

1

Εισαγωγή στη Φαρμακευτική αναλυτική χημεία

1.1	Εισαγωγή	1
1.2	Φαρμακευτική αναλυτική χημεία	5
1.2.1	Σύντομη περιγραφή	5
1.2.2	Παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων	5
1.2.3	Ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ουσιών	7
1.2.4	Χρήση φαρμακευτικών προϊόντων	8
1.3	Το παρόν σύγγραμμα	8

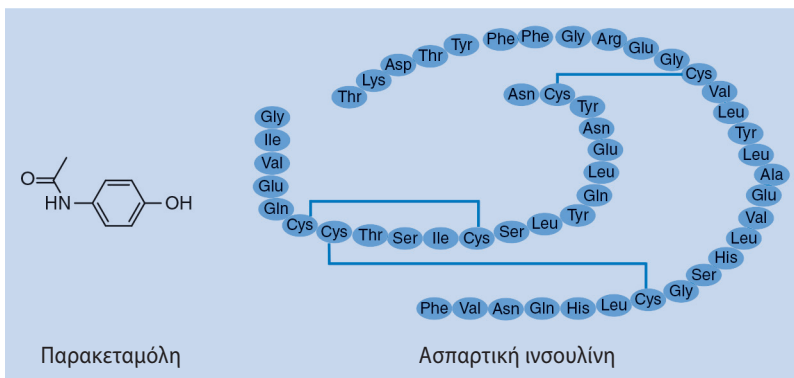
1.1 Εισαγωγή

Στην καθομιλουμένη, πολλές φορές χρησιμοποιούνται οι λέξεις «χάπια» και «φάρμακα». Ωστόσο, στη φαρμακευτική κοινότητα η ορολογία είναι πολύ σημαντική και πρέπει να χρησιμοποιούνται οι σωστοί όροι. Ένα *φαρμακευτικό σκεύασμα* περιέχει μια ουσία που είναι φαρμακολογικά δραστική και ονομάζεται *δραστική φαρμακευτική ουσία* (*active pharmaceutical ingredient, API*) (ή *δραστική ουσία*)*. Υπάρχει μεγάλος αριθμός δραστικών ουσιών, ενώ δυο παραδείγματα εικονίζονται στο Σχήμα 1.1, συγκεκριμένα η *παρακεταμόλη* (*ακεταμινοφαίνη*), η οποία χρησιμοποιείται ως παυσίπονο, και η *ασπαρτική ινσουλίνη*, για τη θεραπεία του διαβήτη. Η παρακεταμόλη είναι μια δραστική ουσία με μικρό μοριακό βάρος (151 Da) και παράγεται με *οργανική σύνθεση*. Αντιθέτως, η ασπαρτική ινσουλίνη είναι ένα πεπτίδιο που περιέχει δυο αλυσίδες και προκύπτει μέσω της *τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA* (*recombinant DNA*). Έχει μεγάλο μοριακό βάρος (5.826 Da) και χαρακτηρίζεται ως *βιοφαρμακευτική* δραστική ουσία λόγω της βιολογικής της προέλευσης.

Η δραστική ουσία δεν *χορηγείται* στον ασθενή ως καθαρή ένωση, αλλά συνδυάζεται με *έκδοχα* (*ανενεργά συστατικά*) σε μια *φαρμακοτεχνική μορφή*

* Σ.τ.Ε.: Ο όρος αποδίδεται στα ελληνικά και με τους δύο τρόπους, και ως φαρμακευτική ουσία και ως φαρμακευτικό συστατικό. Στο κείμενο διατηρούνται και οι δύο μεταφράσεις.

2 Εισαγωγή στη Φαρμακευτική αναλυτική χημεία



Σχήμα 1.1 Παρακεταμόλη (μικρό μόριο) και ασπαρτική ινσουλίνη (βιοφαρμακευτική ουσία).

