

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΧΗΜΙΚΟΥ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

**Π.Σ.Χ.Β.Ε. - Διαδικτυακή Ημερίδα: «Ο Χημικός στη Βιομηχανία Φαρμάκων»
27/02/2021**

K. SKOPELITIS

QUALITY AFFAIRS NEW PRODUCTS SENIOR PRINCIPAL / QP

PHARMATHEN SA



ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ;

2

Φάρμακο: κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ανθρώπων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή να χορηγηθεί σε άνθρωπο, με σκοπό είτε να αποκατασταθούν, να διορθωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες με την άσκηση φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης, είτε να γίνει ιατρική διάγνωση.

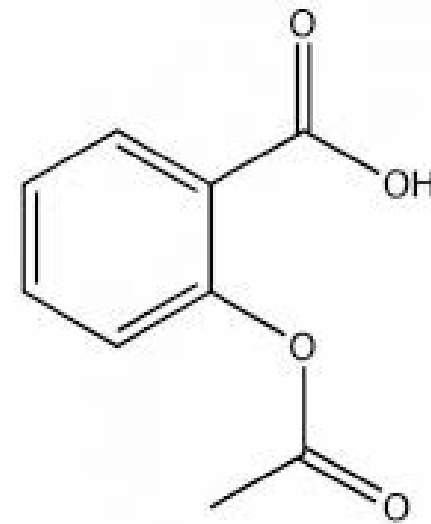
ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 6ης Νοεμβρίου 2001 περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση

ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ ΜΟΡΙΟ

- ▶ API (**Active Pharmaceutical Ingredient**): Δραστικό συστατικό είναι συνήθως μια χημική ουσία που έχει και την φαρμακολογική δράση όταν εισέλθει στον οργανισμό.
- ▶ Συνήθως είναι μικρού μοριακού βάρους χημικές ενώσεις που συνθέτονται στο εργαστήριο, π.χ. Ασπιρίνη

3



Aspirin
(acetylsalicylic acid)

Το φάρμακο ως κοινωνικό αγαθό πρέπει να πληροί τα κάτωθι:

4

- ▶ Να έχει την σωστή ταυτότητα, δηλαδή το σωστό δραστικό συστατικό για την χρήση την οποία προορίζεται - **Identity**
- ▶ Να έχει το δραστικό συστατικό στην σωστή ποσότητα - **Quantity**
- ▶ Να είναι απαλλαγμένο από ξένες ουσίες, ξένα σώματα και μικροοργανισμούς - **Purity**
- ▶ Να έχει παρασκευασθεί στην κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή, να απορροφάται από τον οργανισμό και να κατανέμεται κατάλληλα έτσι ώστε να πηγαίνει στους υποδοχείς για να εκδηλωθεί η φαρμακολογική δράση - **Pharmacotechnical tests (Disintegration test, Dissolution test)**
- ▶ Να είναι απόλυτα ασφαλές (**safety through toxicity studies**) και αποτελεσματικό (**efficacy through clinical studies**) όταν χορηγηθεί για το σκοπό για τον οποίο προορίζεται.

Έλεγχος Ποιότητας ή Ποιοτικός Έλεγχος (Quality Control)

Ο Ποιοτικός έλεγχος είναι το μέρος εκείνο του συστήματος διασφάλισης ποιότητας που ασχολείται με τις προδιαγραφές, τις δειγματοληψίες, και τις δοκιμές υλικών και προϊόντων καθώς και με την οργάνωση, την τεκμηρίωση και τις διαδικασίες αποδέσμευσης που εξασφαλίζουν ότι έχουν γίνει οι αναγκαίες δοκιμές και έλεγχοι και ότι τα υλικά δεν θα τεθούν σε χρήση, ούτε τα προϊόντα προς πώληση ή διανομή, προτού η ποιότητά τους έχει κριθεί ικανοποιητική.

