότητας που εμφανίζει, σε αντίθεση με τις άλλες δύο στατίνες που είναι υδρόφορες, θεωρείται πιο ισχυρός αναστολέας της χοληστερόλης στο ήπαρ από αυτές. Αντίστοιχα, οι άλλες δύο είναι ισχυρότεροι αναστολείς σε άλλα όργανα καθώς προσλαμβάνονται μόνο με τον δεύτερο μηχανισμό. Επιπλέον, η υψηλή υδροφιλικότητα που παρουσιάζει η Pravastatin, υποδηλώνει πως δεν είναι πιθανό να προκληθούν διακυμάνσεις στην φαρμακοκινητική, από την χρήση της συνδυαστικά με άλλα φάρμακα (Hara & Nagaoka, 2019).

Η Pravastatin είναι μια άοσμη, λευκή έως υπόλευκη, λεπτή ή κρυσταλλική σκόνη. Είναι διαλυτή σε μεθανόλη, και νερό, ελαφρώς διαλυτή σε ισοπροπανόλη, και πρακτικά αδιάλυτη σε ακετόνη, ακετονιτρίλιο, χλωροφόρμιο και αιθέρα. (Pravastatin, n.d.) Η χημική της δομή φαίνεται στην εικόνα 3.



Εικόνα 3 – Structure of Pravastatin

(Πηγή: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-97072008000400010&script=sci_arttext&lng=en)

Η διάθεσή της στο εμπόριο γίνεται στην μορφή δισκίου το οποίο λαμβάνεται από το στόμα. Οι περιεκτικότητες που είναι διαθέσιμες είναι των 10 mg/tablet, 20 mg/tablet, 40 mg/tablet και 80 mg/tablet. Κάποιες από τις εμπορικές ονομασίες που χρησιμοποιούνται για την κυκλοφορία της στην αγορά, εκτός του Pravachol που αναφέρεται πιο πάνω, είναι οι Maxudin, Lipostat, Pravanox, Sosmin, Pravaxis και Zoter. Κάποιες από τις ήπιες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά από κλινικές μελέτες είναι η ζάλη, η κεφαλαλγία, η διαταραχή του ύπνου και η αϋπνία, η δυσπεψία, το κοιλιακό άλγος και η διάρροια (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Πραβαστατίνη - Γενικά, n.d.*).

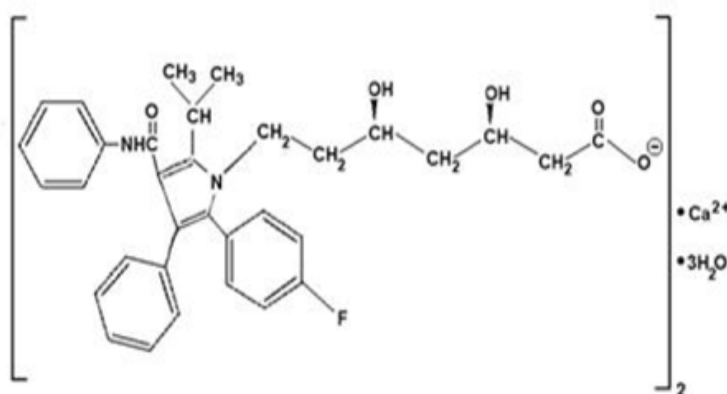
3.3.4. ATORVASTATIN

Την δεκαετία του 1980 το επίκεντρο αρκετών σημαντικών ερευνών ήταν η αναζήτηση για ισχυρούς και αποτελεσματικούς αναστολείς του ενζύμου HMG-CoA reductase. Με τις έρευνες αυτές, οι οποίες στηρίχθηκαν στην ανακάλυψη των στατινών που προέρχονται από μεταβολίτες μυκήτων, ανακαλύφθηκαν και αναπτύχθηκαν οι εξ ολοκλήρου συνθετικές στατίνες. Μια από αυτές είναι και η Atorvastatin Calcium, το μόριο της οποίας σχεδιάστηκε βασισμένο εν μέρει στις συγκρίσεις των μοριακών μοντέλων της δομής των αναστολέων (στατινών) και κάποιων άλλων, συνθετικά προερχόμενων. Εκτός από την ανάπτυξη των σχέσεων δομής-δραστικότητας που οδήγησαν στην Atorvastatin Calcium, μια άλλη κρίσιμη πτυχή της ανάπτυξης του τομέα των συνθετικών στατινών, ήταν η παράλληλη βελτίωση της απαιτούμενης χημείας για την παρασκευή ενώσεων τέτοιας αυξημένης συνθετικής πολυπλοκότητας, η οποία χρειάζεται για την ισχυρή αναστολή αυτού του ενζύμου. Εν τέλει, η ανακάλυψη της

Atorvastatin Calcium στην καθαρή της μορφή ήταν μια συλλογική προσπάθεια ανακάλυψης και ανάπτυξης (Roth, 2002).

Η Atorvastatin κυκλοφόρησε στην αγορά από την φαρμακευτική εταιρία Parke-Davis, με την επωνυμία Lipitor. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η εν λόγω εταιρία, είναι πλέον θυγατρική εταιρία της Pfizer από την οποία και κυκλοφορεί αυτήν τη στιγμή στην αγορά το Lipitor. Αν και δεν ήταν η πρώτη εταιρία που εισήγαγε στατίνη στην αγορά, ήταν σίγουρα αυτή με την μεγαλύτερη επιτυχία, καθώς θεωρείται μαζί με την Rosuvastatin, οι στατίνες με τις μεγαλύτερες πωλήσεις και την μεγαλύτερη δραστικότητα. Η Parke-Davis Pharmaceuticals άρχισε να αναζητά τη δική της στατίνη το 1982 στο Ann Arbor του Μίσιγκαν. Έτσι, το Lipitor ανακαλύφθηκε στα μέσα έως τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και κυκλοφόρησε στην αγορά το 1997. Τότε, είχαν ήδη ανακαλυφθεί τέσσερις στατίνες-σκευάσματα, το Mevacor και το Zocor της Merck, το Pravachol της Bristol-Myers Squibb και το Lescol της Sandoz. Παρά τον ανταγωνισμό, το 2006 το Lipitor είχε γίνει το φάρμακο με τις περισσότερες πωλήσεις στην ιστορία, με ετήσιες πωλήσεις να αγγίζουν συνολικά τα 12,9 δισεκατομμύρια δολάρια, περισσότερο από την καθαρή αξία της 10ης μεγαλύτερης φαρμακευτικής εταιρείας στον κόσμο (Li, 2009a).

Η Atorvastatin Calcium είναι μια λιπόφιλη στατίνη. Στην καθαρή της μορφή είναι λευκή έως υπόλευκη κρυσταλλική σκόνη που είναι αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα με $\text{pH} \leq 4$. είναι πολύ ελαφρώς διαλυτή σε απεσταγμένο νερό, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών με $\text{pH} = 7.4$ και ακετονιτρίλιο, ελαφρώς διαλυτή σε αιθανόλη και ελεύθερα διαλυτή σε μεθανόλη (*Lipitor: For Lower Stroke Risk, Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warnings*, n.d.). Η χημική της δομή φαίνεται στην εικόνα 4.



Εικόνα 4 - Structure of Atorvastatin Calcium Trihydrate

(Πηγή: <https://www.rxlist.com/lipitor-drug.htm>)

Η Atorvastatin διατίθεται στο εμπόριο με τη μορφή χαπιού το οποίο λαμβάνεται από το στόμα και σε περιεκτικότητες των 10 mg/tablet, 20 mg/tablet, 40 mg/tablet και 80 mg/tablet. Εκτός από την εμπορική ονομασία Lipitor διατίθεται και ως Holisten, Antorcin, Lambrinex, Danelip, Lipostatin, Atorlip, Delipost και Sortis. Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν μετά την λήψη Atorvastatin και έχουν καταγραφεί ως πιο συχνές είναι η ρινοφαρυγγίτιδα, η κεφαλαλγία, η δυσκοιλιότητα, ο μετεωρισμός, η δυσπεψία, η ναυτία, η διάρροια, η μυαλγία και η αρθραλγία. Επίσης, όπως αναφέρθηκε και για την Simvastatin, καλό είναι να αποφεύγεται η μεγάλη κατανάλωση grapefruit σε συνδυασμό με την λήψη Atorvastatin (Γαληνός - Δραστική ουσία - Ατορβαστατίνη - Γενικά, n.d.).

3.3.5. ROSUVASTATIN

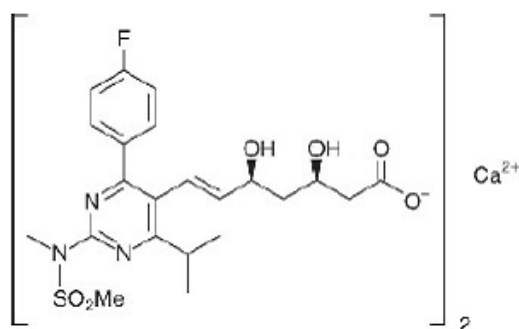
Η Rosuvastatin είναι εξ ολοκλήρου συνθετική στατίνη, η οποία ανακαλύφθηκε από μια φαρμακευτική εταιρία στην Ιαπωνία με την ονομασία Shionogi. Συγκριτικά με τις στατίνες που ανακαλύφθηκαν πιο νωρίς, η Rosuvastatin έκανε την είσοδό της στην αγορά με μεγάλη καθυστέρηση. Η εμφάνισή της στην αγορά έγινε με την εμπορική ονομασία Crestor και παραμένει μέχρι και σήμερα ένα πολύ επιτυχημένο και παγκοσμίου φήμης φάρμακο. Συνήθως αναφέρεται ως σούπερ στατίνη, όπως και η Atorvastatin, λόγω της υψηλής δραστηριότητάς της (Hara et al., 2019).

Η Rosuvastatin σε σχέση με την Atorvastatin, έχει κάποια σημαντικά πλεονεκτήματα, αν και η Atorvastatin θεωρούνταν η καλύτερη στατίνη στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Το πρώτο είναι η αποτελεσματικότητα που παρουσιάζει σχετικά με την μείωση της LDL χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, για το ίδιο αποτέλεσμα απαιτείται ένα τέταρτο της δόσης Rosuvastatin σε σχέση με την Atorvastatin. Το δεύτερο πλεονέκτημα είναι η βελτιωμένη επιλεκτικότητα της στο να στοχεύει το ηπατικό σύστημα, η οποία προάγει την ισχυρή αναστολή της αναγωγής HMG-CoA στο ήπαρ και την ασθενή αναστολή σε άλλα σημεία ιστού. Ένα τρίτο πλεονέκτημα είναι η ισχυρή υδροφιλικότητα της και τέλος, η σημαντικά μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών και η σοβαρότητα αυτών, λόγω συνδυασμού με άλλο φάρμακο (Hara et al., 2019).

Ένας από τους βασικούς συντελεστές στην επιτυχία της έρευνας και ανάπτυξης (R&D) της Rosuvastatin από τη Shionogi, ήταν ότι η εταιρεία εκμεταλλεύτηκε τη μοναδική της εμπειρία στη χημική σύνθεση και την χρησιμοποίησε για την παγκόσμια

αναζήτηση μιας εξαιρετικά ισχυρής, συνθετικής στατίνης που ήταν πιο αποτελεσματική από τις στατίνες πρώτης γενιάς (Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) που προέρχονται από φυσικά προϊόντα. Αυτός ο παράγοντας συνέβαλε στα κορυφαία επίπεδα πωλήσεων, σημαντικά μεγαλύτερα από της Simvastatin και της Pravastatin, παρόλο που η κυκλοφορία της έγινε όταν ο ανταγωνισμός στην αγορά ήταν αρκετά υψηλός, ο οποίος συμπεριλάμβανε και γενόσημα φάρμακα που εισήχθησαν στην αγορά μετά τη λήξη των προηγούμενων διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας για τις στατίνες. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μέχρι την κυκλοφορία της, η συγκεκριμένη στατίνη αντιμετώπισε κάποιες δυσκολίες. Συγκεκριμένα, παρά τα εξαιρετικά χαρακτηριστικά του υποψήφιου φαρμάκου, η Shionogi ανέστειλε την ανάπτυξή της κατά τη διάρκεια της Φάσης II της κλινικής δοκιμής. Μόνο όταν ξεκίνησε τη συνεργασία της με την Astra Zeneca συνεχίστηκε η ανάπτυξή της. Με αυτόν τον τρόπο, η Astra Zeneca επέκτεινε την κλίμακα και την ποικιλία των κλινικών δοκιμών με σκοπό την παγκόσμια κυκλοφορία της Rosuvastatin. Συμμετείχε επίσης σε εκτεταμένες συγκριτικές κλινικές δοκιμές με κορυφαίες στατίνες. Αυτή η περίπτωση δείχνει τον κρίσιμο ρόλο των συμπληρωματικών πόρων για τη μετατροπή μιας σπουδαίας εφεύρεσης φαρμάκων σε επιτυχημένη καινοτομία, καθώς και τη σημασία του συνδυασμού δυνατοτήτων μεταξύ των επιχειρήσεων για την επίτευξη ενός τέτοιου στόχου (Hara et al., 2019).

Η Rosuvastatin Calcium στην καθαρή της μορφή είναι μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη, η οποία είναι διαλυτή σε διμεθυλοφορμαμίδιο, διμεθυλοσουλφοξίδιο, ακετονιτρίλιο και ακετόνη, και ελαφρώς διαλυτή σε νερό και μεθανόλη (*Rosuvastatin Calcium Tablets (Rosuvastatin Calcium)*, n.d.). Η χημική της δομή φαίνεται στην εικόνα 5.



Εικόνα 4 – Structure of Rosuvastatin Calcium

(Πηγή: <https://www.rxlist.com/rosuvastatin-calcium-drug.htm#description>)

Η διάθεση της στο εμπόριο γίνεται είτε στην μορφή χαπιού ή στην μορφή κάψουλας και λαμβάνεται από το στόμα. Οι διαθέσιμες στο εμπόριο περιεκτικότητες είναι των 5 mg/tablet, 10 mg/tablet, 20 mg/tablet και 40 mg/tablet. Άλλες εμπορικές ονομασίες εκτός του Crestor είναι οι Holestatin, Platorel, Zirus, Alzil, Arosuva και EzallorSprinkle. Κατά την διάρκεια θεραπείας με Rosuvastatin μπορεί να εμφανιστούν κάποιες παρενέργειες, μερικές από τις οποίες είναι σχετικά ήπιες. Αναφέρονται ενδεικτικά οι πιο συνηθισμένες όπως η κεφαλαλγία, η ζάλη, η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, το κοιλιακό άλγος και η μυαλγία (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Ροσουβαστατίνη - Γενικά*, n.d.).

3.3.6. FLUVASTATIN

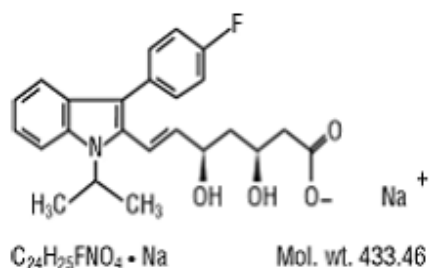
Η Sandoz Pharmaceutical Corporation (που ανήκει πλέον στην Novartis), ήταν η πρώτη φαρμακευτική που εισήγαγε μια συνθετική στατίνη στην αγορά. Αυτή ήταν η Fluvastatin Sodium, η οποία θεωρήθηκε τεράστια καινοτομία στον τομέα του φαρμάκου. Η κυκλοφορία της έγινε με την εμπορική ονομασία Lescol, και ήταν η τέταρτη κατά σειρά στατίνη που κυκλοφόρησε στην αγορά των ΗΠΑ. Ο λόγος που θεωρήθηκε καινοτόμο προϊόν, ήταν το γεγονός ότι ενώ πρόκειται για ένα εξ ολοκλήρου συνθετικό μόριο, είναι εξίσου αποτελεσματικό όσο και το φυσικό αντίστοιχο μόριο. Η εφεύρεση της έγινε από τον Faizulla G. Kathawala στο Sandoz στο New Jersey το 1984 (Li, 2009a).

