

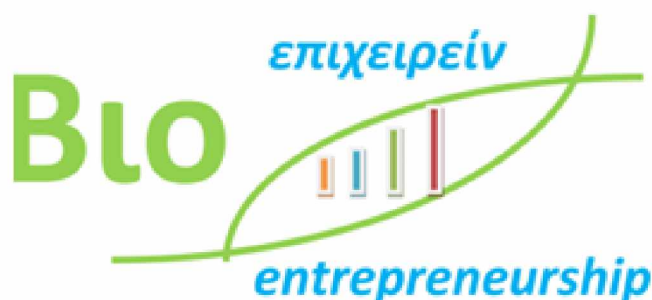


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη της δημιουργίας υπεργενόσημου από τα συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps, με κύριο άξονα τον πειραματικό έλεγχο της αλληλεπίδρασής τους. Σύνταξη επιχειρηματικού σχεδίου για την προώθηση του νέου προϊόντος.

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Ιωάννης Κώστας, Διευθυντής Ερευνών

Καραγεώργου Ελένη
00057
Αθήνα, 2021

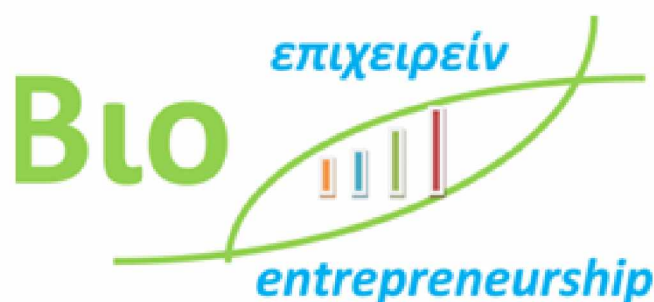


UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY
AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH
FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN BIOENTREPRENEURSHIP



Study of the creation of a supergeneric from the components of Fugentin sachet and Ultra levure caps, with the main axis being the experimental evaluation of their interaction. Creation of business plan for the promotion of the new product.

Supervisor: Ioannis Kostas, Research Director

**Karageorgou Eleni
00057
Athens, 2021**

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

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

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

Εγκρίθηκε την από την τριμελή
εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ		
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Επιβλέπων: Ι. Κώστας	Διευθυντής Ερευνών	
Μέλος 1: Θ. Καλογεροπούλου	Διευθύντρια Ερευνών	
Μέλος 2: Ν. Μπαλατσός	Επίκουρος Καθηγητής Παν. Θεσσαλίας	

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου Κο. Ιωάννη Κώστα που μου έδωσε την ευκαιρία και την ώθηση να εργαστώ σε ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα αλλά και για το χρόνο που πρόθυμα μου αφιέρωσε. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρεία στην οποία εργάζομαι τα τελευταία περίπου τέσσερα έτη Είρεη ΑΕ για την ευκαιρία που μου έδωσαν, την QC manager Μαρουδιά Γιακουμή για την πολύτιμη καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης του πειραματικού μέρους, τον Head of QC Γιώργο Ελευθερίου για την βοήθειά του στην σύλληψη της ιδέας και την ευκαιρία που μου έδωσε να χρησιμοποιήσω τα εργαστήρια ποιοτικής ανάλυσης. Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την υπομονή τους στο πλαίσιο της διεκπεραίωσης του σχετικού προγράμματος. Τέλος, ευχαριστώ όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος, που κατά τη διάρκεια παρακολούθησής του, μας μετέφεραν με το καλύτερο τρόπο τις γνώσεις τους με την εμπειρία και τις αξίες που τους διακατέχουν, σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Λέξεις Κλειδιά.....	5
Abstract.....	6
Key words.....	6
Σκοπός.....	7
1. Εισαγωγή.....	8
1.1 Ιστορική Αναδρομή στα Φάρμακα.....	8
1.2 Πρωτότυπο Φάρμακο / Γενόσημο Φάρμακο.....	10
1.3 Η θετική πλευρά των γενόσημων φαρμάκων.....	12
1.4 Η αρνητική πλευρά των γενόσημων φαρμάκων.....	12
1.5 Υπεργενόσημα / Υβριδικά γενόσημα / Γενόσημα προστιθέμενης αξίας.....	13
1.5.1 Ο όρος υπεργενόσημο.....	13
1.5.2 Ονοματολογία σχετικά με τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα.....	14
1.5.3 Κανονιστικό / Ρυθμιστικό πλαίσιο.....	15
1.5.4 Σχέση και σύγκριση γενόσημων / υπεργενόσημων / νέων χημικών οντοτήτων.....	16
1.6 Συστατικά του φαρμάκου Fugentin sachet for oral suspension.....	18
1.6.1 Αμοξικιλίνη.....	18
1.6.2 Κλαβουλανικό Οξύ.....	20
1.6.3 Fugentin oral suspension 875mg/125mg.....	21
1.7 Ultra levure.....	23
1.7.1 Προβιοτικά.....	23
1.7.2 <i>Saccharomyces boulardii</i>	24
2. Πειραματικό Μέρος Εργασίας.....	27
2.1 Μέθοδος Ανάλυσης, Υπολογισμοί και Πειραματική Πορεία.....	27
2.1.1 Αρχή της μεθόδου Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Πίεσης (HPLC).....	27
2.1.2 Βασικές Παράμετροι Ενός Χρωματογραφήματος.....	28
2.1.3 Οργανολογία.....	29
2.1.4 Επεξεργασία και ποσοτικοποίηση των κορυφών.....	31
2.1.5 Βασικές παράμετροι ενός HPLC συστήματος.....	31
2.1.6 Σκεύη, Αντιδραστήρια και Όργανα.....	32
2.1.7 Χρωματογραφικές παράμετροι και αναλυτική μέθοδος.....	33
2.2 Πειραματική πορεία.....	35
2.2.1 Χρωματογραφική εικόνα του Ultra levure με την μέθοδο του Fugentin sachet.....	35
2.2.2 Μελέτη της σχέσης της συγκέντρωσης του Ultra levure και της χρωματογραφικής απόκρισης.....	39
2.2.3 Μελέτη της χρωματογραφικής εικόνας διαφορετικών παρτίδων Ultra levure.....	43
2.2.4 Μελέτη της επίδρασης επιταχυνόμενων συνθηκών στο Ultra levure.....	44
2.2.5 Μελέτη της γραμμικότητας της αναλυτικής μεθόδου.....	47
2.2.6 Προσδιορισμός των δραστικών Amoxicillin και Clavulanic acid.....	55
3. Αποτελέσματα-Συμπεράσματα.....	58
4. Business Plan (Επιχειρηματικό Σχέδιο) για την Προώθηση του Υπεργενόσημου Φαρμάκου από τα Συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps.....	60
4.1 Παράγοντες που θα Πρέπει να Ληφθούν Υπόψη στην Αγορά Φαρμάκων και πριν την Παραγωγή και Κυκλοφορία του Υπεργενόσημου.....	60
4.1.1 Συμπεριφορά των Καταναλωτών στην Αγορά Φαρμάκων.....	60
4.1.2 Παράγοντες που Επιδρούν στη Συμπεριφορά του Καταναλωτή.....	63
4.2 Ο Κλάδος των Φαρμάκων στην Ελλάδα.....	67
4.3 Επισκόπηση επιχείρησης ELPEN AE.....	73
4.4 Η Δήλωση Οράματος και Αποστολής.....	74

4.5	Ανάλυση SWOT για την ανάπτυξη του Υπεργενόσημου Φαρμάκου από τα Συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps	75
4.6	PESTLE Analysis για το Υπεργενόσημο Φάρμακο από τα Συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps	78
4.7	Προϊόντα και Υπηρεσίες	79
4.7.1	Το πρόβλημα και η λύση του	79
4.7.2	Ανταγωνισμός	80
4.8	Η Ανάλυση της Φαρμακευτικής Αγοράς για το Υπεργενόσημο Φάρμακο από τα Συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps	82
4.8.1	Η αγορά-στόχος της επιχείρησης	82
4.9	Στρατηγική Μάρκετινγκ και Πωλήσεων για το Υπεργενόσημο Φάρμακο από τα Συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps	83
4.10	Συμπεράσματα	84
5.	Βιβλιογραφία	85
5.1	Αρθρογραφία	85
5.2	Διαδικτυακή Βιβλιογραφία	87
6.	Παραρτήματα	90
	Παράρτημα 1	90
	Παράρτημα 2	111
	Παράρτημα 3	125
	Παράρτημα 4	133
	Παράρτημα 5	139
	Παράρτημα 6	150

Περίληψη

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η δυνατότητα δημιουργίας ενός υπεργενόσημου φαρμάκου από τα συστατικά του Fugentin sachet και του Ultra levure caps. Αρχικά, ορίστηκαν οι έννοιες των πρωτότυπων, γενόσημων και υπεργενόσημων φαρμάκων και εξετάστηκαν οι διαφορές τους, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Στη συνέχεια, εμβαθύνουμε στις δραστικές Αμοξικιλίνη και του Κλαβουλανικού οξέος, καθώς και στον ζυμομύκητα *Saccharomyces boulardii* και τον ρόλο του στα προβιοτικά σκευάσματα. Ακολούθησε η περιγραφή της μεθόδου ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε για την πραγματοποίηση του πειραματικού μέρους της εργασίας καθώς και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από αυτό. Τέλος, η υπόθεση μελετήθηκε από επιχειρηματική σκοπιά και παρουσιάζεται επιχειρηματικό σχέδιο για την προώθηση του νέου προϊόντος, καθώς και προτάσεις για μελλοντική έρευνα τόσο σε χημικό και βιολογικό όσο και σε επιχειρηματικό και οικονομικό επίπεδο.

Λέξεις Κλειδιά

Υπεργενόσημο Φάρμακο, Συστατικά, Αλληλεπίδραση, Επιχειρηματικό Σχέδιο, Παραγωγική Διαδικασία

Abstract

In the context of this thesis, was examined the possibility of creating a super-generic drug from the components of the Fugentin sachet and the Ultra levure caps. Firstly, the terms of original, generic and super-generic drugs were defined and their differences, advantages and disadvantages were examined. Secondly, the active ingredients of Amoxicillin and Clavulanic acid, as well as the yeast *Saccharomyces boulardii* and its role in probiotic preparations were studied. This was followed by a description of the analytical method which was used to carry out the experimental part of the thesis and the conclusions that were derived. Finally, the case was studied from a business point of view. A business plan for the promotion of the new product is presented, as well as proposals for future research in both biochemical and financial aspects.

Key words

Super-generic drug, Active substance, Interaction, Business plan, Production process

Σκοπός

Η χρήση των αντιβιοτικών μπορεί να καταστρέψει την φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου και ο ασθενής να παρουσιάσει διάρροιες σχετιζόμενες με την χρήση τους. Για τον λόγο αυτό η συνήθης τακτική των γιατρών είναι η χορήγηση προβιοτικών με σκοπό την αναστολή της καταστροφής των ωφέλιμων βακτηρίων και την διατήρηση της ομοιόστασης του στομάχου και του εντέρου. Η χρήση των αντιβιοτικών και των προβιοτικών μέχρι σήμερα γίνεται με χορήγηση διαφορετικών φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Σκοπός του πειραματικού μέρους της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η απόδειξη ότι ο συνδυασμός των φαρμακευτικών σκευασμάτων Fugentin for oral suspension και Ultra levure caps είναι εφικτός με σκοπό την δημιουργία ενός υπεργενόσημου. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, μελετήθηκε αν υπάρχει αλληλεπίδραση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και αν η παρουσία των προβιοτικών στο μίγμα αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος είναι ικανή να επηρεάσει την ποσοτική ανάλυση των δύο δραστικών ουσιών.

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης της μεθόδου ανάλυσης του Fugentin έπρεπε πρώτα να αποδειχτεί έτσι ώστε να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση του μίγματος των δύο σκευασμάτων, με σειρά πειραμάτων που περιγράφονται στην συνέχεια, καθώς η χρωματογραφική εικόνα του Ultra levure παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη.

Επιπλέον, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η δημιουργία ενός επιχειρηματικού σχεδίου για την παρασκευή του νέου φαρμάκου και την ενσωμάτωσή του τόσο στην παραγωγική διαδικασία της επιχείρησης όσο και την προώθησή του στην αγορά.

1. Εισαγωγή

1.1 Ιστορική Αναδρομή στα Φάρμακα

Τα φάρμακα αποτελούν πλέον αναπόσπαστο και απαραίτητο κομμάτι της καθημερινότητας του μεγαλύτερου ποσοστού του παγκόσμιου πληθυσμού. Από την αρχαιότητα ο αγώνας για την επιβίωση οδήγησε στην ανακάλυψη λύσεων για την προστασία από ασθένειες και κακουχίες. Η πρώτη θεραπευτική πηγή που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων νόσου ήταν τα φυτά (https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5882/1/01_CHAPTER_01.pdf).

Αντιπροσωπευτικά δείγματα στην ιστορία των φαρμάκων, είναι η απομόνωση ενός αλκαλοειδούς σε κρυσταλλική μορφή από το όπιο, από τον Friedrich Sertürner (1783-1841). Ο ερασιτέχνης φαρμακοποιός ανακάλυψε ότι μετά την απομάκρυνση του αλκαλοειδούς, το όπιο δεν είχε την ίδια επίδραση στα ζώα, ενώ το ίδιο το αλκαλοειδές είχε πολλαπλάσια επίδραση (https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5882/1/01_CHAPTER_01.pdf). Το αλκαλοειδές αυτό είναι η μορφίνη που χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως για την ανακούφιση από τον πόνο. Ακολούθησε, το 1899 η παρασκευή ενός προφάρμακου του σαλικυλικού οξέος από την σαλικίνη που περιέχουν τα φύλλα της ιτιάς (Lidstone, 2005).

Η ιστορία της σαλικίνης όμως, ξεκινά πολύ νωρίτερα, όταν ο Ιπποκράτης, πατέρας της μοντέρνας ιατρικής, ανακάλυψε ότι η χρήση κονιορτοποιημένου κορμού και φύλλων της ιτιάς, θεράπευε τον πονοκέφαλο, τον πυρετό και τους σωματικούς πόνους, ενώ Ιθαγενείς Ινδιάνοι της Αμερικής μασούσαν ή έβραζαν τα φύλλα της. Αντίστοιχα, Ιθαγενείς του Περού χρησιμοποιούσαν τον φλοιό του δένδρου κιγχόνη, παρασκεύαζαν ρόφημα για τον πυρετό, ενώ το 1632 ο Ιησουΐτης ιερέας Barnabe de Cobo τον χρησιμοποιεί για την θεραπεία της ελονοσίας. Το 1820 οι Pierre Joseph Pelletier και Joseph Caventou απομόνωσαν την κινίνη από τον φλοιό της κιγχόνης και η πρώτη ολική σύνθεση πραγματοποιήθηκε το 1943.

Στο πρώτο μισό του εικοστού αιώνα, ξεκίνησε η άνθιση της βιομηχανίας των φαρμάκων με την σύνθεση των πρώτων οργανικών ενώσεων ως πιθανά υποψήφια φάρμακα. Το 1929 η ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Alexander Fleming και η απομόνωσή της λίγο αργότερα το 1938, πυροδότησε την έρευνα για την ανακάλυψη και άλλων αντιβιοτικών. Πολλές εταιρείες ιδρύουν ερευνητικά τμήματα μικροβιολογικού και βιοχημικού ενδιαφέροντος (Drews, 2000). Παράλληλα, ξεκίνησαν οι πειραματικές δοκιμές

σε ζώα πριν την έναρξη των κλινικών μελετών. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την έκρηξη της τεχνολογικής ανάπτυξης όπως η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ, η φασματοσκοπία NMR, η φασματομετρία μαζών και η χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, αλλά και η εξέλιξη των υπολογιστών το δεύτερο μισό του εικοστού αιώνα, συνέβαλαν αποφασιστικά στην ανάπτυξη νέων χημικών μορίων καθώς και νέων τεχνικών ανακάλυψης και μελέτης τους.

(https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5882/1/01_CHAPTER_01.pdf)

Παράλληλα με την ανάπτυξη της φαρμακολογίας και της χημείας στην ανάπτυξη φαρμάκων, ξεκίνησε και η εξέλιξη των βιολογικών ελέγχων που βοήθησε στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους σε μοριακό επίπεδο, καθώς και την ανάπτυξη νέων. Ο Louis Pasteur (1822-1895) που θεωρείται πατέρας της μικροβιολογίας, επιβεβαίωσε τη θεωρία για τα μικρόβια και παρασκεύασε πρώτος το εμβόλιο για τη λύσσα. Ο Robert Koch (1843-1910) έμεινε στην ιστορία για την ανακάλυψη του βακίλου της φυματίωσης του ανθρώπου, και του μικροβίου της χολέρας (Münch, 2003), ενώ ο Paul Ehrlich (1854-1915) ήταν ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο του υποδοχέα στην προσπάθεια μελέτης των μηχανισμών δράσης των φαρμάκων. Ο τελευταίος, μάλιστα, θεωρείται ο πατέρας της μοντέρνας χημειοθεραπείας καθώς στο εργαστήριό του ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά (1910) η σαλβαρσάνη, η πρώτη αποτελεσματική θεραπεία για την καταπολέμηση της σύφιλης (Winau, Westphal, & Winau, 2004).

Η ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας καθώς και της επιστήμης της φαρμακολογίας οδήγησαν στην ανάγκη ύπαρξης υπεύθυνων οργανισμών για την έγκριση και τον έλεγχο των φαρμάκων, όπως ο Food and Drug Administration (FDA) στις ΗΠΑ και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA). Αρχικά, οι έλεγχοι των φαρμακευτικών προϊόντων ήταν περιορισμένοι και λιγότερο αυστηροί. Ο κίνδυνος όμως δεν άργησε να γίνει αντιληπτός. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τόσο ο θάνατος εκατοντάδων ανθρώπων από διαθυλενογλυκόλη, όσο και η τραγωδία της θαλιδομίδης που οδήγησε στην γέννηση 10000 περίπου παιδιών με φακομέλεια και άλλες δυσμορφίες (Ridings, 2012). Ως αποτέλεσμα, το 1962 γίνεται υποχρεωτικός ο έλεγχος της ασφάλειας των φαρμάκων, ένα κόστος το οποίο δεν μπορούσαν να αντέξουν οικονομικά οι κατασκευαστές των γενόσημων φαρμάκων .

(http://www.medicalrecords.gr/debe_2010/slides/Day%201/016.Georgarakis.pdf).

1.2 Πρωτότυπο Φάρμακο / Γενόσημο Φάρμακο

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) φάρμακο χαρακτηρίζεται (WHO, 2021):

«Κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών, που παράγεται, προσφέρεται προς πώληση, ή παρουσιάζεται για χρήση [...] στη διάγνωση, στη θεραπεία, στο μετριασμό ή στην πρόληψη νόσου, μη φυσιολογικής φυσικής κατάστασης, ή των συμπτωμάτων τους στον άνθρωπο ή στα ζώα καθώς και για χρήση [...] στην αποκατάσταση, τη διόρθωση, ή τη μεταβολή οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή τα ζώα».

Γενόσημο φάρμακο είναι ένα φάρμακο που αναπτύσσεται για να είναι πανομοιότυπο με ένα φάρμακο στο οποίο έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και ονομάζεται "φάρμακο αναφοράς". (https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-answers-generic-medicines_el.pdf).

Σύμφωνα με το Food and Drug Administration (FDA), γενόσημα είναι τα φάρμακα τα οποία (<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/overview-basics>):

- Περιέχουν την ίδια δραστική ουσία
- Έχουν την ίδια περιεκτικότητα σε δραστική ουσία
- Χρησιμοποιούν την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή (π.χ. δισκίο, κάψουλα, σιρόπι)
- Χρησιμοποιούν την ίδια οδό χορήγησης

"Me-too" γενόσημα: ενώ τα γενόσημα φάρμακα χαρακτηρίζονται ως αντίγραφα των πρωτότυπων φαρμάκων, η κατηγορία των me-too γενόσημων φαρμάκων διαφοροποιείται. Πρόκειται για προϊόντα που έχουν τον ίδιο στόχο με τα πρωτότυπα φάρμακα αλλά όχι την ίδια δραστική ουσία.

Αποτελεί γεγονός πως η παγκόσμια αγορά γενόσημων φαρμάκων έφτασε την τιμή των 386 δισεκατομμυρίων δολαρίων το 2020. Ένα γενόσημο φάρμακο είναι ένα φάρμακο που περιέχει το ίδιο δραστικό συστατικό και έχει ισοδύναμο θεραπευτικό αποτέλεσμα με το επώνυμο φάρμακο. Είναι επίσης πανομοιότυπο όσον αφορά την ασφάλεια, την ποιότητα, τη δοσολογία, την αντοχή, τον τρόπο χορήγησης, την προβλεπόμενη χρήση, το αποτέλεσμα, τη μορφή, την ποιότητα και τις παρενέργειες (Cision, 2021).

Αυτά τα φάρμακα μπορούν να παραχθούν μόνο μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας της δραστικής ουσίας. Σε σύγκριση με τα επώνυμα φάρμακα, η παραγωγή γενόσημων φαρμάκων κοστίζει πολύ λιγότερο, καθώς δεν απαιτεί την επανάληψη κλινικών μελετών (ανθρώπων) και ζώων για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου. Λόγω της μείωσης του αρχικού κόστους της έρευνας, τα γενόσημα πωλούνται συνήθως σε σημαντικά χαμηλότερη τιμή στην αγορά (Cision, 2021).

Ωστόσο, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και των αυξανόμενων περιστατικών χρόνιων ασθενειών, οι κυβερνήσεις των αναπτυγμένων χωρών καταβάλλουν προσπάθειες για τη μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης προωθώντας την παραγωγή γενόσημων φαρμάκων. Ενώ, στις αναπτυσσόμενες χώρες, η προσιτή τιμή και η προσβασιμότητα είναι μερικά από τα κύρια ζητήματα που αντιμετωπίζει η βιομηχανία υγειονομικής περίθαλψης.

Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, οι κυβερνήσεις και άλλοι ρυθμιστικοί φορείς ενθαρρύνουν τους κατασκευαστές να εισαγάγουν αποτελεσματικά γενόσημα φάρμακα. Ωστόσο, παρά την ταχεία λήξη της ευρεσιτεχνίας των επώνυμων φαρμάκων, υπήρξε έλλειψη γενόσημων φαρμάκων. Αυτή η κατάσταση επί του παρόντος διορθώνεται από διάφορες πρωτοβουλίες που αναλαμβάνονται από νοσοκομεία, ιδρύματα και άλλους οργανισμούς σε όλο τον κόσμο (Cision, 2021).

Για παράδειγμα, το 2018, ένας συνασπισμός επτά νοσοκομείων και τριών φιλανθρωπικών οργανώσεων στις ΗΠΑ, ανακοίνωσε ότι θα αντιμετωπίσει τις ελλείψεις φαρμάκων και το υψηλό κόστος των βασικών φαρμάκων, εγκαινιάζοντας μια γενική φαρμακευτική εταιρεία, που ονομάζεται Civica Rx. Η εταιρεία παράγει 14 φάρμακα μικρής προσφοράς, εγκεκριμένα από τον FDA, τα οποία διατίθενται στην αγορά από τις αρχές του 2019. Εκτός από αυτό, το 2018, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (USFDA) δημιούργησε πολιτικές για να κάνει τη διαδικασία εισόδου στην αγορά καθώς και την γενική έγκριση πιο αποτελεσματική. Εκδίδει έγγραφα καθοδήγησης για την ανάπτυξη τόσο κατηγοριών φαρμάκων που δύνανται να αντιγραφούν, όσο και συγκεκριμένων σύνθετων ναρκωτικών. Κοιτάζοντας προς τα εμπρός, αναμένει κανείς ότι η παγκόσμια αγορά γενόσημων φαρμάκων θα παρουσιάσει μέτρια ανάπτυξη κατά τα επόμενα πέντε χρόνια (Cision, 2021).

1.3 Η θετική πλευρά των γενόσημων φαρμάκων

- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα: δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν την ανωτερότητα των πρωτότυπων φαρμάκων.
- Κόστος: Σύμφωνα με τη νομοθεσία, το κόστος των φαρμακευτικών προϊόντων καθοριζόταν αρχικά από τον παρασκευαστή και όχι από την ανάγκη της αγοράς. Το γεγονός αυτό αύξησε το κόστος υγείας, προάγοντας το μονοπώλιο από τις εταιρείες παραγωγής των πρωτότυπων φαρμάκων. Το 1984 όμως η νομοθεσία αλλάζει, μετά από μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μόνο στα πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα είναι απαραίτητη η διεξαγωγή κλινικών μελετών. Με αυτή την τροποποίηση τα γενόσημα φάρμακα θεωρούνται ισοδύναμα με τα πρωτότυπα και το κόστος παραγωγής τους μειώνεται κατά πολύ. Η διαθεσιμότητα και η χρήση εναλλακτικών λύσεων στη χορήγηση φαρμάκων, είχε σημαντική επίδραση στην εξοικονόμηση κόστους και ήταν το γεγονός που οδήγησε την αγορά στην αποδοχή των γενόσημων φαρμάκων, αλλά και στην μείωση των τιμών των πρωτότυπων φαρμάκων λόγω ανταγωνισμού. Το 2008 τα γενόσημα φάρμακα είχαν καταφέρει να κατακτήσουν ένα σημαντικό ποσοστό της τάξης του 63% των συνολικών φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν στις ΗΠΑ. Υπολογίζεται ότι το κόστος παραγωγής των γενόσημων φαρμάκων είναι 30-60% χαμηλότερο από εκείνο των πρωτότυπων.
- Ποιότητα: ακόμα και μετά την λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας, όπου το προϊόν παράγεται από διαφορετικούς παραγωγούς, υπάρχουν αυστηρά πρότυπα ποιότητας για την παραγωγή τους.

1.4 Η αρνητική πλευρά των γενόσημων φαρμάκων

Παρά την ευρεία χρήση των γενόσημων φαρμάκων, πολλοί υποστηρικτές των πρωτότυπων σκευασμάτων υποδεικνύουν νέους προβληματισμούς οι οποίοι ενισχύουν τις ήδη υπάρχουσες ανησυχίες. Οι δύο κυριότερες ανησυχίες στην παραγωγή και την κατανάλωση των γενόσημων σκευασμάτων αφορούν τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας και τη φαρμακοτεχνική μορφή (formulation).

➤ Μελέτη βιοϊσοδυναμίας: μία από τις διαφορές που προκύπτουν κατά την μελέτη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ των γενόσημων και των πρωτότυπων φαρμάκων είναι ο αριθμός των συμμετεχόντων. Σύμφωνα με τον WHO, 18-24 ενήλικες εθελοντές θεωρούνται επαρκείς για την μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Οι εθελοντές ζουν κάτω από ελεγχόμενες

συνθήκες, δηλαδή δεν καπνίζουν, τρέφονται με συγκεκριμένα γεύματα και δεν λαμβάνουν καμία φαρμακευτική αγωγή. Πολλοί είναι αυτοί που τάσσονται υπέρ της άποψης ότι η μελέτη θεωρείται αναξιόπιστη καθώς δεν προσομοιάζει ρεαλιστικά τις πραγματικές συνθήκες λήψης του φαρμάκου.

➤ Φαρμακοτεχνική μορφή (Formulation): μεγάλος είναι ο αριθμός των επιστημόνων που αμφιβάλλουν για το αν οι διαφορετικές αδρανείς ενώσεις που χρησιμοποιούνται στα γενόσημα, σε σχέση με εκείνες που χρησιμοποιούνται στα πρωτότυπα, μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή, τον μεταβολισμό ή την απορρόφησή τους.

1.5 Υπεργενόσημα / Υβριδικά γενόσημα / Γενόσημα προστιθέμενης αξίας

Παρά την αυξανόμενη στροφή των καταναλωτών στην χρήση γενόσημων σκευασμάτων, η ανάγκη για ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων και βελτίωση των ήδη υπάρχοντων θεραπειών εξακολουθεί να υπάρχει. Υπάρχουν, επιπλέον, οικονομικά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η αποτελεσματική θεραπεία μπορεί να μειώσει την οικονομική επιβάρυνση των χωρών που πλήττονται από ανίατες ασθένειες. Φάρμακα που τροποποιούν την πορεία της νόσου, μπορούν να οδηγήσουν σε εξοικονόμηση πόρων για την υγειονομική περίθαλψη μακροπρόθεσμα, λόγω μείωσης των ποσοστών νοσηλείας, καθώς και μείωση της θνησιμότητας (Kermani, 2004).

1.5.1 Ο όρος υπεργενόσημο

Πολλές εταιρείες έχουν δημιουργήσει καινοτόμα προϊόντα βασισμένες στα ήδη υπάρχοντα γενόσημα φάρμακα, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην άνοδο των "υπεργενόσημων". Τα υπεργενόσημα αντιπροσωπεύουν θεραπευτικές οντότητες με βελτιώσεις, είτε αυτές αφορούν τις οδούς χορήγησης, είτε τα συστατικά του φαρμάκου, είτε κάποια άλλη τροποποίηση. Ο όρος υπεργενόσημο παρόλο που δεν είναι ακόμα αποδεκτός από τον FDA χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει νέες θεραπείες και τρόπους θεραπείας που προέρχονται από υπάρχοντα φάρμακα εκτός του διπλώματος ευρεσιτεχνίας.

Πολλές εταιρείες παραγωγής γενόσημων φαρμάκων ανέπτυξαν τμήματα έρευνας και ανάπτυξης σε μία προσπάθεια να επισκιάσουν τις εταιρείες στις οποίες ανήκουν οι ευρεσιτεχνίες. Επίκεντρο των ερευνών τους είναι τα υβριδικά μοντέλα και τα καινοτόμα προϊόντα με την μορφή υπεργενόσημων φαρμάκων. Το γεγονός αυτό, οδήγησε σε

σημαντική αύξηση του αριθμού των ευρεσιτεχνιών από τις εταιρείες παραγωγής γενόσημων φαρμάκων. Λόγω της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων, οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από μικρότερο ρίσκο αλλά και χαμηλότερες οικονομικές και χρονικές επενδύσεις (Singh, 2018).

Βελτιώσεις των "super-generics"

- ❖ Οδός χορήγησης
- ❖ Αλλαγές στην δοσολογία
- ❖ Αλλαγές στην περιεκτικότητα
- ❖ Αναδιαμόρφωση και τροποποίηση του προφίλ απελευθέρωσης
- ❖ Συνδυασμός προϊόντων
- ❖ Ένδειξη φαρμάκου
- ❖ Μικρές τροποποιήσεις στο δραστικό τμήμα της δραστικής
- ❖ Αποδοτικός σχεδιασμός προϊόντος
- ❖ Απλοποίηση διαδικασίας παραγωγής
- ❖ Χρήση πολυλειτουργικών οργάνων
- ❖ Χρήση πολυλειτουργικών εκδόχων
- ❖ Ποιότητα από τον σχεδιασμό
- ❖

1.5.2 Ονοματολογία σχετικά με τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα

Παρά την τεράστια οικονομική ανάπτυξη που έχουν επιφέρει τα υπεργενόσημα, υπάρχει μια τάση για αποφυγή του γενικού όρου "γενόσημο" για την ονομασία των επανεξοπλισμένων προϊόντων. Οι φαρμακευτικές εταιρείες αναζητούν μία ονομασία που να ξεφεύγει από την έννοια του "γενόσημου" για τον χαρακτηρισμό τους, με σκοπό τα προβάλλουν τους εαυτούς τους ως ερευνητικές φαρμακευτικές εταιρείες, αλλά και να ξεφύγουν από την λογική ότι πρόκειται απλά για μία τροποποίηση του πρωτότυπου φαρμάκου. Έτσι, αυτού του είδους τα προϊόντα συχνά αναφέρονται ως εξής: (Singh, 2018)

- ✓ Προϊόντα προστιθέμενης αξίας
- ✓ Νέες θεραπευτικές οντότητες
- ✓ Βελτιωμένες θεραπευτικές οντότητες
- ✓ Υβριδικά φαρμακευτικά προϊόντα
- ✓ Ενισχυμένα θεραπευτικά προϊόντα

- ✓ Ανανεωμένα γενόσημα
- ✓ Επώνυμα γενόσημα (branded generics)
- ✓ Premium generics

1.5.3 Κανονιστικό / Ρυθμιστικό πλαίσιο

Τα γενόσημα φάρμακα είναι αντίγραφα ή πανομοιότυπα φάρμακα με εκείνα που έχουν το εμπορικό σήμα και είναι θεραπευτικά όμοια. Παρά το γεγονός ότι ο FDA δεν αναγνωρίζει τον όρο “υπεργενόσημα”, τα προϊόντα αυτά διαφέρουν από το αρχικό προϊόν και συνεπώς χρειάζονται μία νέα αντιμετώπιση για την απόκτηση έγκρισης από τον FDA καθώς δεν είναι θεραπευτικά όμοια με τα πρωτότυπα. Υπάρχουν τρεις ρυθμιστικές οδοί για την έγκριση φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες οι οποίες έχουν λάβει τις ονομασίες 505(b)(1), 505 (b)(2) και 505 (j) (Singh, 2018), (Stegemann, et al., 2011):

1. 505 (b)(1): Αυτή η ρυθμιστική οδός χρησιμοποιείται κυρίως για Νέες Μοριακές Οντότητες (New Molecular Entities-NME) και απαιτεί εκτεταμένες κλινικές ενδείξεις για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, την απόδειξη της χημικής συμβατότητας, τον έλεγχο της παραγωγικής διαδικασίας κ.ά.. Η έγκριση μέσω αυτής της ρυθμιστικής οδού ονομάζεται New Drug Approval-NDA.

2. 505 (b)(2): Αυτή η κανονιστική διαδρομή χρησιμοποιείται κυρίως για νέα σκευάσματα, αλλαγές στη δραστική ουσία και νέα προϊόντα τα οποία έχουν προκύψει από συνδυασμό δραστικών ουσιών. Αυτή η οδός έγκρισης μοιράζεται πολλά στοιχεία τόσο με την 505 (b)(1) όσο και με την 505 (j). Η αίτηση για έγκριση μέσω αυτής της διαδικασίας μπορεί να βασιστεί σε προηγούμενα ευρήματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Απαιτείται μία συγκριτική φαρμακοκινητική μελέτη (PK) καθώς και σύγκριση με το εγκεκριμένο προϊόν για απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας (RLD-Reference Listed Drug). Το κανονιστικό πλαίσιο 505 (b)(2) είναι αυτό που χρησιμοποιείται στην περίπτωση των γενόσημων προστιθέμενης αξίας ή υπεργενόσημων.

3. 505 (j): Πρόκειται για το κανονιστικό πλαίσιο που χρησιμοποιείται για την έγκριση των γενόσημων φαρμάκων και ονομάζεται Abbreviated New Drug Application (ANDA). Αυτή η διαδικασία απαιτεί το προϊόν να είναι φαρμακευτικά ισοδύναμο (PE - Pharmaceutically Equivalent) αλλά και βιοϊσοδύναμο (BE - BioEquivalent). Ο παραγωγός θα πρέπει να προχωρήσει σε φαρμακοκινητική μελέτη σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς (Reference Listed Drug, RLD). Τα προϊόντα τα οποία αναπτύσσονται υπό αυτό το πλαίσιο επικεντρώνονται σε ανεξερεύνητες περιοχές ιατρικών αναγκών.

1.5.4 Σχέση και σύγκριση γενόσημων / υπεργενόσημων / νέων χημικών οντοτήτων

Μεταξύ των τριών κατηγοριών παρουσιάζονται μεγάλες διαφορές, οι οποίες αφορούν τόσο την φύση του φαρμάκου, όσο και το κόστος για την ανάπτυξη και την διακίνησή τους. Όπως προαναφέρθηκε, οι μελέτες που χρειάζονται για την κυκλοφορία μίας νέας μοριακής οντότητας είναι σαφώς πιο εκτεταμένες από τις μελέτες που χρειάζονται τόσο για την κυκλοφορία ενός γενόσημου όσο και ενός υπεργενόσημου.

Για αυτό το λόγο, και όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, η χρονική περίοδος που απαιτείται είναι πολύ μεγαλύτερη και κατά συνέπεια το κόστος αυξάνεται κατά πολύ. Στην περίπτωση όμως των γενόσημων και των υπεργενόσημων, η χρήση της ήδη υπάρχουσας γνώσης, μειώνει την έκταση των μελετών, καθώς και την χρονική περίοδο στην οποία είναι διαθέσιμο το φαρμακευτικό σκεύασμα. Έτσι, το κόστος που απαιτείται είναι αμελητέο σε σύγκριση με την περίπτωση της νέας μοριακής οντότητας. Με βάση τα παραπάνω, είναι λογικό να αναφέρουμε ότι η προσπάθεια δημιουργίας μίας νέας μοριακής οντότητας, απαιτεί πολύ μεγαλύτερο ρίσκο σε σχέση με την προσπάθεια κυκλοφορίας ενός γενόσημου ή ενός υπεργενόσημου.

Όσον αφορά την φύση του φαρμάκου, οι νέες μοριακές οντότητες αφορούν πρωτότυπα προϊόντα στα οποία το δραστικό συστατικό είναι νέο, κάτι που δεν αφορά τα γενόσημα και υπεργενόσημα. Λόγω του ότι τα γενόσημα είναι πιστά αντίγραφα του πρωτότυπου φαρμάκου, ακολουθούν τα πρωτότυπα φάρμακα τόσο στις περιεκτικότητες όσο και σε άλλα χαρακτηριστικά όπως η οδός χορήγησης, η δοσολογία και η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας. Αντίθετα, τα υπεργενόσημα φάρμακα εμπίπτουν στην κατηγορία ενός νέου προϊόντος και έτσι δεν ακολουθούν πιστά τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Λόγω των παραπάνω, η μόνη κατηγορία που εξαιρείται από την δυνατότητα απόκτησης διπλώματος ευρεσιτεχνίας είναι η κατηγορία των γενόσημων φαρμάκων.

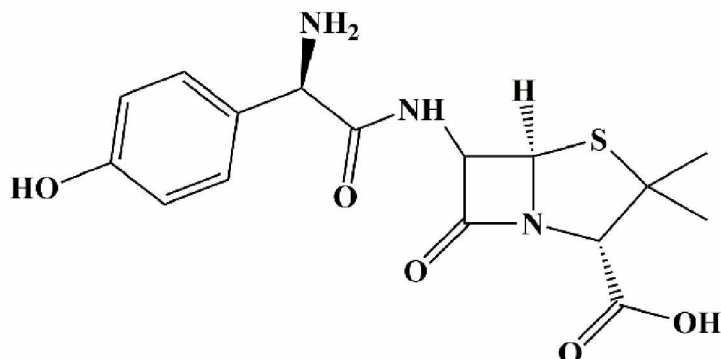
Πίνακας Νο 1: Σύγκριση των όρων Νέες Μοριακές Οντότητες, Υπεργενόσημα, Γενόσημα

	505 (b)(1) – Νέες Μοριακές Οντότητες	505 (b)(2) - Υπεργενόσημα	505 (j) – Γενόσημα
Επιστημονικές μελέτες	Εκτεταμένες	Μερικές	Βιοϊσοδυναμία
Νέο δραστικό συστατικό	Ναι	Όχι	Όχι
Νέα περιεκτικότητα	Ναι	Ναι	Όχι
Πατέντα	Ναι	Ναι	Όχι
Κόστος	300-500 εκατ. US \$	Αμελητέο	Αμελητέο
Χρονική περίοδος	10-15 χρόνια	5-6 χρόνια	2-3 χρόνια
Κανονιστικό πλαίσιο	NDA	NDA	ANDA
Ρίσκο	Μεγάλο	Μικρό	Μικρό

(<https://pdfs.semanticscholar.org/8c4d/6c2cdbdb8cd35f074cd3e80d4a706940247d.pdf>)
 ,(<https://www.semanticscholar.org/paper/SUPER-GENERICIS-%2F-IMPROVED-THERAPEUTIC-ENTITIES%3A-AN-Kumar-Deshpande/ba595d191c00d0f49306d5fafa84cbefb5b9bda4#paper-header>)

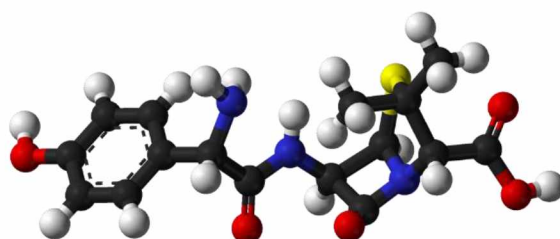
1.6 Συστατικά του φαρμάκου *Fugentin sachet for oral suspension*

1.6.1 Αμοξικιλίνη



(2*S*,5*R*)-6-((*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

Εικόνα 1: Η χημική δομή της αμοξικιλίνης



Εικόνα 2: Τρισδιάστατη απεικόνιση της αμοξικιλίνης (Amoxicillin-3D-balls)

Μοριακός τύπος: C₁₆H₁₉N₃O₅S (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01060>)

Όνομασία IUPAC: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*]-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino}-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid
(<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01060>)

Μοριακό βάρος: Amoxicillin: 365.4

Amoxicillin Trihydrate: 419.4 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33613>)

Η αμοξικιλίνη είναι ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό της κατηγορίας των β-λακταμών, που ανήκει στην οικογένεια των πενικιλινών και δρα αποτελεσματικά έναντι

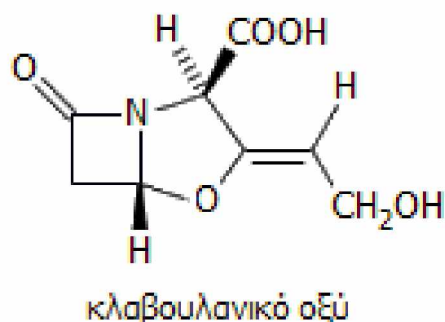
των gram θετικών και gram αρνητικών βακτηρίων. Χρησιμοποιείται στην ιατρική και την κτηνιατρική για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων του αναπνευστικού, γαστρεντερικού, δερματικού και ουροποιητικού συστήματος. Είναι, όμως, ευαίσθητη σε αποικοδόμηση από β-λακτάμες και συνεπώς το φάσμα δραστηριότητάς της δεν περιλαμβάνει οργανισμούς οι οποίοι παράγουν αυτά τα ένζυμα. Πρόκειται για ένα αντιβιοτικό που είναι σταθερό στη γαστρεντερική οδό και έχει υψηλότερη απορρόφηση από τις φυσικώς απαντώμενες πενικιλίνες όταν χορηγούνται από το στόμα.

Η αμοξικιλίνη δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του βακτηριακού τοιχώματος. Δεσμεύεται σε μία ή περισσότερες πρωτεΐνες που δεσμεύουν την πενικιλίνη (penicillin binding proteins-PBPs), οι οποίες με τη σειρά τους αναστέλλουν το τελικό στάδιο σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης του βακτηριακού τοιχώματος και αυξάνουν την παραγωγή αυτολυτικών ενζύμων. Τα βακτηριακά τοίχωμα τελικά λύεται λόγω της δραστηριότητας των ενζύμων (αυτολυσίνες και υδρολάσες) και τα βακτήρια είναι ανίκανα να το επισκευάσουν.

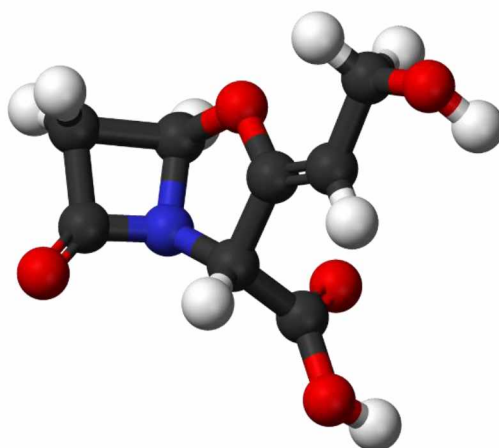
Η αμοξικιλίνη είναι ανθεκτική σε απενεργοποίηση από γαστρικό οξύ. Απορροφάται πολύ πιο γρήγορα και αποτελεσματικά από την αμπικιλίνη, ενώ η παρουσία φαγητού στο στομάχι δεν φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφησή της. Οι συγκεντρώσεις της αμοξικιλίνης που επιτυγχάνονται ενδομυϊκά είναι παρόμοιες με αυτές που επιτυγχάνονται όταν η χορήγηση γίνεται από το στόμα. Κατανέμεται ευρέως σε διάφορες συγκεντρώσεις στους ιστούς και τα υγρά του σώματος. Είναι ικανή να διασχίσει τον πλακούντα, ενώ μικρές ποσότητες καταλήγουν στο μητρικό γάλα. Επιπλέον, μικρές ποσότητες καταφέρνουν να περάσουν μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. (Martindale p.203). Η αμοξικιλίνη μεταβολίζεται σε αμοξικιλοϊκό οξύ και δικετοπιπεραζίνη της αμοξικιλίνης που είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες. Δεν υπάρχει βακτηριακή δράση για αυτούς τους μεταβολίτες, όμως το αμοξικιλοϊκό οξύ πιθανώς εμφανίζει αλλεργικές ιδιότητες. (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00766>)

Η συνήθης δόση από το στόμα είναι 250-500mg κάθε 8 ώρες, ή 500-875mg κάθε 12 ώρες. Σε παιδιά κάτω των 10 ετών η δόση διαμορφώνεται σε 125-250mg κάθε 8 ώρες. Για όσα έχουν βάρος μικρότερο των 40kg χορηγούνται 20-40mg/kg ημερησίως, ή 25-45mg/kg κατά τον ίδιο τρόπο. Σε βρέφη μικρότερα των 3 μηνών, η μέγιστη δόση ανέρχεται σε 30mg/kg ημερησίως. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ημερήσια δόση του φαρμάκου μπορεί να διαμορφωθεί ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς ή την σοβαρότητα της κατάστασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να φτάνει τα 3g κάθε 8 ώρες. (Martindale p.203)

1.6.2 Κλαβουλανικό Οξύ



Εικόνα 3: Η Χημική Δομή του Κλαβουλανικού οξέος



Εικόνα 4: Τρισδιάστατη απεικόνιση του κλαβουλανικού οξέος (Clavulanic acid 3D balls)

Μοριακός τύπος: $C_8H_9NO_5$

Ονομασία IUPAC: (2R,3Z,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid (28)

Μοριακό βάρος: Clavulanic acid: 199.2, Potassium Clavulanate: 237.3

Το κλαβουλανικό οξύ παράγεται από καλλιέργειες *Streptomyces clavuligerus*. Έχει μία δομή βήτα λακτάμης, που μοιάζει με την δομή του πυρήνα της πενικιλίνης, με διαφορά ότι ο συντηγμένος δακτύλιος θειαζολιδίνης των πενικιλινών αντικαθίσταται από έναν δακτύλιο οξαζολιδίνης. Συνδέεται ισχυρά με τη β-λακταμάση στο ενεργό κέντρο ή κοντά σε αυτό, εμποδίζοντας έτσι την ενζυματική της δραστηριότητα.

Γενικά, το κλαβουλανικό οξύ είναι αδύναμο έναντι των βακτηρίων. Είναι όμως ισχυρός αναστολέας χρωμοσωμικών β-λακταμασών που παράγονται από gram αρνητικά βακτήρια. Είναι επίσης αναστολέας β-λακταμασών που παράγονται από το *Staphylococcus aureus*. Το κλαβουλανικό οξύ μπορεί να διεισδύσει στα βακτηριακά κυτταρικά τοιχώματα και συνεπώς να απενεργοποιήσει τόσο τα εξωκυτταρικά ένζυμα όσο και εκείνα που συνδέονται με το κύτταρο.

Ο τρόπος δράσης του εξαρτάται από το συγκεκριμένο ένζυμο που αναστέλλεται, αλλά γενικά δρα ως ανταγωνιστικός και συχνά μη αναστρέψιμος αναστολέας. Αυτή του η ιδιότητα χρησιμοποιείται για να προστατεύει άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης από την υδρόλυση από τη β-λακταμάση, ενισχύοντας έτσι τα αντιβακτηριακά τους αποτελέσματα. Το κλαβουλανικό οξύ χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβιοτικά ευαίσθητα στη β-λακταμάση, όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από οργανισμούς που παράγουν β-λακταμάση. Παρόλα αυτά είναι λιγότερο αποτελεσματικό έναντι των χρωμοσωμικά μεσολαβούμενων β-λακταμασών τύπου I.

Το κλαβουλανικό οξύ χορηγείται σε μορφή κλαβουλανικού καλίου από το στόμα και με ένεση σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη ή τικαρκιλίνη. Σύνθετα παρασκευάσματα κλαβουλανικού καλίου μπορεί να παρουσιάζονται με τα παρακάτω ονόματα:

- Co-amoxiclav (BAN)
- Co-amoxiclav (PEN)

Στις περισσότερες φαρμακευτικές μορφές η αμοξικιλίνη είναι παρούσα ως τριυδρική αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ ως κλαβουλανικό κάλιο.

1.6.3 Fugentin oral suspension 875mg/125mg

Το Fugentin είναι αντιβιοτικό το οποίο δρα σκοτώνοντας τα υπεύθυνα για τις λοιμώξεις βακτηρίδια. Περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες, την αμοξικιλίνη (ανήκει στην ομάδα των πενικιλινών) και το κλαβουλανικό οξύ το οποίο αποτρέπει την παρεμπόδιση της δράσης της αμοξικιλίνης. Χρησιμοποιείται για λοιμώξεις του μέσου ωτός και

παραρρινοκολπίτιδα, λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού, του δέρματος, των μαλακών μορίων, των οστών και των αρθρώσεων. (<https://www.elpen.gr>)

Χρήση άλλων φαρμάκων

Ο συνδυασμός του Fugentin με αλλοπουρινόλη (χρήση για ουρική αρθρίτιδα) αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης. Κατά τον συνδυασμό προβενεσίδης (χρήση για ουρική αρθρίτιδα) με Fugentin χρειάζεται ρύθμιση της δόσης. Επιπλέον εξετάσεις χρειάζονται πριν τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων (π.χ. βαρφαρίνη) σε συνδυασμό με το Fugentin. Ο συνδυασμός του Fugentin με την μεθοτρεξάτη (χρήση κατά την θεραπεία καρκίνου ή ρευματικών παθήσεων), μπορεί να επηρεάσει τη δράση της.

Δοσολογία

Ενήλικοι και παιδιά βάρους 40kg και άνω

- Συνήθης δόση-1 φακελίσκος δύο φορές την ημέρα
- Υψηλότερη δόση- 1 φακελίσκος τρεις φορές την ημέρα

Παιδιά βάρους μικρότερου των 40kg

- Συνήθης δόση- 25mg/3.6mg έως 45mg/6.4mg για κάθε χιλιόγραμμο βάρους σώματος την ημέρα, χορηγούμενο σε δύο διηρημένες δόσεις.
- Υψηλότερη δόση- έως 70mg/10mg για κάθε χιλιόγραμμο βάρους σώματος την ημέρα, χορηγούμενο σε δύο διηρημένες δόσεις.

Χρήση

- Το περιεχόμενο του φακελίσκου διαλύεται σε μικρή ποσότητα νερού.
- Λαμβάνεται στην αρχή ενός γεύματος ή αμέσως πριν.
- Λαμβάνεται σε διαχωρισμένες δόσεις ισοδύναμα εντός της ημέρας με διάστημα τουλάχιστον 4 ωρών.
- Λαμβάνεται όχι για περισσότερο από 2 εβδομάδες.

1.7 *Ultra levure*

1.7.1 Προβιοτικά

Οι πρώτες αναφορές για τα προβιοτικά ξεκίνησαν στις αρχές του 20ού αιώνα. Ο ορισμός έχει κατά καιρούς διατυπωθεί με διαφορετικούς τρόπους με επικρατέστερο τον ορισμό από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO – World Health Organization) όπου όρισε τα προβιοτικά ως «ζωντανούς μικροοργανισμούς οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν οφέλη στην υγεία του ξενιστή». Η λέξη προβιοτικά προέρχεται από την λατινική λέξη “pro” που σημαίνει “για” και την ελληνική λέξη “βίος”, δηλαδή “ζωή” (για τη ζωή) και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1954 ως αναφορά σε ουσίες τις οποίες χρειάζεται το ανθρώπινο σώμα για να διατηρήσει μια υγιή ζωή.

Ενδείξεις ότι η μακροχρόνια πρόσληψη τροφής επηρεάζει τη δομή και τη δραστηριότητα του ανθρώπινου εντέρου, υποδηλώνουν περαιτέρω ανάγκη για αναπλήρωση της καλής μικροχλωρίδας σε αυτό. Τα μικρόβια του εντέρου διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των τροφίμων, την κατακράτηση των θρεπτικών συστατικών, τη σύνθεση βιταμινών, την παροχή ενέργειας κ.ά. (https://www.nchjournals.com/admin/uploads/article_1268.pdf).

Η γενική αίσθηση όσον αφορά τους μικροοργανισμούς είναι ότι είναι επιβλαβείς. Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός μικροοργανισμών βρίσκεται τόσο στην επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος όσο και στη γαστρεντερική οδό. Τα προβιοτικά απαντώνται στα περισσότερα τρόφιμα, ιδίως στα ζυμωμένα όπως το γιαούρτι ή το κεφίρ. Η λήψη των προβιοτικών, εκτός από την διατροφή, μπορεί να γίνει και από βιομηχανικά παραγόμενα σκευάσματα, που περιέχουν μικροοργανισμούς που συμπυκνώνονται σε κάψουλες, δισκία, σκόνες κ.ά. και μπορούν να μεταφέρουν μεγάλες ποσότητες αυτών κατά την κατάποση. (https://www.nchjournals.com/admin/uploads/article_1268.pdf)

Είναι γνωστό στην επιστημονική και ιατρική κοινότητα ότι η χρήση των αντιβιοτικών όχι μόνο καταστρέφει τα επιβλαβή βακτήρια, αλλά και τους ευεργετικούς μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αποτελούν τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου. Η ακούσια χρήση αντιβιοτικών οδηγεί σε συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ανοχή στα αντιβιοτικά, διάρροια σχετιζόμενη με τη χρήση τους κ.ά.. Η ανοχή στα αντιβιοτικά είναι μια σημαντική αιτία ανησυχίας το τελευταίο χρονικό διάστημα και η προσοχή στρέφεται σε εύρεση εναλλακτικής λύσης στο εγγύς μέλλον. (<https://crimsonpublishers.com/rmes/fulltext/RMES.000604.php>).

