



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

## ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

**Μέτρηση στοιχειακών προσμίξεων σε φαρμακευτικά  
σκευάσματα.  
Μελέτη σκοπιμότητας.**

---

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ,  
ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ Γ**

**ΕΥΑΝΘΙΑ ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ**

**A.M.00019**

**ΑΘΗΝΑ, 2017**



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF BIOLOGY, MEDICINAL CHEMISTRY & BIOTECHNOLOGY  
**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES**  
**IN**



MASTER THESIS

---

**Measure of elemental impurities in pharmaceuticals  
formulations.  
Feasibility study.**

---

**SUPERVISOR: ZOUMPOULAKIS PANAGIOTIS, RESEARCHER C**

**EVANTHIA CHATZIKONSTANTINOU**

**A.M:00019**

**ATHENS, 2017**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

## **ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με την φαρμακοβιομηχανία ΕΛΠΕΝ.

Εγκρίθηκε την.... από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ</b>	<b>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
Ζουμπουλάκης Παναγιώτης	Ερευνητής Γ	
Καλογεροπούλου Θεοδώρα	Διευθύντρια Ερευνών	
Κουφάκη Μαρία	Διευθύντρια Ερευνών	

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

---

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί τον επίλογο των μεταπτυχιακών σπουδών μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα Βιοεπιχειρείν που διεξάχθηκε το έτος 2015-2017 από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, κ. Ζουμπουλάκη Παναγιώτη και τον διευθυντή του ποιοτικού ελέγχου κ. Ελευθερίου Γεώργιο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν στην ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος, για την καθοδήγηση και την πολύτιμη συμβολή τους, για την προθυμία και τις γνώσεις που αποκομίσαμε καθ' όλη την διάρκεια της πραγματοποίησης της συγκεκριμένης εργασίας.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Κουστουμπάρδη Βαγγέλη για την καθοριστική υποστήριξη και βοήθειά του καθ' όλη την διάρκεια του ερευνητικού τμήματος της διπλωματικής εργασίας μου.

Τέλος η εν λόγω εργασία αφιερώνεται στους γονείς μου σαν ένα μικρό δείγμα ευγνωμοσύνης για τον “δρόμο ζωής” που μου έδειξαν, για την διακριτική παρουσία τους σε κάθε βήμα της ζωής μου μικρό ή μεγάλο, για την συνεχή ενθάρρυνση και παρότρυνσή τους να αγγίξω τα όνειρά μου και να πραγματοποιήσω τους στόχους μου.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	4
1. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΕΛΠΕΝ .....	4
1.1 Ιστορική Αναδρομή.....	4
1.2 Τα τμήματα της φαρμακοβιομηχανίας Elpen .....	6
1.3 Οι μορφές των φαρμακευτικών σκευασμάτων.....	6
1.4 Τα προϊόντα της φαρμακοβιομηχανίας Ελπεν .....	6
1.5 Η καινοτομία της φαρμακοβιομηχανίας Ελπεν.....	7
1.6 Η παραγωγική διαδικασία για την παρασκευή των φαρμακευτικών σκευασμάτων.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	14
2. Νομοθεσία Q3D του οργανισμού ICH (INTERNATIONAL COUNCIL ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE).....	14
2.1 Γενικές Αρχές της κατευθυντήριας γραμμή Q3D .....	15
2.2 Πεδία εφαρμογής της κατευθυντήριας γραμμής Q3D .....	15
2.3 Στοιχειακές προσμίξεις .....	16
2.4 Πιθανές πηγές στοιχειακών προσμίξεων .....	17
2.5 Σύστημα ταξινόμησης των στοιχειακών προσμίξεων (elemental impurities).....	20
2.6 Ιστορική αναδρομή – Βαρέα μέταλλα έναντι στοιχειακών προσμίξεων .....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	23
3. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΜΙΞΕΩΝ .....	23
3.1 Προτεινόμενες μέθοδοι του Διεθνούς Οργανισμού Εναρμόνισης των νομοθεσιών, της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας.....	24
3.2 ICP-MS ή ICP-OES ανάλυση για την ταυτοποίηση και τον προσδιορισμό των στοιχειακών προσμίξεων .....	25
3.3 Σύγχρονη παρασκευή δειγμάτων σε σχέση με παλαιότερες τεχνικές .....	28
3.4 Διαδικασία ανάλυσης στοιχειακών προσμίξεων με ICP-MS ή ICP-OES.....	29
3.5 Σύγκριση αναλυτικού εύρους-κόστους.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	31

4. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΕΛΠΕΝ ΜΕ ΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ICH Q3D .....	31
4.1 Αξιολόγηση εναλλακτικών λύσεων με την ανάλυση SWOT .....	36
4.2 Παραδοχές των εναλλακτικών λύσεων .....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	41
5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	41
5.1 1 <sup>η</sup> εναλλακτική λύση – Αναλυτικές Προσφορές .....	41
5.2 Προσφορά απο την αντιπροσωπεία Hellamco η οποία συνεργάζεται με την εταιρεία Agilent.....	41
5.3 Προσφορά απο την αντιπροσωπεία Rigas labs η οποία συνεργάζεται με την εταιρεία Thermo.....	42
5.4 Προσφορά απο την αντιπροσωπεία Antisel η οποία συνεργάζεται με την εταιρεία Perkin elmer.....	43
5.5 Προσφορά απο την αντιπροσωπεία Asteriadis η οποία συνεργάζεται με την εταιρεία Shimadzu .....	44
5.6 Προσφορά απο την αντιπροσωπεία ALS η οποία συνεργάζεται με την εταιρεία Analytic Jena.....	45
5.7 Προσφορά απο την αντιπροσωπεία Βαμβακάς η οποία συνεργάζεται με την εταιρεία Agilent.....	46
5.8 Συγκεντρωτικό διάγραμμα τιμών ICP-MS με βάση τους διάφορους αντιπροσώπους..	46
5.9 Συγκριτικός Πίνακας Προσφορών .....	47
5.10 Μακροπρόθεσμα Προβλήματα Εργαστηριακής Υποδομής .....	49
5.11 Ανάλυση 2 <sup>ης</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ:.....	51
5.12 Ανάλυση 3 <sup>ης</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ:.....	54
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	55

### 1. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΕΛΠΕΝ

#### 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία της Ελπέν ξεκίνησε την δεκαετία του 1960 την περίοδο που ο φαρμακευτικός κλάδος άρχισε να ανθεί στην Ελλάδα. Ο Δημήτριος Πενταφράγκας, ως πτυχιούχος της Φαρμακευτικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών δούλεψε στον φαρμακευτικό κλάδο για περίπου πέντε χρόνια. Εκείνη την περίοδο αποφάσισε να δημιουργήσει μια δική του εταιρεία, η οποία διεκδικεί συν το χρόνω ηγετικό ρόλο στην ελληνική φαρμακευτική αγορά.

Τα πρώτα προϊόντα παρασκευάστηκαν, όπως ήταν τα γενόσημα αντιβιοτικά Flemicin® (νοβοβοκίνη) και Ertythropen® (ερυθρομυκίνη), με συμφωνία παρασκευής. Καθοριστικοί παράγοντες για την αρχική επιτυχία της εταιρείας ήταν η εκτενής γνώση της Ελληνικής φαρμακευτικής αγοράς του Προέδρου της ΕΛΠΕΝ, που του επέτρεψε να επιλέξει τα κατάλληλα φαρμακευτικά σκευάσματα καθώς και η εξαιρετική ποιότητα των φαρμάκων η οποία κέρδισε την εμπιστοσύνη των ιατρών και των καταναλωτών.

Η δεκαετία του 1970 ήταν καθοριστική για την εταιρεία ΕΛΠΕΝ, καθώς σημαίνει την έναρξη δημιουργίας και κατασκευής της μονάδας παραγωγής στο Πικέρμι. Στα επόμενα δύο χρόνια οι εγκαταστάσεις παραγωγής της εταιρείας έφτασαν τα 3.000 τ.μ, εξοπλισμένες με τα τελευταίες τεχνολογίας μηχανήματα, τα οποία επιτρέπουν στην εταιρεία να παρασκευάσει προϊόντα που θα ακολουθούν πιστά τις προδιαγραφές των GMP και GLP.

Κατά την ίδια περίοδο, στο χαρτοφυλάκιο προϊόντων της ΕΛΠΕΝ εκτός από τα αντιβιοτικά που προαναφέρθηκαν συμπεριλήφθηκαν βιταμίνες και καρδιολογικά φάρμακα όπως για παράδειγμα το φάρμακο Pensordil.

Οι κρατικές αρχές υγείας και η ιατρική κοινότητα της Ελλάδας αναγνώρισαν στις εγκαταστάσεις της ΕΛΠΕΝ μια μονάδα παραγωγής με τεχνολογία αιχμής. Η ΕΛΠΕΝ καταφέρνει να συνάψει ένα σημαντικό αριθμό συμφωνιών παρασκευής με πολυεθνικές, όπως: Eaton (1975-1981), Pierre Fabre (1977-1982), Dow-Chemicals (1976-1990) και Warner Lambert (1977-1992).

Κατά την δεκαετία του 1980, η ΕΛΠΕΝ λόγω της μεγάλης και εκτεταμένης ανάπτυξης της καταφέρνει να συμπεριληφθεί ανάμεσα στις 50 πρώτες φαρμακευτικές εταιρείες της Ελλάδας. Η δεκαετία του 1980 ήταν χρονιά ορόσημο καθώς οι εγκαταστάσεις της εταιρείας αυξήθηκαν σε επιπλέον χώρο 7.000 τετραγωνικών μέτρων. Επιπρόσθετα κατά την ίδια περίοδο ξεκίνησε η παραγωγή αρκετών φαρμάκων τα οποία θεωρούνται ακόμη από τα πλέον

επιτυχημένα της εταιρείας όπως το Lumagen στην γαστρεντερολογία και τα Macorel, Monosordil για την καρδιολογία.

Η δεκαετία του 1990 ήταν η δεκαετία της ραγδαίας ανάπτυξης της ΕΛΠΕΝ, ενώ κατά το τέλος της δεκαετίας κατατάχθηκε στην 13<sup>η</sup> θέση ανάμεσα σε περισσότερες από 250 φαρμακευτικές εταιρείες. Το χαρτοφυλάκιο προϊόντων της εταιρείας εμπλουτίστηκε με αρκετά φάρμακα όπως το όπως το αντιελκωτικό Penrazol<sup>®</sup>, το αντιαναιμικό Legofer<sup>®</sup> προϊόν με άδεια παρασκευής από την ιταλική Italfarmaco, και το υπολιπιδαιμικό Eltina<sup>®</sup> (σεριβαστατίνη), προϊόν με συμφωνία κοινού marketing (co-marketing) με τη γερμανική Bayer. Το Legofer<sup>®</sup> κατέχει ηγετική θέση στην ελληνική αγορά μέχρι και σήμερα, ενώ η διείσδυση που σημείωσε στην αγορά το Eltina<sup>®</sup> υπήρξε η καλύτερη διείσδυση σεριβαστατίνης σε όλη την Ευρώπη. Έπειτα το 1997 τέθηκε σε λειτουργία η μονάδα παραγωγής ενέσιμων κεφαλοσπορίνων, όπου κατασκευάζονται φάρμακα που προορίζονται για νοσοκομειακή χρήση.

Το 1990 καταγράφηκε περαιτέρω επέκταση των εγκαταστάσεων της εταιρείας για το τμήμα της Έρευνας και Ανάπτυξης στις εγκαταστάσεις του Πικερμίου καθώς επίσης και 1.000 τ.μ στο κέντρο της Αθήνας για την φιλοξενία των τμημάτων marketing και πωλήσεων. Οι ειδικά εκπαιδευμένοι ερευνητές της εταιρείας επιδιώκουν με επιτυχία το στόχο της ΕΛΠΕΝ, για τη δημιουργία ουσιαδώς ομοίων (γενόσημων) ιδιοσκευασμάτων και πρωτότυπων φαρμακευτικών προϊόντων. Σε αυτά συγκαταλέγεται η πνευματικά κατοχυρωμένη διεθνώς, πρωτότυπη εισπνευστική συσκευή ξηράς σκόνης Elpenhaler<sup>®</sup>, για τη χορήγηση πολλαπλών απλών δόσεων φαρμάκων για τις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Ηγετική θέση στην αγορά των φαρμακοβιομηχανιών κατέχουν τα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος Formopen<sup>®</sup>, Fluticaper<sup>®</sup>, Rolenium<sup>®</sup> και Pulmoton<sup>®</sup>, χορηγούμενα μέσω της εισπνευστικής συσκευής Elpenhaler<sup>®</sup>.

Κατά την ίδια δεκαετία η ΕΛΠΕΝ υλοποιεί και μια μοναδική ιδέα της, τη δωρεάν παροχή των ερευνητικών της εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού της, καθώς και όλων των αναγκών μέσων σε Έλληνες γιατρούς και επιστήμονες για την επίτευξη των ερευνητικών τους προσπαθειών.

Κατά τον 21<sup>ο</sup> αιώνα η ΕΛΠΕΝ αναδεικνύεται ως η κορυφαία φαρμακοβιομηχανία ανάμεσα στις εγχώριες φαρμακευτικές εταιρείες. Σήμερα, η εταιρεία κατατάσσεται στη 7η θέση σε μια αγορά με 400 και πλέον φαρμακευτικές εταιρείες, εγχώριες και πολυεθνικές. Στο δυναμικό της έχει εντάξει 621 άτομα, από τα οποία 285 είναι ειδικευμένα στελέχη στα τμήματα πωλήσεων και marketing, που ενημερώνουν 24.000 ιατρούς και 3.500 φαρμακοποιούς σε όλη την Ελληνική επικράτεια, για τα προϊόντα της ΕΛΠΕΝ. Ο ετήσιος κύκλος εργασιών της εταιρείας ανήλθε το 2012 στα €126 εκατομμύρια ευρώ.

Επιπλέον, από το 2000 η εταιρεία ΕΛΠΕΝ κατάφερε να εξασφαλίσει συνεργασίες για πρωτότυπα φαρμακευτικά σκευάσματα με πολυεθνικές εταιρείες, όπως η Novartis, η Baxter, η Bayer, η Lundbeck και πρόσφατα η Ferring.

Το Φεβρουάριο του 2012 ίδρυσε την θυγατρική της εταιρεία στην Γερμανία με επωνυμία, **ELPEN Pharma GmbH** με σκοπό να αναγνωριστεί και να επεκταθεί η δύναμη της ΕΛΠΕΝ στην Γερμανική Φαρμακευτική αγορά.<sup>(6)</sup>



---

## 1.2 ΤΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΕΛΡΕΝ

---

- ✓ Τμήμα Παραγωγής
- ✓ Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου
- ✓ Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας
- ✓ Κλινικές Μελέτες
- ✓ Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης
- ✓ Λογιστήριο
- ✓ Τμήμα αδειών κυκλοφορίας νέων φαρμάκων
- ✓ Τμήμα Ανθρώπινου Δυναμικού
- ✓ Τμήμα Μελέτης Πατεντών

---

## 1.3 ΟΙ ΜΟΡΦΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

---

Οι μορφές των φαρμάκων μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

- Στερεή και Ημίρευστη μορφή όπως είναι τα δισκία, οι κάψουλες, τα μασώμενα δισκία
- Υγρή μορφή όπως είναι τα σιρόπια, τα ενέσιμα διαλύματα και τα εναιωρήματα
- Αέρια μορφή όπως είναι το οξυγόνο, αναισθητικά αέρια

---

## 1.4 ΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΕΛΡΕΝ

---

Η φαρμακοβιομηχανία Elpen που δραστηριοποιείται τόσο στην ελληνική αγορά όσο και στη διεθνή διαθέτει στο χαρτοφυλάκιο της προϊόντα με ποικίλες θεραπευτικές ιδιότητες. Πιο συγκεκριμένα, διαθέτει προϊόντα αγγειοδιασταλτικά όπως το Monosordil και το Pensordil. Ακόμη στο χαρτοφυλάκιο της περιλαμβάνει αντιπηκτικά και αντιαναιμικά φάρμακα όπως το Clovelen και το Legofeg αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, στη λίστα των θεραπευτικών φαρμάκων της διαθέτει υπολιπιδαιμικά όπως το Lerur και το Antorcin και φαρμακευτικά σκευάσματα για το πεπτικό έλκος όπως είναι το Lumaren, το Esactive και το Penrazol. Ακόμη, περιλαμβάνονται φάρμακα για την θεραπεία της οστεοπόρωσης όπως είναι το Bondapen, για το καρδιαγγειακό σύστημα όπως είναι το Carverpen, το Amlopen, το Dipen, το Inosamin, το Macorel, το Lucidel plus, το Penopril και το Pentatec. Επιπρόσθετα παρέχει φάρμακα για την θεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως το Dementis, το Rispelen και το Villamos. Μερικά από τα πιο γνωστά αναπνευστικά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι το Fluticapen, το Formopen, το Pulmoton, το Rolanium και το Modulair. Τα προϊόντα Claripen και Amoxiclav είναι ευρέως γνωστά ως γενικές αντιβιώσεις. Τέλος διαθέτει αντιβηχικά φάρμακα όπως το Buvastin, το Celibron καθώς και αντιφλεγμονώδη όπως το Gantil.<sup>(6)</sup>

