

Έλεγχος προσμίξεων



Ειρήνη Παντερή,

Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Ανάλυσης

Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας,
Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Ορολογία (1)

- **Πρόσμιξη:** οποιοδήποτε συστατικό μίας νέας φαρμακευτικής ουσίας που δεν είναι χημικά όμοιο με αυτή.
 - Οι προσμίξεις στα φάρμακα είναι είτε υπολείμματα αντιδραστηρίων της σύνθεσης τους ή παραπροϊόντα, είτε εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης των φαρμακευτικών ουσιών ή των φαρμακευτικών προϊόντων (προϊόντα διάσπασης)
- **Impurity Profile:** περιγραφή των γνωστών και αγνώστων προσμίξεων στη νέα φαρμακευτική ουσία.

Ορολογία (2)

- **Καθορισμένη πρόσμιξη - Specified impurity:** αναφέρεται στις προδιαγραφές της δραστικής ουσίας και καθορίζονται τα αποδεκτά όρια της. Μπορεί να είναι ταυτοποιημένη ή μη.
- **Ταυτοποιημένη πρόσμιξη - Identified impurity:** έχει καθοριστεί η χημική της δομή
- **Μη ταυτοποιημένη πρόσμιξη- Unidentified impurity:** άγνωστη χημική δομή , καθορίζεται κυρίως από ποιοτικά αναλυτικά χαρακτηριστικά (π.χ. χρόνος κατακράτησης στο χρωματογράφημα)



Ορολογία (3)

- **Προϊόν διάσπασης:** μία πρόσμιξη η οποία προκύπτει από χημική αλλαγή στη φαρμακευτική ουσία κατά τη διάρκεια της παραγωγής ή/και αποθήκευσής της με την επίδραση φωτός, θερμοκρασία, pH , μετά από υδρόλυση, ή μετά από αντίδραση της δραστικής ουσίας με κάποιο έκδοχο ή/και τον περιέκτη του σκευάσματος.
- **Προφίλ προϊόντων διάσπασης:** περιγραφή των προϊόντων διάσπασης ενός φαρμακευτικού μορίου ή ενός φαρμακευτικού προϊόντος

Ορολογία (4)

- Development Studies: Μελέτες που διεξήχθησαν για την ανάπτυξη, τη βελτιστοποίηση και την επικύρωση της διαδικασίας παραγωγής ενός φαρμακευτικού προϊόντος.
- Κατώφλιο Ταυτοποίησης (Identification Threshold): Το όριο πάνω από το οποίο ($>$) το προϊόν διάσπασης θα πρέπει να ταυτοποιείται.
- Ταυτοποιημένο προϊόν διάσπασης (Identified Degradation Product): Προϊόν διάσπασης με γνωστή χημική δομή.
- Νέα φαρμακευτική ουσία (New Drug Substance): Η καθορισμένη θεραπευτική ουσία που δεν έχει καταχωριστεί προηγουμένως σε κάποια περιοχή ή κράτος μέλος. Μπορεί να είναι σύμπλοκο, απλός εστέρας ή άλας μιας ήδη εγκεκριμένης ουσίας.

Ορολογία (5)

- Αξιολόγηση (Qualification): Η διαδικασία συλλογής και της αξιολόγησης δεδομένων που καθιερώνουν τη βιολογική ασφάλεια ενός προϊόντος διάσπασης ή μιας σειράς προϊόντων διάσπασης (degradation profile) στα καθορισμένα επίπεδα.
- Όριο αξιολόγησης: Το όριο πάνω από το οποίο ($>$) το προϊόν διάσπασης θα πρέπει να αξιολογείται.
- Όριο αναφοράς (Reporting Threshold): Το όριο πάνω από το οποίο ($>$) το προϊόν διάσπασης θα πρέπει να αναφέρεται.
- Καθορισμένο προϊόν διάσπασης (Specified Degradation Product): Προϊόν διάσπασης που αναφέρεται στις προδιαγραφές της δραστικής ουσίας και για το οποίο καθορίζονται τα αποδεκτά όρια. Μπορεί να είναι ταυτοποιημένο ή μη.
- Μη ταυτοποιημένο προϊόν διάσπασης (Unidentified Degradation Product): Προϊόν διάσπασης με άγνωστη χημική δομή, καθορίζεται κυρίως από ποιοτικά αναλυτικά χαρακτηριστικά (π.χ. χρόνος κατακράτησης στο χρωματογράφημα)
- Μη προσδιορισμένο προϊόν διάσπασης (Unspecified Degradation Product): Ένα προϊόν διάσπασης που περιορίζεται από ένα γενικό κριτήριο αποδοχής, αλλά δεν αναφέρεται μεμονωμένα με το δικό του ειδικό κριτήριο αποδοχής, στις προδιαγραφές του νέου φαρμακευτικού προϊόντος.