1.7.2 *Saccharomyces boulardii*

Ο *Saccharomyces boulardii*, είναι ένα πατενταρισμένο σκεύασμα ζύμης. Οι ζύμες γνωστές και ως ζυμομύκητες, βλαστομύκητες ή μαγιά ανήκουν στο βασίλειο των μυκήτων και μετατρέπουν τους υδατάνθρακες σε διοξείδιο του άνθρακα και αλκοόλη με τη διαδικασία της ζύμωσης. Παρόλο που τα περισσότερα προβιοτικά είναι βακτήρια, ο *Saccharomyces boulardii* είναι το μόνο προβιοτικό ζύμης που έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό. Αυτός ο ζυμομύκητας, χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες ως προληπτικός και θεραπευτικός παράγοντας για διάρροια και άλλες διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος που προκαλούνται από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

Διαθέτει πολλές ιδιότητες που τον καθιστούν πιθανό προβιοτικό παράγοντα. Επιβιώνει από τη διέλευση μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσιάζει βέλτιστη θερμοκρασία 37°C, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* και αναστέλλει την ανάπτυξη ενός μεγάλου αριθμού παθογόνων μικροοργανισμών. Ωστόσο, ο *S. boulardii* ανήκει στην ομάδα των απλών ευκαρυωτικών κυττάρων, όπως οι μύκητες και η άλγη, και διαφέρει από βακτηριακά προβιοτικά που ανήκουν στους προκαρυώτες.

Ο μικροβιακός πληθυσμός του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα ποικίλλει τόσο σε αριθμό όσο και σε είδος βακτηρίων. Τα περισσότερα βακτήρια δεν μπορούν να περάσουν το φράγμα του στομάχου, λόγω του χαμηλού pH που κυμαίνεται από 2,5 έως 3,5. Καθώς το pH αυξάνεται προς το απώτερο τμήμα της γαστρεντερικής οδού, η παρουσία εντερικών υγρών και η σύντομη χρονική διέλευση από τον δωδεκαδάκτυλο, δημιουργούν ένα εχθρικό περιβάλλον και έτσι το δωδεκαδάκτυλο καταλήγει με σχετικά λίγα μικρόβια.

Οι ζύμες βρίσκονται στο στομάχι και στο παχύ έντερο, γεγονός που οφείλεται στην αντοχή τους στη μεταβολή του pH. Έχουν βέλτιστη ανάπτυξη μεταξύ pH 4,5 και 6,5, αλλά αναπτύσσονται καλά και σε pH=7-8. Οι περισσότερες ζύμες μπορούν να αναπτυχθούν σε pH 3 και μόνο ορισμένα είδη ανέχονται τις εξαιρετικά όξινες συνθήκες. Συνεπώς, η ζύμες είναι καλές υποψήφιες ως προβιοτικά, καθώς τα προβιοτικά που εισέρχονται στο γαστρεντερικό σωλήνα πρέπει να είναι ανθεκτικά σε τοπικές πιέσεις, όπως η παρουσία ενζύμων, χολικών αλάτων, οργανικών οξέων και σημαντικές διακυμάνσεις του pH και της θερμοκρασίας. (<https://sci-hub.im/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>)

Εξίσου σημαντική ιδιότητα των ζυμών, είναι η φυσική ανθεκτικότητά τους στα αντιβακτηριακά αντιβιοτικά. Η μικροβιακή αντοχή μπορεί να εμφανιστεί τόσο κάθετα (εγγενής ή φυσική αντίσταση βακτηριακών ειδών ή γένους), όσο και οριζόντια λόγω της μεταφοράς γονιδίων μεταξύ βακτηρίων. Το γαστρεντερικό σύστημα των θηλαστικών παρέχει ευνοϊκούς όρους για την μεταφορά γονιδίων αντίστασης, τα οποία μεταφέρονται όχι μόνο μεταξύ μελών της εντερικής χλωρίδας, αλλά και από παροδικά βακτηριακά προβιοτικά. Κύρια απειλή της εν λόγω διαδικασίας, είναι η μεταφορά γενετικού υλικού σε παθογόνα βακτήρια, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντίστασης έναντι των αντιβιοτικών και συνεπώς την αύξηση της δυσκολίας στην αντιμετώπισή τους, γεγονός που απασχολεί τα τελευταία χρόνια την επιστημονική κοινότητα. Τέτοια μεταφορά γενετικού υλικού όμως, δεν λαμβάνει χώρα μεταξύ βακτηρίων και ζυμών, καθιστώντας έτσι την ζύμη ασφαλή για χρήση κατά τη διάρκεια αντιβιοτικής θεραπείας. (<https://sci-hub.im/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>)

Η μη παθογόνος ζύμη *S. boulardii* απομονώθηκε από το φυτό λίτσι στην Ινδοκίνα και χρησιμοποιείται ως θεραπευτικός παράγοντας από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα. Ο *Saccharomyces boulardii*, είχε αρχικά ταυτοποιηθεί ως ξεχωριστό είδος από το γένος *Saccharomyces* και είχε ταξινομηθεί εκτός του είδους *S. cerevisiae*. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες ταξινομούν τις *S. cerevisiae* και *S. Boulardii* στο ίδιο είδος. Στην πραγματικότητα όμως, μεταβολικά και φυσιολογικά διαφέρουν σημαντικά, κυρίως σε ότι αφορά τον ρυθμό ανάπτυξης και την αντίσταση στη θερμοκρασία και το όξινο περιβάλλον. Ο *S. boulardii* αναπτύσσεται βέλτιστα σε θερμοκρασία 37°C, δηλαδή την θερμοκρασία του ξενιστή, ενώ φαίνεται να είναι ανθεκτικός στο όξινο γαστρικό περιβάλλον. Έτσι, ο *S. boulardii* καθίσταται ιδανικός ως προβιοτικός θεραπευτικός παράγοντας. (<https://sci-hub.im/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>)

Τι είναι και που χρησιμοποιείται:

Το Ultra levure είναι σκεύασμα ζυμομυκήτων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά, σε λυοφιλοποιημένη μορφή. Είναι αντιδιαρροϊκό βιολογικής προέλευσης. Χρησιμοποιείται για προφύλαξη και θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών στο έντερο, οξείες διάρροιες, πρόληψη της επανεμφάνισης διάρροιας που προκαλείται από το

Clostridium difficile (συμπληρωματική θεραπεία με vancomycin/metronidazole) και προφύλαξη από διάρροιες που σχετίζονται με τη λήψη αντιβιοτικών ευρέως φάσματος.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Να μην χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποιο αντιμυκητιασικό παράγοντα.

Δοσολογία

Συνήθης δόση:

Ενήλικες: 2-4 κάψουλες/ ημέρα (500-1000mg/ημέρα)

Παιδιά: 1-2 κάψουλες/ ημέρα (250-500mg/ημέρα)

Χρήση

Οι κάψουλες λαμβάνονται από του στόματος μαζί με ένα ποτήρι νερό.

Για χορήγηση σε παιδιά, οι κάψουλες είναι δυνατόν να ανοιχθούν και το περιεχόμενο να αναμιχθεί με το γάλα ή με την τροφή.

2. Πειραματικό Μέρος Εργασίας

2.1 Μέθοδος Ανάλυσης, Υπολογισμοί και Πειραματική Πορεία

2.1.1 Αρχή της μεθόδου Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Πίεσης (HPLC)

Η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης είναι μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες αναλυτικές τεχνικές στη βιομηχανία. Πρόκειται για μία τεχνική διαχωρισμού που περιλαμβάνει την ένεση ενός πολύ μικρού όγκου μέσα σε ένα σωλήνα πακεταρισμένο με μικροσκοπικά σωματίδια 3-5μm (κινητή φάση), όπου τα διαφορετικά συστατικά του δείγματος μετακινούνται στον σωλήνα (στήλη) μέσω ενός υγρού (κινητή φάση) που εξαναγκάζεται να περάσει από μέσα λόγω της πίεσης που δέχεται από μία αντλία. Χρησιμοποιείται για την διαπίστωση της παρουσίας ή μη συστατικών σε μείγματα και τον διαχωρισμό και την ανάλυσή τους καθώς αυτά κινούνται μεταξύ μιας κινητής και μιας στατικής φάσης. Η τεχνική αυτή βρίσκει εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων, όπως η ανάλυση τροφίμων, φαρμάκων, αγροχημικών κ.ά.. (Prichard, E., 2007)

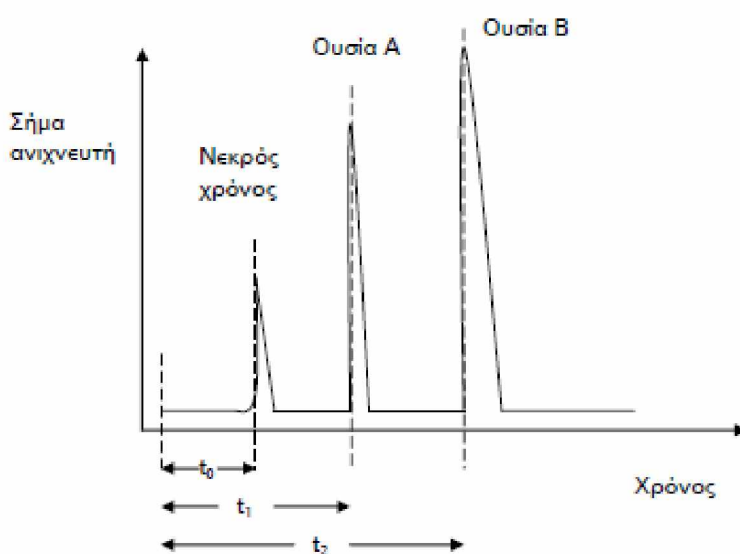
Το μείγμα προς διαχωρισμό διαλύεται αρχικά σε ένα διαλύτη και στη συνέχεια ρέει μέσα από μία στήλη κάτω από υψηλή πίεση. Το μείγμα διαχωρίζεται στα συστατικά του μέσα στη στήλη και το ποσοστό διαχωρισμού οφείλεται στον διαφορετικό βαθμό αλληλεπίδρασης των συστατικών του μείγματος, με την κινητή φάση (mobile phase) η οποία ρέει μεταφέροντας τις διαχωριζόμενες ουσίες και τη στατική φάση (static phase). Τα διαφορετικά συστατικά ανιχνεύονται στην έξοδο της στήλης από έναν ανιχνευτή ο οποίος μετράει απορρόφηση. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να ρυθμιστεί με διαφορετικές επιλογές τόσο στην κινητή και τη στατική φάση, όσο και στο είδος της στήλης. (Prichard, E., 2007)

Διακρίνουμε δύο βασικές κατηγορίες στην ανάλυση με HPLC. Τη χρωματογραφία κανονικής φάσης (normal phase) και τη χρωματογραφία ανάστροφης φάσης (reversed phase). Για την πρώτη κατηγορία, μία πολική στατική φάση χρησιμοποιείται για να συγκρατήσει πολικούς αναλύτες υπό την ροή μη πολικής κινητής φάσης, ενώ η κατηγορία της ανάστροφης φάσης, βασίζεται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ μη πολικών ενώσεων και μη πολικής στατικής φάσης υπό την ροή πολικής κινητής

φάσης. Η πλειονότητα των εφαρμογών σήμερα βασίζεται σε ανάστροφη φάση. (Prichard, E., 2007)

2.1.2 Βασικές Παράμετροι Ενός Χρωματογραφήματος

Οι χρωματογραφικές τεχνικές μπορούν να προσδιορίσουν και ποιοτικά και ποσοτικά τα συστατικά ενός πολύπλοκου μείγματος. Για να επιτευχθεί ταυτόχρονα και διαχωρισμός αλλά και ποσοτικοποίηση των συστατικών, η έξοδος της στήλης είναι συνδεδεμένη με έναν ανιχνευτή, ο οποίος καταγράφει τα σήματα που λαμβάνει. Η ιδανική περίπτωση είναι ο ανιχνευτής να δίνει μηδενικό σήμα για την κινητή φάση που συνεχώς εξέρχεται από τη στήλη και ισχυρό σήμα όταν κάποιο από τα συστατικά εξέρχεται από τη στήλη. Η συνάρτηση του σήματος που δίνει ο ανιχνευτής σε σχέση με τον χρόνο ονομάζεται χρωματογράφημα.



Εικόνα 5: Χρωματογράφημα διαχωρισμού ενός δυαδικού μείγματος συστατικών A και B.

t_0 : ο χρόνος που χρειάζεται το μέτωπο του διαλύτη ή κάποια συστατικά του μίγματος που δεν συγκρατούνται να εξέλθουν από τη στήλη

t_R : ο χρόνος συγκράτησης της ουσίας που εκλύεται (t_1 για την ουσία A, t_2 για την ουσία B)

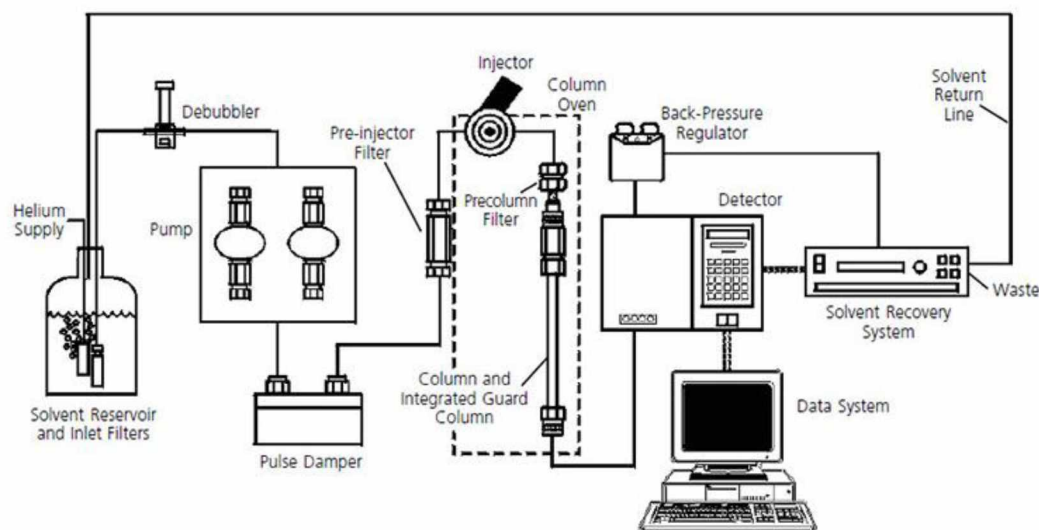
Ο χρόνος ανάσχεσης ενός συστατικού του μίγματος που διαχωρίζεται με HPLC εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

- Την χημική δομή του συστατικού και την αλληλεπίδρασή του με το υλικό της στήλης
- Την χημική σύνθεση και το pH της κινητής φάσης
- Τον ρυθμό ροής της κινητής φάσης
- Την θερμοκρασία

Ο χρόνος έκλουσης του κάθε συστατικού επηρεάζεται διαφορετικά από τους παραπάνω παράγοντες, Επομένως, με κατάλληλη ρύθμιση ενός ή περισσότερων παραγόντων μπορεί να επιτευχθεί ο διαφορετικός χρόνος έκλουσης των συστατικών ενός μίγματος και συνεπώς ο διαχωρισμός τους.

2.1.3 Οργανολογία

Τα βασικά μέρη ενός συστήματος HPLC φαίνονται στην παρακάτω σχηματική αναπαράσταση.



Εικόνα 6: Βασικά μέρη ενός συστήματος HPLC

1. Αντλία

Ο ρόλος της αντλίας είναι να εξαναγκάσει την κινητή φάση διαμέσου του οργάνου σε μία συγκεκριμένη ταχύτητα ροής που εκφράζεται σε ml/min. (https://polymer.ustc.edu.cn/_upload/article/files/23/46/8007190f4e29a2673dc0b5c292ba/P020110906263097048536.pdf)

2. Δειγματολήπτης

Ο ρόλος του δειγματολήπτη είναι να εισάγει το υγρό δείγμα στην ροή της κινητής φάσης. Συνήθως, οι ενέσιμοι όγκοι κυμαίνονται στα 5-20μl.

3. Στήλη

Η χρωματογραφική στήλη αποτελεί την καρδιά του συστήματος HPLC. Η στατική φάση της διαχωρίζει τα συστατικά του δείγματος χρησιμοποιώντας πλήθος φυσικοχημικών παραμέτρων.

4. Ανιχνευτής

Ο ανιχνευτής μπορεί να ανιχνεύσει τα διαφορετικά μόρια τα οποία εξέρχονται (εκκλούνται) από την στήλη. Ρόλος του ανιχνευτή είναι να μετρήσει την ποσότητα αυτών των μορίων έτσι ώστε ο αναλυτής να μπορεί να αναλύσει ποσοτικά το δείγμα. Ο ανιχνευτής είναι συνδεδεμένος με έναν υπολογιστή όπου φαίνεται το τελικό χρωματογράφημα.

Υπολογιστής

Συνήθως αναφέρεται ως σύστημα δεδομένων (data system). Χρησιμοποιεί το σήμα που παίρνει από τον ανιχνευτή σε μορφή χρωματογραφήματος για να προσδιορίσει τον χρόνο έκλουσης, να ποσοτικοποιήσει τα αποτελέσματα και να τα επεξεργαστεί.

5. Περιέκτες διαλυτών

Οι κινητές φάσεις που χρησιμοποιούνται βρίσκονται αποθηκευμένοι σε ειδικές φιάλες.

6. Απαερωτής κενού

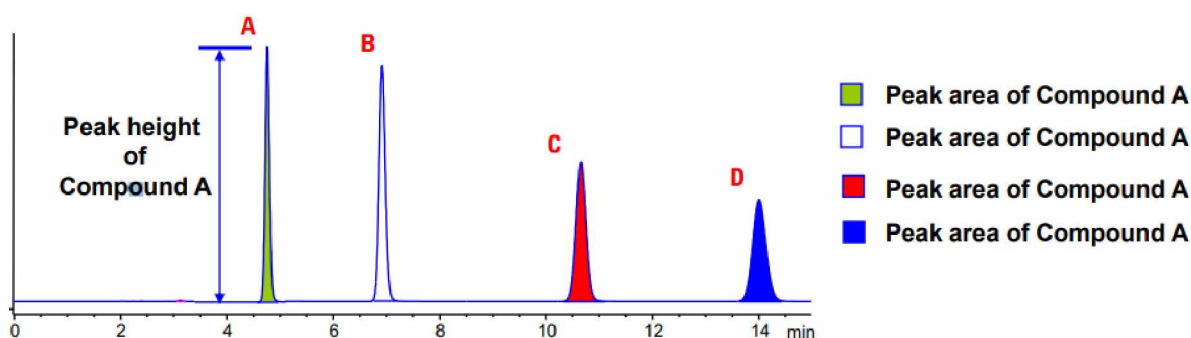
Είναι υπεύθυνος για την διατήρηση και τον έλεγχο της πίεσης εξασφαλίζοντας την απαέρωση των κινητών φάσεων και την απουσία φυσαλίδων.

2.1.4 Επεξεργασία και ποσοτικοποίηση των κορυφών

Η μέθοδος της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης είναι μία ποιοτική και ταυτόχρονα ποσοτική μέθοδος. Η ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων γίνεται με την παρασκευή πρότυπων δειγμάτων γνωστής συγκέντρωσης με τα οποία γίνεται η σύγκριση των δειγμάτων, με βάση τις προδιαγραφές της αναλυτικής μεθόδου και της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Υπάρχουν δύο τρόποι ερμηνείας ενός χρωματογραφήματος.

A. Μέσω του προσδιορισμού του ύψους της κορυφής, όπως αυτό μετράται από την γραμμή βάσης.

B. Μέσω του προσδιορισμού του εμβαδού της κορυφής



Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση ποσοτικοποίησης κορυφών

2.1.5 Βασικές παράμετροι ενός HPLC συστήματος

Παράμετροι καταλληλότητας συστήματος (system suitability)

Η καταλληλότητα ενός συστήματος ανάλυσης πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν την έναρξη της ανάλυσης με σκοπό την αποφυγή προβλημάτων κατά την διάρκειά της. Παρακάτω αναφέρονται μερικές από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση ορθής λειτουργίας και καταλληλότητας των συστημάτων HPLC.

- ✓ Διαχωριστικότητα (Resolution): χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της διαχωριστικότητας μεταξύ συστατικών κάτω από τις συνθήκες ανάλυσης
- ✓ Επαναληψιμότητα (RSD): επιτυχημένες μετρήσεις κάτω από τις ίδιες συνθήκες θεωρούνται αυτές που δίνουν τα ίδια αποτελέσματα.
- ✓ Symmetry factor: αλλαγές στην συμμετρία των κορυφών κατά τη διάρκεια μίας ανάλυσης μπορούν να επηρεάσουν την αποδοτικότητα της μεθόδου.
- ✓ Πίεση (pressure)
- ✓ Αριθμός θεωρητικών πλακών (Theoretical plate number)
- ✓ Signal to noise ratio κ.ά.

2.1.6 Σκεύη, Αντιδραστήρια και Όργανα

Για την εκπόνηση του πειραματικού μέρους στα εργαστήρια της ELPEN AE χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω σκεύη, αντιδραστήρια και όργανα:

- ❖ Γυάλινα ποτήρια ζέσεως
- ❖ Γυάλινοι περιέκτες κινητών φάσεων
- ❖ Γυάλινοι ογκομετρικοί κύλινδροι
- ❖ Ογκομετρικές φιάλες 20, 25, 50, 500 και 1000ml
- ❖ Σιφώνια πληρώσεως 4, 5, 6, 9 και 11ml
- ❖ Πουάρ
- ❖ Πλαστικές πιπέτες Pasteur
- ❖ Σύριγγες 20ml
- ❖ Φίλτρα σύριγγας Nylon 0.45μm
- ❖ Vials HPLC
- ❖ MeOH gradient grade for liquid chromatography-Merck
- ❖ Νερό HPLC
- ❖ H₃PO₄ 85% Merck Millipore
- ❖ NaH₂PO₄
- ❖ HPLC με εγκατεστημένο πρόγραμμα Empower
- ❖ Χρωματογραφική στήλη: RP18-300.3,9 10μ

Λόγω του ότι η χρωματογραφική εικόνα του ζυμομύκητα *S. Boulardii* δεν είναι γνωστή και καθώς τα ίδια σκεύη και όργανα χρησιμοποιούνται σε αναλύσεις φαρμάκων, τα σκεύη που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτέλεση των αναλύσεων οδηγούνταν σε μικροβιολογική αποστείρωση και τα αναλώσιμα σε καταστροφή για την αποφυγή

επιμολύνσεων των γυάλινων σκευών με υπολείμματα του μύκητα. Επιπλέον, μετά το πέρας της ανάλυσης το HPLC σύστημα πλενόταν σύμφωνα με τις οδηγίες του εργαστηρίου.

2.1.7 Χρωματογραφικές παράμετροι και αναλυτική μέθοδος

Για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης του Fugentin for oral suspension 875/125mg. Οι χρωματογραφικές παράμετροι που ορίζει η μέθοδος ανάλυσης είναι οι παρακάτω:

Χρωματογραφικές παράμετροι:

- ✓ Ροή: 2ml/min
- ✓ Μήκος κύματος: 220nm
- ✓ Όγκος εισαγωγής: 20μl
- ✓ Στήλη: 300x3.9mm μBondapak C18, 10μ
- ✓ Κινητή φάση: MeOH/ Phosphate Buffer pH 4.4 (5/95)
- ✓ Buffer pH 4.4: 0.78% w/v NaH₂PO₄ και στη συνέχεια ρύθμιση του pH του διαλύματος στα 4.4 με αραιό H₃PO₄

Για την ποσοτικοποίηση ενός δείγματος δραστικής ουσίας χρησιμοποιείται διάλυμα γνωστής συγκέντρωσης της δραστικής (standard solution). Το standard solution παρασκευάζεται από πρώτη ύλη, η καθαρότητα της οποίας προσδιορίζεται κατά την διαδικασία βαθμονόμησης των προτύπων εργασίας (working standards). Η εκάστοτε πρώτη ύλη φυλάσσεται σε ελεγχόμενες συνθήκες φύλαξης και χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των δραστικών συστατικών μέχρι και την λήξη της σταθερότητάς της, η οποία ορίζεται με βάση τον χρόνο ζωής των προϊόντων καθώς και βάσει μελετών σταθερότητας των working standards. Στην περίπτωση του Fugentin, χρησιμοποιείται working standard Amoxicillin καθαρότητας ≈87% και working standard Clavulanic acid καθαρότητας ≈42%.

Παρασκευή δειγμάτων:

Standard solution: 45mg working standard potassium clavulanate + 145mg working standard amoxicillin trihydrate διαλύονται με μηχανική ανάδευση σε νερό μέχρι όγκου 500ml. Το διάλυμα φιλτράρεται με φίλτρα σύριγγας Nylon 0.45μm.

Test solution: 900mg σκόνης διαλύονται σε νερό μέχρι όγκου 500ml. Το διάλυμα αναδεύεται μηχανικά για 30min. Στη συνέχεια, 5ml διαλύματος αραιώνονται με νερό μέχρι όγκου 25ml. Το διάλυμα φιλτράρεται με φίλτρα σύριγγας Nylon 0.45μm.

Απαιτήσεις της μεθόδου ανάλυσης:

System suitability: η διαχωριστικότητα (resolution) μεταξύ της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στο standard solution πρέπει να είναι μεγαλύτερη του 3,5 και το symmetry factor για κάθε δραστική να είναι μικρότερο του 1,5.

Υπολογισμοί:

Για τον υπολογισμό των mg δραστικής ανά φακελίσκο Fugentin πραγματοποιούνται οι παρακάτω υπολογισμοί:

$$mg \text{ amoxicillin/sachet} = At/Astd \times Cstd/Ct \times P \times AW$$

$$mg \text{ clavulanic acid/sachet} = At/Astd \times Cstd/Ct \times P \times MW \text{ clav. acid}/MW \text{ potas. clav.} \times AW$$

όπου,

At= Area test= εμβαδό της κορυφής της αμοξικιλίνης ή του κλαβουλανικού οξέος αντίστοιχα στο διάλυμα δείγματος (test solution), λαμβάνεται από το αντίστοιχο χρωματογράφημα,

Astd= Area standard= εμβαδό της κορυφής της αμοξικιλίνης ή του κλαβουλανικού οξέος αντίστοιχα στο πρότυπο διάλυμα (standard solution), λαμβάνεται από το αντίστοιχο χρωματογράφημα,

Cstd= Concentration of standard= συγκέντρωση της αμοξικιλίνης ή του κλαβουλανικού οξέος στο πρότυπο διάλυμα (standard solution), υπολογίζεται με διαίρεση της ποσότητας της δραστικής που χρειάστηκε για την παρασκευή του διαλύματος με τον όγκο του διαλύματος, δηλαδή

$$Cstd, \text{ amoxicillin} = 145\text{mg}/500\text{ml} = 0.29\text{mg/ml}$$

Cstd, potassium clavulanate = 45mg/500ml = 0.09mg/ml

Ct= Concentration of test= συγκέντρωση της αμοξικιλίνης ή του κλαβουλανικού οξέος στο διάλυμα δείγματος (test solution), υπολογίζεται με διαίρεση της ποσότητας του δείγματος που χρειάστηκε για την παρασκευή του διαλύματος με τον όγκο του διαλύματος και στην συνέχεια πολλαπλασιασμό της διαίρεσης της αραίωσης που πραγματοποιήθηκε, δηλαδή,

Ctest = 900mg/500ml x 5ml/25ml = 0.36mg/ml

P= Potency= μέτρο της δραστηριότητας της δραστικής ουσίας σε σχέση με την ποσότητα που απαιτείται για την παραγωγή ενός αποτελέσματος δεδομένης έντασης, καθαρότητα, δηλαδή ≈87% για την αμοξικιλίνη και ≈42% για το κλαβουλανικό οξύ,

MW clav. acid = Molecular weight of clavulanic acid= μοριακό βάρος κλαβουλανικού οξέος= 199.16g/mol

MW potas. clav.= Molecular weight of potassium clavulanate= μοριακό βάρος κλαβουλανικού καλίου= 237.25g/mol,

AW= Average weight of sachets= μέσο βάρος του περιεχομένου των φακελίσκων = ≈1320mg

2.2 Πειραματική πορεία

2.2.1 Χρωματογραφική εικόνα του Ultra levure με την μέθοδο του Fugentin sachet

Το πρώτο βήμα της πειραματικής πορείας είναι η εξασφάλιση μίας ξεκάθαρης χρωματογραφικής εικόνας του Ultra levure όταν αυτό αναλύεται με την μέθοδο του Fugentin. Με τον τρόπο αυτό, φαίνεται αν υπάρχει παρεμπόδιση στον χρόνο έκλουσης των δραστικών συστατικών του Fugentin sachet από το περιεχόμενο του Ultra levure και αν η παρεμπόδιση αυτή επηρεάζει ποιοτικά την χρωματογραφική εικόνα, αλλά και ποσοτικά τα αποτελέσματα του προσδιορισμού. Σε περίπτωση παρεμπόδισης η χρήση της μεθόδου ανάλυσης του Fugentin for oral suspension για ανάλυση και του Ultra levure είναι αδύνατη.

Η αναλυτική μέθοδος του Fugentin for oral suspension, θέτει ως παράγοντες καταλληλότητας του συστήματος την διαχωριστικότητα μεταξύ των δύο δραστικών συστατικών Amoxicillin και Potassium Clavulanate >3.5 και τα symmetry factor των δύο κορυφών <1,5 στο standard solution. Για τον λόγο αυτό, ως πρώτο δείγμα ενέθηκε standard solution, το οποίο παρασκευάστηκε σύμφωνα με την αναλυτική μέθοδο. Για την επιβεβαίωση και της επαναληψιμότητας του συστήματος το δείγμα ενέθηκε τρεις φορές.

Στην συνέχεια, ακολούθησε τριπλή εισαγωγή δείγματος blank, δηλαδή του διαλύτη της ανάλυσης ο οποίος σύμφωνα με την μέθοδο είναι νερό, έτσι ώστε η στήλη να προλάβει να αποβάλλει τυχόν ποσότητα των δραστικών που έχει κατακρατηθεί. Ακολούθησε, τριπλή εισαγωγή blank σε χρόνο 60min για την καταγραφή της χρωματογραφικής εικόνας χωρίς την προσθήκη του Ultra levure και στην συνέχεια τριπλή εισαγωγή δείγματος εκδόχων για τον ίδιο λόγο. Ακολούθως, ενέθηκε τριπλή εισαγωγή διαλύτη με προσθήκη της μέγιστης ημερήσιας δόσης Ultra levure, με σκοπό την καταγραφή τυχόν αλλαγών στην χρωματογραφική εικόνα του blank που να οφείλονται στην προσθήκη αυτή.

Τέλος, παρασκευάστηκε και ενέθηκε τριπλή εισαγωγή δείγματος, test solution, με τα συστατικά του Fugentin με προσθήκη της μέγιστης ημερήσιας δόσης Ultra levure. Η σειρά με την οποία πραγματοποιήθηκε η εισαγωγή δειγμάτων καθώς και ο αριθμός των ενέσεων και ο χρόνος της ένεσης φαίνονται αναλυτικά παρακάτω:

1. Standard assay x 3, Run time: 5min
2. Blank for condition column x 3, Run time: 5min
3. Blank x 3, Run time: 60min
4. Excipients x 3, Run time: 60min
5. Blank+max dose ultra levure x 3, Run time: 60min
6. Test solution

Σύμφωνα με την αναλυτική μέθοδο, το test solution παρασκευάζεται με διάλυση 900mg σκόνης σε 500ml νερό και στη συνέχεια αραιώση 5ml/25ml σε νερό. Στην προκειμένη περίπτωση, το test solution δεν παρασκευάστηκε από σκόνη του φαρμακευτικού σκευάσματος, αλλά υπολογίστηκαν οι ποσότητες των working standards και των excipients που χρειάζονται έτσι ώστε να παρασκευαστεί δείγμα ίσου βάρους με το βάρος του περιεχομένου ενός φακελίσκου.

Πιο συγκεκριμένα, η συγκέντρωση του test solution σύμφωνα με την αναλυτική μέθοδο είναι ίση με $0,36 \approx 0,4 \text{ mg/ml}$ για ποσότητα σκόνης 900 mg . Το περιεχόμενο ενός φακελίσκου έχει βάρος $\approx 1320 \text{ mg}$, από τα οποία η ποσότητα της αμοξικιλίνης υπολογίζεται:

$$(875 \text{ mg amoxicillin} / P \text{ amoxicillin}) \times 100 = (875 \text{ mg amoxicillin} / 87) \times 100 = 1006 \text{ mg amoxicillin}$$

Και αντίστοιχα για το κλαβουλανικό οξύ:

$$(125 \text{ mg potassium clavulanate} / P \text{ potassium clavulanate}) \times 100 = 125 \text{ mg potassium clavulanate} / 42) \times 100 = 298 \text{ mg potassium clavulanate}$$

Συνεπώς, ένα Fugentin sachet περιέχει $\approx 1000 \text{ mg amoxicillin}$, $\approx 300 \text{ mg potassium clavulanate}$. Τα υπολειπόμενα $\approx 20 \text{ mg}$ αντιστοιχούν στα έκδοχα του προϊόντος. Με βάση τους παραπάνω υπολογισμούς, αφού τα 900 mg σκόνης διαλύονται σε 500 ml νερό, τότε τα 1320 mg σκόνης που αντιστοιχούν σε ένα sachet πρέπει να διαλυθούν σε περίπου 730 ml . Λόγω της απουσίας ογκομετρικής φιάλης των 700 ml υπολογίστηκε η παρασκευή του δείγματος σε διαφορετικούς όγκους αλλά ίδια συγκέντρωση με εκείνη του αρχικού δείγματος. Έτσι το δείγμα παρασκευάστηκε ως εξής:

$\approx 1000 \text{ mg w. std amoxicillin} + \approx 300 \text{ mg w. std potassium clavulanate} + 20 \text{ mg εκδόχων} + 4 \text{ caps ultra levure} / 1000 \text{ ml H}_2\text{O}$ και στην συνέχεια αραιώση του διαλύματος 6 ml σε $20 \text{ ml H}_2\text{O}$.

Η συγκέντρωση του δείγματος υπολογίζεται:

$$\approx 1320 \text{ mg} / 1000 \text{ ml} \times 6 \text{ ml} / 20 \text{ ml} = 0.396 \approx 0,4 \text{ mg/ml}$$

Σύμφωνα με τους παραπάνω υπολογισμούς, η συγκέντρωση των εκδόχων στο παραπάνω διάλυμα είναι ίση με $20 \text{ mg} / 1000 \text{ ml} \times 6 \text{ ml} / 20 \text{ ml} = 0.006 \text{ mg/ml}$. Επομένως η παρασκευή του δείγματος εκδόχων έγινε με διάλυση 10 mg σε 500 ml νερό και στη συνέχεια αραιώση του διαλύματος $6 \text{ ml} / 20 \text{ ml}$ με νερό. Με την ίδια λογική παρασκευάστηκε και το δείγμα blank with ultra levure, δηλαδή διάλυση του περιεχομένου της μέγιστης δόσης ultra levure (4 κάψουλες) σε 500 ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραιώση του δείγματος $6 \text{ ml} / 20 \text{ ml}$.

Παρά το γεγονός ότι η μέθοδος δεν αναφέρει συγκεκριμένο χρόνο εισαγωγής των δειγμάτων, οι χρόνοι έκλουσης των δύο δραστικών ουσιών είναι γνωστοί και σταθεροί στα $\approx 2.3\text{min}$ για το Potassium Clavulanate και $\approx 3.8\text{min}$ για την Amoxicillin. Τα παραπάνω δείγματα ενέθηκαν σε χρόνο μεγαλύτερο από τον αναμενόμενο, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί ότι κανένα συστατικό του Ultra levure δεν απορροφά σε χρόνους ίδιους με εκείνους των δύο δραστικών ουσιών ή και αργότερα, με σκοπό να αποφευχθεί η παρεμπόδιση σε περίπτωση πολλαπλών εισαγωγών.

Όπως φαίνεται στο Παράρτημα 1 το resolution μεταξύ των κορυφών στο standard solution είναι $\approx 7,2$ και τα symmetry factor για τις κορυφές του Potassium Clavulanate και Amoxicillin είναι 1,5 και 1,3 αντίστοιχα. Συνεπώς, το standard solution πληροί τις απαιτήσεις της μεθόδου για system suitability και η ανάλυση μπορεί να συνεχιστεί. Επιπλέον, επιβεβαιώνεται και η επαναληψιμότητα του συστήματος καθώς η τριπλή εισαγωγή του standard solution έδωσε %RSD για το Potassium Clavulanate 0.07 και για την Amoxicillin 0.16.

Επιπλέον, όπως φαίνεται στο χρωματογράφημα του blank (βλ. Παράρτημα 1) χωρίς την προσθήκη του Ultra levure, ο διαλύτης φαίνεται να απορροφά σε χρόνους μέχρι $\approx 1,7\text{min}$, σε αντίθεση με το blank με την προσθήκη του περιεχομένου 4 καψουλών Ultra levure, που φαίνεται να εκλύονται κορυφές μέχρι και σε χρόνο $\approx 10,5\text{min}$. Τέλος, το test solution φαίνεται να απορροφά και εκείνο μέχρι χρόνο $\approx 10\text{min}$. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται αναλυτικά οι κορυφές που εμφανίζονται στα χρωματογραφήματα του blank, blank with ultra levure caps cont. και test solution (amox.+pot.clav.+excip.+ultra levure).

Πίνακας Νο 2: Σύγκριση κορυφών και εμβαδόν με σκοπό την εύρεση της προέλευσής τους.

Blank		Blank with ultra levure		Amox.+pot.clav.+excip.+ultra levure	
Retention Time (min)	Area	Retention Time (min)	Area	Retention Time (min)	Area
0.9	≈ 600	0.9	≈ 500	0.9	≈ 300
1.3	≈ 3500	1.3	≈ 3000	1.3	≈ 800
1.5	≈ 4000	1.5	≈ 5000	1.5	≈ 7000

1.7	≈200	1.7	≈3000	1.6	≈2000
		2.1	≈1000	2.1	≈600
		2.4	≈700	2.3	≈670000
				2.8	≈2500
		3.1	≈3300	3.1	≈11500
		3.4	≈1000	3.4	≈200
		4.0	≈1200	3.8	≈3700000
		6.4	≈700	6.4	≈2000
		7.5	≈1500	7.5	≈1000
		10.5	≈800	10	≈3000

Συγκρίνοντας τα παραπάνω δείγματα, εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι κορυφές οι οποίες εμφανίζονται τόσο στο δείγμα του blank with ultra levure όσο και στο δείγμα amox.+pot. clav.+excip.+ultra levure, αλλά όχι στο blank χωρίς την προσθήκη του ultra levure οφείλονται στην παρουσία του μύκητα. Παρατηρείται μία έντονη χρωματογραφική εικόνα από τα 2 μέχρι τα 10,5min η οποία δεν οφείλεται στον διαλύτη ή τα έκδοχα του Fugentin. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι η παρουσία του Potassium Clavulanate στα 2,3min και της Amoxicillin στα 3,8min εμποδίζουν την εμφάνιση των μικρότερων κορυφών που παρατηρήθηκαν στο blank with ultra levure στα 2,4min και στα 4.0min.

2.2.2 Μελέτη της σχέσης της συγκέντρωσης του Ultra levure και της χρωματογραφικής απόκρισης

Λόγω της χρωματογραφικής εικόνας που λήφθηκε από τα παραπάνω χρωματογραφήματα θεωρήθηκε απαραίτητο να γίνει μελέτη ως προς το αν η συγκέντρωση του περιεχομένου της κάψουλας ultra levure επηρεάζει και την απόκριση του συστήματος. Επιπλέον, γεννάται το ερώτημα αν η παρεμπόδιση που προκύπτει στους χρόνους έκλουσης των κορυφών των δύο δραστικών ουσιών είναι αρκετή έτσι ώστε να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος ανάλυσης.

Για τον λόγο αυτό, παρασκευάστηκαν δείγματα διαφορετικών συγκεντρώσεων ultra levure. Πιο συγκεκριμένα, καθώς η μέγιστη δόση του ultra levure 250mg ανέρχεται σε 4 κάψουλες την ημέρα, οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν με 1, 2 ,3 και 4 κάψουλες. Η παρασκευή των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τους παραπάνω υπολογισμούς ως εξής:

1. Blank: νερό
2. Blank with 1 caps ultra levure: διάλυση του περιεχομένου μίας κάψουλας σε 500ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραιώση 6ml/20ml.
3. Blank with 2 caps ultra levure: διάλυση του περιεχομένου δύο καψουλών σε 500ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραιώση 6ml/20ml.
4. Blank with 3 caps ultra levure: διάλυση του περιεχομένου τριών καψουλών σε 500ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραιώση 6ml/20ml.
5. Blank with 4 caps ultra levure: διάλυση του περιεχομένου τεσσάρων καψουλών σε 500ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραιώση 6ml/20ml.

Κάθε ένα από τα παραπάνω δείγματα ενέθηκε τρεις φορές για χρόνο 60 λεπτών. Όπως παρατηρείται στα χρωματογραφήματα του Παραρτήματος 2 , το δείγμα του διαλύτη χωρίς την προσθήκη Ultra levure δεν εμφανίζει κορυφές στον χρόνο έκλουσης του Κλαβουλανικού οξέος και της Αμοξικιλίνης. Αντίθετα, στα δείγματα διαλύτη με προσθήκη του περιεχομένου των καψουλών Ultra levure, εκλούνται κορυφές μέχρι και τα $\approx 10,5$ min. Οι κορυφές αυτές εμφανίζονται στο ίδιο περίπου εμβαδό και στις τρεις ενέσεις κάθε δείγματος. Στην περιοχή εμφάνισης των δραστικών ουσιών του Fugentin αξίζει να αναφερθούμε στις κορυφές που εκλούνται σε χρόνους 2.1min, 2.5min, 3.2min, 3.7min και 4.2min και πιο συγκεκριμένα στις κορυφές στα 2.1min και 3.7min οι οποίες εκλούνται ακριβώς στον χρόνο έκλουσης των δραστικών ουσιών. Η αύξηση της ποσότητας του Ultra levure στα δείγματα οδηγεί στην αύξηση του εμβαδού των κορυφών στην περιοχή έκλουσης των δραστικών. Πιο συγκεκριμένα, στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται ο μέσος όρος των εμβαδών των πέντε παραπάνω κορυφών για κάθε τριάδα δειγμάτων.

Πίνακας Νο. 3: Μέσος όρος των εμβαδών των κορυφών που προέρχονται από το Ultra levure και επηρεάζουν χρωματογραφικά τις δραστικές Αμοξικιλίνη και Κλαβουλανικό οξύ

Retention time	Blank+1caps	Blank+2caps	Blank+3caps	Blank+4caps
2.1min	275	438	640	882
2.5min	181	340	527	1170
3.2min	1093	1749	2164	2888
3.7min	304	477	719	850
4.2min	243	411	692	791

Η μέγιστη ημερήσια δόση του Ultra levure 250mg ανέρχεται στις 4 κάψουλες την ημέρα, ενώ του Fugentin σε δύο sachets ημερησίως. Τα παραπάνω δείγματα παρασκευάστηκαν έτσι ώστε η συγκέντρωση να αντιστοιχεί σε ένα sachet Fugentin. Συνεπώς, το αντιπροσωπευτικό δείγμα της ημερήσιας συγκέντρωσης είναι αυτό με τις δύο κάψουλες Ultra levure. Με βάση την προηγούμενη πειραματική πορεία τα εμβαδά του Κλαβουλανικού οξέος και της Αμοξικιλίνης στο δείγμα, η συγκέντρωση του οποίου αντιστοιχεί σε ένα sachet, είναι ≈ 670000 και ≈ 3700000 αντίστοιχα. Σύμφωνα με αυτά, υπολογίζεται το σφάλμα που μπορεί να προκύψει από τις παρεμπόδισεις του περιεχομένου των καψουλών ως εξής:

Blank with 2 caps Ultra levure:

Για το Κλαβουλανικό οξύ:

Σε χρόνο 2.1min προκύπτει κορυφή με εμβαδό ≈ 438 . Σε σύγκριση με το εμβαδό του Clavulanic acid το σφάλμα είναι ίσο με

$$(438/670000)*100=0,07\%$$

Αντίστοιχα, για την κορυφή σε χρόνο 2.5min: $(340/670000)*100=0.05\%$

Το συνολικό σφάλμα παρεμπόδισης και για τις δύο κορυφές θα είναι ίσο με

$$(438+340/670000)*100=0,12\%$$

Για την Αμοξικιλίνη:

Για την κορυφή στα 3.2min: $(1749/3700000)*100= 0.05\%$

Για την κορυφή στα 3.7min: $(477/3700000)*100=0.01\%$

Για την κορυφή στα 4.2min: $(411/3700000)*100=0.01\%$

Το συνολικό σφάλμα παρεμπόδισης και για τις δύο κορυφές θα είναι ίσο με

$$(1749+477+411/3700000)*100= 0.07\%$$

Τα αποδεκτά όρια για τον προσδιορισμό του Κλαβουλανικού οξέος και της Αμοξικιλίνης είναι 95.0%-105.0% και για τις δύο δραστικές. Συμπερασματικά, τα παραπάνω σφάλματα θεωρούνται αμελητέα και δεν μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα των προσδιορισμών.

Εκτός από το σφάλμα σε συγκέντρωση ημερήσιας δόσης, υπολογίστηκε και το σφάλμα στην διπλάσια συγκέντρωση, δηλαδή στο δείγμα με τις 4 κάψουλες Ultra levure. Πιο συγκεκριμένα:

Blank with 4 caps Ultra levure:

Για το Κλαβουλανικό οξύ:

Για την κορυφή στα 2.1min: $(882/670000)*100=0.13\%$

Για την κορυφή στα 2.5min: $(1170/670000)*100=0.17\%$

Το συνολικό σφάλμα παρεμπόδισης και για τις δύο κορυφές θα είναι ίσο με

$$(882+1170/670000)*100=0.30\%$$

Για την Αμοξικιλίνη:

Για την κορυφή στα 3.2min: $(2888/3700000)*100= 0.08\%$

Για την κορυφή στα 3.7min: $(850/3700000)*100=0.02\%$

Για την κορυφή στα 4.2min: $(791/3700000)*100=0.02\%$

Το συνολικό σφάλμα παρεμπόδισης και για τις δύο κορυφές θα είναι ίσο με

$$(1749+477+411/3700000)*100= 0.12\%$$

Η παραπάνω πειραματική πορεία οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι καμία από τις παραπάνω κορυφές που οφείλονται στην παρουσία του περιεχομένου της κάψουλας δεν μπορεί να αποτελέσει παρεμπόδιση σε ένα πιθανό προσδιορισμό των δύο δραστικών. Τα σφάλματα που προκύπτουν από την επιθυμητή συγκέντρωση καθώς και τα σφάλματα

σε διπλάσια συγκέντρωση του Ultra levure είναι αμελητέα σε σχέση με το όριο που τίθεται στον προσδιορισμό των δύο δραστικών. (95.0%-105.0%).

2.2.3 Μελέτη της χρωματογραφικής εικόνας διαφορετικών παρτίδων Ultra levure

Λόγω του ότι η παραπάνω πειραματική πορεία πραγματοποιήθηκε με κάψουλες που ανήκουν στην ίδια παρτίδα, έπρεπε να εξεταστεί το ενδεχόμενο διαφορετικές παρτίδες Ultra levure να δίνουν διαφορετική χρωματογραφική εικόνα. Για τον λόγο αυτό έγινε δοκιμή σε τέσσερις διαφορετικές παρτίδες με αριθμούς 83, 365, 340 και 379. Οι παραπάνω παρτίδες είχαν διαφορετική ημερομηνία παρασκευής άρα και διαφορετικό χρόνο αναμονής στα φαρμακεία πριν από την κατανάλωσή τους. Η παρτίδα 83 είναι αυτή που παρασκευάστηκε πρώτη ενώ η 379 αυτή που παρασκευάστηκε τελευταία.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε συγκέντρωση δειγμάτων που αντιστοιχεί με την ημερήσια κατανάλωση δηλαδή σε δείγματα τα οποία περιέχουν 2 κάψουλες Ultra levure (συγκέντρωση που αντιστοιχεί σε ένα Fugentin sachet). Παρασκευάστηκαν δύο δείγματα για κάθε παρτίδα προς επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Κάθε ένα από τα δείγματα παρασκευάστηκε με διάλυση του περιεχομένου δύο καψουλών σε 500ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραίωση 6ml/20ml με τον ίδιο διαλύτη και ενέθηκαν 60 λεπτά. Η σύγκριση που θα πραγματοποιηθεί θα είναι για τις κορυφές που μπορούν να επηρεάσουν τις δύο δραστικές ουσίες όπως και στην παραπάνω πειραματική πορεία.

Πίνακας Νο. 4: Μέσος όρος των εμβαδών των κορυφών που προέρχονται από διαφορετικές παρτίδες Ultra levure και επηρεάζουν χρωματογραφικά τις δραστικές Αμοξικιλίνη και Κλαβουλανικό οξύ.

Retention time	Blank + 2caps (83)	Blank+2caps (340)	Blank+2caps (365)	Blank+2caps (379)	Blank+2caps
2.1min	411	272	288	289	438
2.5min	309	197	204	200	340
3.2min	2546	1449	1487	1355	1749
3.7min	230	187	210	152	477
4.2min	264	163	247	213	411

Από την σύγκριση των δεδομένων του παραπάνω πίνακα και του Παραρτήματος 3 με τα αποτελέσματα της προηγούμενης πειραματικής πορείας και πιο συγκεκριμένα με το δείγμα που περιείχε τις 2 κάψουλες Ultra levure, μπορούμε να συμπεράνουμε δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά. Οι διαφορές που προκύπτουν μεταξύ των δειγμάτων διαφορετικών παρτίδων δεν θεωρούνται αισθητές καθώς δεν υπάρχει αλλαγή στην τάξη μεγέθους των εμβαδών ανά κορυφή. Παρατηρείται μικρή αλλαγή στην παρτίδα 83, τα εμβαδά της οποίας όμως είναι παρόμοια με των υπολοίπων παρτίδων και έτσι δεν θεωρείται ότι υπάρχει αξιόλογη διαφορά. Συνεπώς, η διαφορετική ημερομηνία παρασκευής των παρτίδων και κατά συνέπεια ο μεγαλύτερος ή μικρότερος χρόνος παραμονής τους στον χώρο φύλαξης στα φαρμακεία δεν φαίνεται να επηρεάζει τα εμβαδά των κορυφών άρα και να παρεμποδίζει την έκλυση των δύο δραστικών.

2.2.4 Μελέτη της επίδρασης επιταχυνόμενων συνθηκών στο Ultra levure

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, αποφασίστηκε η τοποθέτηση των παραπάνω παρτίδων σε επιταχυνόμενες συνθήκες. Λόγω των διαφορετικών κλιματικών συνθηκών σε όλες τις χώρες του κόσμου, οι μελέτες σταθερότητας των φαρμακευτικών προϊόντων πραγματοποιούνται σε διαφορετικές συνθήκες. Οι διαφορετικές κλιματικές συνθήκες ανά τον κόσμο χωρίζονται σε τέσσερις διαφορετικές ζώνες (I,II,III,IV.) Η ζώνη IV χωρίζεται σε δύο ζώνες IVA και IVB.

Πίνακας No. 5: ICH Stability Zones

Zone	Type of climate
Zone I	Temperate zone
Zone II	Mediterranean/subtropical zone
Zone III	Hot dry zone
Zone Iva	Hot humid/tropical zone
Zone IVb	Hot/higher humidity

(<https://www.pharmaquideline.com>)

Καθώς οι κλιματικές ζώνες διαφέρουν ως προς τη θερμοκρασία και την υγρασία έχουν οριστεί από τον οργανισμό ICH διαφορετικές συνθήκες σταθερότητας για κάθε ζώνη.

Πίνακας No. 6: Long Term Stability Testing Conditions

Stability zone	Temperature	Humidity
Zone I	21 °C ± 2 °C	45% RH ± 5% RH
Zone II	25 °C ± 2 °C	60% RH ± 5% RH
Zone III	30 °C ± 2 °C	35% RH ± 5% RH
Zone Iva	30 °C ± 2 °C	65% RH ± 5% RH
Zone IVb	30 °C ± 2 °C	75% RH ± 5% RH

(<https://pharmanhealth.com>)

Η Ελλάδα ανήκει στην ζώνη II όπου η συνθήκη Long term (LT) αντιστοιχεί σε θερμοκρασία 25 °C ± 2 °C και η υγρασία σε 60% RH ± 5% RH. Τα προϊόντα μελετώνται για την σταθερότητά τους σε όλες τις συνθήκες σταθερότητας.

Πίνακας No. 7: Intermediate and Accelerated Stability Testing Conditions

Study	Storage condition
Intermediate	30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH
Accelerated	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH

(<https://pharmanhealth.com>)

Οι παρτίδες Ultra levure φυλάχθηκαν για δέκα ημέρες σε επιταχυνόμενες συνθήκες (40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH), ώστε να παρατηρηθεί η επίδρασή τους στο προϊόν. Μετά το πέρας των δέκα ημερών παρασκευάστηκε από κάθε παρτίδα ένα δείγμα του οποίου η συγκέντρωση αντιστοιχεί στην ημερήσια δόση (διάλυση του περιεχομένου δύο καψουλών σε 500ml νερό και στην συνέχεια περαιτέρω αραίωση 6ml/20ml με τον ίδιο διαλύτη). Κάθε δείγμα ενέθηκε δύο φορές για 60 λεπτά. Τα αποτελέσματα για τις κορυφές στους χρόνους που επηρεάζουν τις δύο δραστικές ουσίες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (βλ. Παράρτημα 4).

Πίνακας Νο. 8: Μέσος όρος των εμβαδών των κορυφών που προέρχονται από διαφορετικές παρτίδες Ultra Ienvure μετά την φύλαξή τους σε επιταχυνόμενες συνθήκες (40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH) και επηρεάζουν χρωματογραφικά τις δραστικές Amoxicillin και Clavulanic acid

Retention time	Blank+ 2caps (83)	Blank+2caps (340)	Blank+2caps (365)	Blank+2caps (379)
2.1min	420	433	503	478
2.5min	572	555	674	557
3.2min	3617	3251	3117	2796
3.7min	244	431	240	327
4.2min	365	380	414	407

Είναι εμφανής μία μικρή αύξηση των εμβαδών των κορυφών η οποία προέρχεται από την έκθεση του φαρμάκου σε θερμοκρασία και υγρασία μεγαλύτερες των συνθηκών φύλαξης του φαρμάκου. Παρόλα αυτά, δεν φαίνεται να υπάρχει αλλαγή στην τάξη μεγέθους των παραπάνω εμβαδών. Για να διαπιστωθεί πως αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν την έκλυση της Αμοξικιλίνης και του Κλαβουλανικού οξέος υπολογίστηκαν τα σφάλματα όπως ακριβώς και παραπάνω χρησιμοποιώντας το μεγαλύτερο εμβαδό κάθε κορυφής που προέκυψε και από τα τέσσερα δείγματα (worst case scenario).