### **Elpenhaler**

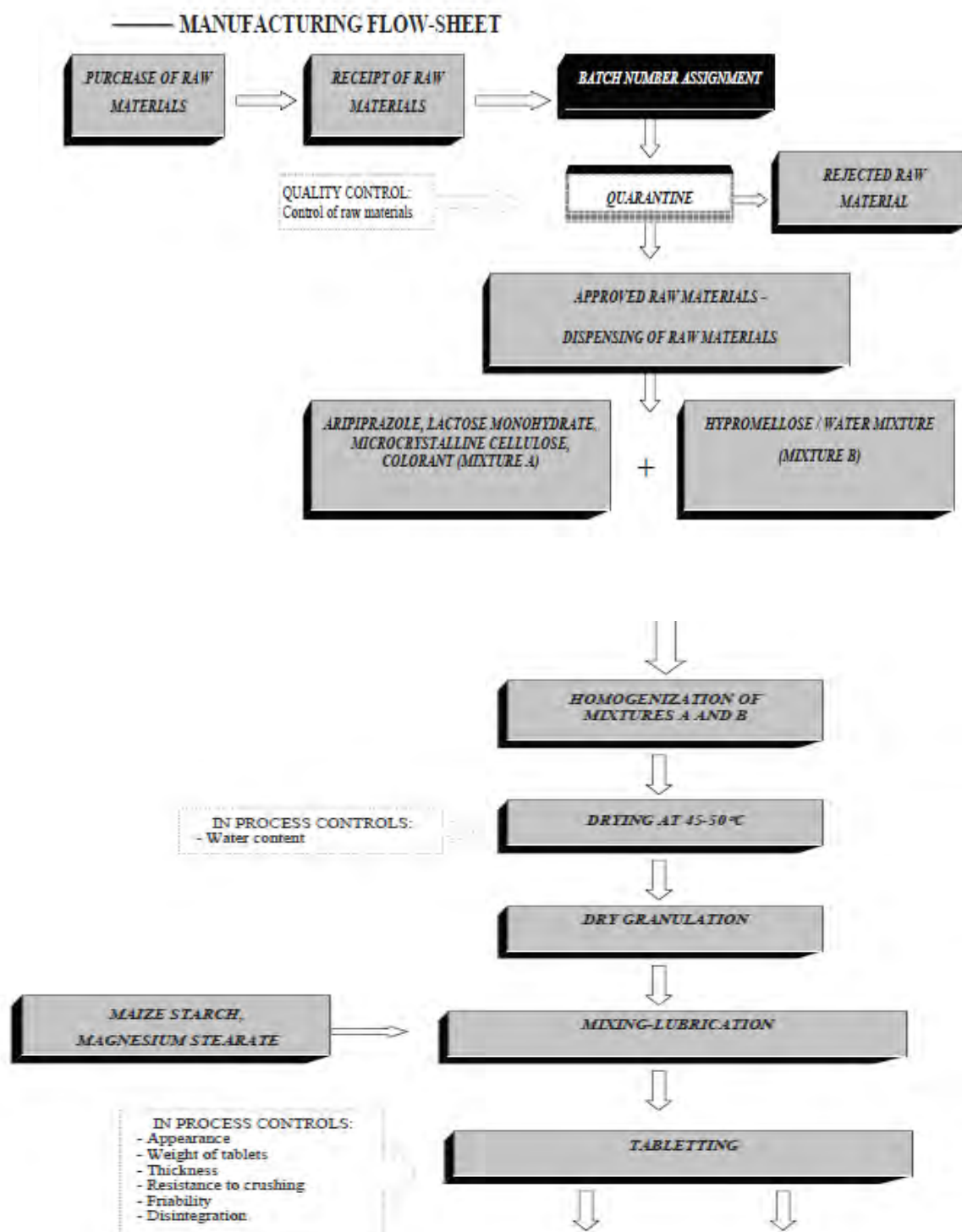
Η συσκευή Elpenhaler® είναι μια πρωτότυπη, εισπνευστική συσκευή ξηράς σκόνης με διεθνή διπλώματα ευρεσιτεχνίας της ELPEN για τη χορήγηση πολλαπλών απλών δόσεων, φαρμάκων για τις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Ακόμη, η συσκευή αποτελεί την μεγαλύτερη και σημαντικότερη εύρεση της εταιρείας ELPEN την οποία και κατοχύρωσε ως πατέντα. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνονται στη συσκευασία σε ειδικά σχεδιασμένες ταινίες αλουμινίου απλής δόσης. Οι δραστικές ουσίες που χορηγούνται από την συσκευή Elpenhaler® είναι η φορμοτερόλη και η φλουτικαζόνη αλλά και οι σταθεροί συνδυασμοί φλουτικαζόνη /σαλμετερόλη και βουδεσονίδη / φορμοτερόλη.<sup>(6)</sup>

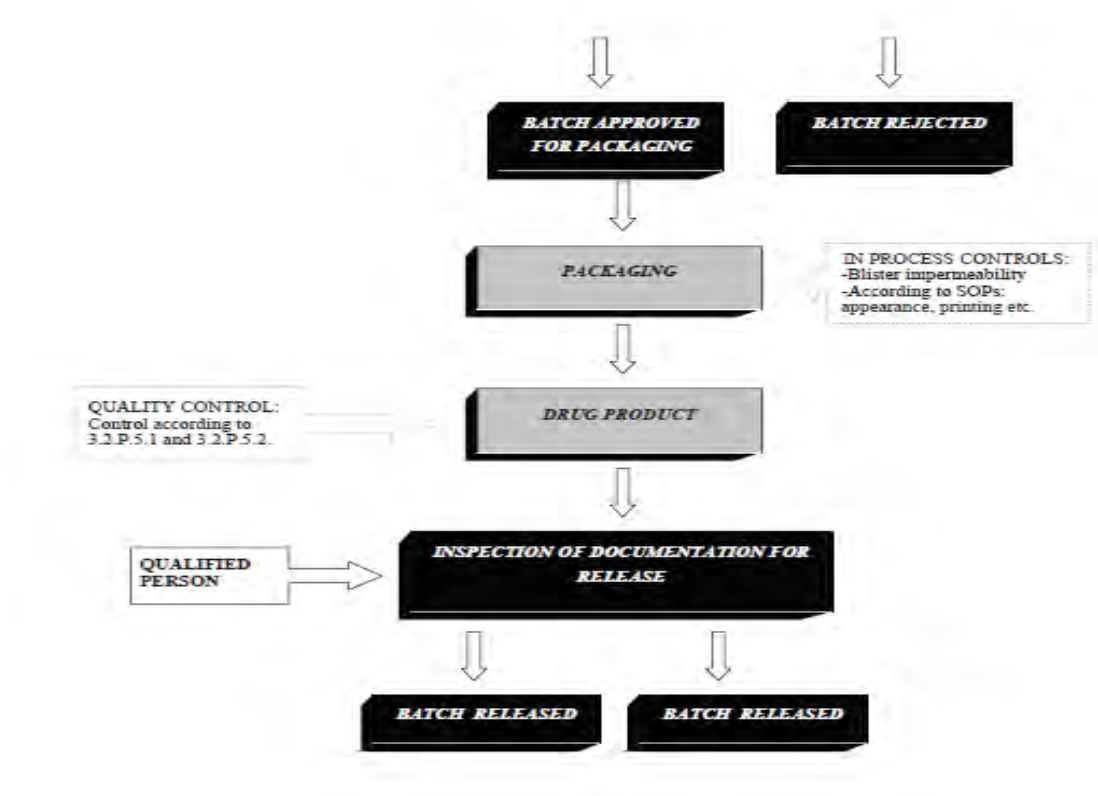


**Εικόνα 1.1.** Elpenhaler-Εισπνευστική συσκευή ξηράς σκόνης.

## 1.6 Η ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα παραγωγής φαρμάκων στερεής μορφής



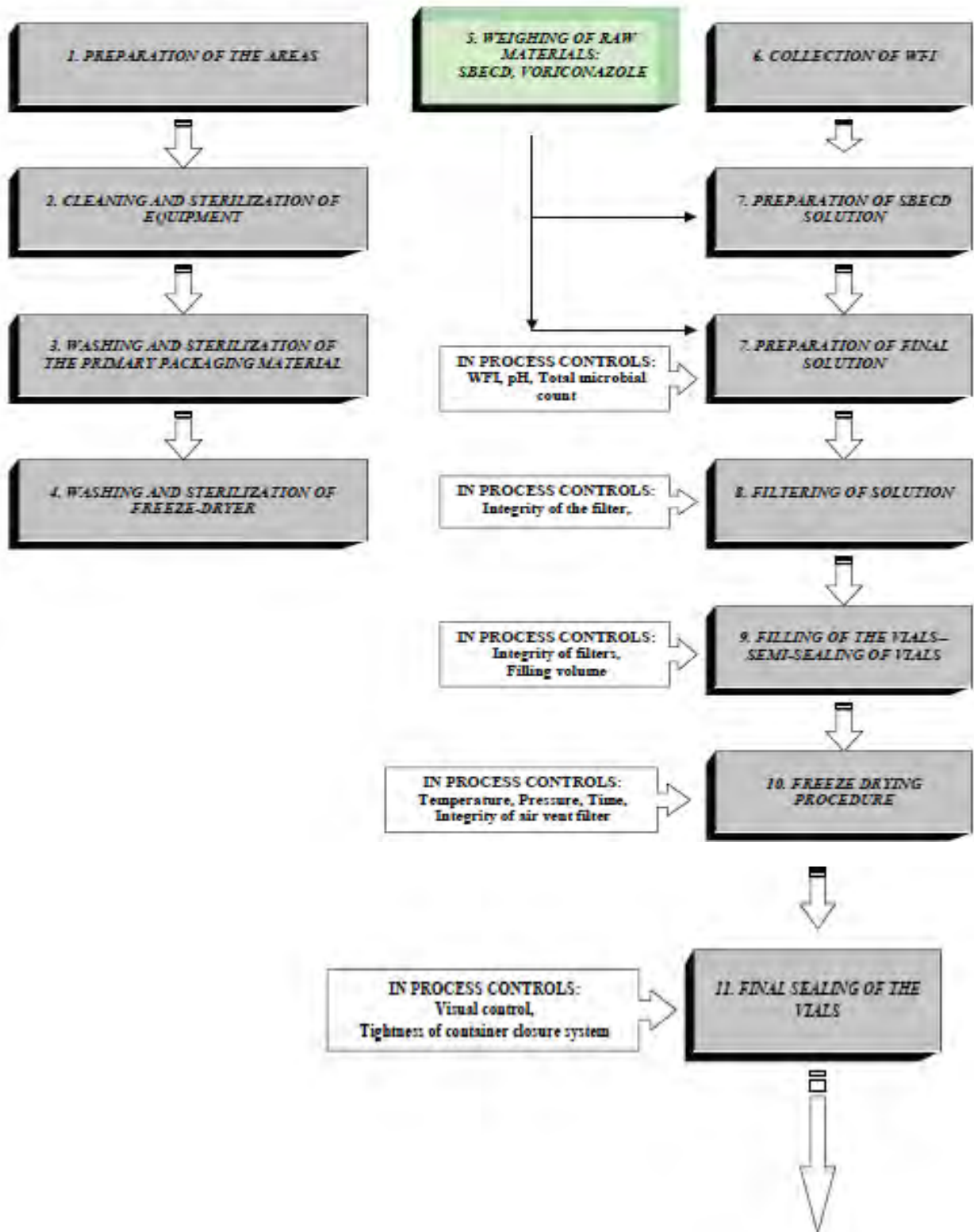


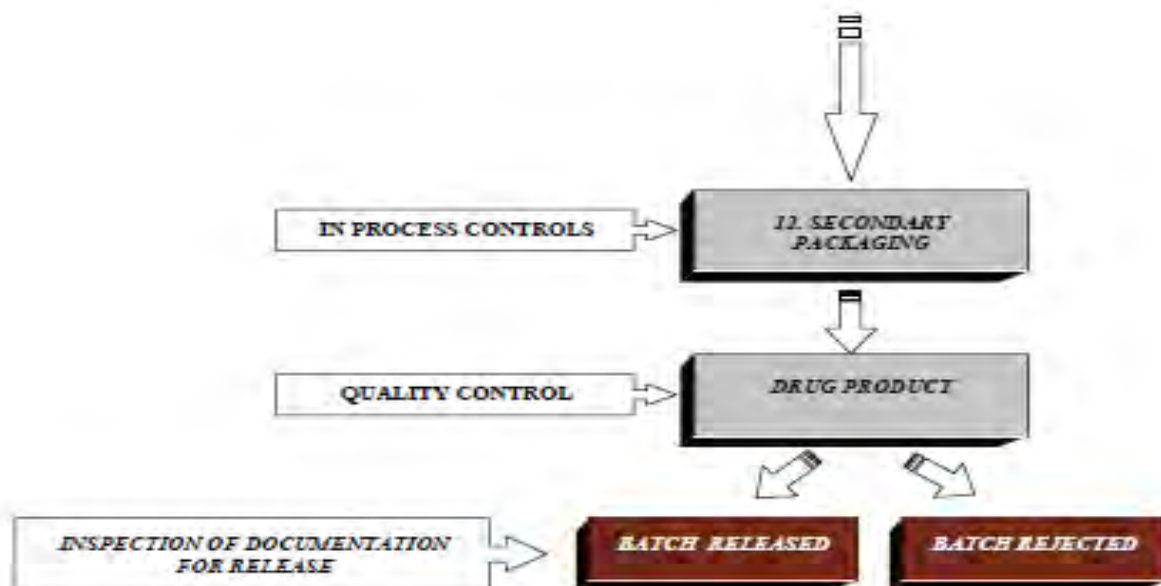
### Στάδια παραγωγής

1. Αγορά της πρώτης ύλης, λήψη του πιστοποιητικού της και επισήμανση του αριθμού της παρτίδας της
2. Τοποθέτηση της πρώτης ύλης στην καραντίνα υπό τις απαιτούμενες συνθήκες
3. Έλεγχος της πρώτης ύλης από τμήμα του ποιοτικού ελέγχου
4. Ανάμιξη με τα αντίστοιχα έκδοχα της παραγωγικής διαδικασίας με σκοπό την ομογενοποίησή τους
5. Ξήρανση στους 45-50°C και έλεγχος της υγρασίας μετά την ξήρανση
6. Κατά την κοκκοποίηση προστίθεται στεατικός εστέρας μαγνησίου που χρησιμοποιείται ως λιπαντικό κατά την ανάμιξη
7. Δισκιοποίηση (έλεγχος εμφάνισης, βάρους, πάχους, σκληρότητας, αποσάθρωσης των δισκίων)
8. Απόρριψη ή έγκριση της παρτίδας από το τμήμα του ποιοτικού ελέγχου
9. Συσκευασία των δισκίων
10. Έλεγχος της συσκευασίας (σωστή αναγραφή της παρτίδας και της τιμής καθώς και της ημερομηνίας λήξης)
11. Αρχειοθέτηση του φακέλου με όλα τα απαιτούμενα έγγραφα
12. Απελευθέρωση του φαρμακευτικού προϊόντος ή απόρριψή του

Διάγραμμα παραγωγής φαρμάκων υγρής μορφής

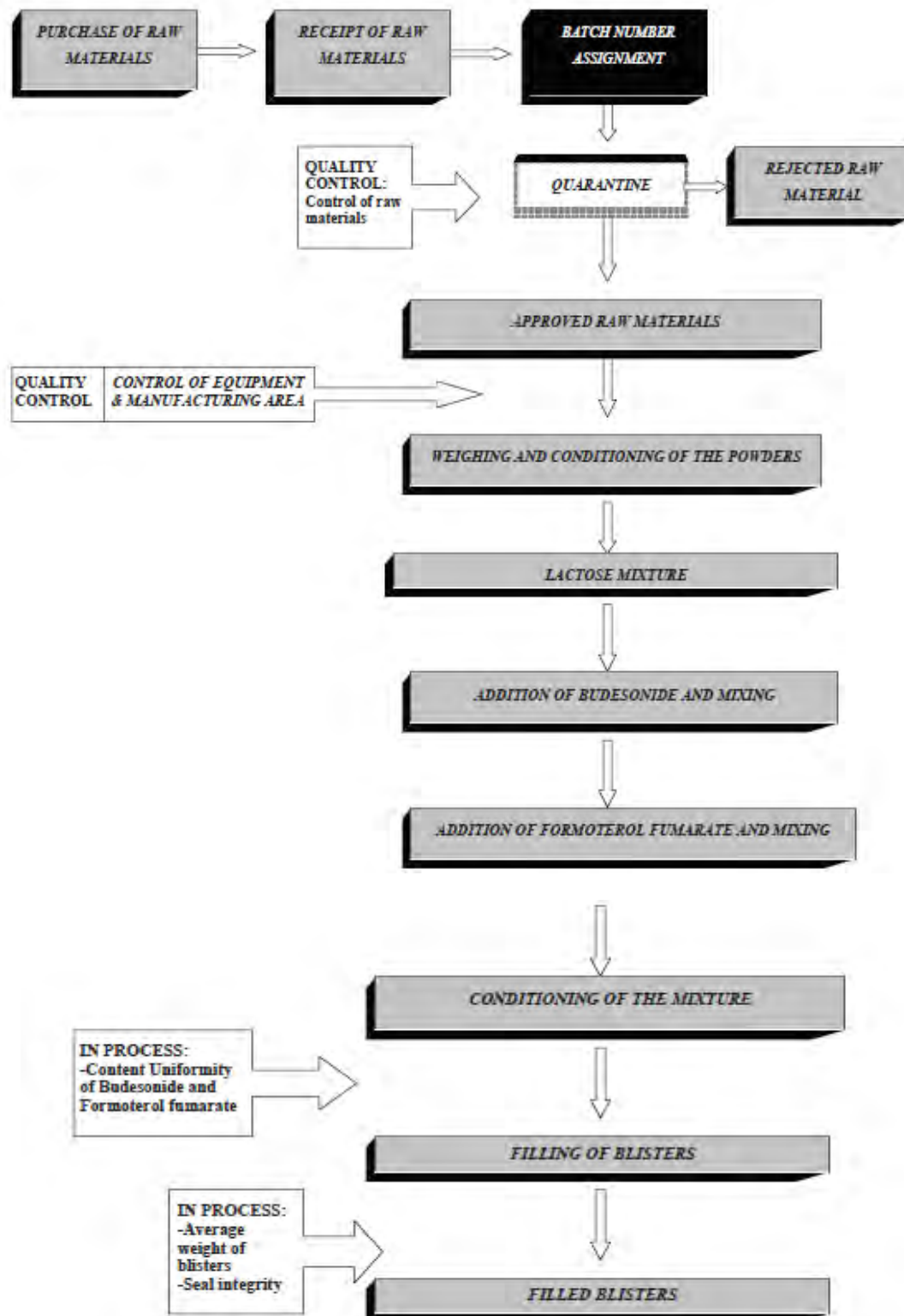
MANUFACTURING FLOW-SHEET



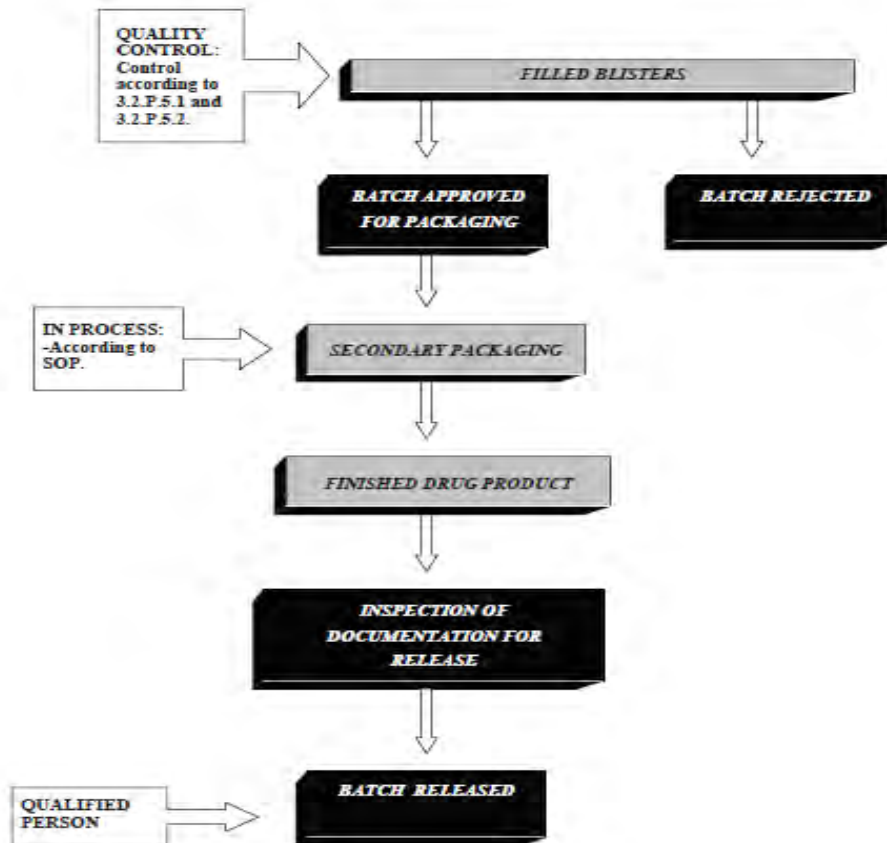


1. Προετοιμασία των απαραίτητων χώρων παραγωγής
2. Καθαρισμός και αποστείρωση του εξοπλισμού
3. Καθαρισμός και αποστείρωση του αρχικού υλικού συσκευασίας
4. Καθαρισμός και αποστείρωση του λυοφιλιζάτορα
5. Ζύγιση της πρώτης ύλης
6. Συλλογή απεσταγμένου νερού
7. Προετοιμασία των τελικών διαλυμάτων (Σε αυτό το στάδιο ελέγχεται η ποιότητα του απεσταγμένου νερού που χρησιμοποιείται, το Ph, και το μικροβιακό σύνολο)
8. Φιλτράρισμα των διαλυμάτων (Έλεγχος του φίλτρου)
9. Γέμισμα των φιαλιδίων-ημισφράγισμα των φιαλιδίων ( Έλεγχος του φίλτρου και του όγκου των φιαλιδίων)
10. Διαδικασία λυοφιλίωση ( Θερμοκρασία, πίεση, χρόνος, έλεγχος του αεραγωγού)
11. Τελικό σφράγισμα των φιαλιδίων (Οπτικός έλεγχος, έλεγχος στεγανότητας)
12. Δευτερεύουσα συσκευασία
13. Συλλογή και αρχειοθέτηση των απαιτούμενων αρχείων
14. Απελευθέρωση του φαρμακευτικού προϊόντος ή απόρριψή του.