Ποιοτικός Έλεγχος και Χημικές αναλύσεις

6

Κατηγορίες Χημικών αναλύσεων κατά τον Ποιοτικό Έλεγχο Φαρμάκων:

- ▶ Τεστ ταυτοποίησης πρώτων υλών, δραστικού συστατικού, εκδόχων και πρωτοταγών υλικών συσκευασίας - **Identification tests**
- ▶ Ποσοτικοί προσδιορισμοί δραστικού συστατικού, εκδόχων, σκευασμάτων - **Quantitative tests, Assay**
- ▶ Τεστ καθαρότητας, προσμείξεων δραστικού συστατικού, εκδόχων, σκευασμάτων και πρωτοταγών υλικών συσκευασίας - **Purity tests**

Τεστ ταυτοποίησης – Identification test

7

Κύριες τεχνικές ενόργανης ανάλυσης που χρησιμοποιούνται:

- ▶ Φασματοσκοπία ορατού – υπεριώδους, υπερύθρου, Raman, μάζας - **UV/Vis, Infrared, Raman, MS**
- ▶ Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (μη ενόργανη) - **TLC**
- ▶ Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής απόδοσης - **HPLC**
- ▶ Αέριος Χρωματογραφία - **GC**

Ποσοτικοί προσδιορισμοί – Quantitative test, Assay

Κύριες τεχνικές ενόργανης ανάλυσης που χρησιμοποιούνται:

- ▶ Τιτλοδοτήσεις - **Potentiometric titration**
- ▶ Φασματοσκοπία ορατού – υπεριώδους - **UV/Vis spectroscopy**
- ▶ Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής απόδοσης - **HPLC**
- ▶ Ιοντική Χρωματογραφία, κυρίως σε αναλύσεις ιοντικών ενώσεων όπως τα αμινοξέα, θειικές ενώσεις, ολιγοπεπτίδια, πρωτεΐνες - **IEC**
- ▶ Αέριος Χρωματογραφία - **GC**

Τεστ καθαρότητας – Purity test

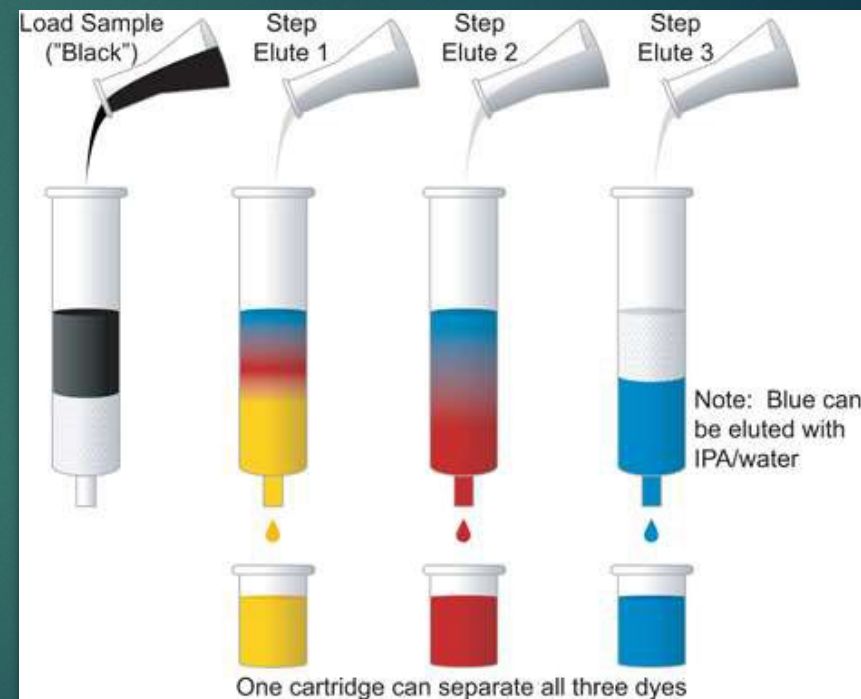
9

Κύριες τεχνικές ενόργανης ανάλυσης που χρησιμοποιούνται:

- ▶ Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης - **HPLC**
- ▶ Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με Φασματοφωτομετρία μάζας, όταν απαιτείται μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα και ευαισθησία - **LC/MS**
- ▶ Αέριος Χρωματογραφία, σε αναλύσεις υπολειμμάτων οργανικών διαλυτών - **headspace GC**
- ▶ Αέριος Χρωματογραφία με Φασματοφωτομετρία μάζας, όταν απαιτείται μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα και ευαισθησία - **GS/MS**
- ▶ Φασματοσκοπία μάζας επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος, αναλύσεις ιχνών μεταλλοϊόντων (**elemental impurities up to ppt**) - **ICP/MS**
- ▶ Φασματοσκοπία ατομικής ή οπτικής εκπομπής επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος, αναλύσεις ιχνών μεταλλοϊόντων (**elemental impurities up to ppb**) - **ICP/AES or ICP/OES**

