



1ο Παγκύπριο Φοιτητικό Συνέδριο Φαρμακευτικής

18-19 Οκτωβρίου 2024
Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία

1ο Παγκύπριο Φοιτητικό Φαρμακευτικό Συνέδριο

18-19 Οκτωβρίου 2024, Λευκωσία Κύπρος

Pan-Cypriot Student Pharmaceutical Conference

18-19 October 2024 Nicosia Cyprus

Επιλεγμένες Περιλήψεις / Selected Abstracts

Φαρμακευτικές Ιδιότητες Εκχυλισμάτων Κοινού και Ενδημικού Είδους *Cyclamen spp* της Κύπρου.

Μαρία Μπέη¹, Ιωάννα Ιωαννίδου¹, Μαρία Παπανδρέου¹, Δέσποινα Χαραλάμπους^{1*}

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

*ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ: Email: hsc.cd@frederick.ac.cy

Το κυκλάμινο (*Cyclamen persicum*) ανήκει στην οικογένεια Primulaceae και περιλαμβάνει 22 είδη. Καλλιεργείται ευρέως στις ευρωπαϊκές χώρες και στην Κύπρο ευδοκίμει το κοινό και το ενδημικό είδος *Cyclamen cyprium*. Τα δύο είδη ανήκουν στην ίδια οικογένεια και παρόλο που εμφανίζουν κοινά μορφολογικά και χημικά χαρακτηριστικά, έχουν και χαρακτηριστικά που τα διαφοροποιούν. Το φυτό αυτό ευδοκίμει σε σκιώδεις περιοχές με ασβεστολιθικά πετρώματα, σε όχθες ποταμών αλλά και απότομους λόφους κάτω από δέντρα, συνήθως σε υψόμετρο 50 έως και 1200 μέτρα. Το ενδημικό είδος αναπτύσσεται κατά την περίοδο μεταξύ Σεπτεμβρίου και Ιανουαρίου, ενώ το κοινό εμφανίζεται κυρίως Δεκέμβριο με Απρίλιο. Διαφέρουν ως προς το χρώμα των φύλλων αφού, το *cyprium* έχει πράσινα φύλλα στην πάνω πλευρά και η κάτω καλύπτεται με μωβ, ενώ το *persicum* έχει μόνο πράσινες αποχρώσεις στα φύλλα του. Η φαρμακολογική δράση του κυκλάμινου οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση φαινολικών οξέων, φλαβονοειδών και άλλων δραστικών ενώσεων που εντοπίζονται στα φύλλα. Στη συγκεκριμένη εργασία εκχυλίστηκαν δραστικές ουσίες από τα φύλλα του κοινού και του ενδημικού είδους με τη βοήθεια τριών διαφορετικών διαλυτών (μεθανολης, αιθανόλης και ακετόνης). Στα εκχυλίσματα που λήφθηκαν μετρήθηκε η ολική συγκέντρωση φαινολικών ενώσεων και φλαβονοειδών και προσδιορίστηκε η αντιοξειδωτική δράση των φυτών με τη μέθοδο DPPH και ABTS. Τέλος, ελέγχθηκε η αντιμικροβιακή δράση των εκχυλισμάτων μετρώντας την ελάχιστη ανασταλτική δράση τους (MIC) σε διάφορα βακτήρια. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν πως τα εκχυλίσματα των φύλλων του κυπριακού κυκλάμινου είναι πλούσια σε δραστικές ενώσεις, στις οποίες οφείλεται και η αντιοξειδωτική δράση του φυτού. Επιπλέον, τα φύλλα έχουν αντιμικροβιακή δράση απέναντι σε μικροοργανισμούς συγκεκριμένης προέλευσης, αναδεικνύοντας έτσι και την πιθανή φαρμακευτική δράση του φυτού αυτού. Εν κατακλείδι, τα αρχικά αυτά αποτελέσματα μας επιτρέπουν να έχουμε την πιθανή εκμετάλλευση του φυτού στη φαρμακευτική το έναυσμα για έναρξη περαιτέρω ερευνών για αξιοποίηση και εκμετάλλευση του κυπριακού κυκλάμινου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ενδημικό είδος *Cyclamen*, φαινολικά, φλαβονοειδή, αντιοξειδωτικό, αντιμικροβιακό

Pharmaceutical Properties of Different Extracts of *Cyclamen persicum* and *Cyclamen Cyprium* Grown in Cyprus.