### Διάγραμμα παραγωγής φαρμάκων εισπνεόμενης μορφής







1. Αγορά της πρώτης ύλης και παραλαβή του πιστοποιητικού της
2. Επισήμανση με τον αντίστοιχο αριθμό παρτίδας
3. Τοποθέτηση της πρώτης ύλης στην καραντίνα έτσι ώστε να ελεγχθεί απο το τμήμα του Ποιοτικού Ελέγχου
4. Έγκριση της πρώτης ύλης (ή απόρριψη της)
5. Έλεγχος και καθαρισμός του εξοπλισμού και των χώρων παραγωγής
6. Ζύγιση της πρώτης ύλης
7. Προσθήκη απαραίτητων εκδόχων και συντηρητικών με συνεχόμενη ανάμιξη
8. Ομογενοποίηση του μίγματος
9. Πλήρωση των blisters (Έλεγχος ομοιομορφίας δειγμάτων)
10. Έλεγχος του βάρους των γεμισμένων blisters
11. Έγκριση της παρτίδας για συσκευασία ή απόρριψη της
12. Δευτερογενής συσκευασία (Έλεγχος τιμής, αριθμού παρτίδας, ημερομηνίας λήξης,οδηγίας)
13. Αρχειοθέτηση των απαραίτητων εγγράφων στο φάκελο του προϊόντος
14. Απελευθέρωση του προϊόντος στην αγορά.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2. ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ Q3D ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ICH (INTERNATIONAL COUNCIL ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE)

Με την ισχύ της νομοθεσίας Q3D του φορέα ICH όλες οι φαρμακοβιομηχανίες θα πρέπει να εναρμονιστούν στις απαιτήσεις της κατευθυντήριας γραμμής εντός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της νέας νομοθεσίας είναι το παρακάτω:

Προϊόντα	Χρονολογία εναρμόνισης με την οδηγία:
Νέα άδεια κυκλοφορίας για ένα νέο προϊόν (το οποίο περιέχει νέες δραστικές ουσίες)	Ιούνιος 2016
Νέα άδεια κυκλοφορίας για ένα προϊόν (το οποίο περιέχει ήδη γνωστές δραστικές ουσίες)	Ιούνιος 2016
Εμπορεύσιμα προϊόντα συμπεριλαμβανομένων των παλαιών και νέων προϊόντων	Δεκέμβριος 2017

Η συγκεκριμένη νομοθεσία απαιτεί την αξιολόγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων ως προς την ύπαρξη στοιχειακών προσμίξεων. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των στοιχειακών προσμίξεων στα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 30% του επιτρεπόμενου ορίου ημερήσιας δόσης. Το επιτρεπόμενο όριο ημερήσιας δόσης καθορίζεται από τον οργανισμό ICH και διαφέρει ανάλογα με την μορφή των φαρμακευτικών σκευασμάτων.<sup>(2)</sup>

---

## 2.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑΣ ΓΡΑΜΜΗΣ Q3D

---

Για τους σκοπούς της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής, η διαδικασία αξιολόγησης των κινδύνων μπορεί να εφαρμοστεί με τρία βήματα:

- Προσδιορισμός γνωστών και πιθανών πηγών στοιχειακών προσμίξεων που μπορούν να εμφανιστούν στο φαρμακευτικό προϊόν.
- Αξιολόγηση της παρουσίας μίας συγκεκριμένης στοιχειακής πρόσμειξης στο φαρμακευτικό προϊόν με προσδιορισμό του προβλεπόμενου επιπέδου της πρόσμειξης και συγκρίνοντας το επίπεδο αυτό με την καθιερωμένη επιτρεπόμενη ημερήσια δόση.
- Συλλογή και τεκμηρίωση μίας ολοκληρωμένης αξιολόγησης κινδύνου.

Επίσης απαραίτητη είναι η ταυτοποίηση ότι οι έλεγχοι που εκτελούνται είναι επαρκείς ή ακόμη η ταυτοποίηση πρόσθετων ελέγχων με σκοπό την μείωση εμφάνισης των στοιχειακών προσμίξεων στο φαρμακευτικό προϊόν. Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης του κινδύνου μπορεί να προέλθει έπειτα από επαναληπτικές προσεγγίσεις έτσι ώστε να αναπτυχθεί μια τελική προσέγγιση η οποία διασφαλίζει ότι οι δυνητικές στοιχειακές προσμίξεις δεν υπερβαίνουν την επιτρεπόμενη ημερήσια δόση(PDE).

---

## 2.2 ΠΕΔΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑΣ ΓΡΑΜΜΗΣ Q3D

---

Η κατευθυντήρια γραμμή επιβάλλεται να εφαρμόζεται σε νέα προϊόντα στη μορφή τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (όπως ορίζεται στο ICH Q6A και Q6B) και σε νέα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τις ήδη υπάρχουσες φαρμακευτικές ουσίες.

Ακόμη η νομοθετική απαίτηση Q3D δεν ισχύει για τα φυτικά προϊόντα, τα ραδιοφάρμακα, τα εμβόλια, τους κυτταρομεταβολίτες, τα προϊόντα DNA, τα αλλεργιογόνα εκχυλίσματα, τα κύτταρα, το πλήρες αίμα, τα συστατικά κυτταρικής αίματος ή παραγώγων αίματος, συμπεριλαμβανομένων του πλάσματος και των παραγώγων πλάσματος, το υγρό διάλυσης που δεν προορίζεται για συστηματική κυκλοφορία, καθώς και για τα στοιχεία που σκόπιμα περιλαμβάνονται στο φαρμακευτικό προϊόν για θεραπευτικό όφελος. Επιπρόσθετα, δεν ισχύει για προϊόντα που βασίζονται σε γονίδια (γονιδιακή θεραπεία), κύτταρα (κυτταρική θεραπεία) και ιστούς (μηχανική ιστών). Τα προϊόντα αυτά είναι γνωστά ως φάρμακα προηγμένων θεραπειών. Τέλος δεν είναι απαραίτητη η εφαρμογή της νομοθεσίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται κατά τα στάδια ανάπτυξης στην κλινική έρευνα.  
(1)

## 2.3 ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΜΙΞΕΙΣ

στοιχειακές προσμίξεις σε φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να προκύψουν από πολλές πηγές. Τα στοιχεία τα οποία ενδέχεται να υπάρχουν στα φαρμακευτικά προϊόντα είναι τα παρακάτω :

H																		He																	
<div>Li</div>	Be																B	C	N	O	F	Ne													
Na	Mg																Al	Si	P	S	Cl	Ar													
K	Ca	Sc	Ti	<div>V</div>	<div>Cr</div>	Mn	Fe	<div>Co</div>	<div>Ni</div>	<div>Cu</div>	Zn	Ga	Ge	<div>As</div>	<div>Se</div>	Br	Kr																		
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	<div>Mo</div>	Tc	<div>Ru</div>	<div>Rh</div>	<div>Pd</div>	<div>Ag</div>	<div>Cd</div>	In	<div>Sn</div>	<div>Sb</div>	Te	I	Xe																		
Cs	<div>Ba</div>	La	Hf	Ta	W	Re	<div>Os</div>	<div>Ir</div>	<div>Pt</div>	<div>Au</div>	<div>Hg</div>	<div>Tl</div>	<div>Pb</div>	Bi	Po	At	Rn																		
		Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																				
		Th	Pa	U														<div></div>	ICH Q3D ONLY																
															<div></div>	ICH Q3D + USP 232																			

**Εικόνα 2.1** Στοιχεία που συμμετέχουν στις προσμίξεις των φαρμακευτικών σκευασμάτων

Επειδή οι στοιχειακές προσμίξεις δεν παρέχουν οποιοδήποτε θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή, τα επίπεδα τους στο φάρμακο θα πρέπει να ελέγχονται και να κυμαίνονται μέσα σε αποδεκτά όρια.

Η απαίτηση της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής μπορεί να εφαρμοστεί με έναν ή συνδυασμό περισσοτέρων από τους ακόλουθους τρόπους:

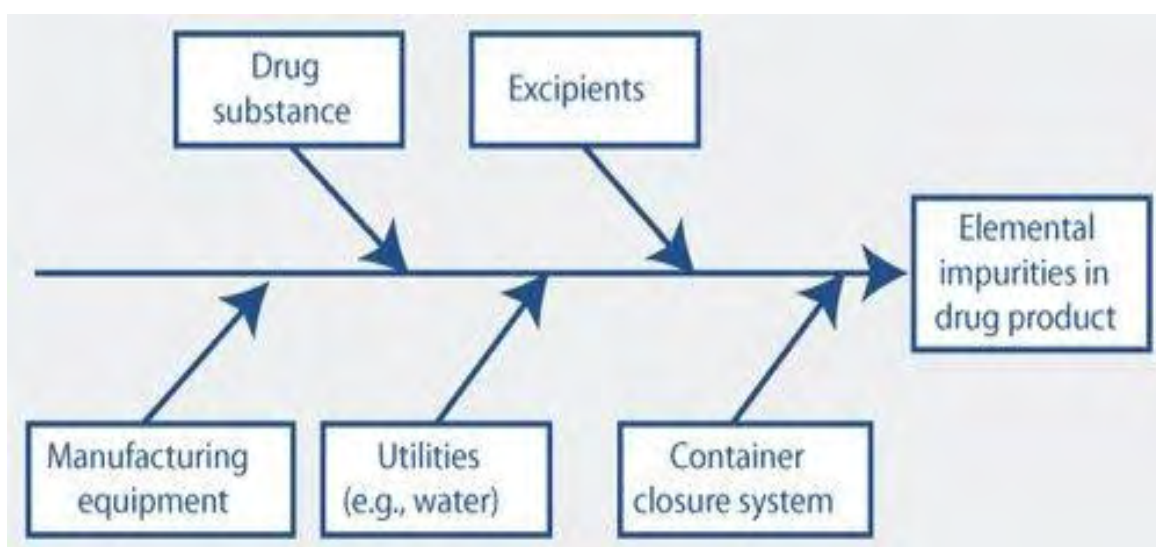
- Η αξιολόγηση των δεδομένων τοξικότητας για τις δυνητικές στοιχειακές προσμίξεις
  - Η δημιουργία ενός δείκτη επιτρεπόμενης ημερήσιας έκθεσης (PDE) απο τοξικολογική πλευρά για κάθε στοιχείο.
  - Η εφαρμογή μιας προσέγγισης που βασίζεται στον έλεγχο του κινδύνου των στοιχειακών προσμίξεων σε φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα επιτρεπόμενα όρια ημερήσιας δόσης (PDEs) που καθορίζονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή λειτουργούν προστατευτικά ως προς τη δημόσια υγεία για όλους τους πληθυσμούς.<sup>(1)</sup>

## 2.4 ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΗΓΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΜΙΞΕΩΝ

Κατά την εξέταση της παραγωγικής διαδικασίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, υπάρχουν διαφορετικές κατηγορίες πιθανών πηγών στοιχειακών προσμίξεων:

Εικόνα 2.2 παρουσιάζει ένα παράδειγμα των πρώτων υλών, του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων που χρησιμοποιούνται κατά παραγωγική διαδικασία ενός φαρμακευτικού προϊόντος και που ενδέχεται να επιμολύνουν το τελικό προϊόν με στοιχειακές προσμίξεις.




**Εικόνα 2.2** Πιθανές πηγές στοιχειακών προσμίξεων σε φαρμακευτικά προϊόντα

✚ *Πιθανές στοιχειακές προσμίξεις που προέρχονται από σκόπιμη προσθήκη καταλυτών και ανόργανων αντιδραστηρίων:* Εάν οποιοδήποτε στοιχείο που αναφέρεται στον παρακάτω πίνακα προστέθηκε σκόπιμα, θα πρέπει να εξεταστεί κατά την εκτίμηση του κινδύνου(risk assessment).

✚ *Πιθανές στοιχειακές ξένες προσμίξεις οι οποίες μπορεί να υπάρχουν σε φαρμακευτικές ουσίες και/ή σε έκδοχα:* Αν και δεν προστίθεται σκοπίμως, μερικές στοιχειακές ξένες προσμίξεις μπορεί να υπάρχουν σε ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες και/ή έκδοχα.

✚ *Πιθανές στοιχειακές προσμίξεις που προέρχονται από τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό κατά την παραγωγή:* Η συμβολή των στοιχειακών προσμίξεων από αυτήν την πηγή μπορεί να είναι αμελητέα και το υποσύνολο των στοιχειακών προσμίξεων που θα πρέπει να εξεταστεί κατά την αξιολόγηση του κινδύνου ύπαρξής τους θα εξαρτάται από τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται στην παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος. Η άριστη γνώση της παραγωγικής διαδικασίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, η επιλογή του εξοπλισμού, η ποιότητα του εξοπλισμού και ο έλεγχος μέσω των GMPs εξασφαλίζουν την μικρή συνεισφορά των

στοιχειακών προσμίξεων που προέρχονται από τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό της παραγωγικής διαδικασίας. Η αξιολόγηση του κινδύνου αυτής της πηγής μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί για πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν παρόμοιες παραγωγικές διαδικασίες.

 *Πιθανές στοιχειακές προσμίξεις οι οποίες προέρχονται από την συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων:* Ο προσδιορισμός των πιθανών στοιχειακών προσμίξεων που μπορούν να εισαχθούν από τα συστήματα κλεισίματος των συσκευασιών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να βασίζεται σε μια επιστημονική ανάλυση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενός συγκεκριμένου τύπου φαρμακευτικού προϊόντος και της συσκευασίας του. Όταν κατά την διερεύνηση των υλικών που χρησιμοποιούνται για την συσκευασία αποδεικνύεται ότι το σύστημα κλεισίματος του φαρμακευτικού προϊόντος δεν περιέχει στοιχειακές προσμίξεις τότε δεν απαιτείται η περαιτέρω διερεύνηση ύπαρξής τους.

Είναι ευρέως γνωστό, ότι σε στερεές μορφές η πιθανότητα ύπαρξης στοιχειακών προσμίξεων είναι ελάχιστη και δεν απαιτεί περαιτέρω εξέταση της εκτίμησης του κινδύνου. Έπειτα για τα υγρά προϊόντα και για τις ημι-στερεές μορφές υπάρχει υψηλότερη πιθανότητα ύπαρξης ξένων στοιχειακών προσμίξεων οι οποίες μπορεί να οφείλονται στο σύστημα κλεισίματος και να επηρεάσουν το φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της ζωής του. Η αντιμετώπιση της συγκεκριμένης πηγής είναι εφικτή μέσω της αξιολόγησης του συστήματος κλεισίματος για το κάθε φαρμακευτικό προϊόν.<sup>(1)</sup>

Άλλοι παράγοντες που πρέπει να εξεταστούν (για υγρές και ημι-στερεές μορφές) είναι:

- Η υδροφιλικότητα / υδροφοβικότητα
- το ιοντικό περιεχόμενο
- το pH
- η θερμοκρασία
- η επιφάνεια που έρχεται σε επαφή
- η σύνθεση του περιέκτη και του συστατικού
- το στάδιο της αποστείρωσης
- η διαδικασία συσκευασίας
- η διάρκεια αποθήκευσης

Κάθε μία από αυτές τις πηγές μπορεί να συμβάλει στην ύπαρξη ξένων στοιχειακών προσμίξεων στο φαρμακευτικό προϊόν, μέσω οποιουδήποτε ατόμου ή οποιονδήποτε συνδυασμό των δυνητικών πηγών που αναφέρονται παραπάνω.

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης του κινδύνου, οι πιθανές συνεισφορές από κάθε μία από αυτές τις πηγές θα πρέπει να περιλαμβάνονται στον υπολογισμό του συνολικού ποσοστού ύπαρξης στοιχειακών προσμίξεων στο φαρμακευτικό προϊόν.

Για τα φάρμακα τα οποία εισέρχονται στον οργανισμό δια της στοματικής οδού απαραίτητη είναι η αξιολόγηση των κινδύνων της κατηγορίας 1 και 2Α στοιχειακών ξένων προσμίξεων όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 2.2. Για τα φάρμακα που εισέρχονται στον οργανισμό διά της παρεντερικής οδού και διά της εισπνοής, η αξιολόγηση των κινδύνων θα πρέπει να περιλαμβάνει την Κατηγορία 1, την κατηγορία 2Α και την κατηγορία 3 ξένων στοιχειακών προσμίξεων (Πίνακας 2.2).

