

Φαρμακευτικά Φυτά και Εφαρμογές τους στην Σύγχρονη Ιατρική

Η συμβολή του εργαστηρίου Φαρμακολογίας

Ιωάννινα Μάιος 2019

Ερευνητική ομάδα με στόχευση στη Φαρμακολογία του ΚΝΣ

**Κατερίνα Αντωνίου
Φωτεινή Δελή
Μάνθα Σωτηροπούλου**

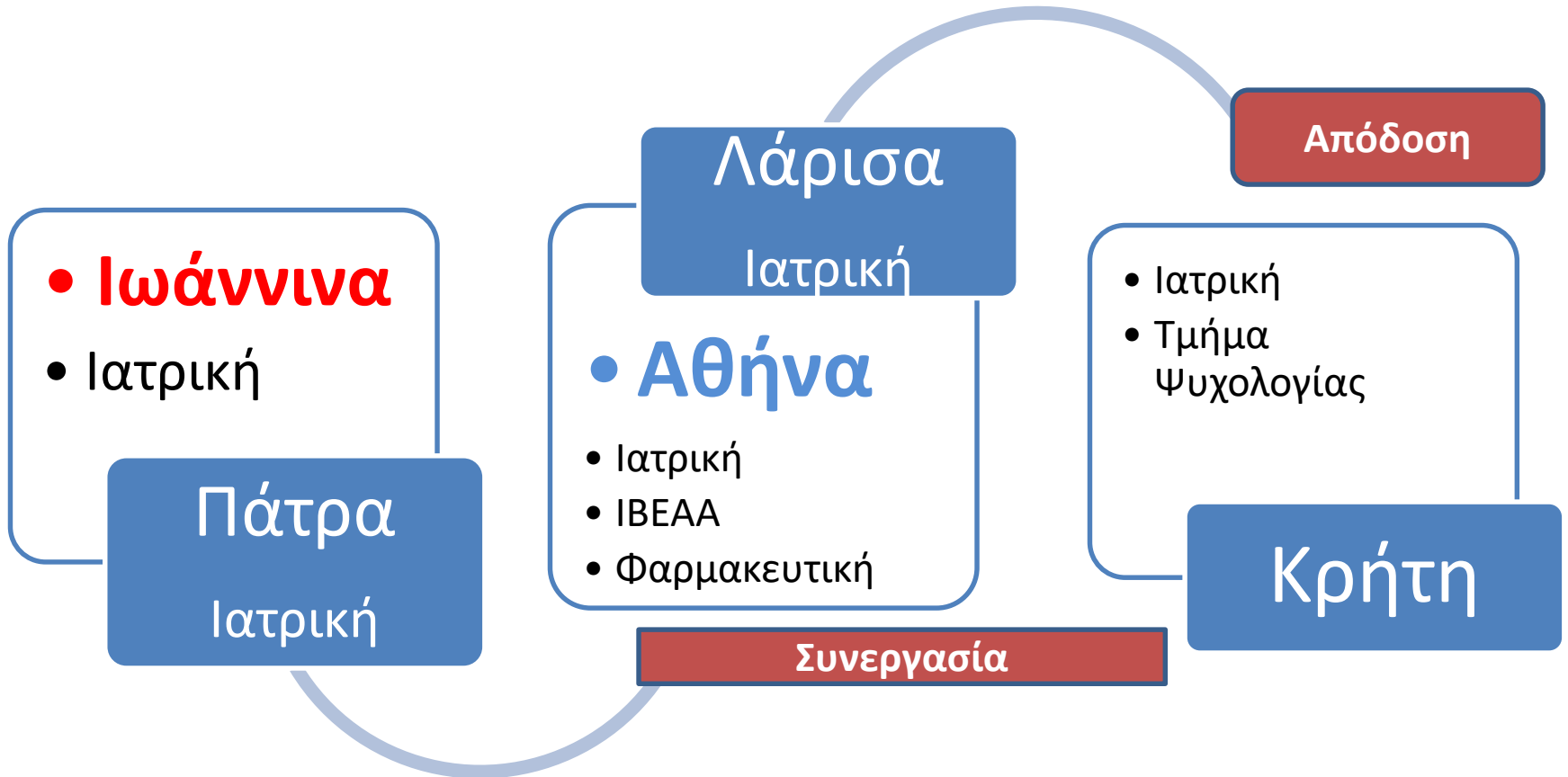
**Μιχάλης Ασπρογέρακας
Χάρης Μπρακατσέλος**

Ερευνητικές Δραστηριότητες

- 1. Φαρμακολογικός έλεγχος ουσιών με δράση στο ΚΝΣ**
- 2. Μηχανισμός δράσης φαρμάκων ΚΝΣ**
- 3. Προκλινικό επίπεδο: Πειραματικά/Προκλινικά πρότυπα «προσομοίωσης» διαταραχών ΚΝΣ όπως κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, χρήση/κατάχρηση ουσιών και ψύχωση**
- 4. Κλινικό επίπεδο: Ερωτήματα σχετικά με νευροβιολογία ψύχωσης και κατάθλιψης**

Μηχανισμό δράσης ψυχοτρόπων ουσιών : αμφεταμίνη, κοκαΐνη, καφεΐνη, κανναβινοειδή

Δίκτυα συνεργασιών



Υπο εξέλιξη ερευνητικά Ερωτήματα

❑ **Φαρμακολογικός έλεγχος νέων ουσιών με στόχο το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών**

❑ **Μεταφραστικές έρευνες
Συμπεριφορικές/Νευροβιολογικές μελέτες**



❑ **Χορήγηση Δ9 –τετραυδροκανναβινόλης κατά την ανάπτυξη
Προκλινικές προσεγγίσεις κατά την ενηλικίωση**