(*dosage form*), ώστε να δοθεί στον ασθενή η ακριβής δοσολογία που απαιτείται. Η μορφή αυτή μπορεί να είναι ένα δισκίο, μια κάψουλα ή ένα σιρόπι για χορήγηση από του στόματος, μια ένεση ή αλοιφή για παρεντερική ή τοπική χορήγηση, αντίστοιχα. Τα έκδοχα δεν είναι φαρμακολογικά ενεργά. Χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά σκευάσματα, ενώ έχουν διάφορες λειτουργίες που εξασφαλίζουν:

- ότι η φαρμακοτεχνική μορφή έχει το κατάλληλο σχήμα και μέγεθος, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα από τον ασθενή.
- την απελευθέρωση της σωστής ποσότητας της δραστικής ουσίας.
- ότι το φαρμακευτικό προϊόν έχει ικανοποιητική σταθερότητα.
- ότι το φαρμακευτικό σκεύασμα δεν έχει δυσάρεστη οσμή ή γεύση.
- την ευκολότερη διαδικασία παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος.

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία εκδόχων που χρησιμοποιούνται στις διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές. Για παράδειγμα, στον Πίνακα 1.1 αναφέρονται τα έκδοχα των δισκίων και του σιροπιού παρακεταμόλης. Η παρακεταμόλη έχει τόσο αναλγητική όσο και αντιπυρετική δράση και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού. Κάθε δισκίο παρακεταμόλης έχει συνολική μάζα 285 mg, εκ των οποίων η παρακεταμόλη ζυγίζει 250 mg, ενώ τα υπόλοιπα 35 mg οφείλονται στα έκδοχα. Τα έκδοχα περιλαμβάνουν έναν παράγοντα αποσάθρωσης (disintegrating agent), λιπαντικό (lubricant), διολισθητικό (glidant) και συνδετικό μέσο (binder). Τα συνδετικά μέσα, οι λιπαντικοί και οι διολισθητικοί παράγοντες διευκολύνουν τη διαδικασία παρασκευής του τελικού προϊόντος. Ο παράγοντας αποσάθρωσης εξασφαλίζει τη γρήγορη αποσύνθεση του δισκίου στο στομάχι του ασθενούς και την ταχεία απελευθέρωση της παρακεταμόλης.

Το σιρόπι παρακεταμόλης (υγρή μορφή) είναι ένα διάλυμα παρακεταμόλης συγκέντρωσης 24 mg/mL σε νερό, στο οποίο έχουν προστεθεί διάφορα έκδοχα. Οι γλυκαντικές ουσίες και οι αρωματικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ως

Πίνακας 1.1 Έκδοχα που χρησιμοποιούνται στο σιρόπι και στα δισκία παρακεταμόλης (παράδειγμα).

Συστατικά	Ποσότητα (mg)	Λειτουργία
Δισκίο (μάζας 285 mg)		
Παρακεταμόλη	250	Δραστική ουσία
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη		Συνδετικό μέσο
Άμυλο αραβοσίτου		Παράγοντας αποσάθρωσης
Ταλκ		Διολισθητικό μέσο
Στεατικό μαγνήσιο		Λιπαντικό
Σιρόπι (όγκος 1 mL)		
Παρακεταμόλη	24	Δραστική ουσία
Σορβιτόλη		Γλυκαντική ουσία
Γλυκερόλη		Γλυκαντική ουσία
Πολυβινυλοπυρρολιδόνη		Αυξητικό ιξώδους
Νατρίουχος σακχαρίνη		Γλυκαντική ουσία
Μεθυλεστέρας		Συντηρητικό
του παραϋδροξυβενζοϊκού οξέος (methylparaben)		
Αιθυλεστέρας του παρα-υδροξυβενζοϊκού οξέος (ethylparaben)		Συντηρητικό
Προπυλεστέρας του παρα-υδροξυβενζοϊκού οξέος (propylparaben)		Συντηρητικό
Μεταθειώδες νάτριο		Αντιοξειδωτικό
Κιτρικό οξύ		Ρυθμιστής pH
Κιτρικό νάτριο		Ρυθμιστής pH
Άρωμα φράουλας		Αρωματικός παράγοντας
Νερό		Διαλύτης