Αρχικά, ο Kathawala και οι συνεργάτες του ήθελαν να συνθέσουν την δομή της Fluvastatin έτσι ώστε να μοιάζει με αυτή της Mevastatin. Ωστόσο, η χημεία ήταν τόσο περίπλοκη και απαιτητική που δεν ήταν εφικτό και αποφάσισε να τα παρατήσει με αυτή την προσέγγιση. Στη συνέχεια, μετά από πολλές δοκιμές, έστρεψε τις δοκιμές στον εντοπισμό αντικαταστατών για τον πυρήνα του μορίου. Εν τέλει, με την αντικατάσταση του πυρήνα και την προσθήκη μιας πλευρικής αλυσίδας, η οποία έμοιαζε με αυτή των φυσικών στατινών, προέκυψε η ένωση που ονομάστηκε Fluvastatin Sodium. Εκείνη την εποχή, η ασύμμετρη σύνθεση της πλευρικής αλυσίδας φαινόταν ανέφικτη. Έτσι, η Sandoz αποφάσισε να φτιάξει Fluvastatin Sodium σε ρακεμική μορφή (ένα μείγμα δύο ισομερών, το ένα ενεργό και το άλλο λιγότερο ενεργό), η οποία δεν ήταν τόσο ισχυρή όσο το οπτικά καθαρό φάρμακο. Να σημειωθεί πως όλες οι φυσικές στατίνες είναι οπτικά καθαρές επειδή αποτελούνται μόνο από το ενεργό ισομερές. Ευτυχώς, το φάρμακο ήταν πιο ισχυρό από το Mevacor που η Sandoz είδε ότι δεν υπάρχει ανάγκη να αυξήσει τη δραστηριότητα κατά άλλο ένα διπλάσιο διαχωρίζοντας τα δύο

εναντιομερή. Λόγω της σημαντικής πνευματικής συμβολής του Kathawala για τη γένεση της Fluvastatin, αναφέρθηκε ως ο μοναδικός εφευρέτης της στα διπλώματα ευρεσιτεχνίας (Li, 2009a).

Όσο το Lipitor και το Zocor έκαναν πωλήσεις δισεκατομμυρίων δολαρίων, το Lescol δεν κατάφερε ποτέ να φτάσει αυτό το επίπεδο. Αυτό συνέβη επειδή ήταν η τέταρτη στατίνη στην αγορά. Έτσι, η Sandoz την τιμολόγησε σκόπιμα 50% χαμηλότερη από τις άλλες στατίνες. Το Mevacor, το Zocor και το Pravachol κόστιζαν \$70 έως \$80 για την κάλυψη αναγκών ενός μήνα, αλλά το Lescol πωλήθηκε μόνο για \$40 όταν κυκλοφόρησε τον Μάρτιο του 1994. Οι ετήσιες πωλήσεις του Lescol έφτασαν στο αποκορύφωμά τους το 2003, με πωλήσεις που άγγιξαν τα 734 εκατομμύρια δολάρια (Li, 2009a).

Η Fluvastatin είναι μια σχετικά υδρόφιλη στατίνη, η οποία στην καθαρή της μορφή είναι μια λευκή έως υποκίτρινη, υγροσκοπική σκόνη, διαλυτή σε νερό, αιθανόλη και μεθανόλη. Η χημική της δομή φαίνεται στην εικόνα 6 (*Lescol (Fluvastatin Sodium)*, n.d.).



Εικόνα 5 - Structure of Fluvastatin Sodium

(Πηγή: <https://www.rxlist.com/lescol-drug.htm#description>).

Η κυκλοφορία της Fluvastatin στην αγορά γίνεται στην μορφή κάψουλας ή χαπιού τα οποία παραλαμβάνονται από το στόμα και είναι είτε άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Συγκεκριμένα, άμεσης αποδέσμευσης είναι οι κάψουλες οι οποίες είναι διαθέσιμες σε περιεκτικότητες των 20 mg/tablet και 40 mg/tablet, ενώ παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι τα χάπια τα οποία διατίθενται στην περιεκτικότητα των 80 mg/tablet. Όπως προαναφέρθηκε, η πρώτη εμπορική ονομασία της Fluvastatin ήταν Lescol και είναι η μορφή των καψουλών. Τα χάπια παρατεταμένης αποδέσμευσης κυκλοφορούν ως LescolXL. Άλλες εμπορικές ονομασίες είναι οι Digaril, Flavustenol, Hypochol, Locol και Luvinsta. Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συχνά με την λήψη Fluvastatin, είναι η αϋπνία, η κεφαλαλγία, η ναυτία,

το κοιλιακό άλγος και η δυσπεψία (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Φλουβαστατίνη - Γενικά, n.d.*)

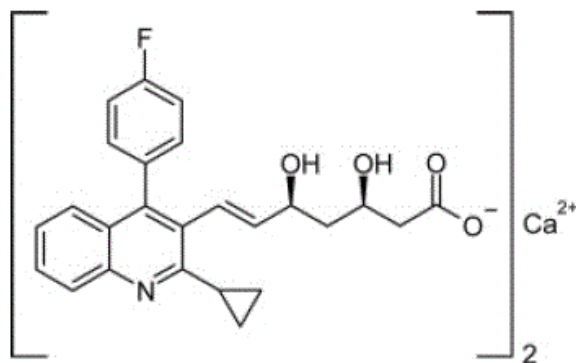
3.3.7. PITAVASTATIN

Η τελευταία προσθήκη στην κατηγορία των στατινών είναι η Pitavastatin Calcium. Πρόκειται για μια λιπόφιλη συνθετική στατίνη, η οποία, όπως και οι προηγούμενες, αναστέλλει το ένζυμο HMG-CoA ρεδοκτάση που καταλύει το πρώτο βήμα της σύνθεσης της χοληστερόλης. Ανακαλύφθηκε από τις χημικές βιομηχανίες Nissan στην Ιαπωνία, και αναπτύχθηκε περαιτέρω από την Kowa Pharmaceuticals στο Τόκιο της Ιαπωνίας. Κυκλοφόρησε πρώτη φορά στην αγορά της Ιαπωνίας το 2003 με την επωνυμία Livazo και στην συνέχεια δόθηκε υπό άδεια και στην αγορά της Νότιας Κορέας και της Ινδίας με την εμπορική ονομασία Zypitamag (Kumar et al., 2018). Στις Ηνωμένες Πολιτείες έλαβε έγκριση από τον FDA το 2009, όπου κυκλοφόρησε με την ονομασία Livalo. Στο Ηνωμένο Βασίλειο εγκρίθηκε από τον ρυθμιστικό οργανισμό προϊόντων υγειονομικής περίθαλψης (Healthcare Products Regulatory Agency) το 2010 (Ramadan & Elhour, 2022).

Η Pitavastatin έχει αρκετές ιδιότητες που την κάνουν διαφορετική από τις άλλες διαθέσιμες στατίνες. Μερικές από αυτές τις ιδιότητες είναι αρχικά ότι δρα πιο αποτελεσματικά στην αύξηση της λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL-C) σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες. Επίσης, έχει σημαντικές πλειοτροπικές επιδράσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις, που μπορεί να είναι ευεργετικές για την υποχώρηση της αθηροσκλήρωσης. Η θεραπεία με στατίνες είναι γνωστό ότι αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε μη διαβητικούς ασθενείς. Η Pitavastatin, έχει δείξει ότι έχει είτε ουδέτερες ή ευεργετικές επιδράσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Τέλος, έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες, ότι είναι καλά ανεκτή από ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία σε άλλες στατίνες (Goswami, 2020).

Στην πρωτογενή της μορφή, είναι μία άοσμη, λευκή έως ελαφρώς κίτρινη σκόνη. Είναι ελεύθερα διαλυτή σε πυριδίνη, χλωροφόρμιο, αραιό υδροχλωρικό οξύ και τετραϋδροφουράνιο, διαλυτή σε αιθυλενογλυκόλη, ελάχιστα διαλυτή σε οκτανόλη, ελαφρώς διαλυτή σε μεθανόλη, πολύ ελαφρώς διαλυτή σε νερό ή αιθανόλη και πρακτικά αδιάλυτη σε ακετονιτρίλιο ή διαιθυλεστέρα. Είναι επίσης υγροσκοπική και

ελαφρώς ασταθής στο φως (Kumar et al., 2018). Η χημική της δομή φαίνεται στην εικόνα 7.



Εικόνα 6 - Structure of Pitavastatin Calcium

(Πηγή: <https://www.rxlist.com/livalo-drug.htm>)

Η διάθεση της Pitavastatin στην αγορά, γίνεται στην μορφή δισκίου το οποίο λαμβάνεται από το στόμα, και είναι διαθέσιμο σε περιεκτικότητες του 1mg/tablet, των 2mg/tablet και των 4mg/tablet. Άλλες διαθέσιμες εμπορικές ονομασίες, εκτός από τις προαναφερθείσες, είναι οι Pitava, Pitavador, Lester, Pivast, Lippiza και Pitamet. Οι πιο συχνές παρενέργειες που συνοδεύουν την λήψη Pitavastatin είναι η κεφαλαλγία, η δυσκοιλιότητα, η διάρροια, η δυσπεψία και η ναυτία (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Πιταβαστίνη - Γενικά*, n.d.).

3.4. ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Αν και οι στατίνες είναι γενικά πολύ καλά ανεκτές, έχουν κάποιες συγκεκριμένες δυσμενείς επιπτώσεις στους μυς, την αιμόσταση της γλυκόζης και το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μυοπάθεια είναι η πιο σημαντική κλινικά ανεπιθύμητη ενέργεια των στατινών. Μεταξύ των παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η αλληλεπίδραση με ταυτόχρονη φαρμακευτική θεραπεία. Η ραβδομυόλυση είναι η πιο σοβαρή μορφή μυϊκής βλάβης που προκαλείται από στατίνες, που χαρακτηρίζεται από έντονο μυϊκό πόνο, μυϊκή νέκρωση και μυοσφαιρινουρία που δυνητικά οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο δυσγλυκαιμίας και ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (T2DM – Type 2 Diabetes mellitus). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτό είναι ένα σταθερό, δόσοεξαρτώμενο φαινόμενο. Αν και τα

παραπάνω είναι αρκετά σοβαρές παρενέργειες, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, συνολικά, τα οφέλη της θεραπείας με την χρήση στατινών είναι πολύ σημαντικότερα και περισσότερα από τα μειονεκτήματα (Mach et al., 2020).

3.5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΛΙΠΟΦΙΛΩΝ - ΥΔΡΟΦΙΛΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Αν και οι διαφορετικοί τύποι στατινών έχουν πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα ανάλογα με το προφίλ διαλυτότητάς τους, η ασφάλεια δεν πρέπει να αγνοείται. Σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί ότι τα οφέλη των λιπόφιλων στατινών συνδέονται με πληθώρα ανεπιθύμητων παρενεργειών λόγω της εύκολης διείσδυσής τους στους εξωηπατικούς ιστούς. Από την άλλη πλευρά, η ηπατοεκλεκτικότητα των υδρόφιλων στατινών θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε βλάβη, αν και η χαμηλότερη απορρόφηση στους ιστούς, όπως και η μικρότερη εξάρτησή τους από το ένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε σύγκριση με τις λιπόφιλες στατίνες, θα μπορούσε να εξηγήσει τη μείωση του αριθμού των ανεπιθύμητων ενεργειών στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με αυτόν τον τύπο στατινών (McKenney, 2003).

Αρχικά, ο επιπολασμός μυϊκών συμπτωμάτων που σχετίζονται με θεραπεία με στατίνες (SAMS – Statin - Associated Muscle Symptoms) διαφέρει μεταξύ των κατηγοριών στατινών. Οι λιπόφιλες στατίνες όπως η Simvastatin, η Atorvastatin, η Fluvastatin, η Pitavastatin και η Lovastatin, λόγω της γνωστής ικανότητάς τους να διαχέονται μη επιλεκτικά σε εξωηπατικούς ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες, ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης SAMS. Αντίθετα, οι υδρόφιλες στατίνες έχουν μικρότερη ικανότητα μυϊκής διείσδυσης και επομένως ενέχουν χαμηλότερο κίνδυνο (Banach et al., 2015). Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι, εκτός από τον τύπο στατίνης, ο κίνδυνος ανάπτυξης SAMS εξαρτάται επίσης από άλλους παράγοντες, όπως η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που μεταβολίζονται από τις ίδιες ηπατικές ισόμορφες του κυτοχρώματος P450 (Muntean et al., 2017). Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη SAMS που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό μυϊκών συμπτωμάτων με θεραπεία μείωσης των λιπιδίων, τον υποθυρεοειδισμό χωρίς θεραπεία, το φύλο του ασθενούς, την ηλικία και τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (Bruckert et al., 2005).

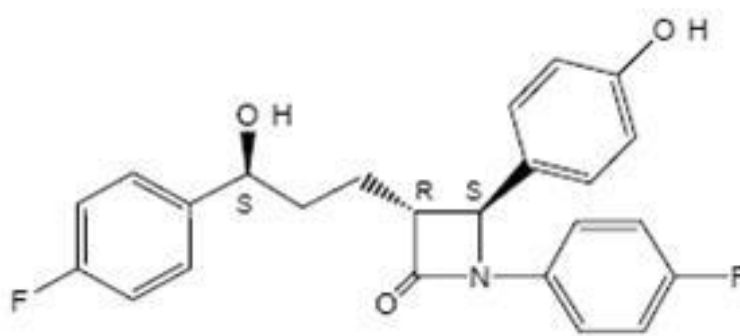
Επίσης, μεγάλος αριθμός κλινικών ερευνών έχουν αποδείξει την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες. Αυτό φαίνεται να είναι πιο συχνό σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες

κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (Climent et al., 2019). Έχει παρατηρηθεί τόσο για τις υδρόφιλες όσο και για τις λιπόφιλες στατίνες και φαίνεται να εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλές δόσεις στατινών ωστόσο, δεν έχει περιγραφεί σχέση με τη διαλυτότητα της στατίνης (Banach et al., 2015). Έχει υποτεθεί ότι οι λιπόφιλες στατίνες μπορεί να είναι περισσότερο διαβητογόνες καθώς μπορούν να διεισδύσουν πιο εύκολα στις εξωηπατικές κυτταρικές μεμβράνες όπως τα β-κύτταρα, τα λιποκύτταρα και τους σκελετικούς μύες, ενώ οι υδρόφιλες στατίνες (π.χ. Pravastatin) είναι περισσότερο ηπατοκυτταρικές και είναι λιγότερο πιθανό να εισέλθουν σε β-κύτταρα ή λιποκύτταρα (Schachter, 2005). Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται επίσης από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία βρέθηκε ότι η Pravastatin βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ η Simvastatin την επιδεινώνει (Baker et al., 2010)

4. ΤΟ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ

Πολλές κλινικές δοκιμές και εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τα οφέλη της μείωσης των επιπέδων της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL) και της ολικής χοληστερόλης (TC) στον ορό του αίματος, για τη στεφανιαία νόσο. Αν οι στατίνες ως κατηγορία φαρμάκων, που μειώνουν την LDL-C και την TC αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές, πολλοί ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες συνεχίζουν να έχουν υψηλότερα από τα συνιστώμενα επίπεδα LDL και TC. Λόγω αυτού, έχουν επιδιωχθεί κατά καιρούς διάφορες προσεγγίσεις για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που μειώνουν τη χοληστερόλη, με ένα τέτοιο πρόγραμμα να οδηγεί στην ανακάλυψη και την ανάπτυξη ενός μικρού μορίου φαρμάκου, το Ezetimibe. Ήταν η πρώτη προσθήκη σε μία νέα κατηγορία παραγόντων μείωσης της LDL-χοληστερόλης, οι λεγόμενοι αναστολείς απορρόφησης εντερικής χοληστερόλης. Εγκρίθηκε από τον FDA τον Οκτώβριο του 2002 για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και κυκλοφόρησε με την εμπορική ονομασία Zetia από τις εταιρίες Schering Plough και Merck (Earl & Kirkpatrick, 2003).