❑ **Μηχανισμός δράσης κανναβιδιόλης – Διερεύνηση νέων
θεραπευτικών εφαρμογών**

❑ **Ερευνητικά Ανταγωνιστικά Προγράμματα (π.χ. ΕΠΑΝ,
ΠΕΝΕΔ, ΚΕΣΥ, Επιχειρώ-Καινοτομώ)**

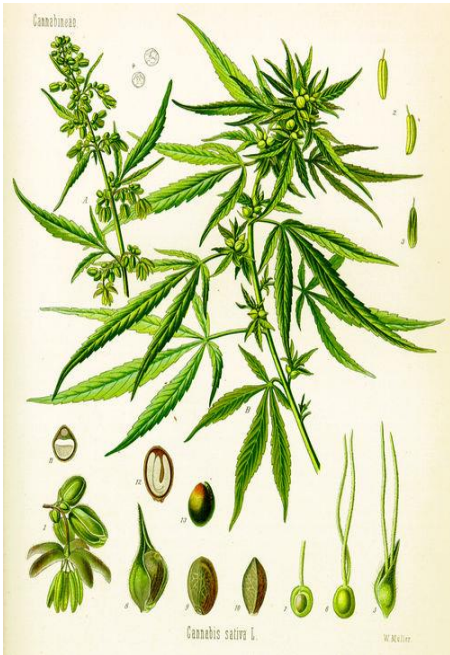
- Antoniou K, Kafetzopoulos E, Papadopoulou-Daifoti Z, Hyphantis T, Marselos M. **D-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats.** *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;23(2):189-96.
- Antoniou K, Papathanasiou G, Panagis G, Nomikos GG, Hyphantis T, Papadopoulou-Daifoti Z. **Individual responses to novelty predict qualitative differences in d-amphetamine-induced open field but not reward-related behaviors in rats.** *Neuroscience.* 2004;123(3):613-23.
- Solinas M, Panlilio LV, Antoniou K, Pappas LA, Goldberg SR. **The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidiny-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (SR-141716A) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio schedules of drug self-administration in rats.** *J PharmacolExpTher.* 2003;306(1):93-102.
- Bekris S, Antoniou K, Daskas S, Papadopoulou-Daifoti Z. **Behavioural and neurochemical effects induced by chronic mild stress applied to two different rat strains.** *Behav Brain Res.* 2005;161(1):45-59.
- Antoniou K, Galanopoulos A, Vlachou S, Kourouli T, Nahmias V, Thermos K, Panagis G, Daifoti Z, Marselos M, Papahadjis D, Spyrali C. **Behavioral pharmacological properties of a novel cannabinoid 1',1'-dithiolane delta8-THC analog, AMG-3.** *Behav Pharmacol.* 2005;16(5-6):499-510.
- Dalla C, Antoniou K, Drossopoulou G, Xagoraris M, Kokras N, Sfrikakis A, Papadopoulou-Daifoti Z. **Chronic mild stress impact: are females more vulnerable?** *Neuroscience.* 2005; 135(3):703-14. Epub 2005 Aug 26.
- Polissidis A, O. Chouliara, A. Galanopoulos, M. Marselos, Z. Papadopoulou-Daifoti and K. Antoniou. **Behavioral and dopaminergic alterations induced by a low dose of WIN 55,212-2 in a conditioned place preference procedure.** *Life Sciences.* 2009;85(5-6):248-254.
- A Polissidis, O. Chouliara, A. Galanopoulos, G. Rentesi, M. Dosi, T. Hyphantis, M. Marselos, Z. Papadopoulou-Daifoti, C. Spyrali, E.T. Tzavara and K. Antoniou. **Individual differences in the effects of cannabinoids on motor activity, dopaminergic activity and DARPP-32 phosphorylation in distinct regions of the brain.** *Int J Neuropsychopharmacology* 2010;13(9):1175-91.
- Galanopoulos A, Polissidis A, Papadopoulou-Daifoti Z, Nomikos GG, Antoniou K. **Δ(9)-THC and WIN55,212-2 affect brain tissue levels of excitatory amino acids in a phenotype-, compound-, dose-, and region-specific manner.** *Behav Brain Res.* 2011;224(1):65-72.
- Polissidis A, Galanopoulos A, Naxakis G, Papahadjis D, Papadopoulou-Daifoti Z, Antoniou K. **The cannabinoid CB1 receptor biphasically modulates motor activity and regulates dopamine and glutamate release region dependently.** *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012, 6:1-11.
- N. Kokras, C. Dalla , A. Sideris, A. Dendi, H. G. Mikail, K. Antoniou and Z. Papadopoulou- Daifoti. **"The sex-differentiated stress response in models of anxiety and depression: corticosterone and estrous cycle effects",** *Neuropharmacology,* 2012 62(1):436-45.
- Galanopoulos A, Polissidis A, Georgiadou G, Papadopoulou-Daifoti Z, Nomikos GG, Pitsikas N, Antoniou K. **WIN55,212-2 impairs non-associative recognition and spatial memory in rats via CB1 receptor stimulation.** *Pharmacol Biochem Behav.* 2014; 124:58-66.
- Gueye AB, Pryslawsky Y, Trigo JM, Poulia N, Delis F, Antoniou K, Loureiro M, Laviolette SR, Vemuri K, Makriyannis A, Le Foll B. **The CB1 Neutral Antagonist AM4113 Retains the Therapeutic Efficacy of the Inverse Agonist Rimonabant for Nicotine Dependence and Weight Loss with Better Psychiatric Tolerability.** *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;pii: pyw068.
- Delis F, Polissidis A, Poulia N, Justinova Z, Nomikos GG, Goldberg SR, Antoniou K. **Attenuation of Cocaine-Induced Conditioned Place Preference and Motor Activity via Cannabinoid CB2 Receptor Agonism and CB1 Receptor Antagonism in Rats.** *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 Mar 1;20(3):269-278. doi: 10.1093/ijnp/pyw102
- Katerina Antoniou , Alexia Polissidi, Foteini Delis, Nafsika Poulia. **In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology, The Impact of Cannabinoids on Motor Activity and Neurochemical Correlates.** October, 2016. Springer Protocols (Book chapter).
- Pitsikas N, Georgiadou G, Delis F, Antoniou K. **Effects of Anesthetic Ketamine on Anxiety-Like Behaviour in Rats.** *Neurochem Res.* 2019 Jan 17. doi: 10.1007/s11064-018-02715.

