



Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας
Εργαστήριο Φαρμ. Ανάλυσης

Φαρμακευτική Ανάλυση Ι

4^ο Έτος

Εισαγωγή στη Φαρμ.Ανάλυση - Φαρμακοποιίες

Ι. Ντότσικας

- Φαρμακευτική Ανάλυση

1. **Σκευάσματα** (πρώτες ύλες, ενδιάμεσα προϊόντα, τελικές φαρμακοτεχνικές μορφές)

2. **Βιολογικά υγρά** (Βιοανάλυση) για προσδιορισμό δραστικών ουσιών, μεταβολιτών, ενδογενών ουσιών

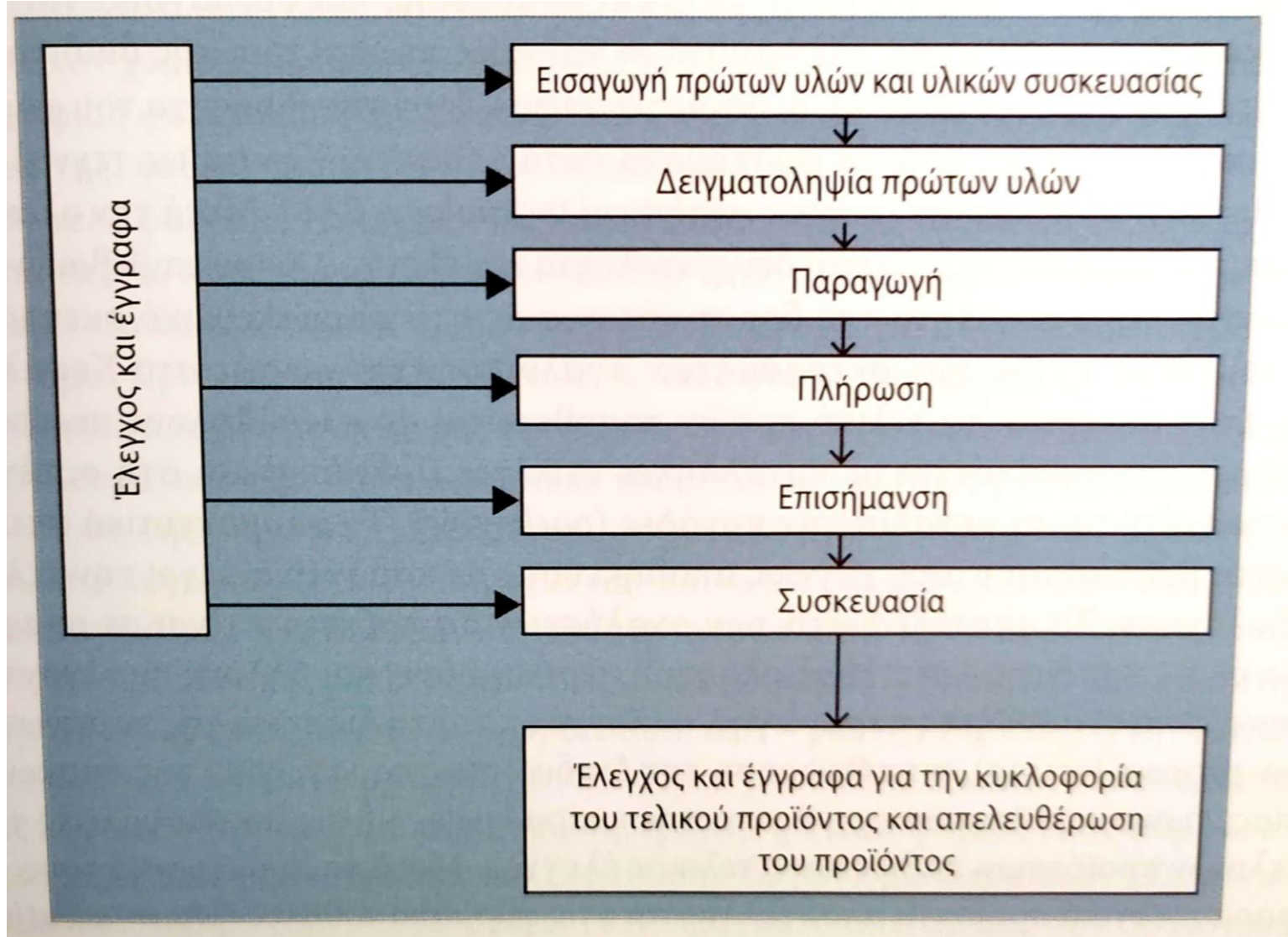
3. **Φυσικά προϊόντα**



Ποιοτική Ανάλυση vs. Ποσοτική Ανάλυση

Ενόργανες Αναλύσεις

- Παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων



Πίνακας 2.2 Προαπαιτούμενα για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας του αιτούντος (περιλαμβάνονται μόνο τα θέματα που σχετίζονται περισσότερο με τη φαρμακευτική ανάλυση).