Maria Bei¹, Ioanna Ioannidou¹, Maria Papandeou¹, Despina Charalambous^{1*}

¹Department of Pharmacy, Frederick University, Nicosia, Cyprus

***CORRESPONDING AUTHOR:** Email: hsc.cd@frederick.ac.cy

Cyclamen species, mainly the common *Cyclamen persicum*, belongs to the *Primulaceae* family and includes 22 species. It is widely cultivated in European countries including Cyprus, whereas the endemic *Cyclamen cyprium* thrives only in Cyprus. The two species belong to the same family and although they share common morphological and chemical characteristics, they also have characteristics that differentiate them. This plant thrives mostly in shady areas with limestone rocks, on riverbanks but also on steep hills under trees, usually at an altitude of 50 to 1200 meters. The endemic species grows between September and January, while the common one appears mainly from December to April. They also differ in the color of their leaves.. *Cyclamen cyprium* has green leaves on the upper side and the lower side is covered with purple colour, while *Cyclamen persicum* has only green shades on its leaves. The pharmaceutical activity of *Cyclamen* species is due to the high concentration of phenolic acids, flavonoids and other active compounds found in their leaves. In this project, active substances were extracted from the leaves of the common and endemic species with the help of three different solvents (methanol, ethanol and acetone). In the extracts obtained, the total concentration of phenolic compounds and flavonoids was measured and the antioxidant activity of the plants was determined with the DPPH and ABTS method. Finally, the antimicrobial activity of the extracts was tested by measuring their minimum inhibitory activity (MIC) against various bacteria. The results of these experiments revealed that the extracts derived from the leaves of the Cypriot *Cyclamen* species are rich in active compounds, which are responsible for the antioxidant activity of the plant. In addition, the leaves possess an antimicrobial effect against microorganisms of specific origin, thus highlighting the possible medicinal effect of this plant. In conclusion, these initial results provide the beginning of the pharmaceutical exploitation of Cypriot *Cyclamen* species.

KEY WORDS: *Cyclamen persicum*, *Cyclamen cyprium*, phenolics, flavonoids, antioxidant, antimicrobial.

Αντιοξειδωτική Ικανότητα των Ενδημικών Φυτών της Κύπρου *Alyssum troodi* και *Scutellaria cypria subsp. cypria*

Αγγελική Χατζησάββα^{1*}, Larisa Constantinou¹, Κωνσταντίνος Νικηφόρου¹

¹Τμήμα Επιστημών Ζωής, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία 2402, Κύπρος

***ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ:** Email: ah237013@students.euc.ac.cy

Τα είδη *Alyssum troodi* και *Scutellaria cypria subsp. cypria* είναι ενδημικά είδη της Κύπρου. Απαντώνται αποκλειστικά στην οροσειρά του Τροόδους, όπου έγινε και η συλλογή τους από υψόμετρο 1790 m κατά το στάδιο ανθοφορίας τους. Στην παρούσα εργασία, τα υπέργεια μέρη του κάθε φυτικού είδους συλλέχθηκαν, μεταφέρθηκαν στο εργαστήριο όπου διαχωρίστηκαν στο πρώτο ενιαίο βοτανικό τμήμα βλαστών με φύλλα και στο δεύτερο που συμπεριλήφθηκαν τα άνθη. Ακολούθως, υποβλήθηκαν σε ψύξη, λυοφιλίωση, κονιορ-

τοποίηση και αποθηκεύτηκαν στους -80 °C. Κύριος στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να προσδιοριστεί η *in vitro* αντιοξειδωτική δράση (έλεγχος FRAP) εκχυλισμάτων που λαμβάνονται με διαφορετικής πολικότητας διαλύτες όπως η 60% μεθανόλη, η 80% μεθανόλη και η 100% μεθανόλη. Παράλληλα, αξιολογήθηκε το περιεχόμενο των παραγόμενων εκχυλισμάτων σε συνολικά φαινολικά, ομάδων ενώσεων με σημαντική συνεισφορά στην παρατηρούμενη αντιοξειδωτική δράση. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν, ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση και υψηλότερο περιεχόμενο σε συνολικά φαινολικά στα 60% μεθανολικά εκχυλίσματα και στους βλαστούς-φύλλα παρά στα άνθη και στα δύο ενδημικά είδη που εξετάστηκαν. Στη μεταξύ των ειδών σύγκριση το *Alyssum troodi* φαίνεται να υπερέχει ως προς την αντιοξειδωτική του ικανότητα μερικώς του *Scutellaria cypria subsp. cypria*. Τέλος, σημειώνεται πως τα πιο πάνω αποτελέσματα αποτελούν προκαταρκτικό μέρος εργασίας που είναι σε εξέλιξη.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ενδημικά φυτά, αντιοξειδωτική ικανότητα, μεθανολικά εκχυλίσματα, συνολικά φαινολικά

Antioxidant Activity of the Endemic Plants of Cyprus *Alyssum troodi* and *Scutellaria cypria subsp. cypria*

Angeliki Hatzisavva^{1*}, Larisa Constantinou¹, Konstantinos Nikiforou¹

¹Department of Life Sciences, European University Cyprus, Nicosia 2402, Cyprus

***CORRESPONDING AUTHOR:** Email: ah237013@students.euc.ac.cy

The plant species *Alyssum troodi* and *Scutellaria cypria subsp. cypria* are endemics of Cyprus. They are found exclusively in the Troodos mountain range, where they were collected from an altitude of 1790 m during their flowering stage. In the present work, the aboveground parts of each plant species were collected, transferred into the laboratory where they were separated into two sections: stem with leaves and flowers. Subsequently, refrigerated, freeze-dried, converted to powder and stored at -80 °C. The main objective of this study was to determine the *in vitro* antioxidant activity (FRAP test) of crude extracts gained with three different polarity solvents which were 60% methanol, 80% methanol and 100% methanol. At the same time, the content of the total phenolics was estimated because there are groups of compounds with a significant contribution to the observed antioxidant activity of the extracts. The results showed higher antioxidant activity and total phenolic content in 60% methanolic extracts in stem-leaves rather in flowers in both endemic species which were examined. In between species comparison, *Alyssum troodi* appears to be partially superior to *Scutellaria cypria subsp. cypria* in its antioxidant capacity. Finally, it is noted that the above results are a preliminary part of work in progress.