**Πίνακας 2.3:** Στοιχειακές προσμίξεις που θα πρέπει να προσδιοριστούν.<sup>(1)</sup>

Στοιχεία	Κατηγορίες	Σκοπίμως προστιθέμενα	Μη σκοπίμως προστιθέμενα		
			Πόσιμα	Ενέσιμα	Εισπνεόμενα
<i>Cd</i>	1	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>Pd</i>	1	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>As</i>	1	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>Hg</i>	1	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>Co</i>	2A	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>V</i>	2A	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>Ni</i>	2A	ναι	ναι	ναι	ναι
<i>Tl</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Au</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Pd</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Ir</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Os</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Rh</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Ru</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Se</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Ag</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Pt</i>	2B	ναι	οχι	οχι	οχι
<i>Li</i>	3	ναι	οχι	ναι	ναι
<i>Sb</i>	3	ναι	οχι	ναι	ναι
<i>Ba</i>	3	ναι	οχι	οχι	ναι
<i>Mo</i>	3	ναι	οχι	οχι	ναι
<i>Cu</i>	3	ναι	οχι	ναι	ναι
<i>Sn</i>	3	ναι	οχι	οχι	ναι
<i>Cr</i>	3	ναι	οχι	οχι	ναι

## 2.5 ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΜΙΞΕΩΝ (ELEMENTAL IMPURITIES)

Στην παρούσα νομοθεσία οι στοιχειακές προσμίξεις έχουν ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες με βάση την τοξικότητά τους (PDE) και την πιθανότητα εμφάνισής τους στο φαρμακευτικό προϊόν. Η πιθανότητα εμφάνισης προέρχεται από διάφορους παράγοντες, όπως:

- Η πιθανότητα χρήσης των στοιχείων αυτών σε φαρμακευτικές μεθόδους
- Η πιθανότητα να είναι απομονωμένη πρόσμειξη μαζί με άλλες στοιχειακές ξένες προσμίξεις στα υλικά που χρησιμοποιούνται σε φαρμακευτικές διαδικασίες
- Η παρατηρούμενη υπάρχουσα φυσική αφθονία και η περιβαλλοντική κατανομή της στοιχειακής πρόσμειξης.<sup>(1)</sup>

Το σύστημα ταξινόμησης έχει ως στόχο να επικεντρωθεί στην αξιολόγηση του κινδύνου για τα στοιχεία εκείνα που είναι πιο τοξικά, αλλά και να τα ταξινομήσει με μια λογική πιθανότητα ύπαρξης στο φαρμακευτικό προϊόν.<sup>(4)</sup>

Οι κλάσεις ταξινόμησης των στοιχειακών προσμίξεων είναι οι εξής:



### 1<sup>η</sup> κατηγορία

Τα στοιχεία της 1<sup>ης</sup> κατηγορίας, As, Cd, Hg, και Pb, είναι ανθρώπινες τοξικές ουσίες που έχουν περιορισμένη ή αμελητέα χρήση κατά την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Έπειτα η παρουσία τους στα φαρμακευτικά προϊόντα συνήθως προέρχεται από ευρέως χρησιμοποιούμενα υλικά (π.χ., εξορύξιμα έκδοχα). Λόγω της μοναδικής φύσης τους, αυτά τα τέσσερα στοιχεία απαιτείται να αξιολογούνται κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης του κινδύνου, σε όλες τις πιθανές πηγές και οδούς χορήγησης τους. Το αποτέλεσμα της εκτίμησης του κινδύνου θα καθορίσει τα συστατικά, τα οποία θα πρέπει να μελετηθούν και να ελεγχθούν για το αν περιέχουν τις στοιχειακές προσμίξεις της 1<sup>ης</sup> κατηγορίας ακόμη και με πρόσθετους ελέγχους.

### 2<sup>η</sup> κατηγορία

Σε αυτήν την κατηγορία περιλαμβάνονται οι προσμίξεις των οποίων η τοξικότητα εξαρτάται από την οδό χορήγησης των φαρμακευτικών προϊόντων. Τα στοιχεία χωρίζονται



περαιτέρω σε υποκατηγορίες 2A και 2B με βάση τη σχετική πιθανότητα εμφάνισής τους στο φαρμακευτικό προϊόν.

#### **Υποκατηγορία 2<sup>A</sup>:**

Τα στοιχεία της κατηγορίας 2A είναι: V, Mo, Se και Co. Τα στοιχεία αυτής της κατηγορίας έχουν σχετικά υψηλή πιθανότητα εμφάνισης στον φαρμακευτικό προϊόν και ως εκ τούτου απαιτείται η αξιολόγηση όλων των πιθανών πηγών των στοιχειακών προσμείξεων και όλων των πιθανών οδών χορήγησης τους.

#### **Υποκατηγορία 2<sup>B</sup>:**

Σε αυτήν την κατηγορία τα στοιχεία έχουν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης στον φαρμακευτικό προϊόν λόγω της μικρής αφθονίας και του χαμηλού δυναμικού τους να συν-απομονώνονται με άλλα υλικά. Ως αποτέλεσμα, μπορούν να εξαιρεθούν από την αξιολόγηση του κινδύνου, εκτός εάν προστίθενται σκοπίμως κατά τη διάρκεια της παρασκευής των φαρμακευτικών ουσιών, των εκδόχων ή άλλων συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι στοιχειακές προσμίξεις στην κατηγορία αυτή είναι οι εξής: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru και το Tl.

### **3<sup>η</sup> κατηγορία**

Τα στοιχεία σε αυτήν την κατηγορία έχουν σχετικά χαμηλή τοξικότητα, ειδικά όσον αφορά φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγούνται διά του στόματος (υψηλή επιτρεπόμενη ημερήσια δόση, γενικά >500 μg/ημέρα). Απαραίτητη θεωρείται η αξιολόγηση των στοιχειακών προσμίξεων αυτής της κατηγορίας σε φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγούνται διά της εισπνοής και της παρεντερικής οδού. Τα στοιχεία σε αυτήν την κατηγορία είναι: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, and Sn.

### **Άλλα στοιχεία**

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τα στοιχεία για τα οποία δεν έχει καθιερωθεί ο συντελεστής επιτρεπόμενης ημερήσιας δόσης λόγω της χαμηλής τους τοξικότητας. Έπειτα αυτές οι προσμίξεις αν είναι παρούσες ή περιλαμβάνονται στο φαρμακευτικό προϊόν αντιμετωπίζονται από άλλη κατευθυντήρια γραμμή ή/και από κανονισμούς και πρακτικές που ενδέχεται να ισχύουν για συγκεκριμένα στοιχεία. Για παράδειγμα, το Al για τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, το Mn και ο Zn για ασθενείς με κίνδυνο ηπατικής δυσλειτουργίας, ή ακόμη για εκτιμήσεις ποιότητας (π.χ. η παρουσία στοιχείων σε θεραπευτικές πρωτεΐνες) για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Μερικά από τα στοιχεία που εξετάζονται σε αυτήν την κατηγορία είναι τα: Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W and Zn.<sup>(4)</sup>



Η κλασική δοκιμή βαρέων μετάλλων εισήχθη σε ορισμένα κείμενα Φαρμακοποιίας πριν από περίπου 100 χρόνια. Ο έλεγχος γινόταν αρχικά με βάση τη θειούχο καταβύθιση σε όξινο και αλκαλικό μέσο, στοιχειακών προσμίξεων όπως As, Sb, Pb, Cd, Cu, Zn. Αργότερα ως μέσο καταβύθισης χρησιμοποιήθηκε ασθενές οξύ. Η αλλαγή συνέβαλε στον περιορισμό των Pb και / ή Cu που χρησιμοποιούνται στους σωλήνες νερού και στον εξοπλισμό του εργοστασίου.

Η ισχύουσα έως σήμερα μέθοδος 2.4.8 (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία) με βάση την καταβύθιση θειικών δεν ήταν ευαίσθητη και εκλεκτική. Ακόμη το αντιδραστήριο για την επίτευξη της καθίζησης ήταν τοξικό και είχε έντονη οσμή. Επιπρόσθετα υπό τις δεδομένες συνθήκες η μέθοδος είχε την δυνατότητα να ελέγξει την ύπαρξη μερικών μετάλλων όπως Pb, Pd, Cu.

Η ισχύουσα μέθοδος 2.4.8 καταργείται και αντί αυτής τίθεται σε εφαρμογή η νέα μέθοδος ICH Q3D.<sup>(2)</sup>

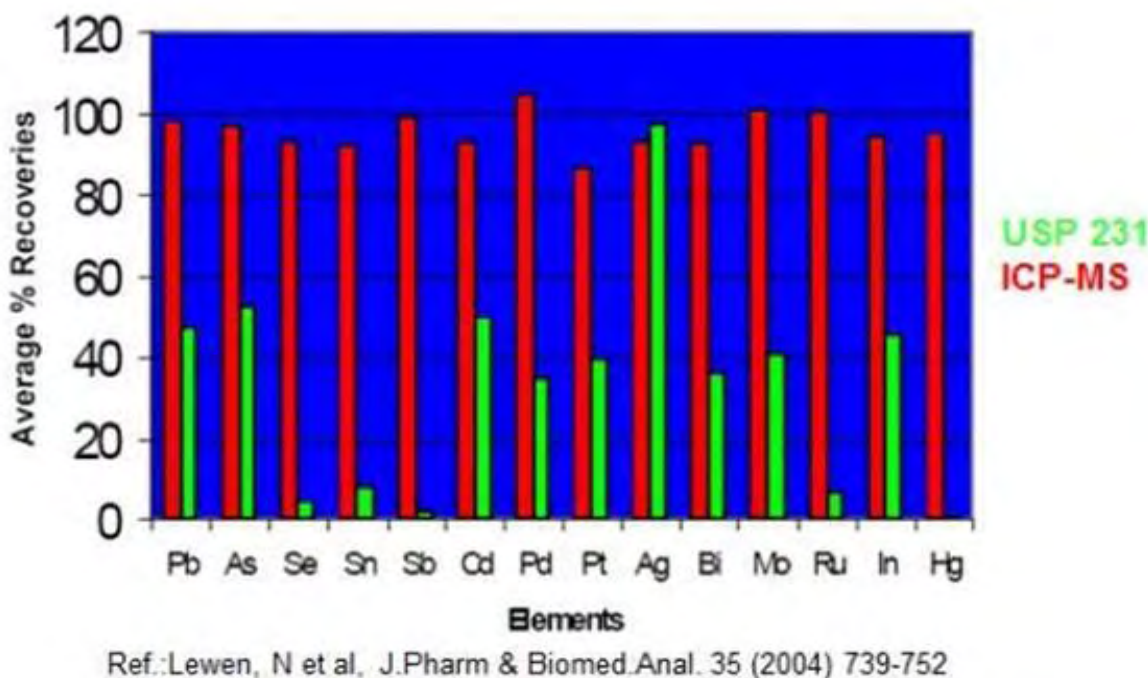
### 3. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΜΙΞΕΩΝ

#### USP 231

Κατά την USP (U.S pharmacopeial convention) 231 η ύπαρξη βαρέων μετάλλων γινόταν μόνο μέσω του οπτικού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα το χρώμα του δείγματος δεν έπρεπε να ήταν σκουρότερο από το χρώμα του πρότυπου δείγματος. Η συγκεκριμένη αναλυτική μέθοδος δεν ήταν εκλεκτική, ακριβής και εμφάνιζε πολλά προβλήματα.

#### Η ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ICP ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Στις αρχές του 2000 η μέθοδος ICP επικράτησε της κλασσικής μη εκλεκτικής μεθόδου του οπτικού ελέγχου της USP 231. Την ίδια περίοδο ξεκίνησαν να δημοσιεύονται τα αποτελέσματα των δύο παραπάνω μεθόδων καθώς και να συγκρίνονται.<sup>(5)</sup>



**Εικόνα 3.1** Σύγκριση μεθόδων USP 231-ICP-MS όσον αφορά το μέσο όρο των ποσοστών ανάκτησης

---

### 3.1 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΟΥ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΜΟΘΕΣΙΩΝ, ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΪΑΣ, ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΪΑΣ

---

Ο οργανισμός ICH εναρμονίζει τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και τις απαιτήσεις της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας (USP) μέσω της οδηγίας ICH Q3D.

Οι διαθέσιμες μέθοδοι είναι :

#### **ICH Q3D**

Η συγκεκριμένη τεχνική δίνει μόνο τις κατευθυντήριες γραμμές με σκοπό την εναρμόνιση των φαρμακοβιομηχανιών με την νομοθεσία. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων των στοιχειακών προσμίξεων θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες της Φαρμακοποιίας ή εναλλακτικές αποδεκτές διαδικασίες.

#### *1<sup>η</sup> Διαδικασία*

Κατά την 1<sup>η</sup> διαδικασία της USP 233 για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των στοιχειακών προσμίξεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί φασματοσκοπία ατομικής εκπομπής με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα. (ICP-AES ή ICP-OES).

#### *2<sup>η</sup> Διαδικασία*

Κατά την 2<sup>η</sup> διαδικασία της USP 233 για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των στοιχειακών προσμίξεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί φασματοσκοπία ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα.(ICP-MS).

Εναλλακτικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των στοιχειακών προσμίξεων με την προϋπόθεση ότι θα επικυρώνονται και θα είναι ισοδύναμες με τις δύο παραπάνω διαδικασίες.

Συγκεντρωτικά οι διαθέσιμες τεχνικές για τον προσδιορισμό και την ποσοτικοποίηση και των εικοσιτεσσάρων στοιχειακών προσμίξεων είναι :

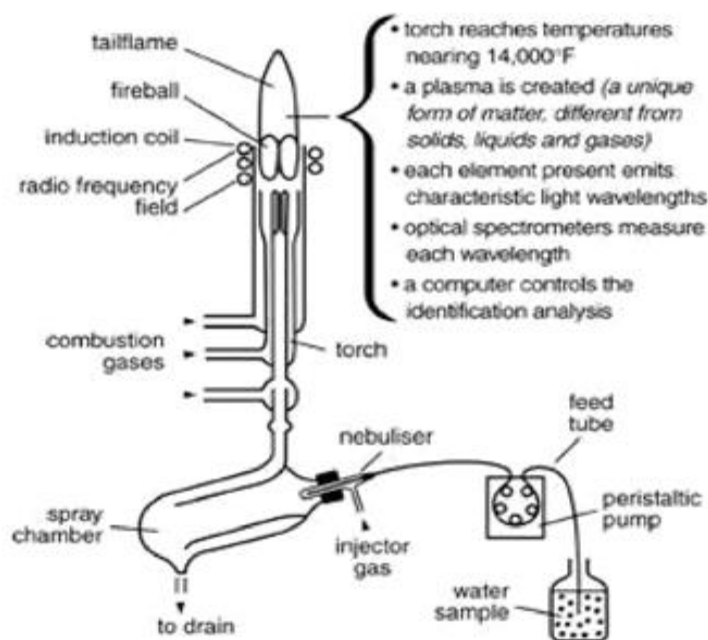
- Φασματομετρία ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα( ICP-MS)
- Φασματοσκοπία ατομικής εκπομπής με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-OES)
- Φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης με φούρνο γραφίτη (GFAAS)
- Φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης φλόγας (FAAS)
- Φασματοσκοπία φθορισμού ακτίνων X (XRF)

Με βάση τον ICH οι πλέον κατάλληλες μέθοδοι ανάλυσης είναι η φασματοσκοπία ατομικής εκπομπής με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-AES ή ICP-OES) ή φασματομετρία ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-MS).<sup>(5)</sup>

### 3.2 ICP-MS Η ICP-OES ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΩΝ ΠΡΟΣΜΙΞΕΩΝ

#### ICP-OES

1. Το δείγμα αναμιγνύεται με αέριο στον θάλαμο ψεκασμού
2. Το δείγμα και το αέριο κινούνται προς τη δάδα
3. Η ισχύς παρέχεται στο πηνίο όπου προκαλούνται τα ηλεκτρικά πεδία
4. Μια φλόγα δημιουργείται από το αργό
5. Ηλεκτρόνια απομακρύνονται από το αργό και σχηματίζονται ιόντα



Εικόνα 3.2 ICP-OES

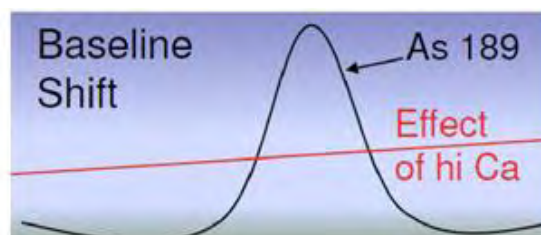
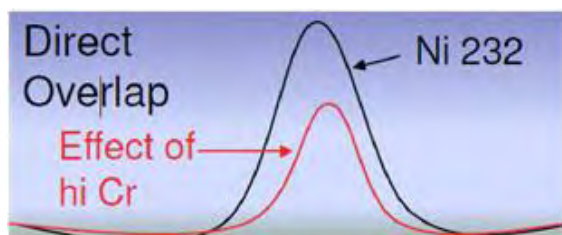
6. Αυτά τα ιόντα δεσμεύονται στα πεδία ταλάντωσης και συγκρούονται δημιουργώντας πλάσμα
7. Στο πλάσμα τα άτομα διεγείρονται
8. Κατά την αποδιέγερσή τους στην θεμελιώδη κατάσταση εκπέμπουν φως
9. Το εκπεμπόμενο φως είναι χαρακτηριστικό του κάθε στοιχείου
10. Η ποσότητα του φωτός είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του στοιχείου<sup>(5)</sup>

### Πλεονεκτήματα

- Υψηλή απόδοση, γρήγορη ανάλυση πολλαπλών στοιχείων
- Αποδεδειγμένα αξιόπιστη τεχνολογία
- Μεσαίο κόστος της τάξεως των 80.000-100.000€

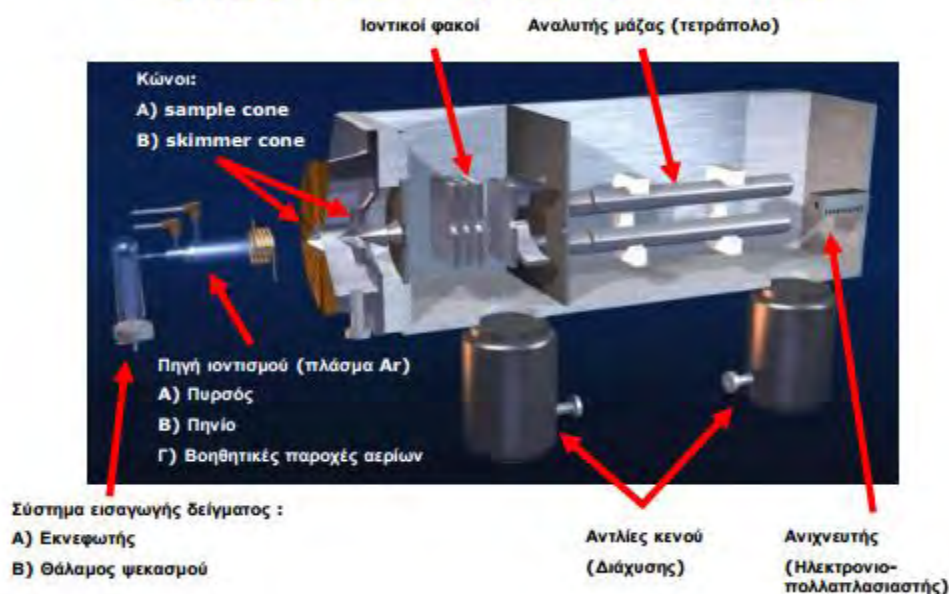
### Μειονεκτήματα

- Η ευαισθησία δεν είναι επαρκής για να φτάσουμε στην απαίτηση του ICH Q3d όσο αναφορά τα όρια για ορισμένα στοιχεία σε εισπνεόμενη ή παρεντερική δοσολογική μορφή
- Επιρρεπείς σε φασματικές παρεμβολές<sup>(5)</sup>