Το Ezetimibe, είναι μια λευκή έως υπόλευκη κρυσταλλική σκόνη η οποία είναι ελεύθερα διαλυτή σε μεθανόλη και ακετόνη, διαλυτή στην αιθανόλη και πρακτικά αδιάλυτη στο νερό. Το Ezetimibe έχει σημείο τήξης περίπου 163°C και είναι σταθερό σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η χημική δομή του φαίνεται στην εικόνα 8 (*Ezetimibe*, n.d.).



Εικόνα 7 - Structure of Ezetimibe

(Πηγή: <https://www.drugs.com/pro/ezetimibe.html#s-34089-3>)

4.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ EZETIMIBE

Το Ezetimibe είναι ένας αναστολέας της απορρόφησης της χοληστερόλης που εμποδίζει την εντερική απορρόφηση τόσο της χοληστερόλης προερχόμενης από τα χοληφόρα, όσο και της διατροφικής χοληστερόλης. Ασκεί την επίδρασή του αλληλεπιδρώντας με τους εντερικούς μεταφορείς στερολών, συγκεκριμένα με τις πρωτεΐνες τύπου Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), που βρίσκονται στην επιφανειακή μεμβράνη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Ο μεταφορέας NPC1L1 απαιτείται για τη μεταφορά της εντερικής χοληστερόλης και των φυτοστερολών από τον εντερικό αυλό στα ενδοκυτταρικά διαμερίσματα των εντεροκυττάρων, όπου λαμβάνει χώρα η εστεροποίηση και η ενσωμάτωσή της στα σωματίδια χυλομικρών. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται στην ουσία η απορρόφησή τους. Η μονοθεραπεία με Ezetimibe αλλά και σε συνδυασμό με στατίνες ενδείκνυται κυρίως για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά άλλες παραμέτρους που θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν περαιτέρω τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου, όπως η αύξηση της HDL-χοληστερόλης και η μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB lipoprotein). Το Ezetimibe χρησιμοποιείται επίσης και για την μείωση της σιτοστερόλης και της καμπεστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή σιτοστερολαιμία, μια κληρονομική διαταραχή στην οποία η αυξημένη απορρόφηση φυτικών στερολών οδηγεί σε πρόωρη αθηροσκλήρωση (Vavlukis & Vavlukis, 2018).

4.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ, ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ EZETIMIBE

Το Ezetimibe απορροφάται ταχέως όταν χορηγείται από το στόμα και υφίσταται εκτεταμένη σύζευξη στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ, με έναν ενεργό μεταβολίτη γλυκουρονιδίου, ο οποίος είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή. Τόσο το Ezetimibe όσο και το γλυκουρονίδιο συνδέονται περισσότερο από 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το Ezetimibe απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα μέσω της χολής και υφίσταται εντεροηπατική ανακύκλωση. Μετά από την λήψη μίας δόσης (ληφθείσα από το στόμα), περίπου το 78% απεκκρίνεται με τα κόπρανα, κυρίως ως Ezetimibe, και περίπου το 11% απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως γλυκουρονίδιο. Ο χρόνος ημιζώης τόσο για το Ezetimibe όσο και για το γλυκουρονίδιο είναι περίπου 22 ώρες (Mach et al., 2020).

Η χολεστυραμίνη (colestyramine), η οποία είναι μια ανιονική ανταλλακτική ρητίνη και χρησιμοποιείται για την μείωση της χοληστερόλης, μειώνει την απορρόφηση του Ezetimibe όταν χορηγείται την ίδια ώρα μέσα στη μέρα. Η κυκλοσπορίνη έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση του Ezetimibe στο πλάσμα και οι ασθενείς που λαμβάνουν και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η επίδραση αυτή, μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Έχει αναφερθεί αυξημένη τιμή INR (International normalized ratio), η οποία είναι η τιμή των αντιπηκτικών τεστ, σε ασθενείς που έλαβαν Ezetimibe και από το στόματος αντιπηκτικά. Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι συγκεντρώσεις του Ezetimibe στο πλάσμα, είναι αρκετά υψηλές σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Έχει υπάρξει επίσης αναφορά υπερθεραπευτικής ανταπόκρισης στο Ezetimibe σε ασθενή με μεταμόσχευση καρδιάς που λαμβάνει κυκλοσπορίνη. Συνεπώς Το Ezetimibe προκαλεί μια μικρή αύξηση στις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, αν και η κλινική σημασία αυτού δεν είναι ξεκάθαρη (Brayfield, 2014).

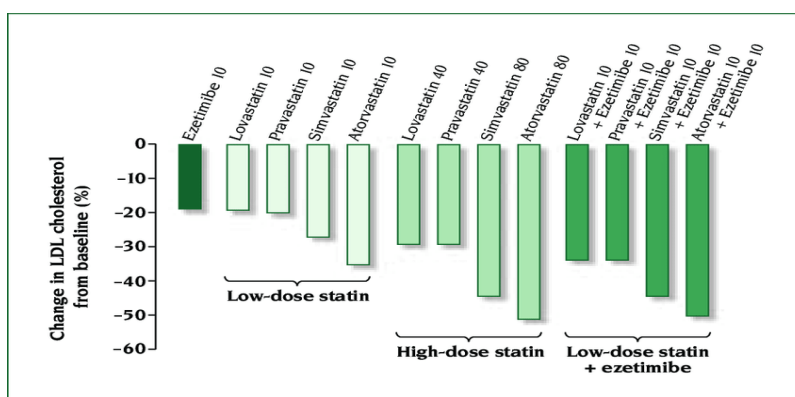
Το Ezetimibe κυκλοφορεί στην αγορά στην αγορά στην μορφή χαπιού και σε περιεκτικότητα 10mg/tablet. Λαμβάνεται από το στόμα και συνήθως μία φορά την ημέρα. Κάποιες από εμπορικές του ονομασίες είναι οι Ezetiben, Delipid, Zertya, Zetiraf, Erezel, Mibezet και Ezetrol. Μερικές από τις συχνές παρενέργειες του Ezetimibe ως μονοθεραπεία είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, ο μετεωρισμός και η κόπωση (Γαληνός - Δραστική ουσία - Εζετιμίμπη - Προφυλάξεις, n.d.).

5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ – ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Η διαδρομή προς την ανακάλυψη του Ezetimibe, περιλάμβανε τα κοινά θέματα των επιστημονικών επιτευγμάτων: έμπνευση, κόπο και γαλήνη. Ωστόσο, το Ezetimibe, ως μονοθεραπεία δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο οι στατίνες. Μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά μόλις 18-20%. Οι άνθρωποι μπορούν να επιτύχουν παρόμοιες μειώσεις μόνοι τους μέσω της διατροφής και της άσκησης. Έτσι, το φάρμακο τοποθετείται κυρίως ως συμπλήρωμα των στατινών για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητάς τους (Li, 2009).

Η θεραπεία για τη μείωση της χοληστερόλης θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση. Για τη βελτίωση της αξιολόγησης κινδύνου, συνιστάται η χρήση απεικονιστικών τεχνικών για την ανίχνευση ασυμπτωματικής αθηροσκλήρωσης. Η έννοια του συσσωρευτικού φορτίου χοληστερόλης δείχνει τη σημασία της έγκαιρης θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με χορήγηση στατινών υψηλής έντασης και στις περισσότερες περιπτώσεις σε συνδυασμό με Ezetimibe (Mach et al., 2020).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η συνδυαστική θεραπεία με Ezetimibe και στατίνες, αποφέρει σημαντική μείωση της LDL-C και επιδρά στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Τα κύρια ευρήματα αυτών των μελετών ήταν ότι ο συνδυασμός στατίνης με 10mg Ezetimibe είχε μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση της LDL-C και της TC σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με διπλή δόση στατίνης. (Yu et al., 2020). Στην εικόνα 8 φαίνονται ενδεικτικά τα ποσοστά μείωσης της LDL χοληστερόλης μετά από χορήγηση στατινών ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με Ezetimibe.



Εικόνα 8 - Ezetimibe - Statin combination therapy

(Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Ezetimibe-statin-combination-therapy-Ezetimibe-in-monotherapy-lowers-low-density_fig2_40706204)

5.1. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ EZETIMIBE - ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών και/ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Ezetimibe και διαφόρων στατινών (Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin και Rosuvastatin) και για την μελέτη της ασφάλειας της ταυτόχρονης χρήσης αυτών των φαρμάκων, διεξήχθησαν πληθώρα μελετών.

Όλες οι στατίνες εκτός από την Pitavastatin, την Pravastatin και τη Rosuvastatin υφίστανται οξειδωτικό μεταβολισμό από το ενζυμικό σύστημα CYP, ο οποίος καταλύεται κυρίως από τις υποοικογένειες CYP3A (Atorvastatin, Lovastatin και Simvastatin) και CYP2C (Fluvastatin). Η οικογένεια ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) είναι το πιο σημαντικό ενζυμικό σύστημα που καταλύει το μεταβολισμό της φάσης 1 των φαρμακευτικών προϊόντων και άλλων ξενοβιοτικών, όπως τα φυτικά φάρμακα και οι τοξικές ενώσεις στο περιβάλλον. Η αναστολή και η επαγωγή των CYPs είναι ισχυροί μηχανισμοί που προκαλούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Οι περισσότερες από τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν στατίνες προκύπτουν από την επαγωγή ή την αναστολή διαφόρων ισοενζύμων του CYP, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, ραβδομυόλυσης και άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επειδή το Ezetimibe μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης και δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP *in vivo*, δεν αναμένονταν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τις στατίνες (Hong et al., 2018).

5.1.1. EZETIMIBE - SIMVASTATIN

Η απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ Ezetimibe και Simvastatin σημειώθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κυμαινόμενης δόσης, παράλληλων ομάδων κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 58 υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς ($LDL-C \geq 130 \text{ mg/dL}$ [$\geq 3,37 \text{ mmol/L}$]). Κάθε ασθενείς έλαβε μία από τις ακόλουθες πέντε θεραπείες ($n = 11-12$ ανά θεραπεία) μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες: Simvastatin 10 mg, Simvastatin 10 mg σε συνδυασμό με Ezetimibe 0.25, 1 ή 10 mg, ή εικονικό φάρμακο. Οι μέσες τιμές AUC (Area Under the Curve - Εμβαδόν περιοχής κάτω από την καμπύλη) και C_{max} για τη Simvastatin και τον μεταβολίτη της, τη β-υδροξυιμβαστατίνη ήταν παρόμοιες μεταξύ των θεραπειών. Η φαρμακοκινητική του Ezetimibe δεν χαρακτηρίστηκε πλήρως σε αυτή τη μελέτη,

επειδή οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση στο Ezetimibe 0,25 και 1 mg ήταν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού. Συνεπώς, τα δείγματα πλάσματος για το Ezetimibe μετρήθηκαν 1 ώρα μετά την από του στόματος χορήγησης του φαρμάκου. Οι μέσες συγκεντρώσεις του Ezetimibe στο πλάσμα και του ολικού Ezetimibe (3,23 και 92,4 ng/mL, αντίστοιχα) που επιτεύχθηκε μετά τη συγχορήγηση Simvastatin 10 mg και Ezetimibe 10 mg ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση του Ezetimibe συγκέντρωσης 10 mg σε προηγούμενες μελέτες. Εφόσον αυτή η μελέτη έδειξε ότι το Ezetimibe συγκέντρωσης 10 mg δεν είχε καμία επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της Simvastatin, η σταδιακή μείωση της LDL-C που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία συγχορήγησης Ezetimibe και Simvastatin δεν προκύπτει από φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση των δύο ενώσεων (Hong et al., 2018).

5.1.2. EZETIMIBE - ATORVASTATIN

Η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του Ezetimibe και της Atorvastatin διερευνήθηκε σε 32 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (LDL-C ≥ 130 mg/dL [$\geq 3,37$ mmol/L]) που λαμβάνουν μία από τις ακόλουθες από του στόματος θεραπείες μία φορά την ημέρα (n=8 ανά θεραπεία) για 14 ημέρες: Atorvastatin 10 mg, Ezetimibe 10 mg, συγχορήγηση Atorvastatin και Ezetimibe 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Δεδομένου ότι ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων και των σημείων ασφάλειας, χρησιμοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων κλινική μελέτη όπου δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το Ezetimibe συγχορηγήθηκε με Atorvastatin. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι μεταβολικές οδοί που εμπλέκονται στην πρώτη δίοδο και στην ηπατική κάθαρση της Atorvastatin δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση με Ezetimibe (Hong et al., 2018).

5.1.3. EZETIMIBE - FLUVASTATIN

Για τη διερεύνηση των επιδράσεων της συγχορήγησης Ezetimibe στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της Fluvastatin χρησιμοποιήθηκε παρόμοιος σχεδιασμός της κλινικής μελέτης με τα παραπάνω. Διερευνήθηκε η χορήγηση 20 mg Fluvastatin σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (n = 32, n = 8 ανά θεραπεία). Το

Ezetimibe δεν είχε καμία επίδραση στις παραμέτρους της φαρμακοκινητικής της Fluvastatin ή αντίστροφα. Οι μέσες τιμές AUC και C_{max} για τη συνολική Ezetimibe δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ της ομάδας μονοθεραπείας και της ομάδας όπου πραγματοποιήθηκε συγχορήγηση Ezetimibe και Fluvastatin. Το Ezetimibe φάνηκε να μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της Fluvastatin ωστόσο, αυτή η επίδραση προφανώς οφειλόταν σε δύο άτομα με υψηλές φαρμακοκινητικές τιμές στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο καθώς και στο μικρό μέγεθος του δείγματος. Η συνολική έλλειψη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του Ezetimibe και της Fluvastatin είναι σύμφωνη με την παρατήρηση ότι το Ezetimibe δεν επάγει το CYP2C9, το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στην κάθαρση της Fluvastatin (Hong et al., 2018).

5.1.4. EZETIMIBE - LOVASTATIN

Η απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ Ezetimibe και Lovastatin επιβεβαιώθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολλαπλών δόσεων κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 19 υγιή άτομα και 8 ασθενείς στην παράλληλη μελέτη. Όλα τα άτομα έλαβαν τις ακόλουθες θεραπείες από το στόμα μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες: Ezetimibe 20 mg, ή συγχορήγηση Ezetimibe 10 mg και Lovastatin 20mg. Η συγχορήγηση δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του Ezetimibe ή της Lovastatin στο πλάσμα ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις τιμές AUC και C_{max} της Lovastatin, της β-υδροξυ Lovastatin ή της ολικής Ezetimibe μεταξύ της ομάδας συγχορήγησης και μονοθεραπείας (Hong et al., 2018).