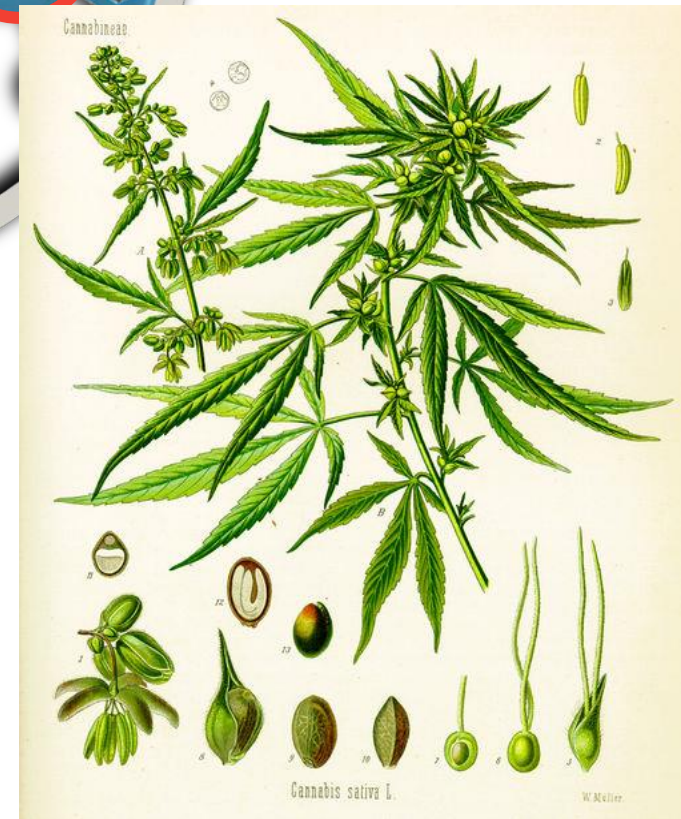
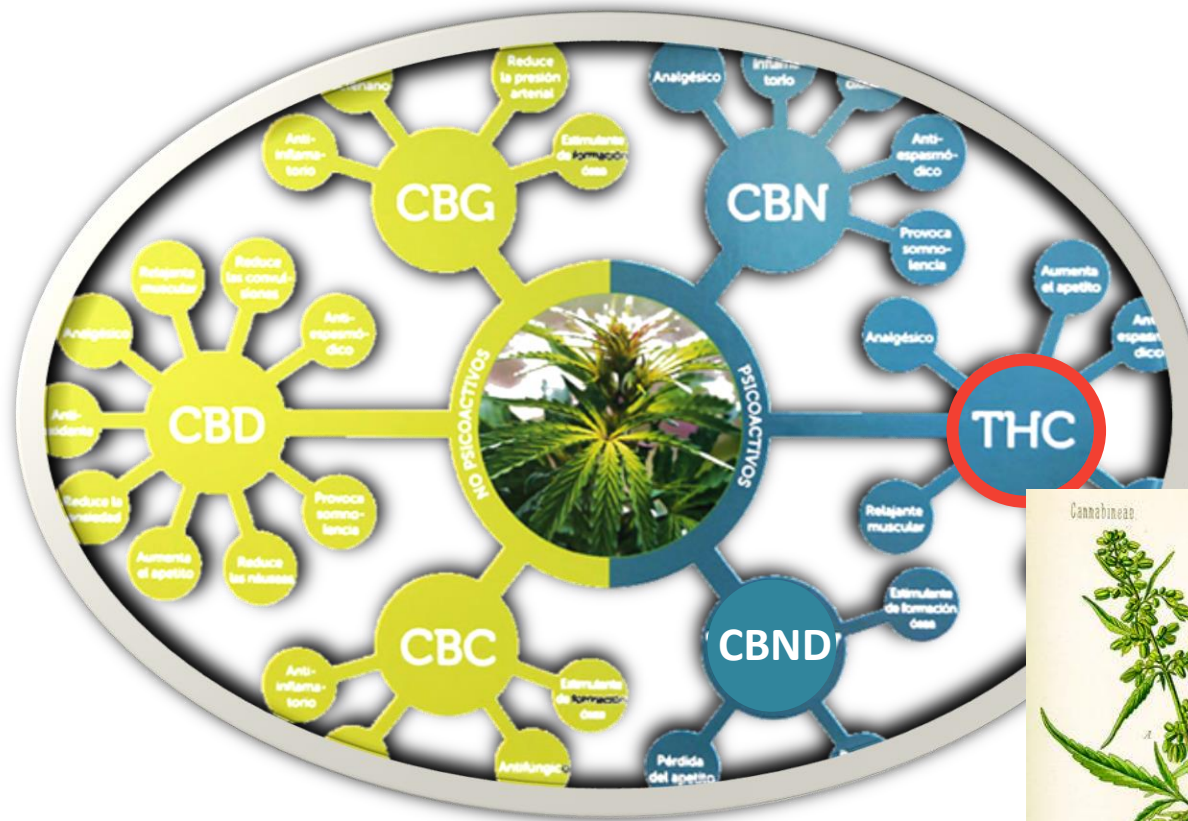
Κάνναβη-κανναβινοειδή

- **Κανναβη φυτό**
- **Ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών**
- **Συνθετικά κανναβινοειδή**