Θέμα	Προαπαιτούμενα για τον αιτούντα
Έλεγχος της δραστικής ουσίας (API)	Χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας και απαιτήσεις καθαρότητας (προδιαγραφές) Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για την επιβεβαίωση της ταυτότητας της δραστικής ουσίας Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για τον έλεγχο της καθαρότητας Λεπτομερείς πληροφορίες για τη δραστική ουσία, ονοματολογία/περιγραφή της δραστικής ουσίας Μέθοδος παρασκευής δραστικής ουσίας (χημική σύνθεση) Μέθοδοι ελέγχου ποιότητας από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας Γνωστές επιμολύνσεις/προσμίξεις στη δραστική ουσία Αποτελέσματα του χημικού ελέγχου προηγούμενων παρτίδων παρασκευής της δραστικής ουσίας

Έλεγχος εκδόχων

Χαρακτηριστικά των εκδόχων και απαιτήσεις καθαρότητας (προδιαγραφές)
Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για την ταυτοποίηση του εκδόχου
Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για τον έλεγχο της καθαρότητας του εκδόχου
Πληροφορίες για τα έκδοχα

Έλεγχος παραγωγικών διαδικασιών
Έλεγχος τελικού προϊόντος

Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για τον έλεγχο των μειγμάτων παραγωγής
Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της δραστικής στο σκεύασμα
Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για την επιβεβαίωση της ταυτότητας ενός εκδόχου
Λεπτομερής περιγραφή των χημικών μεθόδων για τον προσδιορισμό των επιπέδων συγκέντρωσης σε αντιμικροβιακά πρόσθετα και συντηρητικά
Τεκμηρίωση (επικύρωση) της καταλληλότητας όλων των χημικών μεθόδων
Αποτελέσματα χημικών ελέγχων από τις παραγόμενες παρτίδες του προϊόντος

Πίνακας 2.3 Κύρια στοιχεία των κανονισμών της ορθής πρακτικής για την παρασκευή και τον εργαστηριακό έλεγχο (GMP/GLP).

Παράγραφος	Περιγραφή
1	Απαιτήσεις για το τμήμα ποιότητας και ποιοτικού ελέγχου σε όλα τα στάδια παραγωγής
2	Απαιτήσεις για το προσωπικό
3	Απαιτήσεις για τους χώρους και τον εξοπλισμό
4	Απαιτήσεις τεκμηρίωσης
5	Απαιτήσεις παραγωγής
6	Απαιτήσεις για τον έλεγχο ποιότητας
7	Απαιτήσεις σε σχέση με εξωτερικές συμβάσεις εργασίας
8	Απαιτήσεις για την απόσυρση προϊόντων
9	Απαιτήσεις για την αυτο-επιθεώρηση

QP (Qualified Person): Εξειδικευμένο Άτομο. Πιστοποιεί την καταλληλότητα του προϊόντος και γίνεται η απελευθέρωση της παρτίδας.

Έλεγχος φαρμάκων σύνολο εργασιών που αποσκοπούν στην διαπίστωση της καταλληλότητας τους, σύμφωνα με **καθορισμένες** και **ελεγμένες** προδιαγραφές και σύμφωνα με την **ισχύουσα νομοθεσία**



Προδιαγραφές – κατάλληλα πρότυπα για
α' ύλες – τελικό προϊόν

έλεγχος καθαρότητας, περιεκτικότητας σε δ.σ., σταθερότητας, αποτελεσματικότητας (π.χ. χρόνος αποσάθρωσης), ασφάλειας (έλεγχος πυρετογόνων - ενέσιμα, έλεγχος τοξικότητας – αντιβιοτικά, έλεγχος pH - κολύρια)