Κύρια χρησιμοποιούμενη αναλυτική μέθοδος στα φάρμακα

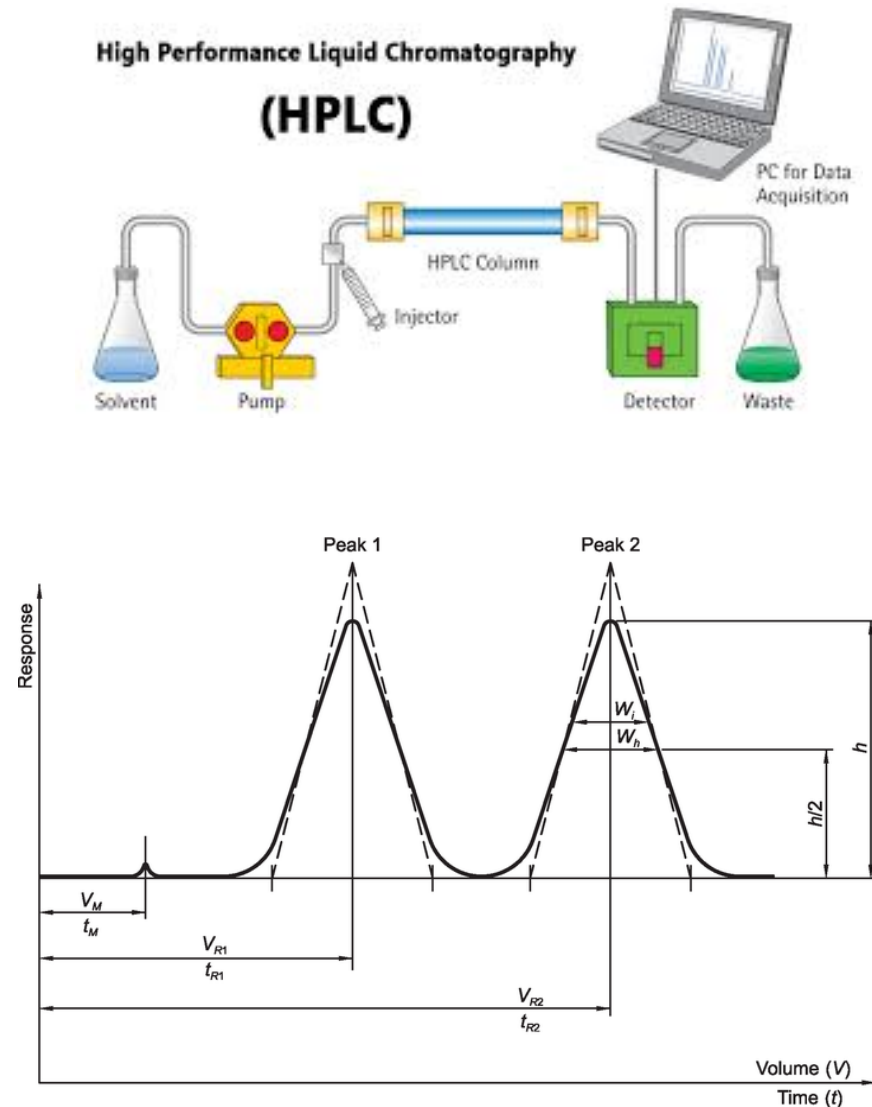
- ▶ Τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ως μείγματα δραστικού συστατικού και μη δραστικών υλών (**έκδοχα**) αναλύονται ως επί το πλείστο με χρωματογραφικές μεθόδους ανάλυσης.
- ▶ Κύρια μέθοδος είναι η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης - **HPLC**



Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης - HPLC

- ▶ Ταυτοποίηση μέσω χρόνου κατακράτησης εκλουόμενης ουσίας - **R_t**
- ▶ Ποσοτικοποίηση μέσω εμβαδού κορυφής εκλουόμενης ουσίας - **peak area**
- ▶ Πιο ακριβής ταυτοποίηση μέσω συνδυασμού χρόνου κατακράτησης και φάσμα υπεριώδους (**Diode array**) ή συνδυασμού χρόνου κατακράτησης και φάσμα μάζας - (**MS**)

11



Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) και Ποιοτικός έλεγχος Φαρμάκων