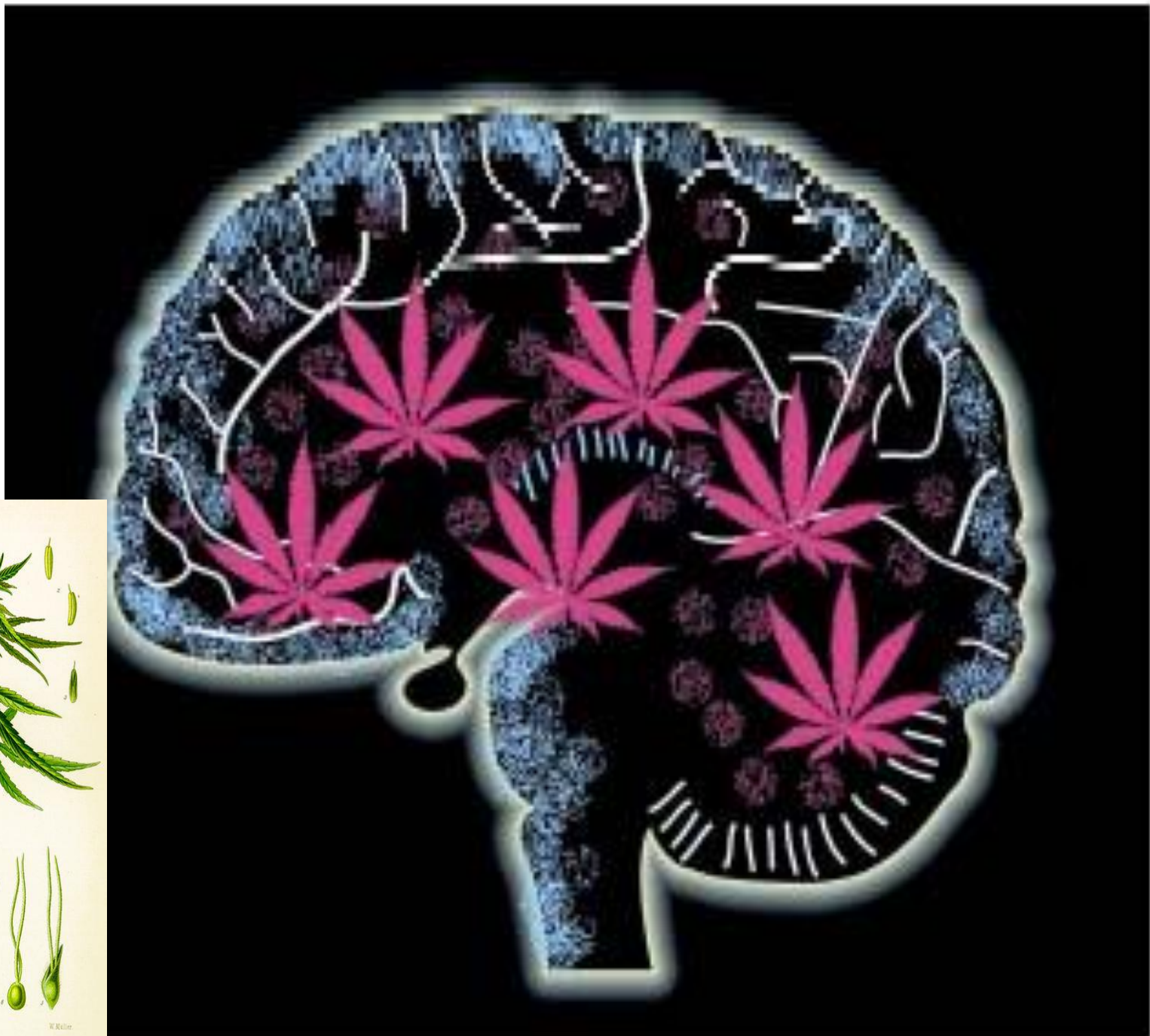
Κάνναβη – φυτό

- ✗ Η κάνναβη αποτελεί ένα γένος ανθοφόρων φυτών, με πάνω από **480** αναγνωρισμένες χημικές ενώσεις
- ✗ Ξεχωρίζει μια οικογένεια περισσότερων από 60 αρωματικών τερπENOφαινολών, γνωστών ως **κανναβινοειδή** (cannabinoids)





Δ⁹- Τετραυδροκανναβινόλη
 Κανναβιδιόλη
 Κανναβινόλη



Ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών

1. Ενδοκανναβινοειδή

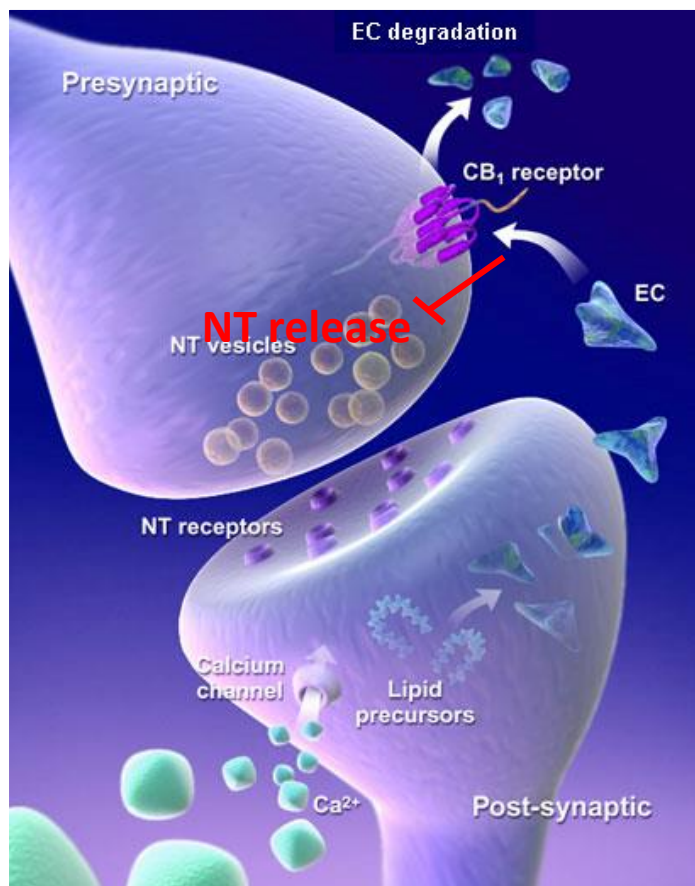
- Σχηματίζονται “κατά παραγγελία” από πρόδρομα μόρια λιπιδικής φύσης στο μετασυναπτικό κύτταρο
- Αντίδρομα μηνυματοφόρα μόρια (AEA, 2-AG)