μεθόδους

παραγωγής, συσκευασίας, ελέγχου ενδιάμεσου και τελικού προϊόντος

α ύλες

ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων

φαρμακευτικό προϊόν

κάθε προϊόν που προορίζεται για φαρμακευτική χρήση – υποβάλλεται σε έλεγχο κατά την παραγωγή ή κατά την εισαγωγή του

παραγωγή

οι επί μέρους ενέργειες που καταλήγουν στο έτοιμο προϊόν
(παρασκευή, μορφοποίηση, πλήρωση, συσκευασία, επισήμανση)

Ποιότητα του φαρμάκου – το προϊόν συμφωνεί με τις προδιαγραφές που έχουν κατατεθεί και εγκριθεί – η παραγωγή και ο έλεγχος συμφωνούν με τις πρακτικές της ορθής βιομηχανικής παρασκευής

Έλεγχος φαρμάκου

- προστασία του καταναλωτή (ακατάλληλα, επικίνδυνα φάρμακα)
- προστασία του ασθενούς από μη αποτελεσματικά φάρμακα
- ορθή επιλογή θεραπείας

έλεγχος φαρμάκου (1)

χημικός έλεγχος (φαρμακευτική ανάλυση)

Επιβεβαίωση ταυτότητας

Έλεγχος καθαρότητας (απουσία ή συμμόρφωση με τα επιτρεπτά όρια ξένων ουσιών)

Έλεγχος περιεκτικότητας

έλεγχος μικροσκοπικών και ιστοχημικών ιδιοτήτων (δρόγες)

μικροσκοπικά - ανατομικά στοιχεία

ιστοχημικά - περιεκτικότητα σε δ.σ.

έλεγχος φαρμάκου (2)

φαρμακοτεχνικός έλεγχος

α ύλες (δ.σ. ΚΑΙ έκδοχα) – γνωστές σταθερές και αναπαραγώγιμες ιδιότητες
(μέγεθος σωματιδίων, κατανομή σωματιδίων κ.α.)

μορφοποίηση – ορθή επιλογή μεθόδου μορφοποίησης → κατάλληλα
χαρακτηριστικά τελικού προϊόντος

εφαρμογή σε βιομηχανική κλίμακα

GMP

μέθοδος βιομηχανικής παρασκευής – δυνατότητα - συχνότητα ελέγχου

παραγωγή μεγάλης κλίμακας → ομοιογένεια περιεχομένου

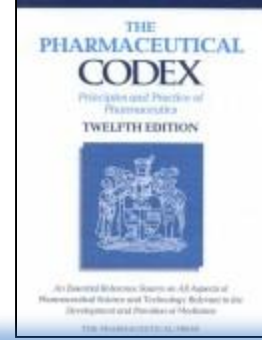
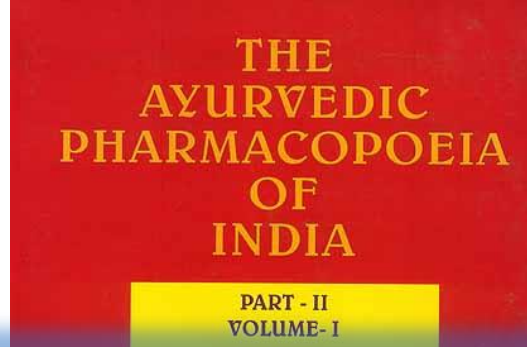
βιολογικός και μικροβιολογικός έλεγχος – δαπανηρές, μεγαλύτερη αβεβαιότητα,
χρησιμοποιούνται όταν δεν υπάρχει κατάλληλη
φυσικοχημική μέθοδος - μεγαλύτερη ευαισθησία και
ειδικότητα – χρήση προτύπων για σύγκριση

εκτίμηση δραστηριότητας (βιταμίνες, αντιβιοτικά)