5.1.5. EZETIMIBE - ROSUVASTATIN

Μια τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων κλινική μελέτη διεξήχθη σε 40 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (LDL C \geq 130 mg/dL [\geq 3,37 mmol/L]) για την αξιολόγηση πιθανών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Ezetimibe και της Rosuvastatin. Τα άτομα έλαβαν μία από τις ακόλουθες τέσσερις θεραπείες μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες: συγχορήγηση Rosuvastatin 10 mg και Ezetimibe 10 mg μία φορά την ημέρα (n = 12), Rosuvastatin 10 mg (n = 12), Ezetimibe 10 mg (n = 8), ή εικονικό φάρμακο (n = 8). Δεν υπήρξε ένδειξη σημαντικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των δύο φαρμάκων. Οι μέσες τιμές AUC και C_{max} για το Ezetimibe και τη Rosuvastatin δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων μονοθεραπείας και συγχορήγησης. Η

Rosuvastatin αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα κόπρανα, με ελάχιστο ή καθόλου μετασχηματισμό από τα διάφορα ισοένζυμα του CYP. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η Rosuvastatin δεν είναι ευαίσθητη σε αλληλεπιδράσεις με το Ezetimibe (Hong et al., 2018).

5.1.6. EZETIMIBE - PITAVASTATIN

Η πιθανότητα φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ Ezetimibe και Pitavastatin αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολλαπλών δόσεων κλινική μελέτη που συμμετείχαν 18 άτομα. Όλα τα άτομα έλαβαν τις ακόλουθες θεραπείες από το στόμα μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες: Ezetimibe 10 mg, Pitavastatin 2 mg, ή Ezetimibe 10mg και Pitavastatin 2mg. Η συγχορήγηση δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του Ezetimibe ή της Pitavastatin στο πλάσμα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές AUC και C_{max} της Pitavastatin και του Ezetimibe μεταξύ της ομάδας συγχορήγησης και μονοθεραπείας (Hong et al., 2018).

5.1.7. EZETIMIBE - PRAVASTATIN

Η απουσία φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ Ezetimibe και Pravastatin επιβεβαιώθηκε σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 33 υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν μία από τις ακόλουθες τέσσερις θεραπείες μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες: Pravastatin 20 mg και Ezetimibe 10 mg (n = 8), Pravastatin 20 mg (n = 8), Ezetimibe 10 mg (n = 8), ή εικονικό φάρμακο (n = 9). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους (C_{max} και AUC) της Pravastatin και της ολικής Ezetimibe μεταξύ των ομάδων μονοθεραπείας και συγχορήγησης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η Pravastatin δεν είναι ευαίσθητη σε αλληλεπιδράσεις με την Ezetimibe (Hong et al., 2018).

5.2. EZETIMIBE ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

Το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) αποτελεί μια σχετικά συχνή πάθηση που μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από

προοδευτική διάταση του αορτικού τοιχώματος με ενδεχόμενη τη ρήξη του και ποσοστό θνησιμότητας που ξεπερνά το 80%. Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι οι στατίνες μπορούν να μειώσουν τους ρυθμούς ανάπτυξης ανευρύσματος, γεγονός που σχετίζεται με τη μείωση της ιντερλευκίνης (IL)-6 και της μεταλλοπρωτεϊνάσης θεμέλιας ουσίας (MMP)-9, η οποία μπορεί να έχει ως συνέπεια τη μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα. Οι (Dawson et al., 2011) διεξήγαγαν μια μελέτη όπου έγινε σύγκριση των βιολογικών επιδράσεων της συγχορήγησης Ezetimibe και Simvastatin με τη μονοθεραπεία Simvastatin σε παραμέτρους που σχετίζονται με την επέκταση του ανευρύσματος, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών κυτοκινών και των πρωτεολυτικών ενζύμων. Δεκαοκτώ ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, προγραμματισμένο για χειρουργική επέμβαση, επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν θεραπεία Simvastatin 40 mg και Ezetimibe 10 mg ή Simvastatin 40 mg και εικονικό φάρμακο για 32 ημέρες μέχρι την ημέρα της επέμβασης. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), IL-1β, -6, -8, -10, MMP-1, -2, -3, -8, -9, -12, -13, και των αναστολέων της μεταλλοπρωτεϊνάσης (TIMP)-1 και -2 στο πλάσμα και σε ομογενοποιημένα του αορτικού τοιχώματος. Σε αυτή τη μελέτη, το Ezetimibe σε συνδυασμό με Simvastatin μείωσε σημαντικά τις συγκεντρώσεις MMP-9 και IL-6 στο τοίχωμα της αορτής σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία Simvastatin, η οποία συσχετίστηκε με μείωση της ολικής χοληστερόλης (Dawson et al., 2011).

5.3. EZETIMIBE ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Bohula et al. διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης Ezetimibe στη Simvastatin για την πρόληψη του εγκεφαλικού και άλλων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, εστιάζοντας κυρίως σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο πριν από την τυχαιοποίηση. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η προσθήκη Ezetimibe στη Simvastatin σε ασθενείς που σταθεροποιήθηκαν μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Bohula et al., 2017).

5.4. EZETIMIBE ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής νόσου. Στη μελέτη UK-HARP-II συμμετείχαν 263 ασθενείς (152 ασθενείς πριν την αιμοκάθαρση, 18 ασθενείς σε θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης και 33

ασθενείς σε θεραπεία αιμοκάθαρσης) και τους ανατέθηκε τυχαία να λάβουν Simvastatin 20 mg και Ezetimibe 10 mg ή Simvastatin 20 mg και εικονικό φάρμακο. Η μελέτη διάρκειας 6 μηνών έδειξε ότι η προσθήκη Ezetimibe στη Simvastatin ήταν καλά ανεκτή και προκάλεσε μια σταδιακή μείωση κατά 21% στα επίπεδα της LDL-C, χωρίς σημαντικές επιπτώσεις στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ή της HDL-C. Επιπλέον, η προσθήκη Ezetimibe δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας ή αυξημένων επιπέδων κινάσης της κρεατίνης. Συμπερασματικά, η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη Ezetimibe στη Simvastatin ως αρχική θεραπεία για ασθενείς με ΧΝΝ ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας (Landray et al., 2006). Στη μελέτη SHARP (Study of Heart and Renal Protection, NCT00125593), όπου συμμετείχαν πάνω από 9.000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν σταθερή δόση συνδυασμού 10 mg Ezetimibe και 20 mg Simvastatin ημερησίως (n=4.650) ή εικονικό φάρμακο (n=4.620), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 4,9 ετών. Σ' αυτή τη δοκιμή καταγράφηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ τα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμα (10,4% στους ασθενείς που έλαβαν Ezetimibe σε συνδυασμό με Simvastatin, 9,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας/ραβδομύολυσης ήταν 0,2% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ezetimibe σε συνδυασμό με Simvastatin και 0,1% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ezetimibe σε συνδυασμό με Simvastatin σε σύγκριση με το 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου (9,4% για την Ezetimibe σε συνδυασμό με Simvastatin, 9,5% για το εικονικό φάρμακο), της ηπατίτιδας, της χολοκυστεκτομής ή της παγκρεατίτιδας. Άξιο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι η μελέτη SHARP έδειξε ότι η συγχορήγηση Simvastatin και Ezetimibe προκάλεσε μείωση 17% στα μείζονα αθηροσκληρωτικά συμβάντα, όπως μη θανατηφόρο εμφράγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαίου θανάτου ή μη αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. (Baigent et al., 2011) Έτσι, οι ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη Ezetimibe στη θεραπεία με στατίνες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΑΤΙΝΗΣ – ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ELPEN

6.1. ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ELPEN

Η φαρμακευτική βιομηχανία ELPEN αποτελεί μία από τις πρωτοπόρες βιομηχανίες στο χώρο του φαρμάκου. Το έτος 1965, ο Δημήτριος Πενταφράγκας, ιδρύει την φαρμακευτική βιομηχανία στο Πικέρμι Αττικής, η οποία απασχολεί περισσότερους από 780 εργαζομένους και δραστηριοποιείται στο χώρο της έρευνας, ανάπτυξης, παραγωγής, πωλήσεων και εξαγωγών. Για περισσότερα από πενήντα χρόνια, η ELPEN επενδύει σταθερά στην έρευνα, ανοίγοντας τον δρόμο για καινοτόμα φάρμακα υψηλής ποιότητας και θεραπευτικής αξίας. Έχει δημιουργήσει το μεγαλύτερο Ερευνητικό και Πειραματικό εργαστήριο της χώρας και προωθεί με υποδειγματικό τρόπο τη δημιουργική συνεργασία του δημόσιου με τον ιδιωτικό τομέα. Τα τελευταία είκοσι χρόνια το «Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο» της, έχει υλοποιήσει περισσότερα από 200 ερευνητικά προγράμματα, καθώς επίσης και περισσότερα από 650 Ελληνικά και διεθνή εκπαιδευτικά σεμινάρια. Σπουδαίος καρπός των ερευνητικών προσπαθειών της αποτελεί η πρωτότυπη εισπνευστική συσκευή ELPENhaler, μια εφεύρεση του προέδρου και ιδρυτή της, κ.Δ. Πενταφράγκα, η οποία έχει εγκριθεί σε 27 Ευρωπαϊκές χώρες και φέρει διεθνή διπλώματα ευρεσιτεχνίας σε περισσότερα από 100 κράτη. Συγχρόνως, δραστηριοποιείται ενεργά σε προγράμματα Εταιρικής Κοινωνικής Ευθύνης ανά την Ελλάδα (με έμφαση στην ακριτική χώρα) αλλά και εξωτερικό (π.χ. ιεραποστολή Congo). Το πρόγραμμα ΕΚΕ της ELPEN στηρίζει πέντε άξονες: Περιβάλλον, Πολιτισμός, Εκπαίδευση, Αθλητισμός και Φιλανθρωπία, με αντίστοιχες δράσεις υπέρ αθλητών, κοινωφελών οργανισμών, κοινωνικά ευάλωτων ομάδων, πολιτιστικών/περιβαλλοντικών συλλόγων της περιφέρειας, άπορων αριστούχων και παιδιών πολυτέκνων οικογενειών.

Η ανάπτυξη νέων προϊόντων και αγορών αποτελούσε ανέκαθεν στρατηγικό στόχο της εταιρίας. Το 2012 ίδρυσε στη Γερμανία τη θυγατρική της εταιρεία ELPEN Pharma GbmH. Σήμερα έχει εξαγωγική δραστηριότητα 30 σκευασμάτων υψηλής ποιότητας και θεραπευτικής αξίας σε 27 ευρωπαϊκές χώρες και 60 παγκοσμίως. Παράλληλα, με τη συνεχή ανάπτυξη προγραμμάτων εταιρικής κοινωνικής ευθύνης και τον ανθρωποκεντρικό τρόπο λειτουργίας της, η ELPEN προωθεί το όραμα του ιδρυτή της, που δεν είναι άλλο από τη διαρκή προσφορά στον συνάνθρωπο.

6.2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα χωρίζονται σε αρκετές κατηγορίες ανάλογα με την χρησιμότητα τους, την ασθένεια, αλλά και την ομάδα του ασθενών που στοχεύουν. Για παράδειγμα, τα σκευάσματα που προορίζονται για παιδιά, δεν μπορούν να είναι στην μορφή δισκίου (που λαμβάνεται από το στόμα), καθώς θα υπήρχε τεράστιο πρόβλημα στην κατάποση. Έτσι προτιμάται συνήθως η θεραπεία στην μορφή πόσιμου σκευάσματος. Άλλες κατηγορίες σκευασμάτων είναι τα εισπνεόμενα, τα υπόθετα, τα καψάκια (κάψουλες), τα ρινικά σπρέι, οι οφθαλμικές σταγόνες και τα ημιστερεά προϊόντα τοπικής χρήσης που μπορεί να είναι είτε αλοιφές ή κρέμες. Οι δύο βασικές κατηγορίες δισκίων είναι τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης και τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Ο διαχωρισμός τους χωρίζεται με βάση τον ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Τα δισκία χωρίζονται επίσης σε μασώμενα, λειχόμενα (παστίλιες), υπογλώσσια, διασπειρόμενα και αναβράζοντα. Μια πολύ σημαντική κατηγορία είναι τα δισκία πολλαπλών στοιβάδων, τα οποία έχουν πολύπλοκη παραγωγική διαδικασία. Τα συγκεκριμένα, είναι κατάλληλα όταν παρασκευαστικά περιέχουν δύο ή και παραπάνω δραστικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να απαιτούν διαφορετικούς ρυθμούς αποδέσμευσης, άρα παρασκευαστικά έχουν διαφορετική διαδικασία (ΠΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).

6.3. ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Τα συστατικά των φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι οι δραστικές ουσίες και τα έκδοχα. Οι δραστικές είναι το κύριο συστατικό καθώς είναι αυτό που συμβάλει στην θεραπεία του ασθενή. Τα έκδοχα προστίθενται στο σκεύασμα για να βοηθήσουν στην παραγωγή του φαρμακευτικού σκευάσματος. Η επιλογή τους εξαρτάται από το αν είναι συμβατά με την δραστική ουσία, δηλαδή από το αν αλληλεπιδρούν μαζί της, οδηγώντας στην αποικοδόμησή της. Είναι προφανές πως δεν πρέπει να συμβαίνει αυτό καθ' όλη την διάρκεια ζωής του προϊόντος έως και τη λήξη του. Επίσης παίζουν καθοριστικό ρόλο στην συμπεριφορά των τελικών μορφών των σκευασμάτων και των χαρακτηριστικών της ποιότητάς τους. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό τους ωστόσο, είναι ότι φαρμακολογικά πρέπει να είναι αδρανή και εγκεκριμένα για την χρήση τους. Οι δραστικές και τα έκδοχα, ελέγχονται με βάση τις διεθνείς κανονιστικές οδηγίες και τις μονογραφίες των τρεχουσών εκδόσεων των Φαρμακοποιών. (ΠΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).