2. Υποδοχείς: CB1, CB2

- **CB1** : Εγκέφαλος, λιπώδης ιστός, ήπαρ...
(προσυναπτική κατανομή)
- **CB2** : Περιφερικά + μικρογλοία + νευρώνες
(μετασυναπτική κατανομή)

3. Σχετιζόμενοι ενζυμικοί μηχανισμοί

- Βιοσυνθετικά ένζυμα
- Ένζυμα επαναπρόσληψης (μεταφορείς)
- Ένζυμα αποδόμησης (FAAH, MAGL)



Συνθετικά κανναβινοειδή

Κανναβινοειδη – Φαρμακολογικές ιδιότητες

- **Οξεία χορήγηση**
- Ευφορία, χαλάρωση, γέλωτας, ιλαρότητα
- Αναλγησία
- Υποκινητικότητα
- Διέγερση της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή
- Ταχυκαρδία
- Υπόταση-Ζάλη (ορθοστατική υπόταση)
- Ξηροστομία
- Μείωση ενδοφθάλμιας πίεσης

Κανναβινοειδη – Φαρμακολογικές ιδιότητες

- **Γνωστικές και αισθητικοκινητικές δυσλειτουργίες**
- μειωμένη εγρήγορση,
- διαταραχή στην ισορροπία και συντονισμό κινήσεων,
- αίσθηση βραδύτητας στο χρόνο,
- δυσκολία στην προσοχή και τη μνήμη,
- προβλήματα ως προς το χωρικό και χρονικό προσδιορισμό