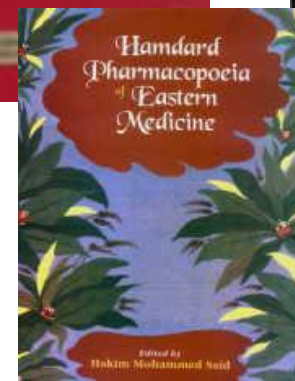
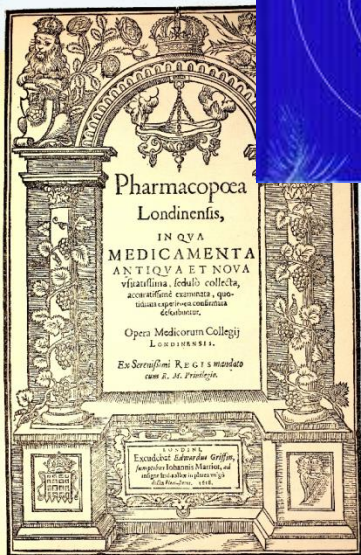
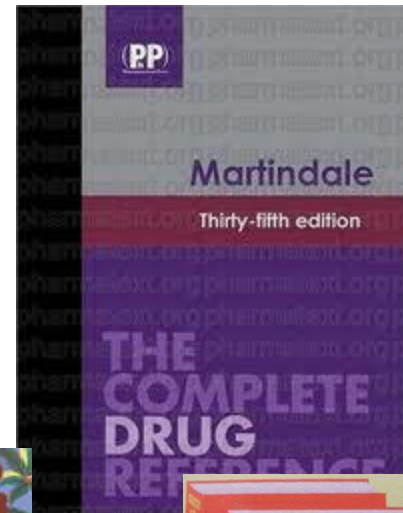
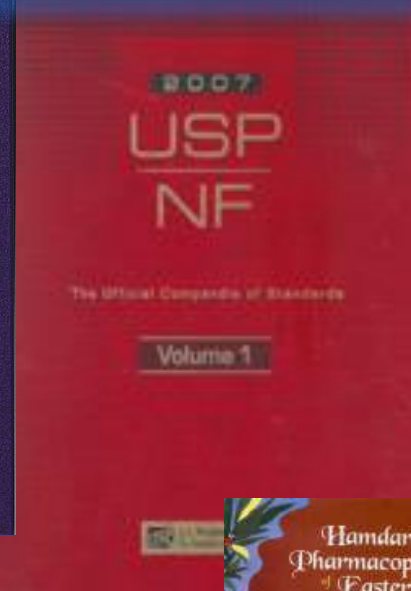
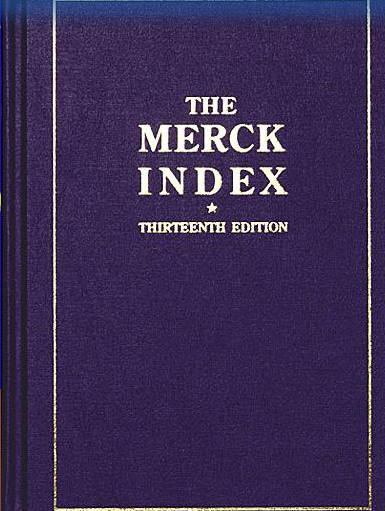
έλεγχος καθαρότητας (έλεγχος στειρότητας ενέσιμων –οφθαλμική χρήση,
έλεγχος πυρετογόνων – ένα διάλυμα μπορεί να είναι στείρο αλλά όχι ελεύθερο
πυρετογόνων)

έλεγχος μη τοξικότητας (ηπαρίνη, βασοπρεσίνη, αντιβιοτικά, εμβόλια με τοξικές
προσμίξεις – ενδοφλέβια έγχυση σε ποντικούς, αντιβιοτικά οξυτερτρακυκλίνη
στρεπτομυκίνη – πτώση πίεσης - έγχυση σε ναρκωμένη γάτα)

βιοφαρμακευτικός έλεγχος – βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου



ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΪΕΣ



- Υπάρχουν πολλές πηγές πληροφοριών για μεθόδους ελέγχου
- Ανάγκη ύπαρξης επίσημων προδιαγραφών

USP, BP, Eur.Ph, JP κτλ



Φαρμακοποιίες – επίσημο σύγγραμμα υπό την εποπτεία της κυβερνήσεως, συντάσσεται από ειδική επιτροπή εμπειρογνομόνων, περιλαμβάνει τις μεθόδους ελέγχου, τα πρότυπα και τις προδιαγραφές φαρμάκων αναγνωρισμένης θεραπευτικής αξίας με ιδιότητες απόλυτα ελεγμένες.

Φάρμακα της φαρμακοποιίας – επίσημα φάρμακα τους κράτους (χημικές ουσίες, δρόγες, βιολογικά προϊόντα κ.α.)