KEY WORDS: endemic plants, antioxidant activity, methanolic extracts, total phenolics

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Υδρόφιλων Διαδρομερών Συμπολυμερών πολυ(αιθυλενογλυκόλης)-b-πολυ(βινυλο-ιμιδαζόλιο) στη Διαβίβαση Διαπερατότητα του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού

Ιωάννης Κόπανος^{1*}, Μαρία Ρίκκου Καλουρκώτη¹
¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

*ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ: Email: giannhskp@gmail.com

Οι εγκεφαλικές νευρολογικές διαταραχές, από τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα μέχρι τους εγκεφαλικούς όγκους και το εγκεφαλικό επεισόδιο, αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και αναπηρίας σε όλο τον κόσμο. Μία πληθώρα νευροθεραπευτικών φαρμάκων έχει αναπτυχθεί τις τελευταίες δεκαετίες με αξιοσημείωτες φαρμακοδυναμικές δράσεις κατά των παθολογικών μηχανισμών. Ωστόσο το φαρμακοκινητικό προφίλ των ενώσεων αυτών είναι φτωχό και οδηγεί σε μικρές θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Ως αποτέλεσμα, η συνιστώμενη δόση των φαρμάκων αυτών να είναι υψηλή ώστε να επιτευχθεί η θεραπευτική αγωγή με κύριο μειονέκτημα την ανάλογη αύξηση των συστηματικών παρενεργειών. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood-brain-barrier, BBB), ένα σύστημα επιλεκτικής διαπερατότητας που λειτουργεί ως τοπική πύλη κατά της κυκλοφορίας ξένων ουσιών, αντιπροσωπεύει τη βασική πρόκληση για την παροχή θεραπευτικών παραγόντων στον εγκέφαλο. Μια πιθανή λύση στο πρόβλημα αυτό έρχεται να δώσει ο τομέας της φαρμακευτικής νανοτεχνολογίας προτείνοντας την χρήση νανομεταφορέων για τη διάβαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και την παροχή των θεραπευτικών παραγόντων στο ΚΝΣ. Ιδιαίτερα μέσω της χημείας πολυμερικών νανοϋλικών, μπορούν να παρασκευαστούν νανοσφαιρίδια ή νανοκάψουλες, με πρωτότυπα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, όντας βιοσυμβατά και ικανά να διαπερνούν ακόμη και τους πιο ερμητικούς φραγμούς του οργανισμού. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε, η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός διαδρομερών συμπολυμερών βασισμένα στο υδρόφιλο τμήμα πολυ(αιθυλενογλυκόλης) (polyethylene glycol, PEG) και πολυ(βινυλο ιμιδαζόλιο) (polyvinyl imidadole, PVIM). Τα συμπολυμερή αυτά αναμένεται να σχηματίζουν μικκύλια διαφορετικής υδροδυναμικής διαμέτρου και τυπικού φορτίου επιφάνειας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός, Πολυμερικά Νανοσωματίδια

Synthesis and Characterization of Hydrophilic Diblock Copolymers of poly(ethylene glycol)-b-poly(vinyl-imidazole) in the Transmission Penetration of the Blood-Brain Barrier

Ioannis Kopanos^{1*}, Maria Rikkou Kalourkoti¹

¹Department of Pharmacy, Frederick University, Nicosia, Cyprus

*CORRESPONDING AUTHOR: Email: giannhskp@gmail.com

Cerebral neurological disorders, including neurodegenerative diseases, brain tumors, and stroke, are major causes of morbidity and disability worldwide. Numerous neurotherapeutic drugs have been developed in recent decades, demonstrating remarkable pharmacodynamic actions against pathological mechanisms. However, these compounds often exhibit poor pharmacokinetic profiles, leading to limited therapeutic concentrations in the Central Nervous System (CNS). Consequently, high doses of these drugs are required to achieve therapeutic efficacy, which proportionally increases the risk of systemic side effects. The blood-brain barrier (BBB), a selective permeability system that restricts the entry of foreign substances into the brain, represents a significant challenge in the delivery of therapeutic agents to the CNS. Pharmaceutical nanotechnology offers a potential solution to this problem by proposing the use of nanocarriers to facilitate the crossing of the BBB and deliver therapeutic agents directly to the CNS. Specifically, polymeric nanomaterials can be utilized to create nanospheres or nanocapsules with unique physicochemical properties. These nanocarriers are biocompatible and capable of penetrating even the most restrictive biological barriers. In this study, we synthesized and characterized novel copolymers based on poly(ethylene glycol) (PEG) and poly(vinyl imidazole) (PVIM). These copolymers are expected to form micelles with variable hydrodynamic diameters and distinct surface charges, providing new possibilities for targeted drug delivery to the CNS.

KEY WORDS: Blood brain barrier, Polymeric Nanoparticles

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Ραδιοσημασμένων με ^{99m}Tc Παραγώγων Νιραπαρίμπης για Εκλεκτική Εντόπιση Όγκων με Χρήση SPECT

Αλέξανδρος Κουτσογούλας^{1*}, Νεκτάριος Πιρμεττής², Αντώνης Σεγκάνης²,

Χαράλαμπος Τριάντης¹, Μηνάς Παπαδόπουλος², Ιωάννης Πιρμεττής²

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

²Ινστιτούτο Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Ενέργειας & Ασφάλειας (Ι.Π.Ρ.Ε.Τ.Ε.Α.), ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

*ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ: Email: al3xandros.kouts@gmail.com

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, με περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων, που έχουν υποστεί εκτεταμένες