Κανναβινοειδή – Φαρμακολογικές ιδιότητες

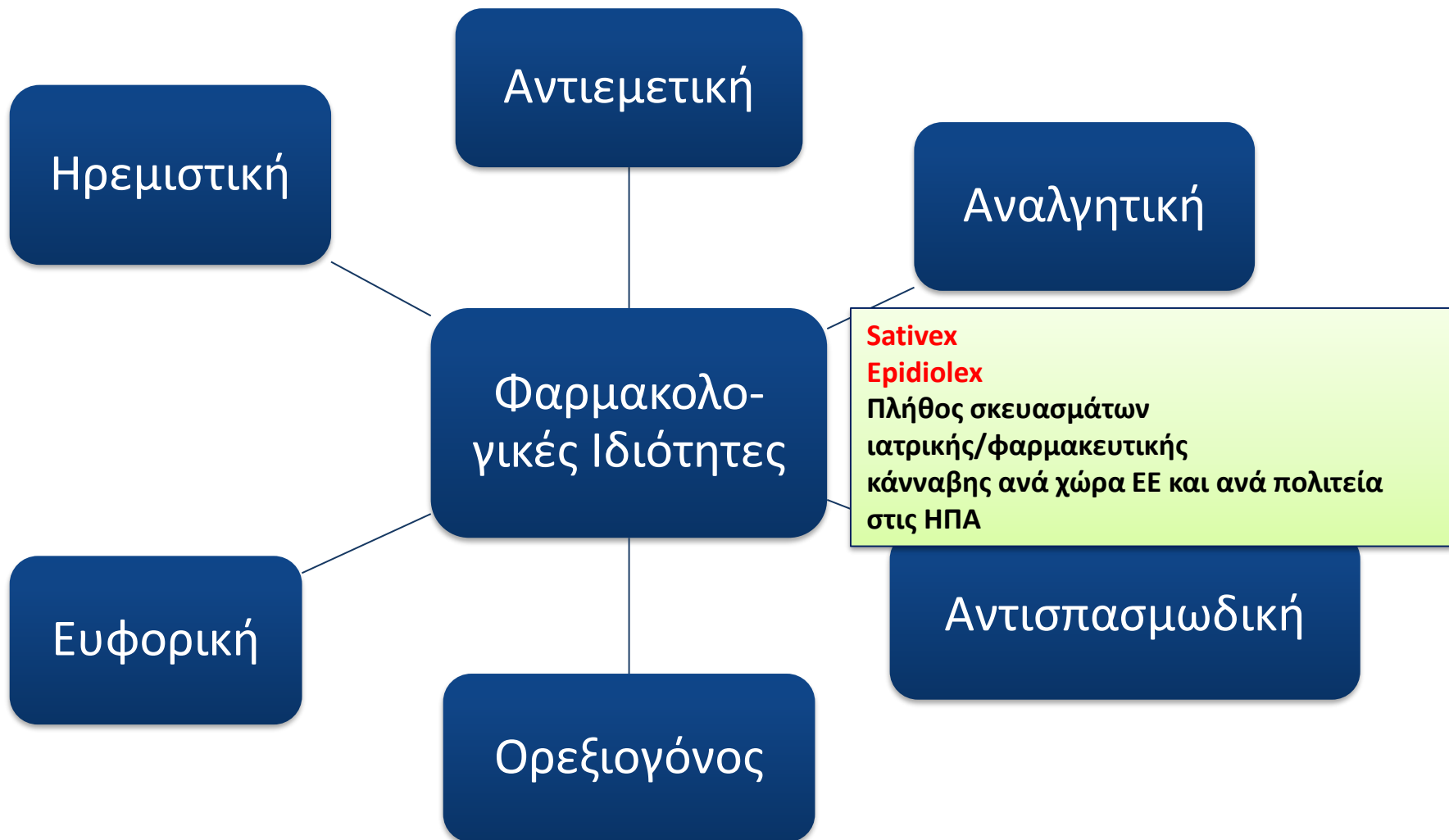
Χρόνια χορήγηση

- ✘ Εξάρτηση - Σύνδρομο στέρησης (προφίλ διαφορετικό από εκείνο των οπιούχων και αλκοολ)
- ✘ Καταγραφή ψυχιατρικής συμπτωματολογίας, ειδικά μετά από χρήση (έντονη) κατά την εφηβεία (συμπτωματολογία: ψυχωτικής συνδρομής, άγχος, κατάθλιψη, «σύνδρομο έλλειψης κινήτρων»)
- ✘ Νοσήματα αναπνευστικού και συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις μετά από χρόνια χρήση «τσιγάρων»

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλά χρόνια για ιατρικούς σκοπούς, λόγω των κύριων φαρμακολογικών ιδιοτήτων της.
- Η χρήση έχει κυρίως εστιασθεί σε :
 - αντιεμετική δράση** στη χημειοθεραπεία,
 - ορεξιογόνο δράση** στην ανορεξία που αντιμετωπίζουν ασθενείς με AIDS και κακοήθεια και
 - αναλγησία** (αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και του πόνου στους καρκινοπαθείς)
 - σπαστικότητα και πόνο** σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

Ενδιαφέρον για τη Θεραπευτική

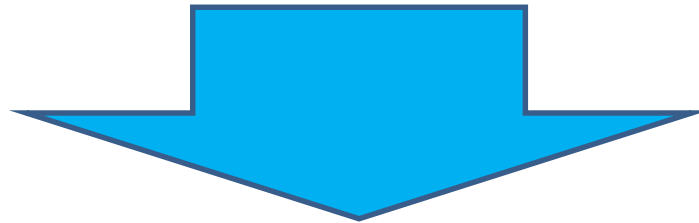


ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!

- Φαρμακολογία
 - Ιατρική χρήση και φαρμακευτικά φυτά
 - Ρυθμιστικό πλαίσιο
-
- Παλαιό και Νέο εγχείρημα
 - Παλαιά και νέα πρόκληση
 - Νέες δυνατότητες – νέες υποχρεώσεις : ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ
-
- Διασφαλίζουμε το όφελος για τον ασθενή με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

- ΕΛΛΑΔΑ: όλες οι απαραίτητες νομοθετικές ρυθμίσεις
 - Νομοθετικό πλαίσιο



Αναδιαμόρφωση
Πίνακες
Εξαρτησιογόνων
ουσιών
B

Τροπολογίες
Ναι στην ιατρική
Χρήση

Υπουργικές
αποφάσεις
Έκδοση ειδικών
αδειών τελικού
προϊόντος

www.eof.gr – Ανθρωπινα –
Φαρμακευτική Κάνναβη

- **Ειδικής Επιστημονικής Επιτροπής Τελικών Προϊόντων Φαρμακευτικής Κάνναβης**
- **Πυρήνας Περίληψης Χαρακτηριστικών Τελικών Προϊόντων Φαρμακευτικής Κάνναβης (ΚΥΑ: Αριθμός Δ3(γ)52588 16.7.2018)**

Φαρμακευτική Κάνναβη

- **Φαρμακοτεχνικές Μορφές**
- από του στόματος/στο στοματικό βλεννογόνο/ παρειακή /υπογλώσσια/ρινική/ορθική χρήση/χορήγηση.
- **Φαρμακολογικές ιδιότητες**
- **Ιατρικές/Θεραπευτικές Χρήσεις**
- Πρόληψη και αντιμετώπιση ναυτίας ή/και εμέτων, από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.
- Νευροπαθητικός πόνος,
- Καρκινικός πόνος, επιμένων άνω των τριών μηνών, ο οποίος δεν ανταποκρίνεται σε άλλα θεραπευτικά σχήματα ή παρεμβάσεις ή όταν τα διαθέσιμα για την αντιμετώπισή του θεραπευτικά σχήματα δεν γίνονται καλά ανεκτά ή αντενδείκνυνται για τον συγκεκριμένο ασθενή.
- Σπαστικότητα και πόνος σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.
- Η συνταγογράφηση του Τελικού Προϊόντος Φαρμακευτικής Κάνναβης δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής .

- Φάρμακα
- Κτηνιατρικά
- Κάνναβη



Αδεια κυκλοφορίας
Ελεγχος: Προεγκριτικός
Μετεγκριτικός

- Καλλυντικά
- Συμπληρώματα Διατροφής –Ειδικού Ιατρικού Σκοπού –Βρεφικές Τροφές
- Ιατροτεχνολογικά