Για το Κλαβουλανικό οξύ:

Για την κορυφή στα 2.1min: $(503/670000)*100=0.08\%$

Για την κορυφή στα 2.5min: $(674/670000)*100=0.1\%$

Το συνολικό σφάλμα παρεμπόδισης και για τις δύο κορυφές θα είναι ίσο με

$$(503+674/670000)*100=0.17\%$$

Για την Αμοξικιλίνη:

Για την κορυφή στα 3.2min: $(3617/3700000)*100= 0.1\%$

Για την κορυφή στα 3.7min: $(431/3700000)*100=0.01\%$

Για την κορυφή στα 4.2min: $(414/3700000)*100=0.01\%$

Το συνολικό σφάλμα παρεμπόδισης και για τις δύο κορυφές θα είναι ίσο με

$$(3617+431+414/3700000)*100= 0.12\%$$

Παρατηρείται, όντως, μικρή αύξηση στο συνολικό σφάλμα σε σύγκριση με εκείνο που υπολογίστηκε για τα δείγματα που παρασκευάστηκαν με δύο κάψουλες. Πιο συγκεκριμένα για το κλαβουλανικό οξύ παρατηρήθηκε αύξηση του σφάλματος κατά 0,05% και για την αμοξικιλίνη επίσης κατά 0,05%. Το συνολικό σφάλμα δεν θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει παρεμπόδιση σε ένα πιθανό προσδιορισμό των δύο δραστικών. Τα σφάλματα συνεχίζουν να είναι αμελητέα σε σχέση με το όριο που τίθεται στον προσδιορισμό των δύο δραστικών. (95.0%-105.0%).

2.2.5 Μελέτη της γραμμικότητας της αναλυτικής μεθόδου

Η γραμμικότητα (linearity) είναι η ικανότητα μίας μεθόδου να προκαλεί μία άμεση και ανάλογη απόκριση στις μεταβολές της συγκέντρωσης της αναλυόμενης ουσίας (<https://www.waters.com>). Προτείνεται να πραγματοποιείται σε τουλάχιστον πέντε συγκεντρώσεις της ουσίας προς ανάλυση. Στην περίπτωση που αναφέρεται σε μέθοδο προσδιορισμού τότε η ανάλυση γραμμικότητας πραγματοποιείται σε ποσοστό 80%-120% της συγκέντρωσης του δείγματος που αναφέρεται στην αναλυτική μέθοδο. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η γραμμικότητα της αναλυτικής μεθόδου πραγματοποιήθηκε με δείγμα παρασκευασμένο από working standard σε δείγματα τα οποία δεν περιέχουν Ultra levure και σε δείγματα που περιέχουν Ultra levure.

Σύμφωνα με την μέθοδο του Fugentin sachet, το δείγμα προς προσδιορισμό παρασκευάζεται ως εξής:

Test solution: 900mg σκόνης διαλύονται σε νερό μέχρι όγκου 500ml. Το διάλυμα αναδεύεται μηχανικά για 30min. Στη συνέχεια, 5ml διαλύματος αραιώνονται με νερό μέχρι όγκου 25ml. Το διάλυμα φιλτράρεται με φίλτρα σύριγγας Nylon 0.45μm.

Ένα φακελάκι Fugentin έχει βάρος ≈1320mg. Από αυτά τα 875mg είναι η Αμοξικιλίνη και τα 125mg είναι το Κλαβουλανικό οξύ. Σε αυτή την ποσότητα αντιστοιχούν δύο κάψουλες Ultra levure των 250mg, δηλαδή 500mg Ultra levure. Συνεπώς, στα 900mg σκόνης που απαιτεί η αναλυτική μέθοδος για την παρασκευή του δείγματος, τα 596mg αντιστοιχούν στην Αμοξικιλίνη, τα 85,2mg στο Κλαβουλανικό οξύ και 340mg Ultra levure. Το πυκνό standard το οποίο αντιστοιχεί στο 100% της κλίμακας γραμμικότητας υπολογίζεται ως εξής:

Standard (100%): mg Amoxicillin/Potency w.std Amoxicillin + mg Clavulanic acid/Potency w.std Clavulanic acid/ 500ml

όπου Potency w.std Amoxicillin≈ 87% και

Potency w.std Clavulanic acid≈40%

Άρα,

596mg Amoxicillin/0.87 + 85.2mg Clavulanic acid/0.40/ 500ml

685mg Amoxicillin+ 212mg Clavulanic acid/ 500ml

Στην συνέχεια ακολουθεί αραιώση 5ml/25ml βάσει της μεθόδου ανάλυσης.

Αντίστοιχα για το standard με την προσθήκη Ultra levure:

Standard+ Ultra levure(100%): mg Amoxicillin/Potency w.std Amoxicillin + mg Clavulanic acid /Potency w.std Clavulanic acid+ 340mg Ultra levure / 500ml

Από τα παραπάνω μπορεί να υπολογιστεί η συγκέντρωση των δύο δραστικών που αντιστοιχεί στο 100% της κλίμακας γραμμικότητας.

*C_{amoxicillin}: 596mg/500ml*5ml/25ml*1000≈240ppm*

*C_{clavulanic acid}: 85.2mg/500ml*5ml/25ml*1000≈34ppm*

Για να πραγματοποιηθεί έλεγχος γραμμικότητας χρειάζονται τουλάχιστον πέντε συγκεντρώσεις οι οποίες να βρίσκονται σε ποσοστό 80-120% της συγκέντρωσης του δείγματος. Έτσι, επιλέγονται οι συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν στο 80%, 90%, 100%, 110% και 120%.

Για την Αμοξικιλίνη τα πέντε σημεία υπολογίζονται:

1. $240\text{ppm} \cdot 0.8 = 192\text{ppm}$
2. $240\text{ppm} \cdot 0.9 = 216\text{ppm}$
3. $240\text{ppm} \cdot 1 = 240\text{ppm}$
4. $240\text{ppm} \cdot 1.1 = 264\text{ppm}$
5. $240\text{ppm} \cdot 1.2 = 288\text{ppm}$

Και για το Κλαβουλανικό οξύ τα πέντε σημεία υπολογίζονται:

1. $34\text{ppm} \cdot 0.8 = 27.2\text{ppm}$
2. $34\text{ppm} \cdot 0.9 = 30.6\text{ppm}$
3. $34\text{ppm} \cdot 1 = 34\text{ppm}$
4. $34\text{ppm} \cdot 1.1 = 37.4\text{ppm}$
5. $34\text{ppm} \cdot 1.2 = 40.8\text{ppm}$

Από το πυκνό διάλυμα του standard επιτυγχάνεται συγκέντρωση που αντιστοιχεί στο 100% με επιπλέον αραιώση 5ml/25ml. Για να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν στο 80%, 90%, 110% και 120% υπολογίστηκαν οι παρακάτω αραιώσεις:

80%: *C_{amoxicillin}*: $596\text{mg}/500\text{ml} \cdot 4\text{ml}/25\text{ml} \cdot 1000 \approx 192\text{ppm}$

90%: *C_{amoxicillin}*: $596\text{mg}/500\text{ml} \cdot 9\text{ml}/50\text{ml} \cdot 1000 \approx 216\text{ppm}$

110%: *C_{amoxicillin}*: $596\text{mg}/500\text{ml} \cdot 11\text{ml}/50\text{ml} \cdot 1000 \approx 264\text{ppm}$

120%: *C_{amoxicillin}*: $596\text{mg}/500\text{ml} \cdot 6\text{ml}/25\text{ml} \cdot 1000 \approx 288\text{ppm}$

Οι παραπάνω αραιώσεις καταλήγουν και στις επιθυμητές συγκεντρώσεις του κλαβουλανικού οξέος.

Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης γραμμικότητας παρασκευάστηκαν δύο πυκνά standards με συγκέντρωση 240ppm amoxicillin και 34ppm clavulanic acid. Από το standard 1 πραγματοποιήθηκαν οι παραπάνω αραιώσεις για την επίτευξη των επιθυμητών συγκεντρώσεων ενώ το standard 2 χρησιμοποιήθηκε μόνο προς επιβεβαίωση μετά από σύγκριση του με το standard 1. Στη συνέχεια, παρασκευάστηκαν και δύο standards με προσθήκη του Ultra levure εκ των οποίων το πρώτο χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή των διαφορετικών συγκεντρώσεων και το δεύτερο για επιβεβαίωση μετά από σύγκριση με το standard 1. Κάθε ένα από τα δείγματα ενέθηκε

διπλή φορά προς επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Η σειρά με την οποία ενέθηκαν τα δείγματα είναι η εξής:

1. Blank (νερό)
2. Std 1 192ppm
3. Std 1 216ppm
4. Std 1 240ppm
5. Std 2 240ppm
6. Std 1 264ppm
7. Std 1 288ppm
8. Blank bracket
9. Std 1 192ppm+ultra levure
10. Std 1 216ppm+ultra levure
11. Std 1 240ppm+ultra levure
12. Std 2 240ppm+ultra levure
13. Std 1 264ppm+ultra levure
14. Std 1 288ppm+ultra levure

Από την παραπάνω πειραματική πορεία προέκυψαν τα εξής εμβαδά (βλ. Παράρτημα 5)

Πίνακας Νο. 9: Μέσος όρος των εμβαδών των δύο ενέσεων για τα πρότυπα διαλύματα αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος χωρίς και με προσθήκη Ultra levure

Sample	Clavulanic acid	Amoxicillin	Clavulanic acid + Ultra levure	Amoxicillin + Ultra levure
Std 1 192ppm	475027	2625782	481858	2618288
Std 1 216ppm	534637	2952961	538727	2931318
Std 1 240ppm	591667	3270433	600252	3266689
Std 2 240ppm	592128	3268659	599505	3271792
Std 1 264ppm	650500	3593385	657177	3575842
Std 1 288ppm	709586	3929489	717188	3913940

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δύο standards στην συγκέντρωση των 240ppm και έλεγχος καταλληλότητας του συστήματος σύμφωνα με τις παραμέτρους που ορίζει η αναλυτική μέθοδος. Πιο συγκεκριμένα, ελέγχθηκε η διαχωριστικότητα (resolution) μεταξύ των δύο δραστικών η οποία ήταν εντός ορίων (>3) καθώς και το symmetry factor

που ήταν επίσης εντός ορίων (<1,5) και στο standard χωρίς την προσθήκη ultra levure, αλλά και στο standard με προσθήκη ultra levure. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε η διαφορά μεταξύ των δύο standards (similarity) και για τις δύο περιπτώσεις ως εξής:

Similarity std 1-std 2 (amoxicillin):

$$\begin{aligned} & [(mg \text{ std } 1 * \text{area std } 2 / mg \text{ std } 2 * \text{area std } 1) - 1] * 100 = \\ & [(687.2 * 3268659 / 687.1 * 3270433) - 1] * 100 = 0.04\% \end{aligned}$$

Similarity std 1-std 2 (clavulanic acid):

$$\begin{aligned} & [(mg \text{ std } 1 * \text{area std } 2 / mg \text{ std } 2 * \text{area std } 1) - 1] * 100 = \\ & [(212.4 * 592128 / 212.2 * 591667) - 1] * 100 = 0.2\% \end{aligned}$$

Similarity std 1-std 2 (amoxicillin+ultra levure):

$$\begin{aligned} & [(mg \text{ std } 1 * \text{area std } 2 / mg \text{ std } 2 * \text{area std } 1) - 1] * 100 = \\ & [(687.9 * 3271792 / 685.2 * 3266689) - 1] * 100 = 0.6\% \end{aligned}$$

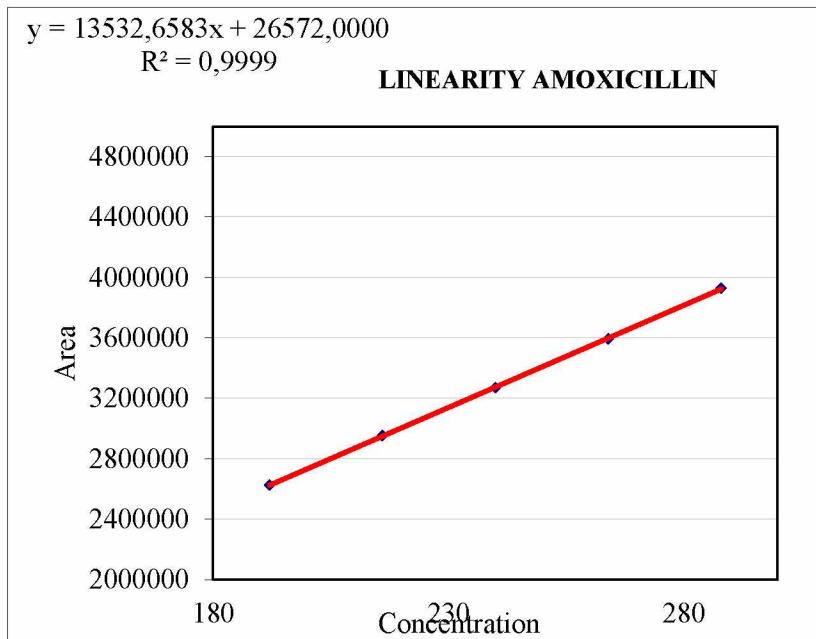
Similarity std 1-std 2 (clavulanic acid+ultra levure):

$$\begin{aligned} & [(mg \text{ std } 1 * \text{area std } 2 / mg \text{ std } 2 * \text{area std } 1) - 1] * 100 = \\ & [(214.0 * 599505 / 214.8 * 600252) - 1] * 100 = 0.5\% \end{aligned}$$

Οι παραπάνω διαφορές μεταξύ των standards είναι αποδεκτές καθώς το εσωτερικό όριο είναι <1.0%.

Στη συνέχεια, τα παραπάνω δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή τεσσάρων ευθειών κάθε μία εκ των οποίων αντιπροσωπεύει την γραμμικότητα των δύο δραστικών με ή χωρίς την προσθήκη του Ultra levure.

Linearity Amoxicillin

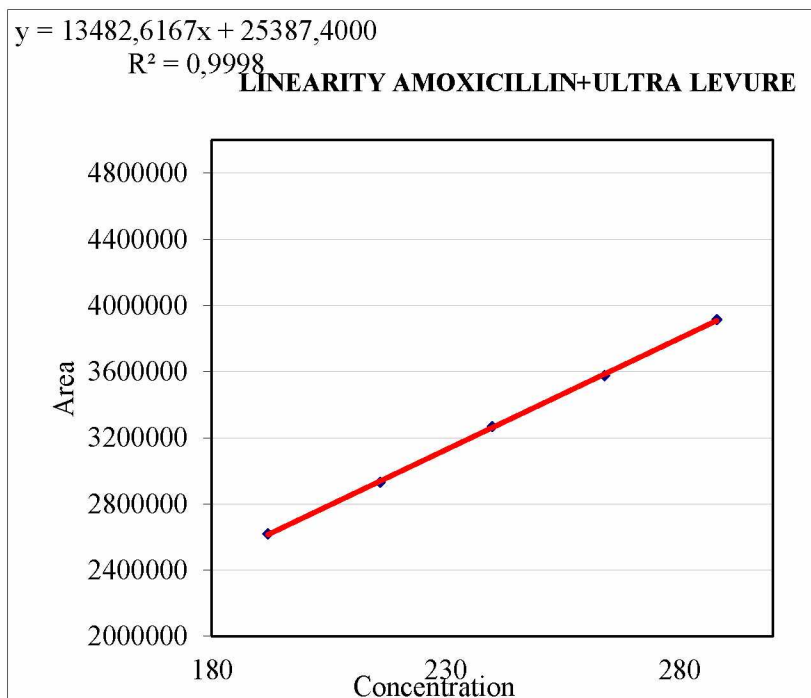


$r=1$

$R^2=0.9999$

y-Axis intercept= $26572/3270433*100= 0.8\%$

Linearity Amoxicillin + Ultra levure



$$r=0.9999$$

$$R^2=0.9998$$

$$y\text{-Axis intercept} = 25387.4/3266689 \times 100 = 0.8\%$$

Συγκρίνοντας τα παραπάνω δύο γραφήματα μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη του Ultra levure δεν επηρεάζει την απόκριση της Αμοξικιλίνης. Για να θεωρηθούν αποδεκτές οι παραπάνω γραμμικότητες πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις:

$$r \geq 0.998$$

$$R^2 \geq 0.99$$

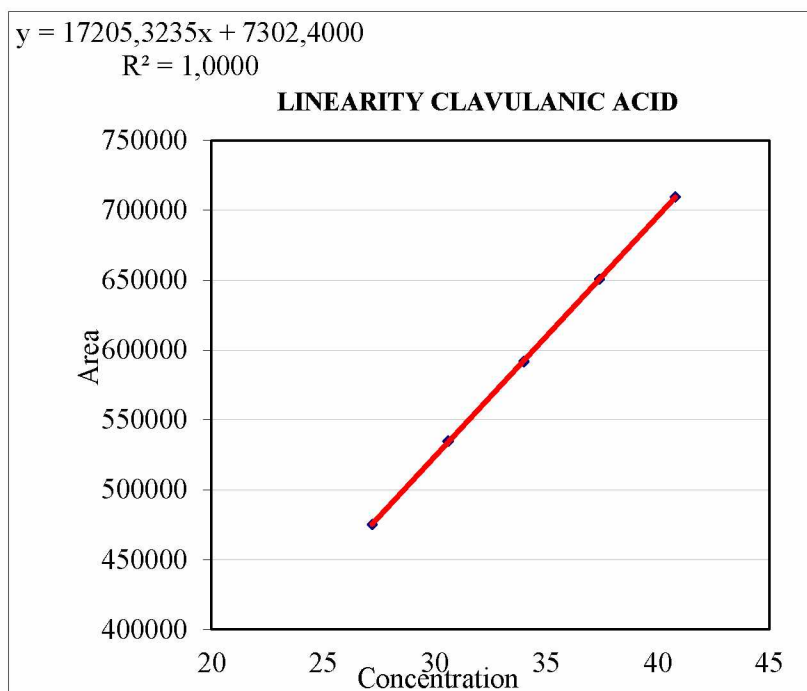
$$y\text{-Axis intercept} \leq 2\%$$

Και τα δύο γραφήματα πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις. Για να συγκρίνουμε τις δύο ευθείες υπολογίζουμε τον λόγο των κλίσεων τους:

$$13532,6583/13482,6167 = 1,004$$

Οι κλίσεις των δύο ευθειών διαφέρουν κατά 0,4% γεγονός που αποδεικνύει ότι οι δύο ευθείες είναι πανομοιότυπες.

Linearity Clavulanic acid

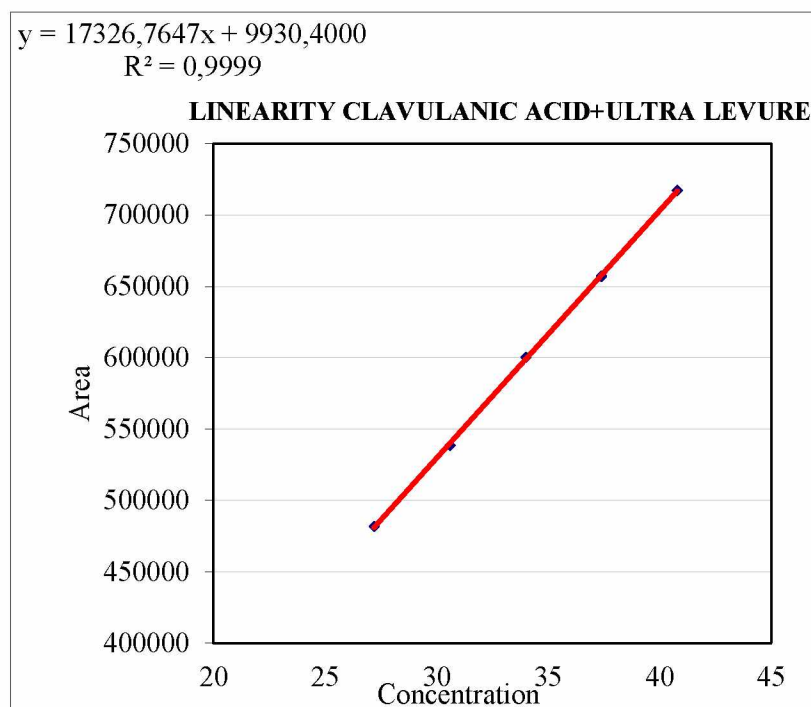


$$r=1$$

$$R^2=1.0000$$

y-Axis intercept= $7302.4/591667*100= 1.2\%$

Linearity Clavulanic acid + Ultra levure



$r=0.9999$

$R^2=0.9999$

y-Axis intercept= $9930.4/600252*100= 1.7\%$

Και τα δύο γραφήματα πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις. Συγκρίνοντας τις δύο παραπάνω ευθείες με τον ίδιο τρόπο που χρησιμοποιήθηκε για την Αμοξικιλίνη:

$$17205.3235/17326.7647=0.993$$

Οι κλίσεις των δύο ευθειών διαφέρουν κατά 0,7% γεγονός που αποδεικνύει ότι οι δύο ευθείες είναι πανομοιότυπες.

Από την παραπάνω πειραματική πορεία διαπιστώνεται ότι η μέθοδος του Fugentin sachet μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του συνδυασμού Fugentin sachet + Ultra levure caps. Παρατηρείται ότι η προσθήκη του Ultra levure δεν επηρεάζει την απόκριση των δύο δραστικών ουσιών ούτε προκαλεί παρεμπόδιση στην έκλουσή τους. Επιπλέον, από τις παραπάνω ευθείες καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η απόκριση της μεθόδου με την προσθήκη του Ultra levure όχι μόνο δεν επηρεάζεται αλλά για κάθε ppm που μεταβάλλεται κατά την παρασκευή των δειγμάτων, το εμβαδό αλλάζει κατά 134873 για την Αμοξικιλίνη και κατά 17327 για το Κλαβουλανικό οξύ. Μεταβολές

αυτής της τάξης μεγέθους είναι εμφανείς κατά τους προσδιορισμούς, χαρακτηριστικό επιθυμητό για μία αναλυτική μέθοδο.

2.2.6 Προσδιορισμός των δραστικών Αμοξικιλίνη και Κλαβουλανικό οξύ

Αφού προσδιορίστηκε η καταλληλότητα της μεθόδου για τον προσδιορισμό της Amoxicillin και του Clavulanic acid παρουσία του ζυμομύκητα *Saccharomyces boulardii*, ακολούθησε ανάλυση προσδιορισμού με και χωρίς τον μύκητα. Για την πραγματοποίηση του ελέγχου αυτού, χρησιμοποιήθηκε η αναλυτική μέθοδος του Fugentin sachet. Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με την αναλυτική μέθοδο τα standards και τα tests παρασκευάζονται ως εξής:

Standard solution: 45mg working standard potassium clavulanate + 145mg working standard amoxicillin trihydrate διαλύονται με μηχανική ανάδευση σε νερό μέχρι όγκου 500ml. Το διάλυμα φιλτράρεται με φίλτρα σύριγγας Nylon 0.45μm.

Test solution: 900mg σκόνης διαλύονται σε νερό μέχρι όγκου 500ml. Το διάλυμα αναδεύεται μηχανικά για 30min. Στη συνέχεια, 5ml διαλύματος αραιώνονται με νερό μέχρι όγκου 25ml. Το διάλυμα φιλτράρεται με φίλτρα σύριγγας Nylon 0.45μm.

Για να θεωρηθούν αξιόπιστα τα αποτελέσματα παρασκευάστηκαν 6 δείγματα προσδιορισμού χωρίς Ultra levure και 6 δείγματα προσδιορισμού με προσθήκη Ultra levure. Τα δείγματα προσδιορισμού παρασκευάστηκαν από μείγμα 12 φακελίσκων Fugentin. Για την παρασκευή των δειγμάτων με την προσθήκη Ultra levure χρησιμοποιήθηκαν δύο κάψουλες για κάθε δείγμα, ποσότητα που αντιστοιχεί στην μέση ημερήσια δόση. Η σειρά με την οποία ενέθηκαν τα δείγματα παρουσιάζεται παρακάτω:

1. Standard 1 x 3, Run time: 5min
2. Standard 2 x 1, Run time: 5min
3. Fugentin test assay 1 x 2, Run time: 5min
4. Fugentin test assay 2 x 2, Run time: 5min
5. Fugentin test assay 3 x 2, Run time: 5min
6. Fugentin test assay 4 x 2, Run time: 5min
7. Fugentin test assay 5 x 2, Run time: 5min
8. Fugentin test assay 6 x 2, Run time: 5min
9. Fugentin + UL test assay 1 x 2, Run time: 5min
10. Fugentin + UL test assay 2 x 2, Run time: 5min

11. Fugentin + UL test assay 3 x 2, Run time: 5min
12. Fugentin + UL test assay 4 x 2, Run time: 5min
13. Fugentin + UL test assay 5 x 2, Run time: 5min
14. Fugentin + UL test assay 6 x 2, Run time: 5min
15. Standard 1 bracket x 3, Run time: 5min
16. Standard 2 bracket x 1, Run time: 5min

Σύμφωνα με την αναλυτική μέθοδο απαιτείται η διαχωριστικότητα (resolution) μεταξύ της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέος στο standard solution να είναι μεγαλύτερη του 3,5 και το symmetry factor για κάθε δραστική να είναι μικρότερο του 1,5. Επιπλέον, η διαφορά μεταξύ του standard 1 και του standard 2 πρέπει να είναι μικρότερη από 1%. Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν από τον παραπάνω προσδιορισμό παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω (βλ. Παράρτημα 6):

Διαχωριστικότητα (Resolution) : 6.2

Symmetry factor: 1.4 για την κορυφή της Amoxicillin και 1.3 για την κορυφή του Clavulanic acid

Similarity std 1-std 2 (αμοξικιλίνη):

$$\begin{aligned} & [(mg\ std\ 1 \cdot area\ std\ 2 / mg\ std\ 2 \cdot area\ std\ 1) - 1] \cdot 100 = \\ & [(145.0 \cdot 3474294 / 146.0 \cdot 3452426) - 1] \cdot 100 = 0.6\% \end{aligned}$$

Similarity std 1-std 2 (κλαβουλανικό οξύ):

$$\begin{aligned} & [(mg\ std\ 1 \cdot area\ std\ 2 / mg\ std\ 2 \cdot area\ std\ 1) - 1] \cdot 100 = \\ & [(46.1 \cdot 644074 / 46.4 \cdot 633588) - 1] \cdot 100 = 0.6\% \end{aligned}$$

Για τον υπολογισμό της ποσότητας της δραστικής κάθε δείγματος προσδιορισμού ακολουθήθηκαν οι παρακάτω υπολογισμοί:

$$\%mg\ amoxicillin/sachet = A_t / A_{std} \times C_{std} / C_{test} \times P \times MW_{theor}$$

$$\%mg\ clavulanic\ acid/sachet = A_t / A_{std} \times C_{std} / C_{test} \times P \times MW_{theor},$$

για την δραστική της Amoxicillin και για το Clavulanic acid αντίστοιχα

Πίνακας Νο. 10: Αποτελέσματα προσδιορισμού της Αμοξικιλίνης και του Κλαβουλανικού οξέος χωρίς την προσθήκη Ultra levure

Fugentin sachet	Assay Results Amoxicillin	Assay Results Clavulanic acid
Test 1	100.3%	99.0%
Test 2	100.5%	98.3%
Test 3	100.4%	98.2%
Test 4	100.3%	98.5%
Test 5	100.4%	98.1%
Test 6	100.5%	98.5%
Mean	100.4%	98.4%
%RSD	0.1%	0.3%

Πίνακας Νο. 11: Αποτελέσματα προσδιορισμού της Αμοξικιλίνης και Κλαβουλανικού οξέος προσθήκη Ultra levure

Fugentin sachet + UL	Assay Results Amoxicillin	Assay Results Clavulanic acid
Test 1	100.3%	99.4%
Test 2	100.3%	98.3%
Test 3	100.3%	98.2%
Test 4	100.1%	98.2%
Test 5	100.6%	98.6%
Test 6	100.2%	98.2%
Mean	100.3%	98.5%
%RSD	0.2%	0.5%

Το χαμηλό %RSD των δειγμάτων σε συνδυασμό με τις επιθυμητές διαφορές μεταξύ των standards και το επιθυμητό resolution και symmetry factor είναι παράγοντες που οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο προσδιορισμός των δύο δραστικών και στις δύο περιπτώσεις έχει επιτυχία σε αναλυτικό επίπεδο. Είναι σημαντικό να αναφερθούμε στην μεγάλη ομοιότητα των αποκλίσεων μεταξύ δειγμάτων συγκρίνοντας τα παραπάνω αποτελέσματα ανά δραστική και στις δύο περιπτώσεις. Παίρνοντας ως παράδειγμα την Αμοξικιλίνη, Παρατηρείται ότι το %RSD των δειγμάτων χωρίς την προσθήκη Ultra levure υπολογίζεται στο 0,1%, ενώ με προσθήκη Ultra levure, υπολογίζεται στο 0,2%. Αντίστοιχα για το Κλαβουλανικό οξύ, τα %RSD είναι 0,3% και 0,5%. Η ομοιότητα αυτή, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του *Saccharomyces boulardii* δεν επηρεάζει τις κορυφές της Αμοξικιλίνης και του Κλαβουλανικού οξέως με τρόπο ώστε να προκαλεί απόκλιση μεταξύ των δειγμάτων. Σε περίπτωση μεγάλης διαφοράς στο %RSD, δηλαδή διαφοράς

μεγαλύτερης της τάξης του 2%, θα οδηγούσε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει παρεμπόδιση στον χρόνο έκλουσης των δύο δραστικών, η οποία ανάλογα με την συγκέντρωση του Ultra levure προκαλεί και μεταβολές στο εμβαδό των κορυφών άρα και στον ποσοτικό τους προσδιορισμό. Η ένδειξη του χαμηλού RSD επιβεβαιώνει για άλλη μία φορά τις πειραματικές ενέργειες που πραγματοποιήθηκαν για επιβεβαίωση της καταλληλότητας της μεθόδου ανάλυσης, αλλά δίνει και την πρώτη ένδειξη ότι Αμοξικιλίνη, Κλαβουλανικό οξύ και *Saccharomyces boulardii* μπορούν να συνυπάρξουν σε ένα κοινό φαρμακευτικό σκεύασμα.

Επιπρόσθετα, κατά την σύγκριση των μέσων τιμών του προσδιορισμού κάθε δραστικής και για τις δύο περιπτώσεις, παρατηρείται ότι η διαφορά μεταξύ τους είναι αμελητέα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα αποδεκτά όρια προσδιορισμού για τις δύο δραστικές ουσίες είναι 95%-105%, οι διαφορές που προκύπτουν με την προσθήκη του Ultra levure που είναι 0.1% και για τις δύο, είναι τόσο μικρές που μπορεί ακόμα και να οφείλονται σε αναλυτικές αποκλίσεις ή ακόμα και στα σφάλματα που υπολογίστηκαν στις παραπάνω πειραματικές πορείες. Με βάση αυτό, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η συνύπαρξη των δύο προϊόντων δεν επηρεάζει την ικανότητα των ουσιών να αποδεσμευτούν.

3. Αποτελέσματα-Συμπεράσματα

Σύμφωνα με όσα αναλύθηκαν παραπάνω, αρχικά μελετήθηκε η χρωματογραφική εικόνα μόνο του περιεχομένου του Ultra levure, η οποία έδειξε έντονη χρωματογραφική εικόνα στα πέντε πρώτα λεπτά, με κορυφές που εκλούνται περίπου στους ίδιους χρόνους με τις δύο δραστικές ουσίες. Οι κορυφές αυτές μελετήθηκαν τόσο ως προς τα εμβαδά τους όσο και ως προς τους παράγοντες που μπορεί να οδηγούσαν σε αύξηση του εμβαδού τους, όπως η ημερομηνίας λήξης των παρτίδων ή η φύλαξή τους σε επιταχυνόμενες συνθήκες. Από τις πειραματικές πορείες που ακολούθησαν μπορεί να επιβεβαιωθεί ότι τα σφάλματα που προέκυψαν από τις παραπάνω κορυφές είναι αμελητέα ακόμα και σε σύγκριση με έναν πιθανό προσδιορισμό. Επιπλέον, η ανάλυση διαφορετικών παρτίδων Ultra levure δεν φαίνεται να προκάλεσε ουσιαστική διαφορά στην χρωματογραφική εικόνα γεγονός που υποδεικνύει ότι η παραμονή του φαρμάκου στις συνθήκες φύλαξης του δεν επηρεάζει το προϊόν. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από την μελέτη σε επιταχυνόμενες συνθήκες κατά την οποία υπολογίστηκαν τα επιμέρους σφάλματα και βρέθηκαν αμελητέα σε σχέση με τον πιθανό προσδιορισμό. Παρόλα αυτά η αύξηση των εν λόγω κορυφών λόγω της διάρκειας παραμονής του προβιοτικού στις συνθήκες αυτές, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για την

σταθερότητα του φαρμάκου. Η μελέτη αυτή θα πρέπει να πραγματοποιηθεί και στο μίγμα του προβιοτικού με την αντιβίωση και επιπλέον να μελετηθεί η φαρμακοτεχνική μορφή η οποία θα είναι ικανή να φυλάξει τον συγκεκριμένο συνδυασμό και να καταφέρει να κρατήσει και τα τρία συστατικά σταθερά.

Ο συνδυασμός των παραπάνω πειραματικών βημάτων οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανάλυση του Fugentin sachet είναι κατάλληλη για την μελέτη του συνδυασμού του με το Ultra levure. Επιπλέον, τα μικρά σφάλματα που προέκυψαν οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του Ultra levure δεν επηρεάζει τις δύο δραστικές ουσίες, αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ.

Στην συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ο ποσοτικός προσδιορισμός των δύο δραστικών ουσιών παρουσία και μη του *Saccharomyces boulardii*. Η μεγάλη ομοιότητα των αποκλίσεων επιβεβαίωσε τόσο την σωστή αναλυτική πορεία, όσο και το γεγονός ότι η αλληλεπίδραση των συστατικών των δύο φαρμάκων δεν προκαλεί αλλαγές στην χρωματογραφική εικόνα, άρα και μη επιθυμητό %RSD μεταξύ των δειγμάτων. Τέλος, η ομοιότητα των αποτελεσμάτων δίνει ξεκάθαρα την εικόνα ότι η παρουσία του μύκητα στο μείγμα Αμοξικιλίνης-Κλαβουλανικού οξέος, δεν εμποδίζει την απελευθέρωση και την δράση των δύο δραστικών ούτε επιδρά στην ποσοτικοποίησή τους.

Παρά την απόδειξη της θεωρίας ότι τα δύο φαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να συνδυαστούν, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η παραπάνω μελέτη πραγματοποιήθηκε μόνο από χημικής σκοπιάς. Για να επιτευχθεί ο παραπάνω συνδυασμός, είναι απαραίτητη περαιτέρω μελέτη σε μικροβιολογικό επίπεδο και κλινικό επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα, είναι απαραίτητος και ο προσδιορισμός του σακχαρομύκητα και η μελέτη της μορφής του φαρμακευτικού σκευάσματος. Η δράση του *S. boulardii* και η αποτελεσματικότητά του εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η ζύμη που χρησιμοποιείται, η φαρμακοκινητική της, η σταθερότητά της, ο αριθμός των στελεχών που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή καθώς και η δόση. Υπάρχουν πολλά είδη σακχαρομύκητα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν καθώς και πολλές αντιβιώσεις. Η μελέτη του καλύτερου συνδυασμού προβιοτικού και αντιβίωσης είναι απαραίτητη για την ανάδειξη του τελικού συνδυασμού. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η σταθερότητα του μύκητα επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το είδος του σκευάσματος και της επεξεργασίας κατά την παραγωγή. Λυοφιλοποιημένα προϊόντα δείχνουν να έχουν αυξημένη σταθερότητα σε παρατεταμένες περιόδους σε σχέση με παρασκευάσματα που έχουν υποστεί θερμική επεξεργασία. (Kelesidis et al, 2012).

Συμπερασματικά, η παραγωγή του υπεργενόσημου φαρμάκου από τα συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps, θεωρείται εφικτή με βάση την παραπάνω μελέτη που πραγματοποιήθηκε από χημικής και αναλυτικής σκοπιάς. Παρόλα αυτά, υπάρχει μεγάλη έκταση πληροφοριών που πρέπει να καλυφτεί μέχρι την υλοποίηση της παραπάνω ιδέας.

4. Business Plan (Επιχειρηματικό Σχέδιο) για την Προώθηση του Υπεργενόσημου Φαρμάκου από τα Συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps

4.1 Παράγοντες που θα Πρέπει να Ληφθούν Υπόψη στην Αγορά Φαρμάκων και πριν την Παραγωγή και Κυκλοφορία του Υπεργενόσημου

4.1.1 Συμπεριφορά των Καταναλωτών στην Αγορά Φαρμάκων

Με τον όρο καταναλωτική συμπεριφορά, εννοούμε όλες τις ενέργειες των ατόμων που οδηγούν στην αγορά και τη χρήση διαφόρων προϊόντων ή τη μη αποδοχή τους. Στη φαρμακευτική αγορά, ο Ιατρός μέσα από την συνταγογράφηση ή της προφορικές συμβουλές κατευθύνει την κατανάλωση φαρμακευτικών προϊόντων (Smith et al., 2011). Παλαιότερα, ο κάθε Marketer γνώριζε τους καταναλωτές καλύτερα, διότι ήταν σε τακτικότερη επαφή με αυτούς κατά την πώληση. Με την ανάπτυξη του μεγέθους των επιχειρήσεων αλλά και των αγορών, αυτή η στενή και προσωπική επαφή των Marketers με τους καταναλωτές δεν υφίσταται πλέον. Σήμερα όλο και περισσότερο εμπιστεύονται την έρευνα των καταναλωτών, προκειμένου να συλλέξουν στοιχεία για την καταναλωτική συμπεριφορά και να δώσουν απαντήσεις στα ερωτήματα (Smith et al., 2011):

<p>Ποιος σχηματίζει την αγορά; Τι πωλείται σε αυτήν; Γιατί πωλείται αυτό; Ποιος έρχεται με αυτούς σε ανταλλαγή; Πού πωλείται; Πώς πωλείται;</p>	<p>Πελάτες Αντικείμενο πώλησης Στόχος πώλησης Επιδράσεις πώλησης Χώροι πώλησης Διαδικασία πώλησης</p>
---	---

Εάν η επιχείρηση γνωρίζει ακριβώς τις αντιδράσεις των καταναλωτών στα χαρακτηριστικά των προϊόντων, των τιμών, των διαφημιστικών μηνυμάτων κ.τ.λ., τότε έχει ένα σημαντικό πλεονέκτημα ανταγωνισμού έναντι των ανταγωνιστών της.

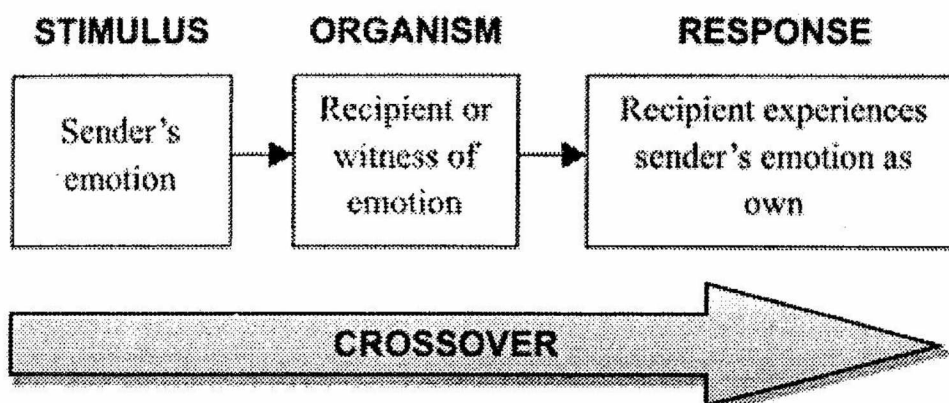
Πίνακας Νο.12: Το μοντέλο συμπεριφοράς του καταναλωτή, προσαρμογή από Kotler

Εξωγενείς Παράγοντες		Μαύρο Κουτί του Καταναλωτή		Αποφάσεις Αγοράς
Παράγοντες Marketing	Παράγοντες Περιβάλλοντος	Παράγοντες από Το περιβάλλον Του καταναλωτή	Διαδικασία Αγοραστικής Συμπεριφοράς	
<ul style="list-style-type: none"> • Προϊόν • Τιμή • Διανομή • Επικοινωνία 	<ul style="list-style-type: none"> • Ανταγωνιστικοί • Τεχνολογικοί • Πολιτικοί • Πολιτιστικοί 	<ul style="list-style-type: none"> • Πολιτιστικοί • Κοινωνικοί • Προσωπικοί • Ψυχολογικοί 	<ul style="list-style-type: none"> • Γνώση Προβλήματος • Συλλογή πληροφοριών • Επεξεργασία πληροφοριών • Απόφαση • Συμπεριφορά μετά την αγορά 	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή Προϊόντος • Επιλογή μάρκας • Επιλογή χώρου αγοράς • Επιλογή χρόνου αγοράς • Ποσότητα αγοράς

Τα κίνητρα στην αριστερή πλευρά είναι δύο ειδών: Αυτά του Marketing, τα οποία είναι απαραίτητα για την διαμόρφωση των τεσσάρων βασικών μηχανισμών κάθε προγράμματος Marketing, δηλαδή το **Προϊόν**, η **Τιμή**, η **Διανομή** και η **Επικοινωνία**. Τα περιβαλλοντικά κίνητρα προέρχονται και διαμορφώνονται από την δυναμική και τα γεγονότα του Ανταγωνιστικού, Τεχνολογικού, Πολιτικού και Πολιτιστικού περιβάλλοντος.

Όλα αυτά τα κίνητρα επιδρούν και διέρχονται από το «μαύρο κουτί» του καταναλωτή και επιδρούν στο δεξιό σκέλος, που αφορά στην απόφαση για αγορά, η οποία έχει να κάνει με: Επιλογή των προϊόντων, Επιλογή της μάρκας, Επιλογή του χώρου αγοράς, Επιλογή του χρόνου αγοράς και Επιλογή της ποσότητας αγοράς (Smith et al., 2011).

Ο Marketer πρέπει να προσπαθήσει να κατανοήσει, τι συμβαίνει στο «μαύρο κουτί» του καταναλωτή, το οποίο στο μοντέλο βρίσκεται μεταξύ των εξωγενών κινήτρων και της απόφασης αγοράς. Εάν ο Marketer ενδιαφερθεί για το τι εισέρχεται στο «μαύρο κουτί» ως Εισροή, και τι εξέρχεται από αυτό ως Εκροή, τότε αναφέρουμε ότι αυτός εργάζεται με βάση ένα μοντέλο **Stimulus – Response**. Το μοντέλο αυτό γνωστό και ως **S – R – Model** (ή μοντέλο Κινήτρου – Αντίδρασης), αποτελεί βασικό μηχανισμό που χρησιμοποιεί η «Συμπεριφορική Ψυχολογία», και είναι κάτι παρόμοιο με το μοντέλο του «μαύρου κουτιού». Ο όρος «Κίνητρο» δεν θεωρείται εδώ όπως στην ψυχολογία ως ένα ιδιαίτερο φυσικό συμβάν, αλλά ως συνολικά και επί σκοπώ εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα για επηρεασμό μιας δεδομένης κατάστασης.



Εάν ο Marketer ενδιαφέρεται επίσης να κατανοήσει και τον τρόπο, με τον οποίο λειτουργεί το «μαύρο κουτί» ως οργανισμός, τότε λέμε ότι αυτό λειτουργεί με βάση το μοντέλο **Stimulus – Organism – Response (S – O – R Model)**, το οποίο παρουσιάστηκε το 1929 από τον Αμερικανό ψυχολόγο Robert Sessions Woodworth (1869-1962) στο βιβλίο του «Psychology: A study of mental life». Το μοντέλο αυτό θεωρεί ότι πρέπει να υπάρχει ένα κίνητρο (Stimulus, π.χ. διαφήμιση για ένα προϊόν), το οποίο επεξεργάζεται από τον Οργανισμό (Organismus) με τη μορφή π.χ. διαδικασίας κινήτρων, αποφάσεων ή γνώσης και μετά επακολουθεί η αντίδραση (Response, π.χ. με την μορφή διαφορετικής καταναλωτικής συμπεριφοράς ή αυξημένης απόδοσης για εργασία). Τα βασικά ερωτήματα, στα οποία προσπαθεί να απαντήσει το μοντέλο αυτό είναι (Smith et al., 2011):

1. Πως επηρεάζουν την συμπεριφορά του καταναλωτή, οι παράγοντες από τον πολιτιστικό, κοινωνικό, προσωπικό και ψυχολογικό του περιβάλλον;
2. Πως εξελίσσεται η διαδικασία της απόφασης για αγορά;

Οι κριτικοί του S – O – R Μοντέλου αναφέρουν, ότι σε αυτό το μοντέλο δεν εξετάζονται οι ομαδικές διαδικασίες (π.χ. οι κοινές συζητήσεις για ένα διαφημιστικό μήνυμα μπροστά από την τηλεόραση ή οι συζητήσεις για τις μισθολογικές αμοιβές των εργασιακών ομάδων). Στην παραπάνω περίπτωση σημαντικό ρόλο παίζει μόνο ο πομπός του μηνύματος (στην περίπτωση της διαφήμισης ο παραγωγός), ενώ ο δέκτης του μηνύματος (π.χ. ο τηλεθεατής) καθοδηγείται από έξω, δηλ. παραμένει απαθής.

4.1.2 Παράγοντες που Επιδρούν στη Συμπεριφορά του Καταναλωτή

Το μοντέλο Stimulus – Organism – Response που παρουσιάσαμε προηγούμενα, δείχνει ότι η απόφαση αγοράς επηρεάζεται από εντελώς ιδιαίτερους πολιτιστικούς, κοινωνικούς, ατομικούς και ψυχολογικούς παράγοντες από το περιβάλλον του καταναλωτή.

Πίνακας Νο.13: Μοντέλο των παραγόντων επίδρασης στην καταναλωτική Συμπεριφορά

Πολιτιστικοί Παράγοντες	Κοινωνικοί Παράγοντες	Προσωπικοί Παράγοντες	Ψυχολογικοί Παράγοντες	
Πολιτιστικός Κύκλος	Ομάδα Προέλευσης	Ηλικία	Υποκίνηση	ΑΓΟΡΑΣΤΗΣ
Υποκουλτούρες	Οικογένεια	Επάγγελμα	Αντίληψη	
Κοινωνική τάξη	Ρόλοι και Status	Οικονομικές Σχέσεις και Lifestyle	Μάθηση	
		Προσωπικότητα και Ατομική εικόνα	Και Γνώση	
			Θέσεις Και Στάσεις	

Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα, δεν μπορούν να επηρεαστούν από τον Marketer, όμως θα πρέπει να

συμπεριληφθούν στον συνολικό σχεδιασμό Marketing (Smith et al., 2011). Θα αναφερθούμε όμως παρακάτω στους παράγοντες αυτούς αναλυτικά.

Πολιτιστικοί παράγοντες

Το πολιτιστικό περιβάλλον προσδιορίζει καθοριστικά τις επιθυμίες και τον τρόπο συμπεριφοράς ενός ανθρώπου. Ενώ στα κατώτερα όντα, τα ένστικτα προσδιορίζουν σε μεγάλο βαθμό την συμπεριφορά τους, η ανθρώπινη συμπεριφορά είναι κάτι που διδάσκεται. Το άτομο κατά την ανάπτυξή του ανατρέφεται και διδάσκεται από το περιβάλλον του πάνω σε αξίες, αντιλήψεις, στάσεις και αρχές, οι οποίες προσδιορίζουν την συμπεριφορά του. Αυτό γίνεται μέσω μιας διαδικασίας Κοινωνικοποίησης, στην οποία η Οικογένεια και άλλοι θεσμοί παίζουν ένα καθοριστικό ρόλο. Έτσι, για παράδειγμα το παιδί στην χώρα μας μαθαίνει για αξίες όπως: Πίστη, Εμπιστοσύνη, Υπευθυνότητα, Αγάπη, Κατανόηση, Αλtruισμό, Εργατικότητα, Ευγένεια, Οικολογική ευαισθησία, Μόρφωση, Φιλοπατρία κ.τ.λ. Ανάλογα λοιπόν με τις αρχές αυτές, το άτομο διαμορφώνει και συμπεριφορές και βεβαίως καταναλωτική συμπεριφορά. Οι αξίες διαμορφώνονται και ισχύουν ανάλογα με το περιβάλλον, τον χρόνο και τον τόπο. Ορισμένες αξίες σε κάποιες χώρες και σε κάποιες εποχές ήταν ισχυρές, σε κάποιες άλλες όχι. Διαμορφώνονται και εξελίσσονται συνεχώς.

- Κουλτούρα: το παιδί καθώς μεγαλώνει αποκτά ένα σύνολο αξιών, αντιλήψεων, προτιμήσεων και συμπεριφορών μέσα από την οικογένειά του και από άλλους βασικούς θεσμούς,
- Υποκουλτούρα: Κάθε πολιτιστικό περιβάλλον αποτελείται από μικρές υποκουλτούρες, οι οποίες αποτυπώνονται και προσδιορίζουν τη συμπεριφορά των μελών της ομάδας. Μπορούμε να διακρίνουμε τέσσερα είδη Υποκουλτούρας: Σε μεγάλους πολιτιστικούς σχηματισμούς, όπως η Ευρώπη, αλλά και κράτη, όπως οι ΗΠΑ κ.τ.λ., υπάρχουν οι Εθνότητες, ομάδες ανθρώπων, οι οποίες έχουν ιδιαίτερα εθνικά στοιχεία και προτεραιότητες. Οι Θρησκευτικές ομάδες, αποτελούν επίσης μια κατηγορία ατόμων με ιδιαίτερα θρησκευτικά χαρακτηριστικά (Χριστιανοί, Μουσουλμάνοι, Καθολικοί, Βουδιστές κ.τ.λ.). Οι Φυλετικές καταβολές αποτελούν επίσης χαρακτηριστικό ομάδας με ιδιαίτερα στοιχεία. Οι Μακεδόνες, οι Ίωνες, οι Δωριείς κ.τ.λ., αποτελούν τέτοιες ομάδες με φυλετικές καταβολές. Τέλος οι Γεωγραφικές περιοχές, μπορούν να αποτελέσουν κριτήριο ομάδας. Για παράδειγμα οι όροι πεδινές και ορεινές περιοχές, αποτελούν κριτήριο προσδιορισμού του τρόπου ζωής των ανθρώπων αυτών. Όταν οι υποκουλτούρες γίνουν

πιο εύπορες, οι εταιρείες εφαρμόζουν πολυπολιτισμικό Μάρκετινγκ για να τις προσεγγίσουν.

Κοινωνική τάξη

Η κοινωνική κατάσταση και διάταξη μιας ομάδας υπάρχει σε κάθε κοινωνικό περιβάλλον. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούσε η κατάσταση των ανθρώπων σε ελεύθερους και δούλους, σε φεουδάρχες και αγρότες, σε ευγενείς και εργάτες. Ακόμη και σήμερα, υπάρχουν κοινωνικές διακρίσεις και κοινωνικοί διαχωρισμοί σε ομάδες, τα μέλη των οποίων είναι υποχρεωμένα να παίξουν ένα συγκεκριμένο κοινωνικό ρόλο και δεν έχουν καμία δυνατότητα να διαφοροποιήσουν αυτό τον προδιαγεγραμμένο ρόλο τους. Οι Κοινωνικές τάξεις αποτελούν υποσύνολα ομάδων μιας Κοινωνίας, με σχετικά ομογενή, σταθερά και ιεραρχικά χαρακτηριστικά και τα μέλη τους έχουν ενδιαφέροντα, στάσεις, αντιλήψεις και συμπεριφορές. Οι κοινωνιολογία διαχωρίζει σχεδόν σε κάθε πολιτιστικό περιβάλλον, διάφορες κοινωνικές τάξεις.

Οι κοινωνικές τάξεις παρουσιάζουν μια σειρά από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. **Πρώτον**, τα μέλη της ίδιας κοινωνικής τάξης συμπεριφέρονται διαφορετικά ότι τα μέλη μιας άλλης κοινωνικής τάξης. **Δεύτερον**, ένα άτομο μιας συγκεκριμένης κοινωνικής τάξης και ανάλογα με την τάξη που ανήκει, μπορεί να έχει συγκεκριμένη σειρά κατάταξης για ορισμένες κοινωνικές αξίες ή να έχει συγκεκριμένη στάση και αντίληψη σε καταστάσεις και γεγονότα. **Τρίτον** η κατάσταση σε μια κοινωνική τάξη, γίνεται όχι μόνο από ένα στοιχείο, αλλά από ένα σύνολο μεταβλητών, όπως: Το επάγγελμα, το εισόδημα, η ευημερία, η μόρφωση, οι αρχές και οι αξίες κ.τ.λ. **Τέταρτον** είναι δυνατή η κοινωνική άνοδος ή κάθοδος, που σημαίνει κάθε άτομο κατά τη διάρκεια της ζωής του μπορεί να διαφοροποιήσει την συμμετοχή του σε κοινωνικές τάξεις.

Οι διάφορες κοινωνικές τάξεις διατυπώνουν και παρουσιάζουν διαφορετικά ενδιαφέροντα και προτιμήσεις για προϊόντα και μάρκες, εξοπλισμό κατοικιών, αυτοκίνητα, ρούχα, τρόπο διαμόρφωσης του ελεύθερου χρόνου κ.τ.λ. Έτσι αυτοί που παράγουν προϊόντα και υπηρεσίες στοχεύουν στην προσφορά αγαθών και υπηρεσιών που καλύπτει τις ανάγκες αυτών των ομάδων.

Κοινωνικοί παράγοντες

Και οι κοινωνικοί παράγοντες προσδίδουν την συμπεριφορά των καταναλωτών. Σε αυτούς ανήκει η Ομάδα προέλευσης-αναφοράς, η Οικογένεια, οι κοινωνικοί ρόλοι και το κοινωνικό Status. Βάσει των ανωτέρω, οι ανάγκες των ασθενών και χρηστών φαρμακευτικών προϊόντων, αναφέρονται στην αγορά ως εξής (Smith et al., 2011)

- Κλινικές ανάγκες –clinical needs: Περιλαμβάνονται οι ανάγκες των ασθενών για αποτελεσματική και ασφαλή χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων, η ανάγκη για όσο το δυνατόν ταχύτερη θεραπεία καθώς και η ανάγκη για ανώδυνη και βολική μέθοδο λήψης των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Οι κλινικές ανάγκες ικανοποιούνται μέσα από τη φαρμακολογική δράση των σκευασμάτων.
- Λειτουργικές ανάγκες- functional needs : Περιλαμβάνονται οι ανάγκες των ασθενών να εμφανίζονται ότι παραμένουν φυσικά ικανοί για διάφορες δραστηριότητες, να αφιερώνουν περισσότερο χρόνο στην οικογένεια τους και να περιορίζουν όσο είναι δυνατόν κάθε ενόχληση που δημιουργούν στους ίδιους ή το περιβάλλον τους οι απαιτήσεις της θεραπείας τους. Οι ανάγκες αυτής της κατηγορίας ικανοποιούνται συνήθως με σκευάσματα που επιτρέπουν στους ασθενείς να συνεχίζουν ομαλά τη ζωή τους παρά την ασθένειά τους (πχ. η χρήση συσκευής inhaler για λήψη αντι-ασθματικού φαρμάκου).
- Συναισθηματικές ανάγκες - emotional needs : Περιλαμβάνονται οι ανάγκες των ασθενών να αισθάνονται δυνατοί αισιόδοξοι και ικανοί να ελέγξουν το πρόβλημα υγείας καθώς και την ανάγκη τους να μην αισθάνονται ντροπή για τα συμπτώματα ή τη μέθοδο θεραπείας της. Οι συναισθηματικές ανάγκες ικανοποιούνται μέσα από τα lifestyle drugs.

**Πίνακας Νο.14 - Ανάγκες Ασθενών και Καταναλωτών στο
Φαρμακευτικό Κλάδο**

ΑΝΑΓΚΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΠΡΟΙΟΝ ΥΠΗΡΕΣΙΑ
Επίδειξη-exhibition	Ανάγκη για προβολή προσωπικών χαρακτηριστικών ή επιτευγμάτων	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Σκευάσματα αδυνατίσματος ✚ Σκευάσματα κατά της τριχόπτωσης ✚ Life style drugsγενικά
Ψυχαγωγία-diversion	Ανάγκη για διασκέδαση και απόλαυση του ελεύθερου χρόνου	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Αντικαταθλιπτικά ✚ Ελαφρά ηρεμιστικά

Σεξουαλικότητα-sexuality	Ανάγκη για αίσθημα ελκυστικότητας από το άλλο φύλλο, σεξουαλική ικανοποίηση	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Σκευάσματα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας ✚ Αντισυλληπτικά χάπια
Επιτεύγματα-Achievements	Ανάγκη για επίτευξη αποτελεσμάτων με βάση τις γνώσεις, τις ικανότητες ή το ταλέντο	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Στεροειδή ✚ Αναβολικά ✚ Βιταμίνες ✚ Σκευάσματα αδυνατίσματος ✚ Ηρεμιστικά
Φροντίδα	Ανάγκη για παροχή προστασίας και φροντίδας σε άλλα άτομα πχ οικογένεια	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Γηριατρικά
Συνέπεια	Ανάγκη για αποφυγή της αβεβαιότητας	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Υπακτικά σκευάσματα laxatives
Διέγερση	Ανάγκη για διέγερση των αισθήσεων(συμμετοχή σε extreme sports)	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Μη κατασταλτικά αντισταμινικά ✚ Φάρμακα του ΚΝΣ ✚ Διεγερτικά
Αρωγή-succorance	Ανάγκη για υποστήριξη από άλλα άτομα σε δύσκολες στιγμές	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Αναζήτηση συμβουλών από γιατρούς ,φαρμακοποιούς ή άλλους επαγγελματίες υγείας
Ανεξαρτησία-independence	Ανάγκη για αυτονομία, απαλλαγή από επιρροές άλλων και ύπαρξη δυνατότητας επιλογών	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Διαγνωστικές συσκευές οικιακής χρήσης ✚ Αναλγητικά ✚ Μη συνταγογραφούμενα φάρμακα πάσης φύσεως

4.2 Ο Κλάδος των Φαρμάκων στην Ελλάδα

Η σημασία της φαρμακευτικής βιομηχανίας ως παγκόσμιου τομέα, είναι εμφανής. Τα συνολικά φαρμακευτικά έσοδα παγκοσμίως, υπερέβησαν τα 800 δισεκατομμύρια ευρώ το 2017 (Profitable Venture, 2018), ενώ παγκοσμίως ο όγκος πωλήσεων εκτιμάται

ότι θα φτάσει τα 4,5 τρισεκατομμύρια δόσεις μέχρι το 2020. (Global Medicines Use in 2020, IMS Institute for Healthcare Informatics, Νοέμβριος 2015). Λόγοι που συντέλεσαν στην αύξηση της φαρμακευτικής αγοράς είναι η γήρανση του πληθυσμού καθώς και η απόκτηση καλύτερης πρόσβασης σε θεραπείες σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Αντίστοιχης δυναμικής είναι και οι αγορές των ανεπτυγμένων χωρών, μέσα στις οποίες ανήκει και η Ελλάδα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την έντονη παρουσία γενοσήμων φαρμάκων, εξέλιξη των θεραπειών και των τεχνολογιών και πίεση των φορέων ασφαλιστικής κάλυψης για εξοικονόμηση.

Για πολλά χρόνια, οι φαρμακοβιομηχανίες θεωρούνταν ως επιλογή για τους επενδυτές που αναζητούν σταθερή ανάπτυξη και διατήρηση κεφαλαίου. Ωστόσο, με τις ευκαιρίες προκύπτει και έντονος ανταγωνισμός. Λόγω αυτού όμως επιτυγχάνεται βελτίωση των θεραπειών και μείωση του κόστους κάλυψης για τους ασφαλιστικούς φορείς. Πρόσφατα, οι νεοεισερχόμενοι από μη παραδοσιακά κανάλια, όπως τα βενζινάδικα, οι αλυσίδες σουπερμάρκετ (π.χ. Walmart) και οι εταιρείες ηλεκτρονικού εμπορίου (π.χ. Amazon), μετατοπίζουν το τοπίο της βιομηχανίας με τη διάθεση ναρκωτικών όπου δεν απαιτείται συνταγή (over the counter ή OTCs) (Profitable Venture, 2018).

Ανεξάρτητα από αυτές τις αλλαγές στο φαρμακευτικό σενάριο, η αγορά συνταγογραφημένων φαρμάκων του ΕΟΠΥΥ, αλλά και διατροφικών βιολογικών βιταμινών, εξακολουθεί να εμπνέει στους επενδυτές την επιθυμία να ανοίξουν τα φαρμακεία. Λόγω του υψηλού κόστους και της *προκλητικής* πρόσβασης στους γιατρούς, ο καταναλωτισμός αυξάνεται παγκοσμίως, με τους καταναλωτές να υιοθετούν συμπεριφορές αυτο-φροντίδας.

Τα ιατρικά καταστήματα αποτελούν την κύρια πηγή φαρμάκων για τη γρίπη, τις αλλεργίες και άλλες ήπιες ασθένειες που μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς να είναι απαραίτητη η επίσκεψη στο γιατρό. Οι ειδικοί δηλώνουν ότι, γενικά, οκτώ στους δέκα καταναλωτές προτιμούν την αυτοθεραπεία με OTC πριν επισκεφτούν έναν επαγγελματία υγείας (Profitable Venture, 2018). Επιπλέον, οι δυνάμεις όπως η γήρανση του πληθυσμού και η αυξανόμενη επικράτηση των χρόνιων ασθενειών θα εξακολουθήσουν να δημιουργούν ευκαιρίες για τον τομέα σε όλο τον κόσμο.

Ωστόσο, παρά τις επιπτώσεις της οικονομικής κρίσης στην Ελλάδα τα προηγούμενα χρόνια, η επιχείρηση λιανικής φαρμακοποιίας είναι αναμφισβήτητα κερδοφόρα. Το 2018, η Global Data, μια εταιρεία παροχής συμβουλών και έρευνας, τοποθετούσε την εθνική φαρμακευτική αγορά ως μία από τις μεγαλύτερες και πιο

πολύτιμες στον κόσμο, με παρουσία των μεγάλων παγκόσμιων εταιρειών στη χώρα. Ο οργανισμός αποκάλυψε ότι η αξία της Ελληνικής βιομηχανίας προσέγγισε τα 23 δισ. Ευρώ το 2017 και μπορεί να φθάσει τα € 26 δισ. έως το 2021 με ετήσιο ρυθμό αύξησης 3,4%, γεγονός ευπρόσδεκτο εν μέσω της χειρότερης οικονομικής ύφεσης της Ελλάδας τα τελευταία 10 χρόνια. (GlobalData, 2018).

Το 2015, οι δαπάνες για την υγεία αντιστοιχούσαν στο 5,1% του ΑΕΠ της χώρας. Κατά μέσο όρο, τα έξοδα νοικοκυριού με προϊόντα και υπηρεσίες που σχετίζονται με την υγεία ήταν άνω του \$1,500.00 κατά κεφαλήν, που ισοδυναμεί με 352 ευρώ κατά κεφαλήν. Η φαρμακευτική αγωγή αντιπροσωπεύει μόνο το 48,6% του κόστους υγείας (GlobalData, 2018). Αυτές οι θετικές τάσεις ανάπτυξης μπορούν να αποδοθούν στην αύξηση του πληθυσμού και στις κυβερνητικές πρωτοβουλίες για τη βελτίωση της προσβασιμότητας της δημόσιας υγείας.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο πληθυσμός της χώρας αυξάνεται κατά μέσο όρο 0,2% ετησίως, η επέκταση του προσδόκιμου ζωής και η συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών / ασθενειών στον τρόπο ζωής, οι συνολικές δαπάνες για την υγεία μπορεί να αυξηθούν. Αυτά τα γεγονότα είναι πιθανό να έχουν αντίκτυπο στις πωλήσεις ναρκωτικών, καθώς διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην προστασία και την ανάκτηση της υγείας, συμβάλλοντας στη διατήρηση και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Συνεπώς, θα παρουσιαστεί μια σημαντική ευκαιρία για τον κλάδο.

Σε διαφορετική έρευνα ωστόσο, το μοντέλο που υιοθετήθηκε στην εμπειρική ανάλυση της Ελλάδας, έδειξε ότι η ενδεχόμενη μετατροπή του 5% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων σε μη συνταγογραφούμενα θα απέφερε συνολικό όφελος για την κοινωνία €141 εκατ. Συγκεκριμένα, τα οφέλη ασφαλιστικών ταμείων θα ήταν : 2 εκατ. λιγότερες ιατρικές επισκέψεις, 2,1 εκατ. λιγότερες ιατρικές συνταγές που ισούται με ένα συνολικό όφελος ταμείων: €117,6 εκατ. Τα οφέλη των ασθενών θα ήταν €20 εκατ. από εξοικονόμηση χρόνου λόγω μείωσης απαιτούμενων ιατρικών επισκέψεων. Τέλος, τα οφέλη για την οικονομία θα ήταν 70 χιλ. λιγότερες ημέρες απουσίας από την εργασία που κοστίζουν €3,6 εκατ. (GlobalData, 2018). Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που πουλά η κάθε φαρμακευτική επιχείρηση, αναφέρονται σχετικά ως εξής:

✓ Συνταγογραφούμενα φάρμακα : με κριτήριο τον τρόπο συνταγογράφησης τους, διακρίνονται σε 1) με απλή συνταγή 2) με μονόγραμμη κόκκινη συνταγή 3) με δίγραμμη κόκκινη συνταγή 4) με ειδική συνταγή νοσοκομείου 5) με ειδική συνταγή νομαρχίας. Έχει υπολογιστεί ότι τα έξοδα marketing και promotion για τις φαρμακευτικές εταιρείες αγγίζουν

το 25-32% όταν η έρευνα και ανάπτυξη (R&D) φθάνει μόλις το 12-18%. Συγκεκριμένα, από τα καθαρά κέρδη προ φόρων, 110 Δισ. (το 2008) τα 71 δις ήταν για R&D (GlobalData, 2018). Διαφαίνεται σαφέστατα ότι η διαφήμιση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων θα εξαπλωθεί στο εγγύς μέλλον. Αναμένεται ακόμα ότι θα επεκταθεί και στο κυβερνοχώρο. Εξειδικευμένες σε θέματα υγείας ιστοσελίδες ήδη αντλούν χρηματοδότηση από διαφημίσεις για συνταγογραφημένα φάρμακα. Κάποιες δε διαφημιστικές εταιρείες ήδη κινούνται στη κατεύθυνση της παρακολούθησης των επισκεπτών υγείας – με την χρήση των cookies – σε διάφορες ιστοσελίδες και στέλνουν την πληροφορία στις φαρμακευτικές εταιρείες (GlobalData, 2018).

✓ Μη συνταγογραφούμενα φάρμακα ΜΗΣΥΦΑ: Διατίθενται ελεύθερα προς πώληση από τα φαρμακεία χωρίς να είναι απαραίτητη η προσκόμιση ιατρικής συνταγής. Πολλές φορές ένα συνταγογραφούμενο φάρμακο έπειτα από κατάλληλη προκλινική και κλινική τεκμηρίωση, μπορεί να εναλλαχθεί σε μη. Σε μια τέτοια περίπτωση ωστόσο, τόσο οι παρασκευάστριες εταιρείες όσο και οι αρμόδιες αρχές υγείας επιδιώκουν να βρουν την ισορροπία ανάμεσα στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Συνεπώς, η έκδοση ενός μη συνταγογραφούμενου φαρμάκου περιέχει αισθητά μικρότερη συγκέντρωση του δραστικού συστατικού σε σχέση με αυτό που συνταγογραφείται. Η τάση που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια είναι τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα να κερδίζουν έδαφος στον τομέα της υγείας. Η στροφή αυτή του πληθυσμού, πιθανώς εξηγείται από το αυξημένο κόστος επίσκεψης σε έναν ιατρό και ενδεχομένως από τη διάθεση του ασθενή για πιο ενεργό ρόλο όσον αφορά τις θεραπευτικές του επιλογές. Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση των ΜΗΣΥΦΑ είναι πως οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις διεύρυναν την αγορά τους, το σύστημα υγείας μείωσε τις δαπάνες του καθώς τα ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ. δεν αποζημιώνονται. Οι ασθενείς νοιώθουν ένα αίσθημα αυτονομίας για την λήψη αποφάσεων σχετικά με ήπιες παθολογικές καταστάσεις που αντιμετωπίζουν, όπως πονοκέφαλος, κρυολόγημα, βήχας, μυοσκελετικοί πόνοι κ.α. Ωστόσο, θεωρείται πολύ μικρό το ποσοστό των καταναλωτών που έχει το κατάλληλο κλινικό και φαρμακολογικό υπόβαθρο. Η λήψη σε μη ελεγχόμενες ποσότητες μπορεί να επιφέρει σοβαρές συνέπειες στην υγεία του καταναλωτή και η προσωρινή ανακούφιση των συμπτωμάτων μπορεί να αποτρέψει από την επίσκεψη στον Ιατρό όταν υποκρύπτεται σοβαρή ασθένεια. Τέλος, υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής αλληλεπίδρασης μεταξύ ενός ΜΗΣΥΦΑ και ενός συνταγογραφούμενου φαρμάκου. Την υπευθυνότητα αυτοθεραπείας την έχει ο ασθενής και ο φαρμακοποιός.

✓ OTC's - Over the counter: Είναι τα ΜΗΣΥΦΑ όπου ο φαρμακοποιός τα συστήνει πίσω από τον πάγκο του (παυσίπονα, αντιόξινα κ.α.). Από την πλευρά του Μάρκετινγκ η διαχείρισή τους, είναι σχεδόν ίδια με αυτή των υπολοίπων καταναλωτικών προϊόντων. Την υπευθυνότητα αυτοθεραπείας την έχει ο πελάτης – ασθενής (GlobalData, 2018).

✓ Συμπληρώματα διατροφής - Τα συμπληρώματα διατροφής είναι ουσιαστικά διατροφικά προϊόντα με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους διαίτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικές ή φυσιολογικές επιδράσεις, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό, τα οποία διατίθενται στο εμπόριο σε δοσομετρικές μορφές όπως κάψουλες, δισκία σταγόνες κ.α. και προορίζονται να ληφθούν σε προμετρημένες, μικρές, μοναδιαίες ποσότητες. Χορηγούνται συμπληρωματικά σε μία φυσιολογική διαίτα και περιλαμβάνουν βιταμίνες, ανόργανα στοιχεία ή άλλα στοιχεία με διατροφική αξία ή φυσιολογική δράση. Στην Ελλάδα τελούν υπό την αρμοδιότητα του ΕΟΦ. Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο τα συμπληρώματα διατροφής υπόκεινται στην Οδηγία 'Food Supplements Directive' i.e. (Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements). Στη παραπάνω οδηγία περιλαμβάνονται οι ελάχιστες και μέγιστες δόσεις βιταμινών και ανόργανων συστατικών, ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχα κανόνες για τη χρήση άλλων ουσιών εκτός των βιταμινών και των ανόργανων (αμινοξέων, λιπαρών οξέων, φυτικών ινών και φυτικών εκχυλισμάτων) στα συμπληρώματα διατροφής. Τα κράτη μέλη της ΕΕ μπορούν να θέτουν τους δικούς τους κανόνες σε αυτή την κατηγορία (GlobalData, 2018).

Ωστόσο, το 55% του μεριδίου αγοράς ανήκει σε ιδιωτικές εταιρείες και το 45% σε συνεταιρισμούς φαρμακείων (IOBE, 2018). Επιπλέον, υπάρχουν εταιρείες που ονομάζονται «προ-χονδρέμποροι», οι οποίες είναι τοπικοί παραγωγοί που παρέχουν υπηρεσίες εφοδιαστικής και άλλες φαρμακευτικές εταιρείες. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η πρώτη είναι η JOHNSON & JOHNSON που δεν πουλά φάρμακα στην Ελλάδα, η δεύτερη είναι η PFIZER (1η στην Ελλάδα), ακολουθούμενη από την BAYER, GLAXOSMITHKLINE και NOVARTIS (αντίστοιχα 11η, 3η και 4η στην Ελλάδα). Στην έκτη θέση είναι η SANOFI-AVENTIS (9η και 10η στην Ελλάδα - πριν από τη συγχώνευση τους) και τέλος η HOFFMANN – LA ROCHE και η ASTRAZENECA (6η και 8η αντίστοιχα στην Ελλάδα).

Με άλλα λόγια, οι μεγαλύτεροι παγκόσμιοι παράγοντες στον φαρμακευτικό τομέα, είναι επίσης οι κύριοι παράγοντες στην ελληνική αγορά. Σε σχετική έρευνα, έχει σημειωθεί πως το 94% των μελών του προσωπικού έχουν εκφράσει εξαρχής την άποψη, ότι ένα

οργανωμένο τμήμα Logistics για την εξυπηρέτηση των φαρμακευτικών επιχειρήσεων, πρέπει να συμπεριληφθεί στις στρατηγικές προτεραιότητες και μόνο το 6% από αυτούς θεωρεί την Logistics αποκλειστικά ως συνήθη λειτουργία (Μαλινδρέτος, και συν. 2012).

Μεγαλύτερο ποσοστό (56%) των εταιρειών που συμμετείχαν στην έρευνα δήλωσαν ότι διεξάγουν την αποθήκευση και τη διανομή «στο σπίτι», σε ίδια (31%) ή σε ενοικιαζόμενες εγκαταστάσεις (25%). Το 44% έχει υπηρεσίες υπεργολαβίας (3PL). Ωστόσο, ορισμένες εταιρείες μικρότερου μεγέθους έχουν υιοθετήσει «εγχώρια» εφοδιαστική, ενώ μια εταιρεία του δείγματος λειτουργεί ως «προ-χονδρέμπορος», παρέχοντας υπηρεσίες logistics πέραν της παραγωγής. Εν πάση περιπτώσει, σημειώνεται ότι οι περισσότερες εταιρείες που έχουν εγκαταστήσει δικές ή ενοικιαζόμενες εγκαταστάσεις αποκλείουν τη μετάβαση στο 3PL στο άμεσο μέλλον (Μαλινδρέτος, και συν. 2012).

Τα οφέλη από την ανάθεση της αποθήκευσης σε τρίτα μέρη, κατανέμονται ομοίως, κυρίως φθηνότερες υπηρεσίες αποθήκευσης (38%), εξοικονόμηση κεφαλαίου και δυνατότητες επένδυσης σε άλλα καταστήματα (31%), με επίκεντρο τις «βασικές διαδικασίες» και τα λοιπά. Το κόστος αποθήκευσης 3PL θεωρείται ότι περιλαμβάνει την έλλειψη ελέγχου των συνθηκών αποθήκευσης (38%), η οποία είναι σημαντική λόγω της ευαισθησίας των φαρμακευτικών προϊόντων, της έλλειψης εξειδίκευσης στις εταιρείες φαρμακευτικής 3PL (25%), οι καθυστερήσεις στην εξυπηρέτηση πελατών (25%) και η ανεπαρκής διαχείριση καταστημάτων, ενώ το 6% δεν είχε δηλώσει καμία κράτηση για επιλογή εξωτερικής ανάθεσης (Μαλινδρέτος, και συν. 2012).

Στην πραγματικότητα, καμία φαρμακευτική εταιρεία δεν θεωρεί τις υπηρεσίες 3PL ως υψηλό κόστος (απάντηση σε εναλλακτική ερώτηση), αλλά σχεδόν όλες οι εταιρείες θεωρούν ελαττωματική την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών, π.χ. καθυστερήσεις, κακή διαχείριση, έλλειψη έμπειρου προσωπικού, αδυναμία ελέγχου, κ.λπ. Μια αξιοσημείωτη παρατήρηση είναι ότι οι φαρμακευτικές εταιρείες εξέτασαν το ζήτημα της ανάθεσης διανομής σε εξωτερικούς συνεργάτες μετά την απόφασή τους για διαχείριση αποθηκών, εκτιμώντας την ως δευτερεύουσα στρατηγική σημασία (Μαλινδρέτος, και συν. 2012).

Ωστόσο, η μεγάλη πλειονότητα των ελληνικών φαρμακευτικών εταιρειών δεν χρησιμοποιούν δικό τους στόλο στη διανομή των προϊόντων τους (71% στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής), ενώ όλες οι εταιρείες χρησιμοποιούν αντιπροσώπους για τη διανομή στην επαρχιακή χώρα. Τα βασικά πλεονεκτήματα της outsourcing παροχής

υπηρεσιών, που αξιολογήθηκαν, ήταν η απελευθέρωση κεφαλαίου σε μέσα μεταφοράς (62%), οι δυνατότητες εστίασης σε «βασικές διαδικασίες» (25%) και το φθηνότερο κόστος των υπηρεσιών μεταφοράς (13%).

Αυτά τα πλεονεκτήματα υπερτερούν του «κόστους» της εξωτερικής ανάθεσης διανομής, το οποίο εκτιμάται ότι περιλαμβάνει την υποβάθμιση της ποιότητας και την απρόσωπη υπηρεσία (57%), την έλλειψη σύγχρονων μέσων μεταφοράς για φαρμακευτικά προϊόντα (19%), την αδυναμία άμεσου ελέγχου της διαδικασίας και τα κανάλια διανομής (6%) των ζημιών και επιστροφών (6%) και των διαρροών πληροφοριών (6%), ενώ μόνο το 6% των φαρμακευτικών εταιρειών θεωρούν ελαττωματική τη διαδικασία διανομής και η αποθήκευση είναι σημαντική στον φαρμακευτικό τομέα (Μαλινδρέτος, και συν. 2012).

Η μεγάλη πλειοψηφία των εταιρειών που έλαβαν συνέντευξη χρησιμοποιούν το πρόγραμμα ERP (68%), ένα μικρό ποσοστό από αυτά χρησιμοποιεί WMS (13%) και μερικές χρησιμοποιούν συνδυασμένο ERP + WMS (19%). Συνάγεται το συμπέρασμα ότι δεν έχει γίνει εκτεταμένη χρήση εξειδικευμένων προγραμμάτων υπολογιστών για τη διαχείριση της αποθήκευσης, όπως το WMS. Κυρίως, τα συστήματα ERP υποστηρίζουν τις κινήσεις από και προς το κατάστημα, αλλά δεν προσφέρουν λεπτομερή σχεδιασμό και παρακολούθηση ως WMSs σχετικά με τη διαδικασία εσωτερικού χειρισμού και τις θέσεις και τα συστήματα.

Η ηλεκτρονική υποστήριξη των αποθηκών, σύμφωνα με το προσωπικό των φαρμακευτικών εταιρειών που ερωτήθηκαν, συμβάλλει κυρίως στη μείωση των βλαβών και στην ταχύτητα των διαδικασιών αποθήκευσης (88%). Σχεδόν όλες οι φαρμακευτικές εταιρείες του δείγματος (94%) αξιολογούν τους προμηθευτές τους από τη στιγμή απόκρισης στις παραγγελίες και τη συμμόρφωση στην ποσότητα και την ποιότητα (Μαλινδρέτος, και συν. 2012).

4.3 Επισκόπηση επιχείρησης ELPEN AE

Η φαρμακοβιομηχανία ELPEN AE ιδρύθηκε το 1965 από τον Δημήτριο Πενταφράγκα, πτυχιούχο της Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Ο Δημήτριος Πενταφράγκας με την βοήθεια της συζύγου του Ελένης Πενταφράγκα, από την οποία προέρχεται το όνομα της εταιρείας, ιδρύει την ELPEN και ξεκινάει την παρασκευή των πρώτων προϊόντων, τα γενόσημα αντιβιοτικά Flemicin και Ertlythropen. Η κατασκευή της μονάδας Πικερμίου ξεκινάει το 1970 και οι εγκαταστάσεις καταλήγουν να

καταλαμβάνουν έκταση 3.000τ.μ. και να είναι εξοπλισμένες με μηχανήματα τελευταίας τεχνολογίας. Παράλληλα η ELPEN επεκτείνεται στην παραγωγή φαρμάκων και εισάγει στο χαρτοφυλάκιο της βιταμίνες και καρδιολογικά φάρμακα. (<https://www.elpen.gr/>)

Μέχρι το τέλος του 1980 η ELPEN έχει καταφέρει να βρίσκεται στην λίστα με τις πρώτες 50 φαρμακευτικές βιομηχανίες της Ελλάδας. Οι εγκαταστάσεις επεκτείνονται περαιτέρω (κατά 7.000τμ) και η ELPEN αναλαμβάνει της παραγωγή και γαστρεντερολογικών φαρμάκων. Στην δεκαετία του 1990, η ραγδαία ανάπτυξη δίνει στην ELPEN την 13^η θέση σε μία λίστα που συμπεριλαμβάνει περισσότερες από 250 φαρμακευτικές εταιρείες. Το 1997 τίθεται σε λειτουργία μονάδα παραγωγής για ενέσιμες κεφαλοσπορίνες και παράλληλα τα τμήματα του marketing και των πωλήσεων μεταφέρονται σε νέο ιδιόκτητο κτήριο στο κέντρο της Αθήνας. Την περίοδο εκείνη κάνει τις πρώτες εξαγωγές και σε αγορές του εξωτερικού. Παράλληλα ιδρύεται το Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο (ΕΕΠΚ), το οποίο αποτελεί την πρώτη ιδιωτική πλήρως ανεπτυγμένη μονάδα Έρευνας και Ανάπτυξης στην Ελλάδα. Εκεί γεννιέται και η ιδέα μίας πρωτότυπης εισπνευστικής συσκευής ξηράς σκόνης Elpenhaler, που χρησιμοποιείται για την χορήγηση πολλαπλών δόσεων φαρμάκων για τις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. (<https://www.elpen.gr/>)

Το 2012 ιδρύεται η θυγατρική εταιρεία της ELPEN στο Βερολίνο, η ELPEN Pharma GmbH. Η ανάπτυξης της συσκευής Elpenhaler συνεχίζεται, ενώ παράλληλα εξελίσσεται και η κλινική ανάπτυξη φαρμάκων για τις παθήσεις του αναπνευστικού.

Σήμερα η εταιρεία απασχολεί περισσότερους από 1000 εργαζόμενους και το 2020 ο τζίρος της έφτασε τα 225 εκατ. Δραστηριοποιείται τόσο στην έρευνα και ανάπτυξη όσο και στους τομείς της παραγωγής, των πωλήσεων και των εξαγωγών, ενώ έχει εξασφαλισμένες συνεργασίες με πολυεθνικές εταιρείες όπως οι Bayer, Takeda, Novartis, Ferring, Itafarmako και Rontis. (<https://www.elpen.gr/>)

4.4 Η Δήλωση Οράματος και Αποστολής

Το όραμα της εταιρείας είναι η κατάκτηση μιας πρωταγωνιστικής θέσης στην ανάπτυξη του Ελληνικού φαρμάκου, καθώς και στην έρευνα και την πρόοδο της επιστήμης της φαρμακευτικής. Επιπλέον, η ενεργή συμμετοχή στην αναβάθμιση των υπηρεσιών υγείας και η διεύρυνση της παρουσίας της εταιρείας στις διεθνείς αγορές. Με την παραγωγή του σκευάσματος από τα συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure

caps η εταιρεία στοχεύει στην διευκόλυνση μεγάλου πλήθους ασθενών συνδυάζοντας τα δύο προϊόντα σε ένα.

Η αποστολή της εταιρείας είναι η δημιουργία αποτελεσματικών θεραπειών για της βελτίωση και της επέκταση της ζωής των συνανθρώπων μας.

4.5 Ανάλυση SWOT για την ανάπτυξη του Υπεργενόσημου Φαρμάκου από τα Συστατικά του *Fugentin sachet* και *Ultra levure caps*

Ισχυρά σημεία (S - Strengths)

- Ανεπτυγμένη και γνωστή επιχείρηση στον τομέα του Ελληνικού φαρμάκου.
- Λειτουργία πολλών χρόνων και εμπειρία στην ελληνική αγορά
- Εμπειρία στην έρευνα και ανάπτυξη νέων προϊόντων
- Υψηλή κατάρτιση στους τομείς της φαρμακευτικής και των πωλήσεων
- Μεγάλες εκτάσεις εγκαταστάσεων
- Σχέση εμπιστοσύνης με τους συνεργάτες και τους πελάτες
- Πιστοποιήσεις GMP, GLP, GSP, GD, ISO 9001
- Εξοικονόμηση χρόνου και χρημάτων με τον συνδυασμό 2 σε 1 φαρμακευτικών σκευασμάτων

Όπως αναφέρεται παραπάνω, η εταιρεία ELPEN AE, είναι γνωστή για τη δράση της τόσο στην εγχώρια αγορά όσο και στο εξωτερικό. Η πολυετής πείρα που διαθέτουν οι εργαζόμενοι σε όλους τους τομείς και η υψηλή επιστημονική τους κατάρτιση δημιουργεί μία αίσθηση ασφάλειας και εμπιστοσύνης στον πελάτη. Η εμπειρία που διαθέτουν οι εργαζόμενοι στα τμήματα της έρευνας και ανάπτυξης εξασφαλίζει τόσο την πλήρη καταγραφή όλων των οφελών για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος, όσο και των κινδύνων και μειονεκτημάτων με σκοπό την καλύτερη οργάνωση και την πρόληψη των προβλημάτων παραγωγής και χορήγησής του. Τέλος, οι πιστοποιήσεις που διαθέτει η εταιρεία είναι απόδειξη των σωστών πρακτικών εργασίας και παραγωγής όλων των φαρμακευτικών προϊόντων της και η παραμονή της εταιρείας για συνεχόμενα έτη στην ελληνική και όχι μόνο αγορά είναι απόδειξη της χρήσης των σωστών πρακτικών.

Η τάση που επικρατεί για την ανάπτυξη των υπεργενόσημων φαρμάκων γίνεται ολοένα και πιο γνωστή στον μέσο καταναλωτή. Ο καταναλωτής εμπιστεύεται πιο εύκολα

ένα σκεύασμα που προέρχεται από δύο γνωστά σε εκείνον και πολύ κοινά φάρμακα παρά σε ένα τελείως νέο προϊόν. Η παραγωγή του παραπάνω φαρμακευτικού σκευάσματος, θα διευκολύνει τον καταναλωτή καθώς όταν χρειαστεί θα λαμβάνει ένα φαρμακευτικό προϊόν αντί για δύο και θα έχει τα ίδια αποτελέσματα.

Αδύναμα σημεία (W - Weaknesses)

- Πρώτη απόπειρα παραγωγής φαρμακευτικού σκευάσματος από τα συγκεκριμένα συστατικά
- Έλλειψη εγκαταστάσεων για την παραγωγή του συγκεκριμένου σκευάσματος
- Μικρός όγκος πληροφοριών σχετικά με τον παραπάνω συνδυασμό
- Έλλειψη κλινικών μελετών και άλλων σταδίων πριν την παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος

Παρά την σύλληψη μίας καινοτόμου ιδέας για την παραγωγή ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που συνδυάζει δύο δράσεις σε μία φαρμακευτική μορφή, πρέπει να αναφερθεί ότι οι πληροφορίες για τον συγκεκριμένο συνδυασμό είναι λίγες και η έρευνα είναι σε πολύ αρχικό στάδιο. Για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου σκευάσματος θα χρειαστούν πολλά χρόνια ερευνών και κλινικών μελετών. Επιπλέον, δεδομένου ότι τα παρασκευαστήρια της εταιρείας χρησιμοποιούνται για την παραγωγή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων και η εταιρεία δεν έχει στο χαρτοφυλάκιο των προϊόντων της άλλο σκεύασμα που να περιέχει ζωντανό οργανισμό (μύκητας *Saccharomyces boulardii*), η εταιρεία θα πρέπει να προβεί σε μελέτη για τον καθαρισμό των μηχανημάτων ή σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, στην κατασκευή νέων παρασκευαστηρίων.

Ευκαιρίες (O - Opportunities)

- Εποχή των υπεργενόσημων φαρμάκων
- Καινοτομία
- Δημιουργία πατέντας
- Εξοικείωση καταναλωτών με υπεργενόσημα φάρμακα

Τα υπεργενόσημα φάρμακα κερδίζουν συνεχώς μεγαλύτερο μερίδιο των καταναλωτών λόγω της ήδη υπάρχουσας γνώσης για τα συστατικά αυτών. Ο καταναλωτής είναι ήδη εξοικειωμένος με τα συστατικά των υπεργενόσημων φαρμάκων καθώς πρόκειται για ήδη δοκιμασμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Ως αποτέλεσμα αυτού, η

επιχείρηση μπορεί να πραγματοποιήσει μια διεξοδική έρευνα αγοράς και μελέτες σκοπιμότητας, ώστε να τοποθετηθεί σωστά και με σκοπό να εκμεταλλευτεί την υπάρχουσα αγορά φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιπλέον, το συγκεκριμένο φαρμακευτικό σκεύασμα από τα συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps είναι καινοτόμο καθώς δεν υπάρχει στην αγορά. Για τον λόγο αυτό, υπάρχει η προοπτική κατοχύρωσης πατέντας.

Απειλές (T - Threats)

- Έντονος ανταγωνισμός μεταξύ φαρμακοβιομηχανιών για κάλυψη μεριδίου αγοράς
- Υψηλό κόστος παραγωγής
- Μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας και την παραγωγή του προϊόντος
- Ασταθές επιχειρηματικό περιβάλλον
- Συμπεριφορά αυτό-φροντίδας

Το ασταθές οικονομικό και επιχειρηματικό περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται η Ελλάδα, καθώς και η αστάθεια που επικρατεί λόγω της πανδημίας του COVID-19 αποτελεί απειλή. Οι συχνές μεταβολές των αναγκών και των χρηματοδοτήσεων λόγω πανδημίας αποτελεί μεγάλο εμπόδιο στην δημιουργία ενός σταθερού επιχειρηματικού περιβάλλοντος ευνοϊκού για επενδύσεις. Οι φαρμακευτικές εταιρείες στην Ελλάδα είναι πολλές και ανταγωνίζονται σκληρά για την επικράτησή τους και την αύξηση του μεριδίου αγοράς. Επιπλέον, λόγω του ότι οι επενδύσεις είναι προαπαιτούμενο για την αύξηση της ανταγωνιστικότητας μιας εταιρείας, η υπερφορολόγηση αποτελεί εμπόδιο.

Λόγω της πολυπλοκότητας της παραγωγής του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκεύασματος, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυξάνεται το κόστος τόσο της έρευνας, καθώς χρειάζονται εκτεταμένες μελέτες, όσο και της παραγωγής συγκριτικά με άλλα κοινά φαρμακευτικά προϊόντα. Η εταιρεία πέρα από την επένδυση στην ανάπτυξη του προϊόντος στα εργαστήρια, θα πρέπει να επενδύσει και στην επέκταση των εγκαταστάσεών της, δημιουργώντας νέα παρασκευαστήρια, ξεχωριστά από εκείνα που ήδη υπάρχουν για την αποφυγή επιμόλυνσης. Το γεγονός αυτό, αυξάνει και το κόστος παραγωγής αλλά και το χρονικό διάστημα μέχρι να γίνει το προϊόν παραγωγικό και να μπορεί να αποφέρει κέρδη στην επιχείρηση.

Τέλος, η τάση αυτό-φροντίδας των καταναλωτών γίνεται ολοένα και πιο έντονη. Συνεπώς, ο καταναλωτής παύει να αναζητεί και να ενημερώνεται για νέα προϊόντα και απομακρύνεται όλο και πιο πολύ από τα συνταγογραφούμενα.

4.6 PESTLE Analysis για το Υπεργενόσημο Φάρμακο από τα Συστατικά του *Fugentin sachet* και *Ultra levure caps*

Η ανάλυση PESTLE αφορά στον προσδιορισμό όλων των στοιχείων που χαρακτηρίζουν τον κλάδο (ή αλλιώς το εξωτερικό περιβάλλον) στο οποίο δραστηριοποιείται μια επιχείρηση. Τα στοιχεία αυτά κατηγοριοποιούνται σε έξι ομάδες ενδιαφέροντος, κάθε μια εκ των οποίων περιγράφεται και συμβολίζεται με αντίστοιχο γράμμα του ακρώνυμου PESTLE. Δεδομένων των παραπάνω πληροφοριών, η ανάλυση PESTLE για την επιχείρηση έχει ως εξής:

Πολιτικοί παράγοντες (P - Political)

Η πολιτική κατάσταση της Ελλάδας είναι αρκετά διαταραγμένη τα πρόσφατα έτη. Η ύφεση που χαρακτηρίζει από το 2010 την εγχώρια οικονομία, έχει σαν αποτέλεσμα την αδυναμία αποφασιστικής επιβολής νόμων και ρυθμιστικών διατάξεων, με αποτέλεσμα οι όποιες διαφοροποιήσεις και αλλαγές να επιβάλλονται με χρονικές υστερήσεις, ή όταν λαμβάνουν χώρα να συναντούν την δυσμενή αντίδραση των επιχειρήσεων του εκάστοτε κλάδου. Η θέση της Ελλάδας αναφορικά με τη διαφάνεια των κρατικών μηχανισμών συνεχίζει να είναι πολύ χαμηλή σε σχέση με άλλες ευρωπαϊκές οικονομίες.

Οικονομικοί παράγοντες (E – Economical)

Η οικονομική ύφεση που επικρατεί στην Ελλάδα δημιουργεί ένα ασταθές οικονομικό περιβάλλον για τις επιχειρήσεις. Το περιβάλλον αυτό δεν ευνοεί το ρίσκο για επενδύσεις. Η πρόσφατη πανδημία αποδιοργάνωσε σε μεγάλο βαθμό την οικονομική δραστηριότητα καθώς έχει προκαλέσει την μεγαλύτερη οικονομική ύφεση των τελευταίων δεκαετιών. Η αλλαγή του καταμερισμού εργασίας μετά την λήξη της πανδημίας, το μεγάλο ποσοστό ανεργίας καθώς και τα δημοσιονομικά ελλείματα που προέκυψαν είναι παράγοντες που θα επηρεάσουν τη διεθνή οικονομία. Επιπλέον, η υπάρχουσα φορολογική πολιτική δεν ευνοεί την υλοποίηση επενδύσεων και την κατάστρωση νέων επιχειρηματικών σχεδίων.

Κοινωνικοί παράγοντες (S – Social)

Σύμφωνα με προβλέψεις πληθυσμού η δομή του πληθυσμού στις επόμενες

δεκαετίες θα είναι αρκετά διαφορετική λόγω των τάσεων υπογεννητικότητας και γήρανσης. Οι γηραιότεροι άνθρωποι παρουσιάζουν μεγαλύτερες ανάγκες σε φάρμακα και φαρμακευτικά σκευάσματα.

Τεχνολογικοί παράγοντες (T – Technological)

Η πρόοδος της Τεχνολογίας έχει ευνοήσει σημαντικά τις περισσότερες επιχειρήσεις των σύγχρονων οικονομιών. Η ολοένα μεγαλύτερη εξέλιξη της εν λόγω επιστήμης οδήγησε στην δυνατότητα απόκτησης εξοπλισμού, μηχανήματων και συσκευών υψηλής τεχνολογίας και καινοτομίας που διευκολύνουν το έργο τόσο των επιχειρήσεων όσο και την ζωή των καταναλωτών.

Η τεχνολογική πρόοδος είναι σύμμαχος τόσο στην έρευνα και ανάπτυξη όσο και στην προώθηση νέων προϊόντων. Τα νέα μηχανήματα δίνουν την δυνατότητα εξοικονόμησης χρόνου και κόστους κατά την διάρκεια της έρευνας και ανάπτυξης ενός νέου προϊόντος. Επιπλέον, η ανάπτυξη των social media βοηθά στην αποτελεσματική διαφήμιση των προϊόντων και διευρύνει την πληθυσμιακή ομάδα την οποία καλύπτει ο συμβατικός τρόπος διαφήμισης συμπεριλαμβάνοντας όλο και πιο νέους ανθρώπους.

Νομικοί παράγοντες (L – Legal)

Το κανονιστικό και ρυθμιστικό πλαίσιο περιγράφεται στην παράγραφο 2.4.

4.7 Προϊόντα και Υπηρεσίες

4.7.1 Το πρόβλημα και η λύση του

Τα αντιβιοτικά φάρμακα συνήθως χορηγούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων και την καταπολέμηση βλαβερών μικροοργανισμών. Η χρήση των αντιβιοτικών επιδρά δυσμενώς τόσο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπαρών οξέων και των χολικών αλάτων όσο και στην ισορροπία της μικροχλωρίδας στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα αντιβιοτικά σκοτώνουν εκτός από τον βλαβερό μικροοργανισμό και τους ωφέλιμους μικροοργανισμούς του εντέρου που φυσιολογικά αποικίζουν το πεπτικό σύστημα. Η μείωση της φυσιολογικής αυτής μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος ευνοεί την επικράτηση επιβλαβών βακτηρίων και δημιουργεί φλεγμονές στο έντερο, όπως διάρροια και άλλες διαταραχές.

Τα προβιοτικά μπορούν να αντιμετωπίσουν ακόμα και να προλάβουν τα παραπάνω συμπτώματα. Χρησιμοποιούνται για προφύλαξη και θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών στο έντερο, οξείες διάρροιες, πρόληψη της επανεμφάνισης

διάρροιας που προκαλείται από το *Clostridium difficile* (συμπληρωματική θεραπεία με vancomycin/metronidazole) και προφύλαξη από διάρροιας που σχετίζονται με τη λήψη αντιβιοτικών ευρέως φάσματος.

Μέχρι στιγμής η χορήγηση προβιοτικών και αντιβιοτικών γίνεται ξεχωριστά και ο ασθενής αναγκάζεται να λαμβάνει περισσότερα του ενός φάρμακα. Η ανάπτυξη ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που περιέχει και τις αντιβιοτικές ουσίες αλλά και τα προβιοτικά μπορεί να διευκολύνει τους ασθενείς καθώς ο ασθενής έχει να λάβει ένα μόνο φάρμακο. Έτσι, παρατηρείται βελτιωμένη συμμόρφωση των ασθενών κατά την λήψη των φαρμάκων. Πρέπει να ληφθεί υπόψιν το γεγονός ότι η δυσκολία στην κατανάλωση φαρμακευτικών προϊόντων δεν είναι μόνο ο αριθμός των σκευασμάτων που πρέπει να ληφθούν από τον ασθενή, αλλά και ο προγραμματισμός, η κατανόηση του συνδυασμού τους ή της απαγόρευσης του συνδυασμού τους, η κατανόηση των διαφόρων διαφορετικών οδηγιών κλπ. Επιπλέον, ο συνδυασμός δύο δράσεων σε ένα προϊόν, δίνει την δυνατότητα σύνθεσης συνδυασμένων προφίλ φαρμακοκινητικής, επιδράσεων, ανεπιθύμητων ενεργειών κ.ά. παρέχοντας μια απλούστερη επισκόπηση σε σύγκριση με την εξέταση των προφίλ δύο μεμονωμένων προϊόντων. Τέτοια συνδυασμένα προφίλ μπορούν να περιλαμβάνουν επιδράσεις που προκαλούνται από την αλληλεπίδραση των φαρμάκων.

4.7.2 Ανταγωνισμός

Η μεγάλη πείρα της ELPEN AE στον τομέα του φαρμάκου καθώς και στους τομείς της έρευνας και ανάπτυξης και των πωλήσεων καθιστά την εταιρεία ιδιαίτερα ανταγωνιστική. Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός που ήδη διαθέτει η εταιρεία καθώς και το πλήρως καταρτισμένο προσωπικό είναι αυτά που δίνουν το ανταγωνιστικό πλεονέκτημα στην ELPEN AE. Επιπλέον, δεν υπάρχει στην αγορά παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν που να μπορεί να καλύψει ταυτόχρονα την ανάγκη αντιμετώπισης ενός παθογόνου μικροοργανισμού και την ανάγκη αντιμετώπισης των συμπτωμάτων των αντιβιώσεων που έχουν χορηγηθεί.

Η εμπειρία του προσωπικού θα βοηθήσει στην ανάπτυξη του φαρμακευτικού σκευάσματος γρήγορα, αποτελεσματικά και με ασφαλή τρόπο, ενώ η επιστημονική κατάρτιση των τμημάτων έρευνας και ανάπτυξης θα βοηθήσουν στην δημιουργία της καταλληλότερης φαρμακευτικής μορφής. Επιπλέον, το γεγονός ότι η εταιρεία διαθέτει ήδη τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό που χρειάζεται, την κάνει να βρίσκεται ένα βήμα μπροστά στην ανάπτυξη ενός καινοτόμου φαρμάκου που δεν υπάρχει στην αγορά.

Στην περίπτωση αυτή υπάρχει έλλειψη άμεσου ανταγωνισμού καθώς δεν υπάρχει άλλη εταιρεία που παράγει φαρμακευτικό προϊόν που να περιέχει αμοξικιλίνη, κλαβουλανικό και *Saccharomyces boulardii*. Υπάρχει όμως έμμεσος ανταγωνισμός με τις φαρμακευτικές εταιρείες οι οποίες παράγουν γενόσημα αντιβιοτικά φάρμακα που περιέχουν τις παραπάνω δραστικές ουσίες, καθώς και με τις εταιρείες που παράγουν προβιοτικά. Πιο συγκεκριμένα, μπορούμε να αναφερθούμε στα παρακάτω προϊόντα τα οποία περιέχουν αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ και στα προϊόντα που περιέχουν *saccharomyces boulardii* που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά:

Πίνακας Νο.15 - Φαρμακευτικά προϊόντα με αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ

Όνομασία προϊόντος	Συστατικά	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
Accordia	Amoxicillin trihydrate- Clavulanic acid	<i>Cross Pharmaceuticals I.K.E.</i>
Amoxicillin+Clavulanic acid	Amoxicillin- Clavulanic acid	<i>Fresenius Kabi Hellas A.E.</i>
Augmentin	Amoxicillin trihydrate- Clavulanic acid	<i>GlaxoSmithKline A.B.E.E</i>
Forcid solutab	Amoxicillin trihydrate- Clavulanic acid	<i>Astellas Pharma A.E.B.E.</i>
Taromentin	Amoxicillin Sodium- Potassium clavulanate	<i>I.Φ.Ε.Τ.Α.Ε.</i>

Πίνακας Νο.16 - Φαρμακευτικά προϊόντα *Saccharomyces boulardii* που περιέχουν σε αποκλειστικότητα την δραστική ουσία

Όνομασία προϊόντος	Συστατικά	Κάτοχος άδειας
Ultra levure	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Πετριάβας Α.Ε.</i>

Πίνακας Νο.17 - Φαρμακευτικά προϊόντα *Saccharomyces boulardii* που περιέχουν τη δραστική σε συνδυασμό με άλλες δραστικές

Όνομασία προϊόντος	Συστατικά
Actisoufre	Θειικό νάτριο- <i>Saccharomyces boulardii</i>

Calciforte Vitamine D3	Ανθρακικό ασβέστιο- Βιταμίνη D3- <i>Saccharomyces boulardii</i>
Carbolevure	Θειικό νάτριο- <i>Saccharomyces boulardii</i>
Solacy	Ενεργός άνθρακας- <i>Saccharomyces boulardii</i>
Spasmag	Θειικό μαγνήσιο- <i>Saccharomyces boulardii</i>

Τα παραπάνω προϊόντα αν και δεν αποτελούν άμεσο ανταγωνισμό, βρίσκονται στην ελληνική αγορά και κατέχουν μέρος του μεριδίου. Συνεπώς, αποτελούν έμμεσο ανταγωνισμό καθώς το νέο προϊόν θα πρέπει να υπερνικήσει την δύναμη της συνήθειας τόσο του καταναλωτή, όσο και του γιατρού που θα επιλέξει να προτείνει το συγκεκριμένο προϊόν.

4.8 Η Ανάλυση της Φαρμακευτικής Αγοράς για το Υπεργενόσημο Φάρμακο από τα Συστατικά του *Fugentin sachet* και *Ultra levure caps*

4.8.1 Η αγορά-στόχος της επιχείρησης

Τμηματοποίηση

Total Available Market (TAM): όλοι όσοι χρειάζονται αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και προβιοτικά

Served Available Market (SAM): όλοι όσοι χρειάζονται αντιβιοτικά αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού και ultra levure caps

Share OF The Market (SOM): όλοι οι ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται αντιβιοτικά αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού και προβιοτικά ultra levure και προτιμούν να πάρουν ένα μόνο σκεύασμα.

Η παραπάνω τμηματοποίηση πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο καταναλωτή του φαρμάκου. Σε μία ευρύτερη όμως κλίμακα, υπάρχει πράγματι ένα ευρύ φάσμα διαθέσιμων πελατών. Στην ουσία, η αγορά-στόχος της επιχείρησης δεν μπορεί να περιοριστεί μόνο σε μια ομάδα ανθρώπων, αλλά σε όλους εκείνους που κατοικούν στις τοποθεσίες της αγοράς-στόχου.

- ✓ Νοσοκομεία
- ✓ Εγκαταστάσεις υγείας
- ✓ Χονδρέμποροι φαρμακευτικών προϊόντων
- ✓ Καταστήματα λιανικής φαρμακείων

- ✓ Ασθενείς
- ✓ Γιατροί
- ✓ Φαρμακεία

4.9 Στρατηγική Μάρκετινγκ και Πωλήσεων για το Υπεργενόσημο Φάρμακο από τα Συστατικά του *Fugentin sachet* και *Ultra levure caps*

Εκτός από την διαφήμιση οι τρόποι προώθησης των φαρμακευτικών προϊόντων είναι λίγοι. Η διαφήμιση στον καταναλωτή δεν μπορεί να είναι άμεση, καθώς απαγορεύεται κάθε διαφήμιση φαρμάκου που παρέχεται με ιατρική συνταγή. Συνεπώς, η μόνη μορφή διαφήμισης προς τον καταναλωτή είναι μόνο έμμεση και είναι η συχνότητα συνταγογράφησης του προϊόντος όταν πρόκειται για φάρμακα που απαιτούν ιατρική συνταγή.

Η προώθηση ενός συνταγογραφούμενου φαρμακευτικού προϊόντος έχει ως στόχο τους γιατρούς και τους φαρμακοποιούς. Η συνταγογράφηση επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η ενημέρωση των γιατρών ή τα προσωπικά του κίνητρα, η επαρκής διαφήμιση, τα κανάλια διανομής που χρησιμοποιούνται από την εκάστοτε εταιρεία, το πόσο εύκολη είναι η χρήση του φαρμάκου και συμμόρφωση του ασθενή, την δυνατότητα αποζημίωσης κ.ά..

Σύμφωνα με τα παραπάνω, δεν είναι δυνατή η χρήση μέσων όπως η τηλεόραση και το ραδιόφωνο για την άμεση διαφήμιση στο ασθενή καθώς οι αντιβιώσεις και κατά συνέπεια και το υπεργενόσημο που δημιουργήθηκε ανήκουν στην κατηγορία των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Έτσι οι προωθητικές ενέργειες που κρίνονται κατάλληλες συνοψίζονται παρακάτω:

- ✓ Διοργάνωση και συμμετοχή σε εκδηλώσεις σχετικά με την υγεία και την ευεξία
- ✓ Διαφημίσεις σε εφημερίδες, περιοδικά και στον επιστημονικό τύπο
- ✓ Χορηγίες σε φαρμακευτικές και ιατρικές σχολές
- ✓ Προώθηση μέσω ιατρικών επισκεπτών
- ✓ Αρθρογραφία
- ✓ Προώθηση σε φαρμακεία και γιατρούς με σκοπό τα προτείνουν στους ασθενείς το νέο φάρμακο
- ✓ Δημιουργία διαφημιστικού leaflet και διανομή σε ιατρικά και φαρμακευτικά συνέδρια

- ✓ Ενεργή συμμετοχή σε wellness blogs
- ✓ E-mail marketing
- ✓ Καταχώρηση για το υπεργενόσημο φάρμακο από τα συστατικά του Fugentin sachet και Ultra levure caps, σε διαφημίσεις με τοπικούς καταλόγους φαρμάκων
- ✓ Δημιουργία blog ενημέρωσης για τις επιπτώσεις της αλόγιστης ή κακής χρήσης των αντιβιοτικών

4.10 Συμπεράσματα

Σύμφωνα με όσα αναλύθηκαν παραπάνω, η αγορά των γενόσημων και υπεργενόσημων φαρμάκων είναι μεγάλη ευκαιρία για επιχειρηματική ανάπτυξη για τις φαρμακοβιομηχανίες. Η αγορά των γενόσημων φαρμάκων αυξάνεται συνεχώς, ενώ τόσο οι γιατροί όσο και οι ίδιοι οι καταναλωτές των φαρμάκων εξοικειώνονται όλο και περισσότερο με τα γενόσημα φάρμακα, η αγορά των υπεργενόσημων φαρμάκων είναι ολοένα και πιο ελκυστική.

Ενώ κατά την δημιουργία γενόσημων φαρμάκων δεν μπορεί να υφίσταται η έννοια της πατέντας, τα υπεργενόσημα φάρμακα δίνουν στις φαρμακοβιομηχανίες αυτή τη δυνατότητα. Η ιδέα του συνδυασμού των συστατικών του Fugentin sachet και Ultra levure caps αποτελεί πρωτότυπη ιδέα η οποία σε πιθανή υλοποίησή της μπορεί να καταλήξει σε κατοχύρωση ευρεσιτεχνίας. Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν ως προς την εξοικονόμηση χρόνου και χρημάτων, αλλά και την αξιοποίηση της δράσης δύο προϊόντων σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα, μπορεί να πείσει γιατρούς και καταναλωτές για την αποτελεσματικότητά του. Η φαρμακοβιομηχανία Elpen ΑΕ δεν θα μπορούσε παρά να χαρακτηριστεί η πλέον κατάλληλη για την δημιουργία ενός υπεργενόσημου φαρμάκου. Η πολυετής εμπειρία στον χώρο των πωλήσεων, σε συνδυασμό με την άριστη επιστημονική κατάρτιση του επιστημονικού προσωπικού, αλλά και την αξιοποίηση της τεχνολογικής ανάπτυξης μπορεί να καταλήξει στην δημιουργία ενός καινοτόμου και επιτυχημένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Λόγω την υπογεννητικότητας και της γήρανσης στη χώρα μας, προκύπτει συνεχώς η ανάγκη για την κάλυψη των αναγκών των ηλικιωμένων που πάσχουν από πολλαπλά προβλήματα. Η δημιουργία προϊόντων που προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα αλλά και ευκολία στην χρήση είναι παράγοντας που θα επηρεάσει την γνώμη των ειδικών και θα καταφέρει να φέρει έσοδα στην επιχείρηση.

Παρά όμως τα πλεονεκτήματα που προέκυψαν από την παραπάνω επιχειρηματική ανάλυση είναι σημαντικό να αναφερθούν και οι δυσκολίες ολοκλήρωσης του παραπάνω εγχειρήματος. Ο συνδυασμός δραστικής ουσίας με προβιοτικά δεν έχει μελετηθεί ενδελεχώς σε χημικό, μικροβιολογικό επίπεδο αλλά και επίπεδο έρευνας και ανάπτυξης, έτσι ώστε να είναι αποδεδειγμένη η αποτελεσματικότητά του. Για την υλοποίηση του παραπάνω συνδυασμού χρειάζεται εκτεταμένη έρευνα για να διερευνηθεί πόσο κερδοφόρα επιλογή μπορεί να αποτελέσει αλλά και να πραγματοποιηθεί μία ανάλυση κόστους. Η ενσωμάτωση του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος στην παραγωγική διαδικασία πρέπει να μελετηθεί ως προς το κόστος και το περιθώριο κέρδους, καθώς η χρήση του ζυμομύκητα μπορεί να επιφέρει περιορισμούς στην χρήση των ήδη υπάρχοντων εγκαταστάσεων.

Συμπερασματικά, η ιδέα του συνδυασμού των συστατικών του Fugentin sachet και Ultra levure caps αποδεικνύεται πολλά υποσχόμενη για το μέλλον της εταιρείας. Είναι απαραίτητη η μελέτη του κατάλληλου συνδυασμού αλλά και του τρόπου δημιουργίας του τελικού προϊόντος.

5. Βιβλιογραφία

5.1 Αρθρογραφία

Bordenave, G. (2003). Louis Pasteur (1822–1895). *Microbes and Infection*, 5(6), 553–560

Berg, R. (1996). The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends in Microbiology*, 4(11), 430–435

Cision (2021). *Global Generic Drugs Market – Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast*

Collier, Roger (2012). "Reducing the "pill burden"". *Canadian Medical Association Journal*. 184 (2):E117–E118. doi:10.1503/cmaj.109-4076. PMC 3273525. PMID 22231682.

Drews, J. (2000). Drug Discovery: A Historical Perspective. *Science*, 287(5460), 1960–1964

Frank, R. G. (2007). The Ongoing Regulation of Generic Drugs. *New England Journal of Medicine*, 357(20), 1993–1996

Lidstone, J. (2005). Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug. *Journal of Medical Marketing*, 5(2), 183–184

Kermani, F. (2004). Generics companies: Aspiring to innovate. *Journal of Generic Medicines*, 1(4), 336–346

Münch, R. (2003). Robert Koch. *Microbes and Infection*, 5(1), 69–74

Prichard, E. (n.d.). High Performance Liquid Chromatography. *Practical Laboratory Skills Training Guides (Complete Set)*, 37–72

Ridings, J. E. (2012). The Thalidomide Disaster, Lessons from the Past. *Teratogenicity Testing*, 575–586

Singh, G. (2018). Re-Innovation in Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, 369–380

Selig, D. J., DeLuca, J. P., Li, Q., Lin, H., Nguyen, K., Scott, S. M., ... Livezey, J. R. (2020). *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic does not alter the pharmacokinetics of amoxicillin. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 0(0)

Smith, et al., (2011). An examination of marketing techniques that influence Millennials' perceptions of whether a product is environmentally friendly. *Journal of Strategic Marketing*, 18(6): 457-470.

Stegemann, S., Klebovich, I., Antal, I., Blume, H. H., Magyar, K., Németh, G., Shah, V. P. (2011). Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(4), 447–454

Vanhoenacker, G., & Sandra, P. (2007). High temperature and temperature programmed HPLC: possibilities and limitations. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 390(1), 245–248

Winau, F., Westphal, O., & Winau, R. (2004). Paul Ehrlich — in search of the magic bullet. *Microbes and Infection*, 6(8), 786–789

Kelesidis, T.; Pothoulakis, C. (2012). Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5(2), 111–125. doi:10.1177/1756283X11428502

5.2 Διαδικτυακή Βιβλιογραφία

<http://stage.uspharmacist.com/article/generic-drugs-history-approval-process-and-current-challenges>

<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/overview-basics>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines_el.pdf

<http://dione.lib.unipi.gr/xmlui/bitstream/handle/unipi/6265/Alexanian.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

<https://www.who.int/>

https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5882/1/01_CHAPTER_01.pdf

http://www.medicalrecords.gr/debe_2010/slides/Day%201/016.Georgarakis.pdf

<https://pdfs.semanticscholar.org/8c4d/6c2cddb8cd35f074cd3e80d4a706940247d.pdf>

https://www.researchgate.net/profile/Pawel_Lewek/publication/49621741_Generic_drug_s_The_benefits_and_risks_of_making_the_switch/links/00b7d52b88ccd7d6bf000000/Generic-drugs-The-benefits-and-risks-of-making-the-switch.pdf

<https://www.semanticscholar.org/paper/SUPER-GENERICS-%2F-IMPROVED-THERAPEUTIC-ENTITIES%3A-AN-Kumar-Deshpande/ba595d191c00d0f49306d5fafa84cbefb5b9bda4#paper-header>

<https://www.drugs.com/amoxicillin.html>

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01060>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33613>

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/065162s021bl.pdf

http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/12-2012-amoxicillin.pdf

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00766>

https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_MU/PI/Clavulin-228.5mg5ml-Susp-GDS-24.pdf

https://www.nchpjournals.com/admin/uploads/article_1268.pdf

<https://crimsonpublishers.com/rmes/fulltext/RMES.000604.php>

<https://sci-hub.im/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>

<https://polymer.ustc.edu.cn/upload/article/files/23/46/8007190f4e29a2673dc0b5c292ba/P020110906263097048536.pdf>

<https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytical/hplc-troubleshooting-guide.html>

<https://www.sigmaaldrich.com/GR/en/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/small-molecule-hplc/hplc-troubleshooting-guide>

https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5388/3/02_chapter_08.pdf

[https://www.elpen.gr/media/inlinepics/fox/FUGENTIN_POWDER%20FOR%20ORAL%20SUSPENSION%20\(875-125\)MG%20SACHET_%CE%A6%CE%9F%CE%A7.pdf?v=1](https://www.elpen.gr/media/inlinepics/fox/FUGENTIN_POWDER%20FOR%20ORAL%20SUSPENSION%20(875-125)MG%20SACHET_%CE%A6%CE%9F%CE%A7.pdf?v=1)

<https://www.pharmagel.gr/images/ultralevure.pdf>

<https://www.elpen.gr/>

<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/saccharomyces-boulardii/marketing>

<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/05.01.01.04.01>

IMS Institute for Healthcare Informatics, 2015, Global Medicines Use in 2020,
(<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020.pdf?la=uk-ua&hash=968B71C0B0769A179F3A56E331C62754EEF74752>)

<https://www.pharmaguideline.com>

<https://pharmanhealth.com>

<https://www.waters.com/>

https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=0856f321-38e5-476f-b370-74e4e8e7469f&groupId=12225

6. Παραρτήματα

Παράρτημα 1



Replicate Injection Report



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Sample Name: std assay

Sample Set Name: 02112019_LC10

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Vial: 1

Date Acquired: 02-Nov-19 09:49:48 EET, 02-Nov-19 09:55:40 EET, 02-Nov-19 10:01:32 EET

Injection #: 1, 2, 3

Date Processed: 07-Feb-21 14:09:06 EET, 07-Feb-21 14:17:35 EET, 07-Feb-21 14:18:27 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Run Time: 5.0 Minutes

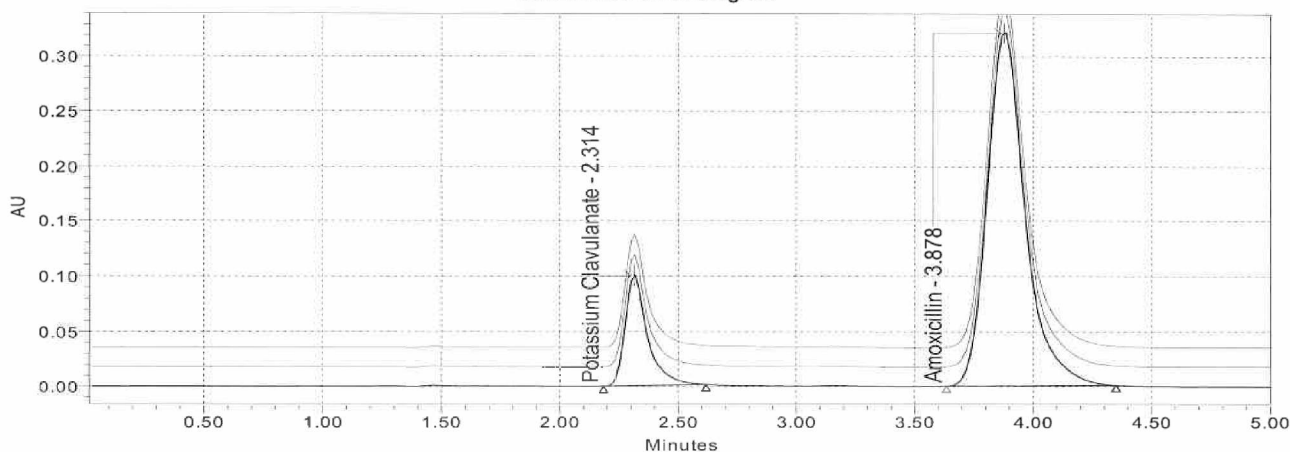
Result: # 1

Manual: Yes

Result Id: 2340, 2341, 2342

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.878	3599462
2	2	Amoxicillin	3.878	3604242
3	3	Amoxicillin	3.878	3592448
Mean			3.878	3598718
% RSD			0.0	0.2

Peak Name: Potassium Clavulanate

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Potassium Clavulanate	2.314	660127
2	2	Potassium Clavulanate	2.314	660994
3	3	Potassium Clavulanate	2.315	660627
Mean			2.314	660583

Printing date: 14-Sep-21

Analyst: Karageorgou Eleni (ekarageorgou)

Page 1 of 2

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Sample Name: **std assay**

Sample Set Name: 02112019_LC10

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Vial: 1

Date Acquired: 02-Nov-19 09:49:48 EET, 02-Nov-19 09:55:40 EET, 02-Nov-19 10:01:32 EET

Injection #: 1, 2, 3

Date Processed: 07-Feb-21 14:09:06 EET, 07-Feb-21 14:17:35 EET, 07-Feb-21 14:18:27 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Result Id: 2340, 2341, 2342

Result: # 1

Manual: Yes

Processed Channel Descr. 220nm

Peak Name: Potassium Clavulanate

	Injection	Peak Name	RT	Area
% RSD			0.0	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Sample Name: std assay

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 09:49:48 EET

Vial: 1

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

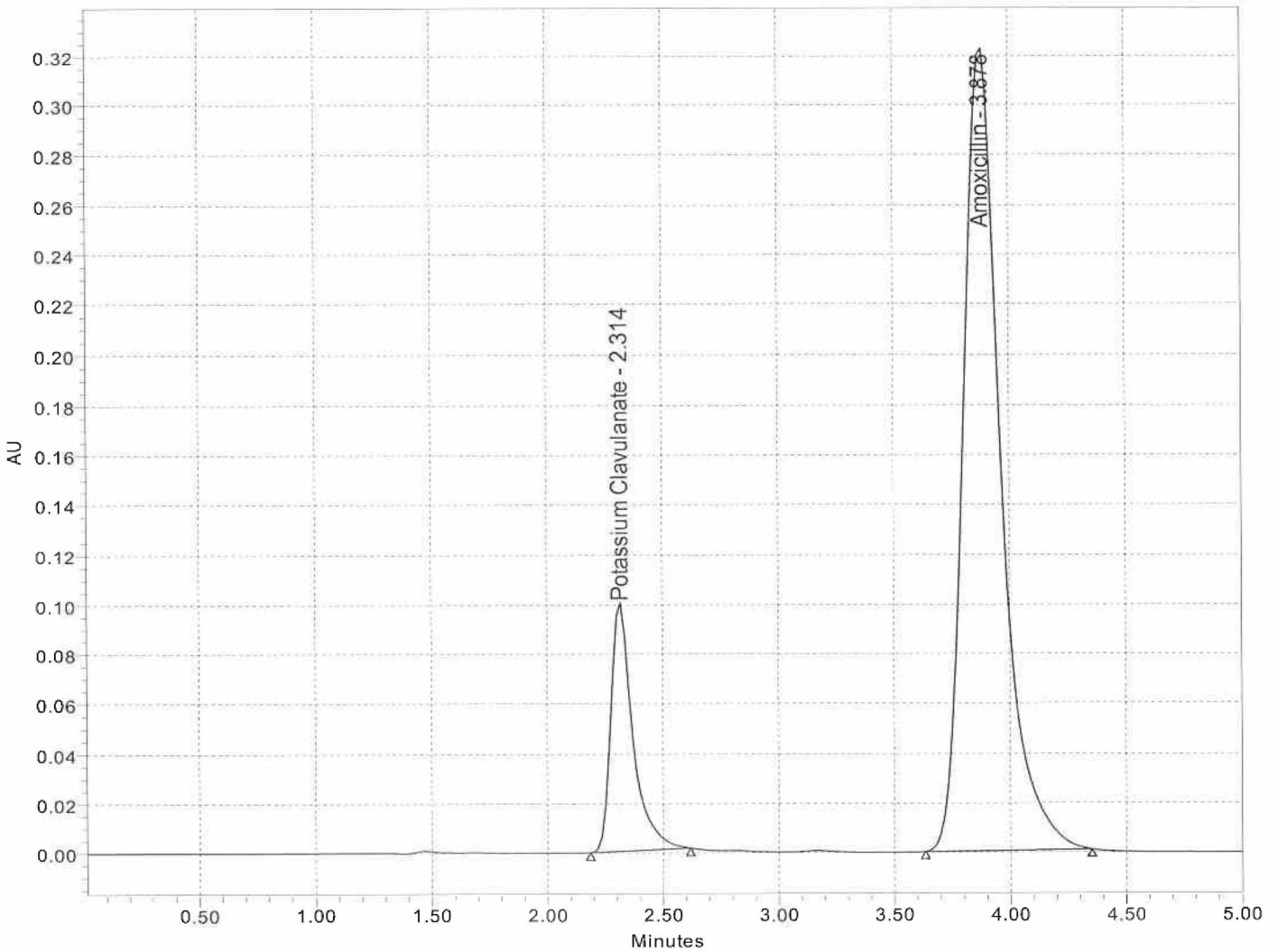
Date Processed: 07-Feb-21 14:09:06 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2340 Manual: Yes

scaling 10%



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: std assay

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 09:49:48 EET

Val: 1

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

Date Processed: 07-Feb-21 14:09:06 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2340 Manual: Yes

	Peak Name	RT	Area	EP Plate Count
1	Potassium Clavulanate	2.314	660127	3502
2	Amoxicillin	3.878	3599462	3138

	Peak Name	RT	Area	K Prime
1	Potassium Clavulanate	2.314	660127	1.3
2	Amoxicillin	3.878	3599462	2.9

	Peak Name	RT	Area	Resolution
1	Potassium Clavulanate	2.314	660127	
2	Amoxicillin	3.878	3599462	7.2

	Peak Name	RT	Area	Symmetry Factor
1	Potassium Clavulanate	2.314	660127	1.5
2	Amoxicillin	3.878	3599462	1.3

	Peak Name	RT	Area	USP Tailing
1	Potassium Clavulanate	2.314	660127	1.5
2	Amoxicillin	3.878	3599462	1.3

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 10:25:25 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

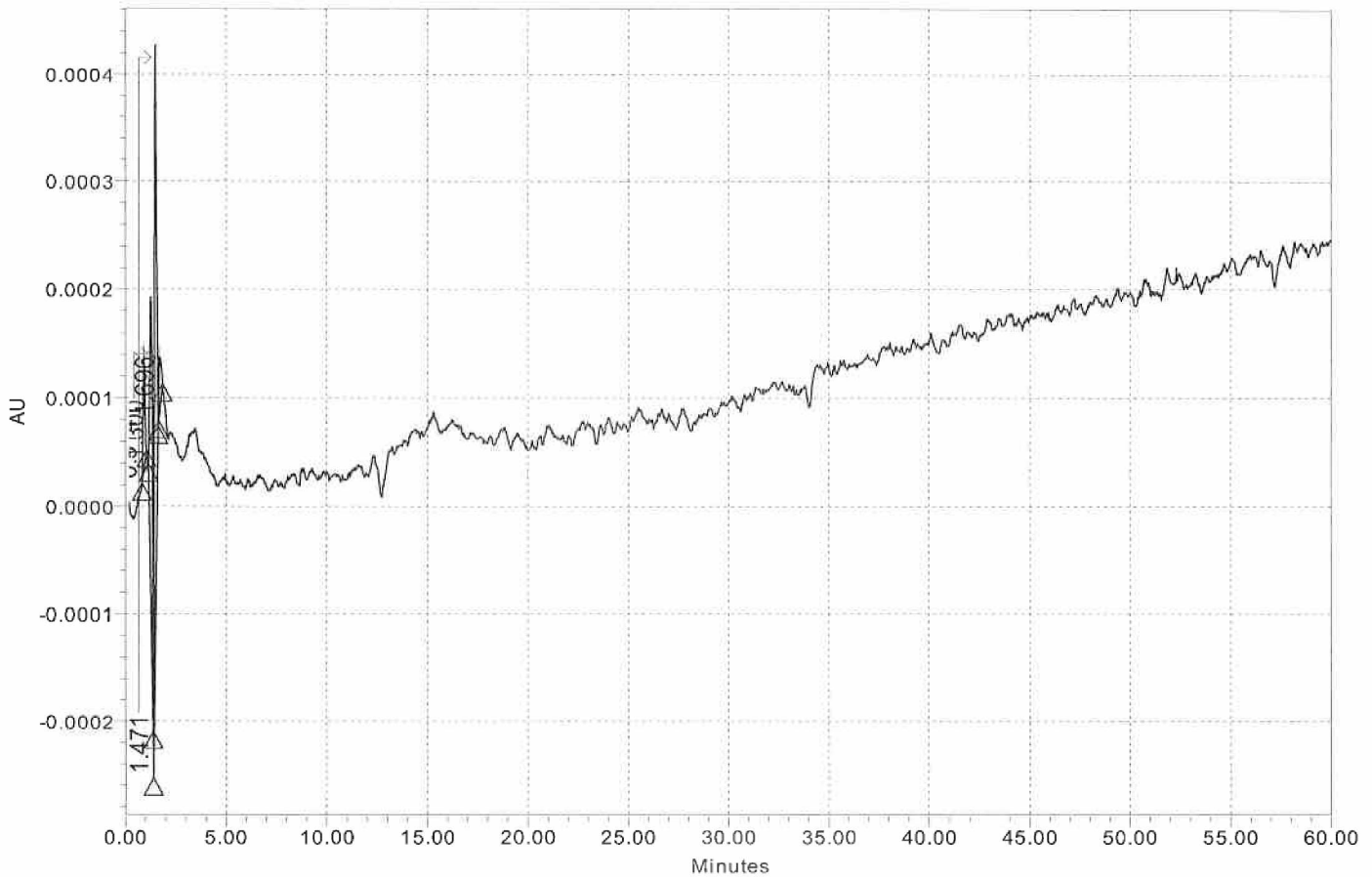
Date Processed: 07-Feb-21 15:07:30 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2343 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.914	627	101
2		1.300	2666	279
3		1.471	3964	557
4		1.696	356	50

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 11:26:32 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 2

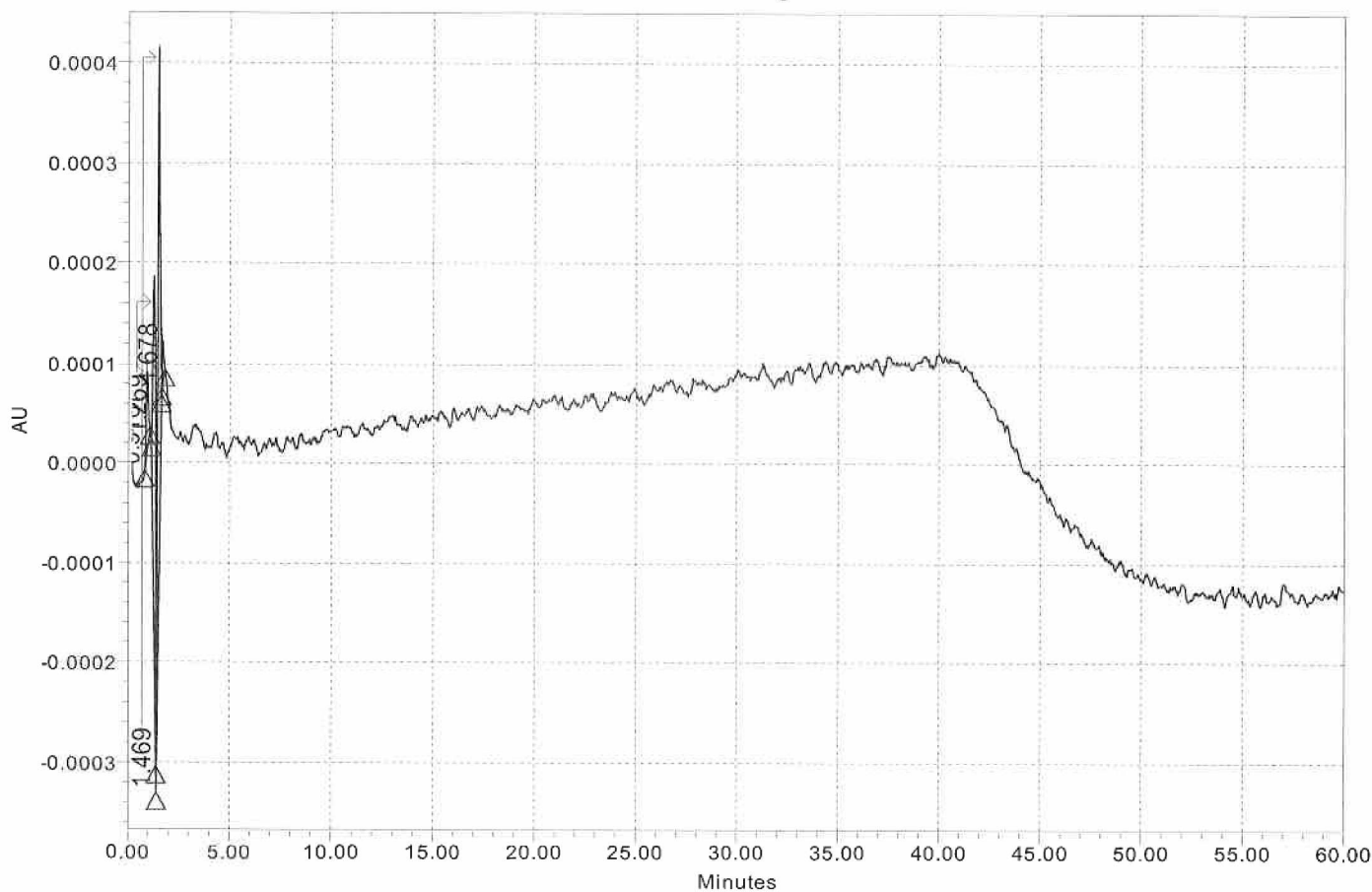
Date Processed: 07-Feb-21 15:06:49 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2344 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.916	539	79
2		1.269	3368	336
3		1.469	4267	596
4		1.678	199	44

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 12:27:24 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 3

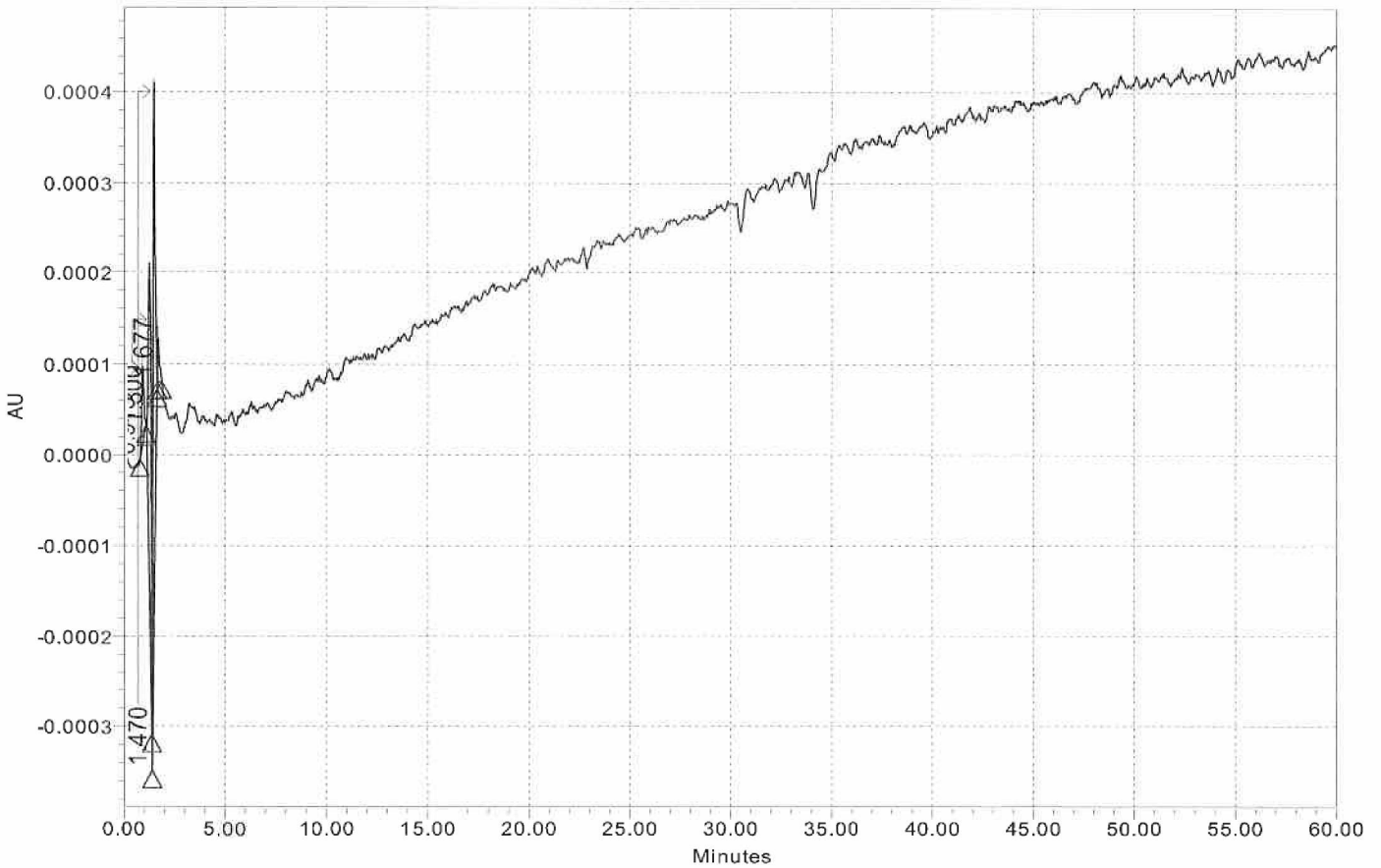
Date Processed: 07-Feb-21 14:22:57 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2345 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.915	618	84
2		1.300	3601	367
3		1.470	4256	601
4		1.677	278	49

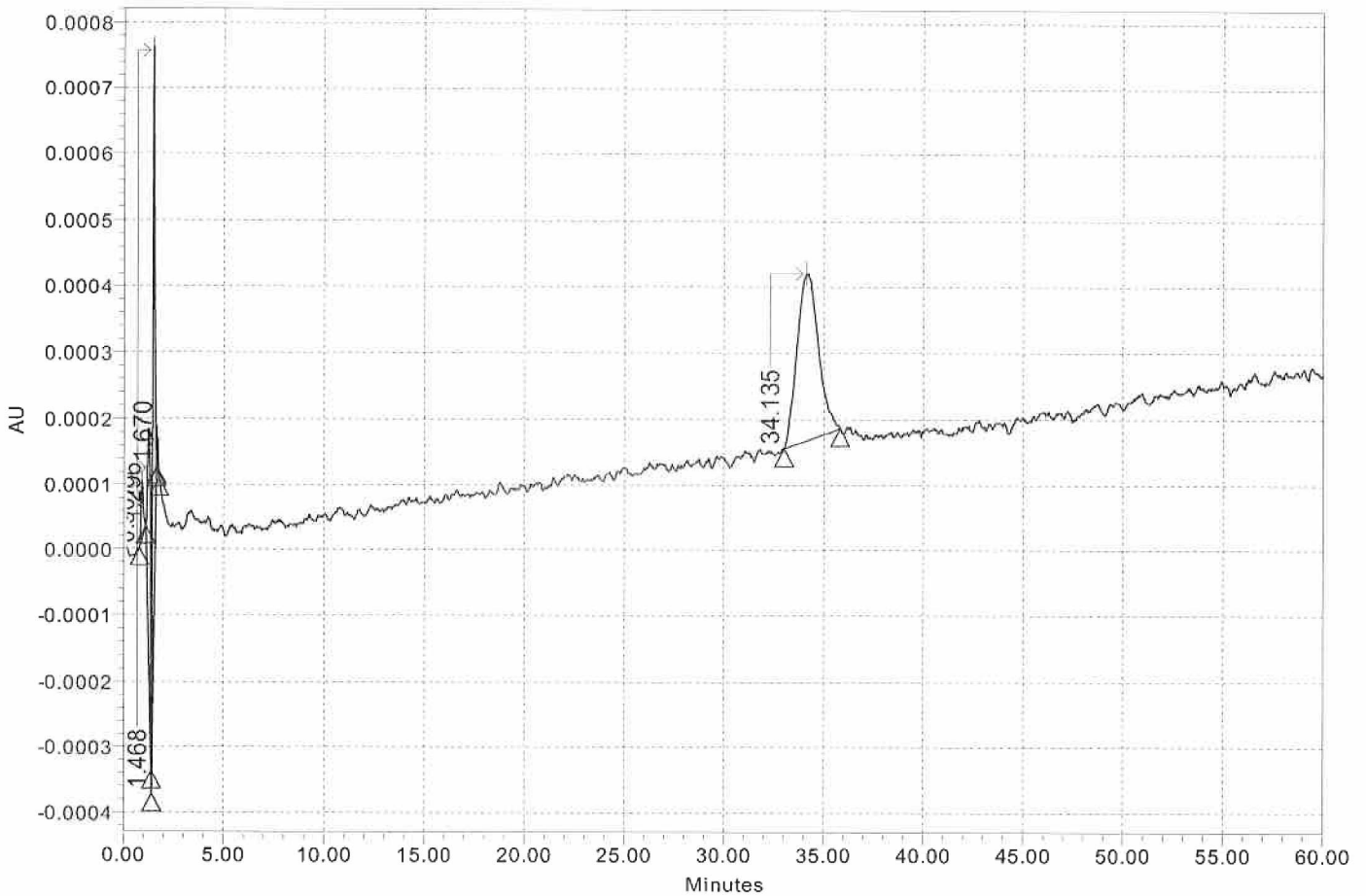
User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: excipients
 Sample Set Name: 02112019_LC10 Date Acquired: 02-Nov-19 13:28:36 EET
 Vial: 4 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10
 Injection #: 1 Date Processed: 07-Feb-21 14:24:03 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2346 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.907	667	89
2		1.296	3818	381
3		1.468	6216	952
4		1.670	162	47
5		34.135	18708	252

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: excipients

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 14:29:30 EET

Vial: 4

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 2

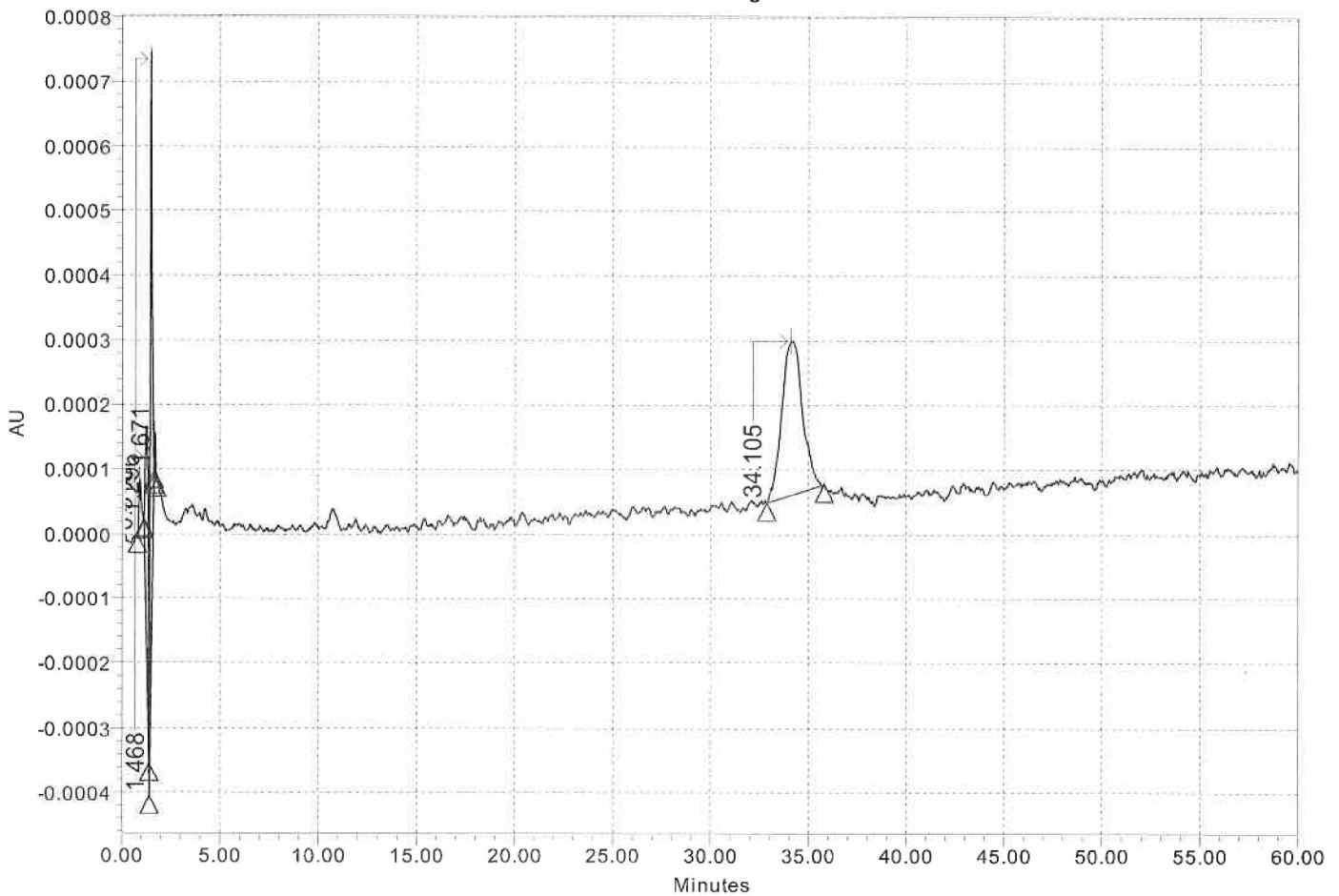
Date Processed: 07-Feb-21 14:24:10 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2347 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	0.910	593	77
2	1.296	3610	382
3	1.468	6259	965
4	1.671	214	61
5	34.105	17489	238

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Sample Name: excipients

Sample Set Name: 02112019_LC10

Vial: 4

Injection #: 3

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

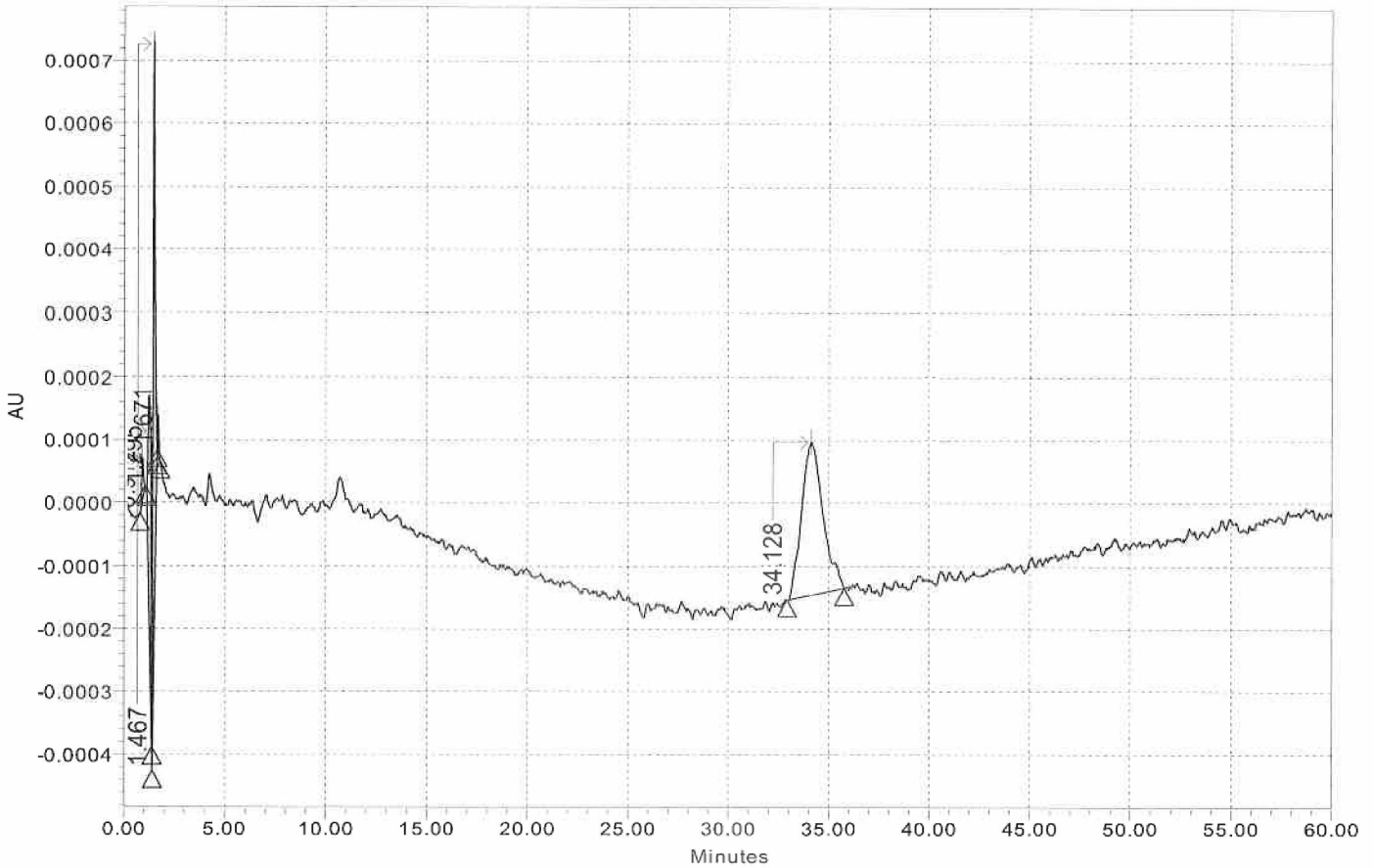
Date Acquired: 02-Nov-19 15:30:23 EET

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Date Processed: 07-Feb-21 14:24:37 EET

Result: # 1 Result Id: 2348 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.912	427	68
2		1.295	3810	402
3		1.467	6323	971
4		1.671	217	59
5		34.128	17820	242

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with ultra lev caps cont

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 16:31:22 EET

Vial: 5

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

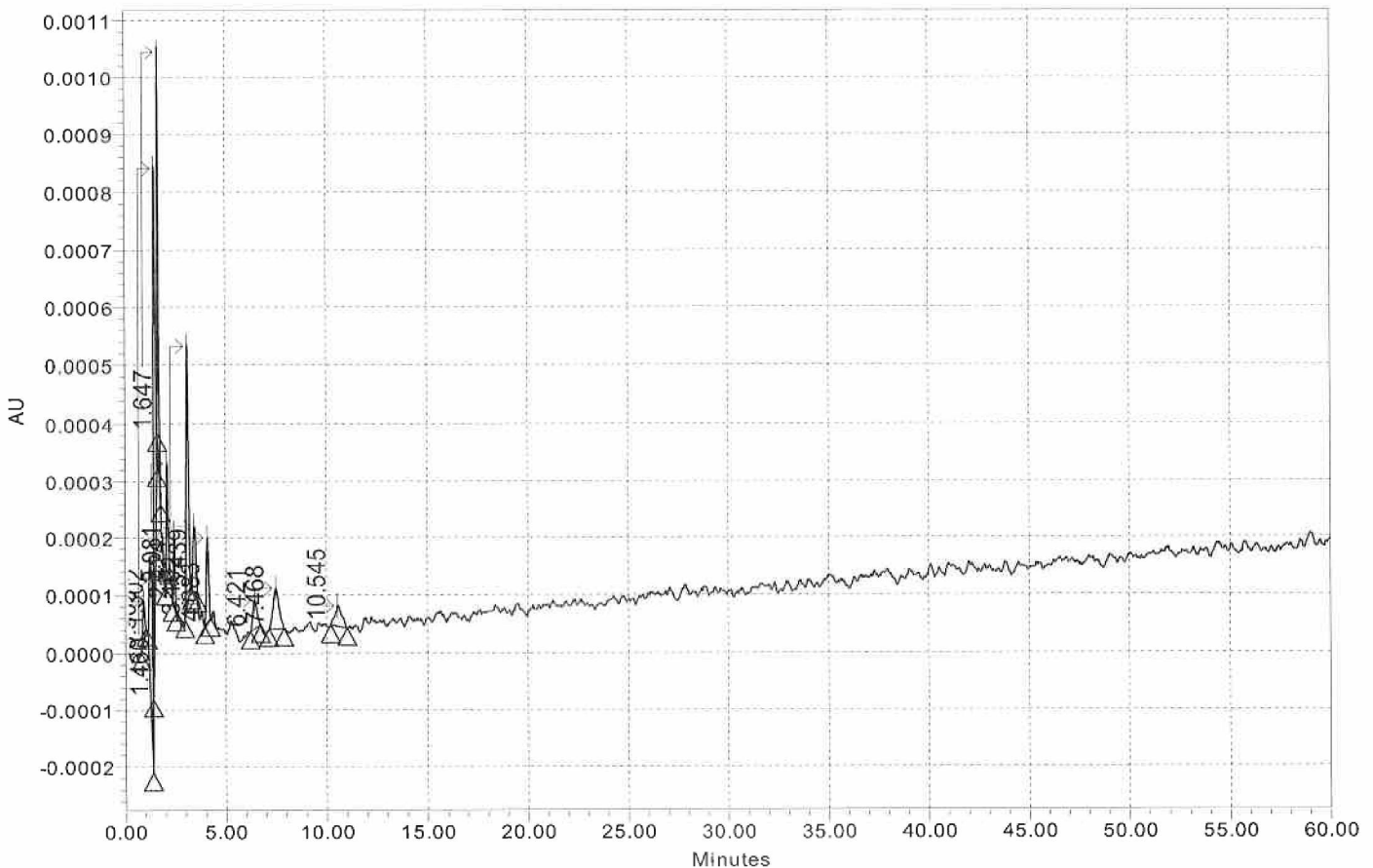
Date Processed: 07-Feb-21 19:40:19 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2349 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	0.905	430	68
2	1.302	2719	297
3	1.460	5156	781
4	1.647	2719	685
5	2.081	1124	202
6	2.424	670	132
7	3.102	3449	449
8	3.439	1146	116
9	4.083	1152	147
10	6.421	695	49

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with ultra lev caps cont

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 16:31:22 EET

Vial: 5

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

Date Processed: 07-Feb-21 19:40:19 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2349 Manual: Yes

Peak Results

	Name	RT	Area	Height
11		7.468	1413	69
12		10.545	838	36

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with ultra lev caps cont

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 17:32:14 EET

Vial: 5

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 2

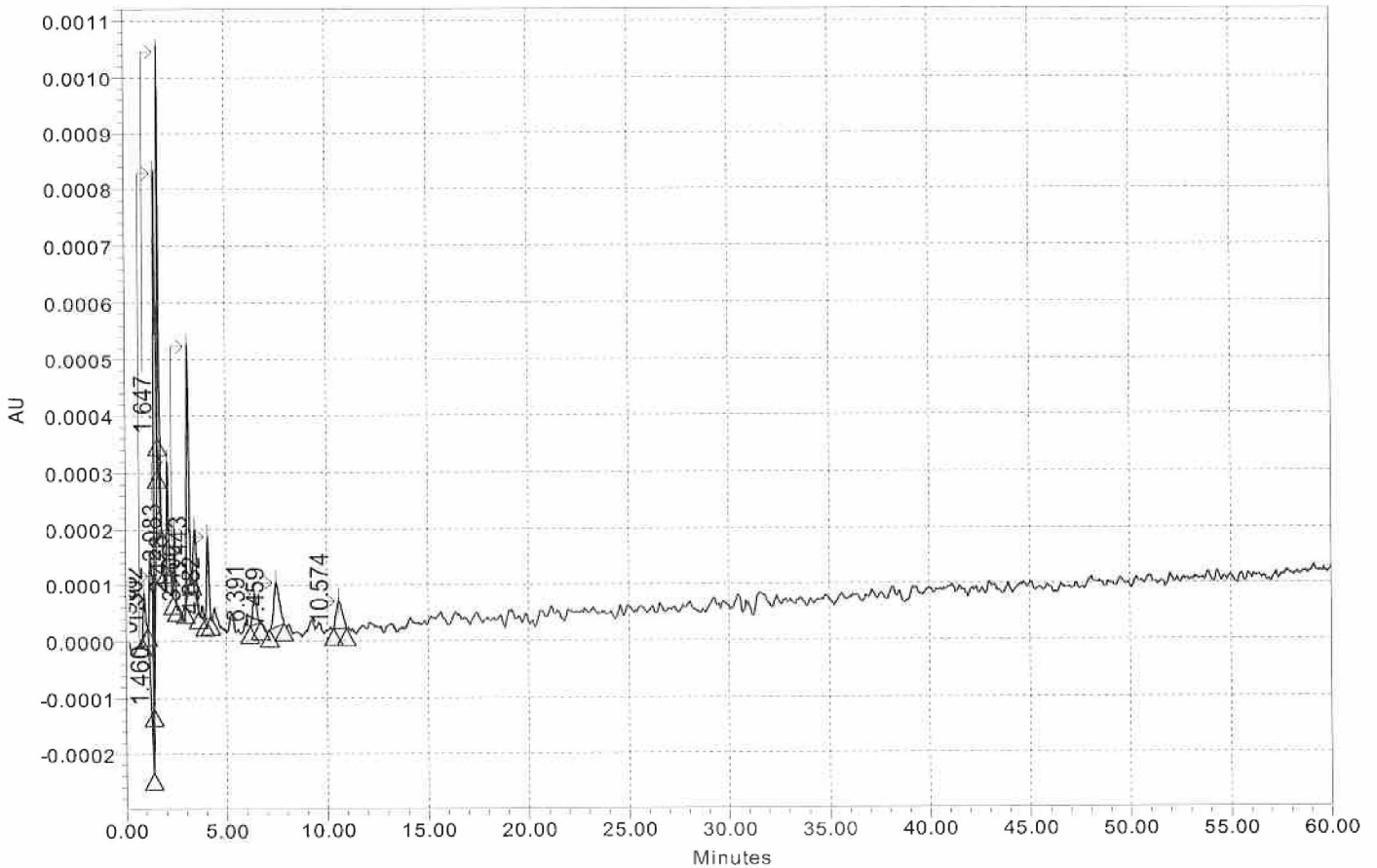
Date Processed: 07-Feb-21 19:40:13 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2350 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height	Name	RT	Area	Height
1	0.908	503	74	6	2.428	632	128
2	1.302	2987	312	7	3.106	3305	440
3	1.460	5254	800	8	3.443	1104	110
4	1.647	2970	713	9	4.082	1110	146
5	2.083	1007	185	10	6.391	716	55

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with ultra lev caps cont

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 17:32:14 EET

Vial: 5

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 2

Date Processed: 07-Feb-21 19:40:13 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2350 Manual: Yes

Peak Results

	Name	RT	Area	Height
11		7.459	1505	79
12		10.574	1027	48

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

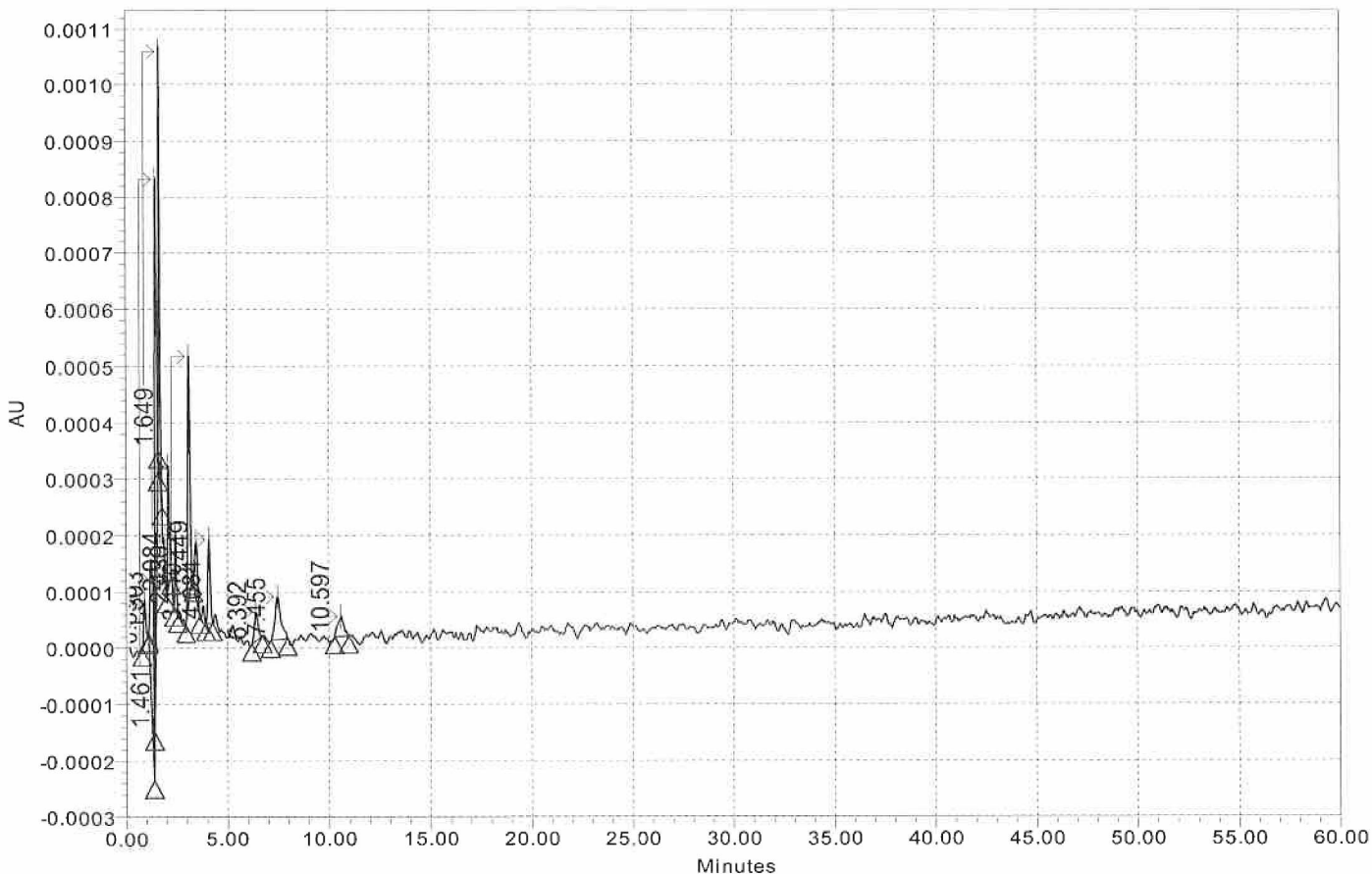
Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with ultra lev caps cont
 Sample Set Name: 02112019_LC10 Date Acquired: 02-Nov-19 18:33:07 EET
 Vial: 5 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10
 Injection #: 3 Date Processed: 07-Feb-21 15:17:59 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2351 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	0.898	560	78
2	1.303	3110	319
3	1.461	5400	814
4	1.649	2810	718
5	2.084	1291	213
6	2.430	706	137
7	3.110	3298	435
8	3.449	1028	99
9	4.084	1216	149
10	6.392	639	52

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with ultra lev caps cont

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 18:33:07 EET

Vial: 5

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 3

Date Processed: 07-Feb-21 15:17:59 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2351 Manual: Yes

Peak Results

	Name	RT	Area	Height
11		7.455	1548	76
12		10.597	747	36

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: amox+pot.clav.+excip+ultra levur

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 19:34:04 EET

Vial: 6

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

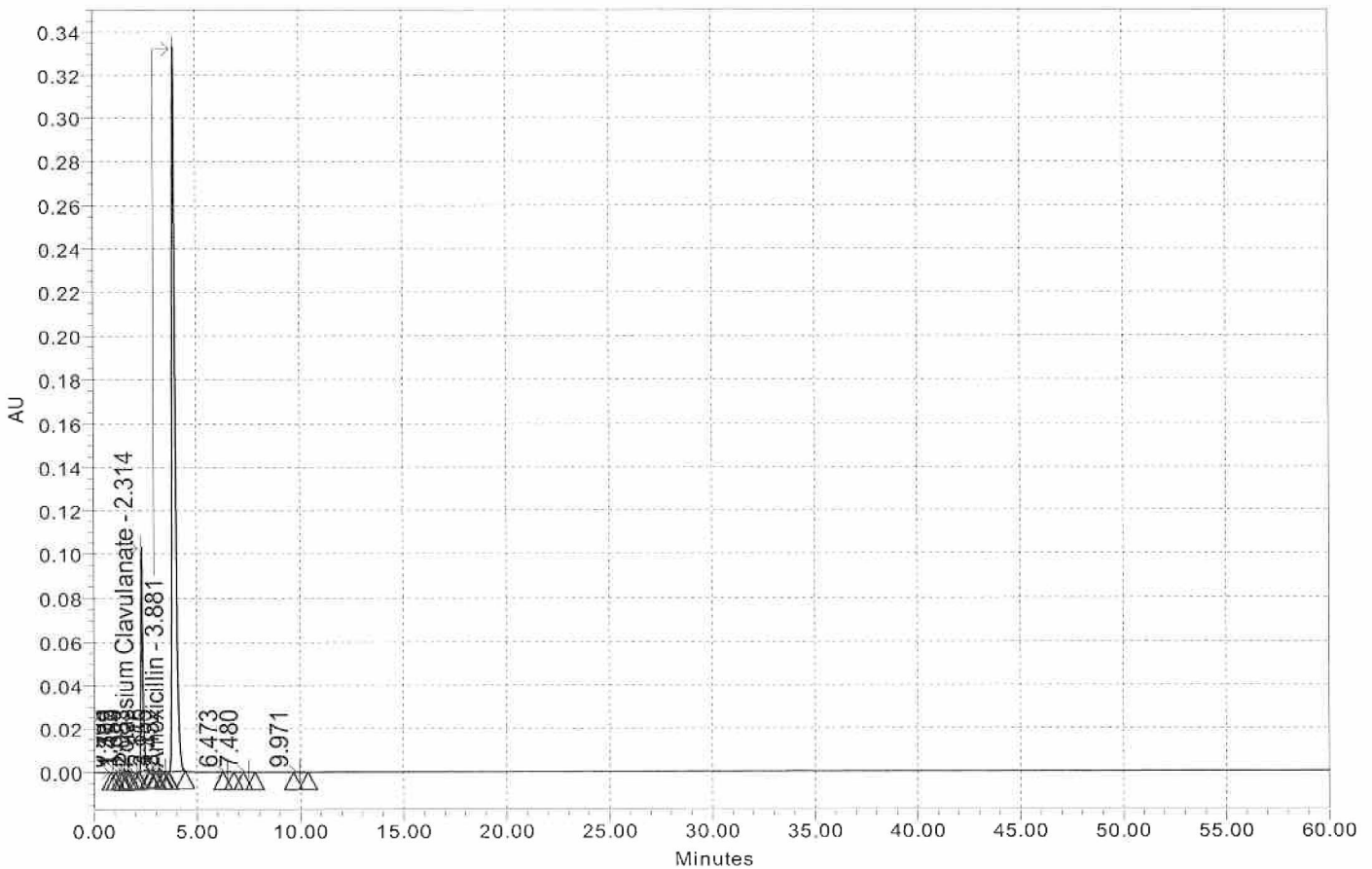
Date Processed: 07-Feb-21 15:48:02 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2352 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.905	382	64
2		1.309	741	187
3		1.472	6680	990
4		1.650	1995	608
5		2.083	668	139

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: amox+pot.clav.+excip+ultra levr

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 19:34:04 EET

Vial: 6

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 1

Date Processed: 07-Feb-21 15:48:02 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2352 Manual: Yes

Peak Results

	Name	RT	Area	Height
6	Potassium Clavulanate	2.314	669131	102245
7		2.816	2604	427
8		3.155	10526	1270
9		3.452	287	37
10	Amoxicillin	3.881	3696643	332732
11		6.473	2055	130
12		7.480	1351	79
13		9.971	2676	133

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: amox+pot.clav.+excip+ultra levur

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 20:34:56 EET

Vial: 6

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 2

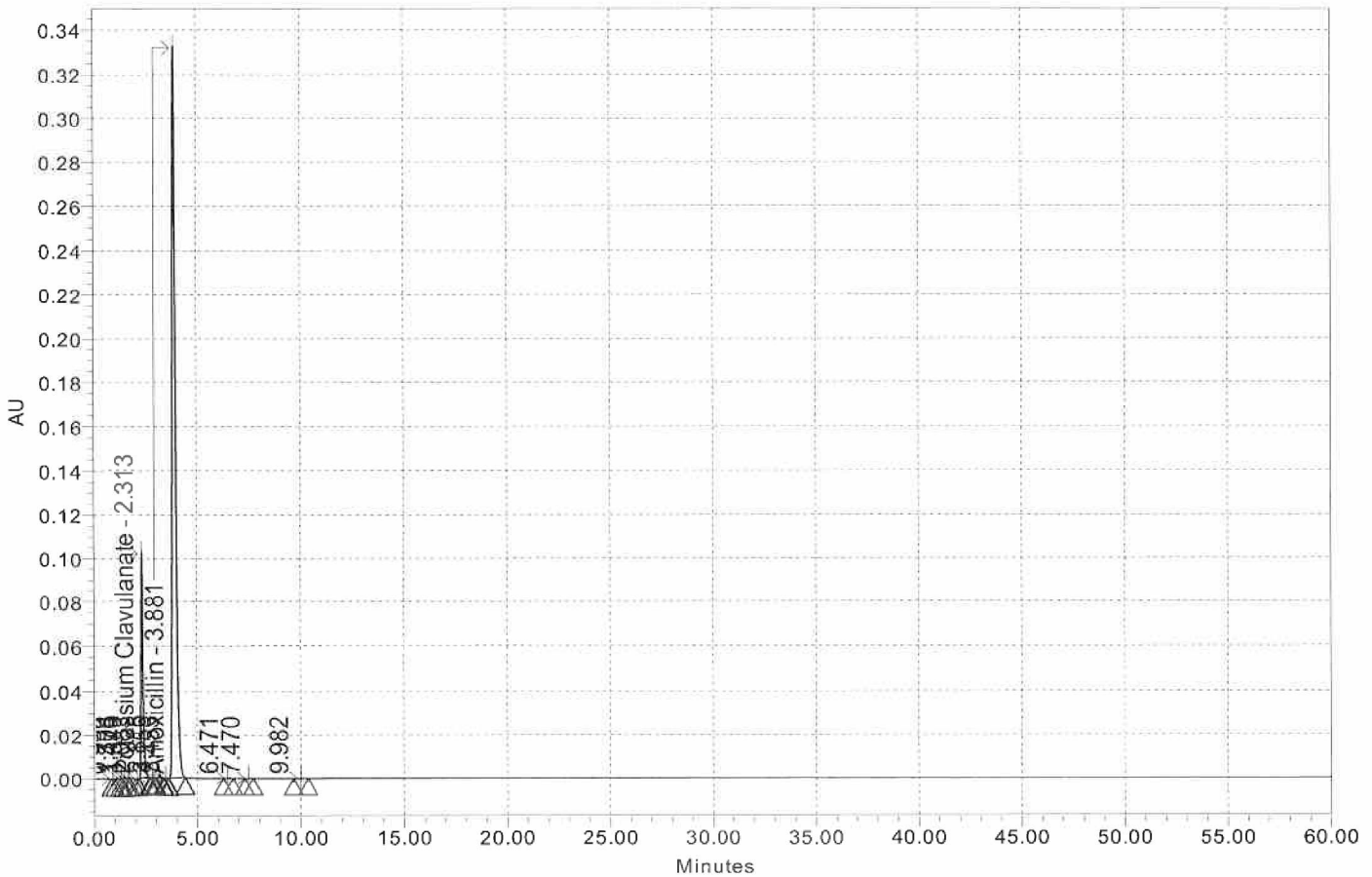
Date Processed: 07-Feb-21 15:48:06 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2353 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		0.906	376	65
2		1.304	929	218
3		1.470	6798	1011
4		1.649	1966	596
5		2.083	627	133

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: amox+pot.clav.+excip+ultra levur

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 20:34:56 EET

Vial: 6

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 2

Date Processed: 07-Feb-21 15:48:06 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2353 Manual: Yes

Peak Results

	Name	RT	Area	Height
6	Potassium Clavulanate	2.313	668064	102018
7		2.815	2287	416
8		3.155	11797	1381
9		3.455	274	39
10	Amoxicillin	3.881	3694015	332412
11		6.471	1514	105
12		7.470	848	63
13		9.982	2862	132

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
User Location: Quality Control System Name: LC_10_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC10

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: amox+pot.clav.+excip+ultra levr

Sample Set Name: 02112019_LC10

Date Acquired: 02-Nov-19 21:35:52 EET

Val: 6

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC10

Injection #: 3

Date Processed: 07-Feb-21 15:48:08 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2354 Manual: Yes

Peak Results

	Name	RT	Area	Height
6	Potassium Clavulanate	2.313	667880	102190
7		2.817	2396	440
8		3.157	11512	1400
9		3.459	206	33
10	Amoxicillin	3.883	3693517	332333
11		6.476	2176	126
12		7.468	1156	71
13		9.999	2861	135

Παράρτημα 2



Excipients Report



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Sample Name: blank

Sample Set Name: 09112019_LC16

Date Acquired: 09-Nov-19 09:58:44 EET

Vial: 1

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

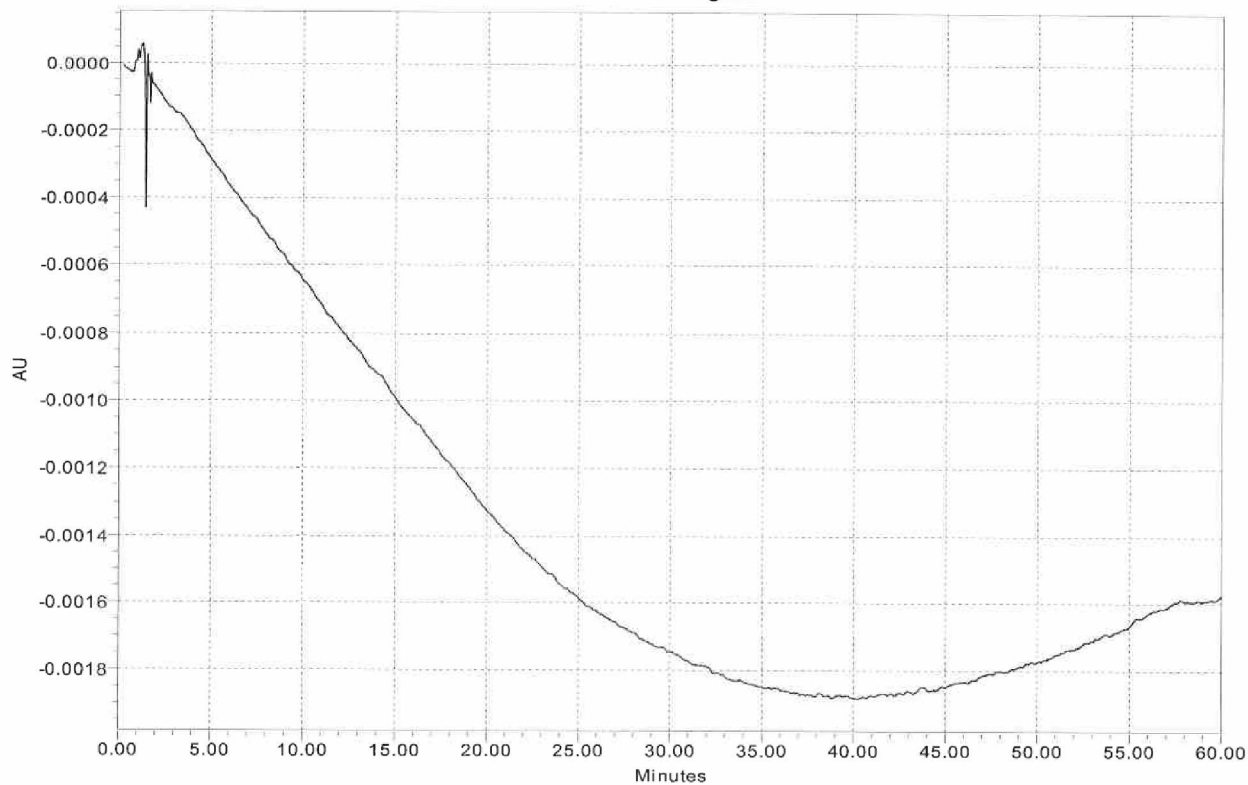
Date Processed: 20-Feb-21 20:52:50 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2360 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Error Log

All Peaks Table group contains information that doesn't match the data being reported.

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank

Sample Set Name: 09112019_LC16

Date Acquired: 09-Nov-19 10:59:52 EET

Vial: 1

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 2

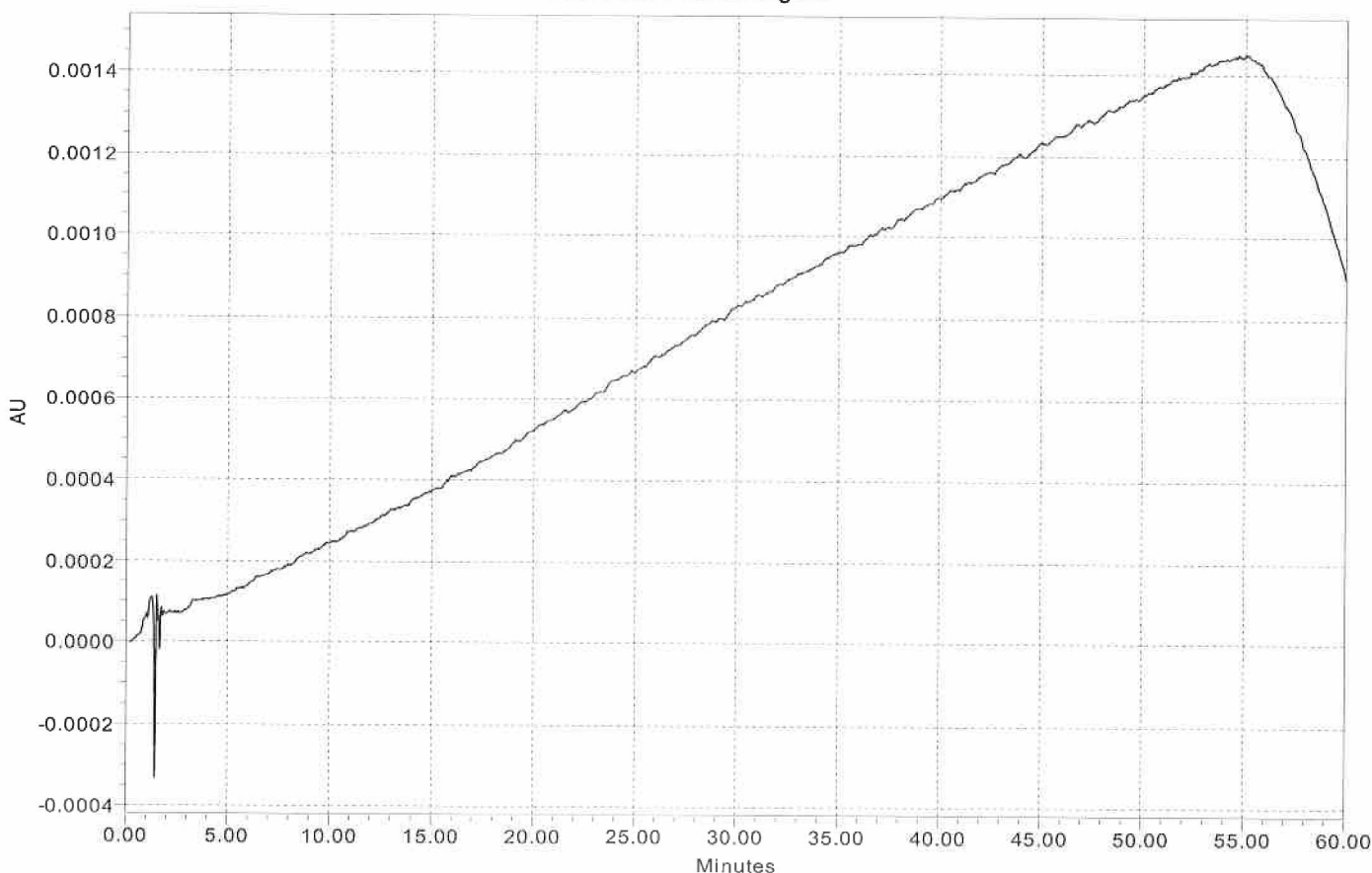
Date Processed: 20-Feb-21 20:52:53 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2361 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Error Log

All Peaks Table group contains information that doesn't match the data being reported.

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank

Sample Set Name: 09112019_LC16

Date Acquired: 09-Nov-19 12:01:02 EET

Vial: 1

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 3

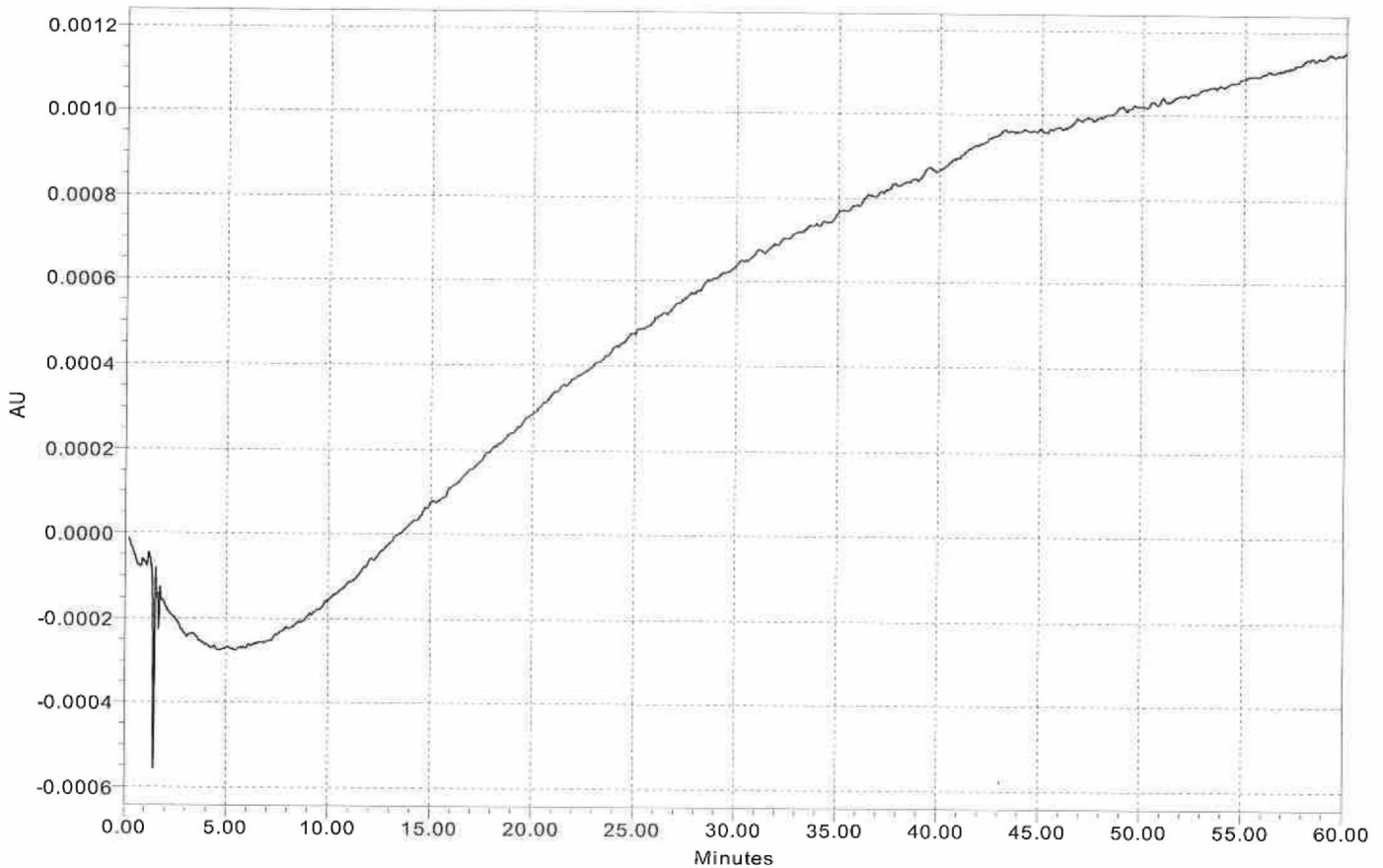
Date Processed: 20-Feb-21 20:52:55 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2362 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Error Log

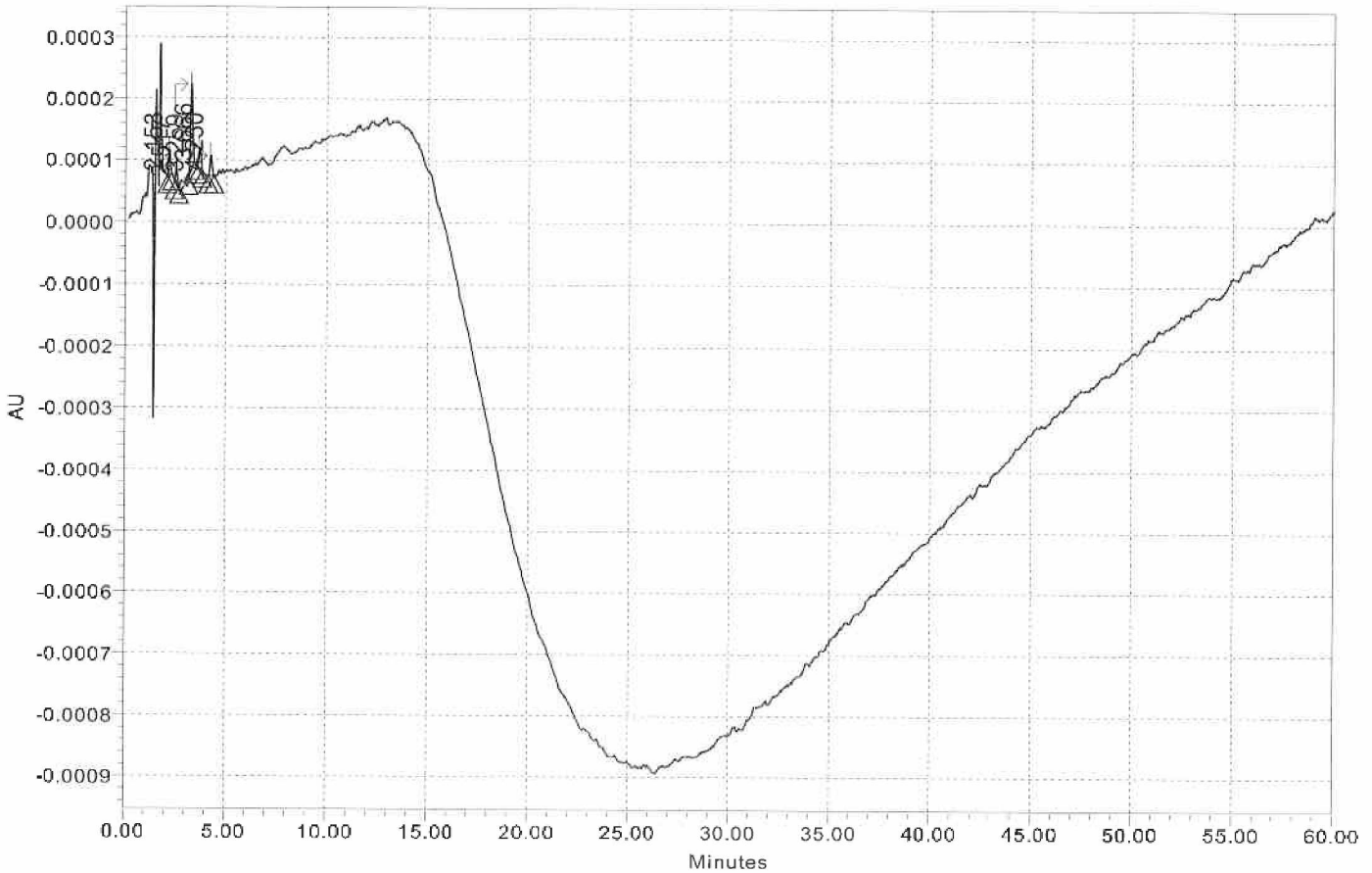
All Peaks Table group contains information that doesn't match the data being reported.

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 1caps ultra leure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 13:02:19 EET
 Vial: 2 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 1 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:03 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2363 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

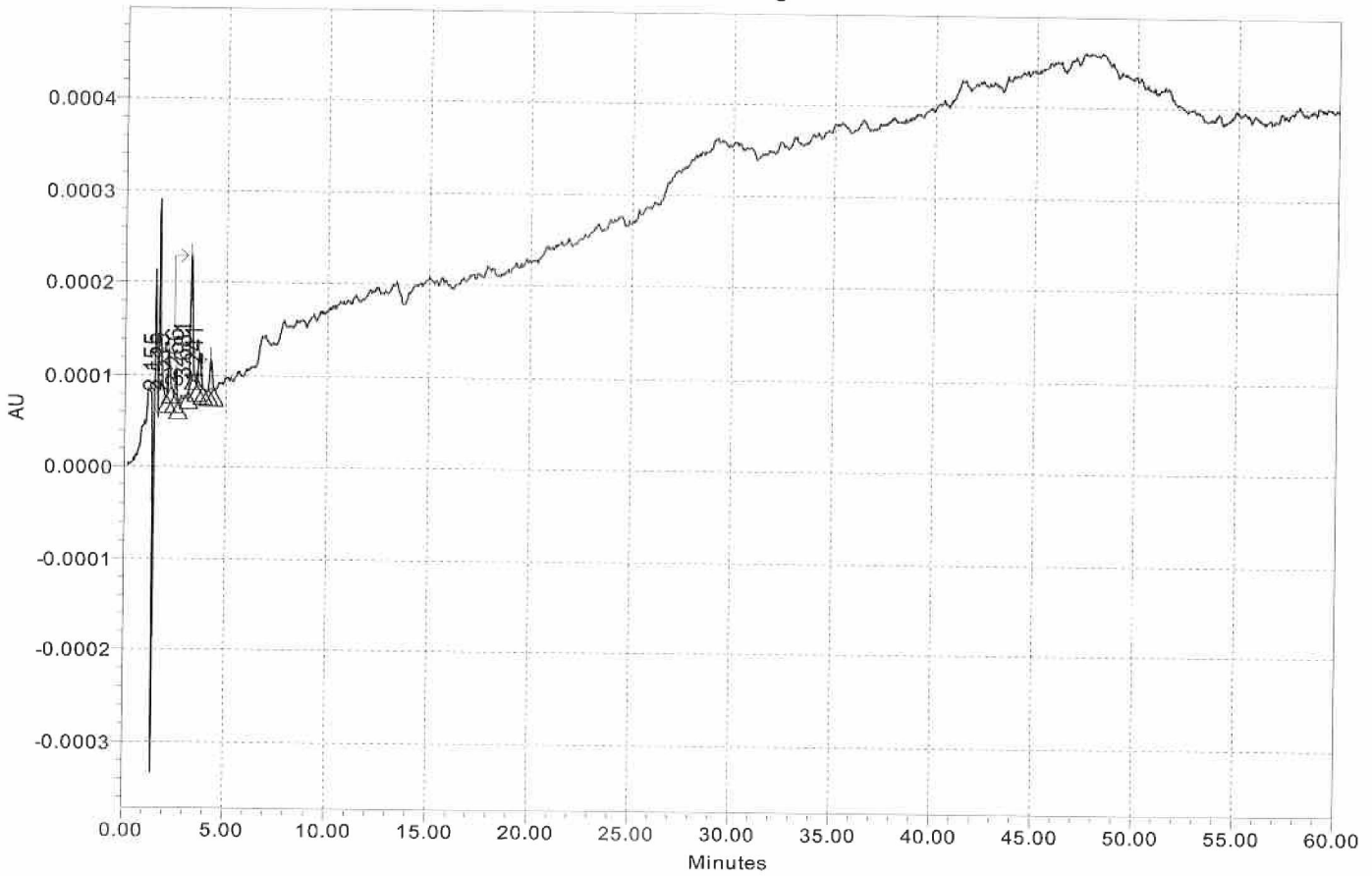
Name	RT	Area	Height
1	2.153	257	42
2	2.517	196	33
3	3.259	1119	142
4	3.666	267	32
5	4.230	250	32

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 1caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 14:03:28 EET
 Vial: 2 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 2 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:16 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2364 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

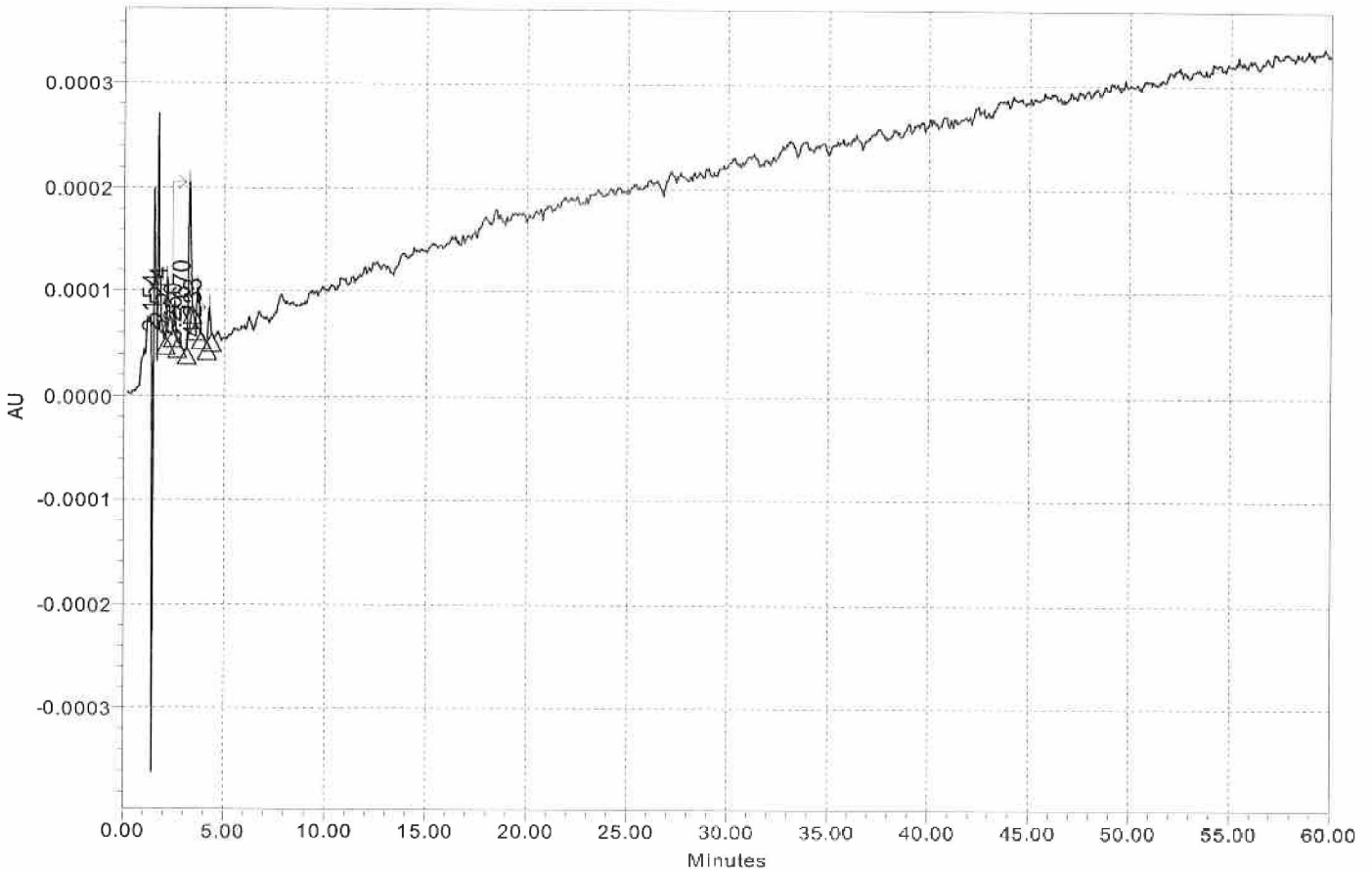
Name	RT	Area	Height
1	2.155	281	46
2	2.515	179	33
3	3.266	1048	135
4	3.681	330	36
5	4.241	264	32

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 1caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 15:04:39 EET
 Vial: 2 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 3 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:26 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2365 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

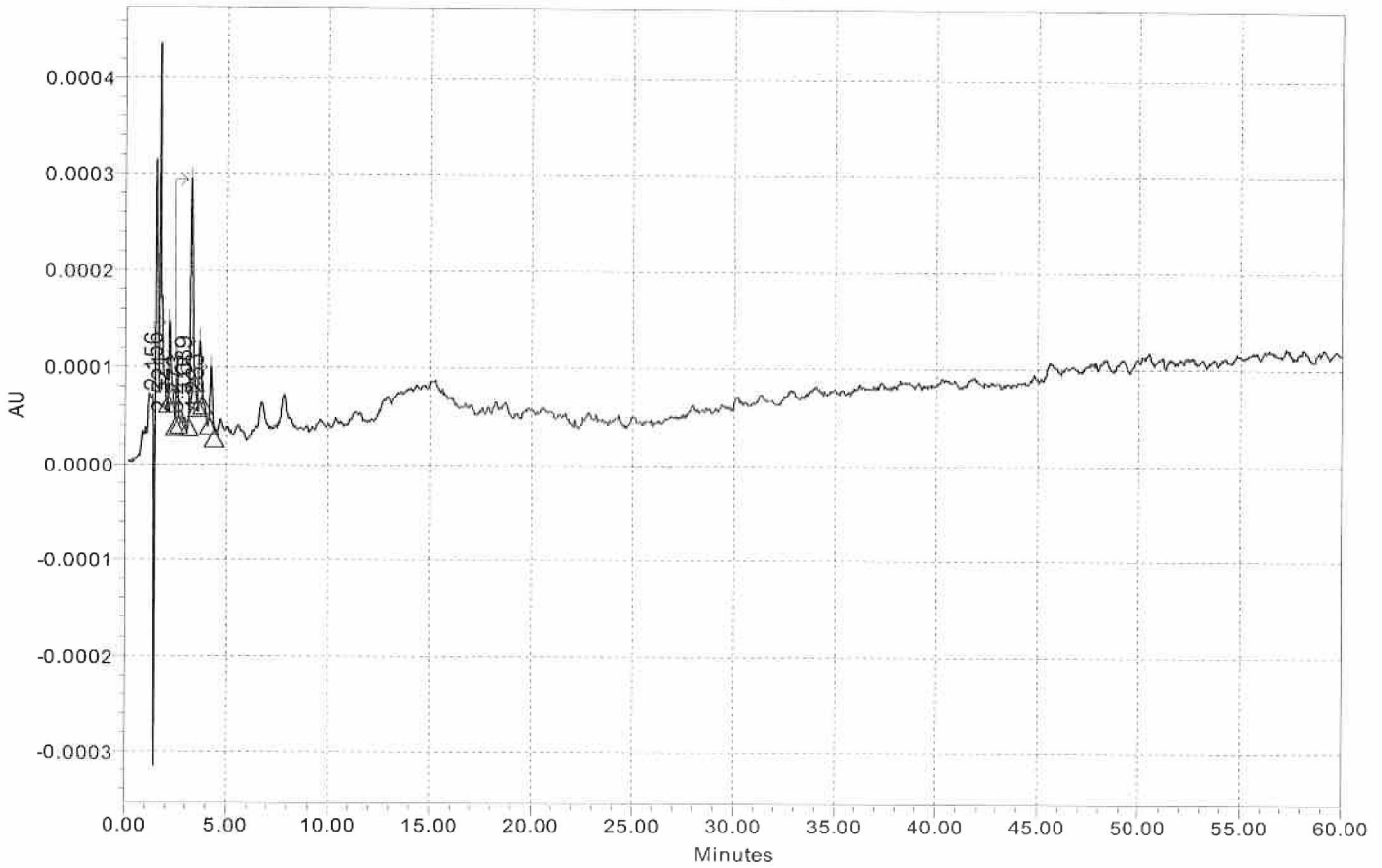
	Name	RT	Area	Height
1		2.154	288	48
2		2.514	169	31
3		3.260	1111	141
4		3.670	314	37
5		4.233	214	28

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 2caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 16:05:59 EET
 Vial: 3 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 1 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:35 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2366 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.156	433	74
2		2.521	326	62
3		3.273	1784	227
4		3.689	489	59
5		4.233	413	56

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank with 2caps ultra levure

Sample Set Name: 09112019_LC16

Date Acquired: 09-Nov-19 17:07:08 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 2

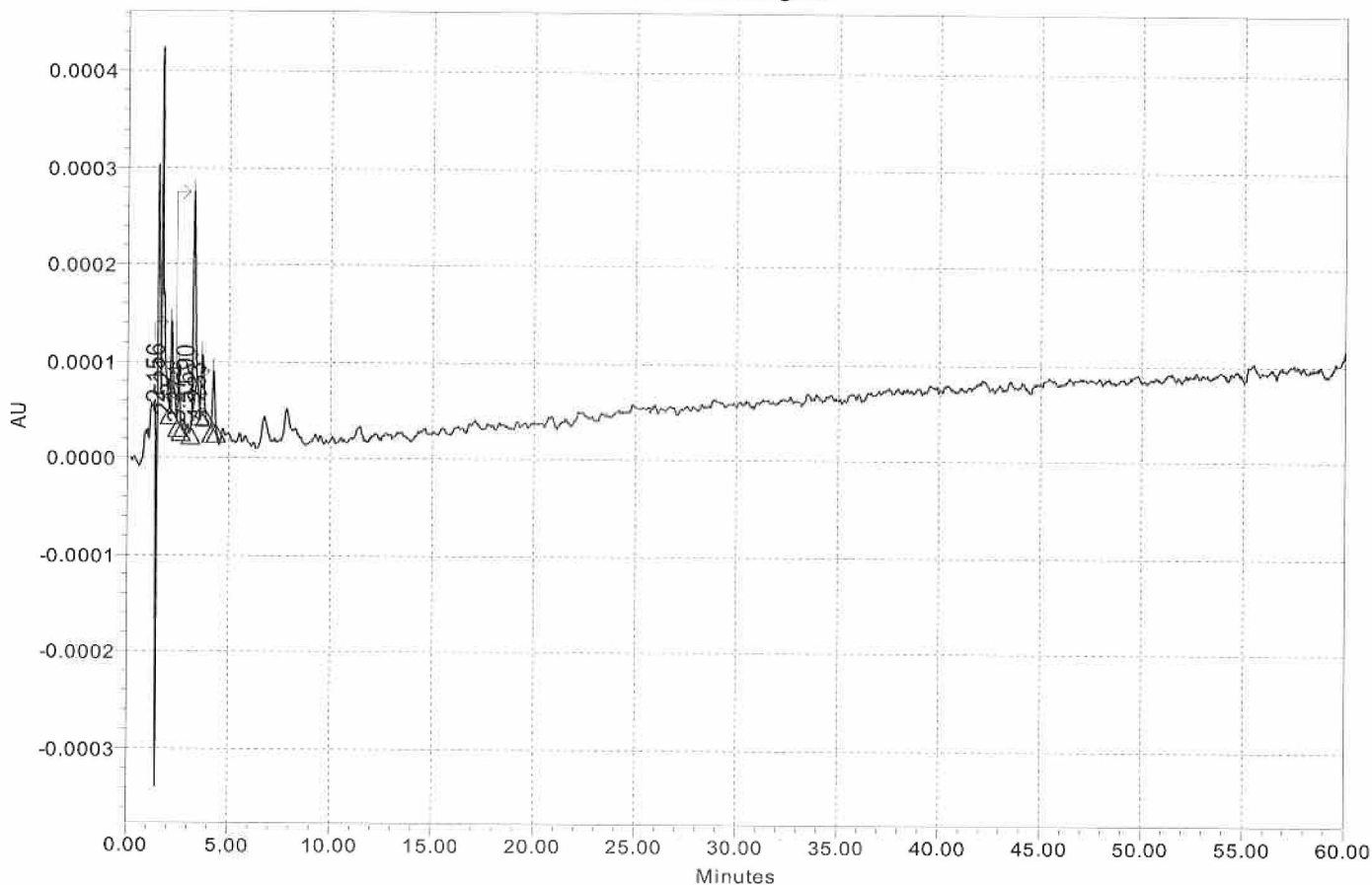
Date Processed: 20-Feb-21 20:53:40 EET

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2367 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

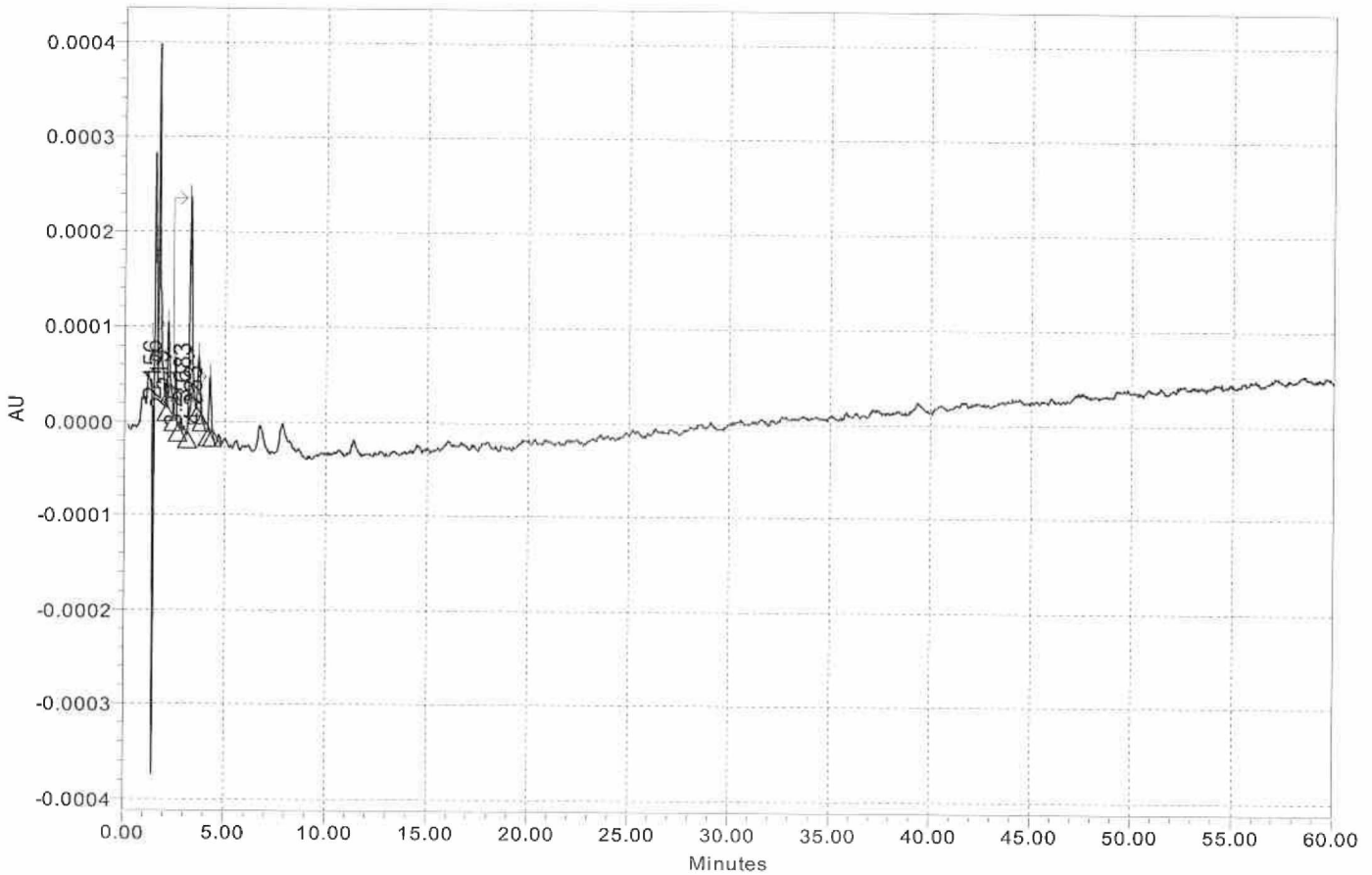
	Name	RT	Area	Height
1		2.156	426	76
2		2.521	333	61
3		3.274	1711	218
4		3.690	472	56
5		4.233	410	56

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 2caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 18:08:17 EET
 Vial: 3 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 3 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:46 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2368 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

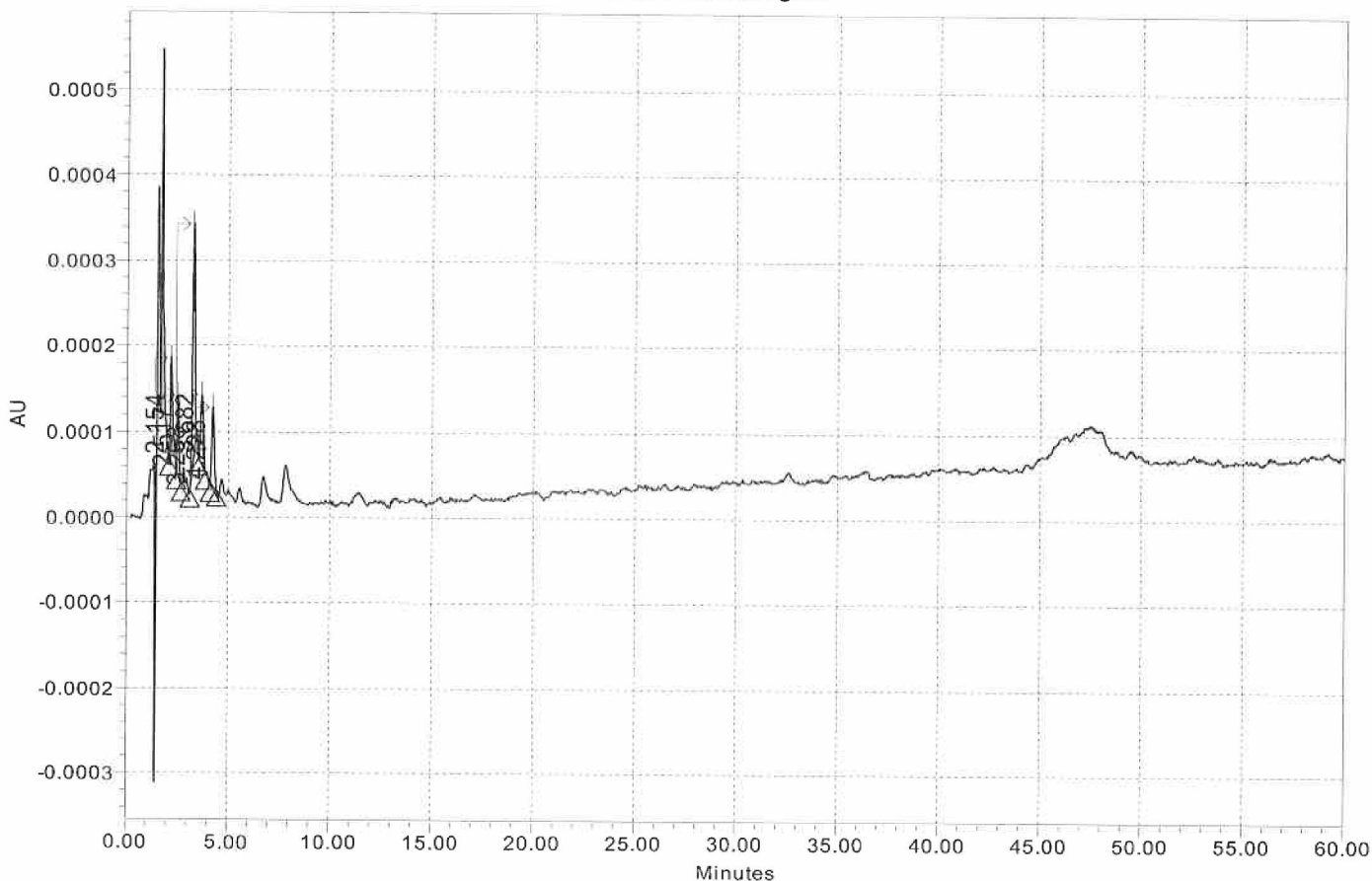
	Name	RT	Area	Height
1		2.156	454	76
2		2.519	360	65
3		3.271	1751	221
4		3.683	470	56
5		4.233	411	56

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 3caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 19:09:35 EET
 Vial: 4 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 1 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:51 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2369 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

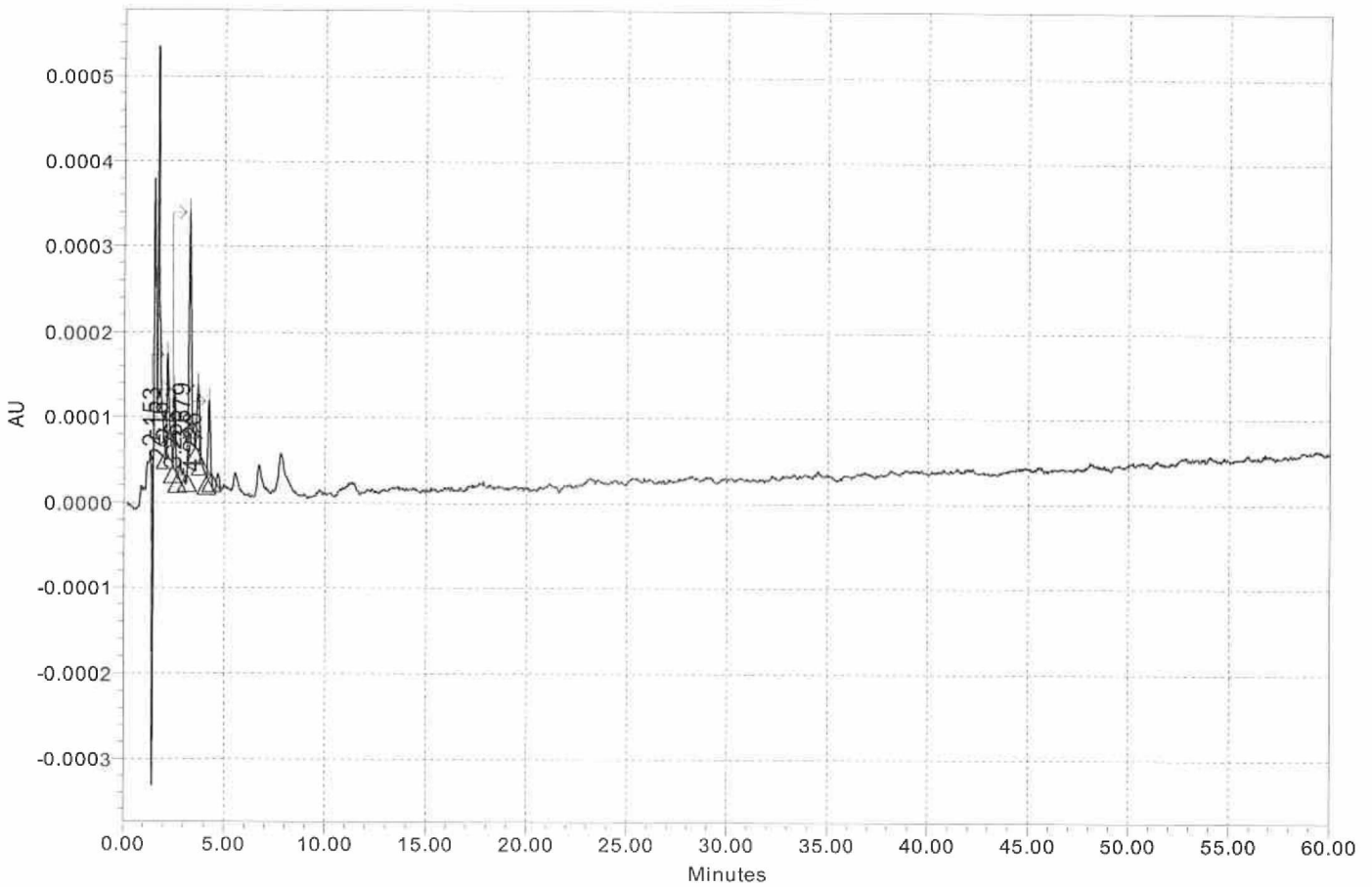
	Name	RT	Area	Height
1		2.154	626	105
2		2.517	529	93
3		3.268	2178	277
4		3.682	753	81
5		4.228	793	92

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 3caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 20:10:43 EET
 Vial: 4 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 2 Date Processed: 20-Feb-21 20:53:59 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2370 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

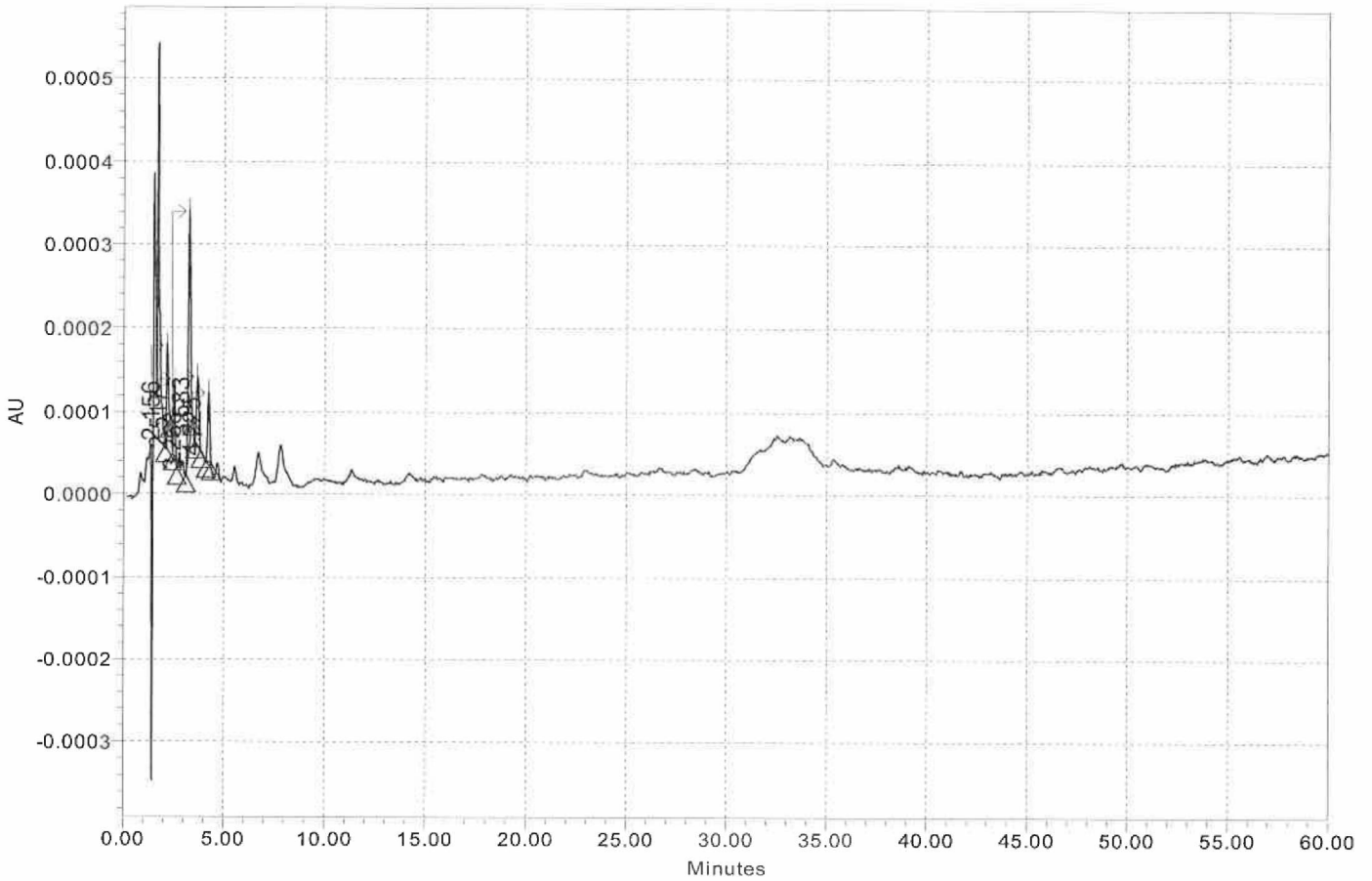
	Name	RT	Area	Height
1		2.153	622	103
2		2.516	520	93
3		3.266	2085	275
4		3.679	678	78
5		4.226	660	88

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank with 3caps ultra levure
 Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 21:11:51 EET
 Vial: 4 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 3 Date Processed: 20-Feb-21 20:54:04 EET
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2371 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

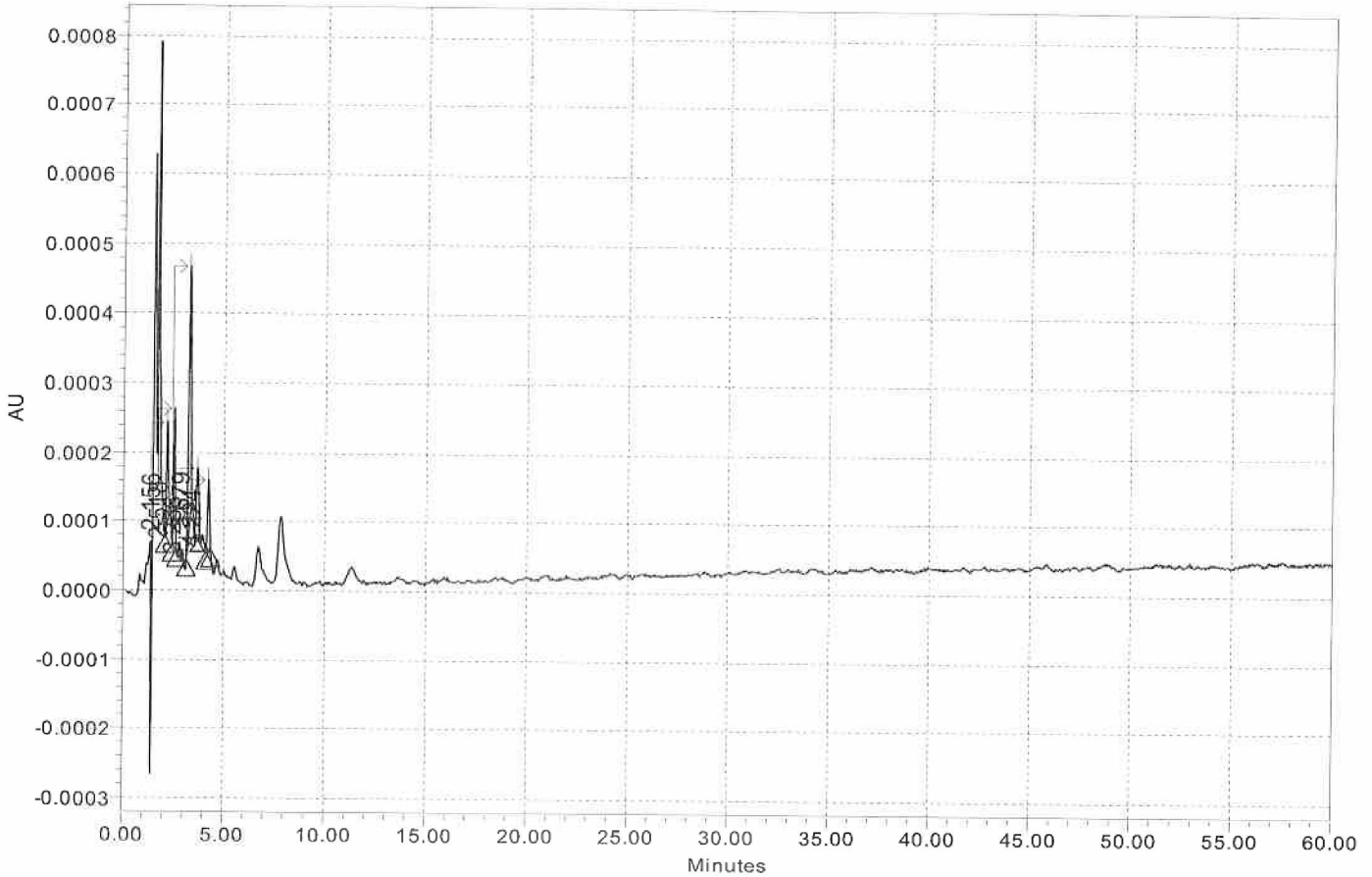
	Name	RT	Area	Height
1		2.156	672	108
2		2.517	532	95
3		3.268	2228	283
4		3.683	726	83
5		4.225	624	84

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
Processed Channel Descr. 220nm
Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
Sample Name: blank with 4caps ultra levure
Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 09-Nov-19 22:13:09 EET
Val: 5 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
Injection #: 1 Date Processed: 20-Feb-21 20:54:10 EET
Injection Volume: 20.00 ul
Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2372 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.156	920	151
2		2.518	1131	200
3		3.266	2896	380
4		3.679	813	98
5		4.224	742	105



Excipients Report

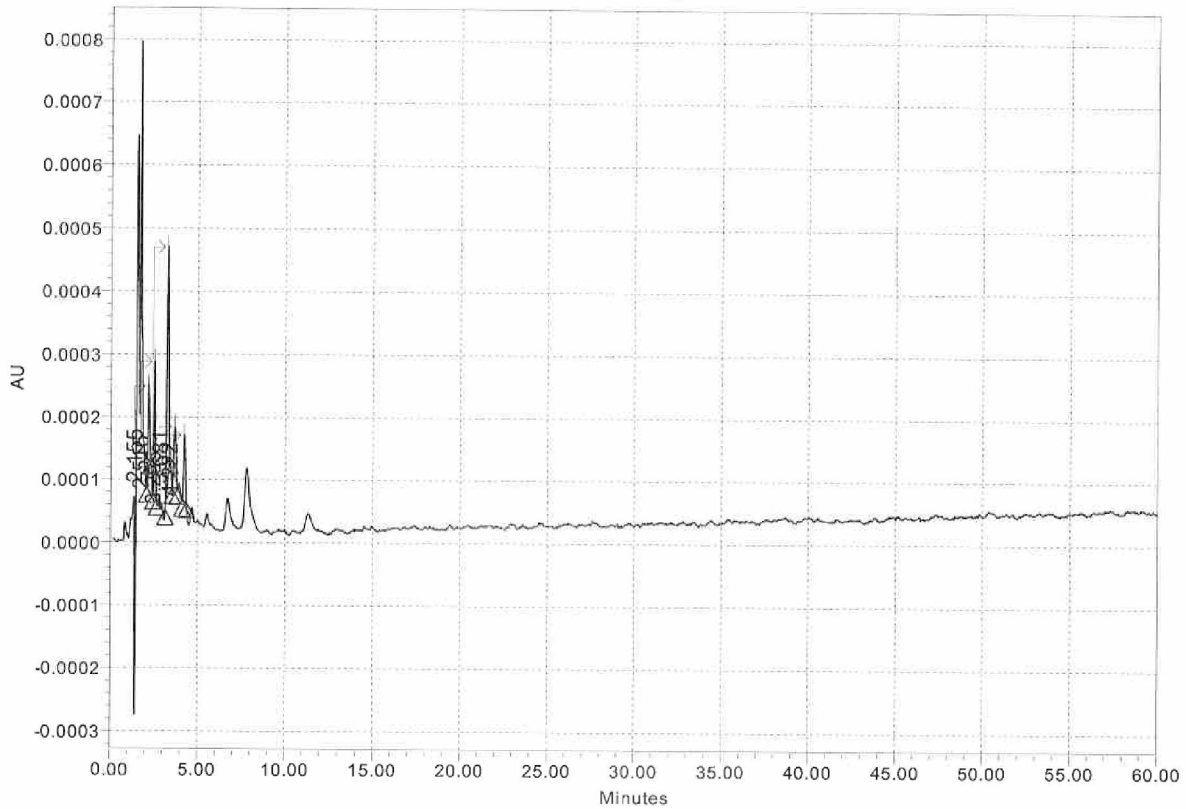


User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
Processed Channel Descr. 220nm
Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
Sample Name: blank with 4caps ultra levure
Sample Set Name: 09112019_LC16 Date Acquired: 10-Nov-19 00:15:30 EET
Vial: 5 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
Injection #: 3 Date Processed: 20-Feb-21 20:54:21 EET
Injection Volume: 20.00 ul
Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2374 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	2.155	860	143
2	2.516	1216	214
3	3.265	2865	377
4	3.681	863	99
5	4.222	757	107

Printing date: 14-Sep-21

Analyst: Karageorgou Eleni (ekarageorgou)

Page 1 of 1

Παράρτημα 3



Excipients Report

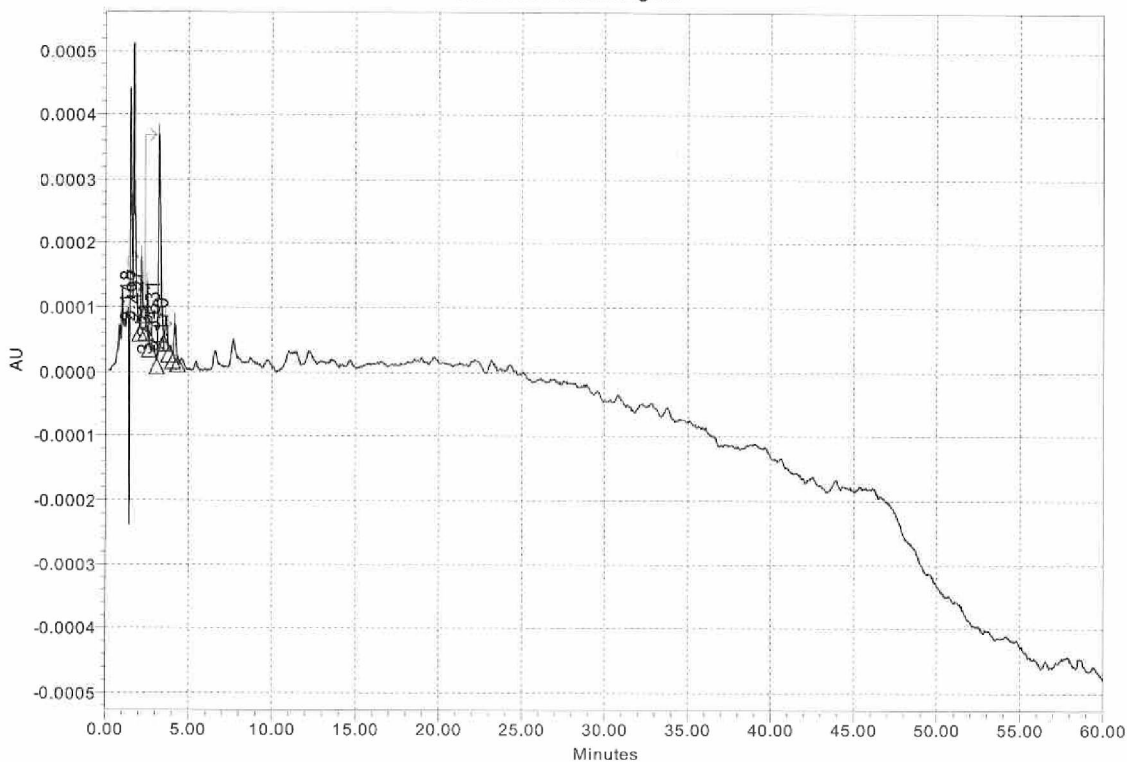


User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank+ultra levure batch 83 1
 Sample Set Name: 16112019_LC16 Date Acquired: 16-Nov-19 12:39:07 EET
 Vial: 1 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 1 Date Processed: 05-Sep-21 16:07:04 EEST
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2387 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.148	521	92
2		2.497	391	76
3		3.231	3354	334
4		3.631	290	37
5		4.170	369	48

Printing date: 14-Sep-21

Analyst: Karageorgou Eleni (ekarageorgou)

Page 1 of 1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ultra levure batch 83 2

Sample Set Name: 16112019_LC16

Date Acquired: 16-Nov-19 13:40:23 EET

Val: 2

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

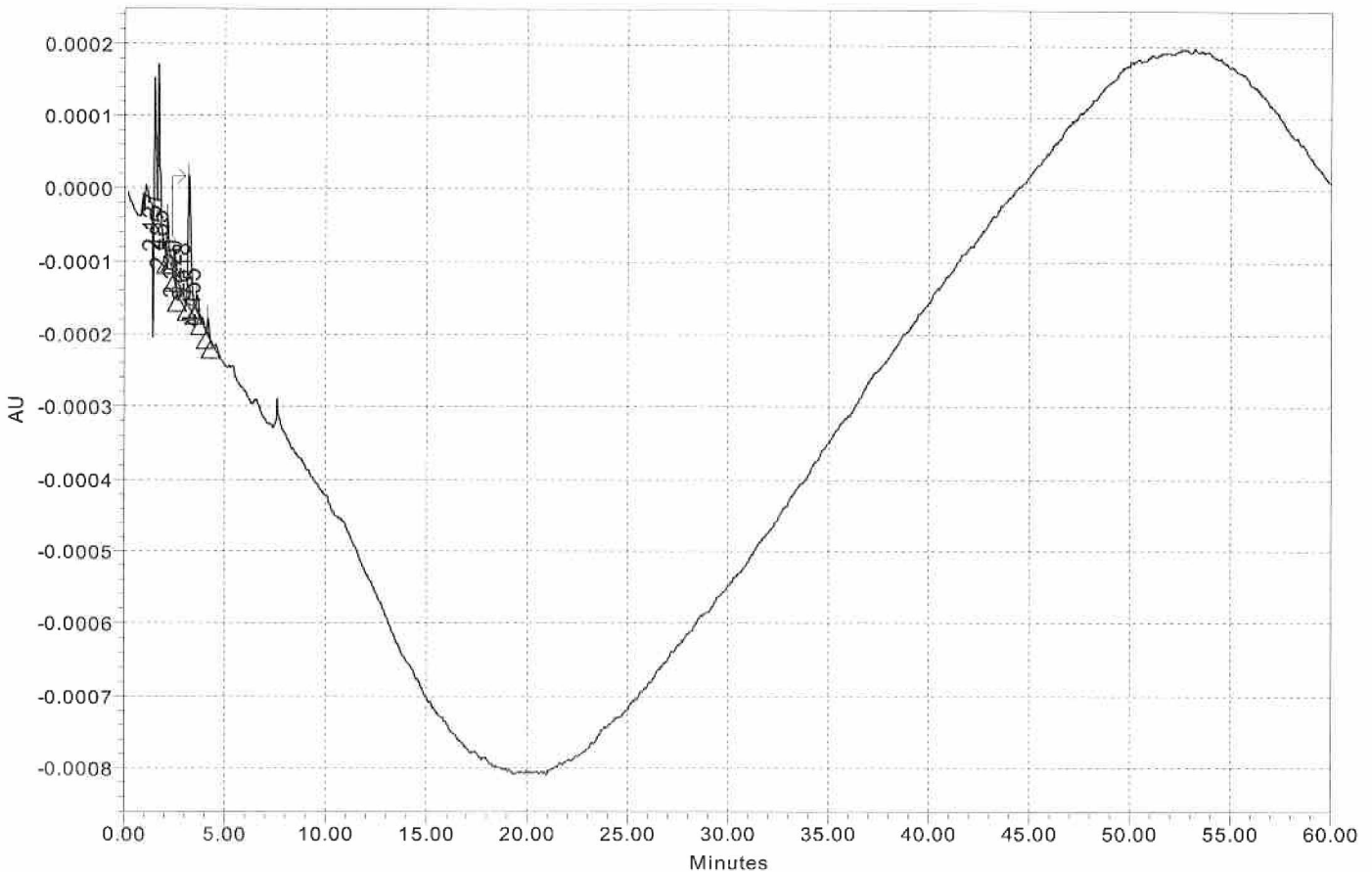
Date Processed: 05-Sep-21 16:06:44 EEST

Injection Volume: 10.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2386 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.137	300	53
2		2.485	226	44
3		3.220	1737	177
4		3.618	169	21
5		4.155	158	23

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ultra levure batch 365 1

Sample Set Name: 16112019_LC16

Date Acquired: 16-Nov-19 14:41:38 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

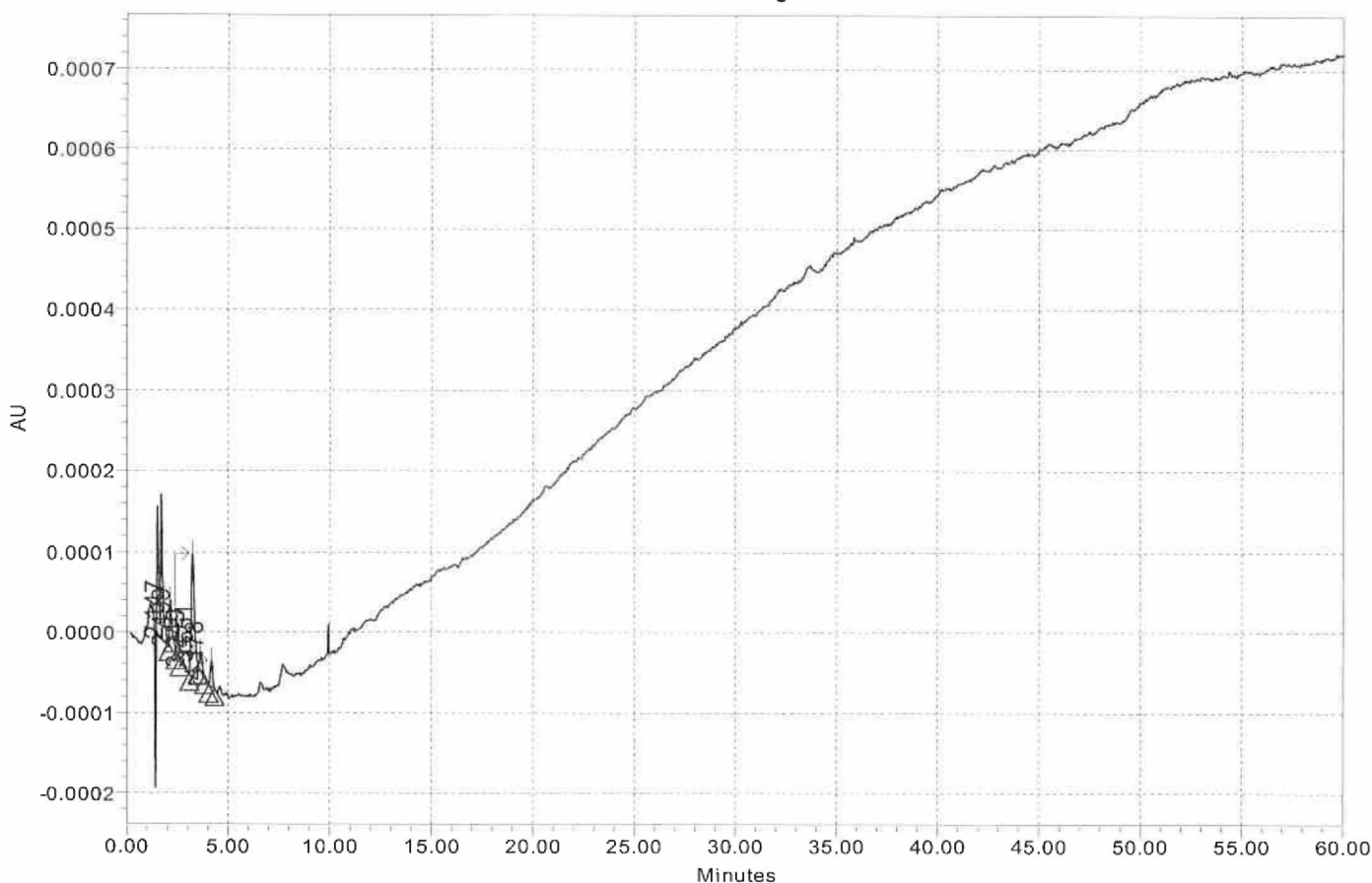
Date Processed: 05-Sep-21 16:06:22 EEST

Injection Volume: 10.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2385 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.147	282	50
2		2.499	197	39
3		3.249	1538	146
4		3.651	214	24
5		4.178	253	32

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ultra lewure batch 365 2

Sample Set Name: 16112019_LC16

Date Acquired: 16-Nov-19 15:42:53 EET

Vial: 4

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

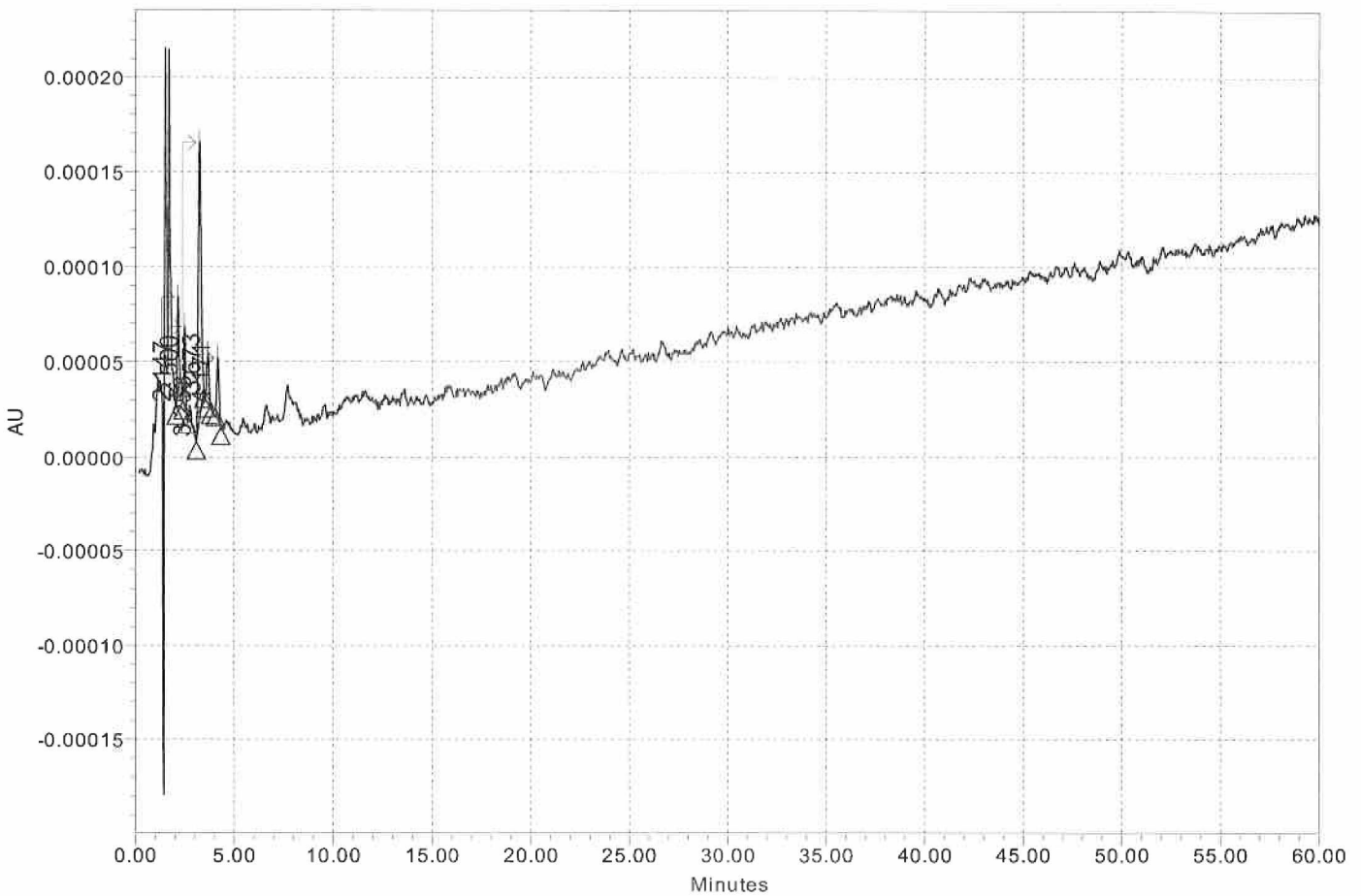
Date Processed: 05-Sep-21 16:05:50 EEST

Injection Volume: 10.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2384 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.147	294	50
2		2.500	210	42
3		3.253	1436	145
4		3.673	205	25
5		4.171	241	31

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ultra levure batch 340 1

Sample Set Name: 16112019_LC16

Date Acquired: 16-Nov-19 16:44:08 EET

Vial: 5

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

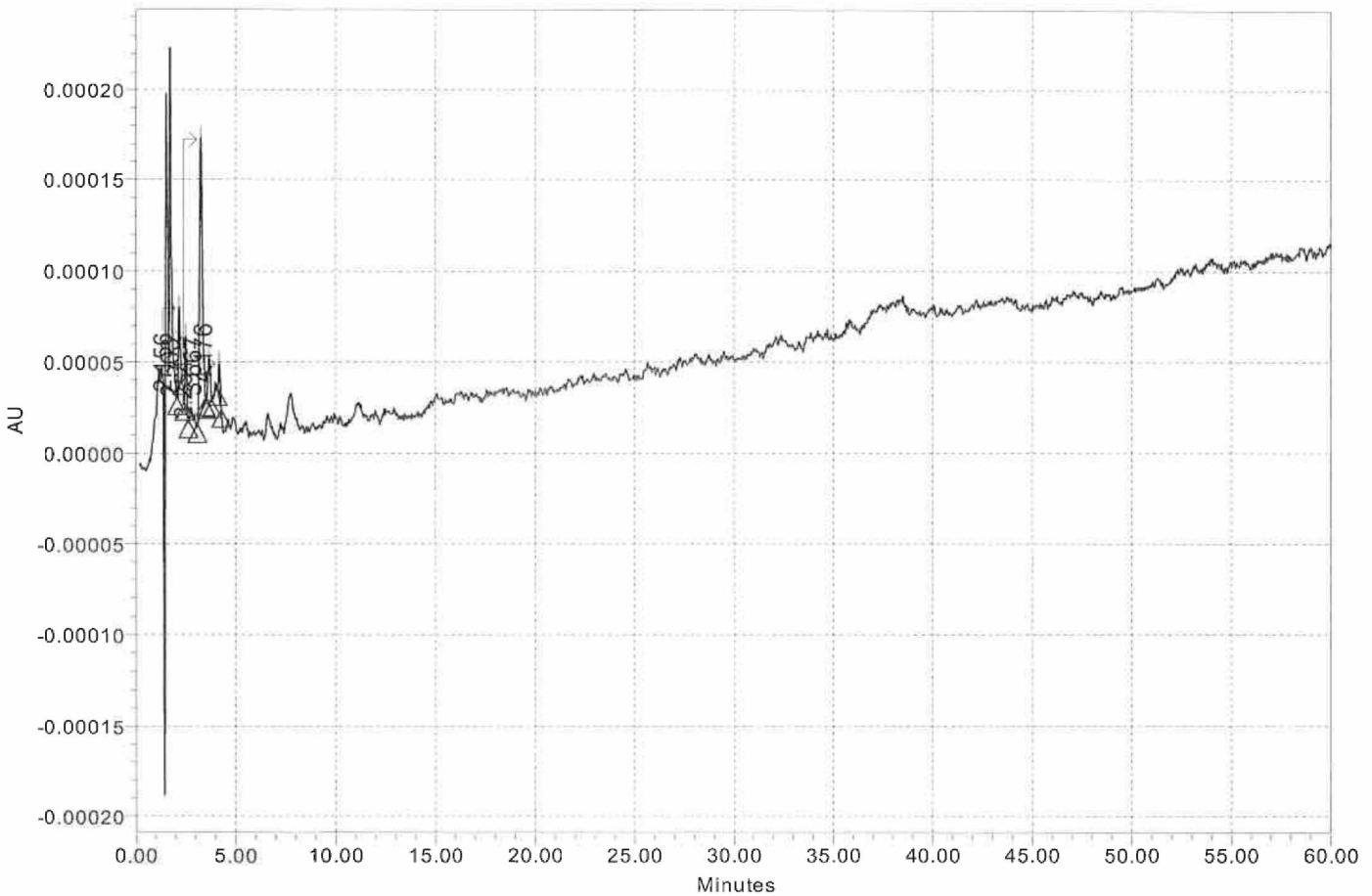
Date Processed: 05-Sep-21 16:05:15 EEST

Injection Volume: 10.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2383 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	2.156	284	45
2	2.503	219	41
3	3.254	1493	152
4	3.667	191	23
5	4.176	116	19

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ultra leuvre batch 340 2

Sample Set Name: 16112019_LC16

Date Acquired: 16-Nov-19 17:45:24 EET

Vial: 6

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

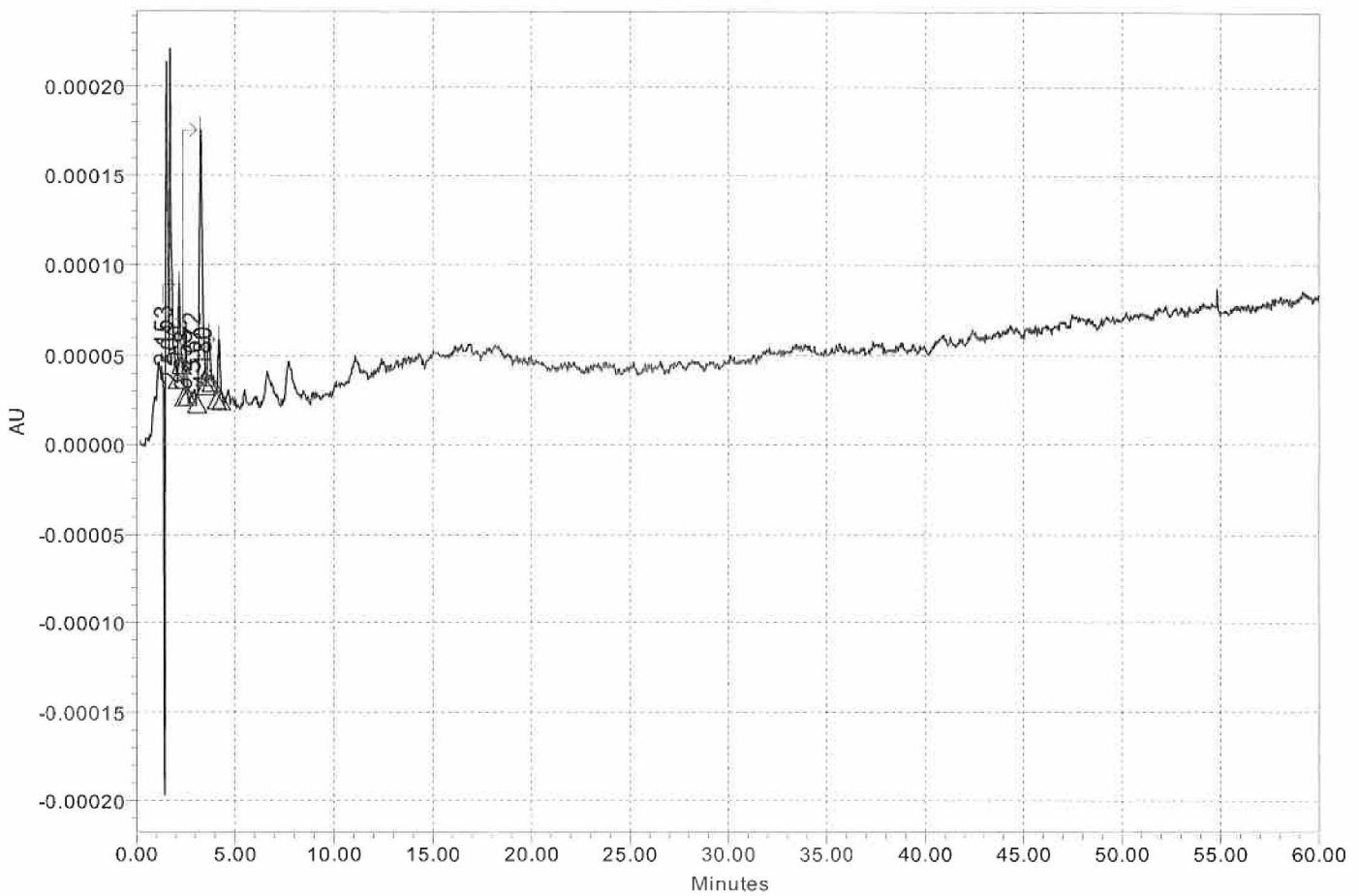
Date Processed: 05-Sep-21 16:04:57 EEST

Injection Volume: 10.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2382 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.153	260	44
2		2.504	175	35
3		3.258	1405	142
4		3.672	182	22
5		4.180	209	30

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ultra lewure batch 379 2

Sample Set Name: 16112019_LC16

Date Acquired: 16-Nov-19 19:47:56 EET

Vial: 8

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

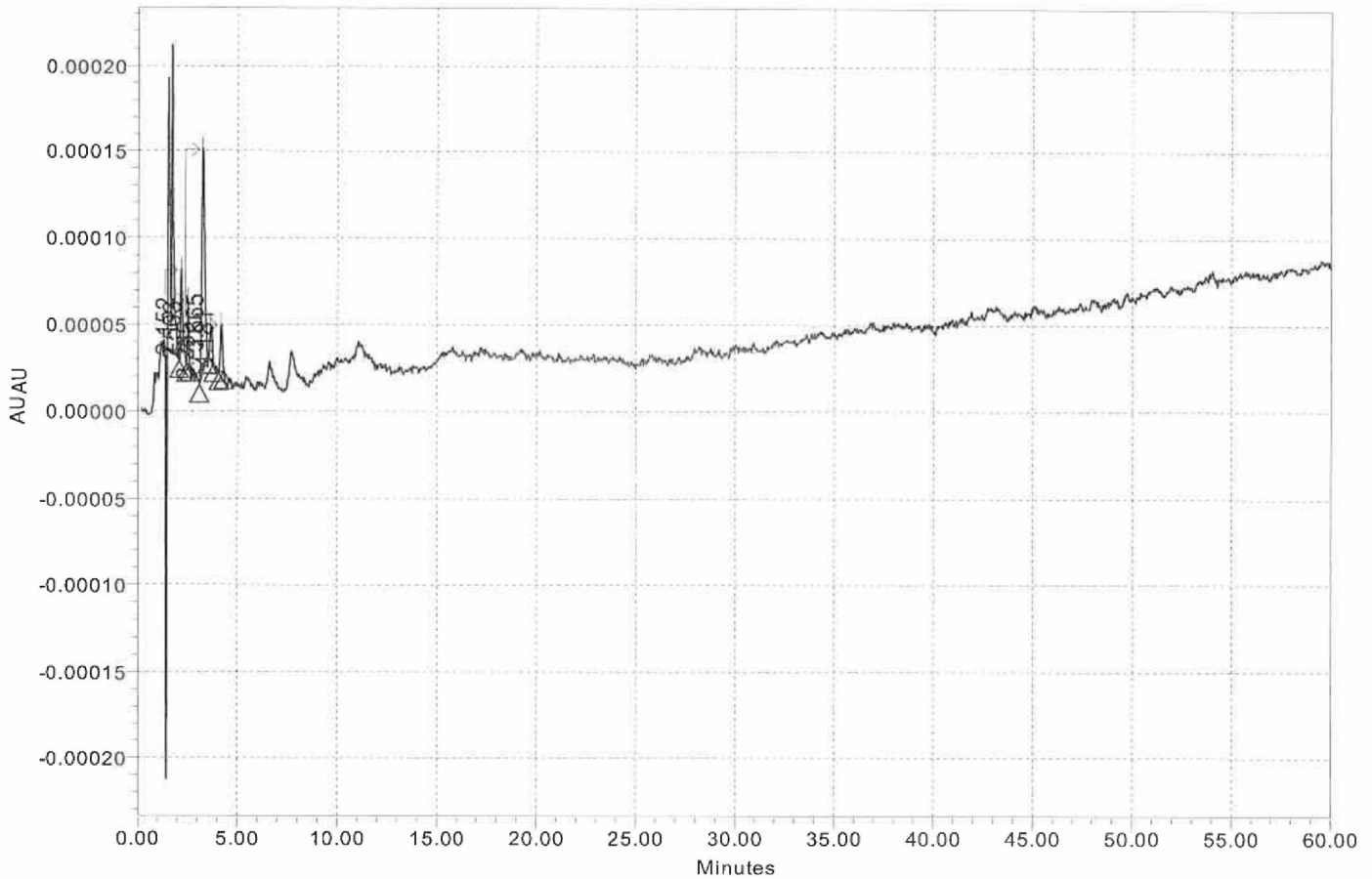
Date Processed: 05-Sep-21 16:04:25 EEST

Injection Volume: 10.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2380 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.152	254	45
2		2.503	183	37
3		3.255	1322	130
4		3.665	165	20
5		4.181	200	27

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ult.lev.10days Acc B.N 83

Sample Set Name: 30112019_LC16

Date Acquired: 30-Nov-19 11:30:01 EET

Vial: 1

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

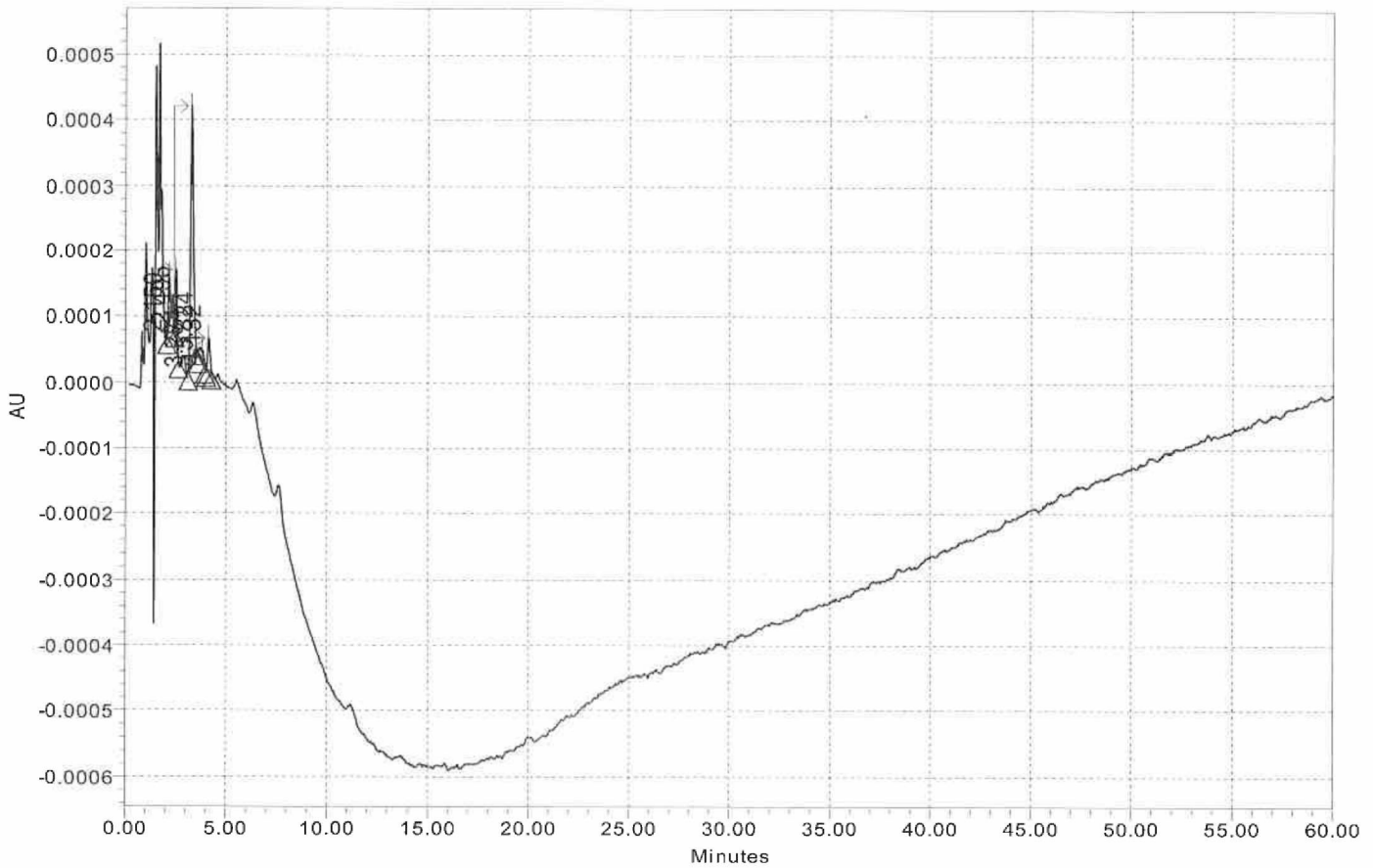
Date Processed: 05-Sep-21 16:24:03 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2388 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	2.150	437	74
2	2.495	546	107
3	3.284	3613	388
4	3.824	266	18
5	4.132	384	49

Παράρτημα 4



Excipients Report

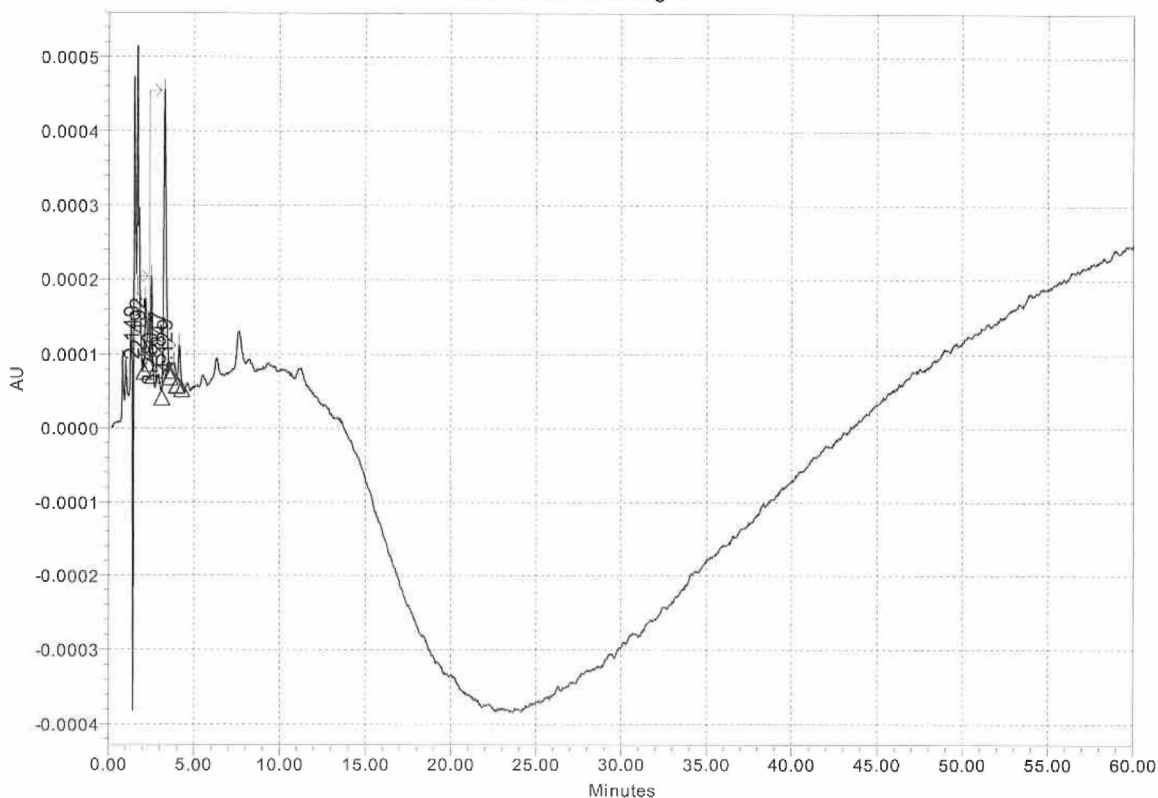


User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr: 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank+ult.lew.10days Acc B.N 83
 Sample Set Name: 30112019_LC16 Date Acquired: 30-Nov-19 12:31:10 EET
 Vial: 1 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 2 Date Processed: 05-Sep-21 16:24:08 EEST
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2389 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	2.149	403	69
2	2.492	597	115
3	3.280	3621	387
4	3.847	222	17
5	4.129	346	46

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ult.lev.10days Acc B.N 340

Sample Set Name: 30112019_LC16

Date Acquired: 30-Nov-19 13:32:29 EET

Vial: 2

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

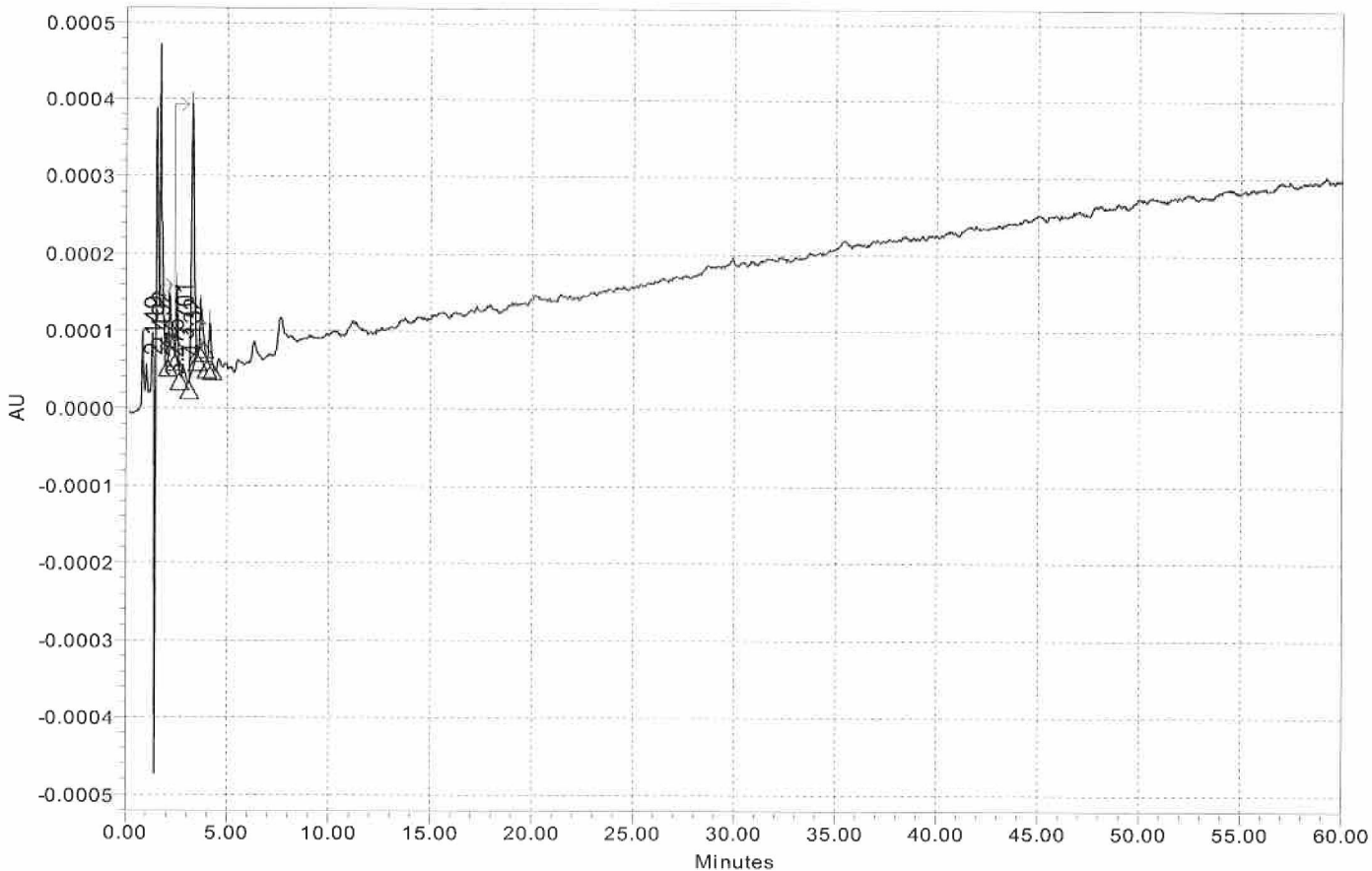
Date Processed: 05-Sep-21 16:21:29 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2390 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

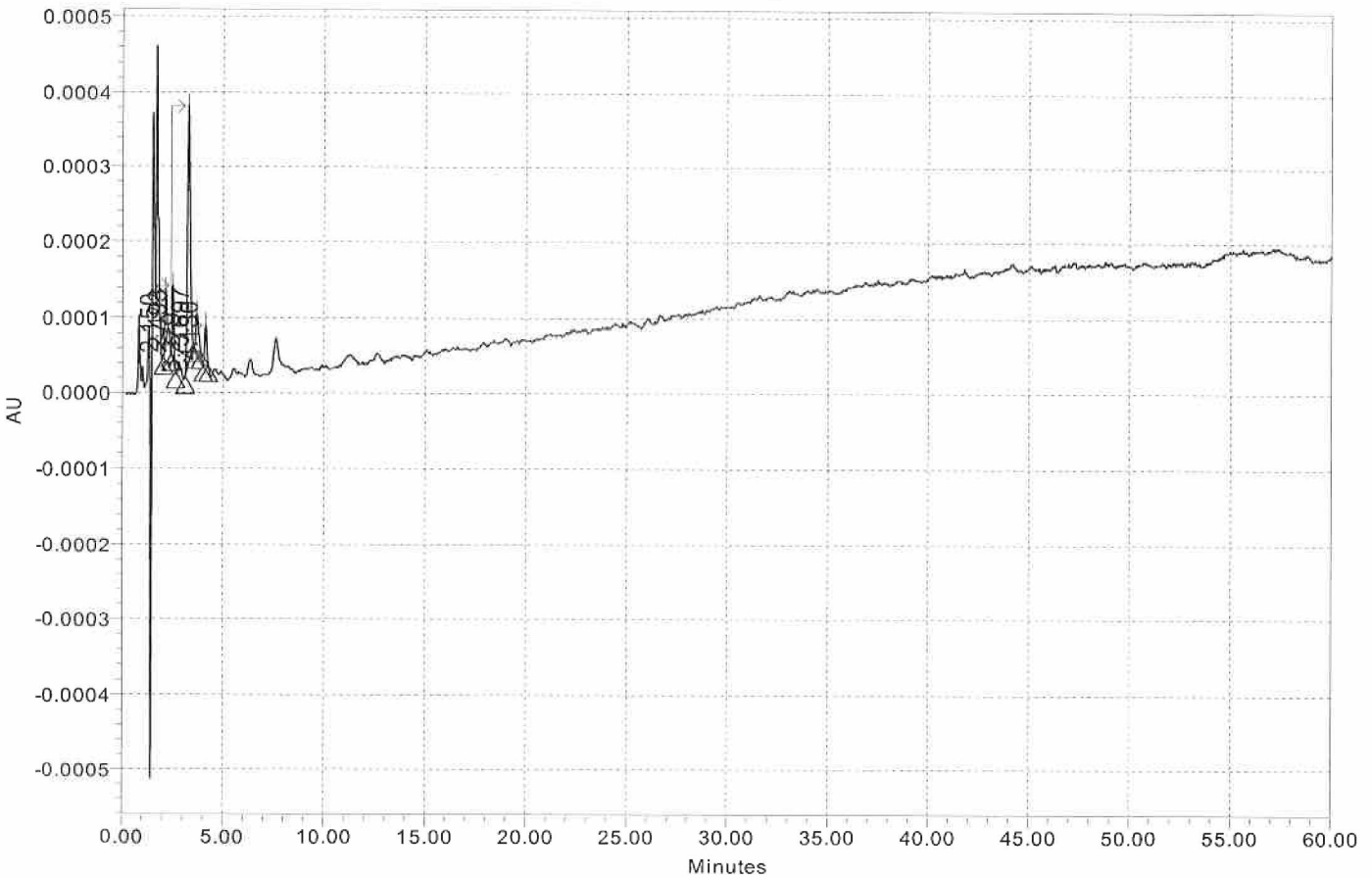
Name	RT	Area	Height
1	2.149	442	67
2	2.492	556	98
3	3.276	3299	348
4	3.701	369	47
5	4.132	364	50

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16
 Processed Channel Descr. 220nm
 Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm
 Sample Name: blank+ult.lev.10days Acc B.N 340
 Sample Set Name: 30112019_LC16 Date Acquired: 30-Nov-19 14:33:38 EET
 Vial: 2 Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16
 Injection #: 2 Date Processed: 05-Sep-21 16:21:33 EEST
 Injection Volume: 20.00 ul
 Run Time: 60.0 Minutes Result: # 1 Result Id: 2391 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.150	423	66
2		2.493	553	99
3		3.279	3203	343
4		3.697	492	50
5		4.130	395	53

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ult.lev.10days Acc B.N 365

Sample Set Name: 30112019_LC16

Date Acquired: 30-Nov-19 15:34:56 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