Για τις συνηθισμένες στερεές μορφές, όπως είναι τα δισκία, υπάρχουν κάποιες βασικές κατηγορίες εκδόχων με συγκεκριμένες λειτουργίες. Αυτές είναι οι εξής:

- Τα αραιωτικά (diluent), τα οποία χρησιμοποιούνται για την αύξηση της μάζας των στερεών φαρμακευτικών μορφών, ώστε η παραγωγή και η χορήγηση να γίνεται με επαναληψιμότητα και ασφάλεια. Κάποια βασικά παραδείγματα αραιωτικών είναι η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (cellulose microcrystalline) η οποία εμφανίζει συνδετικές αλλά και αποσαθρωτικές ιδιότητες, η λακτόζη (lactose), το φωσφορικό ασβέστιο (calcium phosphate), η μαννιτόλη (mannitol) κ.α. Τα εν λόγω έκδοχα βρίσκονται στην αγορά σε διάφορους τύπους. Κάποιοι από αυτούς είναι για υγρή κοκκοποίηση ή άμεση συμπίεση, με διαφορετική περιεκτικότητα σε υγρασία, η με διαφορετική κατανομή μεγέθους σωματιδίων.
- Τα συνδετικά (binders), των οποίων έχει σχέση με την η αύξηση της συνεκτικότητας της σκόνης ή των κόκκων. Αυτό βοηθά στο να προκύψουν στερεές μορφές χορήγησης φαρμάκων με κατάλληλες ιδιότητες, όπως η σκληρότητα και η ευθρυπτότητα. Επίσης, κατά την υγρή κοκκοποίηση, που λαμβάνει χώρα κατά την παραγωγική διαδικασία, τα συνδετικά έκδοχα τροποποιούν το μέσο και το εύρος κατανομής μεγέθους των κόκκων. Κάποια από τα πιο συνηθισμένα στην αγορά είναι τα παράγωγα της κυτταρίνης όπως η υδροξυπροπυλο-κυτταρίνη (hydroxypropyl cellulose - HPC) και η υδροξυπροπυλομεθυλο-κυτταρίνη (hydroxypropylmethyl cellulose - HPMC), η πολυβινυλοπυρρολιδόνη (polyvinylpyrrolidone - PVP) και τα παράγωγά της, αλλά και ορισμένα παράγωγα αμύλου. Οι ιδιότητες των κόκκων αλλά και της τελικής μορφής του προϊόντος έχουν σχέση με τον τύπο, την συγκέντρωση αλλά και τον τύπο του συνδετικού που θα χρησιμοποιηθεί.
- Τα αποσαθρωτικά (disintegrants), τα οποία είναι ουσίες που κατά την επαφή τους με κάποιο υδατικό μέσο, εμφανίζουν τάσης ταχύτατης διόγκωσης. Με αυτόν τον τρόπο επιταχύνουν την αποσάθρωση των δισκίων, η οποία είναι το πρώτο βήμα αποδέσμευσης της δραστικής. Τέτοια έκδοχα είναι τα παράγωγα αμύλου (starch), τα έκδοχα crospovidone και croscarmellose αλλά και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη η οποία όπως αναφέρθηκε είναι και αραιωτικό.
- Τα λιπαντικά (lubricants) και τα βελτιωτικά ροής (glidants), τα οποία χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπισθούν τυχόν προβλήματα που εμφανίζονται κατά την παραγωγική διαδικασία των δισκίων. Τέτοια προβλήματα μπορεί να είναι η τάση συγκόλλησης του μείγματος στα μεταλλικά μέρη των μηχανών και οι μη επαρκείς ρεολογικές ιδιότητες. Μερικά από αυτά είναι το στεαρυλοφουμαρικό νάτριο (sodium stearyl fumarate), το στεατικό

μαγνήσιο (magnesium stearate), το στεατικό οξύ (stearic acid) το κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (colloidal silicon dioxide) και το talc. Λόγω της αρνητικής επίδρασης στην μείωση της σκληρότητας των δισκίων προτιμάται η προσθήκη του να γίνεται προς το τέλος της ανάμιξης των υπολοίπων συστατικών και για μικρό χρονικό διάστημα. Ενδέχεται επίσης να επηρεάσει αρνητικά τον ρυθμό διάλυσης της δραστικής ουσίας καθώς πρόκειται για εξαιρετικά υδρόφοβη ουσία.

- Οι παράγοντες διαβροχής - επιφανειοδραστικά (wetting agents) οι οποίοι χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις που η δραστική ουσία δεν εμφανίζει υψηλή διαλυτότητα και χρειάζεται βελτίωση του ρυθμού διάλυσής της όπως της διαβροχής. Είναι πολύ σημαντικό να τονισθεί ότι τα εν λόγω έκδοχα είναι υπεύθυνα για τυχόν αλλεργίες και παρενέργειες, επομένως η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και πλήρη αιτιολόγηση και να περιορίζεται σε ελάχιστες ποσότητες. Τέτοια έκδοχα είναι το λαυρυλοθειικό νάτριο (sodium laurylsulfate – SLS), τα διάφορα grade του tween (20, 40, 80) και τα poloxamers (188 και 407). Η αποτελεσματικότητά τους αυξάνεται με την διασπορά τους στο υγρό κοκκοποίησης.
- Τα αντιοξειδωτικά (antioxidants) και τα συντηρητικά (preservatives). Τα πρώτα, χρησιμοποιούνται μόνο στην περίπτωση που η δραστική ουσία οξειδώνεται εύκολα και βασική τους λειτουργία είναι ότι οξειδώνονται πριν την δραστική με αποτέλεσμα να την προστατεύουν. Κάποια από αυτά είναι το ασκορβικό οξύ (ascorbic acid), το BHA (Butylhydroxyanisolum) και το BHT (Butylhydroxytoluenum). Η περιεκτικότητά τους είναι πάντα περιορισμένη και αρκετά χαμηλή και πλήρως αιτιολογημένη από μελέτες σταθερότητας. Η ίδια απαίτηση υπάρχει και για τα συντηρητικά.
- Τα υλικά επικάλυψης (coating ingredients), που συνήθως είναι χρωστικές (colorants) και των οποίων η λειτουργία είναι η ενίσχυση της αισθητικής εμφάνισης του δισκίου, η διακριτή εμφάνιση ώστε να μειωθούν τα σφάλματα διανομής και λήψης του φαρμάκου από τον ασθενή, και το σημαντικότερο είναι πως παρέχουν προστασία σε φωτοευαίσθητα συστατικά του δισκίου, άρα συμβάλουν και στην σταθερότητά του.
- Τέλος, οι διαλύτες (solvents) οι οποίοι, αφού χρησιμοποιηθούν, απομακρύνονται κατά την διαδικασία της ξήρανσης, πλήρως ή μερικώς. Οι διαλύτες παίζουν σημαντικό ρόλο στο στάδιο της υγρής κοκκοποίησης των δισκίων αλλά και στο στάδιο της επικάλυψης. Η συνηθέστερος διαλύτης είναι το νερό που είναι και ο πιο φιλικός προς το περιβάλλον. Παρόλα αυτά, κάποιες

φορές, χρησιμοποιούνται και οργανικοί διαλύτες οι οποίοι είναι φαρμακευτικά αποδεκτοί. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η αιθανόλη (ΡΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).

6.4. ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ELPEN

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που παράγονται στην ELPEN για τον συνδυασμό στατίνης – Ezetimibe είναι τρία, είναι σε μορφή δισκίων που λαμβάνονται από το στόμα, είναι άμεσης αποδέσμευσης και είναι τα ακόλουθα.

6.4.1. ROSUVASTATIN - EZETIMIBE

Ο συγκεκριμένος συνδυασμός διατίθεται στην αγορά σε 4 περιεκτικότητες (strengths) επικαλυμμένων δισκίων, των (5+10) mg/tablet, (10+10) mg/tablet, (20+10) mg/tablet και (40+10) mg/tablet. Σε όλες τις περιεκτικότητες η δραστική που παραμένει σταθερή είναι του Ezetimibe (10mg) ενώ η Rosuvastatin μεταβάλλεται (5, 10, 20 και 40mg) ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή. Η εμπορική του ονομασία στην ελληνική αγορά από την ELPEN είναι Lipopen. Οι διαφορές στις περιεκτικότητες, που αφορούν την εμφάνιση, βρίσκονται στα συστατικά της επικάλυψης, όπου χρησιμοποιούνται διαφορετικές χρωστικές για κάθε περιεκτικότητα. Αυτό συμβάλλει στον εύκολο διαχωρισμό τους από τον ασθενή ώστε να αποφευχθούν τυχόν λάθη στην θεραπεία. Σε όλες τις περιεκτικότητες τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα και με διάμετρο περίπου 10mm. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1) φαίνονται τα συστατικά της κάθε περιεκτικότητας, καθώς και η λειτουργία τους στην φόρμουλα του δισκίου.

Πίνακας 1 - Lipopen ingredients and function

NAME OF ACTIVE INGREDIENTS	FUNCTION	COMMENTS
Rosuvastatin calcium	Active	Ingredient in all strengths
Ezetimibe	Active	Ingredient in all strengths
NAME OF EXCIPIENTS	FUNCTION	COMMENTS
Lactose Monohydrate	Diluent	Ingredient in all strengths
Croscarmellose Sodium	Disintegrant	Ingredient in all strengths

Povidone K-29/32	Binder	Ingredient in all strengths
Sodium Laurylsulfate	Wetting agent	Ingredient in all strengths
Cellulose Microcrystalline 102	Diluent, disintegrant	Ingredient in all strengths
Hypromellose 2910	Binder	Ingredient in all strengths
Silica, Colloidal Anhydrous	Glidant	Ingredient in all strengths
Magnesium stearate	Lubricant	Ingredient in all strengths
Water purified	Granulation solvent, coating agent (removed during manufacturing process)	Ingredient in all strengths
Opadry yellow 02F220026	Colorant	Coating ingredient only in (5+10)mg/tab strength
Opadry Beige 02F270003	Colorant	Coating ingredient only in (10+10)mg/tab strength
Vivacoat PC-2P-308	Colorant	Coating ingredient only in (20+10)mg/tab strength
Opadry White OY-L-28900	Colorant	Coating ingredient only in (40+10)mg/tab strength

6.4.2. ATORVASTATIN - EZETIMIBE

Η παρασκευή του συνδυασμού Atorvastatin – Ezetimibe από την ELPEN, γίνεται σε 4 περιεκτικότητες (strengths) επικαλυμμένων δισκίων, των (10+10) mg/tablet, (20+10) mg/tablet, (40+10) mg/tablet και (80+10) mg/tablet. Σε όλες τις περιεκτικότητες η δραστική που παραμένει σταθερή είναι του Ezetimibe (10mg) – όπως και στο Liporen- ενώ η μεταβαλλόμενη είναι η Atorvastatin (10, 20, 40 και 80mg) ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή. Οι διαφορές στις περιεκτικότητες και αφορούν την εμφάνιση είναι: τα διαφορετικά συστατικά της επικάλυψης, όπου για την περιεκτικότητα (80+10) mg/tablet χρησιμοποιείται διαφορετική χρωστική, αλλά και διαφορές στις διαστάσεις και το σχήμα σε κάθε περιεκτικότητα. Συγκεκριμένα, οι διαστάσεις και το σχήμα ανά περιεκτικότητα είναι οι εξής:

- (10+10) mg/tablet: στρογγυλά (round), αμφίκυρτα (biconvex) δισκία με διάμετρο περίπου 8,1mm.
- (20+10) mg/tablet: οβάλ (oval), αμφίκυρτα δισκία με διαστάσεις περίπου 11,6×7,1mm.
- (40+10) mg/tablet: δισκία σε σχήμα κάψουλας (capsule shaped), αμφίκυρτα, με διαστάσεις περίπου 16,1×6,1mm.
- (80+10) mg/tablet: επιμήκη δισκία (oblong), αμφίκυρτα, με διαστάσεις περίπου 19,1×7,6mm.

Στον πίνακα 2 φαίνονται τα συστατικά για κάθε strength καθώς και η λειτουργία τους στην παραγωγική φόρμουλα του δισκίου.

Πίνακας 2 - Ator/Eze ingredients and function

ATORVASTATIN LAYER		
NAME OF ACTIVE INGREDIENT	FUNCTION	COMMENTS
Atorvastatin calcium trihydrate	Active	Ingredient in all strengths
NAME OF EXCIPIENTS	FUNCTION	COMMENTS
Cellulose Microcrystalline 101	Diluent, Binder, Disintegrant	Ingredient in all strengths
Mannitol	Diluent	Ingredient in all strengths
Calcium carbonate	Diluent	Ingredient in all strengths
Croscarmellose Sodium	Disintegrant	Ingredient in all strengths
Hydroxypropylcellulose	Binder	Ingredient in all strengths
Polysorbate 80	Surfactant	Ingredient in all strengths
Iron oxide yellow	Coloring agent	Ingredient in all strengths
Magnesium stearate	Lubricant	Ingredient in all strengths
Water purified	Granulation solvent, (removed during manufacturing process)	Ingredient in all strengths
EZETIMIBE LAYER		
NAME OF ACTIVE INGREDIENT	FUNCTION	COMMENTS
Ezetimibe	Active	Ingredient in all strengths

NAME OF EXCIPIENTS	FUNCTION	COMMENTS
Mannitol	Diluent	Ingredient in all strengths
Croscarmellose Sodium	Disintegrant	Ingredient in all strengths
Povidone K-29/32	Binder	Ingredient in all strengths
Sodium Laurylsulfate	Surfactant	Ingredient in all strengths
Magnesium stearate	Lubricant	Ingredient in all strengths
Water purified	Granulation solvent, (removed during manufacturing process)	Ingredient in all strengths
FILM COATING		
NAME OF EXCIPIENTS	FUNCTION	COMMENTS
Opadry White OY-L-28900	Coating agent	Ingredient in strengths (10+10)mg/tab, (20+10)mg/tab, (40+10)mg/tab
DrCoat FCU	Coating agent	Ingredient in strength (80+10)mg/tab
Water purified	Coating solvent, (removed during manufacturing process)	Ingredient in all strengths

6.4.3. SIMVASTATIN - EZETIMIBE

To Simvastatin – Ezetimibe κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά από την ELPEN με την ονομασία Javipren και διατίθεται σε περιεκτικότητες των (10+10) mg/tablet, (20+10) mg/tablet, (40+10) mg/tablet και (80+10) mg/tablet. Σε όλες τις περιεκτικότητες ποσότητα του Ezetimibe παραμένει σταθερή (10mg), ενώ η Simvastatin μεταβάλλεται (10, 20, 40 και 80mg) ανάλογα με την απαιτούμενη θεραπεία. Εμφανισιακά, τα δισκία του Javipren, έχουν το ακόλουθο σχήμα και διαστάσεις:

- (10+10) mg/tablet: στρογγυλά (round), αμφίκυρτα (biconvex) δισκία με διάμετρο περίπου 6mm.
- (20+10) mg/tablet: στρογγυλά (round), αμφίκυρτα (biconvex) δισκία με

διάμετρο περίπου 8mm.

- (40+10) mg/tablet: στρογγυλά (round), αμφίκυρτα (biconvex) δισκία με διάμετρο περίπου 10mm.
- (80+10) mg/tablet: δισκία σε σχήμα κάψουλας (capsule shaped), αμφίκυρτα, με διαστάσεις περίπου 17,5×7,55mm.

Στον παρακάτω πίνακα 3 φαίνονται τα συστατικά τα οποία είναι κοινά σε όλες τις περιεκτικότητες, καθώς και η λειτουργία τους στην φόρμουλα του δισκίου.

Πίνακας 3 - Javipren ingredients and function

NAME OF ACTIVE INGREDIENTS	FUNCTION
Simvastatin	Active
Ezetimibe	Active
NAME OF EXCIPIENTS	FUNCTION
Lactose Monohydrate	Diluent
Hypromellose 2910	Binder
Croscarmellose Sodium	Disintegrant
Cellulose Microcrystalline	Diluent, disintegrant
Ascorbic acid	Antioxidant
Citric acid anhydrous	ph modifier
Butylhydroxyanisole (BHA)	Antioxidant
Propyl gallate	Antioxidant
Magnesium stearate	Lubricant
Ethanol anhydrous	Solvent (removed during manufacturing process)
Water purified	Solvent (removed during manufacturing process)
Pigment blend PB-22001 Yellow	Colorant

6.4.4. ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΡΙΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Τα συστατικά ενός δισκίου παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο για το πως θα δημιουργηθεί η παραγωγική διαδικασία του προϊόντος. Αυτό συμβαίνει διότι κάποια συστατικά σε μερικές περιπτώσεις δεν πρέπει να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, καθώς μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις το ένα στο άλλο. Επίσης σημαντικό ρόλο παίζει το αν κάποιο μόριο είναι υδρόφιλο ή λιπόφιλο.