γενετικές μεταλλάξεις, καθιστά την έγκαιρη διάγνωση και στοχευμένη θεραπεία καίριας σημασίας. Ένας σημαντικός στόχος στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών και διαγνωστικών εργαλείων είναι τα ένζυμα πολυμεράσης της πολύ (ADP-ριβόζης) (PARP), τα οποία επιδιορθώνουν βλάβες στο DNA. Η αυξημένη έκφραση των PARP σε καρκινικούς ιστούς προσφέρει μια ιδανική ευκαιρία για την ανάπτυξη εκλεκτικών θεραπευτικών και διαγνωστικών παραγόντων. Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε η σύνδεση του αναστολέα PARP, Νιραπαρίμπης (Nir), με το ραδιονουκλίδιο τεχνητίο-99m (^{99m}Tc), το οποίο είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα διαγνωστικά ραδιονουκλίδια. Σκοπός της έρευνας ήταν η ανάπτυξη ενός συμπλόκου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκλεκτική εντόπιση όγκων μέσω απεικονιστικών τεχνικών όπως το SPECT. Συγκεκριμένα, συντέθηκε και χαρακτηρίστηκε πλήρως το παράγωγο της Νιραπαρίμπης που φέρει τον υποκαταστάτη υδραζινονικοτιναμίδη (Hynic), το οποίο λειτουργεί ως συναρμωτής για τον σχηματισμό συμπλόκου με το ^{99m}Tc . Η πορεία σύνθεσης περιλάμβανε τέσσερα στάδια: (1) αντίδραση του 6-χλωρο-νικοτινικού οξέος με ένυδρη υδραζίνη, (2) προστασία της αμινομάδας με τριτοταγές βουτύλο-δικαρβονικό (BOC), (3) ενεργοποίηση του καρβοξυλικού οξέος με N-υδρόξυ-σουκινιμίδιο (NHS), και (4) προσθήκη της Νιραπαρίμπης οδηγώντας στην παρασκευή του τελικού προϊόντος, Hynic-Nir. Η επισήμανση του Hynic-Nir με το ^{99m}Tc πραγματοποιήθηκε με υψηλή απόδοση, χρησιμοποιώντας $^{99m}\text{TcO}_4^-$ παρουσία SnCl_2 και τριξίνης. Τα πειράματα σταθερότητας *in vitro*, σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS (pH 7.4) και ανθρώπινο πλάσμα, έδειξαν ότι το σύμπλοκο παρέμεινε σταθερό έως και 6 ώρες. Επιπλέον, τα πειράματα λιποφιλικότητας υποδεικνύουν ότι το σύμπλοκο είναι σχετικά λιπόφιλο, γεγονός που ευνοεί την *in vivo* βιοκατανομή του. Μελλοντικά πειράματα θα επικεντρωθούν στην *in vivo* αξιολόγηση του συμπλόκου σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου για την εκτίμηση της διαγνωστικής του ικανότητας και της δυνατότητας στοχευμένης απεικόνισης των όγκων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Τεχνητίο-99m, Νιραπαρίμπη, Ραδιοφάρμακο, Ένζυμα PARP

Synthesis and Characterization of ^{99m}Tc Radiolabelled Compounds of Niraparib for Selective Tumor Localization using SPECT

Alexandros Koutsogoulas^{1*}, Nektarios Pirmettis², Antonio Sheghanis², Charalampos Triantis¹,
Minas Papadopoulos², Ioannis Pirmettis²

¹Department of Pharmacy, Frederick University, Nicosia, Cyprus

²Institute of Nuclear & Radiological Sciences & Technology, Energy & Security "Demokritos"

***CORRESPONDING AUTHOR:** Email: al3xandros.kouts@gmail.com

Cancer is one of the main causes of death worldwide, with approximately 10 million deaths per year. The uncontrolled reproduction of cancer cells, which have suffered extensive genetic mutations, makes the early diagnosis and the targeted treatment extremely crucial. An important target in the development of new therapeutic and diagnostic tools, are the PARP enzymes, which repair DNA damages. The increased expression of PARP in cancer tissues, offer an ideal chance to develop targeted therapeutic and diagnostic medicines. In this study, the connection of PARP inhibitor, Niraparib (Nir), with technetium-99m, was investigated. The aim of the study was the development of a complex that can be used for the selective localization tumors through imaging techniques, such as SPECT. In detail, it was synthesized and characterized the derivative of Niraparib carrying as substitute hydrazidynecotinamide (Hynic), which acts as chelator, to form the final

^{99m}Tc complex. The synthesis route involved four steps: (1) reaction of 6-chloro-nicotinic acid with hydrazine hydrate, (2) protection of the amino group with tert-butyl dicarboxylate (BOC), (3) activation of carboxylic acid with N-hydroxy-succinimide (NHS), and (4) the addition of Niraparib (Nir) which led to the final product Hynic-Nir. The labeling of Hynic-Nir with ^{99m}Tc was carried out with high efficiency using TcO₄⁻, SnCl₂ and glucoptonate. The experiments for stability *in vitro*, in PBS buffer (pH 7.4) and in human plasma, showed that the complex remained stable for up to 6 hours. In addition, the lipophilicity experiments, indicate that the compound is relatively lipophilic which helps the product to have *in vivo* biodistribution. Future experiments will focus on *in vivo* evaluation of the complex in experimental cancer models for the diagnostic ability and the potential of targeted imaging of the tumors.