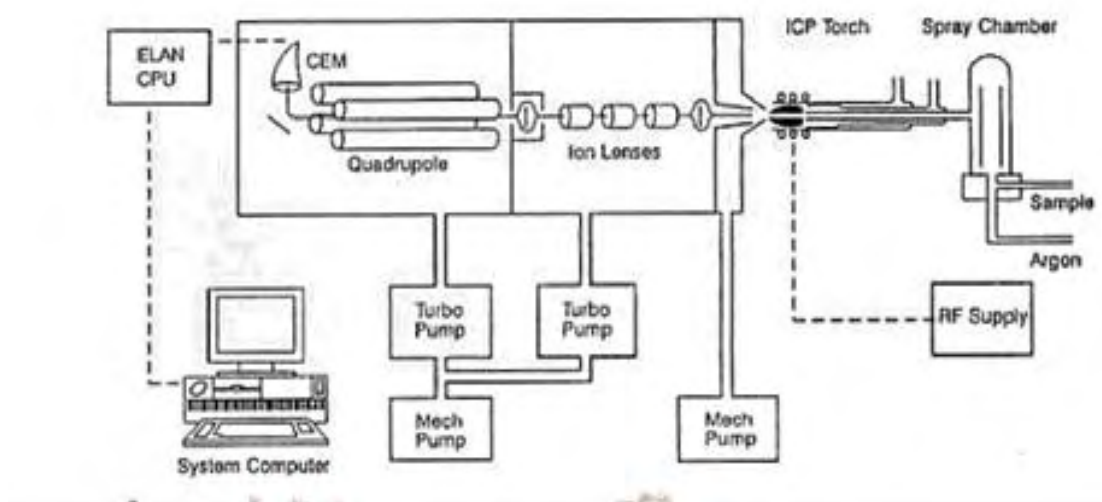
### ICP-MS

## Αρχή λειτουργίας ICP-MS



**Εικόνα 3.3** από : [http://trams.chem.uoa.gr/docs/03\\_ICPMS.pdf](http://trams.chem.uoa.gr/docs/03_ICPMS.pdf)

1. Το εμπρόσθιο μέρος του ICP-MS είναι ίδιο με του ICP-OES
2. Τα στοιχεία ιονίζονται
3. Το ιονισμένο δείγμα ανιχνεύεται
4. Ο λόγος μάζας προς φορτίο είναι ξεχωριστός για κάθε στοιχείο
5. Η απόκριση από τον ανιχνευτή είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του στοιχείου στο δείγμα<sup>(5)</sup>



**Εικόνα 3.4 ICP-MS**

#### Πλεονεκτήματα

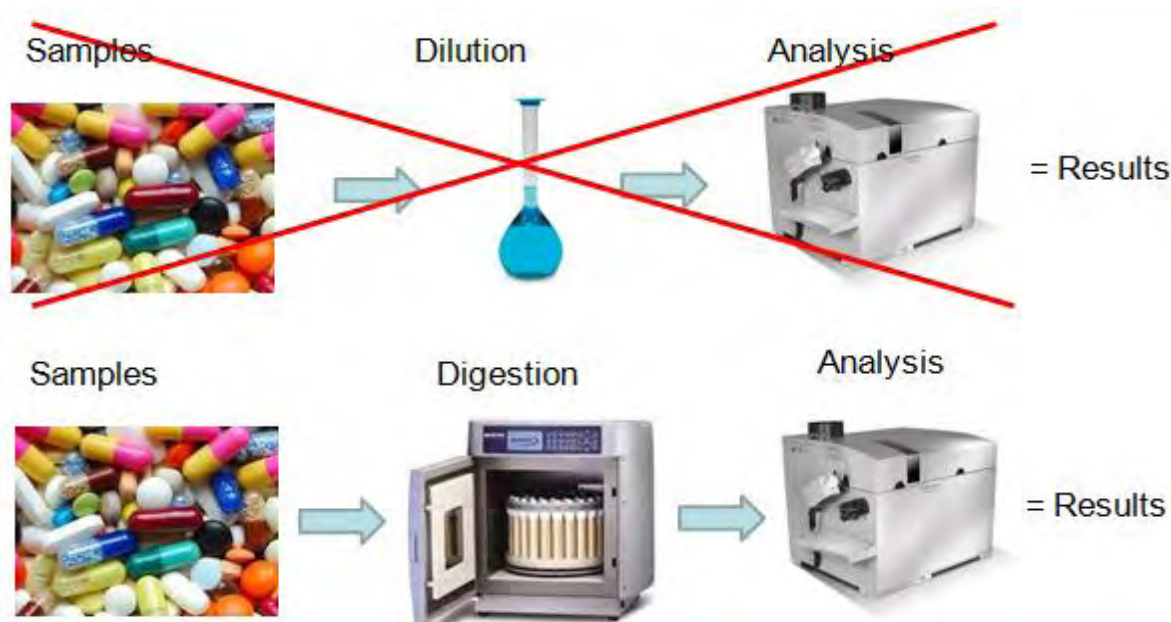
- Το ICP-MS έχει την δυνατότητα να φτάνει με πολύ υψηλή ευαισθησία σε πολύ χαμηλά επίπεδα ανίχνευσης για όλα τα απαιτούμενα στοιχεία του ICH Q3D και για όλες τις οδούς χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Υψηλή απόδοση (multi-στοιχείου τεχνική)
- Θεωρείται ως η ανάλυση του μέλλοντος
- Το ICP-MS έχει την ικανότητα να προσδιορίσει και να ποσοτικοποιήσει ταυτόχρονα όλα τα στοιχεία που θέλουμε να ανιχνεύσουμε σε ένα άγνωστο δείγμα όπως είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν.<sup>(5)</sup>

#### Μειονεκτήματα

- Υψηλό κόστος αγοράς και λειτουργίας
- Μεγάλη απαίτηση εξειδικευμένης κατάρτισης
- Περίπλοκη τεχνική
- Τεχνική η οποία είναι επιρρεπής σε παρεμβολές
- Ο Hg(υδράργυρος) δεν είναι σταθερός σε ένα διάλυμα, εκτός εάν είναι παρουσία Cl ή Au
- Τα Pb ισότοπα μπορεί να αλλάξουν ανάλογα με την τοποθεσία, την ηλικία και την πηγή του μολύβδου<sup>(5)</sup>

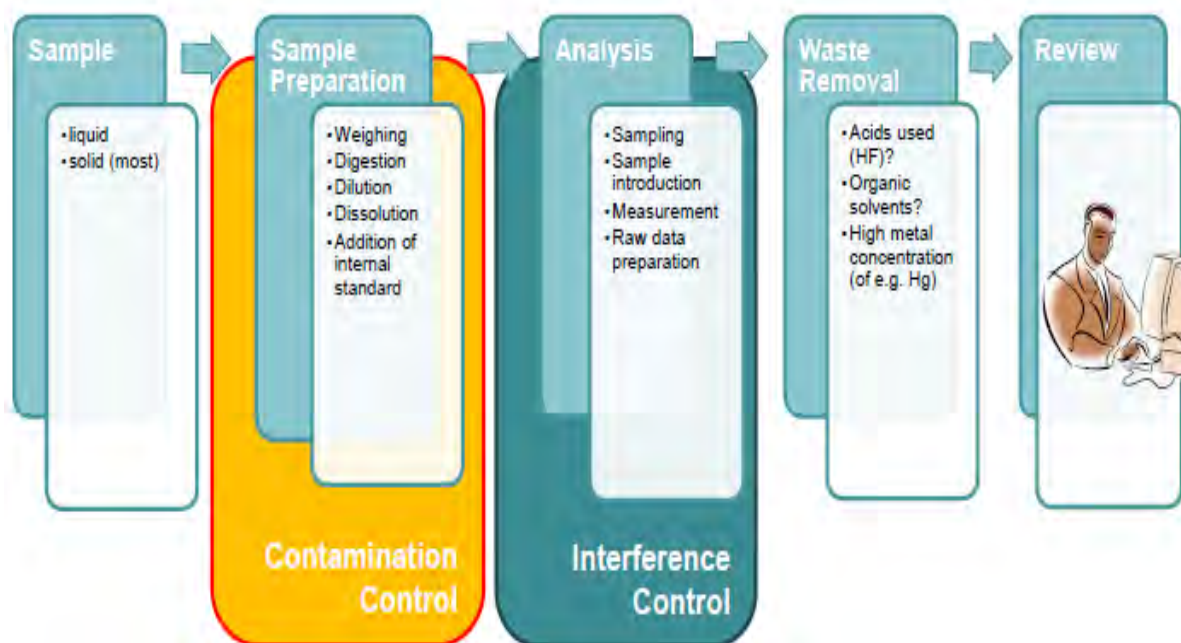


### 3.3 ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ



Στην παραπάνω **εικόνα (3.5)** εμφανίζεται η εξέλιξη του προπαρασκευαστικού τμήματος των δειγμάτων. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα θα υπόκεινται σε χώνευση και έπειτα τοποθέτηση στο αντίστοιχο σύστημα, ενώ παλαιότερα απαραίτητη ήταν η αραιώση των δειγμάτων με μεγάλο κίνδυνο μόλυνσεων από τα χρησιμοποιούμενα σκεύη.<sup>(3)</sup>

## Main Process for Trace Metal Analysis: ICP-MS / ICP-OES



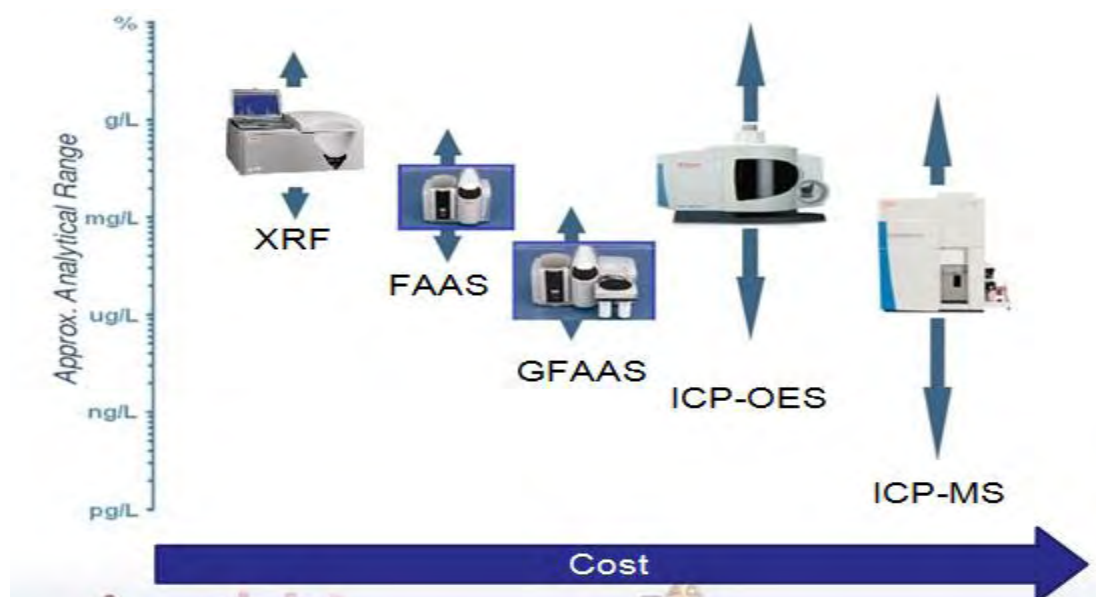
**Εικόνα 3.6** Στάδια ανάλυσης στοιχειακών προσμίξεων με ICP-MS/ICP-OES

Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζονται τα απαιτούμενα στάδια για την ανάλυση των στοιχειακών προσμίξεων χρησιμοποιώντας το ICP-MS ή το ICP-OES. Στο πρώτο στάδιο ταξινομούνται τα δείγματα ανάλογα με την μορφή τους, η οποία μπορεί να είναι είτε υγρή είτε στερεή. Έπειτα ακολουθεί το δεύτερο στάδιο που ονομάζεται προετοιμασία του δείγματος. Σε αυτό το στάδιο το δείγμα ζυγίζεται, υπόκειται σε χώνευση, αραιώνεται εάν αυτό απαιτείται, διαλυτοποιείται και τέλος προστίθεται σε αυτό ένα εσωτερικό πρότυπο.

Έπειτα ακολουθεί το στάδιο ανάλυσης που είναι το τρίτο στάδιο και περιλαμβάνει την δειγματοληψία, τις μετρήσεις και την προετοιμασία των πιστοποιητικών. Στο τέταρτο στάδιο επιτυγχάνεται η απομάκρυνση των αποβλήτων/απορριμάτων από τα σκεύη και τους εργαστηριακούς χώρους. Τέλος στο πέμπτο στάδιο πραγματοποιείται η ανασκόπηση και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.<sup>(3)</sup>



### 3.5 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ-ΚΟΣΤΟΥΣ



Στην παραπάνω γραφική παράσταση 3.7 <sup>(5)</sup> εμφανίζεται η ευαισθησία των μηχανημάτων ως προς το κόστος τους. Πιο συγκεκριμένα οι τεχνικές της φασματοσκοπίας ατομικής εκπομπής με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα ICP-OES και της φασματομετρίας ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-MS) παρόλο που μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό ως προς την αρχή μεθόδου τους το κόστος διαφέρει λόγω της διακριτής ικανότητας του ICP-MS να προσδιορίζει και να ποσοτικοποιεί στοιχειακές προσμίξεις σε χαμηλά επίπεδα με μεγάλη ευαισθησία.

Ακόμη απο την παραπάνω συγκριτική γραφική παράσταση των μηχανημάτων παρατηρούνται παρόμοια επίπεδα ευαισθησίας της φασματοσκοπίας ατομικής απορρόφησης με φούρνο γραφίτη (GFAAS) και της φασματομετρίας ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-MS), ενώ το κόστος τους διαφέρει αισθητά. Αυτό οφείλεται στην πλέον σύγχρονη τεχνική της φασματομετρίας ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-MS), το οποίο έχει την δυνατότητα να προσδιορίζει και να ποσοτικοποιεί ταυτόχρονα όλες τις πιθανές στοιχειακές προσμίξεις σε ένα άγνωστο δείγμα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα σε αντίθεση με την φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης με φούρνο γραφίτη (GFAAS) ο οποίος χρησιμοποιεί διαφορετικές λυχνίες για να προσδιορίσει τις πιθανές στοιχειακές προσμίξεις. Αυτό αποτελεί την βασικότερη διαφορά ανάμεσα στα δύο παραπάνω μηχανήματα καθώς ο χρόνος ανάλυσης τετραπλασιάζεται με την φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης με φούρνο γραφίτη (GFAAS) με αποτέλεσμα να έχει μειωμένο κόστος αγοράς αλλά μεγάλο κόστος ανάλυσης.

Η τεχνική της φασματομετρίας ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP-MS) είναι η πιο εξελιγμένη, γρήγορη και ευαίσθητη τεχνική όμως και η πιο κοστοβόρα. Αντίστοιχα η τεχνική της φασματοσκοπίας ατομικής απορρόφησης με φούρνο γραφίτη (GFAAS) έχει παρόμοια ευαισθησία και χαμηλότερο κόστος όμως είναι χρονοβόρα και μη εκλεκτική.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### 4. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ELPEN ΜΕ ΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ICH Q3D

#### 1<sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ:

**Δημιουργία εργαστηριακής μονάδας για την μέτρηση στοιχειακών προσμίξεων σε όλες τις μορφές των φαρμακευτικών σκευασμάτων της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN.**

Κατά την πρώτη περίπτωση εναρμόνισης της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN με την νέα νομοθεσία του ICH Q3D λήφθηκαν πληροφορίες, για τον εργαστηριακό εξοπλισμό που απαιτείται με σκοπό την εφαρμογή της φασματομετρίας ατομικών μαζών με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα(ICP-MS), από αντιπροσώπους εταιρειών εξοπλισμού στην Ελλάδα. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι αντιπρόσωποι που βρίσκονται στην Ελλάδα σε αντιστοιχία με τις κατασκευαστικές εταιρείες.

No	ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ	ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ
1	Agilent	Hellamco ( <a href="http://www.hellamco.gr">http://www.hellamco.gr</a> ) Vamvacas ( <a href="http://www.vamvacas.gr/">http://www.vamvacas.gr/</a> )
2	Thermo	ΡΗΓΑΣ ( <a href="http://www.rigaslabs.gr/">http://www.rigaslabs.gr/</a> )
3	Perkin elmer	ANTISEL ( <a href="http://antisel.gr/antwpr/?lang=el">http://antisel.gr/antwpr/?lang=el</a> )

4	Shimadzu	N.ΑΣΤΕΡΙΑΔΗΣ Α.Ε ( <a href="http://www.asteriadis.gr">http://www.asteriadis.gr</a> )
5	Analytic Jena	ALS ( <a href="http://www.als.gr/">http://www.als.gr/</a> )

**Πίνακας 4.1:** Εταιρείες εξοπλισμού για στοιχειακές αναλύσεις και οι αντιπρόσωποι τους στην Ελλάδα

Απο τις παραπάνω εταιρείες αντλήθηκαν πληροφορίες για εξειδικευμένο εργαστηριακό εξοπλισμό ο οποίος είναι απαραίτητος για την επίτευξη της ανάλυσης για την πιστοποίηση ύπαρξης στοιχειακών προσμίξεων στα φαρμακευτικά προϊόντα. Η έρευνα αγοράς περιλάμβανε προσφορές από εταιρείες εξοπλισμού εργαστηρίων με τις οποίες η ELPEN έχει ήδη συνάψει συμφωνίες, για την ενίσχυση των ήδη υπάρχοντων εργαστηρίων του Ποιοτικού Ελέγχου και του τμήματος Έρευνας και ανάπτυξης, όπως η εταιρεία Agilent και η εταιρεία Shimadzu. Ακόμη η έρευνα αγοράς δεν περιορίστηκε και δεν βασίστηκε μόνο στις προαναφερόμενες εταιρείες αλλά επεκτάθηκε και σε άλλες εταιρείες έτσι ώστε να επιτευχθεί σύγκριση παροχών και κόστους εξοπλισμού ανάμεσα στις εταιρείες.

## 2<sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ:

***Ανάθεση ανάλυσης για την ύπαρξη στοιχειακών προσμίξεων σε εγκεκριμένο και έμπειρο εξωτερικό φορέα για όλες τις μορφές των φαρμακευτικών σκευασμάτων της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN.***

Κατά την δεύτερη εναλλακτική λύση ελήφθησαν προσφορές από έναν ιδιωτικό και έναν δημόσιο φορέα με σκοπό την ανάλυση των φαρμακευτικών προϊόντων της ELPEN.

## 3<sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ:

***Δημιουργία μιας αξιολόγησης του κινδύνου (risk assessment). Αντληση πληροφοριών από εξειδικευμένες βιβλιοθήκες δεδομένων.***

Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις είναι νομοθετική απαίτηση του ICH Q3D η δημιουργία μιας αξιολόγησης του κινδύνου μέσω του οποίου θα επιλεγθούν μετέπειτα τα μέτρα που θα λάβει η φαρμακοβιομηχανία. Πιο συγκεκριμένα η απαίτηση της νέας νομοθεσίας είναι η αξιολόγηση τριών παρτίδων από κάθε φαρμακευτικό προϊόν στην τελική του μορφή με σκοπό την πιστοποίηση ύπαρξης στοιχειακών προσμίξεων σε ποσοστό χαμηλότερο από το προκαθορισμένο όριο. Το όριο ύπαρξης στοιχειακών προσμίξεων χαρακτηρίζεται ως το 30% της τιμής PDE (επιτρεπόμενη ημερίσια δόση) που δίνεται από τον οργανισμό ICH. Η τιμή

της επιτρεπόμενης ημερήσιας δόσης (PDE) διαφέρει ανάλογα με την μορφή του φαρμακευτικού σκευάσματος.