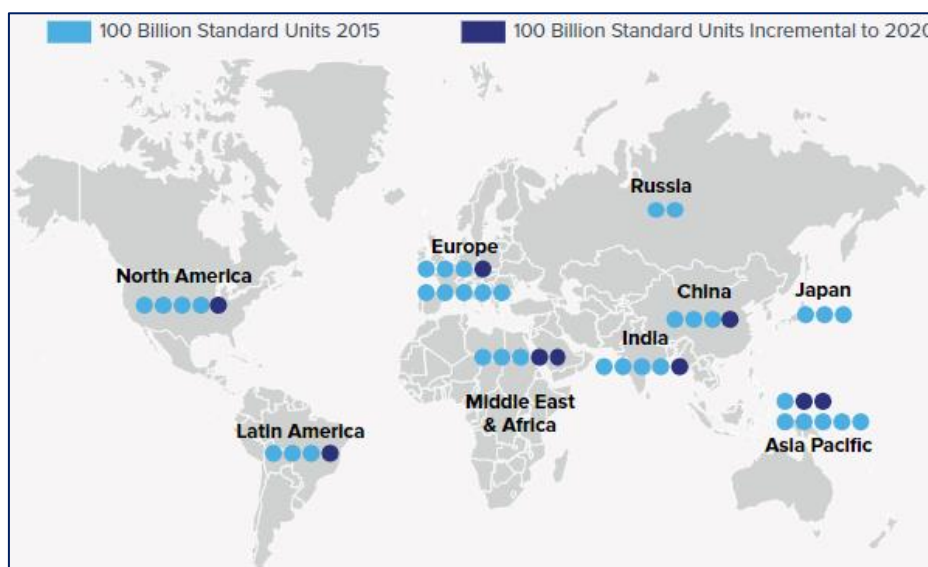
Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η παραγωγική διαδικασία του Ator/Eze κατά την οποία δημιουργούνται ξεχωριστά οι δυο στιβάδες των δραστικών και στην συνέχεια γίνεται συγκόλληση των δύο στιβάδων στο καλούπι της δισκιοποίησης και τέλος η επικάλυψη των δισκίων. Αντίθετα, στην παραγωγική διαδικασία του Liporen, ξεκινά η επεξεργασία του Ezetimibe, στην πορεία προστίθεται η Rosuvastatin, γίνεται ανάμιξη του μίγματος και στην συνέχεια η δισκιοποίηση και η επικάλυψη. Τέλος, στην παραγωγή του Janipren ξεκινά μια μικρή επεξεργασία του Ezetimibe και της Simvastatin ξεχωριστά, στην συνέχεια αναμιγνύονται και ακολουθούν μαζί όλη την διαδικασία παραγωγής, κατά την οποία σταδιακά προστίθενται και τα αντιοξειδωτικά που δεν υπάρχουν στα άλλα δύο προϊόντα. Το τελευταίο κομμάτι της παραγωγής του είναι η δισκιοποίηση. Σημαντική διαφορά με τα άλλα δύο προϊόντα είναι πως υπάρχει στάδιο επικάλυψης του δισκίου και η χρωστική αναμιγνύεται με το υπόλοιπο μείγμα κατά την παραγωγική διαδικασία.

7. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΓΟΡΑΣ

7.1. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΟΡΑ

Η φαρμακευτική αγορά είναι ένας τομέας αρκετά μεγάλος, ταχύτατα αναπτυσσόμενος και με διαρκή εξέλιξη. Ο σκοπός του είναι ένας και είναι πολύ σημαντικός: η βελτίωση της υγείας του ανθρώπου. Για τον λόγο αυτό, η λειτουργία του πρέπει να γίνεται κάτω από αυστηρούς κανόνες και ένα αυστηρά προκαθορισμένο πλαίσιο, το οποίο θα εφαρμόζεται σε όλα τα στάδια της παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων, από την ανάπτυξη μέχρι την κυκλοφορία (ΠΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).

Οι παγκόσμιες πωλήσεις της φαρμακευτικής αγοράς είναι τεράστιες και συνεχώς αυξανόμενες. Το 2020 συγκεκριμένα, τα έσοδα από τις πωλήσεις ήταν περίπου 1,2 τρισεκατομμύρια €. Το γήρας του ανθρώπινου πληθυσμού και η ευκολότερη πρόσβαση σε φάρμακα και θεραπείες στις αναπτυσσόμενες χώρες, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και την ανάπτυξη της αγοράς. Μερικές από τις σύγχρονες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η φαρμακευτική αγορά στις ανεπτυγμένες χώρες, όπως είναι η Ελλάδα, είναι η συνεχής διείσδυση γενόσημων φαρμάκων, η ανάπτυξη σύγχρονων και νέων θεραπειών, και η πίεση που υπάρχει για εξοικονόμηση πόρων από πλευράς των φορέων ασφαλιστικής κάλυψης (ΠΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).



Εικόνα 9 - Πρόβλεψη του όγκου πωλήσεων ανά χώρα για το 2020

(Πηγή: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>)

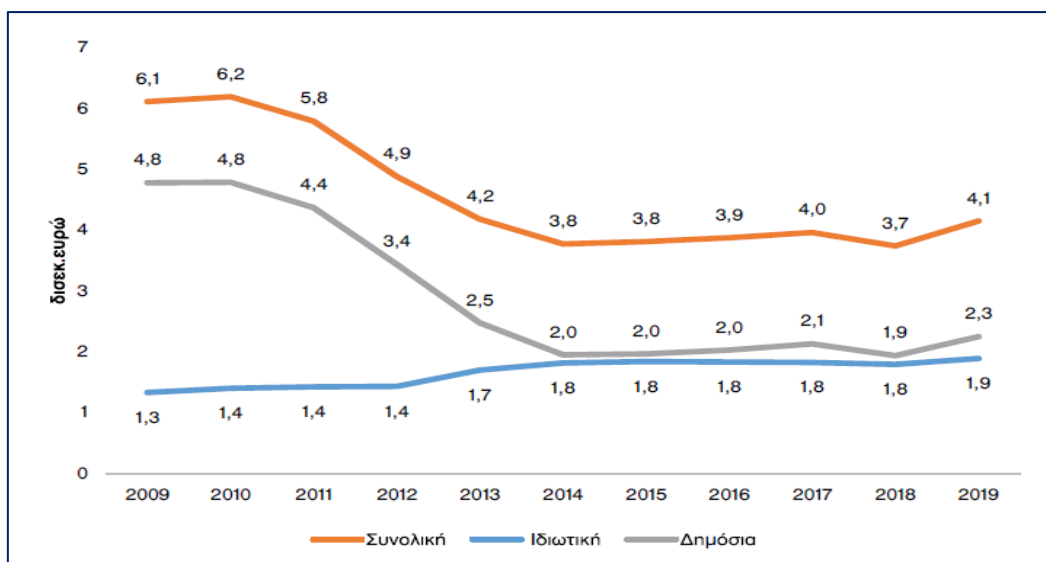
7.2. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΛΥΣΙΔΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η φαρμακευτική αλυσίδα, δηλαδή η παραγωγή σε συνδυασμό με την διάθεση φαρμάκων, αποτελεί έναν αρκετά δυναμικό κλάδο της ελληνικής βιομηχανίας. Η προσφορά των φαρμάκων καθορίζεται τόσο από τις επιχειρήσεις που βρίσκονται στον τομέα της παραγωγής και της εμπορικής διάθεσης, όσο και από την αλυσίδα της αποθήκευσης, της διακίνησης αλλά και της διάθεσης στο καταναλωτικό κοινό. Υπάρχει επίσης, η δυνατότητα της απευθείας πώλησης από επιχειρήσεις σε φαρμακεία, διαγράφοντας δηλαδή των ενδιάμεσο κρίκο της αλυσίδας, τις φαρμακαποθήκες και τους συνεταιρισμούς των φαρμακοποιών. Εκτός αυτού, σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχει η πρόβλεψη της χορήγησης φαρμάκων από ιατρούς ή η απευθείας παράδοση των φαρμάκων από τις επιχειρήσεις στους ασθενείς μετά από έγκριση των Ασφαλιστικών Ταμείων (“Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα - IOBE,” 2021).

7.3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ

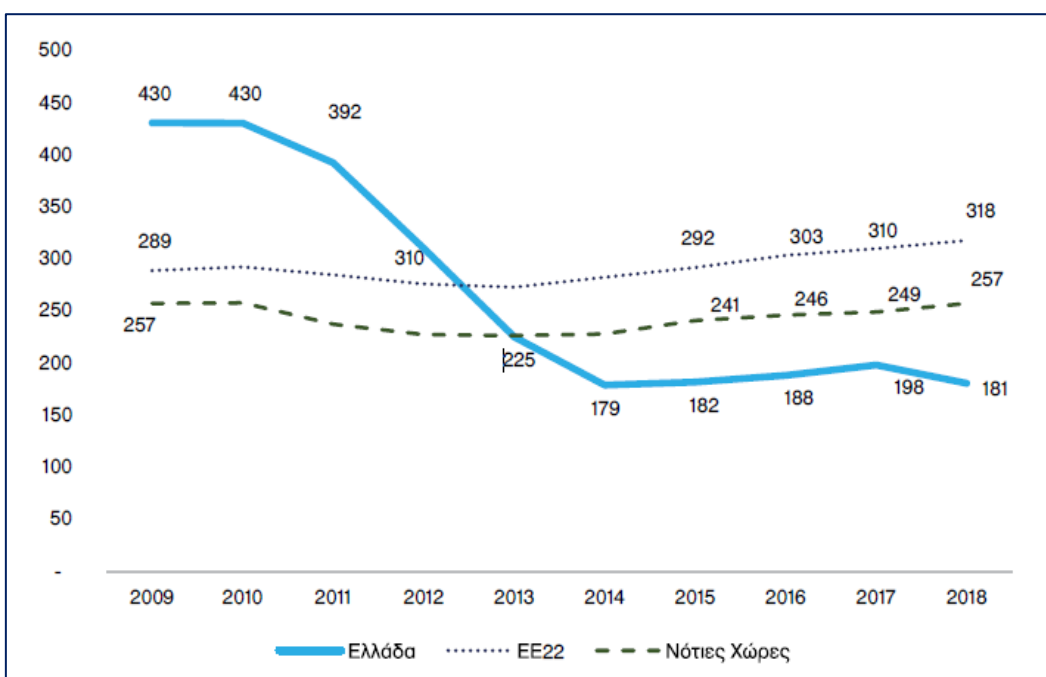
Σύμφωνα με το διάγραμμα που φαίνεται στην εικόνα 10, οι συνολικές δαπάνες για τα φαρμακευτικά και τα υπόλοιπα υγειονομικά αναλώσιμα, διαμορφώθηκαν στα 4,1bn € για το 2019. Συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά του 2009, που ανέρχονταν στα 6,1bn €, εμφανίζεται μείωση της τάξεως του 32,1%. Αντιστοίχως, οι δημόσιες δαπάνες για τα φαρμακευτικά και τα υπόλοιπα αναλώσιμα από 4,8bn € για το 2009, το 2019 κατέβηκαν στα 2,3bn €, μείωση που ανέρχεται στο 52,8%. Στον αντίποδα οι ιδιωτικές δαπάνες για τα φάρμακα και τα λοιπά υγειονομικά αναλώσιμα σημείωσαν άνοδο από 1,3bn € σε 1,9bn €.

Οι δημόσιες κατά κεφαλήν δαπάνες για φαρμακευτικά και λοιπά υγειονομικά προϊόντα (εικόνα 11) έχει ακολουθήσει πτωτική πορεία μέσα στην δεκαετία 2009-2018, από 430€ ανά κάτοικο για το 2009 σε 181€ για το 2018. Σε σχέση με τα υπόλοιπα κράτη της ΕΕ22, η Ελλάδα παρουσιάζει κατά κεφαλήν δημόσιες δαπάνες €137 λιγότερο. Συγκεκριμένα, για τα κράτη της ΕΕ22 το 2009 οι δαπάνες ανήλθαν στα 289€ και το 2019 στα 318€ (“Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα - IOBE,” 2021).



Εικόνα 10 - Συνολική δαπάνη για φαρμακευτικά και άλλα υγειονομικά αναλώσιμα (bn €) – Ελλάδα

(Πηγή: <https://www.sfee.gr/i-farmakeftiki-agora-stin-ellada-gegonota-stichia-2020/>)

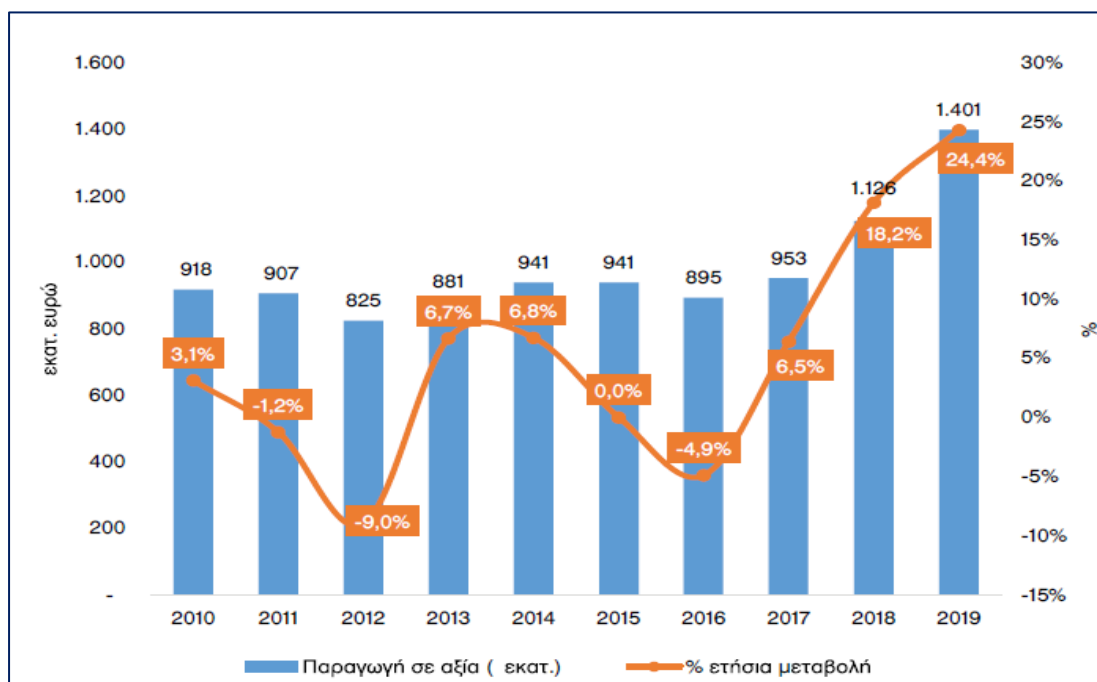


Εικόνα 11- Δημόσιες κατά κεφαλήν δαπάνες σε δισεκ. € για Ελλάδα-Νότιες Χώρες και ΕΕ22 (2009-2018) (Νότιες Χώρες: Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία), Ευρωπαϊκή Ένωση-22: (μη διαθέσιμα στοιχεία για Βουλγαρία, Κροατία, Κύπρος, Ρουμανία, Μάλτα).

(Πηγή: <https://www.sfee.gr/i-farmakeftiki-agora-stin-ellada-gegonota-stichia-2020/>)

7.4. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Σύμφωνα με την έρευνα Prodcorn, από την Eurostat το 2020, η αξία της παραγωγής φαρμάκου στην Ελλάδα άγγιξε τα 1,4m € για το 2019, ενώ το 2018 βρίσκονταν στα 1,126m €, σημειώθηκε δηλαδή αύξηση της τάξεως του 24,4% από το ένα έτος στο άλλο. Σε πιο μακροπρόθεσμο επίπεδο, από το 2010 στο 2019, η μεταβολή στην αξία παραγωγής φαρμάκου αυξήθηκε κατά 52,5% (“Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα - IOBE,” 2021).