Σημασία του ελέγχου των προσμίξεων

Είναι αναγκαίος ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων

Το προφίλ των προσμίξεων στα φάρμακα απαιτείται από τους κανονισμούς

Πηγές προσμίξεων

- Προσμίξεις που σχετίζονται με τη σύνθεση της δραστικής
- Προσμίξεις που σχετίζονται με τη μορφοποίηση του φαρμακευτικού προϊόντος
- Προσμίξεις που είναι προϊόντα διάσπασης

Παραδείγματα προσμίξεων που σχετίζονται με τη μορφοποίηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- **Σχετικές με τη μέθοδο παρασκευής:**
 - Αμπούλες diclofenac sodium – παράγωγο ινδολινόνης : σχηματίζεται κατά την αποστείρωση του τελικού προϊόντος σε αυτόκλειστο
- **Σχετικές με τη φύλαξη:**
 - Φως: ενέσιμο ergometrin → πλήρης διάσπαση μετά από έκθεση 42 hr σε ηλιακό φως
 - Θερμοκρασία:
 - Υγρασία: ασπιρίνη, ρανιτιδίνη κλπ
- **Σχετικές με τη φαρμακομορφή:** τα υγρά σκευάσματα είναι περισσότερο επιρρεπή στη διάσπαση

Προσμίξεις που είναι προϊόντα διάσπασης του δραστικού συστατικού

- Μελέτες σταθερότητας (1)

Διατήρηση χημικής δομής και περιεκτικότητας δραστικού συστατικού

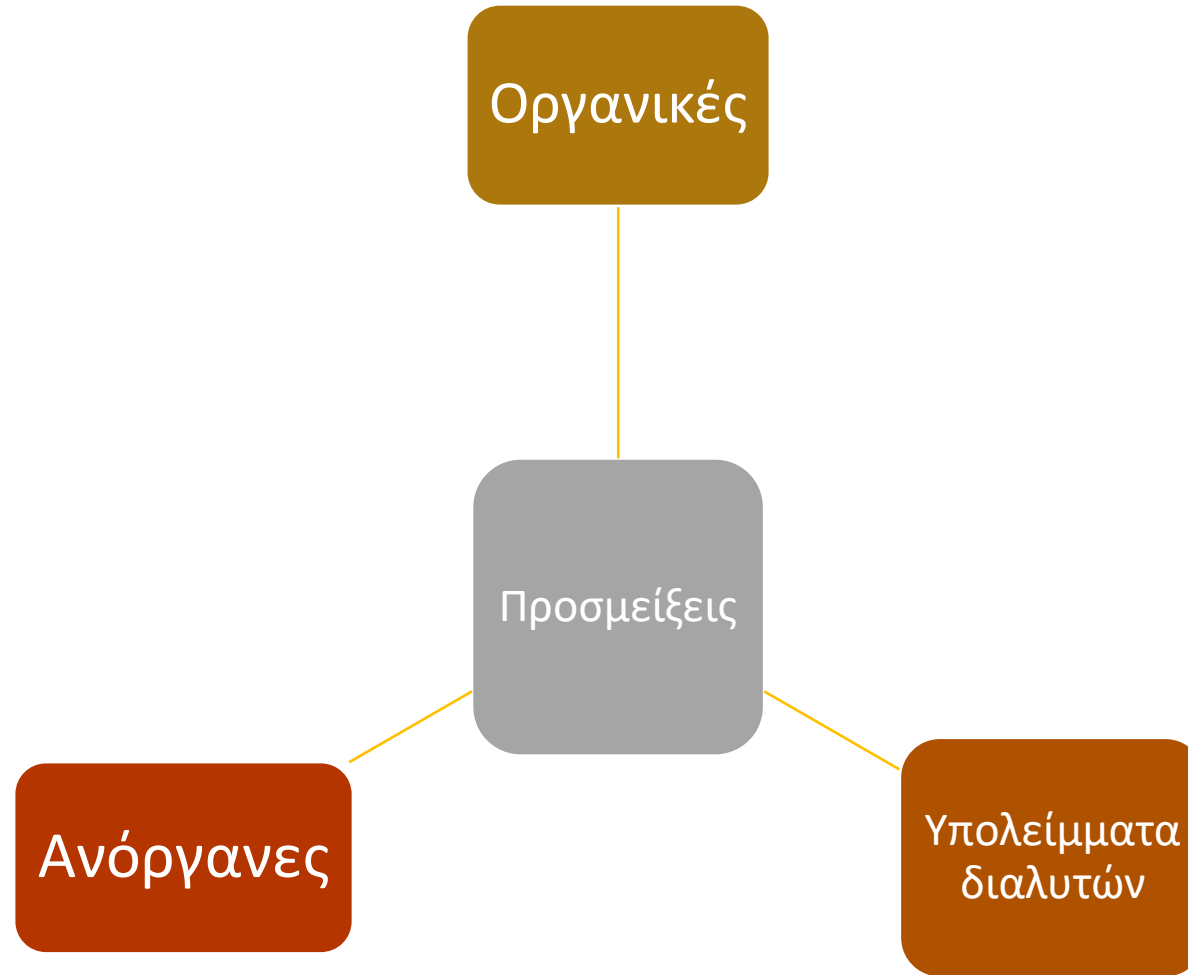
- Αλληλοεπίδραση με διάφορους παράγοντες όπως υγρασία και οξυγόνο ατμόσφαιρας, θερμότητα και φως
- Υδρόλυση → κύρια αντίδραση αποικοδόμησης
- Ενώσεις που διαθέτουν εστερική/ αμιδική ομάδα ιδιαίτερα ευαίσθητες