Η κάθε εναλλακτική λύση εξαρτάται και επηρεάζεται από πολλές συνιστώσες οι οποίες καθορίζουν το συνολικό κόστος. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι συνιστώσες της κάθε εναλλακτικής λύσης:

1 <sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	2 <sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	3 <sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ
Εργαστηριακός χώρος	Κόστος υπηρεσίας	Σεμινάριο
Όργανα-Κόστος πρότυπων διαλυμάτων	Επικύρωση αναλυτικής μεθόδου/εξοπλισμού	Εργατοώρες προσωπικού
Εκπαίδευση	Κόστος πρότυπων διαλυμάτων	Βιβλιοθήκες δεδομένων
Διαπίστευση εργαστηρίου-Επικύρωση αναλυτικής μεθόδου		
Κόστος πρότυπων διαλυμάτων		

**Πίνακας 4.2** Οι συνιστώσες που διαμορφώνουν τις εναλλακτικές λύσεις.

#### **1<sup>η</sup> περίπτωση**

Για την δημιουργία ενός κατάλληλου εργαστηρίου μέτρησης στοιχειακών προσμίξεων απαιτείται χώρος περί των 40-45τμ. Το εργαστήριο θα πρέπει να χωρίζεται σε δύο μέρη. Ο διαχωρισμός απαιτείται έτσι ώστε ο φασματογράφος να βρίσκεται σε διαφορετικό χώρο από εκείνον που θα παρασκευάζονται τα δείγματα προς ανάλυση με σκοπό την αποφυγή επιμολύνσεων. Ακόμη ο χώρος λειτουργίας του φασματογράφου θα πρέπει να κλιματίζεται σωστά έτσι ώστε να μην υπάρχει υψηλή θερμοκρασία κατά την δημιουργία του πλάσματος. Επιπρόσθετα ο χώρος που παρασκευάζονται τα δείγματα θα πρέπει να έχει ειδικό εξαερισμό για την αποφυγή μολύνσεων από τον εξωτερικό ατμοσφαιρικό αέρα.

Έπειτα η επόμενη παράμετρος που συμβάλει στην αυξημένη αρχική επένδυση είναι η προμήθεια του φασματογράφου ICP-MS ή ICP-OES που απαιτείται για την επίτευξη της ανάλυσης των δειγμάτων με βάση την νομοθεσία ICH Q3D. Βάση του ποσοστού 30% του PDE (επιτρεπόμενη ημερήσια δόση) που ορίζεται από την κατευθυντήρια γραμμή του ICH το όργανο που θα επιτελέσει την ανάλυση θα πρέπει να έχει την δυνατότητα ανίχνευσης με μεγάλη ευαισθησία. Ακόμη λόγω της προθεσμίας που έχει κατατεθεί από τον οργανισμό ICH απαιτείται ένα όργανο ικανό να ανιχνεύει και να ποσοτικοποιεί ταυτόχρονα όλες τις πιθανές στοιχειακές προσμίξεις. Στην κατηγορία των οργάνων περιλαμβάνεται και μια συσκευή χώνευσης των δειγμάτων και το σύστημα αερίων αργού.

Μια άλλη συνιστώσα που καθορίζει το συνολικό κόστος της 1<sup>ης</sup> περίπτωσης είναι η εκπαίδευση. Το όργανο που χρησιμοποιείται για την ανάλυση απαιτεί εξειδικευμένη γνώση και ως προς τον χειρισμό του και ως προς την παρασκευή των δειγμάτων. Η υψηλή απαίτηση εμπειρίας για την επίλυση προβλημάτων του οργάνου αλλά και για την χρήση του λογισμικού αυξάνουν το απαιτούμενο χρονικό διάστημα εκπαίδευσης και εμπειρίας του χειριστή του οργάνου. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται το χρονικό διάστημα του ενός έτους ως το ιδανικό έτσι ώστε το προσωπικό να μπορεί να χειρίζεται το όργανο και περίπου 5 έτη εμπειρίας για την επισκευή μικροβλαβών του οργάνου.

Ακόμη άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει το συνολικό κόστος είναι η διαπίστευση του εργαστηρίου αλλά και του οργάνου. Κατά την εναρμόνιση με τις απαιτήσεις της νέας νομοθεσίας, τα αποτελέσματα, οι μέθοδοι ανάλυσης καθώς και το εργαστήριο θα πρέπει να έχουν διαπιστευθεί έτσι ώστε όλα τα παραπάνω να θεωρηθούν έγκυρα και μη αμφιλεγόμενα ως προς την αξιοπιστία τους.

Τέλος, η τελευταία συνιστώσα που διαμορφώνει το συνολικό κόστος είναι το κόστος των πρότυπων διαλυμάτων. Η νομοθεσία του ICH Q3D απαιτεί ανίχνευση και ποσοτικοποίηση διαφορετικών στοιχειακών προσμίξεων ανάλογα με την μορφή του φαρμακευτικού σκευάσματος, διαχωρίζοντας τις προσμίξεις ανά κλάσεις. Για κάθε φαρμακευτική μορφή των προϊόντων της Ελπέν θα πρέπει να παρασκευάζονται διαφορετικά εσωτερικά πρότυπα. Τα εσωτερικά πρότυπα χρησιμοποιούνται για την σωστή ανίχνευση των στοιχειακών προσμίξεων στα δείγματα, καθώς επίσης λειτουργούν ως διαπίστευση της ορθής λειτουργίας του οργάνου στα επιθυμητά επίπεδα.

## **2<sup>η</sup> περίπτωση**

Όπως απεικονίζεται στον πίνακα 4.2 υπάρχουν αρκετές συνιστώσες που επηρεάζουν το συνολικό κόστος της 2<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης. Κατά την αναζήτηση ανάλυσης των φαρμακευτικών προϊόντων τις Elpen, ως προς τις στοιχειακές προσμίξεις τους, πάρθηκαν προσφορές από δύο φορείς. Πιο συγκεκριμένα από ένα ιδιωτικό φορέα και από έναν δημόσιο φορέα. Τα δύο έμπειρα και διαπιστευμένα εργαστήρια αναφέρουν στο συνολικό κόστος τους, το κόστος ανά δείγμα, την διαπίστευση της αναλυτικής μεθόδου και το κόστος των πρότυπων διαλυμάτων.

Πιο αναλυτικά, όπως αναφέρθηκε η πρώτη συνιστώσα είναι το κόστος ανά δείγμα. Ο φορέας θα παραλαμβάνει το φαρμακευτικό σκεύασμα από τις εγκαταστάσεις της Ελπέν υπό ειδικές συνθήκες ανά περίπτωση προϊόντος. Η ποσότητα που θα παραλαμβάνει ο φορέας θα είναι μεγαλύτερη από αυτό που απαιτείται για την ανάλυση. Ακόμη το κόστος ανά δείγμα περιλαμβάνει την κατεργασία εάν είναι αναγκαία του φαρμακευτικού

σκευάσματος πριν την εισαγωγή του στο όργανο ICP-MS. Επιπρόσθετα, λόγω του ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται ως άγνωστα δείγματα και για τους δύο φορείς, ο χρόνος ανάλυσης θα είναι αυξημένος έως ότου επιτευχθεί αξιόπιστος τρόπος κατεργασίας των δειγμάτων αλλά και επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων.

Η δεύτερη συνιστώσα της εναλλακτικής λύσης ανάλυσης από εξωτερικό φορέα είναι η επικύρωση της αναλυτικής μεθόδου και του οργάνου. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω λόγω του ότι δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα ως προς τις στοιχειακές προσμίξεις τους απαραίτητη θεωρείται η διαπίστευση της μεθόδου που θα χρησιμοποιηθεί από το όργανο για την ανάλυση. Επικυρώνοντας τον χώρο, το όργανο και την αναλυτική μέθοδο αυξάνεις την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και εξαλείφεται ο κίνδυνος επιβολής πρόστιμου από έναν φορέα επιθεώρησης.

Έπειτα, η τελευταία παράμετρος, η οποία είναι κοινή με την 1<sup>η</sup> περίπτωση, και διαμορφώνει το συνολικό κόστος από τον κάθε φορέα είναι το κόστος των πρότυπων διαλυμάτων. Λόγω των απαιτήσεων της νομοθεσίας για δημιουργία διαφορετικών πρότυπων διαλυμάτων ανάλογα με τις στοιχειακές προσμίξεις που θέλουμε να ανιχνεύσουμε, το κόστος των πρότυπων διαλυμάτων θα συμπεριληφθεί στο κόστος ανάλυσης από τους εξωτερικούς φορείς.

### **3<sup>η</sup> περίπτωση**

Η συγκεκριμένη εναλλακτική λύση αφορά την δημιουργία μιας αξιολόγησης κινδύνου σε 3 παρτίδες ανα προϊόν με σκοπό την επικύρωση των φαρμακευτικών σκευασμάτων ως προς τις στοιχειακές προσμίξεις τους. Σε αυτήν την περίπτωση δεν απαιτείται εργαστηριακή ανάλυση των φαρμακευτικών προϊόντων είτε εσωτερικά από την εταιρεία είτε από εξωτερικό φορέα, καθώς οι πληροφορίες θα προέρχονται από βάσεις δεδομένων. Κατά την 3<sup>η</sup> εναλλακτική λύση εναρμόνισης της φαρμακοβιομηχανίας Elpen με την νομοθεσία ICH Q3D διακρίνονται από τον πίνακα 4.2 οι συνιστώσες που διαμορφώνουν το συνολικό κόστος.

Ως πρώτη συνιστώσα αναφέρεται το σεμινάριο που πραγματοποιήθηκε το 2016 στο Βερολίνο, το οποίο διήρκησε μία εβδομάδα. Στο συγκεκριμένο σεμινάριο πραγματοποιήθηκαν διαλέξεις ενημέρωσης και εκπαίδευσης ως προς τις αλλαγές και τις νέες απαιτήσεις της νομοθεσίας του ICH Q3D. Με την βοήθεια των σεμιναριακών διαλέξεων καθώς και με την προστριβή με τα μέλη άλλων ευρωπαϊκών φαρμακευτικών βιομηχανιών επιτυγχάνεται μια πρώτη προσέγγιση εναρμόνισης της φαρμακοβιομηχανίας Elpen με την νομοθετική απαίτηση.

Ως δεύτερη συνιστώσα θεωρούνται οι εργατοώρες του προσωπικού που θα απασχοληθεί για τη δημιουργία της αξιολόγησης του κινδύνου (risk assessment). Αρχικά το προσωπικό θα πρέπει να μελετήσει τις αλλαγές της νέας νομοθετικής απαίτησης καθώς επίσης να διερευνήσει τις βιβλιοθήκες δεδομένων που υπάρχουν για τις διαφορετικές μορφές φαρμάκων. Έπειτα από την άντληση και αξιολόγηση των πληροφοριών από το προσωπικό, θα πρέπει να υπολογιστεί το 30% της ημερήσιας επιτρεπόμενης δόσης. Ακόμη απαραίτητη είναι η δημιουργία μιας ξεχωριστής αξιολόγησης κινδύνου για κάθε φαρμακευτική μορφή. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η διαπίστευση των προϊόντων της φαρμακοβιομηχανίας Elpen ως προς τα αποδεκτά όρια στοιχειακών προσμίξεων της νομοθετικής απαίτησης ICH Q3D.

Η τελευταία συνιστώσα της 3<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης που διαμορφώνει το συνολικό κόστος της είναι οι βιβλιοθήκες δεδομένων, στις οποίες περιλαμβάνονται αποτελέσματα των στοιχειακών αναλύσεων που έχουν προέλθει από εργαστηριακή ανάλυση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Για την δημιουργία της αξιολόγησης κινδύνου απαραίτητες είναι οι βάσεις δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν με σκοπό την άντληση πληροφοριών για τον καθορισμό του 30% της ημερήσιας επιτρεπόμενης δόσης. Οι βάσεις δεδομένων ως επι των πλείστων δεν είναι προσβάσιμες αλλά απαιτείται η αγορά τους από τους ενδιαφερόμενους με αποτέλεσμα να αυξάνεται το κόστος της συγκεκριμένης εναλλακτικής λύσης.

Στον παρακάτω πίνακα γίνεται μια προσέγγιση του συνολικού κόστους ανά εναλλακτική λύση:

1 <sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	2 <sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	3 <sup>η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ
Από 200.000€ έως 250.000€	Από 40.000€ έως 50.000€	Από 15.000€ έως 20.000€

**Πίνακας 4.3** Το συνολικό κόστος ανά εναλλακτική λύση

#### 4.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΩΝ ΛΥΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ SWOT

Η ανάλυση SWOT είναι ένα εργαλείο στρατηγικού σχεδιασμού το οποίο χρησιμοποιείται στην περίπτωση που μία επιχείρηση θέλει να αξιολογήσει ένα στόχο που έχει θέση προς επίτευξη. Τα αρχικά SWOT έχουν τις παρακάτω ερμηνείες:

<b>STRENGTHS</b> <b>ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ</b> <b>S</b>	<b>WEAKNESSES</b> <b>ΑΔΥΝΑΜΑ ΣΗΜΕΙΑ</b> <b>W</b>
<b>OPPORTUNITIES</b> <b>ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ</b> <b>O</b>	<b>THREATS</b> <b>ΑΠΕΙΛΕΣ/ΚΙΝΔΥΝΟΙ</b> <b>T</b>

**Πίνακας 4.4** Οι συνιστώσες της ανάλυσης SWO

Τα δυνατά και αδύναμα σημεία προέρχονται εσωτερικά από την εταιρεία ενώ οι ευκαιρίες και οι απειλές προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον της επιχείρησης. Τα δυνατά και αδύνατα σημεία περιλαμβάνουν τις ικανότητες του προσωπικού της επιχείρησης, την τεχνογνωσία, την χρηματοοικονομική υγεία και ικανότητα να ανταποκριθεί σε νέες

επενδύσεις. Στις ευκαιρίες και στις απειλές της επιχείρησης περιλαμβάνεται η είσοδος νέων ανταγωνιστών, οι ρυθμίσεις στο νομικό περιβάλλον, η δημιουργία νέων αγορών.

Με την βοήθεια της ανάλυσης SWOT θα αξιολογηθούν οι τρεις εναλλακτικές λύσεις εναρμόνισης της φαρμακοβιομηχανίας Elpen με τις απαιτήσεις της νέας νομοθεσίας.

### 1<sup>η</sup> εναλλακτική λύση

**Δημιουργία εργαστηριακής υποδομής για την μέτρηση στοιχειακών προσμίξεων σε όλες τις μορφές των φαρμακευτικών σκευασμάτων της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN.**

<p><u><b>Δυνατά Σημεία</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Δυνατότητα της Elpen να αναλύσει μεγάλο αριθμό δειγμάτων</li><li>• Μεγιστοποίηση του επιστημονικού δυναμικού της εταιρείας</li><li>• Θα προσδώσει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα στην εταιρεία σε σχέση με άλλες εγχώριες φαρμακευτικές βιομηχανίες</li></ul>	<p><u><b>Αδύνατα Σημεία</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Πρόσληψη εξειδικευμένου χειριστή (πιθανώς από το εξωτερικό)</li><li>• Επένδυση βραχυπρόθεσμου χαρακτήρα</li><li>• Απαίτηση εξειδικευμένου χώρου για την εγκατάσταση του οργάνου και την προεπεξεργασία των δειγμάτων προς ανάλυση</li></ul>
<p><u><b>Ευκαιρίες</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Δυνατότητα της Elpen να παρέχει τις αντίστοιχες υπηρεσίες σε άλλες φαρμακευτικές εταιρείες (με κοστολόγηση υπηρεσίας)</li><li>• Μέσω της παροχής υπηρεσιών η βραχυπρόθεση επένδυση μετατρέπεται σε μακροπρόθεσμη</li><li>• Δημιουργία βάσης, δεδομένων χρησιμοποιώντας τα πειραματικά αποτελέσματα των αναλύσεων της Elpen, με σκοπό την αγορά τους από τρίτους</li><li>• Ευκολότερη συμμόρφωση σε νέους κανονισμούς.</li></ul>	<p><u><b>Απειλές/Κίνδυνοι</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Μη έγκαιρη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της νέας νομοθεσίας με αποτέλεσμα την λήψη πρόστιμων από αρμόδιους φορείς</li><li>• Έλλειψη του ανταγωνιστικού πλεονεκτήματος λόγω υλοποίησης της εργαστηριακής υποδομής από ανταγωνιστές του κλάδου</li></ul>

**Πίνακας 4.5:** Ανάλυση SWOT για την πρώτη εναλλακτική λύση



## 2<sup>η</sup> εναλλακτική λύση

**Ανάθεση ανάλυσης για την ύπαρξη στοιχειακών προσμίξεων σε εγκεκριμένο και έμπειρο εξωτερικό φορέα για όλες τις μορφές των φαρμακευτικών σκευασμάτων της φαρμακοβιομηχανίας ΕΛΠΕΝ.**

<u><b>Δυνατά Σημεία</b></u>	<u><b>Αδύνατα Σημεία</b></u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Εργαστηριακή εμπειρία χειρισμού του φασματογράφου και απο τους δύο φορείς</li><li>• Συμμόρφωση της εταιρείας εντός της χρονικής απαίτησης της νομοθεσίας</li><li>• Διαπιστευμένα εργαστήρια</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Δέσμευση σύναψην συμβολαίων με εξωτερικό φορέα</li><li>• Υψηλή τιμή ανάλυσης ανά δείγμα λόγω έλλειψης ανταγωνισμού</li><li>• Εξάρτηση της ΕΛΠΕΝ από εξωτερικά εργαστήρια για τη διάθεση της παραγωγής της</li><li>• Έλλειψη ανταγωνιστικού πλεονεκτήματος σε σχέση με άλλες φαρμακοβιομηχανίες στην περίπτωση υλοποίησης εργαστηριακής υποδομής</li></ul>
<u><b>Ευκαιρίες</b></u>	<u><b>Απειλές/Κίνδυνοι</b></u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Κατακόρυφη μείωση του αρχικού κόστους επένδυσης της 1<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης στο 1/5</li><li>• Μεταφορά τεχνογνωσίας στο επιστημονικό δυναμικό της Ελπεν μέσω συνεργασίας κατά την ανάλυση των προϊόντων της.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μετατροπή σε μικρό χρονικό διάστημα των απαιτήσεων της νομοθεσίας σε ανάλυση των προϊόντων σε συχνότητα ρουτίνας, με αποτέλεσμα την ραγδαία αύξηση του συνολικού κόστους ανάλυσης</li></ul>

**Πίνακας 4.6:** Ανάλυση SWOT για την δεύτερη εναλλακτική λύση

### 3<sup>η</sup> εναλλακτική λύση

**Δημιουργία μιας αξιολόγησης του κινδύνου (risk assessment). Άντληση πληροφοριών από εξειδικευμένες βιβλιοθήκες δεδομένων.**

Σε αυτήν την περίπτωση η χρήση του στρατηγικού εργαλείου είναι πιο περιορισμένη καθώς η επένδυση είναι πολύ μικρότερη με μειωμένο χρηματικό κίνδυνο.