12

- ▶ Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός στα δραστικά συστατικά - **ID test, Assay in API**
- ▶ Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός δραστικού συστατικού στα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα - **ID test of API and Assay in finished dosage forms**
- ▶ Ανίχνευση, ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός (έλεγχος καθαρότητας) προσμείξεων και προϊόντων αποικοδόμησης σε δραστικά συστατικά και φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα - **Related substances and degradation products**
- ▶ Έλεγχος υπολειμμάτων δραστικού συστατικού στην γραμμή παραγωγής μετά από παραγωγή σκευάσματος - **API residues, cleaning validation**

Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) και Ποιοτικός έλεγχος Φαρμάκων

13

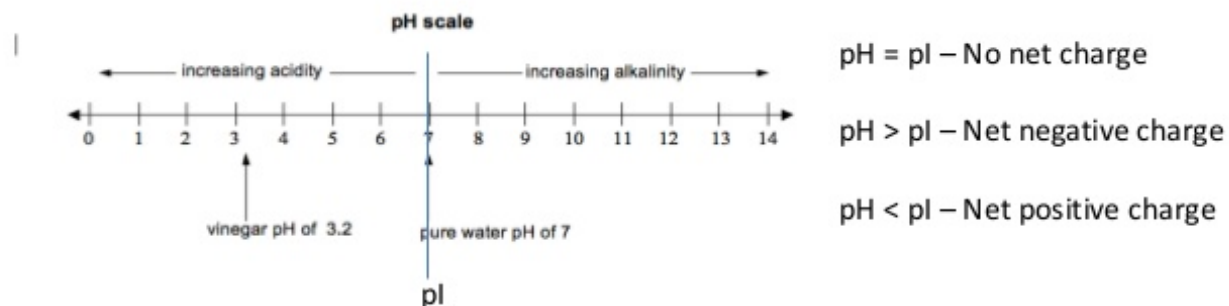
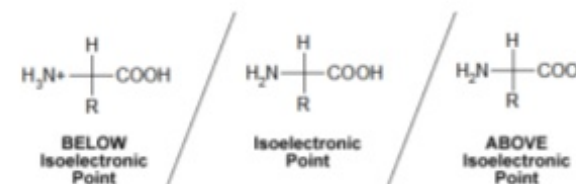
- ▶ Ποσοτικός προσδιορισμός δραστικού συστατικού που αποδεσμεύεται από την στερεή φαρμακοτεχνική μορφή (δισκία, κάψουλες) - **Dissolution test**
- ▶ Έλεγχος ομοιομορφίας δραστικού συστατικού στο προς δισκιοποίηση μείγμα δραστικού – εκδόχων - **Blend uniformity**
- ▶ Έλεγχος ομοιομορφίας δραστικού συστατικού στις στερεές μονάδες δόσης (δισκία, κάψουλες) - **Uniformity of Dosage units**
- ▶ Έλεγχος σταθερότητας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (ποσοτικός προσδιορισμός δραστικού, συντηρητικών, προσδιορισμός προσμείξεων) - **Stability test**

Ιοντική Χρωματογραφία (IEC) και Ποιοτικός έλεγχος Φαρμάκων

- Χρησιμοποιείται κυρίως στην ανάλυση αμινοξέων και ολιγοπεπτιδίων

Mechanism of Separation in IEC

- pH Based Binding



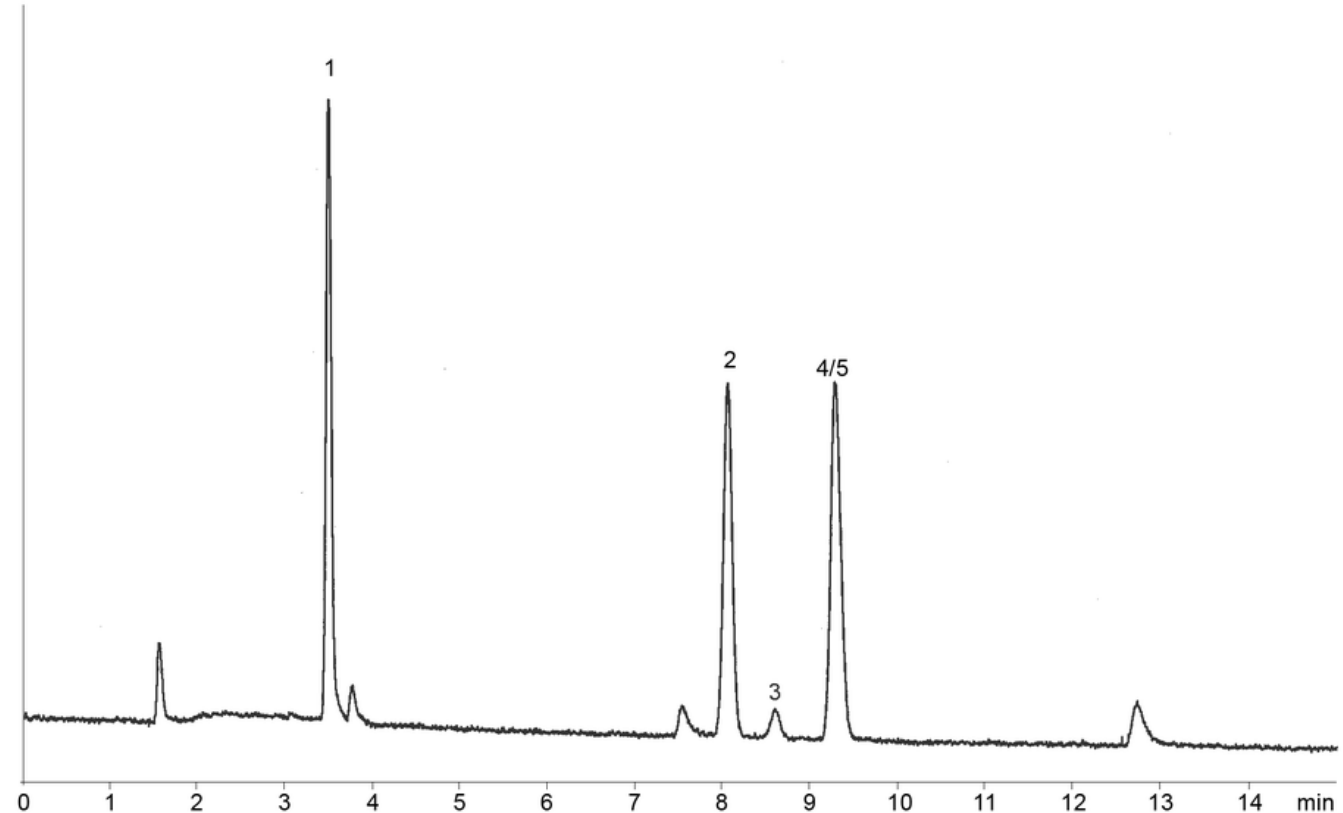
European Pharmacopoeia monograph 2.2.56 "Amino acid analysis":

In general, about one-half of the amino acid analysis techniques employed rely on the separation of the free amino acids by **ion-exchange chromatography**

Αέριος Χρωματογραφία (GC) και Ποιοτικός έλεγχος Φαρμάκων

- Έλεγχος υπολειμματικών οργανικών διαλυτών στα φαρμακοτεχνικά ιδιοσκευάσματα - **headspace GC**

15



1. 1,1-dichloroethene
2. 1,1,1-trichloroethane
3. carbon tetrachloride
4. benzene
5. 1,2-dichloroethane

Class 1: Carcinogenic organic solvents as per European Pharmacopoeia

Μελέτη σταθερότητας φαρμάκων – Μηχανισμοί αποικοδόμησης

16

Οι κυριότεροι μηχανισμοί χημικής αποικοδόμησης του δραστικού συστατικού είναι:

- ▶ Θερμολυτικές αντιδράσεις - **Thermolytic reactions**

Εκκινούνται και καταλύονται από την θερμοκρασία

- ▶ Υδρολυτικές αντιδράσεις - **Hydrolytic reactions**

Εκκινούνται και καταλύονται από την υγρασία

- ▶ Οξειδωτικές αντιδράσεις - **Oxidative reactions**

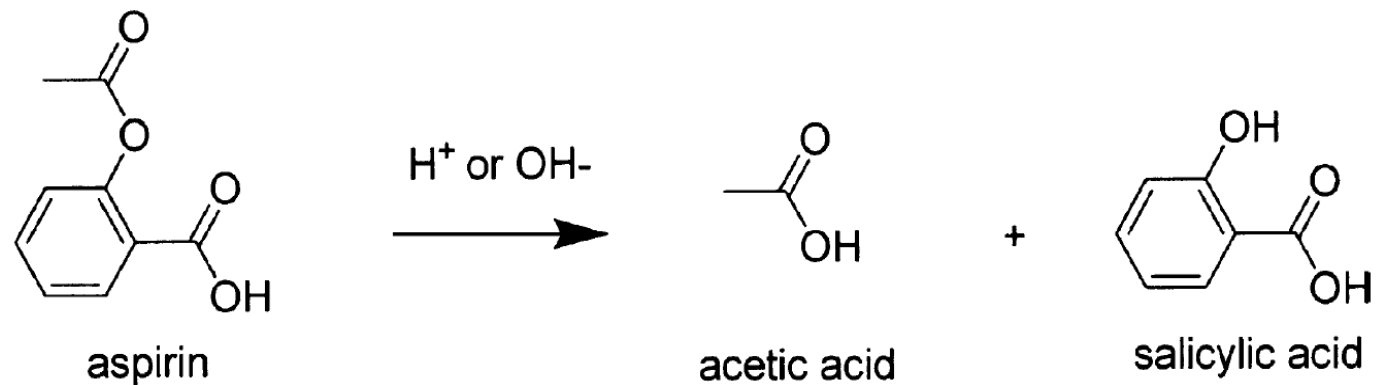
Εκκινούνται και καταλύονται από οξειδωτικές ρίζες, υπεροξείδια και μοριακό οξυγόνο

- ▶ Φωτολυτικές αντιδράσεις - **Photolytic reactions**

Εκκινούνται και καταλύονται από το φως

Μελέτη
σταθερότητας
φαρμάκων -
Μηχανισμοί
αποικοδόμησης

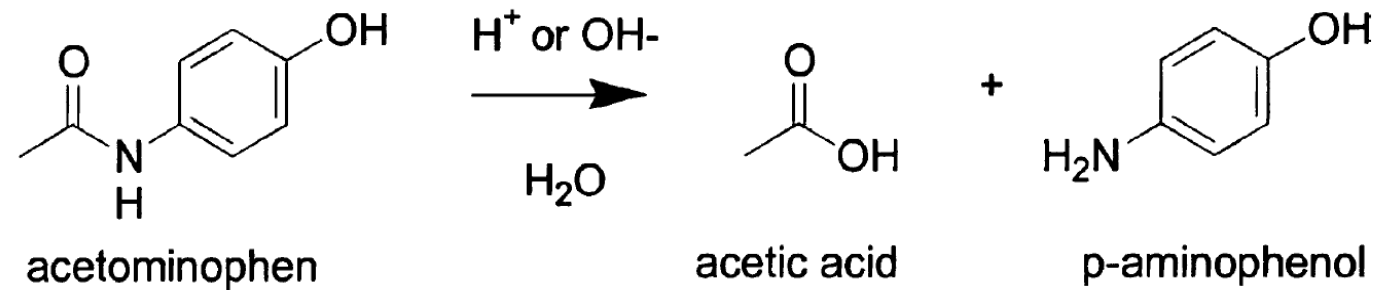
Παράδειγμα αποικοδόμησης ασπιρίνης:



Υδρόλυση εστέρα σε οξεϊκό και σαλικυλικό οξύ

Μελέτη σταθερότητας φαρμάκων - Μηχανισμοί αποικοδόμησης

Παράδειγμα αποικοδόμησης
ακεταμινοφαίνης (παρακεταμόλης):