Εικόνα 12 - Παραγωγή φαρμάκου στην Ελλάδα (2010-2019) σε m €

(Πηγή: <https://www.sfee.gr/i-farmakeftiki-agora-stin-ellada-gegonota-stichia-2020/>)

7.5. ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΠΕΝ

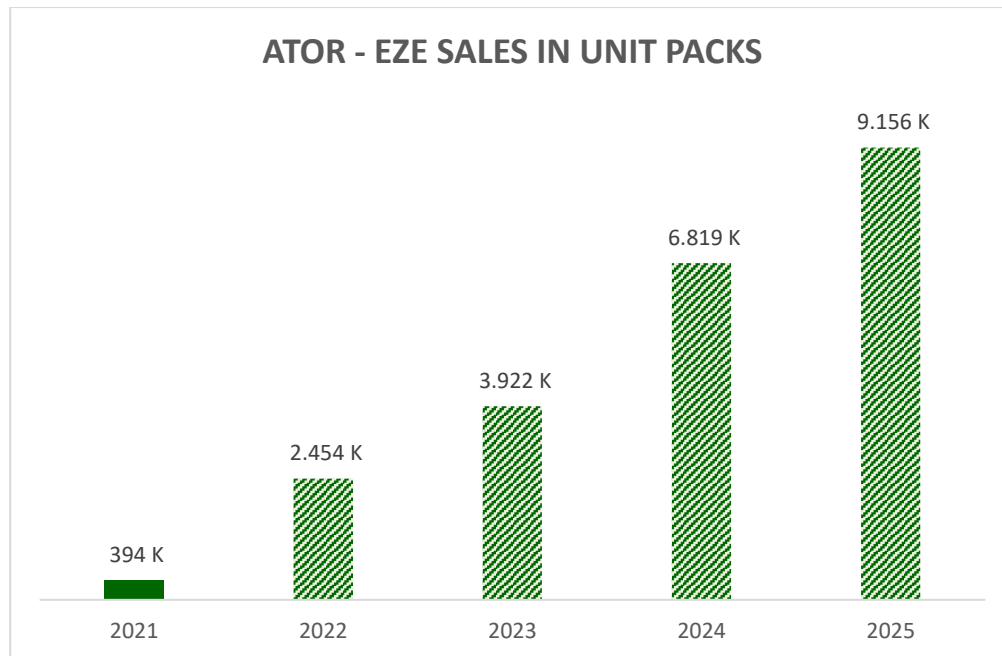
Οι πωλήσεις της ΕΛΠΕΝ έχουν αυξηθεί σημαντικά με την πάροδο των χρόνων. Κάθε χρόνο τα έσοδά της αυξάνονται όλο και περισσότερο, καθώς η ζήτηση από την αγορά μεγαλώνει. Σημαντικό κομμάτι της στρατηγικής των πωλήσεών της για το μέλλον, αποτελεί η εξαγωγή των προϊόντων της στην παγκόσμια αγορά. Σημαντικό κομμάτι των εσόδων της τα τελευταία χρόνια, έχουν αποτελέσει και τα προϊόντα που προαναφέρθηκαν, και βοηθούν στην θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας. Στα παρακάτω διαγράμματα φαίνονται οι πωλήσεις των τριών προϊόντων σε unit racks (δηλαδή σε συσκευασίες) για το 2021, το 2022 έως τώρα, καθώς και προβλέψεις των πωλήσεων

μέχρι το 2025, βασισμένες σε δεδομένα της ELPEN. Οι προβλέψεις αυτές βασίζονται στην μέχρι τώρα πορεία των προϊόντων, στο μέγεθος των παραγγελιών που έχουν ήδη συμφωνηθεί, καθώς και στις ανάγκες της αγοράς. Η πρόβλεψη αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για τις φαρμακοβιομηχανίες γι αυτό και το τμήμα του Planning αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι της κάθε εταιρίας.

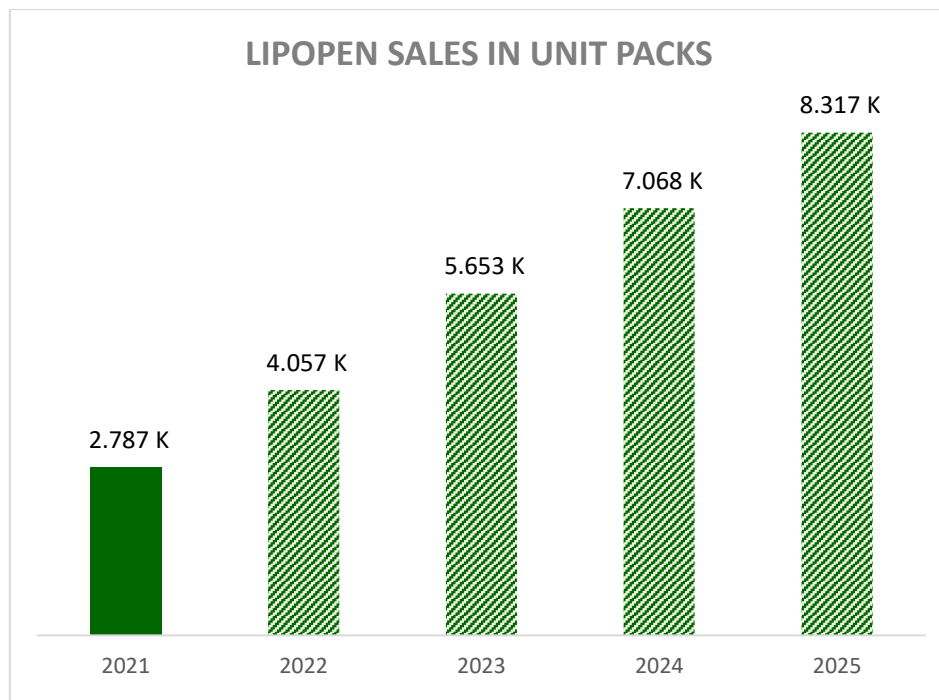
Στο διάγραμμα 1 λοιπόν φαίνεται πως οι πωλήσεις του Ator/Eze για το 2021 ήταν στα 394K unit packs. Μέσα στο 2022 έως τώρα έχουν αυξηθεί κατακόρυφα κατά περίπου 84% και έως το 2025 αναμένεται να έχουν αγγίξει τα 9156K unit packs, τα οποία σε σχέση με το 2021 είναι μια αύξηση κατά 66% περίπου.

Αντίστοιχα, στο διάγραμμα 2, φαίνεται ότι πωλήθηκαν 2,787K unit packs Liporen, μέσα στο 2022 έως τώρα έχουν αυξηθεί περίπου κατά 31% και έως το 2025 αναμένεται να έχουν αυξηθεί σε σχέση με το 2021 κατά 95% περίπου.

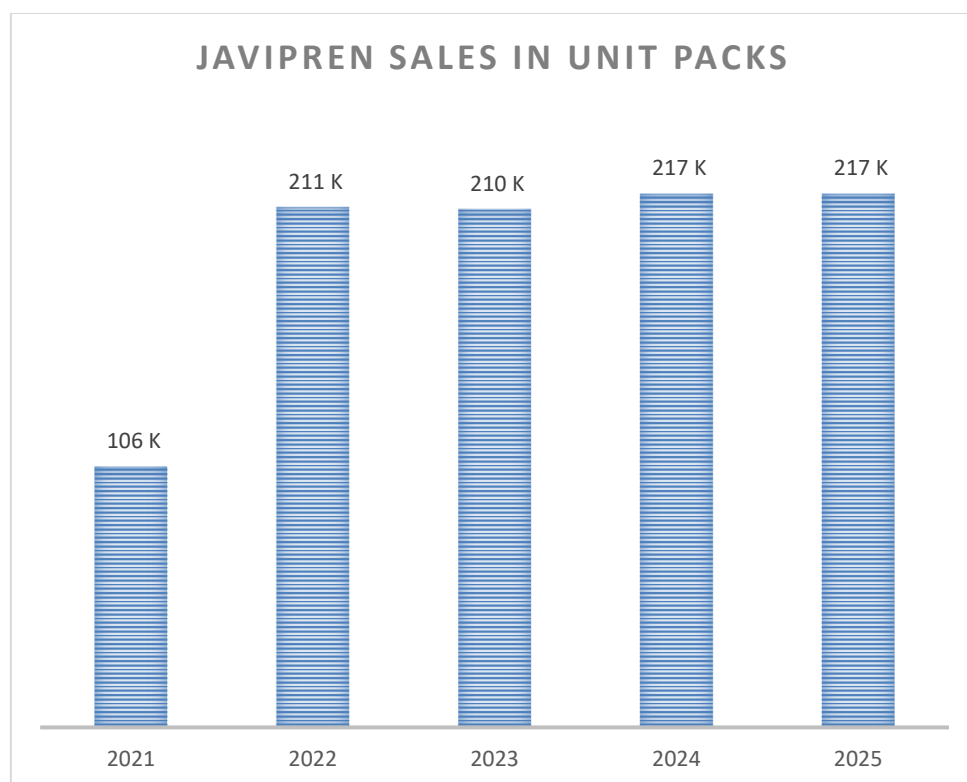
Στο διάγραμμα 3, φαίνεται πως οι πωλήσεις του Janipren ξεκίνησαν σε πιο χαμηλά επίπεδα σε σχέση με τα άλλα 2 προϊόντα, της τάξης των 106K unit packs. Μέσα στο 2022 έχουν σχεδόν διπλασιαστεί και σύμφωνα με τις προβλέψεις αναμένεται να έχουν σταθερή πορεία μέχρι το 2025, με πωλήσεις 210-217K unit packs ετησίως.



Διάγραμμα 1 – Πωλήσεις του Atorvastatin / Ezetimibe σε Unit Packs και προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια.



Διάγραμμα 2 - Πωλήσεις του Liporen σε Unit Packs και προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια.



Διάγραμμα 3 - Πωλήσεις του Javipren σε Unit Packs και προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια.

7.6. ΕΙΣΟΔΟΣ ΝΕΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

Τα υψηλά κέρδη που μπορεί να αποφέρει η δραστηριοποίηση στη φαρμακευτική βιομηχανία, έχει οδηγήσει σε μια σταθερή ροή δημιουργίας νέων εταιρειών. Μια ομάδα ερευνητών, με μια καινοτόμα ιδέα ή μια νέα «πατέντα» μπορεί να βρει χρηματοδότηση από εταιρίες επιχειρηματικών κεφαλαίων, πρόθυμες να χρηματοδοτήσουν νέες εταιρείες. Αυτές οι μικρότερες εταιρείες δεν αποτελούν σοβαρή απειλή για τους ισχυρούς παίκτες της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Καθώς αυτές οι μικρές start-up εταιρείες, πουλάνε τα «προϊόντα» τους στις μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες μετά από την φάση της αρχικής ανάπτυξης του προϊόντος.

7.7. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΛΟΝΤΟΣ

Η ανάπτυξη των βιομηχανιών εξελίσσεται συνεχώς και με ταχύτατους ρυθμούς. Για αρκετά χρόνια η παραγωγή προϊόντων στις φαρμακοβιομηχανίες γινόταν ανά παρτίδα. Αυτό σημαίνει ότι μετά από της παραγωγή μιας παρτίδας έπρεπε να γίνουν συγκεκριμένες διαδικασίες προκειμένου να ξεκινήσει η παραγωγή της επόμενης. Λόγω του ότι η κερδοφορία των επιχειρήσεων ήταν τόσο μεγάλη, δεν υπήρχε κίνητρο για κάποια καινοτομία ή βελτίωση της μεθοδολογίας παραγωγής. Με τον καιρό όμως, λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως η πίεση από τις ρυθμιστικές αρχές για την βελτίωση της ποιότητας, αναγκάστηκαν να εκσυγχρονίσουν τις διεργασίες τους με την υιοθέτηση σύγχρονων τεχνολογιών. Έτσι, δημιουργήθηκε η συνεχής παραγωγή, κατά την οποία παράγονται πολλές παρτίδες του ίδιου προϊόντος μαζί, χωρίς να απαιτείται να σταματήσουν οι παραγωγικές διαδικασίες και τα μηχανήματα. Στην ουσία, οι μηχανές μπορούν και δουλεύουν 24 ώρες το 24ώρο, χωρίς καμία παύση. Αυτό απαιτεί βέβαια τεράστια οργάνωση και μια συνεχή παρακολούθηση της παραγωγής, προκειμένου να ανιχνεύονται και να διορθώνονται έγκαιρα τυχόν λάθη και αποκλίσεις. Με την συνεχή παραγωγή οι φαρμακοβιομηχανίες έχουν καταφέρει να αυξήσουν σε μεγάλο βαθμό τα έσοδά τους, καθώς παράγονται περισσότερες παρτίδες σε λιγότερο χρόνο και με σταθερή ποιότητα (ΡΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).

Την σημερινή εποχή, οδεύουμε προς μια νέα βιομηχανική περίοδο που χαρακτηρίζεται ως η τέταρτη βιομηχανική επανάσταση η οποία βασίζεται στην ψηφιοποίηση. Η ψηφιοποίηση μέσω της δημιουργίας ενός εικονικού περιβάλλοντος, έχει ως στόχο την αλληλεπίδραση όλων των μέσων παραγωγής, με αποτέλεσμα να ανταλλάσσονται δεδομένα σε πραγματικό χρόνο και να αντιμετωπίζονται προβλήματα

πολύ πιο γρήγορα και με την λήψη ορθότερων αποφάσεων. Αυτό θα οδηγήσει σε τεράστια κέρδη για τις φαρμακοβιομηχανίες, καθώς η ψηφιοποίηση στοχεύει στην αυτόνομη λειτουργία των μηχανημάτων χωρίς την ανθρώπινη παρέμβαση (ΡΕΚΚΑΣ & ΠΟΛΙΤΗΣ, 2022).

8. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΥ

Οι συνδυασμοί Atorvastatin/Ezetimibe, Rosuvastatin/Ezetimibe και Simvastatin/Ezetimibe εκτός από την Elpen παράγονται και από άλλες εταιρίες. Κάποιοι από τις εμπορικές ονομασίες τους είναι, για το Ator/Eze: Liptruzet και Azotet, Zonylia και Cholzet, για το Rosu/Eze: Compichol, Lipocomb, Rozor και Zenon, και τέλος για το Simva/Eze: Cildar Plus, Inegy, Sindis και Zetidem (*Γαληνός - Ομάδα ATC - C10BA02*, n.d.).

Ωστόσο, εκτός από τις στατίνες και το Ezetimibe υπάρχουν και άλλες φαρμακευτικές ουσίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας. Τέτοιο παράδειγμα είναι οι δεσμευτές του χολικού οξέος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η χολεστυραμίνη (Cholestyramine) και η κολεστιπόλη (Colestipol) και είναι ανταλλακτικές ρητίνες που δεσμεύουν τα χολικά οξέα. Οι ρητίνες αυτές, δεν απορροφώνται συστηματικά και ούτε μεταβάλλονται από τα πεπτικά ένζυμα. Έτσι, τα ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα είναι έμμεσα. Τα συγκεκριμένα φάρμακα, με την δέσμευση των χολικών οξέων, εμποδίζουν την επαναρρόφηση του φαρμάκου αλλά και της χοληστερόλης στο αίμα και με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται η απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους των χολικών οξέων από την εντεροηπατική κυκλοφορία. Επομένως, το συκώτι, χωρίς χολή, καταφέρει να συνθέσει περισσότερη χοληστερόλη του ήπατος. Με τον τρόπο αυτό, αυξάνεται η ηπατική ζήτηση για χοληστερόλη και η έκφραση του LDL υποδοχέα, η οποία οδηγεί σε μείωση της LDL χοληστερόλης (Mach et al., 2020). Η cholestyramine κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Questran και η colestipol με την ονομασία Colestid. Κυκλοφορούν ως μεμονωμένα σκευάσματα και δεν υπάρχουν ως συνδυασμοί με στατίνες ή Ezetimibe.