βελτιωτικά γεύσης. Οι *αντιμικροβιακοί παράγοντες* προστίθενται, προκειμένου να εμποδίσουν την ανάπτυξη βακτηριδίων, και τα *αντιοξειδωτικά*, για να μειώσουν τη χημική αποδόμηση της δραστικής ουσίας. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό, ιδίως στις υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές, διότι τα διαλύματα των χημικών ενώσεων είναι περισσότερο ευαίσθητα σε οξειδωτικές συνθήκες. Επιπλέον, προστίθενται και παράγοντες για την αύξηση του ιξώδους του σιροπιού αλλά και για τη ρύθμιση της τιμής pH. Η ρύθμιση αυτή είναι σημαντική, για να διατηρηθεί σταθερή η διαλυμένη δραστική ουσία, ενώ το υψηλό ιξώδες καθιστά το σιρόπι πιο εύχρηστο στον ασθενή.

Οι έννοιες των όρων φαρμακευτικό προϊόν, φαρμακοτεχνική μορφή, δραστική φαρμακευτική ουσία, έκδοχο και *θεραπευτικό προϊόν (medicinal product)* είναι αυστηρά καθορισμένες, και συνοψίζονται στο Πλαίσιο 1.1. Οι ορισμοί αυτοί είναι σημαντικοί και θα βοηθήσουν στην κατανόηση του παρόντος συγγράμματος.

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα διακρίνονται σε μη συνταγογραφούμενα φάρ-

4 Εισαγωγή στη Φαρμακευτική αναλυτική χημεία

μακα (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ) (over the counter drugs), τα οποία μπορούν να πωληθούν από φαρμακεία και σούπερ μάρκετ χωρίς να απαιτείται ιατρική συνταγή, και στα συνταγογραφούμενα φάρμακα (prescription only medicine), στα οποία η ιατρική συνταγή είναι απαραίτητη. Η παρακεταμόλη αποτελεί ένα τυπικό παράδειγμα μη συνταγογραφούμενου φαρμάκου, σε αντίθεση με τα συνταγογραφούμενα δισκία παροξετίνης, που χρησιμοποιούνται σε σοβαρές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Πλαίσιο 1.1 Επίσημοι ορισμοί της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας

Θεραπευτικό προϊόν (medicinal product):

i) Οποιαδήποτε ουσία ή συνδυασμός ουσιών, οι οποίες έχουν ιδιότητες για τη θεραπεία ή την πρόληψη ασθενειών σε ανθρώπους ή/και ζώα ή ii) οποιαδήποτε ουσία ή συνδυασμός ουσιών, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή να χορηγηθούν σε ανθρώπους ή/και ζώα με σκοπό την αποκατάσταση, τη διόρθωση ή την τροποποίηση των φυσιολογικών λειτουργιών μέσω μιας φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης ή σε ιατρική διάγνωση.

Φαρμακευτικό σκεύασμα (pharmaceutical preparation):

Φαρμακευτικά σκεύασματα είναι τα θεραπευτικά προϊόντα που αποτελούνται από δραστικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να συνδυαστούν με έκδοχα, ώστε να προκύψει μια φαρμακοτεχνική μορφή κατάλληλη για τον συγκεκριμένο σκοπό (ή μετά από ανασύσταση), και είναι τοποθετημένα σε ειδικό περιέκτη με ετικέτα.

Παράδειγμα: Δισκία παρακεταμόλης όπως προμηθεύονται από το φαρμακείο.

Φαρμακοτεχνική μορφή (dosage form):

Η φυσική μορφή ενός προϊόντος που περιέχει τις δραστικές ουσίες και τα έκδοχα με σκοπό τη χορήγησή του στον ασθενή.

Παραδείγματα: Δισκία, σιρόπια.

Δραστική φαρμακευτική ουσία (active pharmaceutical ingredient):

Οποιαδήποτε ουσία που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Οι ουσίες αυτές έχουν φαρμακολογική δράση ή άλλο άμεσο αποτέλεσμα στη διάγνωση, στη θεραπεία, στη μείωση ή στην πρόληψη ασθενειών ή μπορούν να επηρεάσουν τη δομή και τη λειτουργία του σώματος.