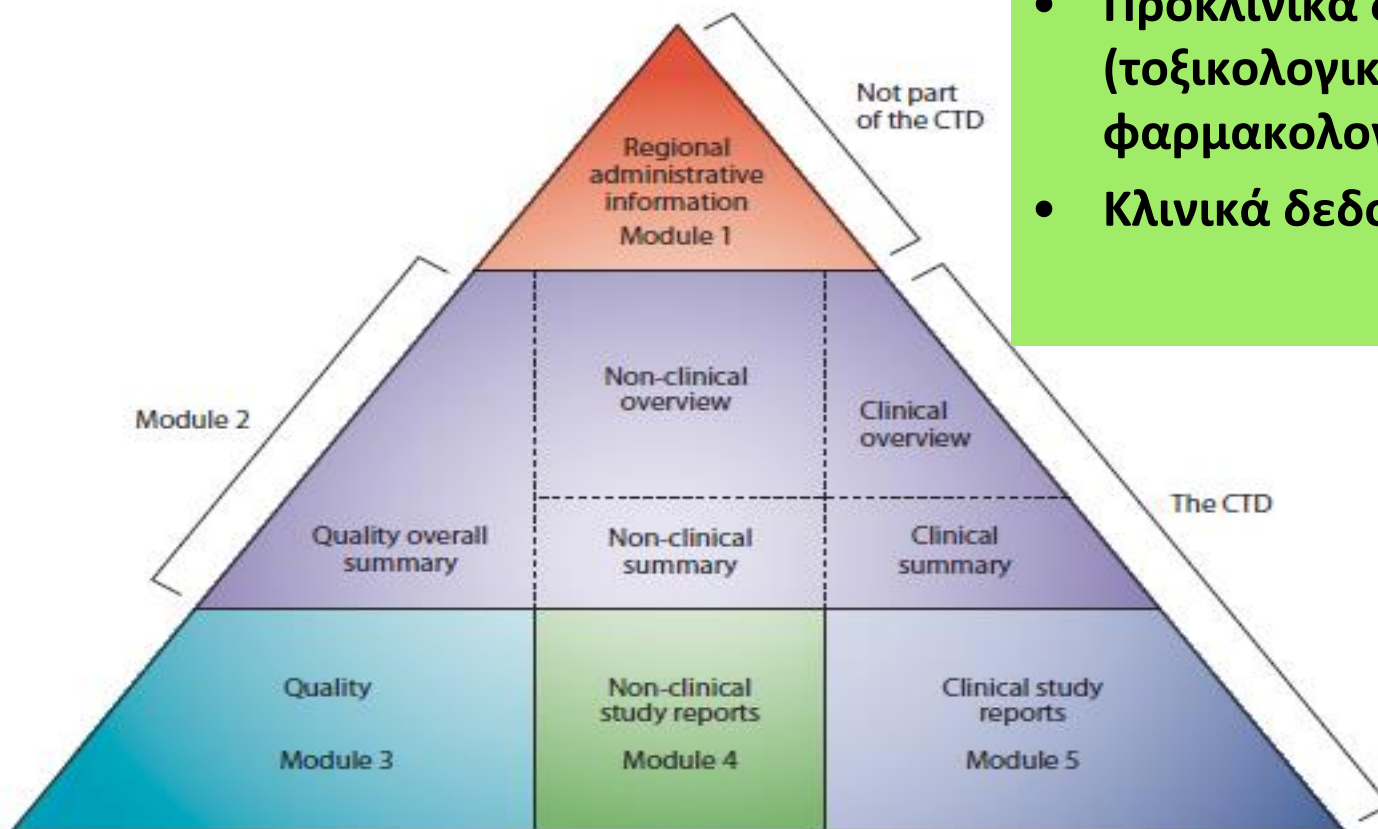
EMA - www.ema.europa.eu

Topics

- ▶ Pre-authorisation
- ▶ Post-opinion
- ▶ [Post-authorisation](#)
- ▶ Product information
- ▶ Scientific advice and protocol assistance
- ▶ Priority medicines (PRIME) scheme
- ▶ Adaptive pathways
- ▶ Scientific guidelines
- ▶ Innovation Task Force
- ▶ SME office
- ▶ Paediatric medicine
- ▶ Geriatric medicine
- ▶ Orphan designation
- ▶ Herbal products
- ▶ Referral procedures
- ▶ Article 58 applications
- ▶ Compassionate use
- ▶ Pharmacovigilance
- ▶ Data submission on medicines
- ▶ Advanced therapies
- ▶ Clinical trials
- ▶ Inspections
- ▶ Falsified medicines
- ▶ Quality by design
- ▶ Product defects and recalls
- ▶ Parallel distribution
- ▶ Medicine shortages
- ▶ Antimicrobial resistance
- ▶ Pandemic influenza
- ▶ New countries / European Free Trade Association
- ▶ Non-pharmaceutical products
- ▶ Fees
- ▶ Medicines and emerging science
- ▶ Biological and chemical agents
- ▶ Ebola

Δομή Κοινού Τεχνικού Εγγράφου

CTD Triangle



- Φαρμακοχημικά δεδομένα (φυσικοχημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά δεδομένα)
- Προκλινικά δεδομένα (τοξικολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα)
- Κλινικά δεδομένα

The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Τι είναι η ΚΑΝΝΑΒΗ;



- «Φούντα»: πυκνά φύλλα στην κορυφή του ανθοφόρου στελέχους πλούσια σε ρητίνη

- Ακατέργαστη ρητίνη =
χασίς ή «μαύρο»



- Άνθη + φύλλα + στελέχη =
μαριχουάνα ή «χόρτο»

- Εκχύλιση των φύλλων =
χασισέλαιο → το πλουσιότερο
σε δραστικά συστατικά

Κανναβινοειδη – Φαρμακολογικές ιδιότητες

- **Γνωστικές και αισθητικοκινητικές δυσλειτουργίες**
- μειωμένη εγρήγορση,
- διαταραχή στην ισορροπία και συντονισμό κινήσεων,
- αίσθηση βραδύτητας στο χρόνο,
- δυσκολία στην προσοχή και τη μνήμη,
- προβλήματα ως προς το χωρικό και χρονικό προσδιορισμό

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Το 1980, το σκεύασμα **Dronabinol** άρχισε να χορηγείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας σε ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία και ενεργοποίηση της όρεξης σε ασθενείς με AIDS.
- Στον Καναδά, έχει εγκριθεί από το 2005 **το Sativex**, ένα σπρέι που περιέχει THC και κανναβιδιόλη, και χρησιμοποιείται για μείωση της σπαστικότητας στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.
- [Epidiolex](#) (cannabidiol) for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome in patients two years of age or older