Άλλη μια φαρμακευτική κατηγορία για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας είναι οι φιμπράτες. Οι φιμπράτες είναι παράγωγα του ινώδους οξέος, των οποίων ο κύριος μηχανισμός δράσης τους, είναι βασισμένος στην ενεργοποίηση των ενδοκυτταρικών υποδοχέων από τον πολλαπλασιαστή υπεροξυσωμάτων (PPAR-α). Ενεργούν, μεταξύ άλλων, μέσω μεταγραφικών παραγόντων που ρυθμίζουν διάφορα στάδια στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών αλλά και των λιπιδίων. Συνεπώς, έχουν καλή αποτελεσματικότητα σε ότι αφορά την μείωση των τριγλυκεριδίων, καθώς και της LDL χοληστερόλης, αλλά βοηθούν και στην αύξηση της LDL χοληστερόλης. Μερικές από τις πιο γνωστές φιμπράτες είναι η φενοφιμπράτη (fenofibrate), η μπεζαφιμπράτη (bezafibrate) και η γεμφιμπροζίλη (gemfibrozil) (Οκοπιή et al., 2018). Η fenofibrate κυκλοφορεί στο εμπόριο με την μορφή δισκίου, αλλά και ως κάψουλα, με ονομασίες όπως Lipidil, Fenobrat και Antara (*Γαληνός - Δραστική ουσία - Φαινοφιβράτη -*

Διάθεση, n.d.). Αντίστοιχα, η gemfibrozil κυκλοφορεί επίσης στην μορφή χαπιού, με τις ονομασίες Fibrolip, Lisolip και Lopid (Γαληνός - Δραστική ουσία - Γεμφιβροζίλη - Διάθεση, n.d.). Η bezafibrate, επίσης στην μορφή δισκίου, διατίθεται με ονομασίες όπως Befibrat, Befizal και Fibrazate (Γαληνός - Δραστική ουσία - Βεζαφιβράτη - Διάθεση, n.d.).

Από την κατηγορία των φιμπρατών ωστόσο, η πιο ιδιαίτερη περίπτωση είναι η fenofibrate, καθώς, εκτός από μονοθεραπεία, κυκλοφορεί στο εμπόριο και σε συνδυαστική θεραπεία με στατίνες. Χαρακτηριστικές περιπτώσεις είναι ο συνδυασμός Fenofibrate – Simvastatin που διατίθεται με την ονομασία Cholib, στην μορφή χαπιού και σε περιεκτικότητες (145+20)mg/tablet και (145+40)mg/tablet (Γαληνός - Φάρμακο - CHOLIB, n.d.). Ένας δεύτερος συνδυασμός είναι αυτός των Fenofibrate – Pravastatin, με εμπορική ονομασία Pravafenix. Το συγκεκριμένο σκεύασμα κυκλοφορεί στην μορφή κάψουλας και σε περιεκτικότητα των (160+40)mg/cap (Γαληνός - Φάρμακο - PRAVAFENIX, n.d.). Οι εν λόγω συνδυασμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις που ο συνδυασμός στατίνης – Ezetimibe δεν έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα στην θεραπεία του ασθενούς.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία των ασθενειών και των νοσημάτων αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα για την ανθρωπότητα για αιώνες. Για τον λόγο αυτό, οι φαρμακοβιομηχανίες μέσω της έρευνας και της ανάπτυξης νέων φαρμάκων αποσκοπούν στην πρόληψη από αυτά και την εξάλειψή τους.

Ένας από τους σημαντικότερους τομείς της ιατρικής που έχει μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας, είναι αυτός των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η ανακάλυψη των στατινών βοήθησε σε τεράστιο βαθμό για την αντιμετώπισή τους και σε συνδυασμό με το Ezetimibe τα αποτελέσματα είναι καλύτερα από ποτέ. Η συνεχής έρευνα για νέες συνθετικές στατίνες με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από της φυσικές έχει βοηθήσει στην μείωση των ποσοτήτων φαρμάκου που λαμβάνει ένας ασθενής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, μειωμένες παρενέργειες αλλά και κερδοφορία για τις φαρμακοβιομηχανίες.

Μια τεράστια ανακάλυψη στον κλάδο του φαρμάκου ήταν και ο συνδυασμός φαρμάκων. Για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με 2 ή και 3 διαφορετικά χάπια, ο συνδυασμός δύο δραστικών σε ένα δισκίο ήταν μια τεράστια βοήθεια για τους ίδιους, κυρίως για τους ηλικιωμένους, όπου είναι φυσικό, να δημιουργείται σύγχυση όταν υπάρχουν πολλά δισκία στην θεραπεία τους. Έτσι, με ένα μόνο χάπι, λύνονται τυχόν προβλήματα που μπορεί να υπάρχουν με τις δοσολογίες αλλά και προβλήματα κατάποσης που μπορεί να αντιμετωπίζουν οι ασθενείς. Οι φαρμακοβιομηχανίες στοχεύουν και ήδη επενδύουν στην συνδυαστική θεραπεία με τον συνδυασμό 3 και παραπάνω δραστικών σε ένα χάπι, το οποίο θα «λύσει» τα χέρια ιατρών και ασθενών. Αυτό με την σειρά του, θα φέρει τεράστια κέρδη στον τομέα του φαρμάκου καθώς καλλιεργείται και ο υγιής ανταγωνισμός μεταξύ των επιχειρήσεων αλλά και η διαρκής εξέλιξη τους. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η εξατομικευμένη θεραπεία θα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του κλάδου της Ιατρικής καθώς θα στοχεύει στο πρόβλημα του κάθε ασθενή ατομικά. Αυτό θα επιφέρει με την σειρά του επανάσταση στον τομέα του φαρμάκου και τεράστια οικονομική ανάπτυξη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Baigent, C., Landray, M. J., Reith, C., Emberson, J., Wheeler, D. C., Tomson, C., Wanner, C., Krane, V., Cass, A., & Craig, J. (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 377(9784), 2181–2192.
- 2) Baker, W. L., Talati, R., White, C. M., & Coleman, C. I. (2010). Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 98–107.
- 3) Banach, M., Rizzo, M., Toth, P. P., Farnier, M., Davidson, M. H., Al-Rasadi, K., Aronow, W. S., Athyros, V., Djuric, D. M., & Ezhov, M. V. (2015). Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel: This paper is also published in parallel in Archives of Medical Science [Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci 2015; 11 (1): 1–23]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(6), 935–955.
- 4) Barquera, S., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., Hernández-Barrera, L., Bibbins-Domingo, K., Lozano, R., & Moran, A. E. (2015). Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Archives of Medical Research*, 46(5), 328–338.
- 5) Bohula, E. A., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Blazing, M. A., Park, J.-G., Murphy, S. A., White, J. A., Mach, F., Van de Werf, F., & Dalby, A. J. (2017). Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*, 136(25), 2440–2450.
- 6) Brayfield, A. (Ed.). (2014). *Martindale: The complete drug reference* (38. ed). Pharmaceutical Press, PhP.

- 7) Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S., Yau, C., & Bégaud, B. (2005). Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—The PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 19(6), 403–414.
- 8) Castiglioni, A. (2019). *A History of Medicine*. Routledge.
- 9) Climent, E., Benaiges, D., & Pedro-Botet, J. (2019). Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis (English Edition)*, 31(5), 228–232.
<https://doi.org/10.1016/j.artere.2019.10.003>
- 10) Davies, J. T., Delfino, S. F., Feinberg, C. E., Johnson, M. F., Nappi, V. L., Olinger, J. T., Schwab, A. P., & Swanson, H. I. (2016). Current and emerging uses of statins in clinical therapeutics: A review. *Lipid Insights*, 9, LPI-S37450.
- 11) Dawson, J. A., Choke, E., Loftus, I. M., Cockerill, G. W., & Thompson, M. M. (2011). A randomised placebo-controlled double-blind trial to evaluate lipid-lowering pharmacotherapy on proteolysis and inflammation in abdominal aortic aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 41(1), 28–35.
- 12) Earl, J., & Kirkpatrick, P. (2003). Fresh from the pipeline. Ezetimibe. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(2), 97–98. <https://doi.org/10.1038/nrd1015>
- 13) Endo, A. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86(5), 484–493.
- 14) *Ezetimibe: Package Insert / Prescribing Information*. (n.d.). Drugs.Com. Retrieved September 4, 2022, from <https://www.drugs.com/pro/ezetimibe.html>
- 15) Foks, A. C., & Bot, I. (2017). *Preface: Pathology and pharmacology of atherosclerosis*.
- 16) Georgoulis, M., Kechribari, I., Yannakoulia, M., Kontogianni, M., Poulia, K., Panagiotakos, D., & Siamopoulos, K. (2016). Κατευθυντήριες συστάσεις για τις

συνήθειες του τρόπου ζωής ως μέσο πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου.

Hellenic Journal of Atherosclerosis, 7, 6–46.

- 17) Goswami, S. (2020). *Pitavastatin: The Statin with a Difference*.
- 18) Hara, Y., & Nagaoka, S. (2019). Pravastatin (Pravachol, Mevalotin). In *Drug Discovery in Japan* (pp. 35–49). Springer.
- 19) Hara, Y., Nagaoka, S., & Genda, K. (2019). Rosuvastatin (Crestor). In *Drug Discovery in Japan* (pp. 51–63). Springer.
- 20) Hong, S. J., Jeong, H. S., Ahn, J. C., Cha, D.-H., Won, K. H., Kim, W., Cho, S. K., Kim, S.-Y., Yoo, B.-S., & Sung, K. C. (2018). A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clinical Therapeutics*, 40(2), 226–241.
- 21) Κόκοτος, Γ., & Μαγκριώτη, Β. (2016). *Επιλεγμένες Κατηγορίες Φαρμάκων*.
- 22) Kumar, P., Mangla, B., & Singh, S. (2018). Pitavastatin: A potent drug. *Int J Pharma Res Health Sci*, 6(1), 2070–2074.
- 23) Landray, M., Baigent, C., Leaper, C., Adu, D., Altmann, P., Armitage, J., Ball, S., Baxter, A., Blackwell, L., & Cairns, H. S. (2006). The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: A randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(3), 385–395.
- 24) Li, J. J. (2009a). Discovery of Lipitor. In *Triumph of the Heart*. Oxford University Press.
- 25) Li, J. J. (2009b). *Triumph of the Heart: The Story of Statins*. Oxford University Press.

- 26) *Lipitor: For Lower Stroke Risk, Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warnings*. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.rxlist.com/lipitor-drug.htm>
- 27) *Lovastatin: Side Effects, Dosage, Uses, and More*. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.healthline.com/health/drugs/lovastatin-oral-tablet>
- 28) Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- 29) Mauro, V. F., & MacDonald, J. L. (1991). Simvastatin: A review of its pharmacology and clinical use. *Dicp*, 25(3), 257–264.
- 30) McKenney, J. M. (2003). Pharmacologic characteristics of statins. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*, 26(S3), 32–38.
- 31) Muntean, D. M., Thompson, P. D., Catapano, A. L., Stasiolek, M., Fabis, J., Muntner, P., Serban, M.-C., & Banach, M. (2017). Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: Can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discovery Today*, 22(1), 85–96.
- 32) Newman, D. J., Cragg, G. M., & Snader, K. M. (2000). The influence of natural products upon drug discovery (Antiquity to late 1999). *Natural Product Reports*, 17(3), 215–234. <https://doi.org/10.1039/a902202c>
- 33) Okopień, B., Bułdak, Ł., & Bołdys, A. (2018). Benefits and risks of the treatment with fibrates—a comprehensive summary. *Expert Review of Clinical*

Pharmacology, 11(11), 1099–1112.

<https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1537780>

- 34) Pedersen, T. R., & Tobert, J. A. (2004). Simvastatin: A review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(12), 2583–2596.
- 35) Porter, R. (2001). *The Cambridge Illustrated History of Medicine*. Cambridge University Press.
- 36) *Pravastatin: Package Insert / Prescribing Information*. (n.d.). Drugs.Com. Retrieved September 2, 2022, from <https://www.drugs.com/pro/pravastatin.html>
- 37) Radha, K. V., & Lakshmanan, D. (2013). A review: Lovastatin production and applications. *Asian J Pharm Clin Res*, 6(3), 21–26.
- 38) Ramadan, A., & Elnour, A. A. (2022). Mini-Review on the efficacy and safety of pitavastatin: “The novel seventh statin gaining momentum.” *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 14(2), 72.
- 39) Ravina, E. (2011). *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*. John Wiley & Sons.
- 40) Robin Ganellin, C. (2013). Chapter 15—Discovery of the cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe. In R. Ganellin, S. Roberts, & R. Jefferis (Eds.), *Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development* (pp. 399–416). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397176-0.00015-7>
- 41) *Rosuvastatin Calcium Tablets (rosuvastatin calcium): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning*. (n.d.). RxList. Retrieved September 2, 2022, from <https://www.rxlist.com/rosuvastatin-calcium-drug.htm>
- 42) Roth, B. D. (2002). 1 The Discovery and Development of Atorvastatin, A Potent Novel Hypolipidemic Agent. *Progress in Medicinal Chemistry*, 40, 1–22.
- 43) Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19(1), 117–125.

- 44) *Simvastatin Uses, Dosage & Side Effects*. (n.d.). Drugs.Com. Retrieved September 2, 2022, from <https://www.drugs.com/simvastatin.html>
- 45) Vavlukis, M., & Vavlukis, A. (2018). Adding ezetimibe to statin therapy: Latest evidence and clinical implications. *Drugs in Context*, 7, 212534. <https://doi.org/10.7573/dic.212534>
- 46) Wisniak, J. (2013). Chemistry of Resinous Gums, Dyes, Alkaloids, and Active Principles – Contributions of Pelletier and Others in the Nineteenth Century. *Indian Journal of History of Science*, 48, 239–278.
- 47) Yu, M., Liang, C., Kong, Q., Wang, Y., & Li, M. (2020). Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: A meta-analysis of literature. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1182-5>
- 48) Γαληνός—Δραστική ουσία—Ατορβαστατίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/atorvastatin>
- 49) Γαληνός—Δραστική ουσία—Βεζαφιβράτη—Διάθεση. (n.d.). Retrieved September 21, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/bezafibrate/marketing>
- 50) Γαληνός—Δραστική ουσία—Γεμφιβροζίλη—Διάθεση. (n.d.). Retrieved September 21, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/gemfibrozil/marketing>
- 51) Γαληνός—Δραστική ουσία—Εζετιμίμπη—Προφυλάξεις. (n.d.). Retrieved September 4, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/ezetimibe/precautions>
- 52) Γαληνός—Δραστική ουσία—Λοβαστατίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/lovastatin>
- 53) Γαληνός—Δραστική ουσία—Πιταβαστίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/pitavastatin>

- 54) Γαληνός—Δραστική ουσία—Πραβαστατίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/pravastatin>
- 55) Γαληνός—Δραστική ουσία—Ροσουβαστατίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/rosuvastatin>
- 56) Γαληνός—Δραστική ουσία—Σιμβαστατίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/simvastatin>
- 57) Γαληνός—Δραστική ουσία—Φαινοφιβράτη—Διάθεση. (n.d.). Retrieved September 21, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/fenofibrate/marketing>
- 58) Γαληνός—Δραστική ουσία—Φλουβαστατίνη—Γενικά. (n.d.). Retrieved September 2, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/fluvastatin>
- 59) Γαληνός—Ομάδα ATC - C10BA02. (n.d.). Retrieved September 19, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/atccodes/C10BA02>
- 60) Γαληνός—Φάρμακο—CHOLIB. (n.d.). Retrieved September 21, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/drugs/cholib>
- 61) Γαληνός—Φάρμακο—PRAVAFENIX. (n.d.). Retrieved September 21, 2022, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/drugs/pravafenix>
- 62) Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα & στοιχεία 2020. (2021, June 28). SFEE. <https://www.sfee.gr/i-farmakeftiki-agora-stin-ellada-gegonota-stichia-2020/>
- 63) ΡΕΚΚΑΣ, Δ. Μ., & ΠΟΛΙΤΗΣ, Σ. Ν. (2022). *ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ*. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.