Παράδειγμα: Παρακεταμόλη.

Έκδοχο (excipient):

Οποιοδήποτε συστατικό ενός φαρμακευτικού προϊόντος πέραν της δραστικής ουσίας. Παράδειγμα εκδόχων είναι τα πρόσθετα, οι σταθεροποιητές, τα αντιμικροβιακά συντηρητικά, τα αραιωτικά και τα αντιοξειδωτικά.

Παράδειγμα: Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.

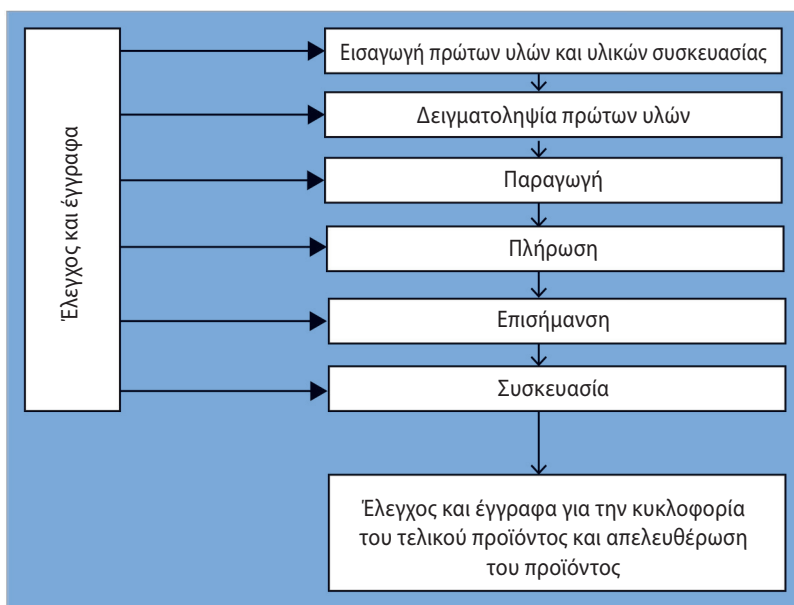
1.2 Φαρμακευτική αναλυτική χημεία

1.2.1 Σύντομη περιγραφή

Το παρόν βιβλίο εστιάζει στη Φαρμακευτική αναλυτική χημεία (ή Φαρμακευτική ανάλυση, για λόγους συντομίας). Φαρμακευτική ανάλυση είναι ο επιστημονικός κλάδος της Αναλυτικής Χημείας που εστιάζει στις φαρμακευτικές ενώσεις. Το παρόν βιβλίο διδάσκει τον τρόπο με τον οποίο γίνεται η *ταυτοποίηση* και η *ποσοτικοποίηση* (μέτρηση της περιεκτικότητας) των φαρμακευτικών ουσιών σε ένα συγκεκριμένο δείγμα. Αυτό μπορεί να είναι ένα φαρμακευτικό συστατικό (π.χ. πρώτη ύλη), φαρμακευτικό σκεύασμα ή ένα βιολογικό υγρό, όπως αίμα, ούρα. Οι ενότητες που ακολουθούν περιγράφουν εν συντομία διάφορες εφαρμογές της φαρμακευτικής ανάλυσης, με σκοπό την πληρέστερη κατανόηση του παρόντος βιβλίου.

1.2.2 Παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων

Τα περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα παράγονται σε βιομηχανική κλίμακα στις *φαρμακοβιομηχανίες*, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις παραγωγής μικρής κλίμακας, π.χ. φαρμακεία, νοσοκομεία. Το Σχήμα 1.2 περιγράφει τη ροή εργασίας (workflow) που ακολουθείται για τη βιομηχανική παραγωγή ενός φαρμακευτικού σκευάσματος. Το πρώτο στάδιο της παραγωγής περιλαμβάνει την παραγγελία των *φαρμακευτικών συστατικών*, δηλαδή της δραστικής ουσίας και



Σχήμα 1.2 Απεικόνιση ενός τυπικού διαγράμματος ροής εργασίας για την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων.