



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

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ

ΚΟΚΚΑΛΗ ΜΑΡΙΑ
Α.Μ. : 0009
ΑΘΗΝΑ, 2019



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
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

**DEVELOPMENT OF INNOVATIVE DRUG SUBSTANCES
IN THE GREEK PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

SUPERVISOR: DEMETRES LEONIDAS

**KOKKALI MARIA
ATHENS, 2019**

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 το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Δημήτριος Λεωνίδας	Καθηγητής	
Άννα-Μαρία Ψαρρά	Επίκουρος Καθηγήτρια	
Βασιλική Σκαμνάκη	Επίκουρος Καθηγήτρια	

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
Σκοπός της διπλωματικής εργασίας	8
Α.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 . ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ	9
1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	9
1.2 ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥΣ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΔΙΕΘΝΩΣ.....	11
2.1. ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ.....	11
2.2 ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ.....	12
2.3. ΕΡΕΥΝΑ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΥΠΟΓΡΑΜΜΙΖΕΙ ΤΗΝ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ.....	13
2.4. Η ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΟΝ ΚΛΑΔΟ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	14
2.5. ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ	17
2.6. ΚΟΣΤΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	18
2.7.ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ.....	19
2.8. ΑΙΤΙΕΣ ΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΣΕ ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ	22
3.1. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	22
3.2. ΓΕΝΟΣΗΜΑ – ΤΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ	23
3.3. ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ.....	26
3.4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ – ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	29
3.5. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	34
4.1. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ.....	34
4.2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (SYSTEM SUITABILITY).....	40

4.3. ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (SPECIFICITY).....	40
4.4. ΠΕΡΙΟΧΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ – ΕΥΡΟΣ (RANGE).....	42
4.5. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ (SOLUTION STABILITY).....	42
4.6. ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ (LINEARITY).....	42
4.7. ΑΚΡΙΒΕΙΑ (ACCURACY)	44
4.8. ΠΙΣΤΟΤΗΤΑ (PRECISION – INTERMEDIATE PRECISION & REPEATABILITY).....	45
4.9. ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ (ROBUSTNESS)	47
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	48
I. ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ	49
II. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ – ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	54
III. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΟΣΟΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ (VALIDATION OF ASSAY METHOD)	56
IV. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΔΙΑΛΥΣΗΣ (VALIDATION FOR DISSOLUTION METHOD)	64
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας διεξήχθη μια βιβλιογραφική ανασκόπηση της σημασίας των γενοσήμων φαρμάκων για την ανθρώπινη υγεία. Η σημασία της παραγωγής των ελληνικών γενοσήμων φαρμάκων αλλά και οι λόγοι που ώθησαν τις εγχώριες φαρμακευτικές επιχειρήσεις να κινηθούν προς αυτή την κατεύθυνση εξετάστηκαν επίσης.

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται διαδικασία της επικύρωσης των μεθόδων ποσοτικού προσδιορισμού και διάλυσης που εφαρμόζονται σε ένα φάρμακο με αντιθρομβωτικές ιδιότητες (πρασουγρέλη). Η σημασία της επικύρωσης των αναλυτικών μεθόδων για την εφαρμογή τους στην παρασκευή του τελικού δισκίου του φαρμάκου σε βιομηχανική κλίμακα είναι σημαντική .

Abstract

In the context of the present thesis, a scientific literature review of the importance of generic drugs for human health was performed. The importance of Greek generic medicines, the reasons that led the domestic pharmaceutical companies to produce them, were also examined. Step by step, presentation of the validation of the quantitation and dissolution methods applied to a drug with antithrombotic properties (prasugrel) is presented. This stage of the validation, of the analytical methods highlights their importance for the industrial manufacturing of the final tablet of the drug.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η παρουσίαση των σταδίων που αφορούν στην επικύρωση των μεθόδων ποσοτικού προσδιορισμού και διάλυσης του φαρμάκου που διαθέτει ως δραστική ουσία την πρασουγγέλη, σε επίπεδο έρευνας και που πραγματοποιήθηκαν πειραματικά στον εργαστηριακό χώρο του τμήματος Έρευνας&Ανάπτυξης της φαρμακευτικής εταιρείας PHARMATHEN S.A. Γίνεται πλήρης ανάλυση των διαδικασιών που διέπουν κάθε στάδιο για την επικύρωση και των δύο μεθόδων και τον τρόπο που αυτές έλαβαν χώρα, όπως ορίστηκαν από τους επιστήμονες του τομέα.

Α.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 . ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Είναι γεγονός ότι, από αρχαιοτάτων χρόνων ο αδιάλειπτος αγώνας του ανθρώπου για επιβίωση εκτός από την εύρεση τροφής περιλάμβανε και την προστασία τόσο από τις κακουχίες όσο και από τις ασθένειες. Μάλιστα, στο πλαίσιο της πρόληψης και αντιμετώπισης των τελευταίων, τα φυτά ήταν εκείνα που αποτέλεσαν από τα πρώτα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακούφιση του ανθρώπινου πόνου μιας και από πολύ νωρίς είχε παρατηρηθεί ότι πέραν των βρώσιμων ιδιοτήτων τους, διαθέτουν και ιαματικές δυνατότητες. Οποιαδήποτε ουσία, λοιπόν , που όταν χορηγηθεί στον άνθρωπο, τα ζώα ή τα φυτά με συγκεκριμένο τρόπο και σε συγκεκριμένη δόση έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα χαρακτηρίζεται ως φάρμακο.

Τον 4^ο αιώνα π.Χ. ο Ιπποκράτης δίδασκε «Η τροφή πρέπει είναι το φάρμακό σου και το φάρμακο να είναι η τροφή σου». Από την άλλη πλευρά, σε αρκετούς πολιτισμούς καλλιεργήθηκε η θεωρία του φυσικού αποτυπώματος , βάσει της οποίας δρόγες των φυτών που μοιάζουν με διάφορα όργανα του ανθρώπινου σώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καταπολέμηση των νόσων που σχετίζονται με τα όργανα αυτά. Στιγμή ορόσημο για την ιστορία του φαρμάκου υπήρξε η δημοσίευση στις αρχές του 19^{ου} αιώνα του φαρμακοποιού Friedrich Sertürner στην οποία παρουσίαζε την απομόνωση ενός αλκαλοειδούς σε κρυσταλλική μορφή από το όπιο. Το όπιο, το ρητινούχο Κόμι που εκκρίνει το φυτό *Papaver somniferum* χρησιμοποιούταν ευρύτατα στην ιατρική από την προηγούμενη εκατονταετία, ενώ ήταν διαδεδομένο στα περσικά εδάφη ήδη από το 1000 π.Χ. Ο Sertürner είχε διαπιστώσει πως μετά την απομάκρυνση του αλκαλοειδούς αυτού το όπιο δεν ασκούσε πλέον καμία δράση στα ζώα, την στιγμή που το ίδιο το αλκαλοειδές είχε δεκαπλάσια δράση από το όπιο. Αυτό το αλκαλοειδές ήταν η μορφίνη, που αποτελεί ακόμη και σήμερα ισχυρό αναλγητικό φάρμακο.

Ωστόσο, η μεγαλύτερη τομή στην φαρμακοθεραπεία συμβαίνει περίπου στα μέσα του 19ου αιώνα, ως αποτέλεσμα της θεαματικής ανάπτυξης αφενός της Οργανικής Χημείας και αφετέρου της βιομηχανίας. Μεταξύ του 1850 και του 1950 πραγματοποιούνται γιγαντιαία βήματα στους ρυθμούς ανακάλυψης και ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Μέσα σε εκατό χρόνια η πρόοδος της Φαρμακολογίας είναι τόσο εντυπωσιακή , ώστε υπερφαλαγγίζει κατά πολύ τις γνώσεις που είχαν αθροιστεί σε όλο το προηγούμενο διάστημα της ανθρώπινης Ιστορίας. Συμβαίνουν πραγματικά συγκλονιστικά πράγματα, όσα δεν είχαν συμβεί επί σχεδόν 25 αιώνες πριν.

Η ανάπτυξη της βιομηχανίας επέτρεψε την μαζική επεξεργασία των φαρμακευτικών φυτών, την απομόνωση των δραστικών τους συστατικών, την τυποποίηση των πρώτων υλών και την διανομή τους σε ολόκληρο τον κόσμο. Ενώσεις όπως η στρυχνίνη και η κοκαΐνη διατίθενται μέσω του εμπορίου και είναι εύκολο να μελετηθούν περαιτέρω στο εργαστήριο ή στην κλινική. Στην Ευρώπη, η βιομηχανική επανάσταση βαίνει παράλληλα με την τεράστια ανάπτυξη της Οργανικής Χημείας, ιδιαίτερα στην Γερμανία, την Γαλλία και την Αγγλία. Η ανάλυση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών επιτρέπει τον πειραματισμό και την τροποποίηση των μορίων τους. Οι νέες συνθέσεις δοκιμάζονται στην θεραπευτική. Έτσι, από τα αδρά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνταν μέχρι τότε, όπως είναι το και το όπιο που αναφέρθηκε παραπάνω, περνάμε σε καθαρές χημικές ενώσεις, όπως η μορφίνη. Με την διακετυλίωση της μορφίνης προστίθεται στο σπλοστάσιο των φαρμάκων ένα νέο ημισυνθετικό μόριο, η ηρωίνη, η οποία μάλιστα εισάγεται και στην θεραπευτική ως ένα απλό αντιβηχικό φάρμακο.

Εταιρείες όπως η Sandoz και η Roche, που ξεκίνησαν σαν επιχειρήσεις παραγωγής αμιγώς βαφικών υλικών, ορμώμενες από την διαπίστωση ότι βασικές ύλες έχουν ασηπτικές ιδιότητες, κινήθηκαν στον δρόμο της παραγωγής φαρμακευτικών ουσιών, με βάση πρωταρχικά μοριακές δομές συνθετικών χρωμάτων, για να εξελιχθούν μετέπειτα σε παγκοσμίου κλάσης βιομηχανίες φαρμάκων.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να επισημανθεί πως, η φαρμακευτική βιομηχανία στα πρώιμα βήματά της δεν ήταν ιδιαίτερα συνδεδεμένη με τα κλασικά πρότυπα της επιστήμης καθώς δεν συμβάδιζε με τις αρχές και τους αυστηρούς κανονισμούς που διέπουν την επιστημονική μέθοδο. Η τεράστια ανάγκη για αντιβιοτικά που προκλήθηκε μετά το ξέσπασμα του 2ου παγκοσμίου πολέμου, είχε ως αποτέλεσμα οι φαρμακευτικές βιομηχανίες να εστιάσουν στο πεδίο της έρευνας και της ανάπτυξης όσο ποτέ άλλοτε. Ο όρος Έρευνα και Ανάπτυξη (ή αλλιώς R&D ή Research & Development) περιγράφει το τμήμα των εταιρειών που λειτουργεί σχετικά ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα τμήματα των επιχειρήσεων και ασχολείται με τις καινοτόμες δραστηριότητες για την ανάπτυξη νέων υπηρεσιών ή προϊόντων ή την βελτίωση των ήδη υφιστάμενων. Παρακάτω, θα γίνει περισσότερο διεξοδική ανάλυση της ορολογίας και της σημασίας του τμήματος αυτού.

1.2 ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥΣ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ως **φάρμακο** χαρακτηρίζει: << Κάθε ουσία ή μίξη ουσιών, που παράγεται, παρέχεται προς πώληση ή χρησιμοποιείται...στην διάγνωση, στην θεραπεία, στον μετριασμό ή στην πρόληψη της νόσου, μη φυσιολογικής φυσικής κατάστασης ή των συμπτωμάτων τους στον άνθρωπο ή στα ζώα καθώς και για χρήση... στην αποκατάσταση, την διόρθωση, ή την μεταβολή οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή τα ζώα. Με άλλα λόγια, δηλαδή, **φάρμακο** είναι κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών που μπορεί να λειτουργήσει προληπτικά στην εμφάνιση κάποιας ασθένειας στον άνθρωπο ή και στην αντιμετώπιση αυτής, ή κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που

τίθεται προς χρήση ή χορήγηση στο άτομο, με στόχο είτε την διόρθωση, την αποκατάσταση ή την τροποποίηση φυσιολογικών οργανικών δραστηριοτήτων με την άσκηση ανοσολογικής, φαρμακολογικής ή μεταβολικής δράσης, είτε να πραγματοποιηθεί γνωμάτευση από ειδικό γιατρό. Τα φάρμακα διακρίνονται σε εσωτερικής και εξωτερικής χρήσεως. Ως μορφές φαρμάκων μπορούν να οριστούν οι αλοιφές, τα χάπια, οι ενέσεις, τα σιρόπια τα υπόθετα, οι οροί και άλλες. Παλιότερα, η λέξη **φάρμακο** σήμαινε κάθε βότανο με θεραπευτικά γνωρίσματα, καθώς και κάθε τέτοιο παρασκεύασμα, ενώ στην πορεία δήλωσε και το δηλητήριο.

Ουσία, είναι κάθε ύλη, που ανεξάρτητα από την προέλευσή της ταξινομείται σε διάφορες κατηγορίες. Οπότε, μπορεί να είναι είτε ανθρώπινη, όπως το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρώπινου αίματος, είτε **ζωική**, όπως τα μικρόβια, τα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκροές, τοξίνες, παράγωγα του αίματος. Ακόμη, δύναται να είναι **φυτική**, όπως τα φυτά ή και τμήματά τους, φυτικές εκκρίσεις, εκχυλίσματα, αλλά και **χημική**, όπως είναι τα χημικά στοιχεία, χημικές ύλες που υπάρχουν στην φύση και χημικά προϊόντα που δημιουργούνται κατόπιν χημικής μετατροπής ή σύνθεσης.

Δραστική ουσία, είναι, κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών που συμβάλλει στην παραγωγή ενός φαρμάκου και η οποία, όταν χρησιμοποιείται στην παρασκευή του, γίνεται ενεργό συστατικό του εν λόγω προϊόντος που πρόκειται να ασκήσει φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση ώστε να λάβει χώρα η αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση των φυσιολογικών λειτουργιών ή να γίνει ιατρική διάγνωση.

Έκδοχα είναι τα συστατικά του φαρμάκου που δεν απαρτίζουν την δραστική ουσία και το υλικό συσκευασίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΔΙΕΘΝΩΣ

2.1. ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες, συγχρόνως με την βαρύτητα που έχει αποδοθεί στην ουσία και την δύναμη της τεχνολογίας, εμφανίστηκε ένας καινούριος όρος, αυτός της καινοτομίας. Αρκετοί οργανισμοί, ανάμεσα τους και αυτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης την χαρακτηρίζουν ως τον κύριο μοχλό προόδου. Η καινοτομία, ως έννοια, θα μπορούσε να οριστεί ως η μετουσίωση μιας ιδέας σε ένα προϊόν ή υπηρεσία που μπορεί να εμπορευματοποιηθεί, σε μέθοδο παραγωγής αποτελεσματική ή διαμοιρασμού ή σε νέο μοντέλο προσφοράς υπηρεσιών. Κάθε έκφραση ενός νεωτεριστικού τρόπου σκέψης ή συμπεριφοράς, συνιστά δηλαδή μια καινοτομία. Χαρακτηριστικό της γνώρισμά είναι ασφαλώς η πρωτοτυπία. Επιπλέον, καθίσταται δυνατό να θεωρηθεί και ως γόνιμη έκφραση της ανθρώπινης ευρηματικότητας και συνδέεται με δρώμενα και συνθήκες που συσχετίζονται με την τεχνική και την επιστήμη.

2.2 ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

Οι μορφές της καινοτομίας χωρίζονται με κριτήριο το πεδίο εφαρμογής της ή την έκτασή της.

Οπότε :

□ **Με γνώμονα το πεδίο εφαρμογής**, η καινοτομία διαφοροποιείται στην καινοτομία προϊόντος ή υπηρεσίας η οποία αναφέρεται σε νέα ή βελτιωμένα προϊόντα ή υπηρεσίες και στην διαχειριστική καινοτομία που σχετίζεται με τα σύγχρονα ή ανασκευασμένα συστήματα διαδικασιών της εκάστοτε επιχείρησης.

□ **Με βάση την έκτασή της**, είναι είτε οριακή, η οποία αφορά στην αναμόρφωση των λειτουργικών και τεχνικών χαρακτηριστικών των τρεχόντων υπηρεσιών ή προϊόντων ή διαδικασιών, είτε ριζική που αφορά σε νέα λειτουργικά και τεχνικά χαρακτηριστικά των υπηρεσιών ή προϊόντων ή σε πρωτοποριακή τεχνοτροπία, για την υλοποίηση των οποίων απαιτείται καινοφανής γνώση.

Γίνεται πρόδηλο, λοιπόν , πως η καινοτομία δεν είναι απαραίτητως απότοκος ριζικών αλλαγών και καθίσταται επιτεύξιμη για παντός είδους επιχειρήσεις.

Η καινοτομία διακρίνεται σε Τεχνολογική Καινοτομία Προϊόντων και Διαδικασιών και σε Μη Τεχνολογική Καινοτομία Προϊόντων και Διαδικασιών.

Τεχνολογική Καινοτομία ονομάζεται :

□ Η ένταξη στην αγορά ενός καινούριου ή αισθητά ανανεωμένου συγκριτικά με τα βασικά του γνωρίσματα, τεχνικά χαρακτηριστικά καθώς και τις προστιθέμενες εφαρμογές ή την ευκολία χρήσης από το άτομο, προϊόντος είτε αυτό είναι υλικό αγαθό είτε υπηρεσία, ή

□ Η είσοδος στην επιχείρηση μίας καινούριας ή εντυπωσιακά εξελιγμένης διαδικασίας παραγωγής, τρόπου χορήγησης και διανομής ή διαδικασίας υποστήριξης για τις υπηρεσίες ή τα αγαθά. Η διαδικασία οφείλει να είναι άκρως αποδοτική συγκριτικά με το μέγεθος της παραγωγής, το κόστος αυτής, την διανομή και την αξιοπιστία των προϊόντων.

Η Μη Τεχνολογική Καινοτομία κατανέμεται σε :

□ **Οργανωτική Μη Τεχνολογική Καινοτομία** :Η εφαρμογή προηγμένων τεχνικών ή αναθεωρημένων διαδικασιών, αναφορικά με την διεύθυνση ή την δόμηση της επιχείρησης, που

στόχο έχουν την καλύτερη χρήση των γνώσεων στην επιχείρηση, της ποιότητας των υπηρεσιών και των αγαθών ή της τελεσφορίας της ροής εργασίας.

□ **Μη τεχνολογική καινοτομία εμπορίας** :Η εφαρμογή ρηξικέλευθων ή βελτιωμένων πλάνων ή μοντέλων πώλησης που έχουν ως απώτερο σκοπό να καταστήσουν πιο ελκυστικές τις υπηρεσίες και τα αγαθά ή στην ένταξη σε ανεξερεύνητες αγορές.

Γενικότερα οποιοδήποτε προϊόν είναι αποτέλεσμα καινοτομικής παρέμβασης βρίσκεται σε θέση να ικανοποιεί πολυάριθμες ανάγκες, συμπεριλαμβανομένων και των ήδη υπαρχουσών σε υψηλότερο βαθμό απ' ό τι παλιότερα και τραβούν εντονότερα το ενδιαφέρον του καταναλωτή, αφού διαθέτουν καλύτερη όψη. Επιπρόσθετα, η πρωτοτυπία δημιουργεί έντονα ψυχολογικά ερεθίσματα, μεγεθύνει την φιλοπεριέργεια και ελκύει τον καταναλωτή, ωθώντας τον στην αγορά τους. Με αυτόν τον τρόπο, υπάρχει η πιθανότητα να δημιουργηθεί μια νέα τάση που θα τα καταστήσει ευρύτατα γνώριμα και ανάρπαστα.

2.3. ΕΡΕΥΝΑ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΥΠΟΓΡΑΜΜΙΖΕΙ ΤΗΝ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

Σύμφωνα με την έκθεση 'European Innovation Scoreboard 2010' που δημοσιεύτηκε τον Φεβρουάριο του 2011, οι ευρωπαϊκές χώρες με κριτήριο τα επίπεδα επίδοσής τους κατανέμονται σε τέσσερις ομάδες:

- Χώρες με εξαιρετικές επιδόσεις στον τομέα της καινοτομίας, οι οποίες είναι πολύ υψηλότερες από τον μέσο όρο της Ε.Ε. των 27.
- Κράτη με καλές επιδόσεις στον τομέα της καινοτομίας, οι οποίες είναι κοντά στον μέσο όρο της Ε.Ε. των 27.
- Έθνη με μέτριες επιδόσεις στον τομέα της καινοτομίας, οι οποίες είναι χαμηλότερες από τον μέσο όρο της Ε.Ε. των 27.
- Χώρες με μικρές επιδόσεις στον τομέα της καινοτομίας, οι οποίες είναι πολύ χαμηλότερες από τον μέσο όρο της Ε.Ε. των 27.

Η Ελλάδα ανήκει στην κατηγορία με τις μέτριες επιδόσεις καινοτομίας. Οι ανθρώπινοι πόροι, τα προϊόντα και οι φορείς καινοτομίας συγκαταλέγονται αδιαμφησβήτητα στα δυνατά σημεία της πατρίδας μας .Παράλληλα, παρατηρείται ανάπτυξη στα πεδία των κεφαλαίων επιχειρηματικών συμμετοχών, του εμπορίου νέων προϊόντων των κοινοτικών πλάνων. Η εικόνα παρουσιάζεται εκ διαμέτρου αντίθετη όσον αφορά τις δαπάνες για μη τεχνολογική/ερευνητική καινοτομία και τα έσοδα από άδειες και διπλώματα ευρεσιτεχνίας στο εξωτερικό, όπου η πορεία που ακολουθείται είναι πτωτική.

2.4. Η ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΟΝ ΚΛΑΔΟ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ο ρόλος που διαδραματίζει η καινοτομία στο φαρμακευτικό κλάδο είναι βαρυσήμαντος. Αφενός, λόγω των καινοτομιών στον τομέα των φαρμάκων που προβλέπονται για ανθρώπινη κατανάλωση, παρασχέθηκαν σε αρρώστους θεραπευτικές αγωγές που ήταν ασύλληπτες πριν από αρκετά χρόνια, αφετέρου, η έλλειψη ενδεδειγμένης θεραπείας για πολλά νοσήματα απαιτεί ακατάπαυστες πρωτοποριακές ενέργειες για την σύνθεση νέων φαρμάκων. Τα οφέλη αυτά προέκυψαν χάρη στις μείζονος σημασίας προσπάθειες που καταβάλλονται τόσο από τις εταιρείες παραγωγής πρότυπων παρασκευασμάτων όσο και από άλλους φορείς των οποίων το ενδιαφέρον άπτεται της φαρμακευτικής αγοράς, όπως είναι τα πανεπιστημιακά ιδρύματα.

Κεντρικότατο στοιχείο για την προώθηση της καινοτομίας αποτελούν τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας. Η προστασία των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας είναι απαραίτητη και εφαρμόζεται σε κάθε τομέα του οικονομικού γίνεσθαι, ενώ κατέχει δεσπόζουσα θέση στην Ευρωπαϊκή Ένωση αφού προάγει τον ανταγωνισμό. Κατέχει ωστόσο μια ιδιαίτερη θέση στον φαρμακευτικό τομέα λόγω της ανάγκης να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα στον τομέα της υγείας και του μεγάλου κύκλου ζωής των προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ανάπτυξης. Πράγματι, ο φαρμακευτικός κλάδος στην Ε.Ε. παρουσιάζει έναν από τους υψηλότερους δείκτες επενδύσεων στον τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης στην Ευρώπη και στηρίζεται σε σημαντικό ποσοστό στα δικαιώματα περί πνευματικής ιδιοκτησίας για την προστασία της καινοτομίας. Η περίοδος αποκλειστικής εκμετάλλευσης που εξασφαλίζεται μέσω του δικαίου ευρεσιτεχνίας και λοιπών μηχανισμών παρέχει ακλόνητο κίνητρο στις εταιρείες παραγωγής καινοτόμων φαρμάκων να συνεχίσουν την πρωτοποριακή τους δράση.

Αρωγός στην προσπάθεια προώθησης της καινοτομίας μέσω των δικαιωμάτων βιομηχανικής ιδιοκτησίας, στα οποία συμπεριλαμβάνονται και τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας, συνιστά η Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η κατοχύρωση πατέντας και η απονομή αυτής, όπως υπογραμμίζει μέσα από σχετικές ανακοινώσεις της, πρέπει να είναι υψηλής ποιότητας και να χορηγείται με αποτελεσματικές και οικονομικά προσιτές διαδικασίες, ώστε όλοι οι ενδιαφερόμενοι να καθίστανται δέκτες της απαιτούμενης ασφάλειας δικαίου.

Η επιβίωση και μακροημέρευση μιας φαρμακοβιομηχανίας εξαρτάται άμεσα από την καινοτομία. Το καύσιμο υλικό για την προοδευτική πορεία όχι μόνο των φαρμακοβιομηχανιών αλλά και της κρατικής και παγκόσμιας οικονομίας είναι η δημιουργία νέων προϊόντων, υπηρεσιών και μοντέλων κερδών. Επομένως, γίνονται φανεροί ο λόγοι που θεωρούν αναγκαία και άκρως επιτακτική την καινοτομία στη σημερινή εποχή.

Η ανάγκη για καινοτομία είναι ευδιάκριτη και γιαυτό κάθε έτος που περνάει είναι καθοριστικό για την βιομηχανία του φαρμάκου. Οι εταιρίες που δεν θα μπορέσουν να ανταποκριθούν γρήγορα στις προκύπτουσες προκλήσεις η μελλοντική ισχύς τους φαντάζει αβέβαια. Όταν μια από τις μεγαλύτερες και πιο κερδοφόρες βιομηχανίες της παγκόσμιας οικονομίας, που έχει συνδράμει τα μέγιστα στην καλύτερευση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων ανά την οικουμένη, αντιλαμβάνεται την αναδιαμόρφωση της αγοράς, ενεργοποιεί σε άμεσο χρόνο κάθε έναν από τους διαθέσιμους μηχανισμούς της.

Η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Ενώσεων δημοσίευσε το 2011 μια έκθεση στην οποία τονίζει πως δαπανήθηκε το ποσό των 27 εκατομμυρίων ευρώ από τα τμήματα έρευνας και ανάπτυξης της βιομηχανίας φαρμάκου.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες στοχεύουν στην ανακάλυψη τρόπων μέσω των οποίων θα καταφέρουν να ξεπεράσουν όσο το δυνατό πιο ανώδυνα το εμπόδιο της χρηματοπιστωτικής κρίσης και της οικονομικής δεινότητας, ώστε να συνεχιστεί η παραμονή τους στον κολοφώνα της παγκόσμιας κατάταξης, με μόνο όραμα την παροχή υψηλού επιπέδου υπηρεσιών στην κοινωνία.

Επί σειρά ετών, η στρατηγική management υπό το καθεστώς της οποίας τέλεσε η βιομηχανία του φαρμάκου απεδείχθη ιδιαζόντως προσοδοφόρα, με την διαπίστωση, ωστόσο, τελευταία, πως η εφαρμογή αυτής δεν έχει καμία θέση στο σήμερα. Βάσει του περιοδικού Business Week και το άρθρο των Michelin Maddock and Raphael Louis Vitón, η φαρμακευτική βιομηχανία χρειάζεται επειγόντως μια παρέμβαση καινοτομίας, επισημαίνοντας πως το νέο επιχειρηματικό μοντέλο επιβάλλεται να έχει στο επίκεντρο τον καταναλωτή και όχι το προϊόν και την αδήριτη ανάγκη δημιουργίας win/win συνεργασίας και συν δημιουργίας των εταιριών με τους καταναλωτές.

Όπως γίνεται αντιληπτό, η εξεύρεση καινούριων επιχειρηματικών μοντέλων προβάλλει ως απαραίτητως γενόμενη, λαμβάνοντας σοβαρά υπ' όψη τα νέα δεδομένα και συνθήκες που διαμορφώνουν και θα συνεχίσουν αδιάλειπτα να διαμορφώνουν το μέλλον της βιομηχανίας.

2.4.1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Το μέλλον του φαρμακευτικού κλάδου εναποτίθεται στα χέρια των πολυάριθμων επιστημόνων παγκοσμίως που καθημερινά δημιουργούν το αύριο της ίασης των ασθενειών. Τα καινοτόμα φάρμακα απαρτίζουν το οπλοστάσιο των γιατρών, μέσω των οποίων προσπαθούν να επιλέγουν την ορθή θεραπευτική αγωγή για τους ασθενείς. Ο τρόπος παραγωγής τους, αλλά κυρίως η αποδοτικότητά τους σε σχέση με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, τα τοποθετεί στο βάθρο των φαρμακευτικώνσκευασμάτων. Ταυτοχρόνως, συμβάλλουν στην εξοικονόμηση πόρων για την Υγεία, αφού η τιμή τους μειώνεται μόλις λήξει το διάστημα αποκλειστικότητας της πατέντας τους.

Τα εμπομαζόμενα ως πρωτότυπα φάρμακα αποτελούν ερευνητικά επιτεύγματα που έχουν προκύψει μέσα από υψηλές επενδύσεις σε έρευνα και ανάπτυξη και θεωρούνται δικαίως παράγοντες βελτίωσης της ποιότητας ζωής. Την ίδια στιγμή η οικονομική αποδοτικότητά τους τα καθιστά και οικονομικά εργαλεία που μπορούν να συμβάλλουν αποφασιστικά στην ανάπτυξη και την ευημερία της χώρας. Επειδή τα τελευταία χρόνια, τα χρόνια της ύφεσης, ο οικονομικός παράγοντας αποτελεί βασική παράμετρο στην πολιτική που αφορά στις συνθήκες περιθάλψης, η Πολιτεία θα πρέπει να αποδεχτεί ότι η περίθαλψη δεν μπορεί να αντιμετωπίζεται ως μια ακόμη δημόσια δαπάνη αλλά ως μια πολύπλευρη επένδυση που μπορεί να προσφέρει στην εθνική οικονομία σημαντικά αναπτυξιακά κεφάλαια, τεχνογνωσία, θέσεις εργασίας, εκσυγχρονισμό και εξέλιξη και φυσικά να μην παρεκτρέπεται από το βασικό της ρόλο που είναι η υπεράσπιση του δικαιώματος να απολαμβάνει ο πολίτης το ίδιο επίπεδο υγείας το οποίο υπάρχει στις υπόλοιπες αναπτυγμένες χώρες του κόσμου.

Πρωτότυπο ιδιοσκεύασμα είναι το προϊόν των οίκων που πραγματοποίησαν την έρευνα και εισήγαγαν διεθνώς τη δραστική ουσία στην θεραπευτική, καθώς και το ίδιο ιδιοσκεύασμα που παρασκευάζεται από άλλους κατόπιν νόμιμου εκχωρήσεως των σχετικών δικαιωμάτων από τους δικαιούχους.

Τα πρωτότυπα φάρμακα είναι καινοτόμα φάρμακα των οποίων η παρασκευή απαιτεί πολύχρονη εργαστηριακή και κλινική έρευνα. Σε οικουμενική κλίμακα, τα πρωτότυπα φάρμακα υπόκεινται σε βαρυσήμαντους κανονισμούς γύρω από την διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

Ο Φαρμακευτικός και Βιοτεχνολογικός κλάδος είναι αυτοί που ρίπτονται στην έρευνα και προσπαθούν να ανακαλύψουν καινοτόμα φάρμακα, έρευνα η οποία όμως κοστίζει αρκετά. Εξάλλου, αυτός είναι και ένας από τους βασικούς λόγους, που τα πρωτότυπα φάρμακα καλύπτονται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας από την στιγμή που συντίθεται το μόριό τους και για τα επόμενα περίπου είκοσι χρόνια. Παρά ταύτα, το μεγαλύτερο διάστημα, περί τα δώδεκα με δεκατρία έτη, αναλώνεται στις απαιτούμενες επιστημονικές και διοικητικές διαδικασίες, δηλαδή, τις κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, την άδεια κυκλοφορίας, την δοσολογία, την τιμολόγηση, την ασφαλιστική κάλυψη μέχρι την ώρα που το νέο φάρμακο είναι πλέον προσβάσιμο στο κοινό που το έχει ανάγκη. Έτσι λοιπόν, το νέο φάρμακο, κυκλοφορεί στην αγορά, προστατευμένο, μέχρι τη λήξη της πατέντας του, για εφτά με οκτώ χρόνια. Μόλις επέρχεται η λήξη, ονομάζεται πλέον «εκτός πατέντας πρωτότυπο φάρμακο» ή off-patent και η τιμή του, σαφώς, ελαττώνεται δραστικά.

Τα γνωστά σε όλο τον κόσμο γενόσημα φάρμακα ή generics που είναι στην ουσία όμοια φάρμακα με τα ανωτέρω και παράγονται από επιχειρήσεις οι οποίες δεν έχουν ασχοληθεί ερευνητικά με αυτά, αδειοδοτούνται προς κυκλοφορία με την λήξη της πατέντας. Εντούτοις, τα γενόσημα φάρμακα έχουν πάντοτε ως σημείο αναφοράς και κύριο μέτρο σύγκρισης τα αντίστοιχα εκτός πατέντας πρωτότυπα φάρμακα.

Οι χώρες προκειμένου να ελέγχουν τις φαρμακευτικές δαπάνες θεσπίζουν αυστηρά μέτρα που σχετίζονται με την τιμολόγηση των φαρμάκων και τις προϋποθέσεις χορήγησής τους από τους ασφαλιστικούς φορείς.

2.5. ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Η μέγιστη μορφή ανταγωνισμού μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών είναι η εισαγωγή νέων προϊόντων για πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία ασθενειών. Το τμήμα R&D είναι ουσιαστικά υπεύθυνος για τον αγώνα της κατάκτησης του καινούριου προϊόντος. Ως εκ τούτου, η επιτυχία μιας φαρμακευτικής εταιρείας εξαρτάται από την ποιότητα του τμήματος έρευνας και ανάπτυξης που διαθέτει και των ενεργειών μάρκετινγκ. Στην αρχή οι δύο αυτοί παράγοντες λειτουργούσαν ανεξάρτητα, στην πορεία ωστόσο διαπιστώθηκε η ανάγκη για συνεργασία τους. Πρέπει να τονιστεί ότι οι άνθρωποι που δουλεύουν σε αυτούς τους τομείς έχουν διαφορετικό προσανατολισμό, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανάγκη για αμοιβαία προσπάθεια ώστε να κατανοηθεί η πολυπλοκότητα της δουλειάς των δύο μερών.

Τα στάδια του R&D είναι τα εξής:

1. **ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ** : έγκειται στην σύνθεση και εξαγωγή ενεργών ουσιών, ενώ περικλείει και την έρευνα των βιολογικών επιδράσεων φυσικών ή συνθετικών ουσιών. Η βασική έρευνα ενέχει τον παράγοντα τύχη σε μεγάλο ποσοστό όσον αφορά στην εύρεση των σωστών ενώσεων. Παρόλα αυτά , τόσο χάρη στη λογική ανακάλυψη του φαρμάκου, ξεκινώντας την έρευνα με βάση τον μηχανισμό μιας ασθένειας, όσο και την μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή συνδυαστική χημεία, η διαδικασία έχει γίνει περισσότερο αποδοτική τα τελευταία χρόνια. Το βήμα αυτό απαιτεί υψηλό κόστος αφού απαιτούνται πολλά ακριβά προγράμματα για να δημιουργηθεί ένας μικρός αριθμός ουσιών που χρειάζεται να εξεταστούν περαιτέρω. Μόλις, 1 στις 10000 ενώσεις ολοκληρώνεται ως προϊόν.
2. **ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**: οι επιτυχημένες ουσίες δοκιμάζονται σε ζώα. Αυτή η φάση περιλαμβάνει την δοκιμή των φαρμακολογικών δράσεων των ενώσεων, της τοξικότητάς τους και των ανεπιθύμητων δραστηριοτήτων τους. Στο τέλος του σταδίου αυτού ζητείται άδεια ώστε να συνεχιστεί η δοκιμή σε ανθρώπους. Εδώ οι αρχές ελέγχουν την συνέχιση των πολύ τοξικών φαρμάκων σε ανθρώπους.
3. **ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ, ΦΑΣΗ I** : σε αυτή την φάση της κλινικής δοκιμής, κλινικής μελέτης, οι χημικές ουσίες που πέρασαν το προηγούμενο στάδιο δοκιμάζονται για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους τους και ορίζονται τα επίπεδα ανεκτικότητας στους ασθενείς. Η δοκιμή γίνεται σε έναν μικρό αριθμό υγιών εθελοντών, περίπου είκοσι με εκατό. Αυτή η φάση έχει διάρκεια μηνών και περίπου το 70% από τα νέα φάρμακα περνούν αυτή την φάση.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ, ΦΑΣΗ II : μετά την ασφάλεια του φαρμάκου ελέγχεται και η αποτελεσματικότητά του. Η δεύτερη φάση της κλινικής δοκιμής μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες μέχρι και μερικά χρόνια και εμπλέκει μερικές εκατοντάδες ασθενείς. Οι περισσότερες φάσης II κλινικές μελέτες είναι τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια ομάδα ασθενών θα λάβει το πειραματικό φάρμακο, ενώ μια δεύτερη ομάδα θα λάβει μια γνωστή θεραπεία ή φάρμακο placebo, δηλαδή εικονικό φάρμακο. Αυτές οι μελέτες συχνά είναι τυφλές, διότι ούτε οι ασθενείς ούτε οι γιατροί γνωρίζουν ποιος παίρνει το πειραματικό φάρμακο. Περίπου το 60% περνάει το στάδιο.
5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ, ΦΑΣΗ III : σε αυτή την φάση το φάρμακο δοκιμάζεται σε μερικές εκατοντάδες έως χιλιάδες ασθενείς. Αυτή η μεγάλης κλίμακας δοκιμή παρέχει μεγαλύτερη κατανόηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, τα ευεργετήματα και το εύρος ή τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πολλές κλινικές μελέτες φάσης III , είναι τυχαιοποιημένες και τυφλές και διαρκούν αρκετά χρόνια. Το 70-90% των ουσιών που ξεκινούν αυτή την φάση, την ολοκληρώνουν. Όταν η φάση III ολοκληρωθεί, η φαρμακευτική εταιρεία μπορεί να ζητήσει έγκριση για την κυκλοφορία του φαρμάκου.
6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ, ΦΑΣΗ IV : η έρευνα συνεχίζεται και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Αυτή η φάση έχει ως σκοπό να ελέγξει την εμφάνιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας , όπως επίσης να βελτιώσει την γνώμη σχετικά με το προϊόν. Οι μελέτες φάσης IV μπορούν να οδηγήσουν στην ανακάλυψη νέων εφαρμογών του υπάρχοντος φαρμάκου και στην μεγαλύτερη αποδοχή από τους γιατρούς.

Κατά την διάρκεια των σταδίων σημαντικό είναι να υπάρχει συνεργασία μεταξύ του τμήματος R&D και του αντίστοιχου του μάρκετινγκ. Η ανακάλυψη ενός νέου φαρμάκου συνεπάγεται τεράστια κόστη. Για να αποσβεστεί αυτό το τεράστιο ποσό, είναι απαραίτητο να υπάρχει μια αρκετά μεγάλη αγορά για το προϊόν.

2.6. ΚΟΣΤΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το κόστος της φαρμακευτικής έρευνας είναι ιδιαίτερα υψηλό, αφού και τα προβλήματα με τα οποία έρχεται αντιμέτωπη η σημερινή φαρμακοβιομηχανία είναι υψηλού κόστους.

Το μεγάλο αυτό κόστος οφείλεται σε δύο λόγους:

- 1) Στις φάσεις των προ κλινικών και κλινικών μελετών, όπου γίνονται δοκιμές για πιθανή τοξικότητα, ασφάλεια και δράση του προϊόντος .(αντιμετωπίζεται με συντονισμό και συνεργασία).
- 2) Στην σύνθεση του προϊόντος εντός του εργαστηρίου, η οποία για προϊόντα που εμπεριέχουν πεπτιδία και πρωτεΐνες είναι πολύ υψηλό (αντιμετωπίζεται με νέες τεχνολογίες σχεδιασμού-βιοτεχνολογίας και σύνθεσης).

Ως προς την πρώτη αιτία, είναι μείζονος σημασίας να τονιστεί πως η συντριπτική πλειοψηφία των ενώσεων που συντίθενται εργαστηριακά δεν καταφέρνουν να οδηγηθούν σε κλινικές δοκιμές με στόχο κάποιο ιατρικό προϊόν για λόγους τοξικότητας, ασφάλειας ή οικονομίας και δραστηριότητας. Στην περίπτωση που ένα υποψήφιο φάρμακο μεταβεί από το στάδιο ερευνών σε ζώα σε αυτό των ανθρώπων, πάλι μόνο ένα εξαιρετικά μικρό μέρος από τα σκευάσματα που εισέρχονται στην μακροχρόνια διαδικασία των κλινικών δοκιμών, καταλήγουν στον ασθενή. Για παράδειγμα για να περάσει ένα προϊόν από τις κλινικές μελέτες το 2002 κόστιζε περίπου 400 εκατομμύρια ευρώ, κόστος το οποίο βέβαια σημειώνει ανοδική πορεία. Η διεθνής φαρμακευτική κοινότητα προκειμένου να αντιμετωπίσει αυτό το κόστος πραγματοποιεί ανοίγματα προς τα κράτη της ανατολικής Ευρώπης, όπου η σχετική διαδικασία είναι πιο οικονομική ή και σε τριτοκοσμικές χώρες.

Οι πρωτεΐνες είναι μόρια μεγάλου μοριακού βάρους, για την σύνθεση των οποίων είναι απαραίτητη ανασυνδυασμένη τεχνολογία υψηλού κόστους και για αυτό αποτελούν τον δεύτερο λόγο του υψηλού κόστους της φαρμακευτικής έρευνας. Επιπροσθέτως, οι ιντερφερόνες που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, είναι προϊόντα ιδιαιτέρως κοστοβόρα με αμφίβολο ευεργετικό αποτέλεσμα για τον ασθενή. Ακόμη, τα εμβόλια και τα αντισώματα, όχι μόνο είναι πολύ ακριβά αλλά καθίσταται δύσκολη και η παρασκευή τους λόγω προβλημάτων έγκρισής τους και παρενεργειών. Έτσι λοιπόν, στόχος της φαρμακευτικής βιομηχανίας είναι να αντικαταστήσει τις φαρμακευτικές ενώσεις που έχουν μεγάλο μοριακό βάρος με άλλες μικρότερου και που θα έχουν μειωμένο κόστος.

Το σημαντικότερο πρόβλημα της παγκόσμιας φαρμακοβιομηχανίας είναι η εκθετική αύξηση του κόστους ανάπτυξης νέων δραστικών ουσιών. Τα υψηλά ποσοστά αποτυχίας, το σημαντικό κόστος των ολοένα και πιο μακροχρόνιων κλινικών δοκιμών και το ύψος των πόρων που απαιτούνται για έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές είναι οι κύριοι λόγοι για αυτήν την εκθετική αύξηση των δαπανών R&D. Ελπιδοφόρες νέες ουσίες έφτασαν συχνά σε προχωρημένο στάδιο κλινικής έρευνας πριν τα αποτελέσματα δείξουν ότι έπρεπε να εγκαταλειφθούν. Οι πιθανότητες των νέων ουσιών να γίνουν εμπορεύσιμα προϊόντα εξακολουθούν να είναι εξαιρετικά μικρές.

2.7.ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

Οι εταιρείες του φαρμακευτικού κλάδου, τόσο σε διεθνές όσο και σε εγχώριο επίπεδο, με σκοπό να αντιμετωπίσουν την κλιμάκωση του ανταγωνισμού, τα υψηλά κόστη έρευνας και ανάπτυξης νέων σκευασμάτων, και τις κυβερνητικές ρυθμίσεις για μείωση των τιμών των φαρμάκων και των παρεχόμενων υπηρεσιών, επιλέγουν στρατηγικά την επέκτασή τους μέσω εξαγορών και συγχωνεύσεων, αναζητούν στρατηγικές συμμαχίες (π.χ. με ερευνητικά τμήματα πανεπιστημιακών

ιδρυμάτων και με εταιρείες που εξειδικεύονται στον τομέα της βιοτεχνολογίας, ώστε να εισάγουν νέες πατέντες στην αγορά) και διεισδύουν σε αναδυόμενες αγορές μέσω ιδρύσεως θυγατρικών. Με τις κινήσεις αυτές οι εταιρείες επιδιώκουν να εκμεταλλευθούν τις οικονομίες κλίμακας που προκύπτουν και μέσω επιμερισμού του κόστους να εξειδικευθούν στην ανάπτυξη και προώθηση νέων προϊόντων.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται από τις εταιρείες στην ανάπτυξη βιοτεχνολογικών προϊόντων για αποτελεσματικότερη θεραπεία ιάσιμων ασθενειών, αλλά και για θεραπεία ασθενειών για τις οποίες δεν έχει βρεθεί τρόπος αντιμετώπισης. Τα ερευνητικά τμήματα, με τη βοήθεια νέων εξελίξεων σε σύγχρονους επιστημονικούς κλάδους (π.χ. δομική βιολογία), ανακαλύπτουν και καλλιεργούν νέες ουσίες, με βάση τις οποίες αναπτύσσουν νέα είδη φαρμάκων. Τα νέα βιοτεχνολογικά φάρμακα διατίθενται στην αγορά σε αυξημένες τιμές, λόγω αφενός των δαπανηρών μεθόδων και του μεγάλου χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την παραγωγή τους, και αφετέρου της αυξημένης αποτελεσματικότητάς τους σε σχέση με τα συμβατικά φάρμακα. Απαιτείται όμως μια χρονοβόρα διαδικασία για την έγκριση των σκευασμάτων αυτών από τις αρμόδιες αρχές και την εισαγωγή τους στην αγορά. Ήδη στην ελληνική αγορά κυκλοφορεί αξιοσημείωτος αριθμός βιοτεχνολογικών φαρμάκων που προορίζονται για την καταπολέμηση σοβαρών ασθενειών.

Γίνεται λοιπόν, φανερό πως οι εξελίξεις στον χώρο της βιολογίας είναι αυτές που μπορούν να επιφέρουν την καινοτομία στον φαρμακευτικό κόσμο. Έτσι, με κριτήριο όχι μόνο τις παραμέτρους που αφορούν συγκεκριμένα τον κλάδο, αλλά λαμβάνοντας υπόψιν και άλλες όπως είναι το κόστος εργασίας, η φορολογική πολιτική, η εκπαίδευση και η κατάρτιση, οι φαρμακευτικές εταιρείες αποφάσισαν να μεταφέρουν χρόνο με τον χρόνο τις επενδύσεις τους σε επίπεδο R&D από την γηραιά ήπειρο σε Αμερική και Ασία.

Η Επιτροπή παραδέχεται την καίρια θέση του τμήματος Έρευνας&Ανάπτυξης στην βιομηχανία του φαρμάκου. Σήμερα, τίθενται σε εφαρμογή διάφορες πρωτοβουλίες σε συγκεκριμένους τομείς για την επέκταση της καινοτομίας στον τομέα. Για παράδειγμα, το 2006, εκδόθηκαν δύο προγράμματα, εκ των οποίων, το ένα ήταν το έβδομο πρόγραμμα πλαίσιο για την ανάπτυξη και την έρευνα και το δεύτερο το πρόγραμμα για την ανταγωνιστικότητα και την καινοτομία ούτως ώστε να υπάρξει στήριξη τόσο στην ανάπτυξη καινούριας τεχνολογίας, όσο και στην διασφάλιση της κατάλληλης εμπορικής εκμετάλλευσης των επιστημονικών αποτελεσμάτων. Το 2008 η Επιτροπή εξέτασε διεξοδικά τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να ενδυναμώσει τις ενέργειές της στον τομέα της έρευνας και της ανάπτυξης για τις σπάνιες ασθένειες.

Η βιοφαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη έχει επιτευχθεί σε μεγάλο βαθμό λόγω της ανταγωνιστικότητας που ενισχύθηκε στην Ευρωπαϊκή γη μέσω της πρωτοβουλίας για παρασκευή πρωτότυπων φαρμάκων. Πρόθεση αυτής της κίνησης, της συνεργασίας ανάμεσα στην Επιτροπή και την φαρμακοβιομηχανία και τον ιδιωτικό με τον δημόσιο τομέα, είναι η βελτίωση και η επιτάχυνση της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων, ώστε να προσφέρονται στους νοσούντες πολύ πιο έγκαιρα οι ανάλογες θεραπείες.

Οι αλληπάλληλες πιέσεις που ασκούνται από την πλευρά του συστήματος υγείας προς τις φαρμακευτικές βιομηχανίες προκειμένου να ελαττώσουν τις δαπάνες τους έχουν ως έκβαση να χάνουν οι τελευταίες τα πλεονεκτήματά τους και η καινοτομία να δέχεται το ένα χτύπημα μετά το άλλο, τα οποία σαφώς καλείται να αντιπαρέλθει. Οι φαρμακευτικές εταιρείες, οι περισσότερες καινοτόμες από τη φύση τους, οφείλουν να αλλάξουν τον τρόπο που αναπτύσσουν νέα φάρμακα. Η καινοτομία, για να είναι υλοποιήσιμη απαιτεί συνεργασία με άλλες μεγάλες και μικρές επιχειρήσεις, καθώς και με ακαδημαϊκούς και κρατικούς ερευνητές, ικανότητα χρήσης εργαλείων για εκμετάλλευση της εκρηκτικής αύξησης των γνώσεων για τη βιολογία του ανθρώπου και κουλτούρα, δηλαδή, βελτίωση των εκβάσεων στο κέντρο της έρευνας, από την αρχή της διαδικασίας ανάπτυξης των φαρμάκων.

Η επανεφεύρεση της βιοτεχνολογικής έρευνας και ανάπτυξης με στόχο την επανάκτηση της εμπιστοσύνης του κοινού, η αντιμετώπιση των ανησυχιών των αρμόδιων αρχών και η απόδειξη στους υπεύθυνους λήψης πολιτικών αποφάσεων η αξία που μπορούν και πρέπει να δημιουργήσουν τα καινοτόμα φάρμακα, συνιστούν αναγκαία προϋπόθεση για την επαναπροσέγγιση της καινοτομίας.

2.8. ΑΙΤΙΕΣ ΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΣΕ ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ελληνική φαρμακοβιομηχανία υστερεί σε καινοτόμα φάρμακα εξαιτίας :

- της υστέρησης σε βασική έρευνα. Αυτό διαφαίνεται κατόπιν εξέτασης της ερευνητικής παραγωγής των τριών φαρμακευτικών σχολών της χώρας καθώς και των σχετικών εργαστηρίων των τμημάτων Χημείας, Βιοχημείας ή των Ιατρικών σχολών. Στα ελληνικά πανεπιστήμια και τα ερευνητικά κέντρα δεν πραγματοποιούνται ρηξικέλευθες ανακαλύψεις σε τέτοιο βαθμό που θα μπορούσαν να αποτελέσουν την βάση νέων φαρμάκων.
- Της υστέρησης στην νοοτροπία μεταφοράς της τεχνολογίας από την ακαδημαϊκή κοινότητα στον κόσμο της βιομηχανίας.
- Της έλλειψης επιχειρηματικών κεφαλαίων.
- Της έλλειψης σε τεχνογνωσία και παράδοση.
- Της ελλιπούς στήριξης της καινοτομίας από πλευράς κρατικής πολιτικής. (π.χ. Γενόσημα)
- Της έλλειψης κινήτρων από την πλευρά των ελληνικών φαρμακευτικών εταιρειών που παράγουν γενόσημα φάρμακα να προχωρήσουν στην ανακάλυψη καινούριων φαρμάκων.

Στα ανωτέρω συμπεράσματα καταλήγει κανείς αν μελετήσει ενδελεχώς την δομή της ελληνικής φαρμακευτικής αγοράς, τον τρόπο ανάπτυξής της , όπως και τα προβλήματα που καλούνται να επιλύσουν τα επιμέρους τμήματά της από την παραγωγή έως και την τελική κατανάλωση του φαρμάκου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

3.1. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η φαρμακευτική έρευνα στην πατρίδα μας έχει ενισχυθεί τις τελευταίες δεκαετίες μέσω των πόρων που διατίθενται από ιδιωτικούς και δημόσιους φορείς. Συγκεκριμένα, οι φορείς αυτοί χρηματοδοτούν προγράμματα που αξιοποιούν η ακαδημαϊκή και η ευρύτερη ερευνητική κοινότητα, ώστε να ανακαλύψουν και να αναπτύξουν διαγνωστικά ή θεραπευτικά προϊόντα. Τα αποτελέσματα μέχρι στιγμής δεν είναι τα πλέον επιθυμητά.

Οι κύριοι λόγοι για τα μη ικανοποιητικά αποτελέσματα είναι :

- η ελλιπής οργάνωση και στρατηγική,
- η έλλειψη συνεργασίας με το αντίστοιχο επιστημονικό προσωπικό της αλλοδαπής,
- η υπάρχουσα υλικοτεχνική υποδομή που παραμένει αναξιοποίητη,
- η ελλιπής στοχοπροσήλωση από την πλευρά του ελληνικού επιστημονικού κόσμου.

Στο πλαίσιο της έρευνας και της ανάπτυξης των φαρμάκων, ένα από τα σημαντικότερα στάδια αποτελεί αυτό της δοκιμής των υπό μελέτη προϊόντων στα πειραματόζωα. Η διαδικασία αυτή είναι άκρως απαραίτητη για τον έλεγχο τη νέας δραστικής ουσίας ως προς την βιοκατανομή, το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική, τη τοξικότητα και τη φαρμακολογική δράση. Ανά τον κόσμο υπάρχουν τα ανάλογα πιστοποιημένα εργαστήρια που παρέχουν αυτή την υπηρεσία στη παγκόσμια φαρμακοβιομηχανία. Στην Ελλάδα, όμως, τέτοιο εργαστήριο δεν υπάρχει και θα ήταν δυνατό να δημιουργηθεί καθότι θα ήτο εξαιρετικά κερδοφόρο από χρηματικής άποψης και θα ωθούσε πολλούς επιστήμονες να εξειδικευτούν σε ένα τέτοιο κομμάτι, με στόχο την περαιτέρω ανάπτυξη της φαρμακευτικής έρευνας.

Οι κλινικές μελέτες φάσης I, οι μελέτες δηλαδή που πραγματοποιούνται σε εθελοντές ασθενείς ή υγιείς, έπονται αυτές των πειραματόζωων και εξετάζουν την βιοκατανομή, την φαρμακοκινητική, τον μεταβολισμό και την ασφάλεια του φαρμάκου. Στις χώρες του εξωτερικού τέτοιες μελέτες διεξάγονται

από δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς, στην Ελλάδα, ωστόσο, δεν λαμβάνουν χώρα αν και υπάρχουν τόσο το κατάλληλο επιστημονικό προσωπικό, όσο και τα απαραίτητα επιστημονικά μηχανήματα και όργανα, αφού εκλείπει ο απαραίτητος κεντρικός συντονισμός.

Η επιρροή της φαρμακευτικής βιομηχανίας στην διεθνή σκηνή της οικονομίας είναι μεγάλη. Σε παγκόσμιο επίπεδο ο κύκλος των πωλήσεων ανά χρονιά αγγίζει το ένα τρις ευρώ, ενώ για την Ελλάδα ο συνολικός ετήσιος τζίρος για τα πενήντα πρώτα σε πωλήσεις φάρμακα πολυεθνικών πλησιάζει το ένα δις ευρώ, από το οποίο το 26% ανήκει στα δώδεκα πιο γνωστά σκευάσματα εκ των προαναφερθέντων πενήντα.

Επιπλέον, είναι γνωστό πως η ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία δεν ασχολείται ούτε με την ανακάλυψη και την χρησιμοποίηση των δραστικών ουσιών, ούτε με την επανασύνθεση ή αντιγραφή αυτών, ακόμη και στην περίπτωση που έχει λήξη η πατέντα του φαρμακευτικού παρασκευάσματος και πλέον έχει καταστεί γενόσημο.

Στην Ελλάδα, σήμερα, διεξάγονται περίπου 250 κλινικές μελέτες πάνω σε νέα καινοτόμα φάρμακα, με συνολικό προϋπολογισμό 84 εκατομμυρίων ευρώ, τον χαμηλότερο στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ωστόσο, οι δυνατότητες της χώρας στον τομέα αυτό είναι πολύ μεγαλύτερες. Ο αριθμός των κλινικών μελετών ανεξαρτήτως φάσης ή σταδίου, που διεξήχθησαν στην Ελλάδα μέχρι το 2018 ήταν 2.506 κλινικές μελέτες (1.434 ολοκληρωμένες) όσες περίπου και στην Φινλανδία. Η δαπάνη της φαρμακευτικής βιομηχανίας για E&A αντιστοιχεί στο 8% της συνολικής δαπάνης για E&A στην Ελλάδα, ποσοστό υψηλότερο από τις υπόλοιπες νότιες χώρες.

3.2. ΓΕΝΟΣΗΜΑ – ΤΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ

Είναι προφανές, κατόπιν όλων των λόγων και των συνθηκών που αναλύθηκαν ανωτέρω, πως η πλειονότητα των ελληνικών φαρμακευτικών εταιρειών εστιάζει στην παραγωγή των γενοσήμων φαρμάκων, λόγω των υψηλών κερδών που μπορούν να αποφέρουν χάρη στη χαμηλή τους τιμή. Η εισαγωγή των γενοσήμων σκευασμάτων στην εγχώρια αγορά πραγματοποιείται με αργούς ρυθμούς, οι οποίοι εν καιρώ θα γίνουν πιο ταχείς, καθώς θα αρχίσουν να ακολουθούν τις τάσεις που ισχύουν διεθνώς για τον φαρμακευτικό τομέα, τάσεις που σχετίζονται με τον τρόπο που διατίθεται ένα προϊόν στην αγορά, όσο και με τα επίπεδα των τιμών εξαιτίας της διαφορετικής τιμολογιακής πολιτικής κάθε κράτους.

Τα γενόσημα είναι φάρμακα ίδια σε σύνθεση και αποτελεσματική δράση με τα πρωτότυπα, των οποίων η πατέντα έχει λήξει. Βάσει νομοθεσίας, το αντίγραφο φάρμακο περιέχει την ίδια δραστική ουσία και η βιοδιαθεσιμότητα όπως και οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες πρέπει να ταυτίζονται με αυτές του πρωτοτύπου. Τα πρωτότυπα και τα γενόσημα φάρμακα μπορούν να διαφέρουν ως προς τα έκδοχά τους, χωρίς όμως αυτή η διαφορά να επιδρά στην μεταξύ τους θεραπευτική ισοδυναμία. Οι κατασκευαστές των αντιγράφων φαρμάκων υποχρεούνται να προχωρούν στις κατάλληλες μελέτες βιοϊσοδυναμίας, ώστε να γίνεται φανερό πως τα γενόσημα διαθέτουν την ίδια βιοϊσοδυναμική ιδιότητα με αυτή των αντίστοιχων πρωτοτύπων, γιατί μόνο έτσι τούς χορηγείται η άδεια κυκλοφορίας των.

Ωστόσο, αν και η νομοθεσία μέσω των σχετικών διατάξεων της μεριμνά για τις συνθήκες παραγωγής και τις προδιαγραφές των γενοσήμων φαρμάκων, παρατηρείται έντονη καχυποψία από κάποιους ως προς το ότι η ποιότητά τους είναι όντως εφάμιλλη με εκείνη των πρωτοτύπων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι γιατροί, οι οποίοι διχάζονται εμφανώς, καθώς μια μερίδα αυτών χορηγούν τα καινοτόμα φάρμακα μόνο όταν αυτό κρίνεται απολύτως απαραίτητο διότι πιστεύουν στην ισοδυναμία των προαναφερθέντων, οπότε και θεωρούν ότι ο ασθενής με χαμηλότερο κόστος μπορεί να γίνει δέκτης της ίδιας ποιότητας αγωγής, ενώ, κάποιοι άλλοι δεν προχωρούν στην συνταγογράφηση των αντιγράφων επικαλούμενοι την δικαιολογία της ποιοτικής τους διαφοράς.

Τα γενόσημα φάρμακα αποτελούν ελκυστική επιλογή των συστημάτων υγείας λόγω της χαμηλότερης τιμής τους. Η προσπάθεια εξοικονόμησης πόρων, μέσω της αύξησης της κατανάλωσης των γενοσήμων, ώστε να χρηματοδοτηθούν οι νεότερες θεραπείες και η "καινοτομία" αποτελεί σημείο σύμπτωσης των επιδιώξεων των κυβερνήσεων και της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας.

Παρόλα αυτά στην Ελληνική αγορά παρατηρείται ότι η είσοδος γενοσήμων σκευασμάτων δεν πραγματοποιείται με τη δέουσα ταχύτητα και ότι εισέρχονται στην αγορά λιγότερα νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση των αναγκών των ασθενών. Πολλά φάρμακα, που ανήκουν σε μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες, αναμένονται να χάσουν την πατέντα τους μέσα στα επόμενα χρόνια. Ο καλύτερος τρόπος για να αντιμετωπιστεί αυτή η κατάσταση, εκ μέρους των μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών, θα ήταν φυσικά η είσοδος στην αγορά νέων καινοτόμων φαρμάκων που θα καλύπτονται από πατέντα. Αυτό όμως στην σημερινή εποχή δεν φαίνεται να είναι και τόσο εύκολο καθώς όπως έχουμε επισημάνει, η είσοδος νέων φαρμάκων στην αγορά έχει επιβραδυνθεί σημαντικά σε σύγκριση με την προηγούμενη 20ετία. Η λύση που έχει βρεθεί εκ μέρους των φαρμακευτικών κολοσσών είναι η κατάθεση υπέρογκων χρηματικών ποσών στις επιχειρήσεις παραγωγής αντιγράφων φαρμάκων, ώστε να καθυστερήσουν την κυκλοφορία οι τελευταίες των γενοσήμων τους.

Οι εκπρόσωποι των εταιρειών παραγωγής πρωτότυπων φαρμάκων με την βοήθεια του νομικών τους τμημάτων, δηλώνουν δημοσίως πως για τις όποιες καθυστερήσεις στην κυκλοφορία των γενοσήμων δεν ευθύνονται οι ίδιες αλλά οι χρονοβόρες διαδικασίες που άπτονται των κανονιστικών ρυθμίσεων. Υπάρχουν σοβαρές υπόνοιες ότι οι βιομηχανίες παρασκευής αρχέτυπων σκευασμάτων έχουν προσπαθήσει να δωροδοκήσουν τους εμπόρους χονδρικής πώλησης, ενώ σημειώνονται και καταγγελίες από την πλευρά των επιχειρήσεων παραγωγής αντιγράφων πως οι προαναφερθείσες έχουν παρέμβει στους προμηθευτές των δραστικών ουσιών των φαρμάκων.

Στο πλαίσιο της εμπορικής πολιτικής τους, οι εταιρείες παραγωγής πρωτοτύπων φαρμάκων προωθούν τα σκευάσματά τους στην ιατρική κοινότητα και τους λοιπούς συναφείς κλάδους του χώρου της υγείας. Μάλιστα, η στρατηγική που ακολουθούν είναι τέτοια που επιτάσσει να θέτουν υπό αμφισβήτηση τα γενόσημα προς το ευρύ κοινό, ακόμα και όταν αυτά ήδη διατίθενται στην φαρμακευτική αγορά.

Ένα στοιχείο που αντλείται από τη βιβλιογραφία περί φαρμάκων είναι αυτό του παραδόξου των γενοσήμων. Σύμφωνα με το παράδοξο, η μεγαλύτερη διείσδυση των γενοσήμων δεν οδηγεί αυτόματα σε μειώσεις τιμών των πρωτότυπων φαρμάκων, ούτε σε μείωση της δαπάνης. Στην χειρότερη να επιβραδύνει το ρυθμό της ανάπτυξης των τιμών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ζήτηση διαμορφώνεται από τη συνταγογράφηση του γιατρού και όχι από τον πελάτη. Η προσφορά επηρεάζει τον συνταγογραφούντα ιατρό και οδηγεί προς τα επάνω τις πωλήσεις τεμαχίων. Το παράδοξο των γενοσήμων προβλέπει αυτό ακριβώς που συμβαίνει στη χώρα μας, ότι οι προτροπές για γενόσημα, τα οποία μάλιστα στην περίπτωση της Ελλάδας είναι brand generics, δεν σημαίνει μείωση της δαπάνης.

Οι γραμμικές προσεγγίσεις των μειώσεων των τιμών διατήρησαν τις στρεβλώσεις του συστήματος ως είχαν αυξάνοντας την πιθανότητα παλιά και φτηνά φάρμακα να υποκαθίστανται από δήθεν καινούργια και ανεβάζοντας το ημερήσιο κόστος θεραπείας. Η αντικατάσταση παλιών, δοκιμασμένων φαρμάκων με δήθεν νέα, τα οποία ονοματίζουν καινοτόμα, είναι ένα ελληνικό φαινόμενο. Ο συνδυασμός brand γενοσήμων και οριζόντιας αντιμετώπισης των τιμών έχει αποτέλεσμα περίπου τριακόσια με τετρακόσια δήθεν καινοτόμα φάρμακα στα νέα δελτία φαρμάκων που εκδίδονται κάθε τρεις μήνες.

Από τη μια μεριά η διασφάλιση την νόμιμης μονοπωλιακής αποκλειστικότητας στην αγορά για τις παρασκευάστριες των πρωτότυπων προϊόντων εταιρείες ως επιβράβευση της καινοτομίας και ως κίνητρο για την εκ μέρους τους συνεχιζόμενη και υψηλή επένδυση σε καινοτόμο φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη και από την άλλη μεριά η ενίσχυση του ανταγωνισμού στην αγορά φαρμάκου για τον περιορισμό των φαρμακευτικών δαπανών και κατ' επέκταση για τη διασφάλιση της

βιωσιμότητας των εθνικών συστημάτων υγείας, αποτελούν τις δύο αντίθετες πλευρές ενός κρίσιμου διλήμματος που αναπτύσσεται στα πλαίσια διαμόρφωσης της φαρμακευτικής πολιτικής. Λόγω της μείζονος σημασίας και των δύο αυτών προτεραιοτήτων πολιτικής η πολιτεία δεν έχει παρά να ακολουθήσει μια στρατηγική η οποία θα προσφέρει και ταυτόχρονα θα εγγυάται μια ισορροπημένη προσέγγιση, συμβιβάζοντας τα αντικρουόμενα συμφέροντα και των δύο πλευρών, λαμβανομένων υπόψη των χαρακτηριστικών και ιδιαιτεροτήτων της φαρμακευτικής βιομηχανίας και αγοράς. Και δεν υπάρχει άλλος τρόπος για τη διασφάλιση της ισορροπίας αυτής παρά μόνο η διαμόρφωση συνδυαστικής λύσης σε εθνικό επίπεδο δηλαδή η εφαρμογή πολιτικών που ενθαρρύνουν την καινοτομία με την παράλληλη θέση σε ισχύ πολιτικών που προωθούν την κυκλοφορία των γενοσήμων. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να διασφαλίζεται αφενός η απόσβεση της υψηλής επένδυσης σε έρευνα και ανάπτυξη, που πραγματοποιείται εκ μέρους των παρασκευαστών καινοτόμων προϊόντων μέσω της νομοθετικής καθιέρωσης ενός καλά δομημένου και αποτελεσματικού συστήματος που προσφέρει υψηλό επίπεδο προστασίας στα προϊόντα τους από τις ενδεχόμενες απομιμήσεις και αφετέρου η προώθηση της κυκλοφορίας και η ενθάρρυνση της κατανάλωσης των γενοσήμων μέσω της ενεργοποίησης στρατηγικών που διασφαλίζουν την εύκολη και γρήγορη πρόσβαση των παρασκευαστών των γενοσήμων στην αγορά καθώς και μέσω πολιτικών που επηρεάζουν θετικά τη ζήτηση της αγοράς για γενόσημα φάρμακα.

3.3. ΤΑ ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ

Ο κλάδος του φαρμάκου έχει αναδειχτεί ως ένας από τους πλέον δυναμικούς κλάδους του εγχώριου επιχειρείν, ακόμη και σε συνθήκες κρίσης, εισφέροντας άμεσα και έμμεσα κατά περίπου 4% στο ΑΕΠ και αποτελώντας παράλληλα βασικό πυλώνα για την στροφή της χώρας προς τον δρόμο της ανάπτυξης και την επανεκκίνηση της οικονομίας. Η επιχειρηματική διάσταση του κλάδου σε συνδυασμό με την αδιαμφισβήτητη κοινωνική προσφορά, αποτελεί εχέγγυο για μια κοινωνία ευημερίας και μια χώρα με ανοδικό ΑΕΠ και ικανοποιητικό βαθμό απασχόλησης.

Η αγορά των αντίγραφων φαρμάκων αποτέλεσε το 2007 το 9,8% της συνολικής αγοράς φαρμάκου, ενώ ο μέσος ρυθμός μεγέθυνσής της ανέρχεται στο 8,7% ετησίως. Παρουσίασε αρνητικό εμπορικό ισοζύγιο, ύψους € 1.364 εκατ., ενώ ο Δείκτης ευημερίας του προϊόντος επιδεινώθηκε σε σχέση με το 2006 (από -0,53 σε -0,56) επιβεβαιώνοντας την αυξανόμενη υπεροχή των εισαγωγών φαρμακευτικών προϊόντων της χώρας μας έναντι των εξαγωγών. Το 82% των ροών εμπορίου (εισαγωγές και εξαγωγές) αφορά σε συναλλαγές με χώρες της ΕΕ. Η συνολική δαπάνη για υγεία στην Ελλάδα το 2007 ανήλθε στο 9,5% του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος (ΑΕΠ). Ο αντίστοιχος σταθμισμένος ως προς το ΑΕΠ μέσος όρος της Ευρωπαϊκής Ένωσης των χωρών-μελών ανήλθε στο 9,1 %.

Η ιδιωτική δαπάνη ως ποσοστό του συνόλου των δαπανών υγείας στην Ελλάδα κινείται διαχρονικά σε επίπεδα υπερδιπλάσια του μέσου όρου των χωρών της ΕΕ, κατατάσσοντας την πρώτη μεταξύ των άλλων χωρών. Το 2007, ανήλθε στο 47,1% του συνόλου των δαπανών υγείας, όταν ο αντίστοιχος μέσος όρος των ευρωπαϊκών χωρών ανήλθε στο 22,8%. Από το σύνολο των πόρων που δαπανώνται για την Υγεία, οι χώρες της ΕΕ διαθέτουν κατά μέσο όρο το 17,3% σε φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε ασθενείς εκτός νοσοκομείων. Στην Ελλάδα, το ποσοστό της φαρμακευτικής δαπάνης στη δαπάνη υγείας βρίσκεται χαμηλότερα του σταθμικού μέσου όρου των χωρών της ΕΕ από το 1998 και έπειτα, φτάνοντας το 2007 στο 16,3% και κατατάσσοντας τη χώρα μας στην τέταρτη θέση μεταξύ των χωρών της ΕΕ. Η κατά κεφαλή φαρμακευτική δαπάνη στην Ελλάδα ανήλθε στα 194 ευρώ, κατατάσσοντας τη χώρα μας στην τελευταία θέση μεταξύ των χωρών της ευρωζώνης. Ο σταθμισμένος ως προς τον πληθυσμό μέσος όρος ανήλθε στα 389 ευρώ.

Σήμερα, με βάσει τα επίσημα στοιχεία και τις αναλύσεις του IOBE, η συνολική επίδραση του φαρμακευτικού κλάδου στο ΑΕΠ της χώρας ανέρχεται στα 7,55 δις. ευρώ ή σε ποσοστό που ξεπερνά το 4% . Η αξία του κλάδου για την οικονομία και το ΑΕΠ μέσα και από την αυξανόμενη εξωστρέφειά του, όπως αποδεικνύεται από επίσημα στατιστικά στοιχεία αλλά και από μια σειρά μελετών με πιο πρόσφατη αυτή του IOBE με τίτλο: Μελέτη στρατηγικής για τον κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας βεβαιώνουν πως η φαρμακοβιομηχανία μπορεί μέσα από συγκεκριμένες δράσεις να αυξήσει την ταχύτητα εξόδου της χώρας από την ύφεση. Ειδικότερα, σύμφωνα με τη μελέτη του IOBE η άμεση επίδραση στο ΑΕΠ διαμορφώνεται 1,52 δις ευρώ, ενώ στα 2,18 δις. ευρώ υπολογίζεται η έμμεση επίδραση και στα 3,8 δις. ευρώ η προκαλούμενη επίδραση. Πιο συγκεκριμένα, ο κλάδος του φαρμάκου διαθέτει υψηλές πολλαπλασιαστικές επιδράσεις καθώς κάθε 1 ευρώ προστιθέμενης αξίας στην παραγωγή και διάθεση φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί σε:

- 2,6 ευρώ προστιθέμενης αξίας μέσω των έμμεσων επιδράσεων και
- 5,3 ευρώ προστιθέμενης αξίας αν συμπεριληφθούν και οι προκαλούμενες επιδράσεις

Σε όρους ΑΕΠ οι παραπάνω πολλαπλασιαστές ισούνται με 2,4 και 5 αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, σε έκθεσή της που δημοσιεύτηκε το 2013, η εταιρεία συμβούλων McKinsey έχει χαρακτηρίσει την φαρμακευτική βιομηχανία ως «ένα από τα 6 “rising stars” που μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση του ΑΕΠ».

Σχεδόν όλες οι εταιρείες με εγχώρια παραγωγή δραστηριοποιούνται και ως εισαγωγείς φαρμάκων. Τα εργοστάσια παραγωγής των εταιρειών ανέρχονται 21 σε όλη την Ελλάδα και ο όγκος παραγωγής αγγίζει περίπου το 1 δις ευρώ σε ετήσια βάση. Το 53,7 % αυτών έχουν μόνο εμπορική δραστηριότητα, ενώ 46,3% έχουν εμπορική και παραγωγική δραστηριότητα. Το 22% των εταιρειών παράγουν μέχρι και το 30% της εγχώριας παραγωγής φαρμάκων, ενώ μια στις δέκα εταιρείες καλύπτει πάνω από το 40% της εγχώριας παραγωγής. 400 εκατ. ευρώ έσοδα από φόρους, από τα οποία τα μισά περίπου αφορούν άμεση επίδραση.

Ο φαρμακευτικός κλάδος έχει βοηθήσει έμπρακτα στην έξοδο της χώρας από την κρίση και στον εξορθολογισμό της ελληνικής οικονομίας καθώς την περίοδο 2009-2013 έχει επιτευχθεί μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης της τάξης του 55% , μια μοναδική επίδοση μεταξύ όλων των κλάδων της ελληνικής οικονομίας. Αξίζει να σημειωθεί εδώ πως ενώ η φαρμακευτική δαπάνη το 2009 αποτελούσε το 2.8% του ΑΕΠ το 2013 ανήλθε στο 1.3% του ήδη μειωμένου κατά περίπου 16% ΑΕΠ. Ενώ το φάρμακο αποτελεί μόλις το 20% του συνολικού κόστους για την Υγεία, έχει υποστεί τις μεγαλύτερες πιέσεις σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα κέντρα κόστους.

Επιπλέον, από το «κούρεμα» των ομολόγων, οι εταιρείες του κλάδου υπέστησαν ζημία 1 δις. ευρώ ενώ παράλληλα οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις αποδίδουν κάθε χρόνο επιπλέον ποσά στο Ελληνικό Κράτος μέσω του «claw back», του γνωστού αυτόματου μηχανισμού επιστροφής, σύμφωνα με τον οποίο οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις επιστρέφουν στο κράτος στην περίπτωση υπέρβασης της δαπάνης, το αντίστοιχο ποσό της υπέρβασης, ένα σοβαρό αντικίνητρο της Πολιτείας για την υλοποίηση δομικών μεταρρυθμίσεων.

Οι προοπτικές του κλάδου του φαρμάκου είναι εξίσου σημαντικές καθώς μέχρι το 2021, η Φαρμακοβιομηχανία μπορεί να εισφέρει επιπλέον 2 δις. ευρώ στην Ελληνική Οικονομία και να δημιουργήσει 25.000 νέες θέσεις εργασίας (Πηγή: σχέδιο Ελλάδα 2021: Το νέο Αναπτυξιακό Πρότυπο).

Αναφορικά με την παραγωγή του φαρμάκου, σύμφωνα με την έρευνα Prodcorn η αξία αυτού ανήλθε στα 954 εκατομμύρια το 2017, αυξημένη κατά 6,6% σε σύγκριση με το 2016 . Ο δείκτης βιομηχανικής παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων κατέγραψε σημαντική άνοδο το 2017, ενώ η αύξηση συνεχίστηκε και το 2018 με ελαφρώς χαμηλότερη ένταση, ένδειξη ότι η αξία της παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων για το 2018 θα αυξηθεί εκ νέου. Ο κύκλος εργασιών της παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων, σημειώνει αύξηση το 2018, μέχρι και το 3ο τρίμηνο, έναντι πτώσης το 2017, ενώ σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη παραγωγής εκτιμάται ότι οι τιμές υποχώρησαν . Η προστιθέμενη αξία του κλάδου παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων διαμορφώθηκε στα 668 εκατομμύρια ευρώ το 2017, υψηλότερη κατά 9,7% σε σύγκριση με το 2016, αποτελώντας το 3,0% της συνολικής προστιθέμενης αξίας του κλάδου της μεταποίησης .

Σύμφωνα, με τα στατιστικά στοιχεία ,στην Ελλάδα η απασχόληση στο στενό πυρήνα της παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων, διαμορφώθηκε στα 14,4 χιλιάδες άτομα το 2017, μειωμένη κατά 14,3% σε σχέση με το 2016. Ταυτόχρονα, σύμφωνα με την Διεθνή τυποποιημένη ταξινόμηση της εκπαίδευσης (ISCED) για το 2017 το εκπαιδευτικό υπόβαθρο των εργαζομένων στον κλάδο παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων ήταν πολύ υψηλό, με το 60,5% να είναι πανεπιστημιακής

εκπαίδευσης , όταν στον κλάδο της μεταποίησης το ποσοστό ήταν 35,7% και στο σύνολο της οικονομίας 22,0%, γεγονός που αναδεικνύει την υψηλή εκπαιδευτική κατάρτιση των εργαζομένων στον κλάδο παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων . Η διαφορά αυτή δείχνει τη σημασία της παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων ως ανασχετικό κλάδο στο brain drain της ελληνικής οικονομίας. Το 2017, οι απασχολούμενοι στον κλάδο παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων αντιστοιχούν στο 0,4% της συνολικής απασχόλησης στην ελληνική οικονομία, ενώ αποτελεί το 4,1% της συνολικής απασχόλησης στον κλάδο της μεταποίησης, ποσοστό υψηλότερο από το μέσο όρο της Ε.Ε.25 (2,4%). Η απασχόληση σε Ισοδύναμα Πλήρους Απασχόλησης (ΙΠΑ), υπολογίζει τη συνολική απασχόληση με την υπόθεση πως όλοι οι εργαζόμενοι απασχολούνται πλήρες ωράριο .Βάσει των στοιχείων, ο κλάδος παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων κατέγραψε κάμψη της απασχόλησης σε ΙΠΑ την περίοδο 2010-2017 κατά 7,2%, έναντι ισχυρής κάμψης στον κλάδο της μεταποίησης 23,2%, ενδεικτικό της ανελαστικότητας στον κλάδο παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων. Σημειώνεται βέβαια ότι το 2017 καταγράφηκε πτώση της απασχόλησης στον κλάδο φαρμάκων, καθώς μέχρι το 2016 η πτώση ήταν πολύ περιορισμένη . ταυτόχρονα, το συνολικό μισθολογικό κόστος την ίδια περίοδο μειώθηκε κατά 12,3% έναντι πολύ μεγαλύτερης υποχώρησης στον κλάδο της μεταποίησης (34,3%) . Το υψηλό εκπαιδευτικό υπόβαθρο, το πλήρες ωράριο καθώς και αλλά χαρακτηριστικά των εργαζομένων στον κλάδο παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων έχουν διαμορφώσει το μέσο ωρομίσθιο (10,3 ευρώ) σε σχεδόν διπλάσιο επίπεδο από το σύνολο της οικονομίας (5,3 ευρώ), και πολύ υψηλότερο από τον κλάδο της μεταποίησης (6,7 ευρώ) .

3.4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ – ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όπως, έχει επισημανθεί και παραπάνω, από εμπορική άποψη, τα φάρμακα χωρίζονται σε καινοτόμα και γενόσημα . Τα φάρμακα καινοτομίας είναι αυτά τα είδη φαρμάκων τα οποία κατοχυρώνονται με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, κατασκευάζονται και αδειοδοτούνται για πρώτη φορά. Αντίθετα, τα γενόσημα φάρμακα είναι αυτοί οι τύποι φαρμάκων που είναι βιοϊσοδύναμοι με τα πρωτότυπα και έχουν τα ίδια δραστικά συστατικά αλλά παράγονται μετά από λήξεις ευρεσιτεχνιών από άλλο κατασκευαστή. Τα γενόσημα φάρμακα είναι παρόμοια με τα καινοτόμα φάρμακα όσον αφορά την ταυτότητα, τη δύναμη, την ποιότητα, την καθαρότητα, την ασφάλεια, τη δραστικότητα, τις χρήσεις και τη θεραπεία. Σύμφωνα με τα πρότυπα της Αμερικανικής Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), τα γενόσημα φάρμακα πρέπει να έχουν ταυτόσημο δραστικό συστατικό, μορφή δοσολογίας, αντοχή, αποτελεσματικότητα, οδό χορήγησης, προφίλ βιοδιαθεσιμότητας φαρμάκου και φαρμακοκινητικές παραμέτρους παρόμοιες με το καινοτόμο.

Παρομοίως, η συνταγοποίηση τροποποιημένης απελευθέρωσης του γενικού φαρμάκου πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμη με ένα σκεύασμα τροποποιημένης απελευθέρωσης φαρμάκων εμπορικής ονομασίας όπως παρασκευάσματα φαρμάκου ελεγχόμενης απελευθέρωσης. Εν τούτοις, γίνονται δεκτές μερικές παραλλαγές στο σκεύασμα φαρμακευτικής αγωγής, όπως η καθαρότητα, η ποικιλία αδρανών ουσιών, το χρώμα, το μέγεθος, το σχήμα, η συσκευασία και η επισήμανση, εφόσον δεν έχουν παρεμβολές. Η χρήση διαφορετικών αδρανών ουσιών στο παρασκεύασμα φαρμάκων γενικής χρήσης σε σχέση με το πρωτότυπο είναι αποδεκτή από το FDA για το γενόσημο φάρμακο. Αν και αυτά τα αδρανή πρόσθετα, όπως γέμιση, αρτύματα, γλισχραντικά, λιπαντικά, αποσθρωτικά και συντηρητικά, πρέπει να αναφέρονται ως ασφαλή και χωρίς παρεμβολές υλικά στη φαρμακευτική σύνθεση. Εκτός αυτού, τα γενόσημα φάρμακα πρέπει να ακολουθούν την ημερομηνία λήξης του φαρμάκου εμπορικού σήματος.

Από οικονομική άποψη, τα γενόσημα φάρμακα είναι λιγότερο δαπανηρά στην παραγωγή από τα πρωτότυπα και ως εκ τούτου είναι φθηνότερα στην αγορά. Προηγούμενες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εξοικονόμηση έως και 10 δισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως μπορεί να επιτευχθεί με την αντικατάσταση του εμπορικού σήματος από γενόσημα φάρμακα. Μια άλλη οικονομική μελέτη ανέφερε ότι μπορεί να επιτευχθεί εξοικονόμηση έως και 158 δισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως. Αυτό μπορεί να εξηγήσει τον λόγο της προτιμώσεως της επιλογής γενόσημων φαρμάκων σε φάρμακα επωνυμίας στον τομέα της υγείας, όπως νοσοκομεία, κέντρα υγειονομικής περίθαλψης και υγειονομικές ασφαλίσεις. Συνολικά, τα γενόσημα φάρμακα είναι λιγότερο δαπανηρά λόγω της αποφυγής της επανάληψης πολλών δαπανηρών απαιτήσεων για την τοποθέτηση φαρμάκων καινοτόμων στην αγορά, όπως προκλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, διαφήμιση, μάρκετινγκ και προώθηση.

Για την έγκριση οποιουδήποτε γενικού φαρμάκου, τα δεδομένα βιοϊσοδυναμίας που ταιριάζουν με τα δεδομένα βιοϊσοδυναμίας του πρωτοτύπου είναι υποχρεωτικά, καθώς αυτό ελέγχει ουσιαστικά την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των γενόσημων φαρμάκων. Στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι και η βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων και των δύο φαρμάκων που χρησιμοποιούν την ίδια οδό χορήγησης και η ίδια ποσότητα φαρμάκου που δίνεται στον ίδιο αριθμό υγιεινών εθελοντών υπό παρόμοιες πειραματικές συνθήκες πρέπει να είναι συγκρίσιμες. Η ανάπτυξη ευαίσθητης και επικυρωμένης αναλυτικής μεθόδου όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ή η φασματομετρία μάζας υγρής χρωματογραφίας για τη μέτρηση και των δύο συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα είναι κρίσιμη για να ληφθούν ακριβείς και ακριβείς παράμετροι και κατάλληλα αποτελέσματα βιοϊσοδυναμίας. Η ανάπτυξη μερικών από αυτές τις αναλυτικές μεθόδους μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς εξαρτάται από την ποσότητα και τη χημική σταθερότητα και το σύστημα ταξινόμησης βιοφαρμακευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται.

Προκειμένου να επιτευχθούν συγκρίσιμα δεδομένα βιοϊσοδυναμίας, τα γενόσημα φάρμακα πρέπει να είναι ταυτόσημα με τα καινοτόμα όσον αφορά το δραστικό συστατικό, την αντοχή, τη δοσολογική μορφή, την οδό χορήγησης και τις θεραπευτικές χρήσεις. Πρέπει να πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις παρτίδας για την ταυτοποίηση, τη συγκέντρωση της δραστικής, την καθαρότητα, την ασφάλεια και την ποιότητα, ενώ η διαδικασία παρασκευής πρέπει να ακολουθεί τους κανονισμούς και τα πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

Όλοι οι γενικοί τύποι φαρμάκων, ακόμη και ένα φάρμακο με στενό δείκτη θεραπείας, πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμο με το αντίστοιχο καινοτόμο εντός ενός διαστήματος αποδοχής 80 έως 125% της AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου), η οποία αντικατοπτρίζει τον ρυθμό και την έκταση του φαρμάκου απορρόφησης σε διάστημα εμπιστοσύνης 90%. Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα με στενό δείκτη θεραπείας σε ορισμένες χώρες δεν είναι εναλλάξιμα όπως η διγοξίνη και η φαινυτοΐνη. Στην Ευρώπη, οι νομικές απαιτήσεις για τη χορήγηση αδειών για φαρμακευτικά προϊόντα είναι πιο απαιτητικές από τις ΗΠΑ, δεδομένου ότι κάθε κράτος έχει δική του εξουσία εκτός από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Παρόλο που οι παράμετροι της βιοϊσοδυναμίας για τα γενόσημα φάρμακα είναι παρόμοιες με εκείνες που απαιτούνται από τις ΗΠΑ, είναι πιο αυστηρές για τα φάρμακα με στενό δείκτη θεραπευτικής αγωγής, καθώς το διάστημα αποδοχής βιοϊσοδυναμίας είναι 90,00-111,11% καθώς και διαφορετικές απαιτήσεις αξιολόγησης για προϊόντα μεταβλητών φαρμάκων.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αντικατάσταση των πρωτοτύπων με γενόσημα φάρμακα δεν έχει διαφορές. Αντίθετα, η ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου αναφέρθηκε ότι βρέθηκε σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια μιας μελέτης για την αντικατάσταση ενός καινοτόμου εκτεταμένης συνταγοποίησης απελευθέρωσης καρβαμαζεπίνης με ένα ισοδύναμο γενικό φάρμακο, παρόλο που και τα δύο φάρμακα ήταν εντός της αποδεκτής περιοχής βιοϊσοδυναμίας. Επομένως, η βιοϊσοδυναμία δεν αντιστοιχεί πάντα στη θεραπευτική ισοδυναμία. Παρόλο που οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας μπορούν να θεωρηθούν ως δοκιμασία για φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική ή συγκριτικές κλινικές δοκιμές ανάλογα με το εάν τα φάρμακα λειτουργούν συστηματικά ή τοπικά.

Ακόμη και εάν το δραστικό συστατικό δεν διαφέρει μεταξύ του καινοτόμου φαρμάκου και του γενοσήμου, άλλα έκδοχα μπορεί να είναι διαφορετικά και μπορεί να έχουν αντίφαση ως προς το αποτέλεσμα, καθώς δύναται να χρησιμοποιηθεί μία μεγάλη ποικιλία εκδοχών στη φαρμακοτεχνική μορφή. Ως εκ τούτου, οι διαφορές στα έκδοχα μεταξύ των πρωτοτύπων και των αντίστοιχων γενοσήμων μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα ακόμα και με την ορθολογική χρήση αυτών. Για παράδειγμα, αναφέρθηκε μία αλλεργική αντίδραση κατά την αλλαγή της φουροσεμίδης φαρμάκου καινοτόμου στο αντίγραφο παρασκεύασμα φουροσεμιδίου που περιέχει νατριούχο κροσκαρμελλόζη στις συνθέσεις σκευάσματος.

Η κροσκαρμελλόζη είναι ένα έκδοχο με πολλαπλές χρήσεις, όπως παράγοντας εναιώρησης, παράγοντας σύνδεσης, ολισθητικό και αντιπροσκολλητικό υλικό. Παρομοίως, αναφέρθηκε μια άλλη αλλεργική αντίδραση για τους ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη κατά τη μετάβαση από ένα αντι-αρρυθμικό φάρμακο καινοτόμο στο αντίγραφο φάρμακο που περιέχει λακτόζη στη σύνθεση. Επιπλέον, σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν υποτροπές φαρμάκων κατά την αλλαγή του εμπορικού φαρμάκου Prozac στην φλουοξετίνη. Η εμφάνιση απροσδόκητων επιδράσεων σε μερικές συνθέσεις γενόσημου φαρμάκου θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες, όπως παραλλαγές εντός και μεταξύ ασθενών προς πρόσθετα υλικά, ιατρικές παθήσεις ασθενών ή μεταβολή στα στάδια σύνθεσης φαρμάκου.

Μεταξύ των διαφόρων αναλυτικών μεθόδων, η θερμική ανάλυση είναι μια καθιερωμένη, απλή και ευαίσθητη τεχνική αξιολόγησης στη φαρμακευτική έρευνα και παραγωγή σήμερα. Η θερμιδομετρία διαφορικής σάρωσης (DSC) ή η θερμική βαρυμετρική ανάλυση (TGA) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε χωριστές ή συνδυασμένες μετρήσεις. Δεδομένου ότι η αντίδραση των φαρμάκων ή οι αλλεργίες μπορεί να προκύψουν από τις γενικές συνταγοποιήσεις, η θερμική ανάλυση μπορεί επίσης να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την παροχή πληροφοριών όχι μόνο για το φάρμακο, αλλά και για τα αδρανή συστατικά σε brand-name έναντι γενόσημων φαρμάκων. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μπορούν να ανιχνευθούν για παράδειγμα με μία αλλαγή στη θερμοκρασία αποικοδόμησης του φαρμάκου ή τον αριθμό / εντάσεις των σταδίων αποικοδόμησης στα ίχνη TGA. Μεταβολές στις μετρήσεις DSC μπορούν να προκύψουν υπό μορφή διαφορετικής θερμοκρασίας κρυστάλλωσης ή τήξης καθώς και της σχετικής εντροπίας και κρυσταλλικότητας.

Παρόλο που τα γενόσημα φάρμακα πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμα με τα καινοτόμα όσον αφορά τα δραστικά συστατικά, αυτό δεν σημαίνει ότι είναι βιοϊσοδύναμα μεταξύ τους όσον αφορά τα αδρανή συστατικά. Ως εκ τούτου, είναι πιθανή η πιθανότητα ανεπιθύμητης αντίδρασης φαρμακευτικής αγωγής. Αυτό θα μπορούσε πράγματι να συμβεί κατά τη μετάβαση από το φάρμακο επωνυμίας στο γενικό φάρμακο. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στις διακυμάνσεις μεταξύ ασθενών και ασθενών έναντι αδρανών συστατικών. Παραλλαγές προς αδρανή συστατικά μπορούν να ληφθούν πειραματικά με τη χρήση μίας κατάλληλης θερμοαναλυτικής τεχνικής καθώς η μελέτη θερμοδυναμικής μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για να αποδειχθεί οποιαδήποτε πιθανή διακύμανση μεταξύ των αδρανών συστατικών αμφοτέρων των προϊόντων.

3.5. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Το ελληνικό φάρμακο :

- 1) είναι τελέσφορο και υψηλών προδιαγραφών. Τα γενόσημα φάρμακα που παράγει η χώρα μας περιέχουν την δραστική ουσία που κρίνεται απαραίτητη για την θεραπεία των ασθενών αυτούσια και η κυκλοφορία τους υπόκειται στον έλεγχο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων. Αυτό σημαίνει πως η αποτελεσματικότητά τους είναι αυταπόδεικτη, η ποιότητα πιστοποιημένη και η ασφάλεια που τα διακρίνει κλάσης d.
- 2) είναι καλής ποιότητας και ασφαλές. Τα φάρμακα στην Ελλάδα παράγονται σε εξελεγμένα εργοστάσια , ακολουθώντας ρητά τα πρότυπα διασφάλισης της ποιότητας και τους κανόνες ορθής βιομηχανικής παραγωγής. Οι ελληνικές βιομηχανικές μονάδες παραγωγής ελέγχονται συνεχώς από καταρτισμένο επιστημονικό προσωπικό, τον ΕΟΦ , τον ευρωπαϊκό European Medicines Agency και τον αμερικανικό Food and Drug Administration. Ο ΕΟΦ διενεργεί εργαστηριακούς και δειγματοληπτικούς ελέγχους, καθώς και τακτικές και έκτακτες επιθεωρήσεις, χωρίς ποτέ να αναφερθούν προβλήματα και κατόπιν της αδειοδοτούμενης κυκλοφορίας τους.
- 3) είναι δοκιμασμένο και αναγνωρισμένο παγκοσμίως. Τα ελληνικά φάρμακα παράγονται στη χώρα μας από μεγάλες αναγνωρισμένες ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες και έχουν εμπορικό όνομα, ώστε να ξέρει ο ασθενής τι αγοράζει και σε ποιον εμπιστεύεται την υγεία του. Τα Ελληνικά Φάρμακα κυκλοφορούν στην ελληνική και διεθνή αγορά με απόλυτη επιτυχία εδώ και δεκαετίες. Σήμερα, το 35% των συνταγών που χορηγούνται στη χώρα μας αφορούν σε Ελληνικά Φάρμακα, τα οποία αποτελούν μια διαχρονικά αξιόπιστη λύση για τους Έλληνες ασθενείς. Ταυτόχρονα, εκατομμύρια ασθενείς σε περισσότερες από 85 χώρες του κόσμου, όπως οι Η.Π.Α., ο Καναδάς, η Αυστραλία και οι χώρες της ΕΕ, εμπιστεύονται καθημερινά τα ελληνικά φάρμακα.
- 4) είναι υψηλής τεχνολογίας. Τα ελληνικά φάρμακα είναι αποτέλεσμα εντατικής έρευνας και καινοτομίας και εξελίσσονται συνεχώς από ελληνικά ερευνητικά εργαστήρια σε συνεργασία με Πανεπιστήμια και Ερευνητικά Ινστιτούτα της Ελλάδας και του εξωτερικού. Τα ελληνικά φάρμακα παράγονται στις 21 σύγχρονες, εξειδικευμένες παραγωγικές μονάδες υψηλής τεχνολογίας της Ελληνικής Φαρμακοβιομηχανίας. Η ελληνική φαρμακοβιομηχανία επενδύει συνεχώς σε συστήματα που διασφαλίζουν την ποιότητα των φαρμάκων, καθώς και σε προγράμματα έρευνας και καινοτομίας. Στα ερευνητικά τμήματα των Ελληνικών Φαρμακοβιομηχανιών απασχολείται πλήθος εξειδικευμένων επιστημόνων, οι οποίοι αναπτύσσουν σημαντική εγχώρια τεχνογνωσία. Επιπλέον, περισσότερα από 100 διπλώματα ευρεσιτεχνίας έχουν κατοχυρωθεί από ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες γεγονός που αποτελεί έμπρακτη απόδειξη και αναγνώριση της εφαρμογής καινοτόμων πρακτικών κατά τη διαδικασία παραγωγής.

- 5) είναι προσιτό. Το ελληνικό φάρμακο μειώνει το κόστος θεραπείας των ασθενών. Σε μια εποχή που η συμμετοχή των ασφαλισμένων στο κόστος θεραπείας αυξάνεται, το Ελληνικό Φάρμακο κοστίζει λιγότερο στον Έλληνα ασθενή, χωρίς την παραμικρή έκπτωση στην ποιότητα της θεραπείας του. Το Εθνικό Σύστημα Υγείας μπορεί να επιτύχει σημαντικές εξοικονομήσεις μέσω του Ελληνικού Φαρμάκου, το οποίο αποτελεί ισχυρό θεραπευτικό όπλο που παράλληλα συγκρατεί το κόστος θεραπείας σε χαμηλά, ελεγχόμενα επίπεδα.
- 6) στηρίζει την Ελλάδα, την εθνική οικονομία και την ανάπτυξη. Η ελληνική φαρμακοβιομηχανία συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη της εθνικής οικονομίας. Η συνολική επίδραση της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας στο ΑΕΠ της Ελλάδας ξεπερνά σήμερα τα €2,8 δις. Συγκεκριμένα, για κάθε €1.000 που δαπανώνται για την αγορά φαρμάκων που παράγονται στην Ελλάδα, το ΑΕΠ της χώρας ενισχύεται κατά €3.420. Η ελληνική φαρμακοβιομηχανία δίνει απευθείας δουλειά σε περισσότερους από 10.000 Έλληνες, ενώ η συνολική της επίδρασή της στην απασχόληση ξεπερνάει τις 53.100 θέσεις εργασίας. Ταυτόχρονα, με επενδύσεις που ξεπερνούν τα €355 εκατ. τα τελευταία πέντε χρόνια, η ελληνική φαρμακοβιομηχανία μπορεί να δημιουργήσει ακόμη περισσότερες θέσεις εργασίας στο άμεσο μέλλον.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

4.1. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ

Στις φαρμακευτικές βιομηχανίες, η επικύρωση των αναλυτικών μεθόδων χρησιμοποιείται για να αποδείξει ότι η μέθοδος είναι προσαρμοσμένη στο σκοπό της. Πρέπει να ακολουθεί σχέδιο που περιλαμβάνει πεδίο εφαρμογής, χαρακτηριστικά απόδοσης και όρια αποδοχής. Οι μέθοδοι ανάλυσης πρέπει να επαναεπικυρωθούν πριν από την εισαγωγή τους σε αναλύσεις ρουτίνας (απελευθέρωση παρτίδας). Η πρωταρχική φιλοσοφία στις τρέχουσες καλές πρακτικές παρασκευής (cGMPs) του 21ου αιώνα και τα ισχυρά σύγχρονα συστήματα ποιότητας είναι η ποιότητα που πρέπει να ενσωματωθεί στο προϊόν και μόνο οι δοκιμές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διασφαλιστεί η ποιότητα του προϊόντος. Από την αναλυτική σκοπιά, σημαίνει ότι οι αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των προϊόντων πρέπει να έχουν ενσωματωμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά. Προκειμένου να εφαρμοστούν ποιοτικά χαρακτηριστικά στην αναλυτική μέθοδο, οι θεμελιώδεις ιδιότητες ποιότητας πρέπει να εφαρμοστούν από τον επιστήμονα σε επίπεδο πάγκου. Αυτή είναι μια μετατόπιση παραδείγματος που απαιτεί από τον επιστήμονα σε επίπεδο εργαστηρίου να έχει επιστημονική και τεχνική κατανόηση, γνώση προϊόντος, γνώση της διαδικασίας και ικανότητα εκτίμησης κινδύνου για την κατάλληλη εκτέλεση των ποιοτικών λειτουργιών της επικύρωσης της αναλυτικής μεθόδου. Επιπλέον απαιτεί τις ακόλουθες διαδικασίες: κατάλληλη εκπαίδευση του επιστήμονα σε επίπεδο παγκοσμίως για την κατανόηση των αρχών που σχετίζονται με την

επικύρωση της μεθόδου, την επικύρωση μιας αναλυτικής μεθόδου και την κατανόηση των αρχών που σχετίζονται με την επικύρωση της μεθόδου, κατανόηση και ερμηνεία των δεδομένων και διασταυρούμενη - κατανόηση λειτουργική των επιπτώσεων των δραστηριοτήτων τους στο προϊόν και στους πελάτες (τον ασθενή). Η διοίκηση έχει την ευθύνη να επαληθεύει ότι οι αποκτηθείσες δεξιότητες από την κατάρτιση υλοποιούνται με τις συνήθεις αναλύσεις απόδοσης.

Το 1990, η Ευρώπη, οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και η Ιαπωνία εναρμόνισαν τις απαιτήσεις υποβολής για τα νέα φαρμακευτικά προϊόντα, σε ένα φόρουμ για εποικοδομητικό διάλογο μεταξύ των ρυθμιστικών αρχών και της βιομηχανίας, που ονομάστηκε "Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση" (ICH). Ένα από τα πρώτα θέματα στο τμήμα ποιότητας ήταν η αναλυτική επικύρωση και η ICH ήταν πολύ χρήσιμη για την εναρμόνιση των όρων και των ορισμών καθώς και για τον προσδιορισμό των βασικών απαιτήσεων.

Οι ρυθμιστικές αρχές στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Food and Drug Administration (FDA) και η Αμερικανική Φαρμακοποιία (USP)) περιλαμβάνουν κατευθυντήριες γραμμές για τις αναλυτικές διαδικασίες και την επικύρωση των μεθόδων. Στο περιβάλλον των Ηνωμένων Πολιτειών, προτάθηκαν δύο κατευθυντήριες γραμμές του FDA, μία από αυτές για τους αιτούντες (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων, 1987) και μία για τους επιθεωρητές και τους αναθεωρητές (Food and Drugs Administration, 1994). Ο πρώτος σκοπός είναι επίσης να διασφαλιστεί ότι οι αναλυτικές διαδικασίες πρέπει να εφαρμόζονται σε ένα εργαστήριο της FDA με λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας, για παράδειγμα, υλικά αναφοράς, καθώς και μια συζήτηση για τις δυνητικές προσμείξεις και άλλες. Η δεύτερη κατευθυντήρια γραμμή επικεντρώνεται στην χρωματογραφία αντίστροφης φάσης και παρέχει όλες τις λεπτομέρειες σχετικά με τα κρίσιμα μεθοδολογικά ζητήματα καθώς και ενδείξεις των αποτελεσμάτων αποδοχής. Το USP δημοσίευσε μια ειδική κατευθυντήρια γραμμή στο κεφάλαιο 1225. Επικεντρώνεται στην επικύρωση των διαδικασιών compendia δίνοντας ορισμούς και προσεγγίσεις για την επικύρωση κάθε αναλυτικής παραμέτρου, επιπλέον παρέχει επίσης έναν πίνακα που χωρίζει τις μεθόδους σε τέσσερις κατηγορίες με βάση τη χρήση τους (Φαρμακοποιία Ηνωμένων Πολιτειών, 2011). Επίσης παρέχει έναν πίνακα, το ίδιο με το κεφάλαιο 1225 του USP, το οποίο χωρίζει τις μεθόδους σε τέσσερις κατηγορίες με βάση τη χρήση τους. Για παράδειγμα, η κατηγορία I καλύπτει τον ποσοτικό προσδιορισμό των δραστικών συστατικών σε μορφές δοσολογίας και υποδεικνύει ότι η ακρίβεια, η ακρίβεια, η ειδικότητα, η γραμμικότητα και το εύρος απαιτούνται για την επικύρωση της μεθόδου, ενώ δεν είναι απαραίτητα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης.

Το κεφάλαιο 1225 της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας καλύπτει μόνο τις πιο κοινές κατηγορίες δοκιμών όπου τα δεδομένα επικύρωσης απαιτούνται. Αυτές οι κατηγορίες είναι οι εξής:

Κατηγορία I: Αναλυτικές διαδικασίες για την ποσοτικοποίηση των κύριων συστατικών σε ουσίες χύδην φαρμάκων ή σε δραστικά συστατικά (συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών) σε τελικά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι διαδικασίες ανάλυσης προορίζονται για τη μέτρηση του παρουσιαζόμενου αναλύτη σε ένα δεδομένο δείγμα. Ο προσδιορισμός, αυτός μπορεί να αντιπροσωπεύει μία ποσοτική μέτρηση του κύριου συστατικού (των συστατικών) στην φαρμακευτική ουσία. Για το φαρμακευτικό προϊόν, παρόμοια χαρακτηριστικά επικύρωσης εφαρμόζονται επίσης όταν ανιχνεύεται ένα ενεργό ή άλλο επιλεγμένο συστατικό (-α). Τα ίδια χαρακτηριστικά επικύρωσης μπορούν επίσης να εφαρμοστούν σε σχετικές δοκιμασίες με άλλες αναλυτικές διαδικασίες (π.χ. διάλυση)

Κατηγορία II: Αναλυτικές διαδικασίες για τον προσδιορισμό προσμείξεων σε ουσίες φαρμάκου χύδην ή σε ενώσεις αποικοδόμησης σε τελικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν ποσοτικούς προσδιορισμούς και οριακές δοκιμές. Η δοκιμή για προσμίξεις μπορεί να είναι είτε ποσοτική δοκιμή είτε δοκιμή ορίου για την πρόσμειξη σε ένα δείγμα. Και οι δύο δοκιμές προορίζονται να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τα χαρακτηριστικά καθαρότητας του δείγματος. Απαιτούνται περισσότερα διαφορετικά χαρακτηριστικά επικύρωσης για μια ποσοτική δοκιμασία παρά για μια οριακή δοκιμή.

Κατηγορία III: Αναλυτικές διαδικασίες για τον προσδιορισμό χαρακτηριστικών απόδοσης (π.χ. διάλυση, απελευθέρωση φαρμάκου κλπ.).

Κατηγορία IV: Δοκιμές αναγνώρισης. Οι δοκιμές αναγνώρισης προορίζονται να εξασφαλίσουν ότι η αναλυόμενη ουσία είναι δείγμα. Αυτό επιτυγχάνεται κανονικά συγκρίνοντας την ιδιότητα του δείγματος (π.χ. φάσμα, χρωματογραφική συμπεριφορά, χημική αντιδραστικότητα κ.λπ.) με ένα πρότυπο αναφοράς.

Η επικύρωση μιας συγκεκριμένης μεθόδου πρέπει να αποδεικνύεται μέσω εργαστηριακών πειραμάτων με την τακτική ανάλυση δειγμάτων. Η προετοιμασία και η εκτέλεση πρέπει να ακολουθούν ένα πρωτόκολλο επικύρωσης. Αυτή η προτεινόμενη διαδικασία προϋποθέτει ότι το όργανο έχει επιλεγεί και έχει επίσης αναπτυχθεί η μέθοδος. Πληροί κριτήρια όπως η εύκολη χρήση, η αυτοματοποίηση και ο έλεγχος από τα συστήματα ηλεκτρονικών υπολογιστών, το κόστος ανά ανάλυση, η απόδοση του δείγματος, ο χρόνος ανακύκλωσης, οι απαιτήσεις για το περιβάλλον, την υγεία και την ασφάλεια. Η επιτυχής αποδοχή των παραμέτρων επικύρωσης και των κριτηρίων απόδοσης από όλα τα εμπλεκόμενα μέρη απαιτεί μια συντονισμένη προσπάθεια διαφόρων τμημάτων. Η διαδικασία λειτουργίας ή το Γενικό Σχέδιο επικύρωσης (VMP) πρέπει να ορίζει σαφώς τους κανόνες και τις ευθύνες κάθε εμπλεκόμενης υπηρεσίας για την επικύρωση των αναλυτικών μεθόδων.

Παρακάτω, ακολουθούν η στρατηγική και τα βήματα στην επικύρωση μιας αναλυτικής μεθόδου

1. Ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου επικύρωσης, μια διαδικασία λειτουργίας ή ένα κύριο σχέδιο επικύρωσης για την επικύρωση
2. Για ένα συγκεκριμένο έργο επικύρωσης, καθορισμός των ιδιοκτητών και τις ευθυνών
3. Ανάπτυξη ενός έργου επικύρωσης
- 4.Καθορισμός της εφαρμογής, του σκοπού και της εμβέλειας της μεθόδου
5. Καθορισμός των παραμέτρων απόδοσης και τα κριτηρίων αποδοχής
6. Καθορισμός των πειραμάτων επικύρωσης
7. Έλεγχος των σχετικών χαρακτηριστικών απόδοσης του εξοπλισμού
8. Προσδιορισμός των υλικών , π.χ. πρότυπα και αντιδραστήρια για καθαρότητα, ακριβείς ποσότητες και επαρκή σταθερότητα
9. Εκτέλεση πειραμάτων προ-επικύρωσης
10. Ρύθμιση των παραμέτρων της μεθόδου και / ή τα κριτηρίων αποδοχής, εάν είναι απαραίτητο
11. Πλήρης εκτέλεση εσωτερικών (και εξωτερικών) πειραμάτων επικύρωσης
12. Ανάπτυξη των τυπικών διαδικασιών λειτουργίας για την εκτέλεση της μεθόδου στη ρουτίνα
13. Καθορισμός κριτηρίων για την επανεπικύρωση
14. Καθορισμός του τύπου και της συχνότητας των ελέγχων καταλληλότητάς του συστήματος ή / και ελέγχους της ανάλυσης για τη ρουτίνα
- 15.Πειράματα επικύρωσης εγγράφων και αποτελέσματα στην αναφορά επικύρωση

Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες σχετικά με τη σωστή σειρά των πειραμάτων επικύρωσης και η βέλτιστη ακολουθία μπορεί να εξαρτάται από την ίδια τη μέθοδο. Με βάση την εμπειρία, η ακόλουθη σειρά έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη:

- Έλεγχος Καταλληλότητας Συστήματος (System Suitability)
- Ειδικότητα (Specificity)
- Περιοχή συγκεντρώσεων (Range)
- Σταθερότητα Διαλυμάτων (Solution Stability)
- Γραμμικότητα (Linearity)
- Ακρίβεια (Accuracy)
- Πιστότητα (Intermediate Precision & Repeatability)
- Ανθεκτικότητα (Robustness)

Τα χρονοβόρα πειράματα, όπως η ακρίβεια και η ανθεκτικότητα, συμπεριλαμβάνονται στο τέλος. Για παράδειγμα, όταν μετράται η ακρίβεια των εμβαδών των κορυφών σε όλο το εύρος συγκεντρώσεων, τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επικύρωση της γραμμικότητας. Κατά την επικύρωση της μεθόδου, θα πρέπει να οριστούν οι παράμετροι, τα όρια αποδοχής και η συχνότητα των εν εξελίξει ελέγχων καταλληλότητάς του συστήματος ή των ελέγχων ποιοτικού ελέγχου. Πρέπει

να οριστούν κριτήρια για να δηλώνεται πότε η μέθοδος και το σύστημα υπερβαίνουν τον στατιστικό έλεγχο. Στόχος είναι η βελτιστοποίηση αυτών των πειραμάτων, ώστε με ελάχιστο αριθμό αναλύσεων ελέγχου, η μέθοδος και το πλήρες σύστημα ανάλυσης να παράσχουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για την επίτευξη των στόχων που ορίζονται στο πεδίο εφαρμογής της μεθόδου.

Ανάλογα με την κουλτούρα της επιχείρησης, ένα πρωτόκολλο επικύρωσης μεθόδου μπορεί να είναι απλό ή εξαντλητικό: Πώς θα γίνουν οι λύσεις, ο πειραματικός σχεδιασμός, ο τρόπος εκτέλεσης των υπολογισμών, το λογισμικό που θα χρησιμοποιηθεί. Εάν απαιτείται ένα πλήρες πρωτόκολλο σε μια συγκεκριμένη εταιρεία, τότε η εγγραφή αυτού του πρωτοκόλλου και η έγκριση του πρωτοκόλλου θα πρέπει να ολοκληρωθούν πριν από την έναρξη της εργασίας επικύρωσης. Διαφορετικά, ενδέχεται να υπάρχουν πολλές αποκλίσεις στο πρωτόκολλο, οι οποίες θα χρειαστούν για αναφορά στην τελική έκθεση επικύρωσης μεθόδου. Μόλις συμπληρωθεί, το αρχείο εξετάζεται για να διαπιστωθεί εάν πληρούνται όλες οι παράμετροι επικύρωσης και τα κριτήρια αποδοχής. Εάν δεν πληρούνται, προστίθεται μια απόκλιση και πρέπει να δοθεί η δέουσα αιτιολόγηση. Εάν θεωρηθεί ότι η αιτιολόγηση δεν είναι κατάλληλη, τότε προσδιορίζεται ένα σχέδιο δράσης για το συγκεκριμένο ποσό της μέτρησης (δηλαδή επαναλαμβανόμενη ανάλυση, αλλαγή της αναλυτικής διαδικασίας και επανεπικύρωση). Επίσης, αν η μέθοδος ανάλυσης δεν έχει εγκριθεί κατά τη στιγμή της σύνταξης του πρωτοκόλλου επικύρωσης ακόμα, συνιστάται να επισυναφθεί στο πρωτόκολλο ένα τελικό σχέδιο της μεθόδου. Πριν από την έναρξη της πειραματικής εργασίας, τα πρωτόκολλα πρέπει να συντάσσονται από ειδικευμένο επιστήμονα και να εγκρίνονται από ένα τμήμα διασφάλισης ποιότητας. Ορισμένα από τα στοιχεία που είναι απαραίτητα για να καθοριστεί στο πρωτόκολλο επικύρωσης παρατίθενται παρακάτω:

- Η αναλυτική μέθοδος για ένα συγκεκριμένο προϊόν ή μια φαρμακευτική ουσία.
- Η δοκιμή πρέπει να επικυρωθεί.
- Οι παράμετροι δοκιμής για κάθε δοκιμή, συμπεριλαμβανομένου του τύπου και του αριθμού των λύσεων και του αριθμού των δοκιμών.
- Τα κριτήρια αποδοχής για κάθε παράμετρο βασίζονται σε επιχειρησιακή διαδικασία εσωτερικού προτύπου (ενδέχεται να είναι απαραίτητες και αποδεκτές, εφόσον δικαιολογούνται).
- Κατάλογος παρτίδων φαρμακευτικής ουσίας ή / και φαρμακευτικών προϊόντων.
- Για ένα φαρμακευτικό προϊόν η ποιότητα / ποιότητα των εκδόχων που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση.
- Κατάλογος υλικών αναφοράς που θα χρησιμοποιηθούν στα πειράματα επικύρωσης.
- Πληροφορίες για τα όργανα και τις συσκευές που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν.
- Ευθύνες [συγγραφέας, χημικοί, συντονιστής ερευνητικού έργου, διασφάλιση ποιότητας κλπ.].

Η έκθεση επικύρωσης πρέπει να περιέχει αναφορές στις αναλυτικές μεθόδους (ειδικός κωδικός αριθμός που χρησιμοποιείται ως αναγνωριστικός κωδικός εντός της φαρμακευτικής οργάνωσης) και στην αντίστοιχη ονομασία του φαρμάκου ή του προϊόντος. Σημειώστε ότι για εκθέσεις επικύρωσης μεθόδων πρώιμης φάσης τα αποτελέσματα μπορούν να συμπληρωθούν σε έναν προκαθορισμένο

πίνακα και να συγκριθούν με τα κριτήρια αποδοχής. Ωστόσο, για την επικύρωση σε μεταγενέστερη φάση, παράγονται πιο σαφείς αναφορές εξηγώντας κάθε πείραμα, με λεπτομερή βήματα δειγματοληψίας και τυποποιημένης προετοιμασίας. Ο κατάλογος των υλικών αναφοράς (πρότυπα αναφοράς με την κατάλληλη βεβαίωση ανάλυσης) καθώς και ο κατάλογος των βαθμονομημένων οργάνων που χρησιμοποιούνται στα πειράματα επικύρωσης πρέπει να τεκμηριώνεται στην έκθεση. Για τις ουσίες φαρμάκων θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ο κατάλογος των παρτίδων ουσιών φαρμάκων, ο αριθμός σημειώσεων / αριθμός αναφοράς για τυχόν μεμονωμένες προσμίξεις ή διαλύματα ή χρησιμοποιημένα ενδιάμεσα. Για φάρμακα, θα πρέπει να αναφερθεί ο κατάλογος των παρτίδων των φαρμακευτικών ουσιών, του φαρμάκου και της ποιότητας / ποιότητας των εκδόχων. Οι παράμετροι δοκιμών και τα κριτήρια αποδοχής πρέπει να παρατίθενται μαζί με τα αποτελέσματα για κάθε δοκιμή και να αναφέρονται τα αποτελέσματα που έχουν περάσει ή αποτύχουν. Η έκθεση επικύρωσης θα πρέπει επίσης να περιέχει εάν η επικύρωση της μεθόδου ήταν επιτυχής και εάν πρέπει να εφαρμοστούν τυχόν αλλαγές στην αναλυτική μέθοδο και στη συνέχεια η τελική αναλυτική μέθοδος πρέπει να υποβληθεί εκ νέου για έγκριση έγκρισης ποιότητας. Όταν η μέθοδος έχει αναπτυχθεί και επικυρωθεί, πρέπει να συντάσσεται έκθεση επικύρωσης με τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Στόχος και πεδίο εφαρμογής της μεθόδου (εφαρμοσιμότητα, τύπος).
- Περίληψη της μεθοδολογίας.
- Όλες οι χημικές ουσίες, τα αντιδραστήρια, τα πρότυπα αναφοράς, τα δείγματα ελέγχου ποιότητας με καθαρότητα, ποιότητα, την πηγή τους ή λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή τους.
- Διαδικασίες για τους ποιοτικούς ελέγχους των προτύπων και των χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε αυτό.
- Μέτρα ασφαλείας.
- Παράμετροι μεθόδου.
- Σημαντικές παράμετροι από τη δοκιμή ανθεκτικότητας.
- Καταχώρηση του εξοπλισμού και των λειτουργικών του απαιτήσεων και απαιτήσεων απόδοσης, π.χ. διαστάσεις κυψελών, θόρυβος βασικής γραμμής και εύρος θερμοκρασίας στήλης. Για πολύπλοκο εξοπλισμό, μπορεί να είναι χρήσιμη μια εικόνα ή ένα σχηματικό διάγραμμα.
- Λεπτομερείς συνθήκες σχετικά με τον τρόπο διεξαγωγής των πειραμάτων, συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας του δείγματος. Η έκθεση πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να εξασφαλίζεται ότι μπορεί να αναπαραχθεί από έναν αρμόδιο τεχνικό με συγκρίσιμο εξοπλισμό.
- Στατιστικές διαδικασίες και αντιπροσωπευτικοί υπολογισμοί.
- Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας σε αναλύσεις ρουτίνας, π.χ. δοκιμές καταλληλότητας συστήματος.
- Αντιπροσωπευτικά διαγράμματα, π.χ., χρωματογραφήματα, φάσματα και καμπύλες βαθμονόμησης.
- Η αποδοχή μεθόδου περιορίζει τα δεδομένα απόδοσης.
- Η αναμενόμενη αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων της μέτρησης.
- Κριτήρια για την επανεπικύρωση.
- Το (τα) άτομο (-α) που ανέπτυξε και επικύρωσε τη μέθοδο.
- Αναφορές (εάν υπάρχουν).

- Περίληψη και συμπεράσματα.
- Έγκριση με ονόματα, τίτλους, ημερομηνία και υπογραφή των υπευθύνων για την εξέταση και έγκριση της αναλυτικής διαδικασίας δοκιμής

4.2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (SYSTEM SUITABILITY)

Η καταλληλότητα του συστήματος ελέγχεται κάθε μέρα και σε κάθε βήμα που ενέχει η διαδικασία επικύρωσης της μεθόδου. Αυτό γίνεται, διότι, εφόσον η καταλληλότητα του συστήματος είναι η πρόβλεψη σημαίνει πως και οι παράμετροι που σχετίζονται με τις συνθήκες έχουν ορθώς οριστεί.

4.3. ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (SPECIFICITY)

Πρέπει να διενεργηθεί μελέτη της ειδικότητας κατά την επικύρωση της δοκιμής ταυτοποίησης, τον προσδιορισμό των προσμείξεων και την ανάλυση. Οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την απόδειξη της ειδικότητας εξαρτώνται από τον επιδιωκόμενο στόχο της αναλυτικής διαδικασίας. Δεν είναι πάντοτε δυνατό να αποδειχθεί ότι μια αναλυτική διαδικασία είναι ειδική για έναν συγκεκριμένο όργανο ανάλυσης (πλήρης διάκριση). Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται ένας συνδυασμός δύο ή περισσότερων αναλυτικών διαδικασιών για την επίτευξη του αναγκαίου επιπέδου διάκρισης (π.χ., οπτικά δραστικές ουσίες, μπορεί να προστεθεί μέθοδος χειρόμορφης HPLC).

Η ταυτοποίηση είναι μια γενική απαίτηση για τις μορφές δοσολογίας. Κατά τον προσδιορισμό της ειδικότητας για την ταυτοποίηση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η δοκιμασία και οι σχετικές ουσίες ή οι μέθοδοι ομοιομορφίας περιεχομένου. Οι μέθοδοι ομοιομορφίας προσδιορισμού και περιεχομένου ποσοτικοποιούνται με εξωτερικά πρότυπα αναφοράς. Αυτή η δοκιμή ταυτότητας επιβεβαιώνει ότι το σωστό δραστικό συστατικό παρουσιάζεται σε σωστή αναλογία εάν υπάρχουν πολλές παραλλαγές. Η μέθοδος θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση μετά τη συσκευασία. Οι γενικές απαιτήσεις είναι ότι το δείγμα και τα πρότυπα χρωματογραφήματα πρέπει να αντιστοιχούν σε χρόνο κατακράτησης και κανονικοποιημένη περιοχή κορυφής εντός $\pm 10\%$. Ο ευκολότερος τρόπος για να εκτελεστεί η εξειδίκευση για οποιαδήποτε μέθοδο HPLC είναι να εκτελεστεί αυτή η δοκιμή σε συνδυασμό με μια μελέτη αναγκαστικής αποσύνθεσης. Η χρήση του ανιχνευτή φασματομετρίας μάζας (MS) μετά από έναν ανιχνευτή φωτοδίοδου (PDA) για την απόκτηση περισσότερων πληροφοριών ενθαρρύνεται (όσον αφορά τη σχέση μάζας-φορτίου των ιόντων, το αρχικό πρότυπο κατακερματισμού και την καθαρότητα κορυφής). Η εξειδίκευση επιβεβαιώνεται όταν η κορυφή API (δραστική ουσία) είναι «καθαρή» (επιβεβαιωμένη με PDA και / ή MS) και δεν υπάρχει παρέμβαση από το διάλυμα placebo (διαλυμένο με εικονικό φάρμακο σε διαλύτη παρασκευής δείγματος) στο χρόνο συγκράτησης κορυφής API.

Οι μελέτες αναγκαστικής αποικοδόμησης (forced degradation studies) συνήθως εκτελούνται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επιλογής άλατος για την φαρμακευτική ουσία. Στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων, οι μελέτες αναγκαστικής αποικοδόμησης της φαρμακευτικής ουσίας παρουσία εκδόχων εκτελούνται αρχικά κατά τη διάρκεια του σταδίου προ-τυποποίησης για να βοηθήσουν στην επιλογή των πιο εντυπωσιακών ενώσεων και εκδόχων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καταλληλότερων συνθέσεων, συσκευασίας και μεταβολής των συνθηκών αποθήκευσης και παρασκευής καθώς η βέλτιστη σύνθεση ορίζεται για να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες. Η δοκιμή αναγκαστικής αποικοδόμησης επαναλαμβάνεται συχνά όταν ορίζεται η τελική οδός της φαρμακευτικής ουσίας και η φαρμακοτεχνική μορφή ή η ένωση εισέρχεται στις κλινικές δοκιμές φάσης III. Μια καλή επισκόπηση των δοκιμών αναγκαστικής αποικοδόμησης σύμφωνα με τα έγγραφα κατευθυντήριων ρυθμιστικών γραμμών, με έμφαση στα όσα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τις καθυστερημένες κλινικές φάσεις και για τους φακέλους των αιτήσεων καταχώρισης (δηλ. Αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή νέες αιτήσεις για ναρκωτικά) παρέχεται από την Ομάδα Προσδιορισμού Ανίχνευσης. Οι μελέτες αναγκαστικής αποικοδόμησης (μερικές φορές αναφέρονται ως δοκιμές καταπόνησης) εκτελούνται επίσης προκειμένου να επιδειχθεί η εξειδίκευση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και επικύρωσης των μεθόδων ένδειξης σταθερότητας. Αυτές οι μελέτες συνήθως εκτελούνται σε συνθήκες που υπερβαίνουν εκείνες των επιταχυνόμενων συνθηκών αποθήκευσης. Οι μελέτες αναγκαστικής αποικοδόμησης μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σε οδούς αποικοδόμησης και προϊόντα αποδόμησης που θα μπορούσαν να σχηματιστούν κατά την αποθήκευση της φαρμακευτικής ουσίας ή του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο κύριος στόχος των μελετών αναγκαστικής αποικοδόμησης είναι η αποτελεσματική παραγωγή δειγμάτων που περιέχουν αντιπροσωπευτικά και ρεαλιστικά προϊόντα αποικοδόμησης. Αυτά τα προϊόντα αποικοδόμησης θα πρέπει να αξιολογούνται είτε σχετίζονται με την φαρμακευτική ουσία ή τα έκδοχα είτε λόγω αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικής ουσίας-εκδόχου υπό ορισμένες συνθήκες αναγκαστικής αποικοδόμησης. Απαιτείται μια ευαίσθητη ισορροπία απόδοσης και σοβαρότητας / διάρκειας των συνθηκών στρες. Η υπερπίεση μπορεί να καταστρέψει ενώσεις ή να δημιουργήσει παράγωγες ενώσεις. Η έκταση της στοχευόμενης υποβάθμισης θα πρέπει να είναι περίπου 5% έως 10%. Ο άλλος στόχος είναι ότι τα πιθανά προϊόντα αποικοδόμησης που παράγονται θα πρέπει να διαχωρίζονται από το δραστικό συστατικό κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μιας μεθόδου HPLC που υποδεικνύει τη σταθερότητα. Χρησιμοποιείται συνήθως η εκτίμηση της καθαρότητας χρησιμοποιώντας τη συστοιχία διόδων και την ανίχνευση LC-MS. Αυτά τα προϊόντα αποικοδόμησης που παράγονται κατά τη διάρκεια των μελετών αναγκαστικής αποικοδόμησης μπορούν να ταυτοποιηθούν και να διασαφηνιστεί ο προσδιορισμός των οδών αποικοδόμησης και των μηχανισμών για την φαρμακευτική ουσία και το φαρμακευτικό προϊόν. Οι αναγκαστικές μελέτες αποικοδόμησης πραγματοποιούνται είτε στην κατάσταση του διαλύματος είτε / και στη στερεά κατάσταση. Συνήθως, ο έλεγχος της αναγκαστικής αποικοδόμησης πραγματοποιείται σε μία παρτίδα φαρμακευτικής ουσίας και / ή σε ένα μίγμα σκευάσματος (κάψουλες και δισκία). Αυτός ο αναγκαστικός έλεγχος υποβάθμισης δεν πρέπει να αποτελεί μέρος ενός επίσημου προγράμματος σταθερότητας.

Οι χρησιμοποιούμενες συνθήκες θερμοκρασίας / υγρασίας μπορεί να είναι πιο αυστηρές από τις τυπικές συνθήκες επιταχυνόμενης δοκιμής σταθερότητας, προκειμένου να δημιουργηθούν πιθανά προϊόντα αποδόμησης σε εύλογο χρονικό διάστημα. Οι τυπικές συνθήκες αναγκαστικής αποικοδόμησης περιλαμβάνουν θερμολυτική, υδρολυτική, οξειδωτική, φωτολυτική, υψηλό pH (αλκαλικές συνθήκες) και χαμηλό pH (όξινες συνθήκες).

4.4. ΠΕΡΙΟΧΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ – ΕΥΡΟΣ (RANGE)

Το εύρος μιας αναλυτικής μεθόδου είναι το διάστημα μεταξύ του ανώτερου και κατώτερου επιπέδου (συμπεριλαμβανομένων αυτών των επιπέδων) που προσδιορίζεται με ακρίβεια και γραμμικότητα. Το εύρος εκφράζεται κανονικά στις ίδιες μονάδες με τα αποτελέσματα των δοκιμών. Για δοκιμή ανάλυσης απαιτείται ένα ελάχιστο καθορισμένο εύρος να είναι 80 έως 120% της συγκέντρωσης δοκιμής και για τον προσδιορισμό μίας ακαθαρσίας το εύρος να εκτείνεται από το όριο ποσοτικοποίησης ή από το 50% των προδιαγραφών κάθε πρόσμειξης , όποιο είναι μεγαλύτερο σε 120% των προδιαγραφών.

4.5. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ (SOLUTION STABILITY)

Τα διαλύματα εξετάζονται για την σταθερότητά τους κάτω από πολύ συγκεκριμένες συνθήκες. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να καθοριστεί η σταθερότητα του προτύπου διαλύματος (standard solution) και των δειγμάτων προς ανάλυση (sample solutions) στην διάρκεια του χρόνου και κατά την αποθήκευσή τους σε θερμοκρασία των 25°C και/ή των 5°C.

4.6. ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ (LINEARITY)

Η γραμμικότητα μιας αναλυτικής διαδικασίας είναι η ικανότητά της (εντός μιας δεδομένης περιοχής) να αποδίδει αποτελέσματα τα οποία είναι ανάλογα ως προς τη συγκέντρωση (ποσότητα) της αναλυόμενης ουσίας στο δείγμα.

Η ορολογία για αυτό το χαρακτηριστικό επικύρωσης είναι κάπως παραπλανητική επειδή η γραμμικότητα, δηλαδή μια γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης αναλυόμενης ουσίας και των αποτελεσμάτων των μετρήσεων είναι ασφαλώς προτιμότερη αλλά όχι ουσιαστική. Ορισμένες αναλυτικές διαδικασίες έχουν προβλήματα μη γραμμικής απόκρισης, όπως η ποσοτική TLC, η

ανίχνευση φθορισμού. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η επικύρωση ή η επαλήθευση του μοντέλου βαθμονόμησης. Κατά συνέπεια, οι απαιτήσεις και οι σχετικές παράμετροι εξαρτώνται από τον προβλεπόμενο τρόπο βαθμονόμησης. Η λειτουργία απόκρισης μιας δεδομένης αναλυτικής διαδικασίας είναι μια εγγενής ιδιότητα του αντίστοιχου οργάνου ανάλυσης. Αυτό σημαίνει, όσον αφορά την επικύρωση, ότι η απάντηση είναι ποιοτικού τύπου. Επομένως, οι μετρήσεις της ίδιας της αναλυόμενης ουσίας είναι επαρκείς και δεν χρειάζεται να επαναληφθεί η γραμμικότητα. Συχνά, η λειτουργία θεμελιώδους απόκρισης είναι γνωστή για έναν δεδομένο τύπο αναλυτικής διαδικασίας, όπως μια γραμμική συνάρτηση για LC με ανίχνευση UV, σύμφωνα με τον νόμο Lambert-Beer. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η επικύρωση της γραμμικότητας μπορεί να θεωρηθεί περισσότερο ως επαλήθευση της υποτιθέμενης συνάρτησης απόκρισης, δηλαδή της απουσίας (μη αποδεκτών) αποκλίσεων. Κατά κύριο λόγο, αυτό πρέπει να πραγματοποιείται μέσω γραφικής αξιολόγησης των αποκλίσεων των πειραματικών δεδομένων από το υποδειγματικό μοντέλο απόκρισης (υπολειμματική ανάλυση), γνωστό ως υπολειμματικά οικόπεδα. Η αξιολόγηση των αριθμητικών παραμέτρων είναι λογική μόνο μετά την επαλήθευση της συνάρτησης απόκρισης, δηλαδή εάν υπάρχουν μόνο τυχαία σφάλματα.

Συχνά, η γραμμικότητα αξιολογείται γραφικά, επιπλέον ή ως εναλλακτική λύση στη μαθηματική αξιολόγηση. Η αξιολόγηση γίνεται με οπτική επιθεώρηση μιας γραφικής παράστασης του ύψους του σήματος ή της περιοχής κορυφής ως συνάρτηση της συγκέντρωσης αναλυόμενης ουσίας. Επειδή οι αποκλίσεις από τη γραμμικότητα είναι μερικές φορές δύσκολο να ανιχνευθούν, μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο πρόσθετες γραφικές διαδικασίες. Το πρώτο είναι να καταγράψουμε τις αποκλίσεις από τη γραμμή παλινδρόμησης σε σχέση με τη συγκέντρωση ή έναντι του λογαρίθμου της συγκέντρωσης εάν το εύρος συγκεντρώσεων καλύπτει αρκετές δεκαετίες. Για γραμμικές κλίμακες, οι αποκλίσεις πρέπει να κατανέμονται εξίσου μεταξύ θετικών και αρνητικών τιμών. Μια άλλη προσέγγιση είναι να διαιρεθούν τα δεδομένα σήματος από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους, αποδίδοντας τις σχετικές αποκρίσεις. Καταγράφεται γραφική παράσταση με τις σχετικές αποκρίσεις στον άξονα ψ και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στον άξονα χ , σε λογαριθμική κλίμακα. Η γραμμή που λαμβάνεται πρέπει να είναι οριζόντια σε όλο το γραμμικό εύρος. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, τυπικά υπάρχει αρνητική απόκλιση από τη γραμμικότητα. Παράλληλες οριζόντιες γραμμές σχεδιάζονται στο γράφημα που αντιστοιχεί, για παράδειγμα, στο 95% και στο 105% της οριζόντιας γραμμής. Η μέθοδος είναι γραμμική μέχρι το σημείο όπου η σχετική γραμμή σχετικής απόκρισης τέμνει τη γραμμή 95%.

Τα δεδομένα θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην αναφορά. Επιπλέον, μια ανάλυση της απόκλισης των πραγματικών σημείων δεδομένων από τη γραμμή παλινδρόμησης μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της γραμμικότητας. Προκειμένου να προσδιοριστεί η γραμμικότητα, συνιστάται τουλάχιστον πέντε συγκεντρώσεις. Άλλες προσεγγίσεις θα πρέπει να αιτιολογούνται. Η καταγραφή της ευαισθησίας (απόκριση / ποσότητα) δίνει σαφή ένδειξη της γραμμικής περιοχής. Η σχεδίαση του ποσού σε λογαριθμική κλίμακα έχει σημαντικό πλεονέκτημα για ευρείες γραμμικές περιοχές.

4.7. ΑΚΡΙΒΕΙΑ (ACCURACY)

Η ακρίβεια μιας αναλυτικής μεθόδου είναι η έκταση στην οποία τα αποτελέσματα των δοκιμών που παράγονται από τη μέθοδο και η πραγματική τιμή συμφωνούν. Η ακρίβεια μπορεί επίσης να περιγραφεί ως η εγγύτητα της συμφωνίας μεταξύ της τιμής που υιοθετείται, είτε ως συμβατικής, αληθούς είτε αποδεκτής τιμής αναφοράς, και της τιμής που βρέθηκε. Για τις ποσοτικές προσεγγίσεις, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον εννέα προσδιορισμοί καθ' όλη την καθορισμένη περιοχή, για παράδειγμα, τρεις επαναλήψεις σε τρία επίπεδα συγκέντρωσης έκαστο. Αναφέρεται η ποσοστιαία ανάκτηση ή η διαφορά μεταξύ της μέσης και της αποδεκτής πραγματικής τιμής μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Στην ουσία του φαρμάκου, μπορεί να είναι μάλλον δύσκολο να αποδειχθεί η ακρίβεια για μια φαρμακευτική ουσία κατάλληλα, ειδικά εάν δεν υπάρχει κανένα (ανεξάρτητα) χαρακτηρισμένο πρότυπο αναφοράς. Επιπλέον, οι ανεξάρτητες αναλυτικές διαδικασίες συχνά δεν βρίσκονται εύκολα. Εντούτοις, πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για τον προσδιορισμό μιας κατάλληλης μεθόδου σύγκρισης, διότι αυτός είναι ο μόνος τρόπος επαλήθευσης αντικειμενικής ακρίβειας. Αντί της ποσοτικής σύγκρισης, τα αποτελέσματα θα μπορούσαν επίσης να υποστηριχθούν με άλλη μέθοδο, για παράδειγμα, την επαλήθευση μιας πολύ υψηλής καθαρότητας μιας φαρμακευτικής ουσίας με θερμιδομετρία διαφορικής σάρωσης. Μερικές φορές σε βιβλιογραφία επικύρωσης, αναφέρεται η ανάκτηση για μια φαρμακευτική ουσία. Εντούτοις, η ανάκτηση από απλές λύσεις δεν παρέχει σημαντικές πληροφορίες (τουλάχιστον εάν όλες οι διαπιστώσεις εντοπίζονται πίσω σε πρότυπο αναφοράς που χαρακτηρίζεται με την ίδια αναλυτική διαδικασία) και συνεπώς δεν είναι σκόπιμο να αποδειχθεί η ακρίβεια.

Στο φάρμακο, η ακρίβεια συνήθως επικυρώνεται με την ανάλυση ενός συνθετικού μείγματος των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει γνωστές ποσότητες μιας φαρμακευτικής ουσίας, που ονομάζεται επίσης και προϊόν ανασύστασης ή ανασύστασης. Η πειραματικά ληφθείσα ποσότητα δραστικής ουσίας στη συνέχεια συγκρίνεται με την πραγματική, προστιθέμενη ποσότητα (ανάκτηση). Μπορεί να υπολογιστεί είτε σε κάθε επίπεδο χωριστά ως ποσοστιαία ανάκτηση ή ως γραμμική παλινδρόμηση του αναλυθέντος δείγματος έναντι του προστιθέμενου (λειτουργία ανάκτησης). Μερικές φορές χρησιμοποιείται ο όρος "ανάκτηση" κατά την αναφορά σε ενεργό περιεχόμενο των παρτίδων φαρμάκων. Αυτό είναι παραπλανητικό επειδή σε ορισμένες περιπτώσεις, η πραγματική ποσότητα του ενεργού επηρεάζεται από την κατασκευή της μεταβλητότητας και δεν είναι ακριβώς γνωστή. Κατά προτίμηση, το αποτέλεσμα πρέπει να ονομάζεται "label claim%". Ο αναλυτής πρέπει να γνωρίζει δύο σημαντικές πτυχές όσον αφορά τον σεβασμό της ανάκαμψης. Πρώτα απ' όλα, βασίζεται στην (επικυρωμένη) ακρίβεια της ουσίας της διαδικασίας φαρμάκου, διαφορετικά η προστιθέμενη ποσότητα θα είναι ήδη λάθος. Δεύτερον, με την παρασκευή του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, ο αναλυτής αποκλίνει (περισσότερο ή λιγότερο) από την

αναλυτική διαδικασία ρουτίνας. Φυσικά, δεν υπάρχει άλλη πιθανότητα να προστεθούν ακριβώς γνωστά ποσά, αλλά πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανές συνέπειες. Εάν, για παράδειγμα, τα διαλύματα του εικονικού φαρμάκου ενοφθαλμίζονται με ένα αποθεματικό διάλυμα της δραστικής ουσίας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίδραση των βαθμίδων προετοιμασίας του δείγματος, όπως η άλεση, η εκχύλιση κ.λπ. στην ανάλυση. Εδώ, οι πληροφορίες που αποκτήθηκαν κατά την ανάπτυξη της μεθόδου είναι πολύ χρήσιμες (για παράδειγμα, ομοιογένεια ή έρευνες εξόρυξης). Αν κάποια βήματα έχουν σημασία, τυχόν προβλήματα που σχετίζονται με αυτά δεν θα επηρεάσουν την πειραματική ανάκαμψη και επομένως δεν ταυτοποιούνται.

4.8. ΠΙΣΤΟΤΗΤΑ (PRECISION – INTERMEDIATE PRECISION & REPEATABILITY)

Η ακρίβεια παρέχει ένδειξη τυχαίων σφαλμάτων και μπορεί να αναλυθεί σε επαναληψιμότητα και ενδιάμεση ακρίβεια. Αυτή η διαδικασία θα πρέπει να εκτελείται μόνο όταν οριστικοποιηθεί ολόκληρη η διαδικασία αναλυτικής μεθόδου. Η επαναληψιμότητα αντιπροσωπεύει την απλούστερη κατάσταση και περιλαμβάνει την ανάλυση αντιγράφων από τον ίδιο αναλυτή, γενικά μία ένεση μετά την άλλη. Οι δοκιμές επαναληψιμότητας είναι υποχρεωτικές για όλες τις δοκιμές που παρέχουν αριθμητικά δεδομένα. Η επαναληψιμότητα χωρίζεται σε δύο μέρη: επαναλαμβανόμενη ένεση και επαναληψιμότητα της ανάλυσης (πολλαπλά παρασκευάσματα). Η επικύρωση της ακρίβειας μιας μεθόδου HPLC πραγματοποιείται σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι η ακρίβεια της ένεσης (επανάληψη της ένεσης) που βασίζεται σε πολλαπλές ενέσεις ενός μόνο παρασκευάσματος ενός δείγματος σε ένα συγκεκριμένο δείγμα σε μια δεδομένη ημέρα. Το σύνολο κριτηρίων δίδεται για τις μεθόδους έκτασης (κανονικοποίηση περιοχής) (ουσία φαρμάκου και φαρμακευτικό προϊόν) με βάση την% RSD της περιοχής κορυφής. Το δεύτερο στάδιο είναι η επαναληψιμότητα της ανάλυσης, όπου πολλαπλές παρασκευές και πολλαπλές ενέσεις δείγματος αναλύονται από τον ίδιο χημικό την ίδια ημέρα. Το τρίτο στάδιο είναι ενδιάμεση ακρίβεια και συνήθως εκτελείται από διάφορους αναλυτές, σε διαφορετικό σύστημα, σε διαφορετική ημέρα στην ίδια φαρμακευτική ουσία ή παρτίδα φαρμάκου για τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας της αναλυτικής εξέτασης. Η ενδιάμεση δοκιμή ακριβείας μπορεί να δώσει ενδείξεις για πιθανά ζητήματα που ενδέχεται να προκύψουν κατά τη μεταφορά μεθόδου. Η σχετική τυπική απόκλιση ή ο συντελεστής μεταβλητότητας (S_{rel} ή % RSD) χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί εάν έχει επιτευχθεί επαρκής ακρίβεια. Εάν χρησιμοποιείται αυτοματοποίηση, τότε απαιτείται μια ενδιάμεση δοκιμή ακριβείας για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων που επιτυγχάνονται με χειροκίνητο έλεγχο έναντι αυτοματοποιημένων ελέγχων (εάν όλες οι συγκεντρώσεις διαλύτη και οι συγκεντρώσεις των αναλυτών όλων των δραστικών ουσιών είναι ταυτόσημες και στις δύο μεθόδους).

Επαναληψιμότητα (Repeatability)

Εκτός από την ακρίβεια του συστήματος, αυτή η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα περιλαμβάνει τις συνεισφορές από την προετοιμασία του δείγματος, όπως είναι η ζύγιση, η αραίωση, η αραίωση, η εκχύλιση, η ομογενοποίηση κλπ. Επομένως, είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί ολόκληρη η αναλυτική διαδικασία η δοκιμή ελέγχου), μάλλον απλώς και μόνο για την έγχυση της ίδιας διαλύματος δείγματος

έξι φορές. Αυτός είναι επίσης ο λόγος για τη χρήση αυθεντικών δειγμάτων επειδή μόνο τότε μπορεί η αναλυτική διαδικασία να εκτελείται ακριβώς όπως στην εφαρμογή ρουτίνας. Μπορεί να υπάρχουν εξαιρέσεις, αλλά αυτές πρέπει να αποδειχθούν ή να αιτιολογηθούν προσεκτικά. Για παράδειγμα, η ανάλυση των αποικοδομητικών ουσιών κοντά στο όριο ποσοτικοποίησης, όπου η συνεισφορά διακύμανσης της προετοιμασίας του δείγματος μπορεί να παραμεληθεί, η ακρίβεια της ένεσης και η επαναληψιμότητα είναι πανομοιότυπα. Για ορισμένες εφαρμογές, όπου η ακρίβεια μπορεί να θεωρηθεί λιγότερο κρίσιμη, όπως στην πρώιμη ανάπτυξη ή εάν η διακύμανση απαιτεί μόνο ένα μικρό μέρος της κλίμακας προδιαγραφών (λιγότερο από περίπου 10%) ή αν η αναμενόμενη περιεκτικότητα σε προσμίξεις είναι πολύ μακριά από το μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνητά παρασκευασμένα δείγματα, επιτρέποντας την ταυτόχρονη αντιμετώπιση διαφόρων χαρακτηριστικών επικύρωσης (γραμμικότητα, ακρίβεια και ακρίβεια).

□ Αναπαραγωγιμότητα (Reproducibility)

Η αναπαραγωγιμότητα αντιπροσωπεύει την ακρίβεια που επιτυγχάνεται μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων. Ο στόχος είναι να εξακριβωθεί ότι η μέθοδος θα παρέχει τα ίδια αποτελέσματα σε διαφορετικά εργαστήρια. Η αναπαραγωγιμότητα μιας αναλυτικής μεθόδου προσδιορίζεται με την ανάλυση υποπολλαπλασίων από ομοιογενείς παρτίδες σε διαφορετικά εργαστήρια με διαφορετικούς αναλυτές και με τη χρήση λειτουργικών και περιβαλλοντικών συνθηκών που μπορεί να διαφέρουν από τις καθορισμένες παραμέτρους της μεθόδου (διεργαστηριακές δοκιμές). Η επικύρωση της αναπαραγωγιμότητας είναι σημαντική εάν η μέθοδος πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικά εργαστήρια. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγιμότητα είναι:

- Διαφορές θερμοκρασίας και υγρασίας χώρου.
- Χειριστές με διαφορετική εμπειρία και πληρότητα.
- Εξοπλισμός με διαφορετικά χαρακτηριστικά, π.χ. όγκος καθυστέρησης συστήματος HPLC.
- Παραλλαγές σε συνθήκες υλικού και οργάνου, π.χ., HPLC, σύνθεση κινητής φάσης, pH και ταχύτητα ροής κινητής φάσης.
- Μεταβολή των πειραματικών λεπτομερειών που δεν καθορίζονται από τη μέθοδο.
- Εξοπλισμός και αναλώσιμα διαφορετικής ηλικίας.
- Στήλες από διαφορετικούς προμηθευτές ή διαφορετικές παρτίδες.
- Διαλύτες, αντιδραστήρια και άλλα υλικά με διαφορετική ποιότητα.

□ Ενδιάμεση Ακρίβεια (Intermediate precision)

Η ενδιάμεση ακρίβεια περιλαμβάνει την επίδραση επιπρόσθετων τυχαίων επιδράσεων σύμφωνα με την προβλεπόμενη χρήση της διαδικασίας στο ίδιο εργαστήριο και μπορεί να θεωρηθεί ως (αρχική) εκτίμηση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας. Οι σχετικοί παράγοντες, όπως ο χειριστής, το όργανο και οι ημέρες πρέπει να ποικίλουν. Η ενδιάμεση ακρίβεια λαμβάνεται από διάφορες ανεξάρτητες σειρές εφαρμογών της (ολικής) αναλυτικής διαδικασίας σε (κατά προτίμηση) αυθεντικά, πανομοιότυπα δείγματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις σχετικών τεχνικών, η προετοιμασία και ανάλυση του προτύπου αναφοράς αποτελεί σημαντική συνεισφορά μεταβλητότητας. Ως εκ τούτου, δεν είναι σκόπιμο να προσδιοριστεί η ενδιάμεση ακρίβεια από την περιοχή κορυφής του δείγματος μόνο (που

αναλύεται σε διαφορετικές ημέρες ή ακόμα και σε αρκετές συγκεντρώσεις), όπως αναφέρεται μερικές φορές σε βιβλιογραφία επικύρωσης. Εκτός από την παραβίαση της συμβολής του προτύπου αναφοράς, οποιαδήποτε μετατόπιση σήματος του οργάνου θα ερμηνευθεί λανθασμένα ως τυχαία μεταβλητότητα. Προκειμένου να αντανακλάται σωστά η αναμενόμενη μεταβλητότητα ρουτίνας, η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται ακριβώς όπως περιγράφεται στη δοκιμή ελέγχου. Η αναπαραγωγιμότητα, σύμφωνα με τον ορισμό ICH, επιτυγχάνεται μεταβάλλοντας άλλους παράγοντες μεταξύ των εργαστηρίων και είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντική για την αξιολόγηση των «επίσημων» μεθόδων compendia ή αν η μέθοδος εφαρμόζεται σε διαφορετικούς τόπους. Ωστόσο, κατανοητά από μακροπρόθεσμη άποψη, τόσο η ενδιάμεση ακρίβεια όσο και η αναπαραγωγιμότητα προσεγγίζουν ο ένας τον άλλον, τουλάχιστον στην ίδια εταιρεία. Η Αναπαραγωγιμότητα από συνεργατικές δοκιμές αναμένεται να περιλαμβάνει πρόσθετες συνεισφορές λόγω πιθανώς μεγαλύτερης διαφοράς γνώσεων, εμπειρίας, εξοπλισμού κ.λπ. μεταξύ των συμμετεχόντων εργαστηρίων.

4.9. ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ (ROBUSTNESS)

Οι δοκιμές ανθεκτικότητας εξετάζουν την επίδραση που έχουν οι λειτουργικές παράμετροι στα αποτελέσματα της ανάλυσης. Για τον προσδιορισμό της, ένας αριθμός παραμέτρων μεθόδου ποικίλει μέσα σε ένα ρεαλιστικό εύρος και προσδιορίζεται η ποσοτική επίδραση των μεταβλητών. Εάν η επίδραση της παραμέτρου είναι εντός μιας προκαθορισμένης ανοχής, η παράμετρος λέγεται ότι ευρίσκεται εντός της ανθεκτικότητας της περιοχής της μεθόδου. Η απόκτηση δεδομένων σχετικά με αυτά τα αποτελέσματα συμβάλλει στην εκτίμηση της ανάγκης επανεπικύρωσης μιας μεθόδου, για παράδειγμα, όταν μία ή περισσότερες παράμετροι αλλάζουν για να αντισταθμίσουν την απόδοση της στήλης με την πάροδο του χρόνου. Στο έγγραφο ICH συνιστάται να εξετάζεται η αξιολόγηση της ανθεκτικότητας της μεθόδου κατά τη διάρκεια της φάσης ανάπτυξης και τα αποτελέσματα που είναι κρίσιμα για τη μέθοδο θα πρέπει να τεκμηριώνονται. Συνοπτικά, ένας αναλυτής πρέπει να έχει μια κριτική ματιά σε τρεις διαφορετικούς τύπους παραμέτρων όταν διερευνάται η ανθεκτικότητα και η τραχύτητα:

- Εσωτερικές παραμέτρους (π.χ. θερμοκρασία, pH, κ.λπ., στην περίπτωση HPLC).
- Εξωτερικές παράμετροι (π.χ. διαφορετικοί αναλυτές, όργανα, εργαστήρια κ.λπ.).
- Βασικές παράμετροι (π.χ. σταθερότητα των δοκιμαστικών διαλυμάτων κ.λπ.)

Μια δοκιμή για ανθεκτικότητα είναι μια μεμονωμένη δοκιμή και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αναλυτική τεχνική και τον εξοπλισμό που εφαρμόστηκε. Κατά κανόνα, συνιστάται να εξετάζονται τουλάχιστον οι παράμετροι που αποτελούν μέρος των λειτουργικών χαρακτηριστικών του αντίστοιχου εξοπλισμού. Στη συνέχεια, το σύνολο των παραμέτρων που εξετάστηκαν σε μια μελέτη

ευρωστίας μπορεί να επεκταθεί αυθαίρετα σε εκείνα που είναι ειδικά για τη μέθοδο που ορίζεται στη διαδικασία. Ο συνήθης τρόπος για τη διεξαγωγή δοκιμών ευρωστίας είναι πρώτα να ορίσουμε τις παραμέτρους με εύλογη μέγιστη διακύμανση. Στη συνέχεια, κάθε παράμετρος διαφέρει διαδοχικά ενώ οι άλλες διατηρούνται σταθερές (σε ονομαστική ρύθμιση). Για παράδειγμα, έξι παράμετροι σε κάθε ένα σε δύο επίπεδα θα απαιτούσαν δώδεκα πειράματα όταν άλλαξε μια παράμετρος και οι άλλες παραμένουν πάντα σε ονομαστικά επίπεδα. Εάν συμπεριληφθούν περισσότερες παράμετροι, πρέπει να διεξαχθούν περισσότερα πειράματα. Αυτή η κλασική προσέγγιση ονομάζεται προσέγγιση ενός παράγοντα-α-χρόνου (OFAT). Βεβαίως, αυτό το είδος δοκιμής ευρωστίας έχει μειονεκτήματα, όπως πολλά πειράματα και χρόνο. Επιπλέον, από τέτοιες μελέτες διατίθενται περιορισμένες μόνο πληροφορίες, δεδομένου ότι δεν είναι δυνατές οι πιθανές αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται όταν ποικίλλουν περισσότερες από μία παράμετροι (παράγοντας). Σήμερα, μια μέθοδος πειραματικής σχεδίασης (DOE: σχεδιασμός πειράματος) προτιμάται συχνά για δοκιμές ευρωστίας. Ο στόχος ενός πειραματικού σχεδιασμού είναι να αποκτηθεί όσο το δυνατόν περισσότερες σχετικές πληροφορίες στο συντομότερο χρονικό διάστημα από περιορισμένο αριθμό πειραμάτων. Διαφορετικά σχέδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε δοκιμές ευρωστίας, π.χ. συμπεριλαμβανομένων των σχεδίων πλήρους και κλασματικού παράγοντα καθώς και των σχεδίων Plackett-Burman. Οι τελευταίοι έχουν γίνει πολύ δημοφιλείς στη δοκιμή ευρωστίας των μεθόδων κατά τα τελευταία χρόνια. Η επιλογή ενός σχεδίου εξαρτάται από τον σκοπό της δοκιμής και τον αριθμό των εμπλεκόμενων παραγόντων. Τα πειραματικά σχέδια σε δοκιμές ευρωστίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για όλες τις αναλυτικές τεχνικές.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το ερευνητικό κομμάτι της παρούσας διπλωματικής εργασίας έλαβε χώρα στο τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης της φαρμακευτικής εταιρείας PHARMATHEN S.A. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε σχετίζεται με την δημιουργία αντιγράφου του πρωτοτύπου φαρμάκου Efiemt, του οποίου η δραστική ουσία είναι η πρασουγγρέλη και του οποίου την άδεια κυκλοφορίας κατέχει η βιομηχανία ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ- ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε. Παρακάτω, θα αναλυθούν τα βήματα για την επικύρωση των μεθόδων assay και dissolution που αφορούν στα strength 5 mg και 10 mg του γενοσήμου. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί ότι, αποτελέσματα λεπτομερώς των αναλύσεων δεν θα παρουσιαστούν, διεξήχθησαν στο πλαίσιο έρευνας για την ανεύρεση της σύστασης του αντιγράφου, χωρίς να έχει προχωρήσει η επιχείρηση σε μαζική παραγωγή και ενώ ασφαλώς το αντίστοιχο καινοτόμο τελούσε υπό πατέντα. Κοινώς, λόγω ζητημάτων εμπιστευτικότητας και απορρήτου που διέπουν το τμήμα R&D της PHARMATHEN απαγορεύεται η οποιαδήποτε έκθεση πορισμάτων από οποιονδήποτε φορέα μη αρμόδιο και μη εξουσιοδοτημένο από την εταιρεία αυτή καθαυτή.

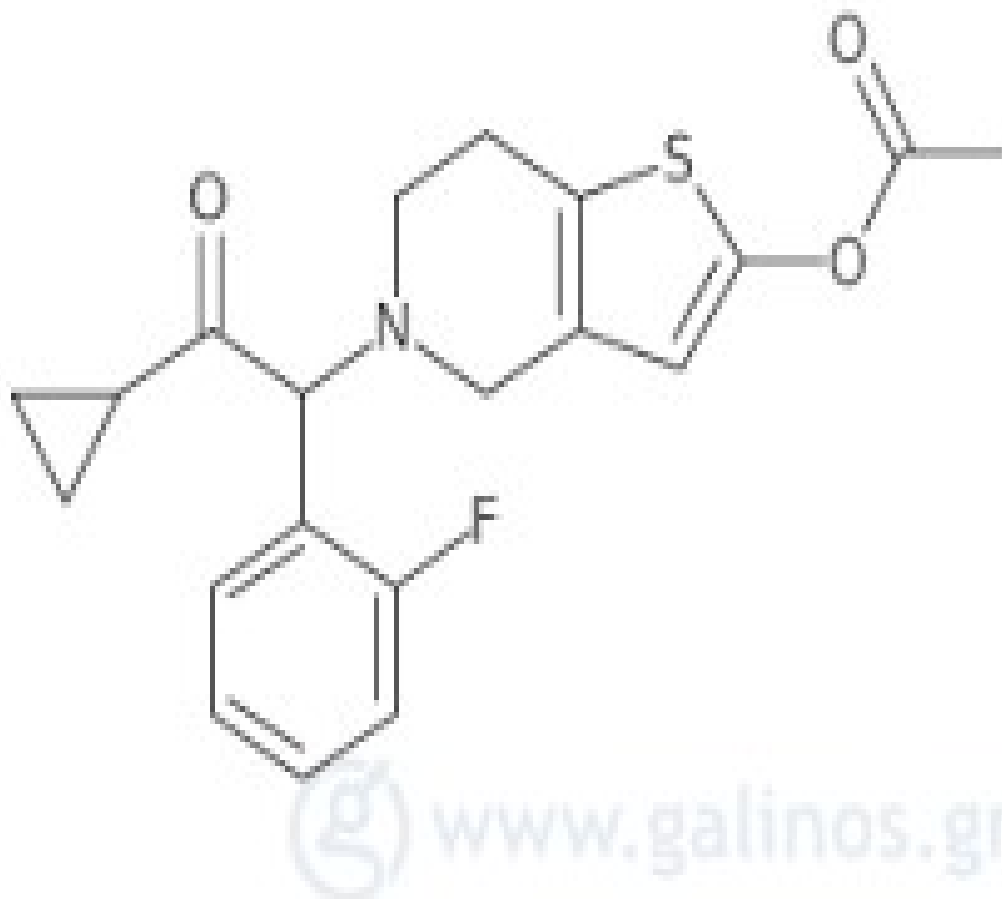
I. ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

Η πρασουγρέλη είναι μιας τρίτης γενεάς θειενοπυριδίνη που αναστέλλει μη αναστρέψιμα τον P2Y₁₂ υποδοχέα των αιμοπεταλίων. Είναι προφάρμακο, όπως η κλοπιδογρέλη που μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της συνδεδεμένη με τον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων. Ο μεταβολισμός της πρασουγρέλης γίνεται σε δύο βήματα. Το πρώτο βήμα γίνεται με εστεράσες στο έντερο, στο αίμα και στο ήπαρ, οπότε και δημιουργείται ένας ενδιάμεσος μεταβολίτης που μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη από οποιαδήποτε από τα 5 ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η δράση της πρασουγρέλης είναι ταχύτερη και ισχυρότερη της κλοπιδογρέλης, με τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα να επιτυγχάνεται μία ώρα μετά τη δόση φόρτισης με 60 mg. Το διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ της πρασουγρέλης οφείλεται στην ταχύτερη μεταβολική ενεργοποίηση μέσω του CYP450 στο ήπαρ και τη γρηγορότερη εμφάνιση του δραστικού μεταβολίτη της πρασουγρέλης. Η μελέτη που καθιέρωσε την πρασουγρέλη είναι η TRITON TIMI-38, η οποία συμπεριέλαβε 13.608 μετρίου-υψηλού ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αγγειοπλαστική που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη κλοπιδογρέλης έναντι πρασουγρέλης 10 mg. Στις 450 ημέρες μετά το συμβάν, το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου/εμφράγματος μυοκαρδίου/αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 12,1% (n=781) για τους ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη και 9,9% (n= 643) για τους ασθενείς που λάμβαναν πρασουγρέλη, $p=0,0004$ (RRR=19%). Το κόστος όμως ήταν το αυξημένο ποσοστό εμφάνισης αιμορραγιών μη σχετιζόμενων με χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (κατά TIMI): 1,8% για την ομάδα της κλοπιδογρέλης και 2,4% για την ομάδα της πρασουγρέλης, HR: 1,32 (1,03-1,68, $p=0,03$). Επίσης, η πρασουγρέλη μείωσε το έμφραγμα του μυοκαρδίου (7.4% για αυτούς που έλαβαν πρασουγρέλη έναντι 9.7% αυτών που έλαβαν κλοπιδογρέλη $P<0.001$), τη θρόμβωση του stent κατά 52% και τα ισχαιμικά επεισόδια στις 3, 30, 90 και 450 ημέρες, ενώ αύξησε τα αιμορραγικά επεισόδια στους ασθενείς >75 ετών και < 60 Kg. Στην TRITON TIMI 38 δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ACS που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, γι' αυτό η πρασουγρέλη δεν ενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς παρά μόνον σε όσους πρόκειται να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Αν και η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των 5 mg πρασουγρέλης δεν έχει προοπτικά μελετηθεί σε πληθυσμό με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλεται σε αγγειοπλαστική δόση, τα 5 mg πρασουγρέλης προτείνονται σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 60 κιλά και είναι μεγαλύτεροι των 75 χρονών. Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης του Lhermusier δείχνουν ότι η πρασουγρέλη 5 mg δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η δόση 10 mg και συνδέεται επίσης με χαμηλότερη αναστολή της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη 75 mg.

Σε μία άλλη μελέτη 248 εθελοντών με ή χωρίς τη μετάλλαξη CYP2C19, η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων δε διέφερε ($p=0,83$), όπως εκτιμήθηκε με δοκιμασία θολοσιμετρικής συσσώρευσης 6 ώρες μετά τη χορήγηση 60 mg πρασουγρέλης.

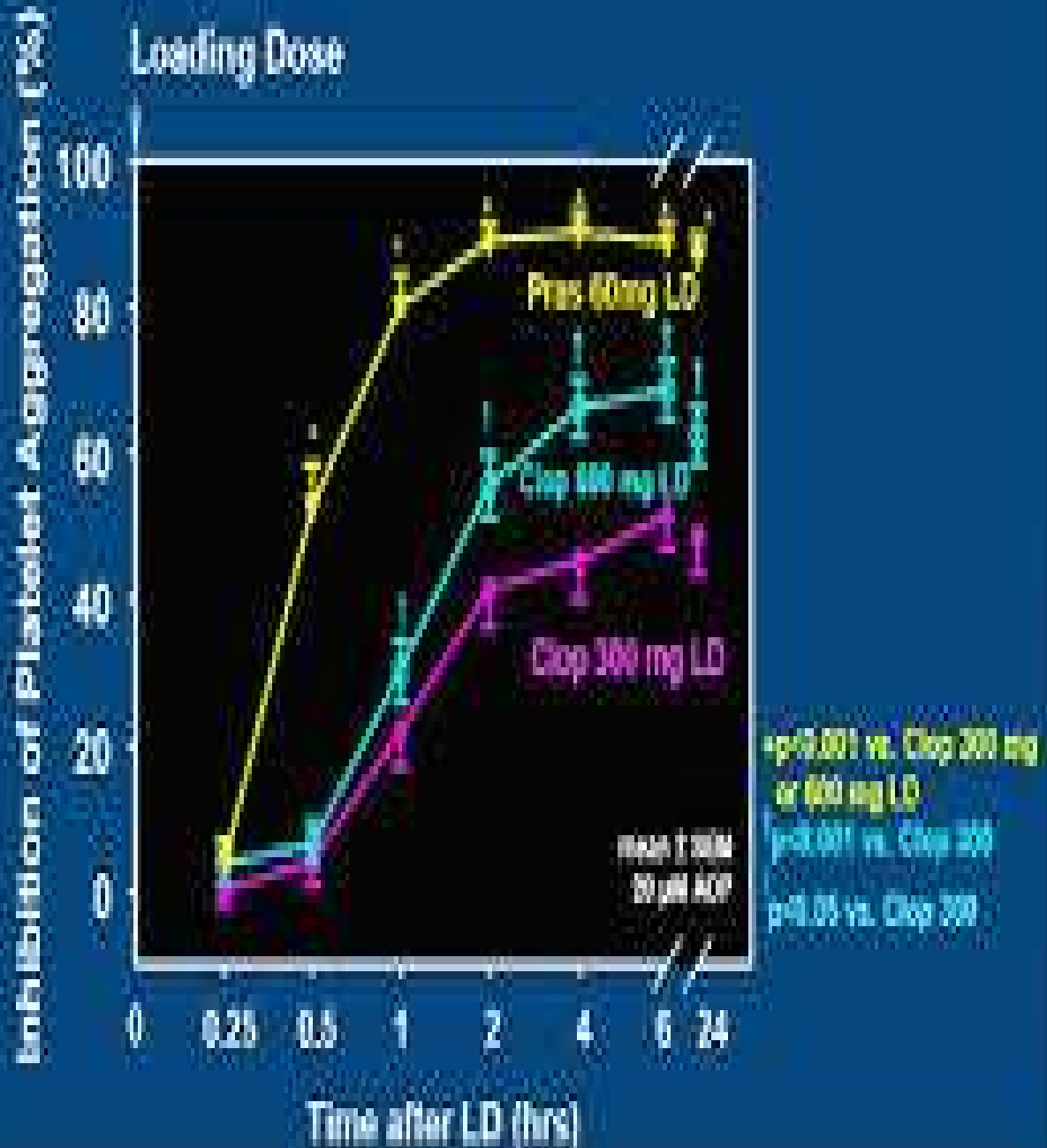
Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστάται η χορήγηση πρασουγγέλης (σε συνδυασμό με ασπιρίνη) αρχικά σε δόση φόρτισης 60 mg και στη συνέχεια σε δόση συντήρησης 10 mg ημερησίως σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI- ACS που υποβάλλονται σε PCL, εφόσον είναι γνωστή η στεφανιαία ανατομία και δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Η διάρκεια της DAPT με ασπιρίνη και πρασουγγέλη είναι ιδανικά 12 μήνες, ενώ επί του παρόντος οι ενδείξεις που να υποστηρίζουν την επέκταση της αγωγής πέραν των 12 μηνών είναι περιορισμένες.

Ουσιαστικά, δηλαδή , το γενόσημο που έχει ως δραστική την πρασουγγέλη χορηγείται σε άτομα έχουν υποστεί καρδιακή προσβολή ή πάσχουν από ασταθή στηθάγχη και έχουν υποβληθεί σε διαδικασία διάνοιξης των φραγμένων αρτηριών στην καρδιά σας. Επιβάλλεται, επίσης , η λήψη του από ανθρώπους στους οποίους έχουν τοποθετηθεί μία ή περισσότερες ενδοπροσθέσεις (stent) προκειμένου να διατηρηθεί ανοιχτή η φραγμένη ή η στενωμένη αρτηρία που παρέχει αίμα στην καρδιά. Το φάρμακο, συνεπώς , μειώνει τις πιθανότητες να υποστούν μία νέα καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή να πεθάνουν εξαιτίας ενός από αυτά τα αθηροθρομβωτικά επεισόδια.

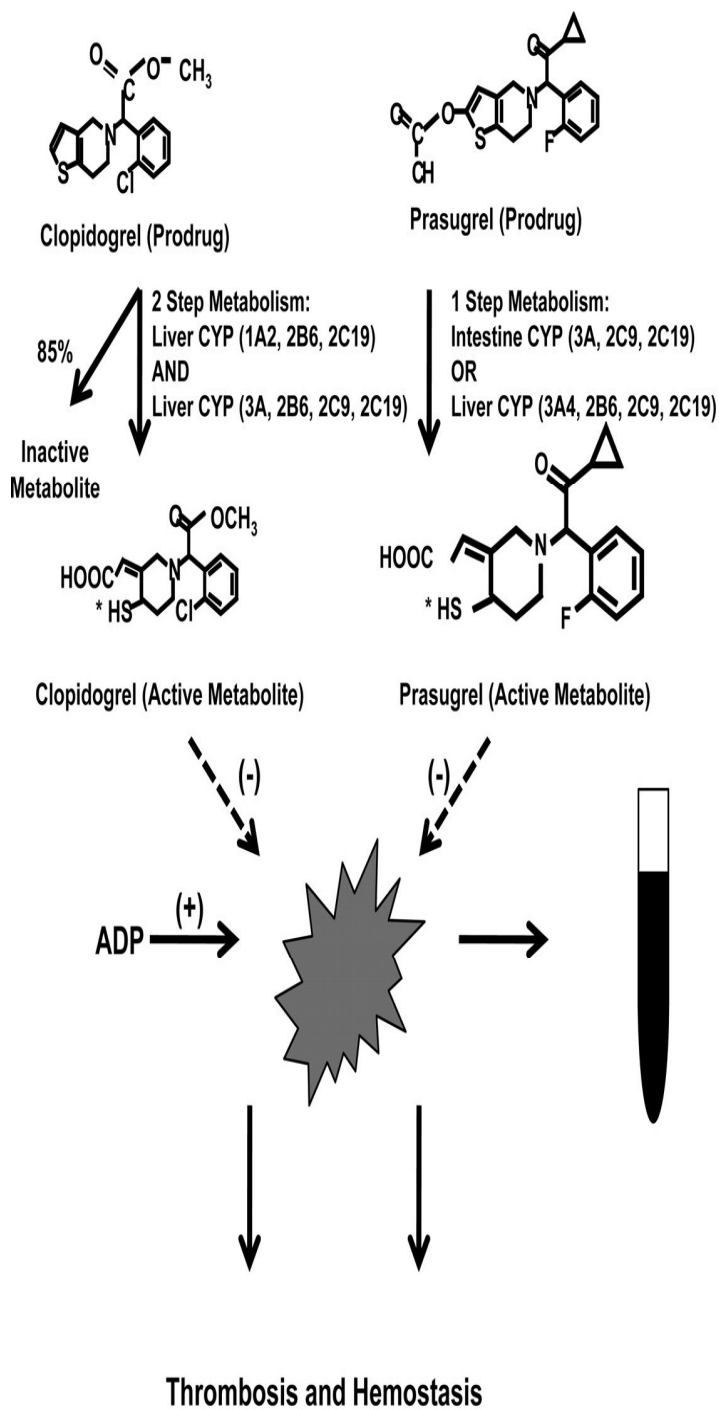


Εικόνα 1 : Η δομή του μορίου της πρασουγρέλης(prasugrel) στον χώρο

Prasugrel 60 mg LD vs Clopidogrel 300mg or 600mg LD: Faster Onset and Higher IPA



Εικόνα 2 : αναπαράσταση της ανταγωνιστικής δράσης της πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης



Prasugrel Pharmacokinetics:

- Less susceptible to genetic variation
- Less susceptible to drug-drug interactions
- Active metabolites have similar antiplatelet effect in equimolar concentration
- Higher concentration of active metabolite is generated more rapidly

Prasugrel Pharmacodynamics:

- More rapid, more consistent, higher levels of inhibition of ADP-induced platelet aggregation
- Fewer hyporesponders

Prasugrel Clinical Effects:

- Reduction in cardiac ischemic events: MI and stent thrombosis
- Increased bleeding

Εικόνα 3 : Μεταβολικά στάδια της πρασουγρέλης και η δράση της.

Table 3. Safety Outcomes at 30 Months.*												
Outcome	Age <75 years						Overall Population					
	Prasugrel (N=3590)		Clopidogrel (N=3590)		Hazard Ratio (95% CI) P Value		Prasugrel (N=4623)		Clopidogrel (N=4617)		Hazard Ratio (95% CI) P Value	
	Patients with Event	Event Rate at 30 Mo	Patients with Event	Event Rate at 30 Mo			Patients with Event	Event Rate at 30 Mo	Patients with Event	Event Rate at 30 Mo		
	no. (%)	% (95% CI)	no. (%)	% (95% CI)			no. (%)	% (95% CI)	no. (%)	% (95% CI)		
GUSTO criteria												
Severe or life-threatening	13 (0.4)	0.9 (0.1–1.7)	14 (0.4)	0.6 (0.3–1.0)	0.94 (0.44–1.99)	0.87	22 (0.5)	1.1 (0.4–1.9)	27 (0.6)	1.0 (0.6–1.4)	0.83 (0.48–1.46)	0.53
Severe or life-threatening or moderate	52 (1.4)	2.5 (1.5–3.4)	35 (1.0)	1.7 (1.0–2.3)	1.50 (0.98–2.30)	0.06	89 (1.9)	3.6 (2.6–4.5)	69 (1.5)	2.8 (2.0–3.5)	1.31 (0.96–1.80)	0.10
TIMI criteria†												
Major	39 (1.1)	2.1 (1.1–3.0)	30 (0.8)	1.5 (0.9–2.1)	1.31 (0.81–2.11)	0.27	58 (1.3)	2.5 (1.6–3.3)	48 (1.0)	1.8 (1.2–2.4)	1.23 (0.84–1.81)	0.29
Life-threatening	16 (0.4)	0.9 (0.1–1.6)	17 (0.5)	0.8 (0.4–1.2)	0.95 (0.48–1.87)	0.88	25 (0.5)	1.1 (0.4–1.8)	27 (0.6)	1.1 (0.6–1.5)	0.95 (0.55–1.63)	0.85
Fatal	4 (0.1)	0.5 (0.0–1.2)	4 (0.1)	0.2 (0.0–0.5)	1.01 (0.25–4.05)	0.99	7 (0.2)	0.6 (0.0–1.2)	9 (0.2)	0.4 (0.1–0.6)	0.80 (0.30–2.14)	0.68
Intracranial hemorrhage	8 (0.2)	0.7 (0.0–1.5)	12 (0.3)	0.5 (0.2–0.8)	0.67 (0.28–1.65)	0.39	14 (0.3)	0.8 (0.1–1.4)	19 (0.4)	0.7 (0.4–1.0)	0.76 (0.38–1.51)	0.42
Major or minor	70 (1.9)	3.3 (2.3–4.4)	46 (1.3)	2.1 (1.4–2.8)	1.54 (1.06–2.23)	0.02	97 (2.1)	3.9 (2.9–4.9)	77 (1.7)	3.0 (2.2–3.9)	1.28 (0.95–1.73)	0.11

* All bleeding end points were prespecified as non-CABG-related. Hazard ratios and P values for the comparison between prasugrel and clopidogrel are based on the log-rank test comparing Kaplan–Meier estimates through 30 months, with stratification according to clopidogrel status at randomization (for patients <75 years of age and the overall population) and age group (for the overall population). GUSTO denotes Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries, and TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction.

† According to TIMI definitions, life-threatening bleeding is a component of major bleeding, whereas fatal bleeding and intracranial hemorrhage are components of life-threatening bleeding. All patients who received at least one dose of a study drug were evaluated during the period after the initiation of the study drug until 7 days after study-drug discontinuation.

Εικόνα 4 : Αποτελέσματα χορήγησης κλοπιδογρέλης και πρασουγρέλης σε ασθενείς άνω των 75 ετών μετά από 30 μήνες.

II. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ – ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Οι χρωματογραφικές συνθήκες που ακολουθήθηκαν και ως εκ τούτου και τα αντιδραστήρια που αφορούν σε αυτές είναι πανομοιότυπες τόσο για την επικύρωση της μεθόδου του ποσοτικού προσδιορισμού (assay validation) όσο και για την αντίστοιχη της δοκιμής διάλυσης (dissolution validation).

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

- Ακετονιτρίλιο (Acetonitrile) HPLC
- Μονοένυδρο Υπερχλωρικό Νάτριο (Sodium Monohydrate Perchlorate)
- Υπερχλωρικό Οξύ 7%(Perchloric Acid)
- Μεθανόλη (Methanol)
- Ύδωρ δις απεσταγμένο (Water Distilled)

ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

ΟΡΓΑΝΟ(INSTRUMENT)	HPLC Liquid Chromatographer
ΣΤΗΛΗ (COLUMN)	Sunfire C18 250 mm 4.6 mm 5µm
ΚΙΝΗΤΗ ΦΑΣΗ (MOBILE PHASE)	Mobile A: Buffer/ ACN 70/30 Mobile B: MeOH Buffer pH 2.5: 2,8 gr NaClO ₄ H ₂ O σε 2000 mL δις απεσταγμένου ύδατος. Ρύθμιση του pH στο 2.5 με χρήση αραιωμένου υπερχλωρικού οξέος. MeOH : HPLC Gradient grade
ΙΣΟΚΡΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ (ISOCRATIC PROGRAM)	Mobile A/ Mobile B : 85/15
ΡΥΘΜΟΣ ΡΟΗΣ (FLOW RATE)	1.4 mL/min
ΟΓΚΟΣ ΕΝΕΣΗΣ (INJECTION VOLUME)	60 µl
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ UV (UV DETECTION)	220 nm
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΣΤΗΛΗΣ (COLUMN TEMPERATURE)	45
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ (SAMPLE TEMPERATURE)	5
ΧΡΟΝΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ (RUN TIME)	15 min
ΔΙΑΛΥΤΗΣ (SOLVENT)	H ₂ O/ACN : 50/50
ΧΡΟΝΟΣ ΕΚΛΟΥΣΗΣ PRASUGREL(RETENTION TIME)	6.0 min

Η κινητή φάση φιλτράρεται με Durapore Membrane, PVDF, υδρόφιλο, 0,45 µm, 47 mm και τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων για δέκα λεπτά.

Όλα τα διαλύματα φιλτράρονται πριν τοποθετηθούν στον υγρό χρωματογράφο με την χρήση Whatman TF υδρόφιλου PTFE φίλτρου 0,45 µm. Αρχικά, μια μικρή ποσότητα περίπου 2- 3 mL από το εκάστοτε δείγμα περνάει από το φίλτρο και την απορρίπτουμε και ακολούθως την υπόλοιπη ποσότητα που φιλτράρεται την διαχέουμε κατευθείαν στο φιαλίδιο που θα εισάγουμε στο όργανο, δηλαδή, είναι αυτό που προορίζεται για ανάλυση.



Εικόνα 5 : Το μοντέλο της SHIMADZU στο οποίο πραγματοποιήθηκε η επικύρωση των μεθόδων.

III. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΟΣΟΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ (VALIDATION OF ASSAY METHOD)

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν προκειμένου να επικυρωθεί η μέθοδος είναι αυτά που περιγράφησαν και στο θεωρητικό τμήμα της παρούσας εργασίας.

Αναλυτικά αποτελέσματα δεν θα παρουσιαστούν για τους λόγους που τονίστηκαν στην αρχή του ειδικού μέρους της διπλωματικής.

A. ΥΛΙΚΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ- ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ

Τα υλικά αναφοράς όπως και η προετοιμασία των κατωτέρω διαλυμάτων είναι ίδια και για τα δύο strength.

ΥΛΙΚΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Prasugrel Besylate ως πρότυπο διάλυμα εργασίας (working standard)

Prasugrel ως drug substance

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ(SYSTEM SUITABILITY)

ΔΙΑΛΥΤΗΣ : H₂O/ACN : 50/50

ΠΡΟΤΥΠΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΣΕ ΑΠΟΘΕΜΑ (STOCK STANDARD SOLUTION) PRASUGREL 0,2 mg/mL: ποσότητα του προτύπου διαλύματος εργασίας prasugrel Besylate ισοδύναμη με 20 mg του prasugrel διαλύεται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL με διαλύτη. Το διάλυμα τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων για 15 λεπτά. Η συγκέντρωση του διαλύματος είναι 0,2 mg/mL.

ΠΡΟΤΥΠΟ ΔΙΑΛΥΜΑ (STANDARD SOLUTION) PRASUGREL 0,02 mg/mL(system suitability) : ποσότητα 5 mL από το stock standard solution μεταφέρεται σε μια ογκομετρική φιάλη των 50 mL με διαλύτη. Η τελική συγκέντρωση είναι 0,02 mg/mL.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Μεταφέρουμε μία μικρή ποσότητα από τον διαλύτη σε ένα φιαλίδιο από αυτά που τοποθετούνται στον χρωματογράφο για ανάλυση δειγμάτων. Ομοίως, πράττουμε και για το πρότυπο διάλυμα (standard solution). Τα φιαλίδια αυτά όταν εισάγονται στον υγρό χρωματογράφο δίνουμε εντολή στο όργανο να πραγματοποιήσει μία ένεση στον διαλύτη και πέντε ενέσεις στο standard.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ

H% Σχετική Τυπική Απόκλιση (RSD) για την περιοχή (area) της κορυφής του prasugrel πρέπει να είναι μικρότερη από 2.0.

H% Σχετική Τυπική Απόκλιση (RSD) για τον χρόνο έκλουσης της κορυφής του prasugrel πρέπει να είναι μικρότερη από 1.0.

Η ασυμμετρία (asymmetry) για την κορυφή του prasugrel δεν πρέπει να ξεπερνάει το 1.5.

Οι θεωρητικές πλάκες για την κορυφή του prasugrel πρέπει να είναι πάνω από 2000.

B. ΕΥΡΟΣ (RANGE)

Το εύρος καθορίζεται από την γραμμικότητα και την ακρίβεια.

C. ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (SPECIFICITY)

Τα διαλύματα που αναφέρθηκαν παραπάνω φροντίζουμε να τα έχουμε έτοιμα και εν συνεχεία παρασκευάζουμε τα εξής :

ΔΙΑΛΥΜΑ PLACEBO (STRENGTH 5 mg)

Ποσότητα του placebo ισοδύναμη με 20 mg prasugrel μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL και φέρνουμε το διάλυμα σε όγκο μέχρι την χαραγή με χρήση του διαλύτη. Το διάλυμα τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων για 15 λεπτά. Μεταφέρουμε όγκο 5 mL από το παραπάνω διάλυμα σε ογκομετρική φιάλη των 50 mL και συμπληρώνουμε με διαλύτη.

ΔΙΑΛΥΜΑ PLACEBO (STRENGTH 10 mg)

Ποσότητα του placebo ισοδύναμη με 5 mg prasugrel μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη των 250 mL και φέρνουμε σε όγκο μέχρι χαραγής με την χρήση διαλύτη. Το διάλυμα τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων για 15 λεπτά. Όγκος 5 mL από το παραπάνω διάλυμα μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη των 50 mL και φέρνουμε σε όγκο μέχρι την χαραγή με την βοήθεια διαλύτη.

ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ PRASUGREL 0,02 mg/mL (STRENGTH 5 mg)

Ζυγίζουμε 20 ταμπλέτες και κατόπιν τις κονιοποιούμε σε γουδί. Ποσότητα ισοδύναμη με 20 mg prasugrel διαλύεται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL στην οποία φέρνουμε σε όγκο το διάλυμα με την βοήθεια διαλύτη και έπειτα την μεταφέρουμε σε συσκευή υπερήχων όπου την αφήνουμε για 15 λεπτά. Όγκος 5 mL από το παραπάνω διάλυμα μεταφέρεται σε μια ογκομετρική φιάλη των 50 mL όπου συμπληρώνουμε με διαλύτη. Η συγκέντρωση είναι 0,02 mg/mL.

ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ PRASUGREL 0,02 mg/mL (STRENGTH 10 mg)

Παρασκευάζεται ομοίως με το διάλυμα που αφορά στο strength των 5 mg.

ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ IMPURITIES

ΔΙΑΛΥΜΑ STOCK IMPURITY METHYL KETO (0,1 mg/mL)

Ποσότητα ισοδύναμη με 10 mg από methyl keto impurity ζυγίζεται με ακρίβεια και διαλύεται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL και συμπληρώνουμε μέχρι χαραγής με την χρήση διαλύτη.

ΔΙΑΛΥΜΑ METHYL KETO IMPURITY 0,001 mg/mL

Μεταφέρεται όγκος 1 mL από το stock διάλυμα το οποίο αραιώνεται σε μία ογκομετρική φιάλη των 100 mL με την χρήση διαλύτη.

Με τον ίδιο τρόπο ακριβώς και τις ίδιες ακριβώς αναλογίες και ποσότητες παρασκευάζουμε και τα παρακάτω διαλύματα impurities σε συγκέντρωση 0,001 mg/mL.

Διάλυμα impurity thiophene

Διάλυμα impurity desfluoro

Διάλυμα impurity 4-fluoro

Διάλυμα impurity 3- fluoro

Διάλυμα impurity diacetyl

Διάλυμα impurity des acetyl

Διάλυμα impurity CATP

ΔΙΑΛΥΜΑ PRASUGREL 0,02 mg/mL + IMPURITY DES ACETYL 0,001 mg/mL

Ζυγίζονται 20 ταμπλέτες και κονιοποιούνται σε γουδί. Ποσότητα ισοδύναμη με 20 mg prasugrel ζυγίζεται και μεταφέρεται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL και συμπληρώνουμε μέχρι χαραγής με διαλύτη. Το διάλυμα τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων για 15 λεπτά. Όγκος 5 mL από το παραπάνω διάλυμα εμβολιασμένο με 0,5 mL από το διάλυμα impurity des acetyl και 0,1 mg/mL από το stock διάλυμα αραιώνεται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL και φέρνουμε σε όγκο μέχρι χαραγής με διαλύτη.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Πραγματοποιούνται ενέσεις σε διαλύτη, placebo, διάλυμα standard (5 ενέσεις), διάλυμα δειγμάτων impurity και το εμβολιασμένο διάλυμα.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ

Η κορυφή κάθε πιθανής πρόσμειξης θα πρέπει να είναι διακριτή και διαχωρισμένη τόσο από την κορυφή του prasugrel όσο και των άλλων συστατικών. Σε περίπτωση που κάποιο συστατικό εκκλύεται πολύ κοντά με την κορυφή του prasugrel τότε η ειδικότητα διακρίνεται από τον παράγοντα επίλυσης (resolution factor) ο οποίος πρέπει να είναι πάνω από 1,5.

D. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ (SOLUTION STABILITY)

Παρασκευάζουμε τα διαλύματα :

ΔΙΑΛΥΤΗΣ

ΠΡΟΤΥΠΟ(STANDARD) STOCK ΔΙΑΛΥΜΑ PRASUGREL 0,2 mg/mL

ΠΡΟΤΥΠΟ ΔΙΑΛΥΜΑ (STANDARD SOLUTION) PRASUGREL 0,02 mg/mL

ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ PRASUGREL 0,02 mg/mL

με τον τρόπο που περιεγράφηκε ανωτέρω.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Πραγματοποιούμε 5 ενέσεις στο πρότυπο διάλυμα και δύο ενέσεις στα διαλύματα των δειγμάτων.

Τα πρότυπα διαλύματα πρέπει να υπόκεινται σε ενέσεις σε διάστημα 0, 12 , 24 και 48 ωρών από την στιγμή που έχουν παρασκευαστεί και αφού έχουν παραμείνει σε συνθήκες θερμοκρασίας δωματίου(2 ενέσεις).

Τα πρότυπα διαλύματα υπόκεινται σε ενέσεις μετά από 0,12 , 24 και 48 ωρών από την στιγμή που έχουν παρασκευαστεί και ενώ έχουν μπει στο ψυγείο σε θερμοκρασία 5°C (2 ενέσεις).

Αντίστοιχα τα διαλύματα των δειγμάτων πρέπει να υπόκεινται σε ενέσεις σε διάστημα 0,12 , 24 και 48 ωρών από την στιγμή που παρασκευάστηκαν και ενώ έχουν κρατηθεί σε θερμοκρασίες 25 και 5°C (2 ενέσεις).