KEY WORDS: Technetium-99m, Niraparib, Radiopharmaceutical, PARP enzymes

Φαρμακολογική *in vitro* Αξιολόγηση 4 Ενώσεων ως Πιθανών Φαρμάκων Επαναχρησιμοποίησης Επαναστόχευσης κατά του Καρκίνου του Παγκρέατος

Ειρήνη Χόνδρου¹, Μαλαματή Κούρτη^{1,*}

¹Πρόγραμμα Φαρμακευτικής, Τμήμα Επιστημών Ζωής, Σχολή Θετικών Επιστημών, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

*ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ: Email: m.kourti@euc.ac.cy

Ο καρκίνος του παγκρέατος κατατάσσεται στις πιο θανατηφόρες κακοήθειες παγκοσμίως με περισσότερους από 4.2 θανάτους ανά 100,000 ανθρώπους, και με εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση εξαιτίας της καθυστερημένης εμφάνισης συμπτωματολογίας και της μη ικανοποιητικής απόκρισης στα τυπικά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα. Η ανάγκη εύρεσης αποτελεσματικότερων και λιγότερο τοξικών αντικαρκινικών θεραπειών έχει φέρει στο προσκήνιο μία εναλλακτική στρατηγική προσέγγισης, την επαναστόχευση μη ογκολογικών φαρμάκων για την καταπολέμηση του καρκίνου. Έτσι, σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η *in vitro* αξιολόγηση των ενώσεων Probutol, Moxonidine, Benserazide Hydrochloride και Etofenamate, ως πιθανών φαρμάκων επαναχρησιμοποίησης έναντι του καρκίνου του παγκρέατος. Η κυτταροτοξικότητα των ενώσεων αξιολογήθηκε μέσω της χρωματομετρικής ανάλυσης MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) έναντι των παγκρεατικών καρκινικών κυτταρικών σειρών MIA PaCa-2 και BxPC-3. Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και επεξεργάστηκαν με κατάλληλο στατιστικό πρόγραμμα, δημιουργήθηκαν οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ενώσεων για την απεικόνιση των ποσοστών επιβίωσης της κάθε κυτταρικής σειράς και υπολογίστηκε η μέση ανασταλτική συγκέντρωση (IC₅₀) της κάθε ένωσης. Τα φάρμακα Probutol και Moxonidine δεν επέδειξαν ιδιαίτερη κυτταροτοξικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων που ελέγχθηκαν, αφού οι τιμές IC₅₀ προσδιορίστηκαν μεγαλύτερες από 100 μM. Αντίθετα, το φάρμακο Benserazide Hydrochloride βρέθηκε ικανοποιητικά κυτταροτοξικό, αφού στα κύτταρα BxPC-3 η IC₅₀ του φαρμάκου υπολογίστηκε ίση με 32.43 μM (R² = 0.9715), ενώ στα MIA PaCa-2 ίση με 21.64 μM (R² = 0.9628). Τέλος, το Etofenamate παρουσίασε πρόβλημα διαλυτότητας στους κοινούς διαλύτες που δοκιμάστηκαν και ως εκ τούτου, δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός της κυτταροτοξικότητάς του. Συμπερασματικά, το Benserazide Hydrochloride έδειξε ικανοποιητική κυτταροτοξική δράση με χαμηλές τιμές IC₅₀ κάτω από 35 μM, ωστόσο περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για τον περιορισμό ζητημάτων φωτοευαισθησίας και σταθερότητας της ένωσης. Τα υπόλοιπα φάρμακα κρίνεται αναγκαίο να

επαναξιολογηθούν για την πιθανή στόχευση εναλλακτικών κυτταρικών μονοπατιών σηματοδότησης που δεν οδηγούν απαραίτητα σε κυτταρικό θάνατο, ενώ το Etofenamate συνίσταται μελλοντικά να ελεγχθεί σε διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος του παγκρέατος, επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων, ανάλυση MTT, κυτταροτοξικότητα

In vitro Pharmacological Evaluation of 4 Compounds as Potential Repurposed Drugs against Pancreatic Cancer

Irene Chondrou¹, Malamati Kourti^{1,*}

¹Pharmacy Program, Department of Life Sciences, School of Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus

***CORRESPONDING AUTHOR:** Email: M.Kourti@euc.ac.cy

Pancreatic cancer is one of the most lethal malignancies worldwide, with more than 4.2 deaths per 100,000 people. It is characterized by an extremely poor prognosis due to delayed diagnosis and an unsatisfactory response to standard chemotherapy protocols. The need for more effective and less toxic anticancer therapies has led to an alternative strategic approach; the repurposing of non-oncological drugs for cancer treatment. The aim of this research study was the *in vitro* evaluation of Probulcol, Moxonidine, Benserazone Hydrochloride, and Etofenamate as potential repurposed drugs for pancreatic cancer. The cytotoxicity of these compounds was tested against human pancreatic cancer cell lines MIA PaCa-2 and BxPC-3, using the colorimetric assay MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide). Based on the data collected and processed with appropriate statistical software, dose-response curves of the four compounds were created to depict survival rates of each cell line, while the mean inhibitory concentration (IC₅₀) was calculated for each drug. Probulcol and Moxonidine appeared to be non-cytotoxic against the tested cancer cells, as IC₅₀ values were determined to be above 100 μ M. In contrast, Benserazone Hydrochloride demonstrated significant cytotoxicity, with an IC₅₀ value of 32.43 μ M (R² = 0.9715) in BxPC-3 cells and 21.64 μ M (R² = 0.9628) in MIA PaCa-2 cells. Etofenamate presented a solubility problem in the common solvents used in this study, and therefore its cytotoxicity could not be determined. In conclusion, Benserazone Hydrochloride showed significant cytotoxic activity with IC₅₀ values below 35 μ M, although further studies are necessary to address the compound's issues with photosensitivity and stability. The other drugs examined should be re-evaluated for potential targeting of alternative signaling pathways that may not directly lead to cell death, while Etofenamate should be tested again in a different pharmaceutical form.

KEY WORDS: pancreatic cancer, drug repurposing, MTT assay, cytotoxicity

Σύνθεση και Μελέτη Υβριδικών Ενώσεων με Αντιοξειδωτικό, Αντιφλεγμονώδες και Υπολιπιδαιμικό Δυναμικό

Χριστίνα Καραμπατζάκη^{1*}, Ραφαηλία-Ειρήνη Θεοδώρου¹, Γεώργιος Παπαγιουβάννης¹, Ελένη Αλεξάνδρου Ρέκκα², Παναγιώτης Θεοδόσης-Νόμπελος¹

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

²Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

*ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ: Email: st018048@stud.frederick.ac.cy

Η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και του αντιοξειδωτικού συστήματος του οργανισμού ενδέχεται να οδηγήσει σε οξειδωτική βλάβη. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου σε υψηλότερες συγκεντρώσεις και κατά επέκταση η χρόνια φλεγμονή συμμετέχουν στην παθολογία και την εξέλιξη πολλών ασθενειών όπως καρκίνος, νευροεκφυλιστικές νόσοι και καρδιαγγειακές παθήσεις. Η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας των παραπάνω καταστάσεων, στις οποίες εμπλέκεται το οξειδωτικό στρες έχει δημιουργήσει την ανάγκη για σύνθεση και μελέτη ενώσεων με πλειοτροπική δράση, συμπεριλαμβανομένης της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης. Λαμβάνοντας υπόψη τις ευεργετικές δράσεις γνωστών αντιοξειδωτικών μορίων, διενεργήσαμε σχεδιασμό, σύνθεση και μελέτη ενώσεων, οι οποίες διαθέτουν ένα αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες δομικό τμήμα, με την προσάρτηση μιας επιπλέον βιολογικά δραστικής ομάδας. Στην παρούσα μελέτη έγινε σύνθεση υβριδικής ένωσης σιναπικού οξέος (3,5-διμεθοξυ-4-υδροξυκιναμωμικό οξύ) με τον μεθυλεστέρα της β-αλανίνης και του τρολόξ (6-υδροξυ-2,5,7,8 τετραμεθυλοχρωμαν-2-καρβοξυλικό οξύ), ευρέως γνωστού αντιοξειδωτικού παραγώγου της βιταμίνης E, με το μεθυλεστέρα του αμινοξέος της τυροσίνης (αντιοξειδωτικό αμινοξύ και πρόδρομος νευροδιαβιβαστών). Το σιναπικό οξύ και τα παράγωγά του είναι φυσικές ενώσεις, οι οποίες παρουσιάζουν ποικίλα οφέλη για την υγεία, ενώ η β-αλανίνη αποτελεί νευροδιαβιβαστή και δομικό ενδιάμεσο α-αμινοξέων και των γ-αμινοξέων. Μετά τον καθαρισμό και την ταυτοποίηση (μέσω φασματοφωτομετρικών τεχνικών) της δομής των παραπάνω ενώσεων, ακολούθησαν πειράματα *in vitro* και *in vivo* για την μελέτη της δράσης τους. Πραγματοποιήθηκε μελέτη της αντιοξειδωτικής τους δράσης μέσω ελέγχου της ικανότητας αλληλεπίδρασης με την ελεύθερη ρίζα του DPPH και του ABTS, αλλά και με το υπεροξείδιο του υδρογόνου, όπως επίσης και η ικανότητα αναγωγής μετάλλων, αλλά και η αναστολή της υπεροξειδωτικής λιπιδίων. Ακόμη, μελετήθηκε η αντιφλεγμονώδης δράση των παραπάνω ενώσεων, μέσω της ικανότητας αναστολής της λιποξυγονάσης και του προκαλούμενου οιδήματος από την καρραγενίνη, καθώς και η υπολιπιδαιμική ικανότητα τους, με σκοπό τη διασαφήνιση του εύρους δράσεως των ενώσεων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, αντιοξειδωτικές ενώσεις, ελεύθερες ρίζες, πλειοτροπική δράση

Synthesis and Biological Evaluation of Hybrid Compounds with Antioxidant, Anti-inflammatory and Hypolipidemic Potential

Christina Karambatzaki^{1*}, Raphailia-Eirini Theodorou¹, Georgios Papagiouvannis¹,
Eleni Alexandrou Rekka², Panagiotis Theodosios-Nobelos¹

¹Department of Pharmacy, Frederick University, Nicosia, Cyprus

²Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

*CORRESPONDING AUTHOR: Email: st018048@stud.frederick.ac.cy

Disturbance of the balance between the production of reactive oxygen species and the body's antioxidant system may lead to oxidative damage. Reactive oxygen species at higher concentrations, and chronic inflammation, participate in the pathology and progression of many disorders such as cancer, neurodegenerative and cardiovascular diseases. The complexity of the pathophysiology of the above conditions, that oxidative stress is involved, has created the need for the synthesis and study of compounds with pleiotropic activity, including the antioxidant and anti-inflammatory. Taking into account the beneficial actions of known antioxidant molecules, we have carried out the design, synthesis and study of compounds, which possess an antioxidant and anti-inflammatory structural moiety, with the incorporation of an additional biologically active group. In the present study, a hybrid compound of sinapic acid (3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid) with the methyl ester of β -alanine (beta-alanine), and one of trolox (6-hydroxy-2,5,7,8 tetramethylchroman-2-carboxylic acid), a well-known antioxidant derivative of vitamin E, with the methyl ester of the amino acid tyrosine (antioxidant amino acid and neurotransmitter precursor) were prepared. Sinapic acid and its derivatives are natural compounds, which exhibit various health benefits, while β -alanine is a neurotransmitter and structural intermediate of α and γ amino acids. After the purification and identification (through spectrophotometric techniques) of the structure of the above compounds, in vitro and in vivo experiments were followed to evaluate their activity. The antioxidant activity was tested as the ability of the compounds to interact with the free radicals of DPPH and ABTS, and the hydrogen peroxide, as well as the ability to reduce metals and inhibit lipid peroxidation. Furthermore, the anti-inflammatory effect of the above compounds as lipoxygenase and oedema, caused by carrageenan, inhibition, together with their hypolipidemic potency, were studied, in order to estimate the range of action of the compounds.

KEY WORDS: Oxidative stress, inflammation, antioxidant compounds, free radicals, pleiotropic activity

Σχεδιασμός, Σύνθεση και Μελέτη Παραγώγων του Κιναμωμικού Οξέος με Συνδυασμένα Αντιοξειδωτικά και Αντιφλεγμονώδη Δομικά Χαρακτηριστικά

Ραφαηλία-Ειρήνη Θεοδώρου^{1*}, Χριστίνα Καραμπατζάκη¹, Γεώργιος Παπαγιουβάννης¹, Ελένη Α. Ρέκκα²,
Παναγιώτης Θεοδόσης – Νόμπελος¹

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

²Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

*ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ: Email: rafahlia312@gmail.com

Το οξειδωτικό στρες προκαλείται από την παραγωγή και συσσώρευση δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου (ROS, RNS) λόγω και ανισορροπίας με τα αντιοξειδωτικά του οργανισμού, και έχει συσχετιστεί με πολλές φλεγμονώδεις νόσους, όπως νευροεκφυλιστικές, καρδιαγγειακές ακόμη και με τον καρκίνο, όπου η πυροδότηση και η επιβάρυνση αυτών γίνεται μέσω πολλών μηχανισμών. Τα αντιοξειδωτικά είναι ενώσεις οι οποίες έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες δίνοντας εύκολα ηλεκτρόνια και έπειτα σταθεροποιούνται ώστε να αποφευχθούν αλυσιδωτές αντιδράσεις που θα παράξουν περισσότερες δραστικές ρίζες. Η φλεγμονή είναι βιολογική απάντηση του οργανισμού σε εξωτερικά ερεθίσματα και μπορεί να διαταραχθεί από το οξειδωτικό στρες καθώς επηρεάζει την κυτταρική σηματοδότηση και τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος. Ως εκ τούτου, στην παρούσα εργασία γίνεται σύνθεση και μελέτη της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους ικανότητας υβριδίων της β-αλανίνης και της L-προλίνης αμιδοποιημένων με παράγωγο του κιναμωμικού οξέος, το (E)-3-(3,5-δι-τερτ-βουτυλ-4υδροξυφαινυλο) ακρυλικό οξύ. Το παράγωγο του κιναμωμικού οξέος είναι γνωστό για την αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική του δράση, ωστόσο τα μόρια των δυο αμινοξέων προστίθενται ώστε να αυξηθούν οι ιδιότητες αυτές και ενδεχομένως να επιτευχθεί ενισχυμένη πολυλειτουργική ικανότητα των τελικών ενώσεων, στοχεύοντας περισσότερους μοριακούς στόχους, και αυξημένη δράση με λιγότερες αλληλεπιδράσεις και κατ' επέκταση ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τον έλεγχο της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ενώσεων πραγματοποιούνται επτά πειραματικές διαδικασίες και για τον έλεγχο της αντιφλεγμονώδους δράσης γίνεται έλεγχος σε επίμυες όπου προκλήθηκε φλεγμονή με καραγενίνη, καθώς και η ικανότητα αναστολής επί της λιποξυγονάσης σόγιας. Πέρα των δυο αυτών ιδιοτήτων γίνεται έλεγχος της επίδρασης των ενώσεων στην δυσλιπιδαιμία, η οποία συσχετίζεται και πυροδοτεί πολλές παθήσεις που εμπλέκονται με το οξειδωτικό στρες. Τέλος γίνεται σύγκριση μεταξύ των δυο ενώσεων αλλά και των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών τους, προσβλέποντας στη δημιουργία ενώσεων που θα μπορούσαν να δράσουν αυτούσιες ή ως οδηγοί ενώσεις για την αντιμετώπιση καταστάσεων με πολλαπλούς μηχανισμούς εκδήλωσης.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οξειδωτικό στρες, Κιναμωμικό οξύ, Αντιοξειδωτικές ενώσεις, Ελεύθερες ρίζες, Αντιφλεγμονώδης δράση

Design, Synthesis and evaluation of Cinnamic Acid derivatives with Antioxidant and Anti-inflammatory Structural Characteristics

Rafailia-Eirini Theodorou^{1*}, Christina Karampatzaki¹, Georgios Papagiouvannis¹, Eleni A. Rekka²,
Panagiotis Theodosios-Nobelos¹

¹Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus

²Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Aristotelian University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

***CORRESPONDING AUTHOR:** Email: rafahlia312@gmail.com

Oxidative stress is induced by the production and accumulation of reactive oxygen and nitrogen species (ROS, RNS), and the imbalance with the body's antioxidants. It is correlated with many inflammatory diseases, such as the neurodegenerative and cardiovascular diseases, and the cancer, which are triggered and progress due to various pathological mechanisms. Antioxidants are compounds with electron donating activity that can react with free radicals and be stabilized, avoiding chain reactions that produce more reactive species. Inflammation is a biological response of the human body to irritant stimuli, and it can be amplified by oxidative stress, since it can affect cell signaling and arachidonic acid metabolism. Thus, in the present study, is evaluated the antioxidant and anti-inflammatory ability of β -alanine and L-proline hybrids, synthesized by amidation with the (E)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)acrylic acid (a cinnamic acid derivative). The cinnamic acid derivative is known for its antioxidant and anti-inflammatory properties, and the amino acids are included in the final structure in order to enhance these properties, probably offering multi-functional characteristics at the final compounds and aiming at more molecular targets, succeeding in increased activity with fewer interactions and adverse effects. The antioxidant property is evaluated by seven *in vitro* experiments and the anti-inflammatory is tested as *in vivo* carrageenan induced oedema reduction and inhibition of soybean lipoxygenase. The compounds also tested for their hypolipidemic potency, which is related with a wide array of diseases and is closely associated with oxidative stress. Finally, analysis of the physicochemical properties and characteristics of the compounds is performed, aiming to yield compounds that can be applied as such or be used as lead compounds in the manipulation or treatment of multi-factorial diseases

KEY WORDS: oxidative stress, cinnamic acid, antioxidant compounds, free radicals, anti-inflammatory activity

Ο Ρόλος της Ναλτρεξόνης στη Διαχείριση του Χρόνιου Πόνου σε Ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Αντρεα Παναγή^{1*}, Χαράλαμπος Τριάντης¹, Παναγιώτης Θεοδόσης- Νόμπελος¹

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

***ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ:** Email: antreaapanayi@gmail.com

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί σημαντική ενόχληση στη σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), ιδιαίτερα στη νευραλγία τριδύμου, οσφυαλγία και πονοκεφάλους. Η διαχείριση του πόνου των ασθενών στη ΣΚΠ αποτελεί πρόκληση λόγω της προοδευτικής και υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας φύσης της νόσου. Η ναλτρεξόνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων οπιοειδών, έχει αποδείξει την ικανότητα ακόμα και σε χαμηλές δόσεις να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T και B κυττάρων, επιδεικνύοντας αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές επιδράσεις κατά του χρόνιου πόνου. Μια σειρά μελετών που αφορούν ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε διάφορες μορφές της νόσου έχει δείξει ότι η ναλτρεξόνη, που χορηγείται σε δόσεις των 3-5 mg ημερησίως, είναι ταυτόχρονα ανεκτή και ασφαλής. Επιπλέον, μπορεί να ενισχύσει στους ασθενείς την ποιότητα ζωής (QoL) και να μειώσει την κόπωση, ειδικά σε άτομα με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Ωστόσο, τα συγκεκριμένα στοιχεία σχετικά με την επίδρασή του στους δείκτες φλεγμονής παραμένουν ελλιπή. Στην πρωτοπαθή προϊούσα ΣΚΠ (PPMS), η ναλτρεξόνη χαμηλής δόσης (LDN) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά τα περιφερικά επίπεδα β-ενδορφίνης στο αίμα και μπορεί να μειώσει τη σπαστικότητα, με αυτά τα αποτελέσματα να παραμένουν έως και ένα μήνα μετά τη θεραπεία. Αν και αυτά τα αποτελέσματα είναι προκαταρκτικά και απαιτούνται περισσότερες μελέτες, η ναλτρεξόνη δείχνει πολλά υποσχόμενη ως δραστική ουσία που θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαχείριση της εξέλιξης και των συμπτωμάτων της ΣΚΠ.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σκλήρυνση κατά πλάκας, Χρόνιος Πόνος, Ναλτρεξόνη

The role of Naltrexone in the Management of Chronic Pain in Patients with Multiple Sclerosis

Andrea Panagi^{1*}, Charalampos Triantis¹, Panagiotis Theodosios- Nobel¹

¹Department of Pharmacy, Frederick University, Nicosia, Cyprus

***CORRESPONDING AUTHOR:** Email: antreaapanayi@gmail.com

Chronic pain is a major concern in multiple sclerosis (MS), with similar symptoms like in trigeminal neuralgia, back pain and headaches. In addition, pain management of MS patients is a challenge due to the progressive and relapsing-remitting nature of the disease. Naltrexone, an antagonist of opioid receptors, has demonstrated ability even at low doses to inhibit the proliferation of T and B cells, demonstrating anti-inflammatory and analgesic effects against chronic pain. A series of studies concerning patients with multiple sclerosis in its various forms, has shown that naltrexone, given in doses of 3-5 mg daily, it is both tolerable and safe. In addition, it can improve patients' quality of life (QoL) and reduce fatigue, especially in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). However, the specific evidence regarding its effect on inflammatory markers remain incomplete. In primary progressive MS

(PPMS), low dose naltrexone (LDN) has been shown to significantly increase peripheral levels of β -endorphins in the blood and can reduce spasticity, with these results to last up to one month after treatment. Although these results are preliminary and more studies are needed. Naltrexone shows promise as an active substance that could help manage the progression and symptoms of MS.

KEY WORDS: Multiple Sclerosis, Chronic Pain, Naltrexone