<p><b><u>Δυνατά Σημεία</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Χαμηλό κόστος υλοποίησης μίας αξιολόγησης κινδύνου καθώς και η μη απαίτηση εξειδικευμένης επιστημονικής γνώσης.</li></ul>	<p><b><u>Αδύνατα Σημεία</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Η εύρεση του απαιτούμενου 30% της επιτρεπόμενης ημερήσιας δόσης είναι χρονοβόρα, καθώς προέρχεται από έρευνα σε βάσεις εργαστηριακών δεδομένων ανάλυσης.</li><li>Οι βάσεις δεδομένων ως επι των πλείστων δεν είναι προσβάσιμες αλλά απαιτείται η αγορά τους από τους ενδιαφερόμενους με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολη η εκτίμηση ενός σταθερού κόστους για την συγκεκριμένη εναλλακτικής λύσης.</li></ul>
<p><b><u>Ευκαιρίες</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Δυνατότητα εμβάθυνσης του προσωπικού στο συγκεκριμένο εργαλείο(risk assessment) καθώς επίσης και η πολλαπλή χρήση του σε μελλοντικά επενδυτικά πλάνα</li></ul>	<p><b><u>Απειλές/Κίνδυνοι</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Η κυριότερη απειλή προέρχεται από την εξέλιξη της νομοθεσίας σε κατάργηση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης κινδύνου ή η απαίτηση ανάλυσης των φαρμακευτικών προϊόντων σε παρτίδες ρουτίνας.</li></ul>

**Πίνακας 4.7:** Ανάλυση SWOT για την τρίτη εναλλακτική λύση

### **1<sup>η</sup> παραδοχή**

Στην περίπτωση που η νομοθεσία δεν αυξήσει τις απαιτήσεις της είτε ως προς τη συχνότητα ανάλυσης των παρτίδων, είτε της εγκυρότητας των μη εργαστηριακών αποτελεσμάτων τότε οι συμφέρουσες προοπτικές είναι η νομοθετική εναρμόνιση της φαρμακοβιομηχανίας με την 2<sup>η</sup> ή 3<sup>η</sup> εναλλακτική λύση. Επιπρόσθετα με την ολοκλήρωση και κατάθεση όλων των φαρμακευτικών σκευασμάτων είτε μέσω των εργαστηριακών αποτελεσμάτων του εξωτερικού φορέα, είτε μέσω των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης κινδύνου η εναρμόνιση θα έχει επιτευχθεί. Με την απόρριψη της 1<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης αποφεύγεται η δημιουργία εργαστηριακής υποδομής με λειτουργία περιορισμένου χρονικού διαστήματος καθώς όπως αναφέρεται στην νομοθεσία απαιτείται η ανάλυση τριών παρτίδων από κάθε σκεύασμα για την συλλογή αποτελεσμάτων και όχι η συνεχής ανάλυση σε μορφή ρουτίνας.

### **2<sup>η</sup> παραδοχή**

Ένα δεύτερο σενάριο είναι η μετατροπή της νομοθεσίας και αύξηση των απαιτήσεων της. Στην περίπτωση που απαιτηθεί η εργαστηριακή ανάλυση των παρτίδων ρουτίνας ή απαιτηθεί η κατάθεση εργαστηριακών αποτελεσμάτων τότε οι συμφέρουσες προοπτικές είναι η 1<sup>η</sup> ή 2<sup>η</sup> εναλλακτική λύση. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση απαίτησης ανάλυσης παρτίδων φαρμακευτικών προϊόντων σε συχνότητα ρουτίνας τότε η 1<sup>η</sup> εναλλακτική είναι εκείνη που θα προσφέρει γρηγορότερη απόσβεση παρόλο το υψηλό αρχικό κόστος επένδυσης. Στο συνολικό κόστος της 2<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης, δηλαδή της ανάλυσης των σκευασμάτων από εξωτερικό φορέα, συμπεριλαμβάνεται η προσφορά τεχνογνωσίας αυξάνοντας την χρηματική ζήτηση ανά δείγμα ανάλυσης. Συγκρίνοντας τις δύο συμφέρουσες εναλλακτικές λύσεις της 2<sup>ης</sup> παραδοχής παρατηρείται ότι ενώ το αρχικό ποσό της 1<sup>ης</sup> εναλλακτικής είναι υψηλό σε σχέση με μια μηνιαία πληρωμή ενός φορέα μακροπρόθεσμα η απόδοση της 1<sup>ης</sup> εναλλακτικής αυξάνεται λόγω της τεχνογνωσίας και της εμπειρίας που κατακτάται μειώνοντας τα αναλώσιμα και τον χρόνο ανάλυσης των δειγμάτων.

### **3<sup>η</sup> παραδοχή**

Μια τρίτη παραδοχή είναι η μη εύρεση βιβλιοθηκών δεδομένων ανοιχτές προς το ευρύ κοινό και η απαίτηση χρηματικής πληρωμής για την λήψη των αποτελεσμάτων, η οποία είναι απαραίτητη στην περίπτωση που γίνει η εναρμόνιση της εταιρείας με βάση την αξιολόγηση κινδύνου (3<sup>η</sup> εναλλακτική λύση). Ακόμη εάν η χρηματική απαίτηση (~4.000€ για κάθε βιβλιοθήκη δεδομένων) συγκλίνει στο ποσό υλοποίησης της 2<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης τότε προτιμητέα είναι η προοπτική της ανάλυσης των φαρμάκων από έναν εξωτερικό φορέα.

### **4<sup>η</sup> παραδοχή**

Ένα τέταρτο σενάριο είναι η μη αλλαγή της νομοθεσίας ως προς τις απαιτήσεις της και η εύρεση βιβλιοθηκών δεδομένων δωρεάν προσβάσιμες για τους ενδιαφερόμενους με αποτέλεσμα την υλοποίηση της 3<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης με το χαμηλότερο κόστος.

#### 5.1 1<sup>Η</sup> ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΛΥΣΗ – ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΦΟΡΕΣ

---

Πιο αναλυτικά,

#### 5.2 ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΑ HELLAMCO Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΕΡΓΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ AGILENT

---



**ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) μαζί με Autosampler:**

145.910,00 €

**Σύστημα αερίων Αργού:**

9.900,00 €

**Φούρνος Χώνευσης (Microwave Digestion):**

25.230,00 €

**Εξειδικευμένο Λογισμικό:**

5.500,00 €

**UPS:**

2.500,00 €

Όλες οι τιμές που αναγράφονται δεν περιλαμβάνουν το Φ.Π.Α ενώ υπάρχει εγγύηση του εξοπλισμού για 1 ετος. Η εγκατάσταση αναλαμβάνεται απο τους τεχνικούς της εταιρείας ενώ εξειδικευμένο προσωπικό θα εκπαιδεύσει τα άτομα που πρόκειται να εργαστούν στο εργαστήριο.

Για περίπλοκες βλάβες του ICP-MS ή ακόμη για περαιτέρω εκπαίδευση υπάρχει δυνατότητα επικοινωνίας με τους ειδικούς (specialists) της εταιρείας Agilent. Επίσης ο χρόνος

παράδοσης του εξοπλισμού θα γίνει έπειτα απο 1-2 μήνες απο την ημερομηνία παραγγελίας του εξοπλισμού, ενώ η πληρωμή του 80% της αξίας ως προκαταβολή και το υπόλοιπο 20% της αξίας εντός 30 ημερών απο την παράδοση.

---

### 5.3 ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΑ RIGAS LABS Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΕΡΓΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ THERMO

---



**ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) μαζί με Autosampler:**

135.000,00 €

**Σύστημα αερίων Αργού:**

8.500,00 €

**Φούρνος Χώνευσης(Microwave Digestion):**

12.300,00 €

**UPS:**

3.100,00 €

**Απαγωγός:**

600,00 €

Η παραπάνω προσφορά περιλαμβάνει IQ/OQ σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η αντιπροσωπεία Rigas Labs προσφέρει εγγύηση ενός έτους για τον εξοπλισμό. Επιπρόσθετα ο χρόνος παράδοσης του εξοπλισμού θα γίνει έπειτα απο 2-3 μήνες απο την ημερομηνία παραγγελίας του εξοπλισμού. Απαραίτητη είναι η πληρωμή του 30% της αξίας ως προκαταβολή και το υπόλοιπο 70% της αξίας εντός 30 ημερών απο την παράδοση. Ο Φ.Π.Α 24% ως την 20<sup>η</sup> ημέρα του επόμενου μήνα απο την τιμολόγηση.

---

#### 5.4 ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΑ ANTISEL Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΕΡΓΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ PERKIN ELMER

---



**ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) :**

135.000,00 €

**Αυτόματος δειγματολήπτης:**

6.700,00 €

**Σύστημα αερίων Αργού:**

4.500,00 €

**Φούρνος Χώνευσης(Microwave Digestion):**

29.000,00 € ή 30.000,00 €

**UPS:**

2.000,00 €

**Λογισμικό:**

6.000,00 €

**Ηλεκτρολογική Εγκατάσταση:**

500,00 €

**Κλιματισμός:**

1.500,00 €

Όλες οι τιμές που αναγράφονται δεν περιλαμβάνουν το Φ.Π.Α ενώ υπάρχει εγγύηση του εξοπλισμού για 1 ετος. Η παραπάνω προσφορά περιλαμβάνει IQ/OQ σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ακόμη στα πλαίσια της προσφοράς περιλαμβάνεται η εγκατάσταση του εξοπλισμού και η εκπαίδευση του προσωπικού της ELPEN για επιλύση προβλημάτων και ορθή χρήση του εξοπλισμού απο τεχνικούς και ειδικούς της αντιπροσωπείας Antisel.

---

## 5.5 ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΑ ASTERIADIS Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΕΡΓΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ SHIMADZU

---



**ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) μαζί με Autosampler:**

135.000,00 €

**Σύστημα αερίων Αργού:**

5.500,00 €

**Φούρνος Χώνευσης (Microwave Digestion):**

22.000,00 €

**UPS:**

4.500,00 €

Η παραπάνω προσφορά επιβαρύνεται με 24% Φ.Π.Α ενώ για τον εξοπλισμό παρέχεται εγγύηση για 1 ετος. Απαραίτητη είναι η πληρωμή του 50% της αξίας ως προκαταβολή και το υπόλοιπο 50% της αξίας με την παράδοση του εξοπλισμού. Στην περίπτωση όμως που η εταιρεία ELPEN επιθυμεί έναν εναλλακτικό τρόπο πληρωμής η αντιπροσωπεία Antisel είναι πρόθυμη να συμφωνήσει.



---

## 5.6 ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΑ ALS Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΕΡΓΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ANALYTIC JENA

---



### **ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry):**

153.300,00 €

### **Αυτόματος δειγματολήπτης:**

7.500,00 €

### **Σύστημα αερίων Αργού:**

4.200,00 €

### **Φούρνος Χώνευσης (Microwave Digestion):**

21.400,00 € ή 23.700,00 €

### **Απαγωγός:**

1.800,00 €

### **Γεννήτρια Υδρογόνου:**

15.000,00 €

Οι παραπάνω τιμές δεν περιλαμβάνουν την επιβάρυνση του Φ.Π.Α 24%. Η εγγύηση του εξοπλισμού είναι 1 έτος ενώ στην εγγύηση δεν περιλαμβάνονται τα απαραίτητα αναλώσιμα και οι βλάβες οφειλόμενες σε εξωγενείς παράγοντες ή σε κακό χειρισμό του οργάνου.

Η προσφορά περιλαμβάνει την εκπαίδευση του προσωπικού της ELPEN από ειδικούς τεχνικούς της αντιπροσωπείας ALS. Η παράδοση του εξοπλισμού θα επιτευχθεί σε 2-3 μήνες από την ανάθεση της παραγγελίας. Επιπρόσθετα η προέλευση του εξοπλισμού είναι από την Γερμανία και η μεταφορά του θα γίνει αεροπορικώς.

---

## 5.7 ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΑ ΒΑΜΒΑΚΑΣ Η ΟΠΟΙΑ ΣΥΝΕΡΓΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ AGILENT

---

Δρ Κ.Ι. ΒΑΜΒΑΚΑΣ · ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ



### **ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry):**

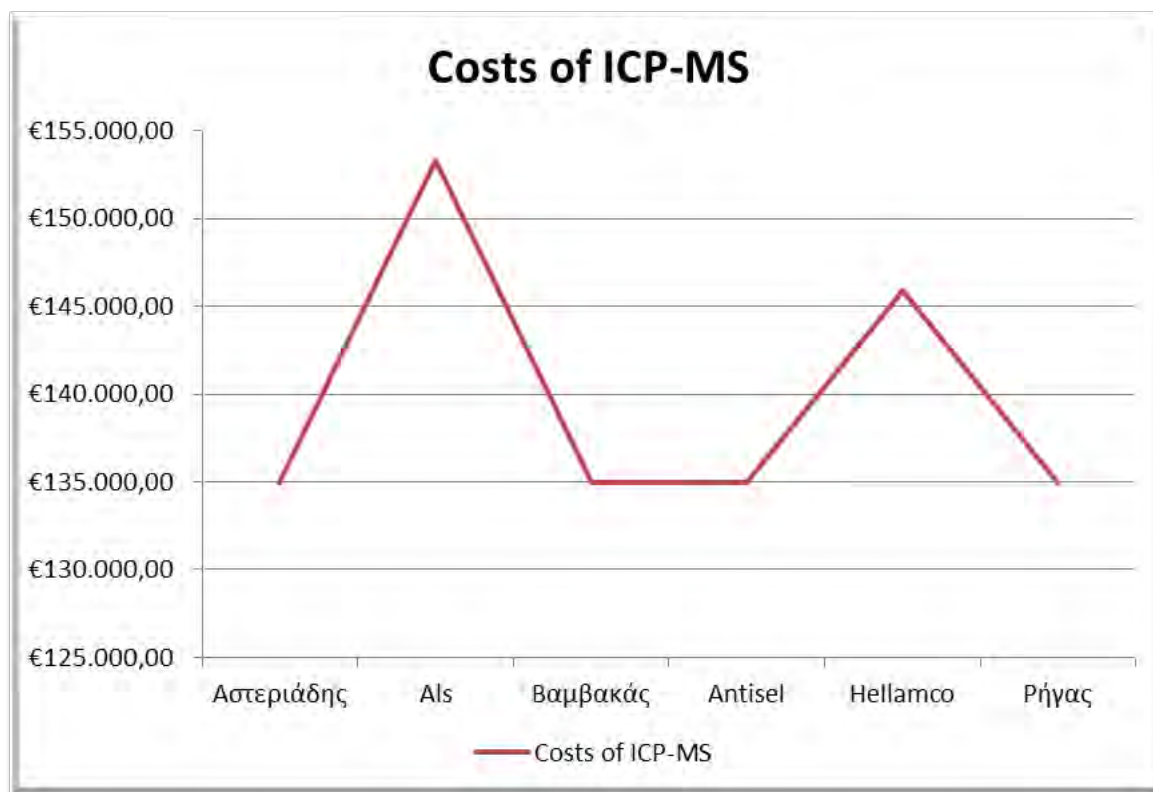
135.000,00 €

Ο εξοπλισμός θα παραδωθεί εντός 90 ημερών. Η εγγύηση του οργάνου είναι 1 έτος, ενώ απαιτείται προκαταβολή του 25%, έπειτα το ποσοστό του 25% πριν την φόρτωση του οργάνου και το 50% εντός 45 ημερών από την έκδοση του τιμολογίου.

---

## 5.8 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΙΜΩΝ ICP-MS ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΥΣ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΥΣ

---



[46]

## 5.9 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΡΟΣΦΟΡΩΝ

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	Asteriadis	Als	Βαμβακάς	Antisel	Hellamco	Rigas labs
ICP-MS	135.000,00 €	153.300,00 €	135.000,00 €	135.000,00 €	145.910,00 €	135.000,00 €
Αυτόματος δειγματολήπτης	-	7.500,00 €	-	6.700,00 €	-	-
Συστήματα αερίων Αργού	5.500,00 €	4.200,00 €	-	4.500,00 €	9.900,00 €	8.500,00 €
UPS	4.500,00 €	1.850,00 €	-	2.000,00 €	2.500,00 €	3.100,00 €
Microwave Digestion	22.000,00 €	21.400,00 € 23.700,00 €	-	29.000,00 € 33.000,00 €	25.230,00 €	12.300,00
Γεννήτρια υδρογόνου	-	15.000,00 €	-	-	-	-
Απαγωγός	-	1.800,00 €	-	-	-	600,00 €
Φιάλη He	-	-	-	-	-	-
Λογισμικό	-	-	-	6.000,00 €	5.500,00 €	-
Ηλεκτρολογική εγκατάσταση	-	-	-	500 €	-	-
Κλιματισμός	-	-	-	1.200 €	-	-

Στον παραπάνω πίνακα απεικονίζονται όλες οι παροχές απο κάθε προσφορά που λήφθηκε απο τους αντιπροσώπους. Ακόμη οι παροχές των αντιπροσώπων έχουν αντιστοιχηθεί με τις τιμές έτσι ώστε να διακρίνονται οι παροχές αλλά και το κόστος τους απο κάθε αντιπρόσωπο με σκοπό την ευκολότερη συγκρίσή τους.

Δεν ήταν εφικτή η δημιουργία ενός συνολικού κόστους για κάθε προσφορά καθώς προτάθηκε εξοπλισμός διαφορετικός απο κάθε αντιπρόσωπο, ενώ πολλές προσφορές είχαν ελλιπής πληροφορίες.

Μέσω του συγκριτικού πίνακα παρατηρείται ότι ένας ολοκληρωμένος εξοπλισμός ενός εργαστηρίου, για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση στοιχειακών προσμίξεων σε τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, απαιτεί περίπου 200.000,00 €. Επιπρόσθετα λήφθηκε προσφορά, απο έναν ιδιωτικό φορέα ο οποίος διαμορφώνει επαγγελματικούς εργαστηριακούς χώρους, η οποία ήταν της τάξεως των 25.000,00 € για έναν χώρο περίπου 40-45 τ.μ. Η διαμόρφωση του εργαστηριακού χώρου περιλαμβάνει τους εργαστηριακούς πάγκους, τις ειδικές ηλεκτρολογικές εγκαταστάσεις, τους απαγωγούς, τις παροχές νερού, τον εξαερισμό του χώρου, ειδικούς χώρους αποθήκευσης αναλώσιμων και απαιτούμενων διαλυμάτων.

Απαραίτητη είναι η σύγκριση των παραπάνω πληροφοριών ως προς την ποιότητα που προσφέρει ο κάθε αντιπρόσωπος και σε μια δεύτερη ανασκόπηση ως προς το κόστος. Η επένδυση της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN θα πρέπει να βασίζεται σε μακροπρόθεσμη χρήση του εξοπλισμού άρα και στην βέλτιστη λειτουργία του έτσι ώστε το αρχικό κόστος επένδυσης να παραμένει σταθερό για ένα προμελετημένο χρονικό διάστημα. Μια επένδυση που καθορίζεται με βάση το αρχικό χαμηλό κόστος επένδυσης και όχι με βάση την ποιότητα

της τιμής αγοράς του εξοπλισμού αυξάνει τις πιθανότητες μεγιστοποίησης του κόστους με την πάροδο του χρόνου.

Η αξιολόγηση μιας επένδυσης επηρεάζεται απο διάφορους παράγοντες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω ένας παράγοντας είναι η ποιότητα του εξοπλισμού, ακόμη η τιμή του εξοπλισμού και τέλος η καθημερινή χρήση και τα πρακτικά προβλήματα του εξοπλισμού μακροπρόθεσμα. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες είτε μεγιστοποιούν είτε ελαχιστοποιούν την αξία της επένδυσης.

Πιο συγκεκριμένα, παράλληλα με τις τιμολογιακές προσφορές πραγματοποιήθηκε μια έρευνας αγοράς ως προς την συχνότητα πώλησης του προαναφερόμενου εξειδικευμένου εξοπλισμού απο τους αντιπροσώπους. Στα περισσότερα πανεπιστημιακά και ερευνητικά κέντρα παρατηρήθηκε η χρήση εργαστηριακού εξοπλισμού απο τις εταιρείες Thermo και Perkin Elmer. Σε δεύτερη προτίμηση εμφανίζεται ο εξοπλισμός της εταιρείας Agilent με βασικό κριτήριο την αυξημένη αρχική τιμή αγοράς του ICP-MS σε σχέση με τις υπόλοιπες εταιρείες. Ενώ πολύ μικρό μερίδιο της αγοράς κατέχει η εταιρεία Shimadzu και η Analytik Jena με αιτιολογία της πρόσφατη εισχώρησή τους στον τομέα του εξοπλισμού των στοιχειακών προσμίξεων.

## Requirements for Components Used

No / low contamination introduction!

- Acid-resistant



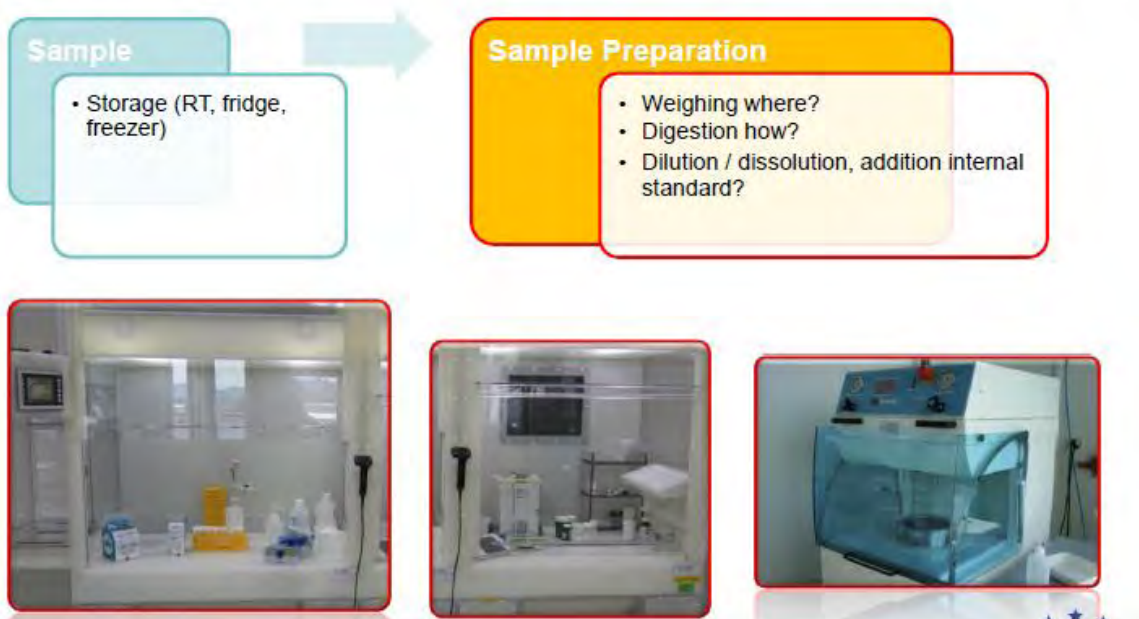
- Metal-free (wherever possible)



Στην αριστερή εικόνα απεικονίζεται μια διάβρωση που μπορεί να προκληθεί από μία υψηλή συγκέντρωση στοιχειακών πρότυπων προσμίξεων με αποτέλεσμα ο εργαστηριακός εξοπλισμός να καταστραφεί. Στην διπλανή εικόνα παρουσιάζεται η διαμόρφωση ενός εργαστηρίου σε κατάσταση ελεύθερη από βαρέα μέταλλα (free of heavy metals), έτσι ώστε να αποφευχθεί η απεικονιζόμενη διάβρωση. Με την πάροδο του χρόνου ο εργαστηριακός εξοπλισμός θα διαβρωθεί εάν δεν φυλάσσεται υπό τις απαιτούμενες συνθήκες.

Από το παραπάνω παράδειγμα γίνεται αντιληπτή η σημαντικότητα του εργαστηριακού χώρου, ο οποίος δεν αντιστοιχεί σε ένα απλό εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου. Η λειτουργία του ICP-MS απαιτεί υψηλό εξειδικευμένο εργαστηριακό υπόβαθρο με παράλληλες γνώσεις ανάλυσης στοιχειακών προσμίξεων αλλά και τεχνικές γνώσεις για την επίλυση των μηχανικών προβλημάτων του οργάνου.<sup>(3)</sup>

## Basic Components - Infrastructure Sample Prep



Στις παραπάνω εικόνες εμφανίζονται οι ορθές εργαστηριακές πρακτικές που θα πρέπει να τηρούνται με σκοπό την άριστη αξιολόγηση των δειγμάτων και την αποφυγή επιμόλυνσης του εργαστηριακού χώρου.

Τα δείγματα που θα εισαχθούν στο ICP-MS θα πρέπει να παρασκευάζονται σε διαφορετικό χώρο από εκείνον που βρίσκεται το όργανο κι αυτό διότι έχει υψηλή ευαισθησία ανίχνευσης στοιχειακών προσμίξεων με αποτέλεσμα την αμφιλεγόμενη λήψη αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Κατά την παρασκευή των δειγμάτων απαραίτητη είναι η κατηγοριοποίηση τους από αραιά σε πυκνά δείγματα. Η κατηγοριοποίηση θα πρέπει να προηγείται της εισαγωγής των δειγμάτων στο ICP-MS για την αποφυγή τυχόν κατακρατήσεων από τα πυκνά δείγματα και την επιμόλυνση των αραιών δειγμάτων που θα εισαχθούν μετέπειτα, με αποτέλεσμα την λανθασμένη αξιολόγηση του δείγματος.

Η πολυπλοκότητα της χρήσης του οργάνου σε συνάρτηση με την πολυπλοκότητα του εργαστηριακού χώρου αυξάνουν τις ποιοτικές αλλά και τις επενδυτικές απαιτήσεις για την εύλογη επίτευξη της δημιουργίας του εργαστηρίου ανάλυσης στοιχειακών προσμίξεων. Επιπρόσθετα οι επενδύσεις ετών για την εκπαίδευση του προσωπικού της ΕΛΠΕΝ ως προς την απόκτηση εμπειρίας ανάλυσης και αξιολόγησης αποτελεσμάτων, αυξάνουν το αρχικό κόστος λειτουργίας του εργαστηρίου.<sup>(3)</sup>

### 5.11 ΑΝΑΛΥΣΗ 2<sup>ΗΣ</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ:

**Ανάθεση ανάλυσης για την ύπαρξη στοιχειακών προσμίξεων σε εγκεκριμένο και έμπειρο εξωτερικό φορέα για όλες τις μορφές των φαρμακευτικών σκευασμάτων της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN.**

Τα διαπιστευμένα εργαστήρια εντός Ελλάδος που ειδικεύονται σε ανάλυση στοιχειακών προσμίξεων είναι ελάχιστα ενώ δεν διαθέτουν εμπειρία στην ανάλυση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Από την έρευνα αγοράς έγινε η επιλογή λήψης προσφορών από ένα εργαστήριο ιδιωτικού φορέα και από ένα εργαστήριο δημόσιου φορέα, τα οποία ήταν διαπιστευμένα και είχαν την μεγαλύτερη εμπειρία ανάλυσης στοιχειακών προσμίξεων.

Στην προσφορά περιλαμβάνεται, όπως αναφέρεται στον παραπάνω πίνακα 5.5.1, το κόστος ανάλυσης του δείγματος, το κόστος της διαπίστευσης της αναλυτικής μεθόδου και το κόστος των πρότυπων διαλυμάτων.

	ΙΔΙΩΤΙΚΟΣ	ΔΗΜΟΣΙΟΣ
ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΑΝΑ ΔΕΙΓΜΑ	130€	120€
ΔΙΑΠΙΣΤΕΥΣΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ- ΚΟΣΤΟΣ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ	3.000€	3.000€

**Πίνακας 5.10** Προσφορές από τους φορείς

Με σκοπό την αξιολόγηση του συνολικού κόστους ανάλυσης όλων των προϊόντων της φαρμακοβιομηχανίας Ελπεν από εξωτερικό φορέα, δημιουργήθηκε ο παρακάτω πίνακας. Από το σύνολο των περιεκτικοτήτων του κάθε προϊόντος θεωρήθηκε ως πιθανότερη εμφάνιση υψηλότερου ποσοστού στοιχειακών προσμίξεων εκείνη που περιέχει την μεγαλύτερη ποσότητα δραστικής άρα έχει και το μεγαλύτερο βάρος.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΚΩΔΙΚΟΙ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ-ΕΙΔΟΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	ΚΟΣΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΟΥ ΦΟΡΕΑ/ΛΟΤ	ΚΟΣΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΟΥ ΦΟΡΕΑ/Υ	ΚΟΣΤΟΣ ΙΔΙΩΤΙΚΟΥ ΦΟΡΕΑ/ΛΟΤ	ΚΟΣΤΟΣ ΙΔΙΩΤΙΚΟΥ ΦΟΡΕΑ/Υ
24138	ABBA F.C TABS 1g. FIDIA	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24509	CLOPLATE F.C. TAB 75MG BTx28 - WIN	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24533	EPADOREN SYRUP 75MG/5mL BTx1FLx300mL - DEMO	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24543	FYSIOFER SOL 15ML BTX20	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24527	HOLISTEN F.C.TAB 40MG BTx14 - DEMO	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24529	KLAZIDEM F.C.TAB 500MG BTx21 - DEMO	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24511	PANTIUM GR.TAB 40MG BTx28 - WIN	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24521	UFEXIL F.C.TAB 500MG BTx10 - DEMO	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24531	VERALOX CAPS 20MG BTx28 - DEMO	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
24503	VETIRACEM F.C. TAB 1000MG BTx30 PH/NEL	FACON-Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
10362	ALGECIA CAPS 300mg/CAP BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
10569	AMLOPEN CAPS 10MG BTX30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
10611	ANTIBACIN IV.INF2000MG/VIAL	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
10662	ANTORCIN F.C.TABS 40mg BTx14	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
07261	BIKALEN F.C.TAB 150MG BTx28 (BLISTERS)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
07351	BONDAMAX 75 F.C.TAB 75MG/TAB BTx2	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
07267	BONDAPEN F.C.TABS 35MG BTX4	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
10738	BUDESONIDE/FORMOTEROL INH.PD.DOS(400+12)mcg1x6	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
10741	BUVASTIN SYR7,5MG/5ML 200ML	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11170	CARVEPEN TAB 25MG BTX28 (SINGAPORE)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11010	CELIBRON SYR. 30MG/5ML FLX250ML	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11201	CILOSTAZOL-ELPEN TABS 100MG BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14458	CINAPEN F.C.TABS 20MG BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
9324580	CISATRACURIUM SOL.2mg/ml OPC amp 5ml bulk-PH/EN	FACON-Ημέτομα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
25465	CLAREN SUSP. 250MG/5ML	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11452	CLARIPEN F.C.TAB500MG BT14	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11577	CLOVELEN F.C.TAB 75MG BTx28 (ENG)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11937	DEMENTIS F.C.TAB 10MG/TAB BTx28 (BLIST 4x7)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11943	DIMENIO 50/500µg INH.PD.DOS HUN 60DOSES	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11948	DIMENIUM 50/500µg dav.pras.k.inhalaci CZE 60D	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11994	DIPEN C.RET CAP300MG BTX28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
11951	DIPEN TAB 60MG BTX30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
12002	DONEPEZIL ELPEN 10MG FILMTABLETTEN BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
12360	ESACTIVE GR. TAB 40MG BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
12371	ETEFACIN PD. I.S. INF 40mg/VIAL BTx1Vial	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13706	FLAMERIO 50/500µg INH.PD.DOS LT 60DOSES	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13713	FLUCONAPEN SOL.IV.INF.BAGx50MLx100MG BTx1	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13672	FLUMETEROL 50/500µg INH.PD.DOS BY 60DOSES	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13681	FLUSALIO 50/500µg inh.polv.dos ITA (1x60)doses	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13718	FLUTICAPEN INHPD.500mcg/DOSE(BLISTER)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13722	FORMOPEN INHPD.DOS 12mcg/DOSE(1x60bl)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13747	FUGENTIN F.C.TAB(875+125)MG/TAB BTx12	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
12762	GANTIL CAP 200 mg BTx 30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
12741	GANTIL SUS10MG/5MLFL125ML	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13153	INOSAMIN F.C. TAB 50MG BTx20	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13141	IPECAVOM SYR1000MG 2FL15ML	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
07331	KLIMURTAN F.C.TAB 125mg/TAB BTx56	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13840	LEGOFER SOL800MG/15MLBTX10(HDPE)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13955	LEPUR F.C.TABS 40mg BTx30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14065	LUCIDEL F.C. TAB 300MG BTX28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14050	LUMAREN F.C.TAB 150mg BTx30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14010	LUMAREN INJ 50MG/2ML BTX5	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
13975	LYBEREN F.C.TAB 1000mg BTx30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €



14191	MACOREL C.R.CAP 20MG BTX30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
25460	MACOREL TABS 30MG VIETNAM (BTX100tabs)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
07502	MEMINI F.C.TAB 20mg/tab BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14201	MEROBACT PD. I.S. INF 1000mg/VIAL BTx10Vials	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14235	MODULAIR CHW. TAB 5MG BTX14	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14236	MODULAIR F.C. TAB 10MG BTX14	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14292	MONOSORDIL C.R.CAP60MGBT14	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14251	MONOSORDIL TAB 20MG BTX50	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
25453	NIFEDIPINE/ELPEN PR.TB60X100BT	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14557	PENOPRIL TAB (20+12,5)mg BTx30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14590	PENRAZOL E.C.CAP20MG BTX28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14594	PENRAZOL PS INJ SOL 40MG/VIAL + SOLV	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14854	PENSORDIL TAB10MG BTX30	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14651	PENTATEC TAB(50+25)MG BT20	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14818	PULMELIA (380/11)mcg ein.Pul.zur Inh.DE 180D	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
14805	PULMOTON INH.PD.DOS (400+12)mcg/DOSE(1x60bl)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15427	RELANIO 50/500µg INH.PD.DOS SWE 180DOSES	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
9324563	ROPIVACAINE HCl sol.for inf.400mg/200ml bulk-PH/EN	FACON-Ημέτοιμα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
9324571	ROPIVACAINE sol.inj.10mg/ml vial10ml bulk-PH/EN	FACON-Ημέτοιμα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15280	RISPELEN 1MG/ML OR.SOL.BTx1FLx100ML	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15287	RISPELEN F.C.TABS 4MG BTx20	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15450	ROLENIUM INHPD.DOS (500+50)mcg/DOSE(1x60BL) ENG	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15478	SALMESON 50/500µg Inh annosteltu FI 60ANNOS	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15465	SALMETEROL/FLUTICASONE 50/500µg inh.voorv.60D	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15471	SPEC-CIPROFLOXACIN SOL.INF 200MG/100ML BAG	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
25456	SPEC-NIFEDIPINE 60SR (BTX30TABL)	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15473	SPEC-TOPISTIN SOL.IV.INF 400mg/200ml PP BAG	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15469	SPYRO 50/500µg Pr.za Inh.pod.BA (1x 60)doses	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15552	TOPISTIN F.C.TAB500MG BT10	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15515	TOPISTIN SOL.IV.INF 400mg/200ml PP BAG	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15606	VILLAMOS FC TABS 20MG BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
15610	VILLAMOS OD TABS 20MG BTx28	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €
16315	ZETAGAL DRY INJ1500MG/VIAL	Φάρμακα	LOTX3	120 €	360 €	130 €	390 €

Από τον παραπάνω πίνακα διακρίνεται ότι το συνολικό κόστος για ανάλυση απο εξωτερικό δημόσιο φορέα ανέρχεται στα 360€ ανά προϊόν, ενώ το συνολικό κόστος ανέρχεται περίπου στα 32.000€. Στην περίπτωση της επιλογής ανάλυσης στοιχειακών προσμίξεων απο ιδιωτικό φορέα το κόστος ανά δείγμα είναι στα 390€, ενώ το συνολικό κόστος ανέρχεται στα 35.000€. Στα δύο παραπάνω συνολικά κόστη των δύο περιπτώσεων προστίθεται το κόστος των 3.000€ για την επικύρωση της αναλυτικής μεθόδου και για την αγορά των απαραίτητων πρότυπων διαλυμάτων. Το εύρος του συνολικού κόστους της συγκεκριμένης εναλλακτικής λύσης όπως έχει προαναφερθεί κυμαίνεται απο 40.000€ έως 50.000€ με σκοπό την ευελιξία σε τυχόν επαναλήψεις ή διερευνήσεις κατά την ανάλυση των προϊόντων.

**Δημιουργία μιας αξιολόγησης του κινδύνου (risk assessment). Αντληση πληροφοριών από εξειδικευμένες βιβλιοθήκες δεδομένων.**

3 <sup>Η</sup> ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	ΚΟΣΤΟΣ
Σεμινάριο	3.500€
Εργατοώρες προσωπικού	6.000-8.000€
Βιβλιοθήκες δεδομένων	3.000-4.000€

**Πίνακας 5.11** Κόστος 3<sup>ης</sup> εναλλακτικής λύσης

Η παρακάτω δομή είναι ένα υπόδειγμα μίας αξιολόγησης κινδύνου που πραγματοποιήθηκε για ένα προϊόν της φαρμακοβιομηχανίας Ελπεν.

1. Εισαγωγή
2. Σκοπός της αξιολόγησης
3. Επιλογή του κατάλληλου εργαλείου αξιολόγησης κινδύνου
4. Αξιολόγηση κινδύνου
  - 4.1 Ταυτοποίηση του κινδύνου
    - 4.1.1 Εξοπλισμός παραγωγής
    - 4.1.2 Έκδοχα
    - 4.1.3 Σύστημα συσκευασίας
    - 4.1.4 Δραστική ουσία
    - 4.1.5 Πρόσθετα συστατικά
  - 4.2 Εκτίμηση του κινδύνου
  - 4.3 Συμπέρασμα της αξιολόγησης κινδύνου
  - 4.4 Πρόταση ελέγχου του κινδύνου
5. Τεκμηρίωση των εγγράφων της αξιολόγησης κινδύνου

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- <sup>(1)</sup>Draft Consensus Guideline For Elemental Impurities -Q3D Current - Step 4 version dated 16 December 2014, Internation Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticlas For Human Use
- <sup>(2)</sup>Dr. Ulrich Rose, Heidelberg June 2016,Head of Division A European Pharmacopoeia, Department, Elemental Impurities-Implementation of ICH Q3D in the European Pharmacopoeia, ECA meeting « Impurities »
- <sup>(3)</sup>Dr.Gisela Fontaine, Heidelberg 16 June 2016, Solvias AG,Senior Lab Manager(Ultra)Trace Metal Analysis,QC Lab Infrastructure and Equipment for Metal Impurities Analytics
- <sup>(4)</sup>Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005;Fact Sheet 087-02
- <sup>(5)</sup>Samuel Powell, June2016, Analytical Methods To Determine Metallic Impurities,Pfizer(ECA ACADEMY)
- <sup>(6)</sup>Ιστοσελίδα Φαρμακοβιομηχανίας Ελπέν  
<http://www.elpen.gr/>