Προσμίξεις που είναι προϊόντα διάσπασης του δραστικού
συστατικού
- Μελέτες σταθερότητας (2)

Μελέτη	Συνθήκες	Ελάχιστη περίοδος
Μακράς διάρκειας*	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}^* \pm 5\% \text{ RH}$ ή $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 μήνες
Ενδιάμεσης**	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 μήνες
Επιταχυνόμενης	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 μήνες

RH : Relative Humidity : σχετική υγρασία
ICH

Ταξινόμηση των προσμίξεων



Οργανικές προσμείξεις

Υλικό της σύνθεσης

Παραπροϊόν

Ενδιάμεσο προϊόν

Προϊόν διάσπασης

Αντιδραστήρια, διαλύτες,
υποκαταστάτες, καταλύτες

Ανόργανες προσμείξεις

```
graph LR; A[Ανόργανες προσμείξεις] --- B[Βαρέα μέταλλα]; A --- C[Ανόργανα άλατα]; A --- D[Ενεργός άνθρακας (charcoal)]; A --- E[Υλικά από φίλτρα]; A --- F[Αντιδραστήρια, καταλύτες];
```

Βαρέα μέταλλα

Ανόργανα άλατα

Ενεργός άνθρακας
(charcoal)

Υλικά από φίλτρα

Αντιδραστήρια,
καταλύτες

Ορολογία προσμίξεων

- **Ξένες ουσίες** – οι ουσίες που εμφανίζονται ως επιμόλυνση και δεν είναι αποτέλεσμα της συνθετικής πορείας ή της διαδικασίας παραγωγής π.χ. Εντομοκτόνα σε αναισθητικά
- **Τοξικές προσμίξεις** – έχουν σημαντική ανεπιθύμητη βιολογική δράση ακόμη και σε μικρή ποσότητα, απαιτείται η ταυτοποίηση και η ποσοτικοποίηση τους με ειδικές δοκιμασίες

Ορολογία προσμείξεων

- Οργανικές πτητικές προσμείξεις (OVIs) – υπολείμματα διαλυτών από τη σύνθεση
- Signal impurities – απαιτείται ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση με ειδικές δοκιμασίες .
 - Σε αυτές περιλαμβάνονται παραπροϊόντα της συνθετικής πορείας ή προϊόντα διάσπασης.
 - Η παρουσία τους παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την παραγωγή

Ταξινόμηση διαλυτών

Class I: τοξικοί διαλύτες που απαγορεύεται η χρήση τους (βενζόλιο, τετραχλωράνθρακας, 1,2 διχλωρομεθάνιο, 1,1 διχλωροαιθάνιο, 1,1,1, τριχλωροαιθάνιο κλπ).

Class II: περιορισμένη χρήση (ακετονιτρίλιο, χλωροφόρμιο, 1,1,2, τριχλωροαιθάνιο, πυριδίνη , κλπ)

Class III: μικρής τοξικότητας

Class IV: δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πιθανή τοξική δράση τους.

Αναλυτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο προσμίξεων

Διαχωριστικές τεχνικές

- TLC
- **HPLC-PDA**
- GC

Φασματοσκοπικές

- IR
- NMR
- MS

Συνδυαστικές τεχνικές ανάλυσης

- LC-MS
- UHPLC-MS
- GC-MS

Κατευθυντήριες οδηγίες από τον οργανισμό ICH για τις προσμείξεις

ICH Q1A (R) Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q3A (R) impurities in drug substances

ICH Q3B (R) impurities in drug products

ICH Q3B (C) impurities: residual solvents

ICH Q6A (R) test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products; chemical substances

Βιβλιογραφία

- D.G. Watson, Φαρμακευτική Ανάλυση – Ένα σύγγραμμα για φοιτητές φαρμακευτικής και φαρμακοποιούς ασχολούμενους με το φάρμακο. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Μ. Κουμπάρης, Αθήνα 2016

Λοιπή βιβλιογραφία

- Ειρ. Παντερή, Μ. Παρίση- Πούλου, Προχωρημένη Φαρμακευτική Ανάλυση 2, Αθήνα 2015