- **Τοξικότητα**

- Δεν υπάρχουν αναφορές για έφηβους ή ενήλικες που πεθαίνουν από υπερβολική δόση κάνναβης, αποκλειστικά.
- Ωστόσο, υψηλά επίπεδα THC έχουν συσχετισθεί με ατυχήματα (λόγω κατανάλωσης και άλλων ουσιών) ([Rogeberg and Elvik 2016](#)), ανησυχία, επεισόδια ψυχωσικού τύπου ([Hudak et al. 2015](#)).
- Συχνά εμφανίζεται τοξικότητα με βρώσιμα που περιέχουν κάνναβη, διότι ορισμένοι (ειδικά έφηβοι) δεν συνειδητοποιούν ότι χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να αισθανθούν τις ευφοριογόνες δράσεις της κάνναβης με τα βρώσιμα. ([Cao et al. 2016](#); [Giombi et al. 2018](#); [Hudak et al. 2015](#))
- Επίσης τοξικότητα με βρώσιμα που περιέχουν κάνναβη εμφανίζεται και σε μικρά παιδιά που αποκτούν πρόσβαση στο προϊόν ([Cao et al. 2016](#); [Wang et al. 2016](#))

- **Αντιμετώπιση της τοξικότητας**
- Δεν υπάρχει αντίδοτο για την τοξικότητα που προκαλεί η υπερβολική δόση κάνναβης.
- Η τοξικότητα αντιμετωπίζεται με παρακολούθηση στο νοσοκομείο, ελέγχοντας τον καρδιακό ρυθμό και άλλα ζωτικά σημεία.
- Σε σοβαρές περιπτώσεις ψυχωτικών αντιδράσεων χορηγείται η απαιτούμενη αντίστοιχη θεραπευτική αγωγή.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Μελετώνται ακόμα αρκετές πιθανές ιατρικές χρήσεις της για : θεραπεία του γλαυκώματος, αυτοάνοσα νοσήματα, νόσο Alzheimer, φλεγμονή, επιληψία, ψύχωση, ουσιοεξάρτηση και σε πολλές άλλες νευροψυχιατρικές διαταρχές.
- Η έρευνα επίσης έχει στραφεί και στην ανάπτυξη νέων σκευασμάτων τα οποία όμως δεν προκαλούν ευφορία και εξάρτηση δηλαδή δεν περιέχουν το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό THC.

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλά χρόνια για ιατρικούς σκοπούς, λόγω των κύριων φαρμακολογικών ιδιοτήτων της.
- Η χρήση έχει κυρίως εστιασθεί σε : αντιεμετική δράση στη χημειοθεραπεία, ορεξιογόνο δράση στην ανορεξία που αντιμετωπίζουν ασθενείς με AIDS και κακοήθεια και αναλγησία (αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και του πόνου στους καρκινοπαθείς).

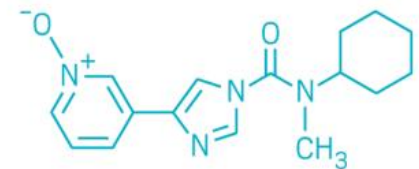
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Το 1980, το σκεύασμα **Dronabinol** άρχισε να χορηγείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας σε ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία και ενεργοποίηση της όρεξης σε ασθενείς με AIDS.
- Στον Καναδά, έχει εγκριθεί από το 2005 **το Sativex**, ένα σπρέι που περιέχει THC και κανναβιδιόλη, και χρησιμοποιείται για μείωση της σπαστικότητας στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.
- [Epidiolex](#) (cannabidiol) for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome in patients two years of age or older

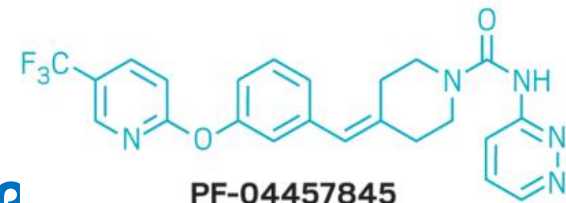
ΑΠΟΤΥΧΙΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡ



- ✗ • Rimonabant
- ✗ • Ανταγωνιστής στους CB1 υποδοχείς
- ✗ • Εγκρίθηκε στην Ευρώπη για την παχυσαρκία το 2004
- ✗ • Αποσύρθηκε το 2008 λόγω σοβαρών παρενεργειών
- ✗ κατάθλιψη & αυτοκτονίες
- ✗ • BIA 10-2474
- ✗ • Αναστολέας του ενζύμου υδρολάση αμιδίου λιπαρού οξέος (FAAH)
- ✗ • Φάση 1: 1 θάνατο, 2 εγκεφαλική βλάβη
- ✗ • Off-target αλληλεπιδράσεις



BIA 10-2474



PF-04457845

Gueye AB, Pryslawsky Y, Trigo JM, Poulia N, Delis F, Antoniou K, Loureiro M, Laviolette SR, Vemuri K, Makriyannis A, Le Foll B. [The CB1 Neutral Antagonist AM4113 Retains the Therapeutic Efficacy of the Inverse Agonist Rimonabant for Nicotine Dependence and Weight Loss with Better Psychiatric Tolerability.](#) Int J Neuropsychopharmacol. 2016;pii: pyw068.

Delis F, Polissidis A, Poulia N, Justinova Z, Nomikos GG, Goldberg SR, Antoniou K. [Attenuation of Cocaine-Induced Conditioned Place Preference and Motor Activity via Cannabinoid CB2 Receptor Agonism and CB1 Receptor Antagonism in Rats.](#) Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Mar 1;20(3):269-278. doi: 10.1093/ijnp/pyw102

Katerina Antoniou , Alexia Polissidi, Foteini Delis, Nafsika Poulia. In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology, **The Impact of Cannabinoids on Motor Activity and Neurochemical Correlates.** October, 2016. Springer Protocols (Book chapter).

Pitsikas N, Georgiadou G, Delis F, Antoniou K. **Effects of Anesthetic Ketamine on Anxiety-Like Behaviour in Rats.** Neurochem Res. 2019 Jan 17. doi: 10.1007/s11064-018-02715.