Ειδικό μέρος στις Φαρμακοποιίες – άρθρα ειδικά για κάθε φάρμακο –
μονογραφία (προδιαγραφές, πρότυπα και μέθοδοι ελέγχου)

Ταξινομούνται κατά αλφαβητική σειρά των τίτλων των μονογραφιών

1. Επίσημο (κοινόχρηστο) όνομα
2. Συντακτικός τύπος
3. Μοριακός τύπος - μοριακό βάρος
4. Χημικό όνομα
5. Όρια περιεκτικότητας
6. Περιγραφή
7. Διαλυτότητα
8. Έλεγχος ταυτότητας, καθαρότητας, περιεκτικότητας
9. Φαρμακοτεχνικές μορφές
10. Διατήρηση
11. Χρήσεις δόσεις
12. Συνώνυμα
13. Επιγραφή

Οι μέθοδοι ελέγχου στις φαρμακοποιίες δεν είναι μοναδικές

- 1. Επίσημο (κοινόχρηστο) όνομα** – συνήθως σύντμηση του χημικού ονόματος (ασπιρίνη - *acetyl* και *spirsäure* παλιό γερμανικό όνομα του σαλικυλικού οξέος) ή προέλευση (π.χ. παπαβερίνη)
- 2. Συντακτικός τύπος**
- 3. Μοριακός τύπος - μοριακό βάρος**
- 4. Χημικό όνομα**
- 5. Όρια περιεκτικότητας** - % όρια ανεκτής περιεκτικότητας σε δραστική ουσία
- 6. Περιγραφή** – έκθεση φυσικών χαρακτηριστικών οσμή γεύση, κρυσταλική μορφή σταθερότητα
- 7. Διαλυτότητα**
- 8. Έλεγχος ταυτότητας, περιεκτικότητας** – μέθοδοι επαλήθευσης της ταυτότητας του προϊόντος α. φυσικές ιδιότητες σ.τ., σ.ζ., δείκτης διαθλάσεως, ειδική στροφική ικανότητα, φάσματα β. χημικές ιδιότητες – χαρακτηριστικές αντιδράσεις ομάδω **καθαρότητας** - έλεγχος προσμίξεων με α. ανεκτά όρια (Cl^- , SO_4^- , Fe^{+2}) η παρουσία τους εντός ορίων δεν επηρεάζει τη δραστικότητα του φαρμάκου, (As, Pb, βαρέα μέταλλα) εντός ανεκτών ορίων μικρός κίνδυνος) β. αρνητικές δοκιμασίες (Ba, αμμωνιακά), κάτω από το όριο ανίχνευσης)

- 1. Έλεγχος περιεκτικότητας** – ποσοτικός προσδιορισμός α. χημικός έλεγχος (χημικές ή φυσικοχημικές μέθοδοι) β. μικροβιολογικός έλεγχος (π.χ. Αντιβιοτικά – η ανασταλτική τους ικανότητα δεν είναι πάντοτε φανερή με τις χημικές μεθόδους)
 - 2. Φαρμακοτεχνικές μορφές** – δισκία, κάψουλες, ενέσιμα κτλ
 - 3. Διατήρηση**
 - 4. Χρήσεις δόσεις**
 - 5. Συνώνυμα**
 - 6. Επιγραφή** – ημερομηνία παρασκευής λήξης, οδηγίες αποθήκευσης, παρτίδα
- Ύδωρ και απώλεια διά ξηράνσεως (έλεγχος ορίων)
 - Τέφρα και υπόλειμμα πυρώσεως (δοκιμασία ανεκτών ορίων)
 - Οξύτητα, αλκαλικότητα και pH

Γενικό μέρος

1. **Μέθοδοι προσδιορισμού φυσικών / χημικών σταθερών** – (σ.τ. σ.ζ. κλπ)
2. **Φυσικές δοκιμασίες** - (χρόνος αποσάθρωσης δισκίων, έλεγχοι διαφοράς βάρους κ.α.)
3. **Γενικές μέθοδοι προσδιορισμών** (χρωματογραφία ογκομετρήσεις κλπ)
4. **Μικροβιολογικές διαδικασίες και προσδιορισμοί** (έλεγχος στειρότητας κ.α)
5. **Βιολογικές διαδικασίες και προσδιορισμοί** (πυρετογόνα κ.α.)
6. **Γενικές πληροφορίες για τις φαρμακοτεχνικές μορφές** (δισκία καψάκια κ.α.)
7. **Γενικές μέθοδοι παρασκευής αντιδραστηρίων δεικτών και διαλυμάτων**