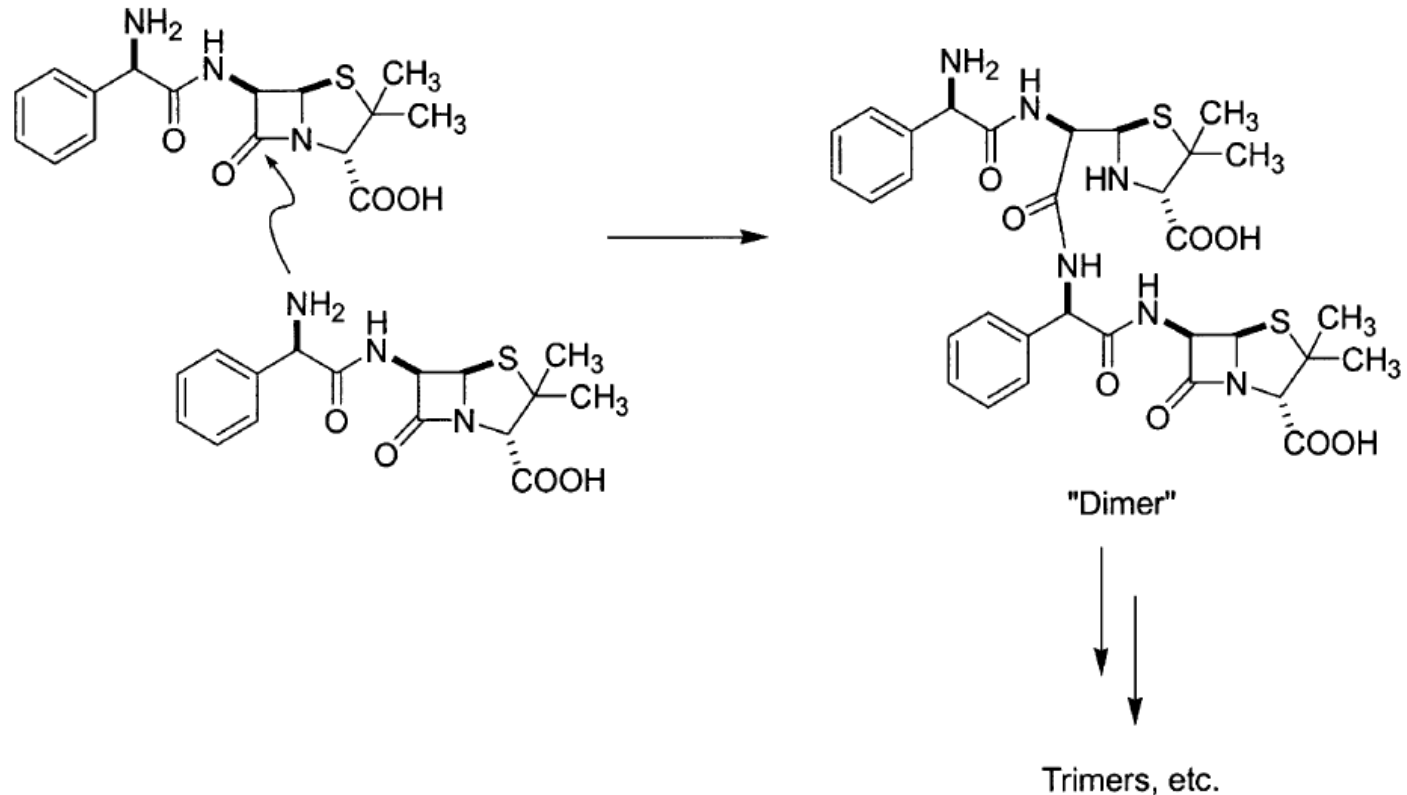


Υδρόλυση αμιδίου σε οξύ και φαινόλη

Μελέτη
σταθερότητας
φαρμάκων -
Μηχανισμοί
αποικοδόμησης

Παράδειγμα πολυμερισμού β-λακτάμης
αντιβιοτικού αμπικιλλίνης:

19



Η πυρηνόφιλη αμινο-ομάδα αντιδρά με την
ηλεκτρόφιλη καρβonyλο-ομάδα

Χημεία και μελέτη σταθερότητας φαρμάκων

- ▶ Από τα προηγούμενα παραδείγματα φαίνεται ότι για την κατανόηση των **μηχανισμών αποικοδόμησης** των χημικών φαρμακευτικών μορίων είναι απαραίτητη η γνώση **οργανικής χημείας**.
- ▶ Ο Χημικός είναι σε θέση να κατανοήσει και να προβλέψει πιθανές αποικοδομήσεις φαρμακευτικών μορίων κατά την μελέτη σταθερότητας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

Ποιοτικός έλεγχος πρωτοταγών περιεκτών στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών

21

- ▶ Πολύ σημαντικός λόγω αλληλεπίδρασης (**άμεση επαφή**) με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα.
- ▶ Οι κυρίως πρωτοταγείς περιέκτες είναι τα **blister strips** όπως PVC, PVDC / Aluminium, plastic containers (PE, PP).
- ▶ Ο ποιοτικός τους έλεγχος κυρίως περιλαμβάνει:
 - Τεστ ταυτοποίησης του πολυμερικού υλικού (**IR, chemical reaction test**)
 - Έλεγχος διαστάσεων φιλμ, πλαστικού περιέκτη
 - Τεστ καθαρότητας του πολυμερικού υλικού (**GC-MS, ICP-MS**)
 - Έλεγχος μικροβιακού φορτίου (**bioburden**)



Ποιοτικός έλεγχος πρωτοταγών περιεκτών για ενέσιμα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα

- ▶ Πολύ σημαντικός λόγω αλληλεπίδρασης **(άμεση επαφή)** με τα ενέσιμα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που εισέρχονται αμέσως στο κυκλοφορικό σύστημα του σώματος.
- ▶ Οι κύριοι πρωτοταγείς περιέκτες είναι οι γυάλινες φύσιγγες και φιαλίδια με γυαλί τύπου I, II ή III και οι πλαστικές φύσιγγες και φιαλίδια (PE, PP).
- ▶ Ο ποιοτικός έλεγχος κυρίως περιλαμβάνει:
 - Τεστ προσδιορισμού υδρολυτικής κλάσης γυαλιού **(Hydrolytic resistance)**
 - Τεστ ταυτοποίησης πολυμερικού υλικού στις πλαστικές φύσιγγες και φιαλίδια **(IR)**
 - Τεστ καθαρότητας περιεκτών, τεστ ελέγχου σωματιδίων **(particulate matter)**
 - Έλεγχος μικροβιακού φορτίου **(Bioburden)**
 - Έλεγχος βακτηριακών ενδοτοξινών **(BET)**



Ο ρόλος του Χημικού στον Ποιοτικό έλεγχο φαρμάκων

- ▶ Διενεργεί όλες τους χημικούς ελέγχους των πρώτων υλών (δραστικών και εκδόχων), πρωτοταγών περιεκτών καθώς και των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων έτσι ώστε να κρίνει αν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά τους είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές.
- ▶ Διενεργεί επικυρώσεις (**validation**) των αναλυτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται στον ποιοτικό έλεγχο πρώτων υλών και φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.
- ▶ Διενεργεί βαθμονομήσεις (**calibration**) των οργάνων του εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου καθώς και επικυρώσεις αξιοπιστίας καλής λειτουργίας τους (**performance qualification**).

Ο ρόλος του Χημικού στον Ποιοτικό έλεγχο φαρμάκων

- ▶ Τιτλοδοτεί δευτερογενείς πρότυπες ουσίες (**working standards**) έναντι πρωτογενών προτύπων ουσιών (**primary reference standards**) μέσω χημικών αναλύσεων και τήρησης της ιχνηλασιμότητας ως προς τις πρωτογενείς πρότυπες ουσίες.
- ▶ Διενεργεί μελέτες σταθερότητας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων κατανοώντας τους μηχανισμούς αντιδράσεων χημικής αποικοδόμησης (**degradation**) των δραστικών φαρμακευτικών μορίων με την θερμοκρασία, υγρασία, το οξυγόνο και το φως καθώς και με την αλληλεπίδραση τους με τα έκδοχα και τους πρωτοταγείς περιέκτες.

Ο ρόλος του Χημικού στον Ποιοτικό έλεγχο φαρμάκων

- ▶ Επεξεργάζεται τα δεδομένα όλων των χημικών αναλύσεων των πρώτων υλών και φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και τεκμηριώνει με επιστημονικό τρόπο τα αποτελέσματα αυτών - **Analytical processing and analytical reporting**
- ▶ Συμμετέχει ενεργά στις διερευνήσεις περιπτώσεων εκτός προδιαγραφής και εκτός τάσης αναλυτικών αποτελεσμάτων - **OOS / OOT**
- ▶ Δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην ακεραιότητα των αναλυτικών δεδομένων (Data Integrity) τηρώντας αυστηρά τις αρχές του **ALCOA +**

ΤΥΠΙΚΑ ΠΡΟΣΟΝΤΑ ΑΝΑΛΥΤΗ ΣΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

26

Απαιτούμενα προσόντα :

- ▶ Πτυχίο ΑΕΙ Χημείας ή άλλης σχολής με συναφές αντικείμενο σε χημικές αναλύσεις
- ▶ Καλή γνώση ενόργανων τεχνικών ανάλυσης με Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC, GC) καθώς και ενόργανων φασματοσκοπικών μεθόδων (IR, UV/Vis, AAS, MS)
- ▶ Απαραίτητη γνώση χειρισμού Η/Υ
- ▶ Άριστη γνώση Αγγλικών

Επιθυμητές δεξιότητες :

- ▶ Ακρίβεια και προσοχή στην λεπτομέρεια
- ▶ Δυνατότητα ένταξης και εργασίας σε ομάδα
- ▶ Οργάνωση και ορθή διαχείριση χρόνου
- ▶ Γρήγορη προσαρμογή στις ανάγκες του εργαστηρίου
- ▶ Δυνατότητα συνεχούς μάθησης και εκπαίδευσης