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ

Η % διαφορά του βαθμού ανάκτησης του προτύπου διαλύματος σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα συγκρινόμενη με την αρχική ανάκτηση υπολογίζεται από τον τύπο :

$$\% \text{Difference} = \% \text{Recovery}(t) - \% \text{Recovery}(t_0) * 100 / \% \text{Recovery} (t_0)$$

όπου :

% Recovery (t) : ανάκτηση του προτύπου διαλύματος σε κάθε ένα από τα χρονικά διαστήματα των 0,12 ,24 και 48 ωρών

% Recovery (t₀) : % ανάκτηση του προτύπου/ δείγματος σε 0 ώρες.

E. ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ (LINEARITY)

Παρασκευάζουμε stock standard solution prasugrel 0,2 mg/mL με τον τρόπο που περιεγράφηκε παραπάνω.

Τα διαλύματα που παρουσιάζονται στον κάτωθι πίνακα , παρασκευάζονται με αρραίωση από το stock διάλυμα με διαλύτη :

Γραμμικότητα διαλυμάτων- % ποσοστό των διαλυμάτων αναφοράς	Όγκος διαλύματος stock standard prasugrel 0,2 mg/mL (mL)	Τελικός όγκος με διαλύτη (mL)	Τελική Συγκέντρωση prasugrel (mg/mL)
80%	4.0	50	0.016
90%	4.5	50	0.018
100%	5.0	50	0.020
110%	5.5	50	0.022
120%	6.0	50	24

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Πραγματοποιούνται από 3 ενέσεις σε κάθε ένα από τα παραπάνω διαλύματα γραμμικότητας.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ

Ο συντελεστής προσδιορισμού πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 0,998.

F. ΑΚΡΙΒΕΙΑ (ACCURACY)

Παρασκευάζουμε stock διάλυμα προτύπου 0,2 mg/mL και πρότυπο διάλυμα standard συγκέντρωσης 0,02 mg/mL με τον τρόπο που περιεγράφηκε παραπάνω.

ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Οι κάτωθι ποσότητες από placebo και δραστικής prasugrel ζυγίζονται και μεταφέρονται σε ογκομετρική φιάλη των 100 mL και συμπληρώνουμε σε όγκο με διαλύτη. Τα διαλύματα τοποθετούνται σε συσκευή υπερήχων για 15 λεπτά.

ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ- %ΠΟΣΟΣΤΟ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ PLACEBO (mg)	ΠΟΣΟΤΗΤΑ PRASUGREL BESYLATE (mg)	ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑ ΜΕ PRASUGREL ΔΡΑΣΤΙΚΗ (mg)	ΤΕΛΙΚΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ PRASUGREL ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΡΑΙΩΣΗ (mg/mL)
80%	Equal to 20.0 mg prasugrel	11	16.0	0.016
100%	Equal to 20.0 mg prasugrel	14	20.0	0.02
120,00%	Equal to 20.0 mg prasugrel	17	24.0	0.024

Όγκος 5 mL μεταφέρεται από καθένα από τα παραπάνω διαλύματα και αραιώνεται σε ογκομετρική φιάλη των 50 mL με διαλύτη. Οι τελικές συγκεντρώσεις είναι αυτές που αναγράφονται παραπάνω.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Ετοιμάζουμε 3 δείγματα για κάθε ένα από τα παραπάνω ποσοστά και έπειτα γίνονται 5 ενέσεις η μία μετά την άλλη στο επιθυμητό τεστ συγκέντρωσης.

Η ανάκτηση στα διάφορα ποσοστά όπως και τα κριτήρια αποδοχής είναι αυτά που αναλύθηκαν και στο Κεφάλαιο 4.

G. ΠΙΣΤΟΤΗΤΑ (PRECISION)

Οι δοκιμές πραγματοποιούνται από δύο διαφορετικούς αναλυτές σε διαφορετικές μέρες, σε δύο διαφορετικούς υγρούς χρωματογράφους, χρησιμοποιώντας 2 διαφορετικές στήλες και αντιδραστήρια για την κινητή φάση και τους διαλύτες.

Πιστότητα του Συστήματος

Παρασκευάζουμε διάλυμα stock standard του prasugrel σε συγκέντρωση 0,2 mg/mL και πρότυπο διάλυμα prasugrel σε συγκέντρωση 0,02 mg/mL με τον τρόπο που περιγράφεται στην ενότητα του ελέγχου της καταλληλότητας του συστήματος και πραγματοποιούμε πέντε ενέσεις στο πρότυπο διάλυμα.

Τα κριτήρια αποδοχής είναι αυτά που ισχύουν και για τον έλεγχο της καταλληλότητας του συστήματος(system suitability).

Πιστότητα της Μεθόδου

Παρασκευάζουμε 6 δείγματα prasugrel σε συγκέντρωση 0,02 mg/mL με τον τρόπο που αναφέρεται στην ενότητα της ειδικότητας και εν συνεχεία λαμβάνει χώρα μία ένεση στο διαλύτη και από μία ένεση σε κάθε ένα από τα παρασκευασθέντα δείγματα.

Τα κριτήρια αποδοχής είναι αυτά που ισχύουν τόσο για τον έλεγχο της καταλληλότητας του συστήματος όσο και για την σταθερότητα των διαλυμάτων.

Το εκατοστιαίο ποσοστό του ποσοτικού προσδιορισμού της πρασουγρέλης υπολογίζεται από τον τύπο :

όπου,

A_s : περιοχή (area) του prasugrel στο δείγμα

A_{std} : περιοχή του prasugrel στο πρότυπο διάλυμα

W_{std} : βάρος του προτύπου διαλύματος του prasugrel

V_{d1} : όγκος του ογκομετρικού κυλίνδρου

V_{d2} : όγκος που απαιτείται για την πρώτη αραίωση του προτύπου διαλύματος

V_{d2} : όγκος του ογκομετρικού κυλίνδρου που χρησιμοποιείται για την πρώτη αραίωση του προτύπου διαλύματος

P_{ostd} : ισχύς του προτύπου διαλύματος

W_s : βάρος δείγματος του prasugrel

MW : μέσο βάρος των ταμπλετών που κονιοποιούνται για την πραγματοποίηση της ανάλυσης

V : όγκος αραίωσης του διαλύματος

V_{d3} : όγκος που απαιτείται για την πρώτη αραίωση του δείγματος

V_{d3} : όγκος του ογκομετρικού κυλίνδρου που χρησιμοποιείται για την πρώτη αραίωση του δείγματος

LC : strength

MW_{free} : 373,3

$MW_{besylate}$: 531,6

H. ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ (ROBUSTNESS)

Παρασκευάζουμε διάλυμα stock standard του prasugrel σε συγκέντρωση 0,2 mg/mL και κατόπιν το πρότυπο διάλυμα σε συγκέντρωση 0,02 mg/ mL. Ακολούθως, παρασκευάζουμε δείγμα prasugrel σε συγκέντρωση 0,02 mg/mL. Όλα τα παραπάνω τα φτιάχνουμε σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφησαν προηγουμένως.

Πραγματοποιούνται πέντε ενέσεις στο πρότυπο διάλυμα και από τρεις ενέσεις στο κάθε δείγμα για καθεμία από τις αλλαγές που έχει εφαρμοστεί.

Οι αλλαγές που εφαρμόζονται είναι οι κάτωθι:

- τροποποίηση στον ρυθμό ροής του οργάνου $\pm 0,2$ mL/min
- τροποποίηση στην θερμοκρασία της στήλης ± 5 βαθμών κελσίου
- τροποποίηση στην αναλογία της κινητής φάσης ± 5
- τροποποίηση στο pH $\pm 0,5$

Τα κριτήρια αποδοχής είναι αυτά που ισχύουν και για τον έλεγχο της καταλληλότητας του συστήματος.

Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί, πως όλες οι διαδικασίες που αναλύθηκαν παραπάνω πραγματοποιήθηκαν ακριβώς με αυτόν τον τρόπο και εντός του εργαστηριακού χώρου και τα αποτελέσματα που ελήφθησαν συμφωνούν πλήρως με τα εκάστοτε κριτήρια αποδοχής. Οπότε, η επικύρωση της μεθόδου ποσοτικού προσδιορισμού της πρασουγρέλης ολοκληρώθηκε με επιτυχία.

IV. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΔΙΑΛΥΣΗΣ (VALIDATION FOR DISSOLUTION METHOD)

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την επικύρωση και αυτής της μεθόδου είναι αυτά που αναλύθηκαν στον θεωρητικό τμήμα της παρούσας εργασίας.

Τα αντιδραστήρια και οι χρωματογραφικές παράμετροι παραμένουν οι ίδιες με την μόνη διαφορά ότι εδώ προστίθεται ένας ακόμη διαλύτης. Οπότε, θεωρούμε:

Διαλύτης 1: H₂O/ ACN 50/50

Διαλύτης 2 : Buffer pH 4.0 / ACN 70/30

Buffer pH 4.0 : (0,023 M κιτρικού οξέος + 0,026 M διβασικού φωσφορικού νατρίου) / L

Το όργανο που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για την επίτευξη αυτής της μεθόδου είναι το dissolution distek. Αυτή η συσκευή διαθέτει τέτοιες δυνατότητες ώστε κάτω από τις κατάλληλες ρυθμίσεις να αποτελεί κάτι σαν προσομοιωτή του ανθρώπινου στομάχου. Στις φαρμακοβιομηχανίες χρησιμοποιείται ευρέως για να παρατηρούμε την συμπεριφορά του εκάστοτε φαρμάκου στο ανθρώπινο στομάχι in vitro είτε πρόκειται για βραδείας αποδέσμευσης χάπια, είτε ταχείας.

Το χάπι που μελετάται στην συγκεκριμένη εργασία εντάσσεται στις ταχείας αποδέσμευσης ταμπλέτες.



Εικόνα 6 : Dissolution disteks και στην μέση ο αυτόματος δειγματολήπτης.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ DISSOLUTION ΓΙΑ PRASUGREL

ΟΡΓΑΝΟ	Distek Dissolution System
PADDLES	Apparatus II
ΤΑΧΥΤΗΤΑ	75 rpm
ΜΕΣΟ ΔΙΑΛΥΣΗΣ	Buffer pH 4.0
ΤΕΛΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ ΜΕΣΟΥ ΔΙΑΛΥΣΗΣ	900 mL
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΜΕΣΟΥ ΔΙΑΛΥΣΗΣ	37 C° ± 5 C°
ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	45 min
ΧΡΟΝΙΚΑ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΛΗΨΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ(min)	5,10,15,20,30,45
ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ	3 mL

Α. ΥΛΙΚΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ - ΕΥΡΟΣ

Τα υλικά αναφοράς είναι αυτά που χρησιμοποιήθηκαν και στην επικύρωση της μεθόδου ποσοτικού προσδιορισμού και ομοίως το εύρος καθορίζεται και εδώ από την γραμμικότητα και την ακρίβεια.

B. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Παρασκευάζουμε τα εξής διαλύματα :

Διαλύτης 1

Διαλύτης 2

Μέσο Διάλυσης

Αποθεματικό Διάλυμα Προτύπου(stock standard) 0,02 mg/mL

Ποσότητα ισοδύναμη με 20mg του prasugrel working standard μεταφέρεται σε μία ογκομετρική φιάλη των 100 mL και φέρνουμε σε όγκο μέχρι χαραγής με την χρήση του διαλύτη 1. Το διάλυμα τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων για 15 λεπτά. Η συγκέντρωση είναι 0,2 mg/mL. Από το διάλυμα αυτό παίρνουμε 10 mL και τα μεταφέρουμε σε μία άλλη ογκομετρική φιάλη των 100 mL όπου φέρνουμε σε όγκο μέχρι χαραγής με την χρήση του μέσου διάλυσης. Η συγκέντρωση του διαλύματος που προκύπτει είναι 0,02 mg/mL prasugrel.

Prasugrel 0,0039 mg/mL Standard Solution (system suitability)

Μεταφέρουμε 3,9 ml από το διάλυμα stock standard σε μία ογκομετρική φιάλη των 20 mL και φέρνουμε σε όγκο μέχρι χαραγής με την χρήση του διαλύτη 2. Η συγκέντρωση του διαλύματος που προκύπτει είναι 0,0039mg/mL prasugrel.

Αφού παρασκευάσουμε τα ανωτέρω διαλύματα δίνουμε εντολή στο όργανο να εκτελέσει μία ένεση στο διαλύτη 2 και πέντε ενέσεις στο διάλυμα του system suitability.

Τα κριτήρια αποδοχής είναι αυτά που ισχύουν και για τον έλεγχο της καταλληλότητας του συστήματος στην μέθοδο του assay validation.

Γ. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ

Η σταθερότητα τόσο του προτύπου διαλύματος όσο και των δειγμάτων εξετάζεται αφού έχουν αποθηκευτεί σε συνθήκες θερμοκρασίας δωματίου και 5 C^o αντίστοιχα.

Παρασκευάζουμε τα διαλύματα :

Διάλυμα stock standard 0,02 mg/mL(με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω)

Διάλυμα standard prasugrel 0,0039 mg/mL (με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω)

Διάλυμα δείγματος prasugrel

Τοποθετούμε από μία ταμπλέτα σε κάθε ένα από τα δοχεία του οργάνου στο οποίο έχουμε εφαρμόσει τις ρυθμίσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Όγκος 1.4 mL από κάθε δείγμα αραιώνεται με Ακετονιτρίλιο σε ογκομετρική φιάλη των 2.0 mL. Η συγκέντρωση που προκύπτει με αυτόν τον τρόπο είναι 0,0039 mg/mL.

Η διαδικασία που ακολουθείται όπως και τα κριτήρια αποδοχής είναι ταυτόσημα με αυτά που ισχύουν και κατά την επικύρωση της σταθερότητας των διαλυμάτων στην μέθοδο του ποσοτικού προσδιορισμού.

Δ. ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

Παρασκευάζουμε τα διαλύματα :

Διαλύτης 1

Διαλύτης 2

Διάλυμα stock standard 0,02 mg/mL

Πρότυπο Διάλυμα prasugrel 0,0039 mg/mL

Δείγμα prasugrel (strength 5 mg) (με τον τρόπο που περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα)

Δείγμα prasugrel (strength 10 mg)

Placebo διάλυμα των 5 και 10 mg αντίστοιχα: Ποσότητα placebo ισοδύναμη με 5 και 10 mg αντίστοιχα μεταφέρεται σε κάθε ένα από τα δοχεία του distek στο οποίο έχουμε εφαρμόσει τις ρυθμίσεις που αναφέρθηκαν ανωτέρω και έπειτα εκτελούμε τις αραιώσεις με τον τρόπο που λαμβάνουν χώρα και οι αντίστοιχες κατά την παρασκευή των δειγμάτων του φαρμάκου.

Διαλύματα προσμίξεων

Παρασκευάζουμε ακριβώς τα ίδια διαλύματα και στις ίδιες συγκεντρώσεις όπως και συμβαίνει και κατά την μελέτη της ειδικότητας στην επικύρωση της μεθόδου του ποσοτικού προσδιορισμού με την μόνη διαφορά πως στην τελική συγκέντρωση από το κάθε ένα καταλήγουμε αραιώνοντας με την χρήση του διαλύτη 2.

Prasugrel 0,0078 mg/mL + προσμίξεις 0,001 mg/mL

Αυτό είναι εμβολιασμένο διάλυμα (spiked solution). Αφού επιτευχθεί η συγκέντρωση 0,0078 mg/mL (αφορά στο strength των 10 mg) εμβολιάζουμε το διάλυμα με 20 µL από κάθε ένα από τα διαλύματα προσμίξεων που παρασκευάσαμε παραπάνω σε συγκέντρωση 0,1 mg/mL και στη συνέχεια φέρνουμε σε όγκο με Ακετονιτρίλιο την φιάλη των 2 mL.

Η διαδικασία περιλαμβάνει μία ένεση στον διαλύτη 2, από μία ένεση σε κάθε placebo, πέντε ενέσεις στο πρότυπο διάλυμα , από μία στο κάθε δείγμα και μία στο spiked.

Τα κριτήρια αποδοχής είναι αυτά που ισχύουν και για την ειδικότητα στο assay validation.

Ε. ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ

Παρασκευάζουμε τα διαλύματα :

Διαλύτης 1

Διαλύτης 2

Μέσο Διάλυσης

Διάλυμα stock προτύπου 0,02 mg/mL

Τα διαλύματα που παρουσιάζονται στον πίνακα που έπεται, παρασκευάζονται με αραιώση από τα διαλύματα stock με διαλύτη :

Linearity solutions	Όγκος prasugrel 0,02 mg/ml stock (mL)	Τελικός όγκος με διαλύτη 2 (mL)	Τελική συγκέντρωση prasugrel(mg/mL)
L1	0.78	20	0.00078
L2	1.0	10	0.002
L3	1.5	10	0.003
L4	1.95	10	0.0039
L5	2.5	10	0.005
L6	3.0	10	0.006
L7	3.9	10	0.0078
L8	5.0	10	0.01

Η διαδικασία για την εκτέλεση των ενέσεων, την δομή της καμπύλης βαθμονόμησης καθώς και τα κριτήρια αποδοχής είναι πανομοιότυπα με αυτά που ισχύουν και για τον προσδιορισμό της γραμμικότητας στην επικύρωση της γραμμικότητας για την μέθοδο του ποσοτικού προσδιορισμού.

ΣΤ. ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Παρασκευάζουμε τα διαλύματα :

Διάλυμα stock standard 0,02 mg/mL

Πρότυπο Διάλυμα prasugrel 0,0039 mg/mL (standard για strength 5 mg και system suitability)

Πρότυπο Διάλυμα prasugrel 0,0078 mg/mL (standard για 10 strength 10 mg)

Δείγματα prasugrel για strength 5 mg

%Ποσοστό του διαλύματος αναφοράς	Ποσότητα prasugrel Besylate ισοδύναμη με prasugrel (mg)	Prasugrel Besylate ισοδύναμο με prasugrel(mg)	Τελική συγκέντρωση prasugrel(mg/mL)
80%	5,6	4	0,0031
100%	7	5	0,0039
120%	8,4	6	0,0047

Δείγματα prasugrel για strength 10 mg

%Ποσοστό του διαλύματος αναφοράς	Ποσότητα prasugrel Besylate ισοδύναμη με prasugrel (mg)	Prasugrel Besylate ισοδύναμο με prasugrel(mg)	Τελική συγκέντρωση prasugrel(mg/mL)
80%	11,2	8	0,0039
100%	14	10	0,0078
120%	16,8	12	0,0094

Η διαδικασία απαιτεί πέντε ενέσεις στο πρότυπο διάλυμα του prasugrel 0,0039 mg/mL και δύο ενέσεις στο πρότυπο διάλυμα συγκέντρωσης 0,0078 mg/mL.

Το υπόλοιπο σκέλος της διαδικασίας καθώς και τα κριτήρια αποδοχής ταυτίζονται με εκείνα της επικύρωσης της ακρίβειας στην μέθοδο assay.

Z. ΠΙΣΤΟΤΗΤΑ

Παρασκευάζουμε τα πρότυπα διαλύματα όπως και τα διαλύματα των δειγμάτων για το κάθε strength με τον τρόπο που περιεγράφηκε στις προηγούμενες ενότητες που αφορούν στην επικύρωση της μεθόδου dissolution.

Τόσο για τον προσδιορισμό της πιστότητας του συστήματος όσο και για τον αντίστοιχο της μεθόδου ακολουθούμε την ίδια διαδικασία με εκείνη της πιστότητας στην μέθοδο assay.

Τα κριτήρια αποδοχής είναι επίσης ταυτόσημα με την διαφορά ότι στο τέλος υπολογίζουμε το ποσοστό διάλυσης του φαρμάκου στο στομάχι.

H. ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Παρασκευάζουμε τα πρότυπα διαλύματα όπως και τα διαλύματα των δειγμάτων που αφορούν στο κάθε strength με τον τρόπο που περιεγράφηκε ανωτέρω.

Οι αλλαγές που εφαρμόζουμε, η διαδικασία όπως και τα κριτήρια αποδοχής είναι τα ίδια με εκείνα που ισχύουν και στον προσδιορισμό της ανθεκτικότητας κατά την επικύρωση της μεθόδου ποσοτικού προσδιορισμού του prasugrel.

Μετά την πιστή εκτέλεση βήμα προς βήμα των παραπάνω διαδικασιών, τα αποτελέσματα που προέκυψαν συμφωνούν πλήρως με τα κριτήρια αποδοχής. Συνεπώς, είναι φανερό πως η επικύρωση της μεθόδου διάλυσης του prasugrel κατά τον τρόπο που παρουσιάστηκε ανωτέρω διεξήχθη με επιτυχία.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Skoog, Holler, Nieman, «Αρχές της ενόργανης ανάλυσης», εκδόσεις Κωσταράκης, 2005, σελ. 785.
- Yuri Kazakevich, Rosario Lobrutto, «HPLC for pharmaceutical scientists», 2007, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey.
- European Pharmacopoeia 2.2.46, Chromatographic separation techniques.
- European Pharmacopoeia 2.2.29, Liquid chromatography.
- Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95), June 1995
- Ludwig Huber, Validation of analytical method, 2010, Agilent technologies
- Kimiskidis V, Spanakis M, Niopas I, Kazis D, Gabrieli C, Kanaze FI, et al. Development and validation of a high performance liquid chromatographic method for the determination of oxcarbazepine and its main metabolites in human plasma and cerebrospinal fluid and its application to pharmacokinetic study. J Pharm Biom Anal 2007
- Meyer, Veronica. Practical High Performance Liquid Chromatography. 4th.
- Shabir, G A. A Practical Approach to Validation of HPLC Methods Under Current Good Manufacturing Practices. Journal of Validation Technology.
- Shabir, G A. HPLC Method Development and Validation for Pharmaceutical Analysis. Pharmaceutical Technology Europe. 2004.
- «Έκθεση της ΕΕ αναδεικνύει την επείγουσα ανάγκη για καινοτομία», 2011, διαθέσιμο στον ιστότοπο : http://www.ekt.gr/content/display?ses_mode=rnd&ses_lang=el&prnbr=825 5
- «Καινοτόμα φάρμακα σε αναμονή έγκρισης», 2009, διαθέσιμο στον ιστότοπο : <http://www.farmaceutikoskosmos.gr/article-k/kainotomafarmaka-se-anamonh-egkrishs/4325>
- «Οι παράγοντες που θα καθορίσουν το μέλλον της φαρμακοβιομηχανίας», διαθέσιμο στον ιστότοπο : <http://pharmamarketingnewmedia.com/58610154>

«Πόλεμος» πρωτότυπων & γενόσημων φαρμάκων, Financial Times, 2008, διαθέσιμο στον ιστότοπο : http://www.medinfo.gr/?cat_id=497&article_id=654

.G. Michael Maddock and Raphael Louis Vitón, Pharma Needs an Innovation Intervention, Bloomberg Businessweek, Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο : http://www.businessweek.com/managing/content/may2011/ca20110520_5_12407.htm

.Lilly: Η φαρμακοβιομηχανία πρέπει να «επανεφεύρει την καινοτομία», PharmaTimes, διαθέσιμο στον ιστότοπο : <http://www.healthview.gr/node/14769>

.Βίτσου Ε., Ερευνητική Συνεργατίδα Παρατηρητηρίου Οικονομικών της Υγείας, «Η Αγορά Φαρμάκου στην Ελλάδα», Ετήσια Έκθεση 2009, Παρατηρητήριο Οικονομικών της Υγείας, διαθέσιμο στον ιστότοπο : <http://www.iobe.gr/media/farmaca/farmaco09.pdf>

Ιακωβίδου Μαγδαληνή, Λελίδου Δήμητρα, Παπαδόπουλος Χρήστος, Φραγγίδου Ελένη, «ΜΕΡΟΣ Α΄ -ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ»

Chalari, M. (2012). Επανατοποθέτηση φαρμάκων, μια επιχείρηση ανάπτυξης. Pharma market Journal. Διαθέσιμο στο: <http://www.pmjournal.gr/2012/12/news-uses-for-old-drygs-boost-for-businessgrowth/>

Παπαγεωργίου Πολυξένη, Δομική ανάλυση της αγοράς του φαρμάκου στην Ελλάδα
Κουσουλάκου Χ. Η αγορά του φαρμάκου στην Ελλάδα, Εκδόσεις IOBE

Η φαρμακευτική βιομηχανία, Έκθεση του ΟΟΣΑ ΕΛΚΕΠΑ, Αθήνα 1988

Νικολακοπούλου – Στεφάνου Ηρώ , Πολιτικές φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή Ένωση, Εκδόσεις Παπαζήση

Η αγορά του φαρμάκου στην Ελλάδα , Εκδόσεις Θεμέλιο

ERGEN E. Health policy and economics: The adoption of generic drugs in Greek healthcare system. 2012. Available at: <http://www.ergen.gr/files/HealthPolicyEconomicsTheAdoptionOfGenericDrugsInGreekHealthcareSystem.pdf>

GEITONA M, ZAVRAS D, HATZIKOU M, KYRIOPOULOS J. Generics market in Greece: The pharmaceutical industry's beliefs. Health Policy 2006, 79:35–48

KARAMANOLI E. Greece's financial crisis dries up drug supply. *Lancet* 2012, 379:302

ΙΔΡΥΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ. Αναπτυξιακές προοπτικές της ελληνικής φαρμακευτικής βιομηχανίας. IOBE, Αθήνα, 2013. Διαθέσιμο στο: http://iobe.gr/docs/research/RES_05_A_01022013REP_GR.pdf

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ. Παραγωγική οπισθοχώρηση της φαρμακοβιομηχανίας το 2014. *Inr.gr*, 2015. Διαθέσιμο στο: <http://www.inr.gr/?p=a614>

ING DR, KANAVOS P. Encouraging the use of generic medicines: Implications for transition economies. *Croat Med J* 2002, 43:462–469

ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ Σ, ΚΑΤΣΑΛΙΑΚΗ Κ. Διερεύνηση παραγόντων που επιδρούν στη στάση ασθενών και ιατρών για την υποκατάσταση πρωτοτύπων φαρμάκων με αντίστοιχα γενόσημα. *Το Βήμα του Ασκληπιού* 2016, 15:60–82

Andersson K, Bergstrom G, Petzold MG, Carlsten A. (2007). Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals. *Health Policy*, 81(2-3):376-84

Andersson K, Sonesson C, Petzold M, Carlsten A, Lonroth K. (2005). What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 14(5):341 -8.

Hassali MA, Alrasheedy AA, McLachlan A, Nguyen TAAL-Tamimi SK, Ibrahim MI, Hisham A. (2014). The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use, *Saudi Pharmaceutical Journal* (2014)xxx, xxx-xxx, article in press

Iizuka T. 2009. Generic entry in a regulated pharmaceutical market. *Jpn. Econ. Rev.* 60, 63-81.

Πετροπούλου Ε. (2012), Στροφή στη χρήση γενόσημων φαρμάκων τους τελευταίους μήνες, «*Ημερησία*», 28 Ιουλίου:<http://www.imerisia.gr/article.asp?catid=26510&subid=2&pubid=112903652>

Τζίνης Δ. (2012), Γενόσημα φάρμακα: μύθοι και αλήθειες, «*Το Βήμα*» <http://www.tovima.gr/opinions/useropinions/article/?aid=466628>.

Γενόσημα: <http://www.elliniko-farmako.gr/ta-panta-gia-to-ellinikofarmako/genosima/>

Σ.Φ.Ε.Ε.: <http://www.sfee.gr/>