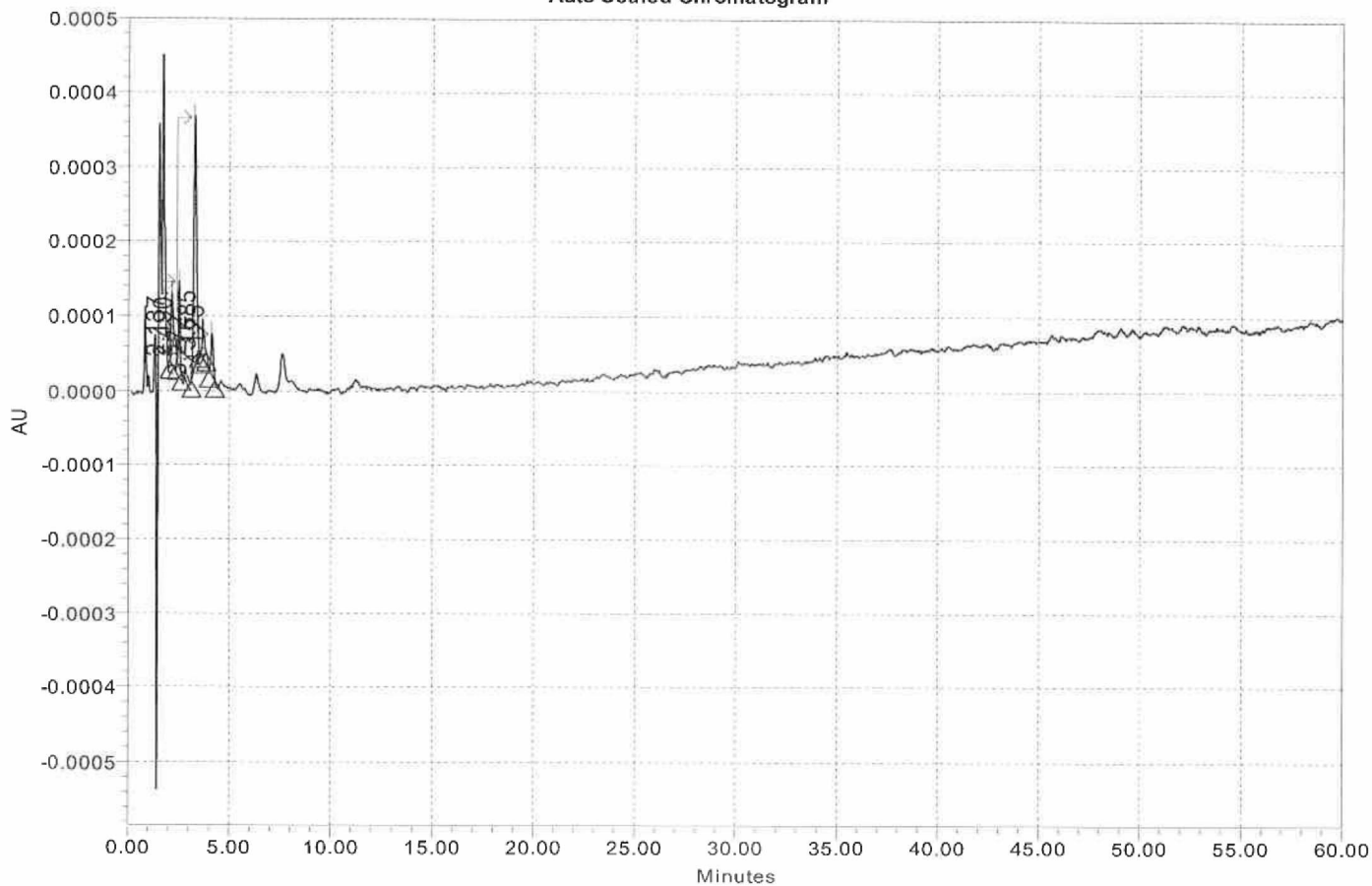
Date Processed: 05-Sep-21 16:21:36 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2392 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	2.137	491	73
2	2.490	625	114
3	3.272	3051	336
4	3.685	249	33
5	4.125	416	55

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ult.lev.10days Acc B.N 365

Sample Set Name: 30112019_LC16

Date Acquired: 30-Nov-19 16:36:05 EET

Vial: 3

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 2

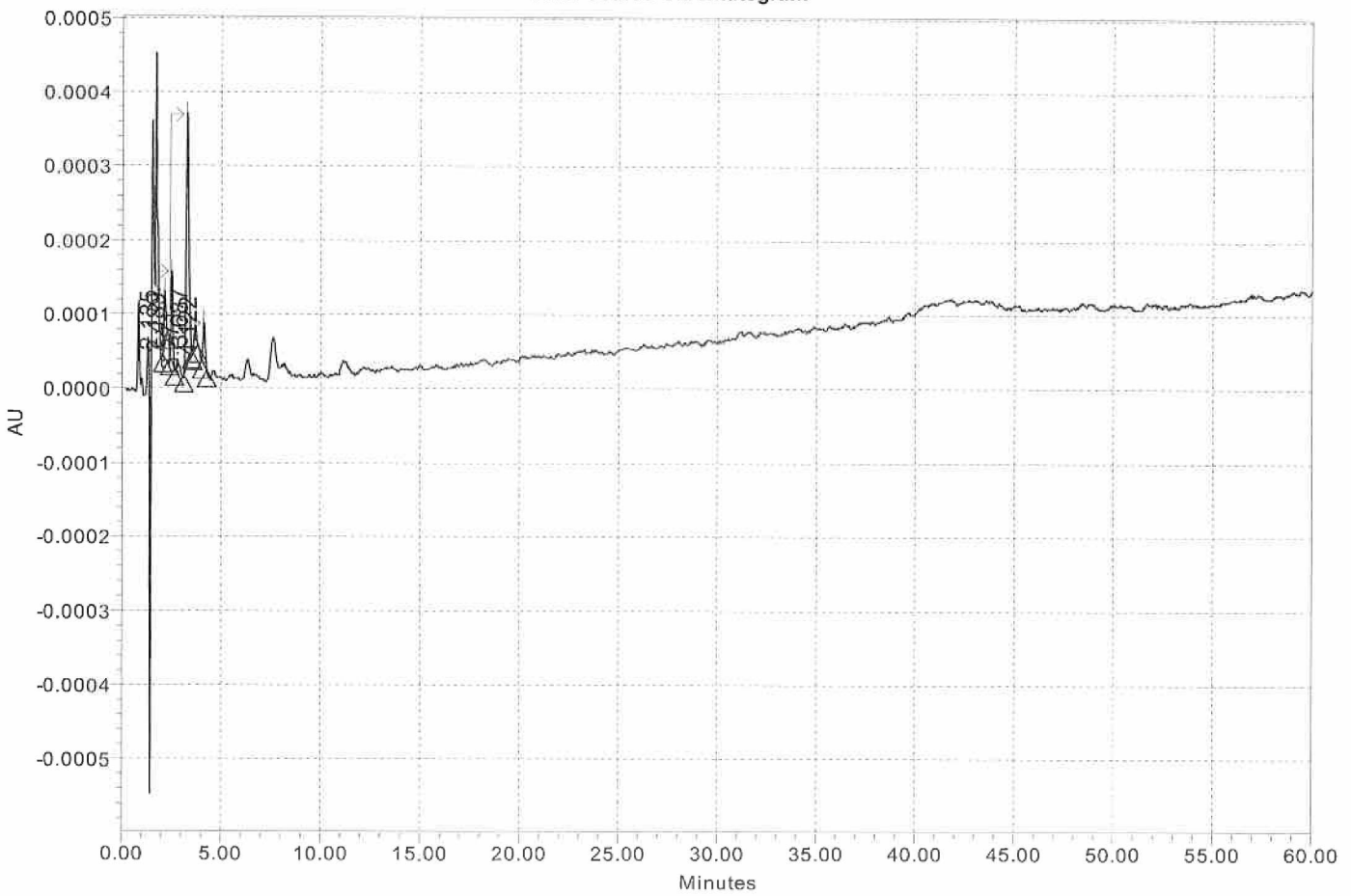
Date Processed: 05-Sep-21 16:21:40 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2393 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

	Name	RT	Area	Height
1		2.135	515	72
2		2.489	722	123
3		3.271	3182	340
4		3.687	230	30
5		4.122	412	56

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: blank+ult.lev.10days Acc B.N 379

Sample Set Name: 30112019_LC16

Date Acquired: 30-Nov-19 18:38:33 EET

Vial: 4

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 2

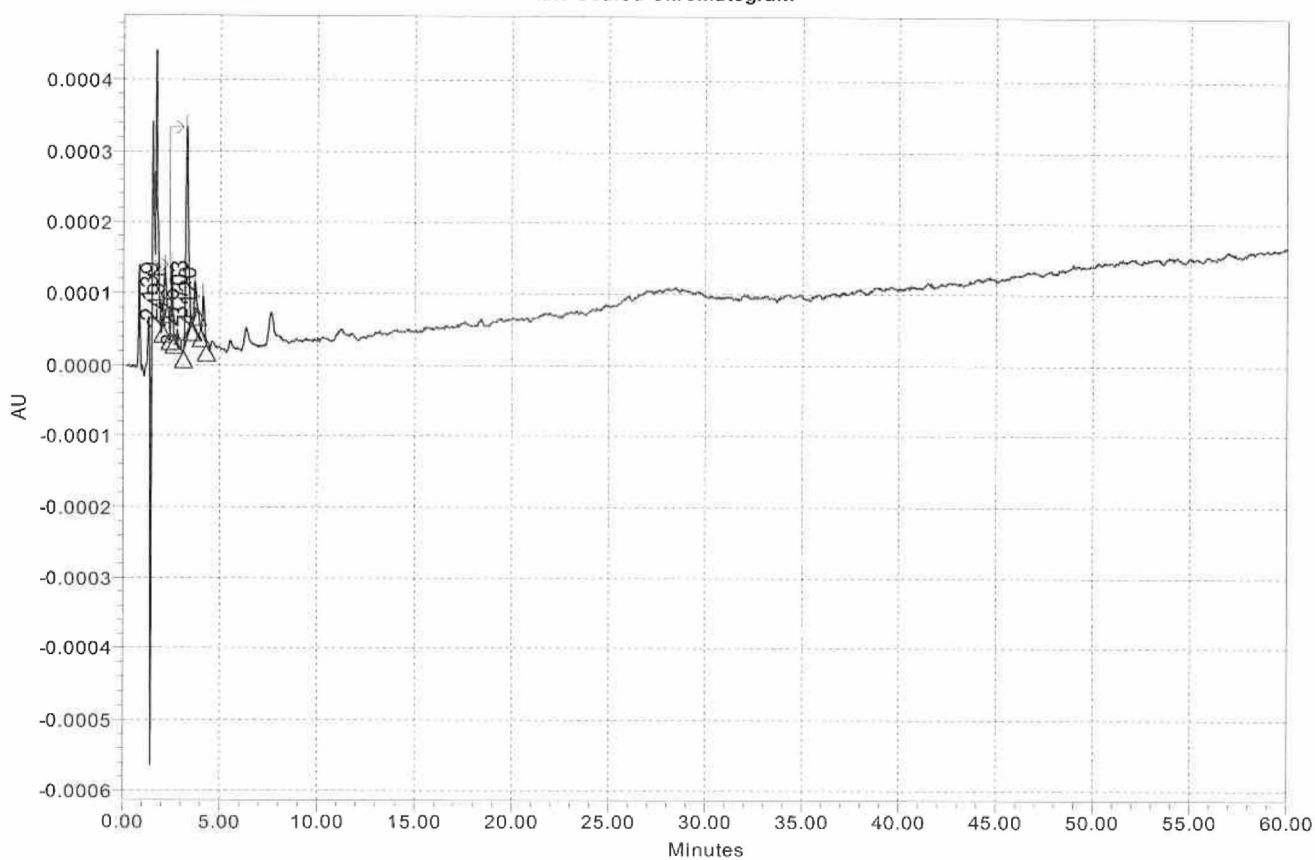
Date Processed: 05-Sep-21 16:21:49 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 60.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2395 Manual: Yes

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height
1	2.139	462	67
2	2.491	546	97
3	3.276	2753	300
4	3.703	331	45
5	4.120	410	54

Παράρτημα 5



Replicate Injection Report



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 192ppm

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 2

Date Acquired: 25-Jan-20 13:54:59 EET, 25-Jan-20 14:01:09 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:05 EEST, 06-Sep-21 00:06:06 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

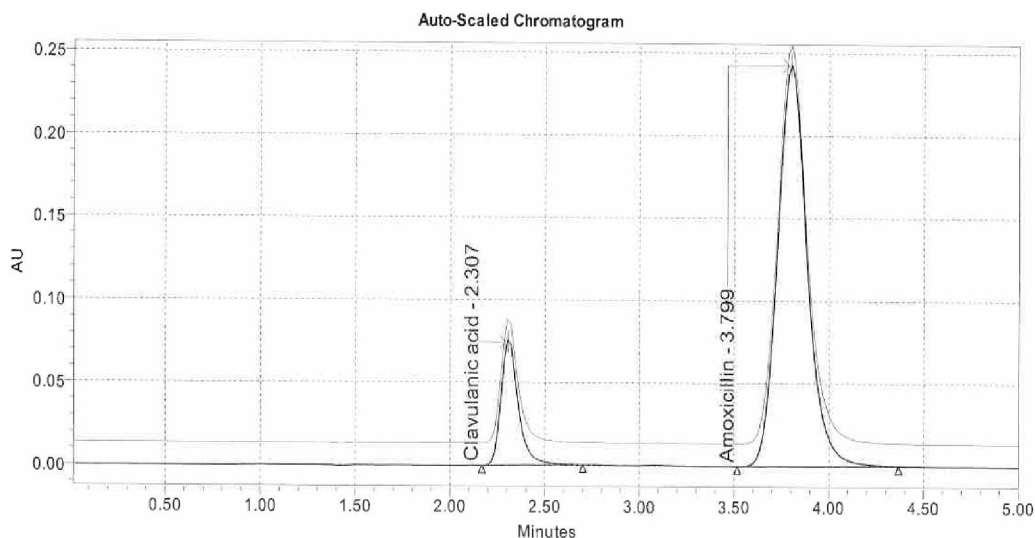
Absorbance: 220nm

Result Id: 2402, 2401

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.799	2626114
2	2	Amoxicillin	3.798	2625449
Mean			3.799	2625781
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.307	475426
2	2	Clavulanic acid	2.306	474628
Mean			2.307	475027
% RSD			0.0	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 216ppm

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 3

Date Acquired: 25-Jan-20 14:07:29 EET, 25-Jan-20 14:13:40 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:06 EEST, 06-Sep-21 00:06:07 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

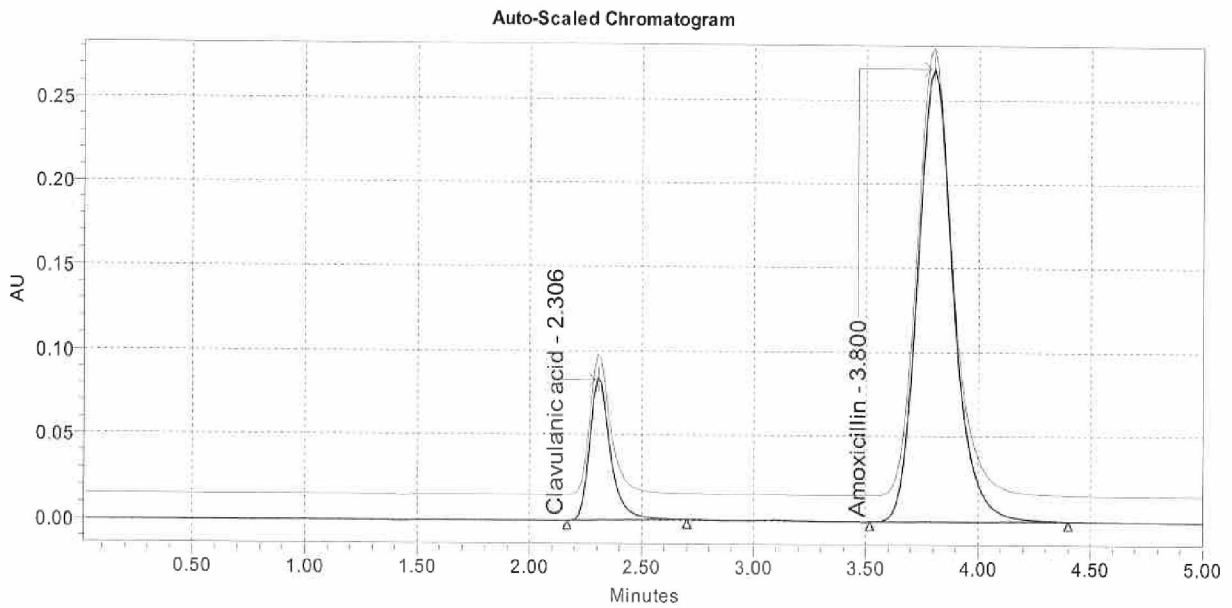
Absorbance: 220nm

Result Id: 2403, 2404

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.800	2960090
2	2	Amoxicillin	3.797	2945832
Mean			3.798	2952961
% RSD			0.0	0.3

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.306	535200
2	2	Clavulanic acid	2.306	534073
Mean			2.306	534636
% RSD			0.0	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 240ppm

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 4

Date Acquired: 25-Jan-20 14:20:00 EET, 25-Jan-20 14:26:11 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:07 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

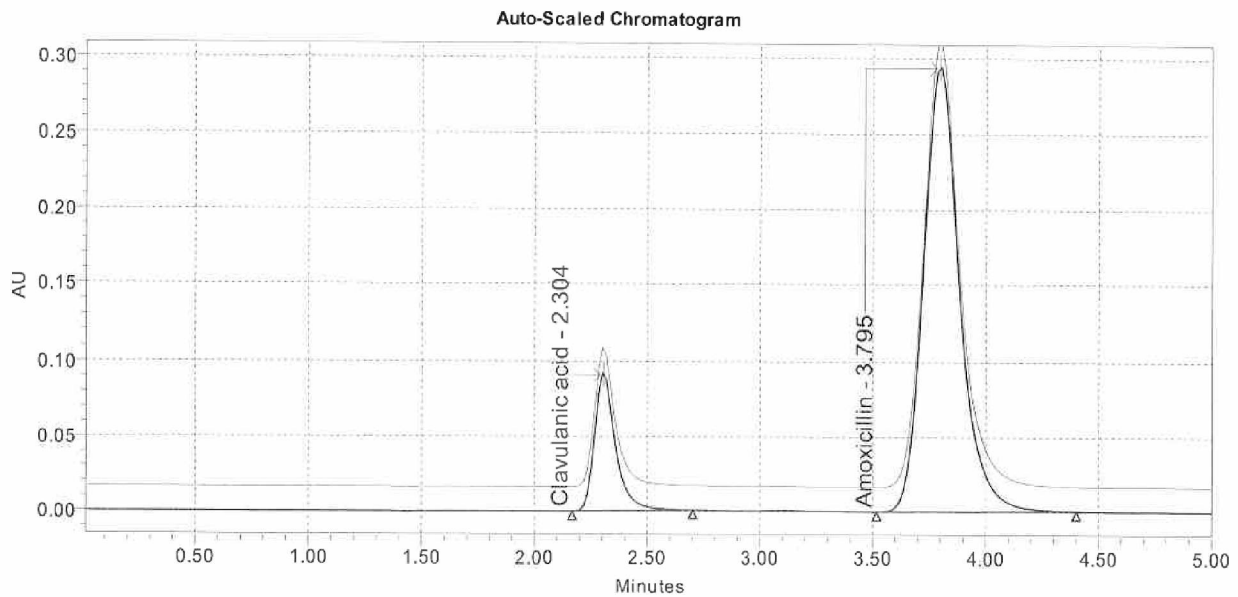
Absorbance: 220nm

Result Id: 2405, 2406

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.795	3269830
2	2	Amoxicillin	3.795	3271036
Mean			3.795	3270433
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.304	591654
2	2	Clavulanic acid	2.305	591680
Mean			2.305	591667
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 2 240ppm

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 5

Date Acquired: 25-Jan-20 14:32:31 EET, 25-Jan-20 14:38:42 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:08 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

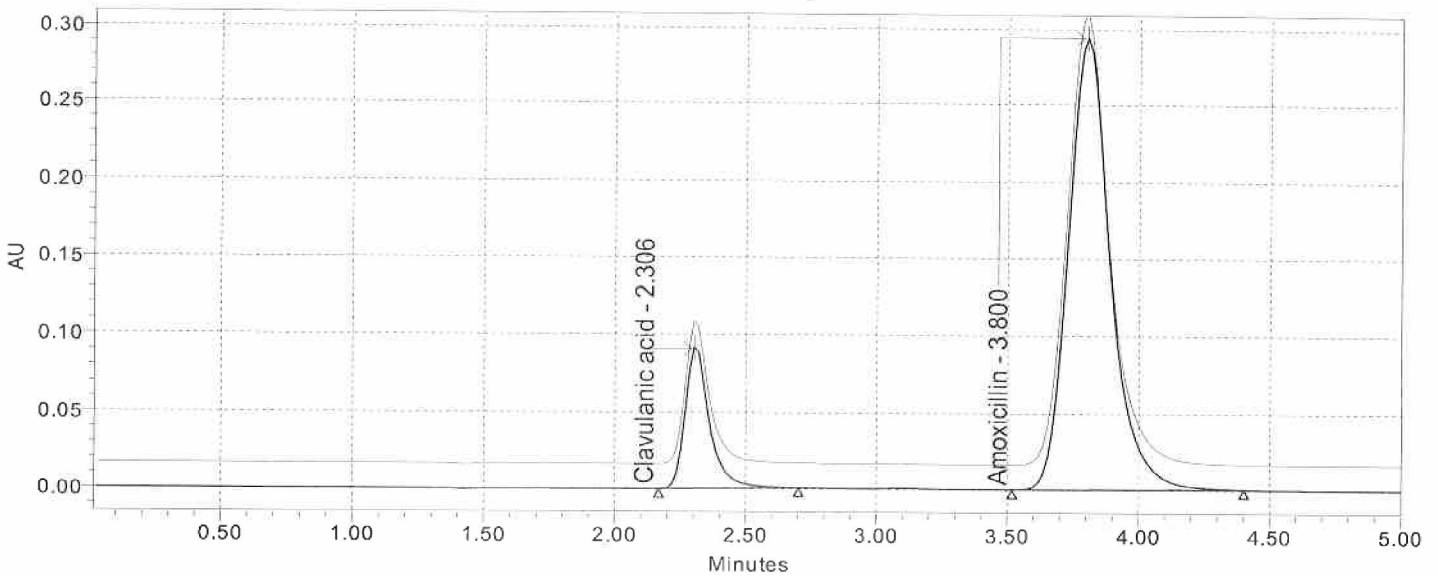
Result Id: 2407, 2408

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.800	3271201
2	2	Amoxicillin	3.796	3266116
Mean			3.798	3268659
% RSD			0.1	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.306	592038
2	2	Clavulanic acid	2.306	592217
Mean			2.306	592128
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **std 1 264ppm**

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 6

Date Acquired: 25-Jan-20 14:45:02 EET, 25-Jan-20 14:51:12 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:09 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

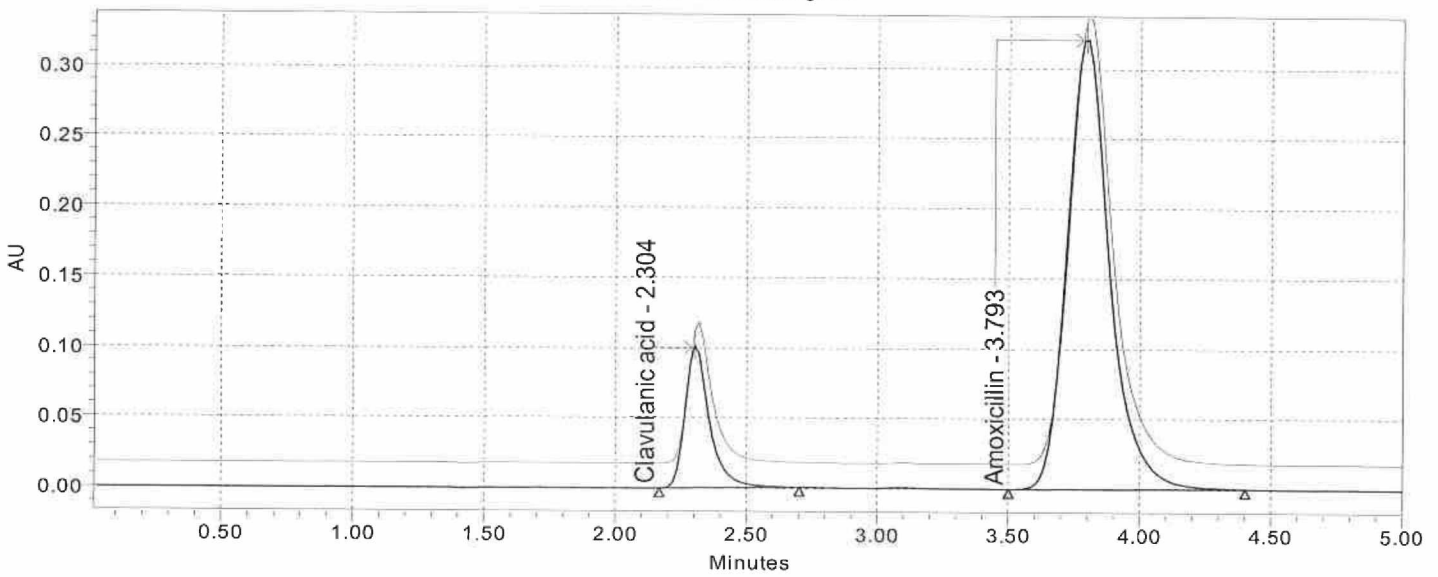
Result Id: 2410, 2409

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.793	3593068
2	2	Amoxicillin	3.804	3593701
Mean			3.798	3593385
% RSD			0.2	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.304	650677
2	2	Clavulanic acid	2.315	650323
Mean			2.309	650500
% RSD			0.4	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 288ppm

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 7

Date Acquired: 25-Jan-20 14:57:32 EET, 25-Jan-20 15:03:43 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:10 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

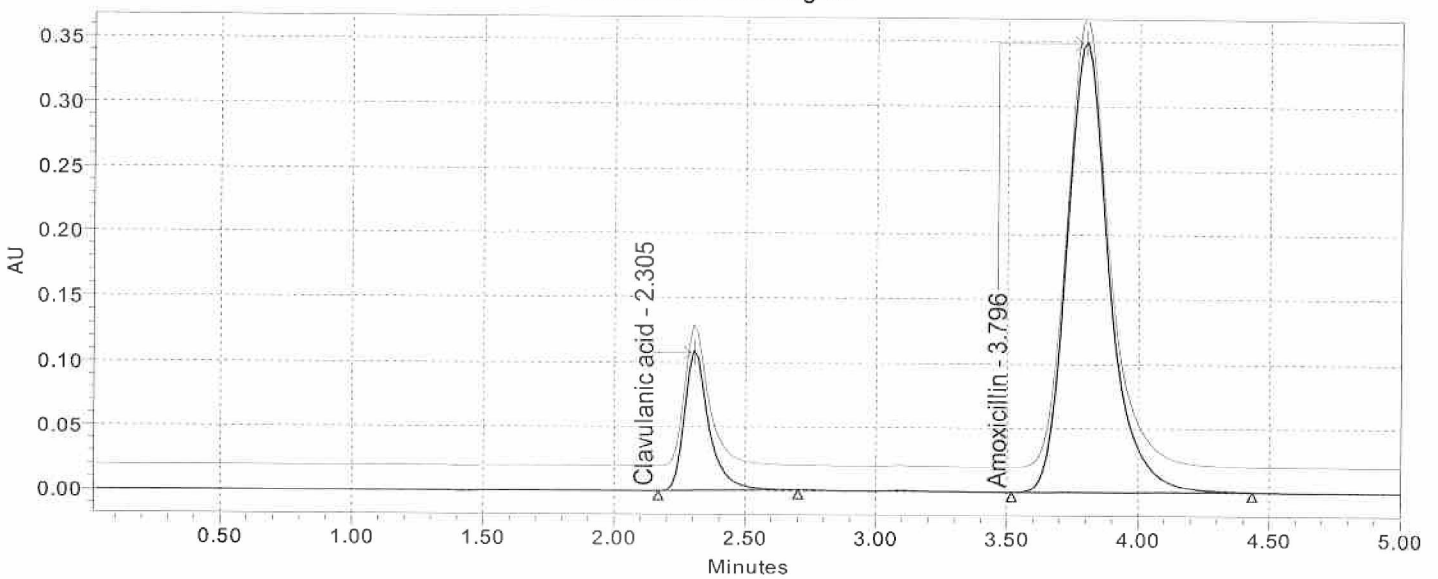
Result Id: 2411, 2412

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.796	3929255
2	2	Amoxicillin	3.796	3929722
Mean			3.796	3929489
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.305	709081
2	2	Clavulanic acid	2.305	710091
Mean			2.305	709586
% RSD			0.0	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **std 1 192ppm+ult.lev.**

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 9

Date Acquired: 25-Jan-20 15:24:52 EET, 25-Jan-20 15:31:03 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:11 EEST, 06-Sep-21 00:06:12 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

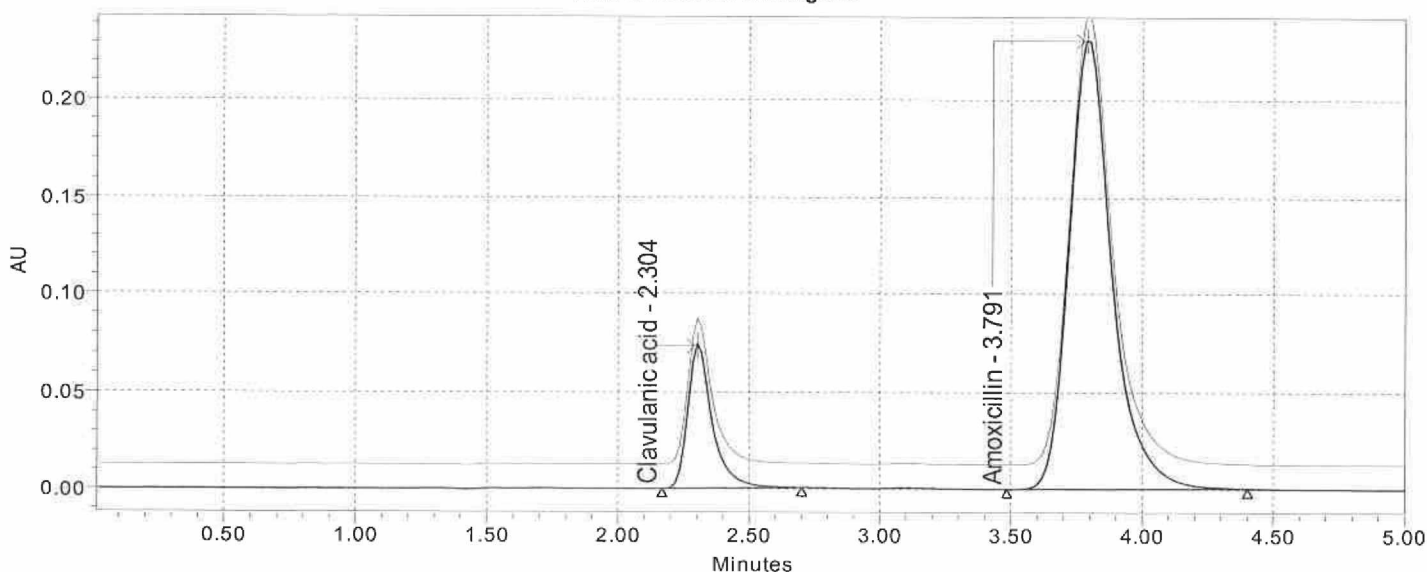
Result Id: 2415, 2416

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.791	2617710
2	2	Amoxicillin	3.794	2618866
Mean			3.793	2618288
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.304	480716
2	2	Clavulanic acid	2.304	483000
Mean			2.304	481858
% RSD			0.0	0.3

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **std 1 216ppm+ult.lev.**

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 10

Date Acquired: 25-Jan-20 15:37:23 EET, 25-Jan-20 15:43:34 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:12 EEST, 06-Sep-21 00:06:13 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

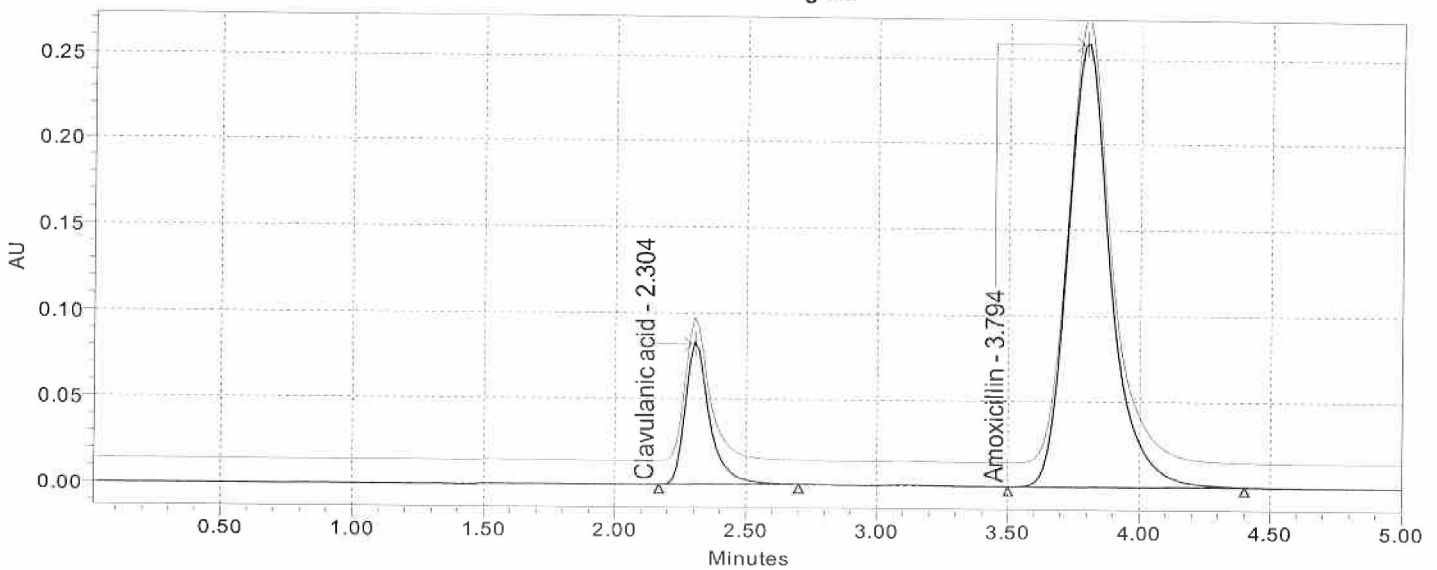
Result Id: 2417, 2418

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.794	2931491
2	2	Amoxicillin	3.796	2931144
Mean			3.795	2931318
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.304	538784
2	2	Clavulanic acid	2.304	538669
Mean			2.304	538726
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 240ppm+ult.lev.

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 11

Date Acquired: 25-Jan-20 15:49:53 EET, 25-Jan-20 15:58:04 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:13 EEST, 06-Sep-21 00:06:14 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

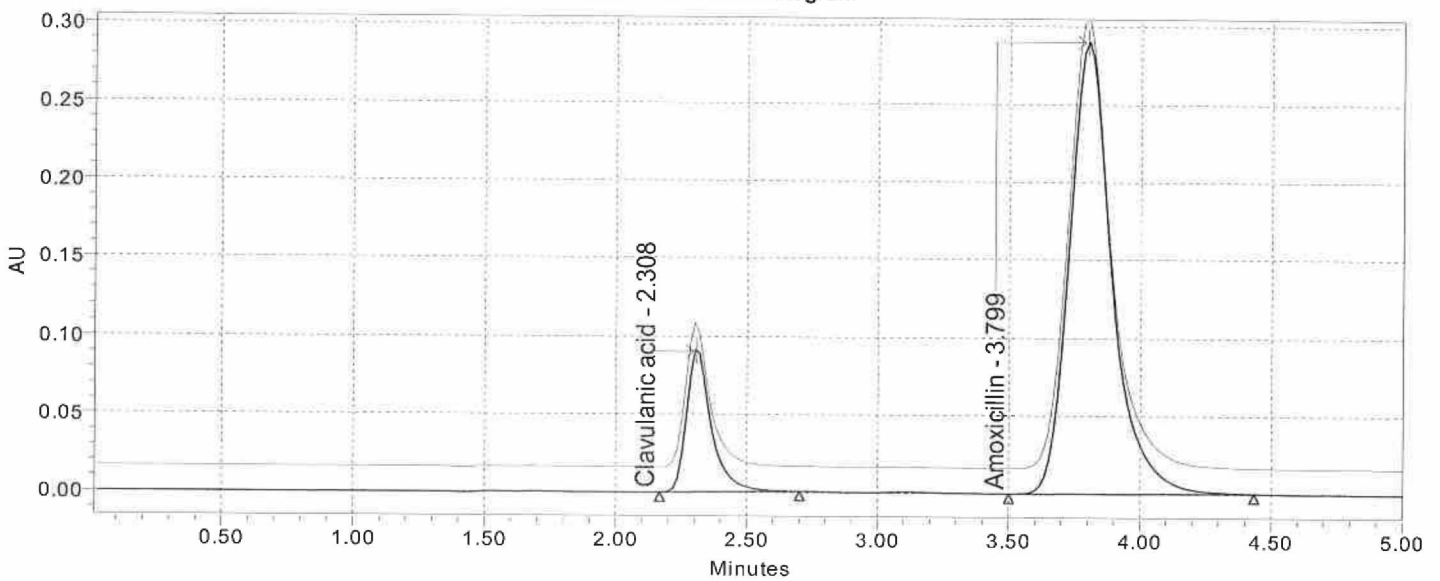
Result Id: 2419, 2420

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.799	3269319
2	2	Amoxicillin	3.795	3264059
Mean			3.797	3266689
% RSD			0.1	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.308	600348
2	2	Clavulanic acid	2.304	600155
Mean			2.306	600251
% RSD			0.1	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **std 2 240ppm+ult.lev.**

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 12

Date Acquired: 25-Jan-20 16:02:25 EET, 25-Jan-20 16:08:33 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:14 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

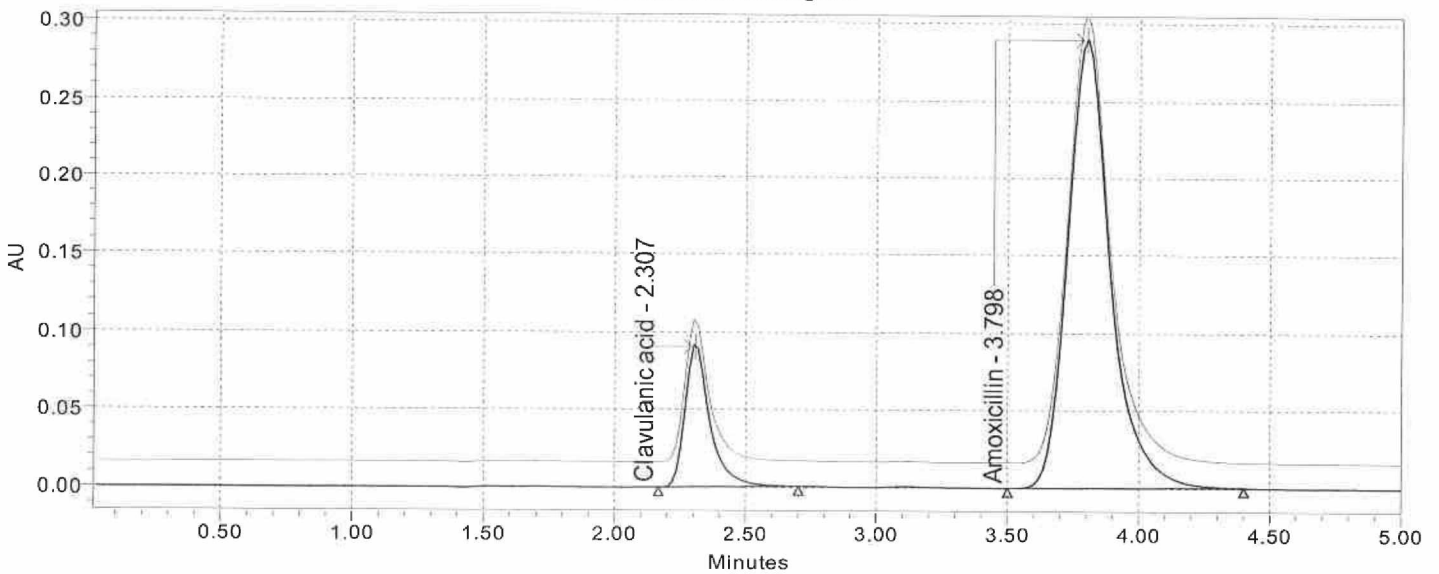
Result Id: 2422, 2421

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.798	3268583
2	2	Amoxicillin	3.798	3275000
Mean			3.798	3271792
% RSD			0.0	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.307	599602
2	2	Clavulanic acid	2.306	599407
Mean			2.306	599505
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst
 Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose
 User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 288ppm+ult.lev.

Sample Set Name: 25012020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 14

Date Acquired: 25-Jan-20 16:27:23 EET, 25-Jan-20 16:33:33 EET

Injection #: 1, 2

Date Processed: 06-Sep-21 00:06:16 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

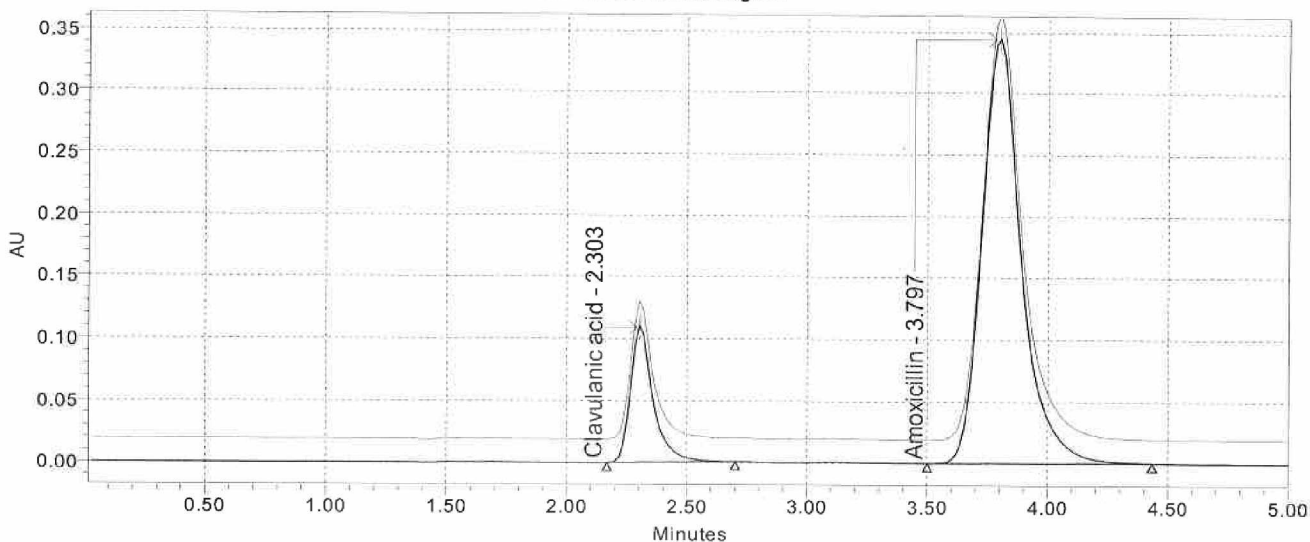
Result Id: 2425, 2426

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.797	3905436
2	2	Amoxicillin	3.799	3922444
Mean			3.798	3913940
% RSD			0.0	0.3

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.303	716942
2	2	Clavulanic acid	2.304	717433
Mean			2.304	717188
% RSD			0.0	0.0

Παράρτημα 6



Replicate Injection Report



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 1

Date Acquired: 25-Jul-20 12:10:58 EEST, 25-Jul-20 12:17:07 EEST, 25-Jul-20 12:23:16 EEST

Injection #: 1, 2, 3

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:02 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Run Time: 5.0 Minutes

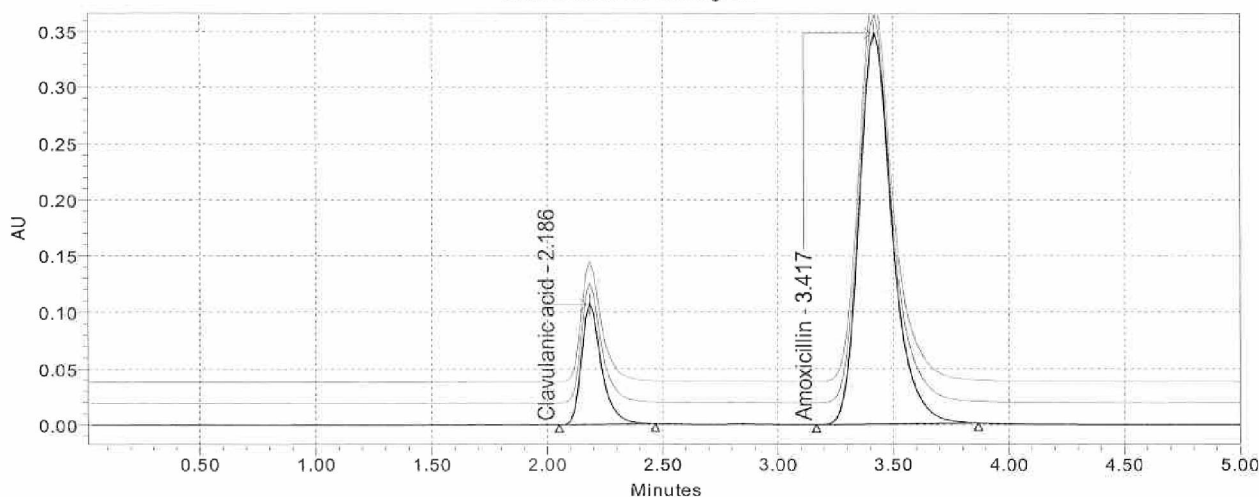
Result: # 1

Manual: No

Result Id: 2445, 2446, 2444

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.417	3449521
2	2	Amoxicillin	3.417	3455268
3	3	Amoxicillin	3.416	3452488
Mean			3.417	3452425
% RSD			0.0	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.186	641972
2	2	Clavulanic acid	2.185	642107
3	3	Clavulanic acid	2.185	641726
Mean			2.185	641935

Printing date: 14-Sep-21

Analyst: Karageorgou Eleni (ekarageorgou)

Page 1 of 2

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **std 1**

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 1

Date Acquired: 25-Jul-20 12:10:58 EEST, 25-Jul-20 12:17:07 EEST, 25-Jul-20 12:23:16 EEST

Injection #: 1, 2, 3

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:02 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Result Id: 2445, 2446, 2444

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: std 2

Sample Set Name: 25072020_LC16

Date Acquired: 25-Jul-20 12:29:38 EEST

Vial: 2

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

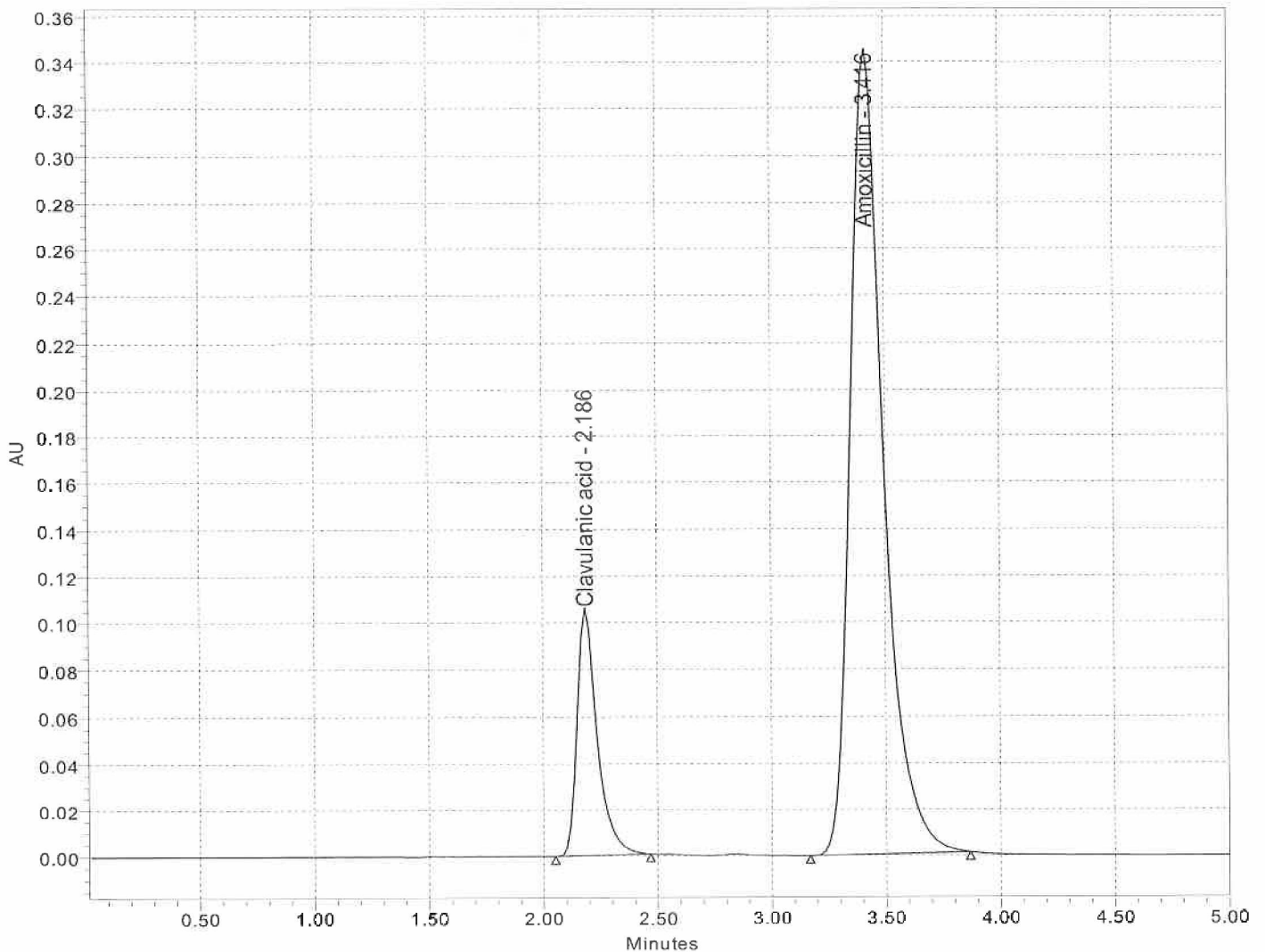
Date Processed: 09-Sep-21 20:23:03 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2447 Manual: No

scaling 10%



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: std 2

Sample Set Name: 25072020_LC16

Date Acquired: 25-Jul-20 12:29:38 EEST

Vial: 2

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:03 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2447 Manual: No

	Peak Name	RT	Area	EP Plate Count
1	Clavulanic acid	2.186	644074	3427
2	Amoxicillin	3.416	3474294	2966

	Peak Name	RT	Area	K Prime
1	Clavulanic acid	2.186	644074	1.2
2	Amoxicillin	3.416	3474294	2.4

	Peak Name	RT	Area	Resolution
1	Clavulanic acid	2.186	644074	
2	Amoxicillin	3.416	3474294	6.2

	Peak Name	RT	Area	Symmetry Factor
1	Clavulanic acid	2.186	644074	1.4
2	Amoxicillin	3.416	3474294	1.3

	Peak Name	RT	Area	USP Tailing
1	Clavulanic acid	2.186	644074	1.4
2	Amoxicillin	3.416	3474294	1.3

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin test assay 1

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 3

Date Acquired: 25-Jul-20 13:19:07 EEST, 25-Jul-20 13:25:16 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:03 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

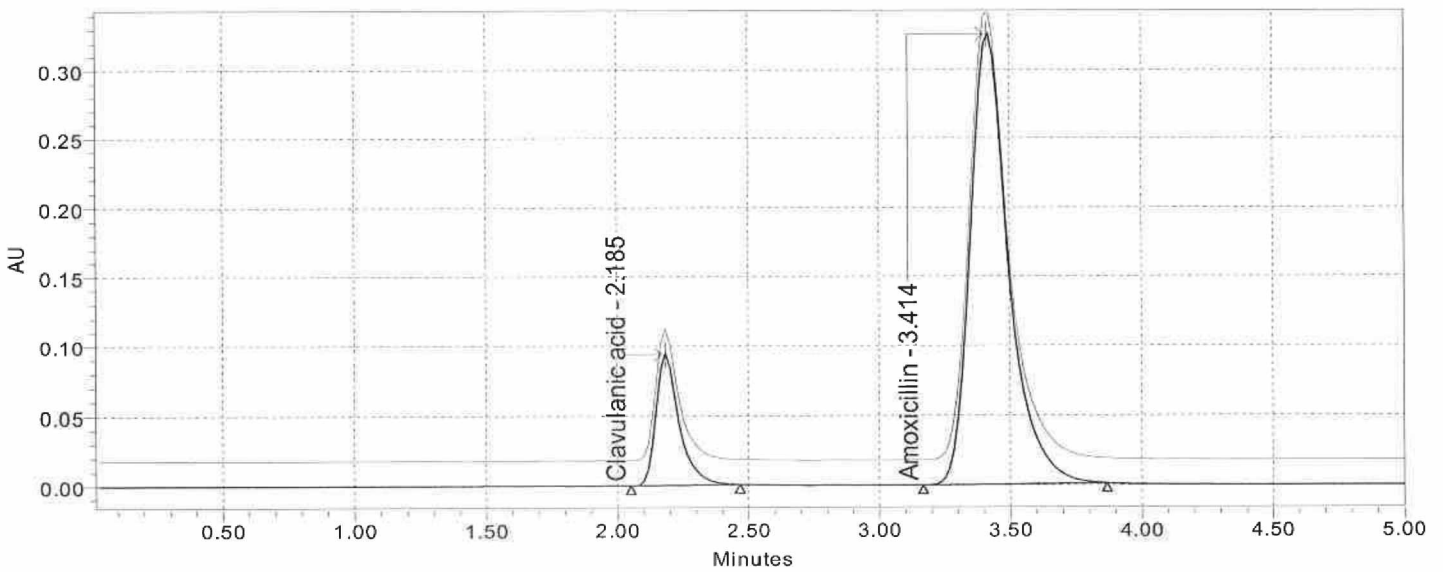
Result Id: 2449, 2448

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.414	3299143
2	2	Amoxicillin	3.412	3300601
Mean			3.413	3299872
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.185	575624
2	2	Clavulanic acid	2.184	572921
Mean			2.184	574272
% RSD			0.0	0.3

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin test assay 2

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 4

Date Acquired: 25-Jul-20 13:31:38 EEST, 25-Jul-20 13:37:47 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:03 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

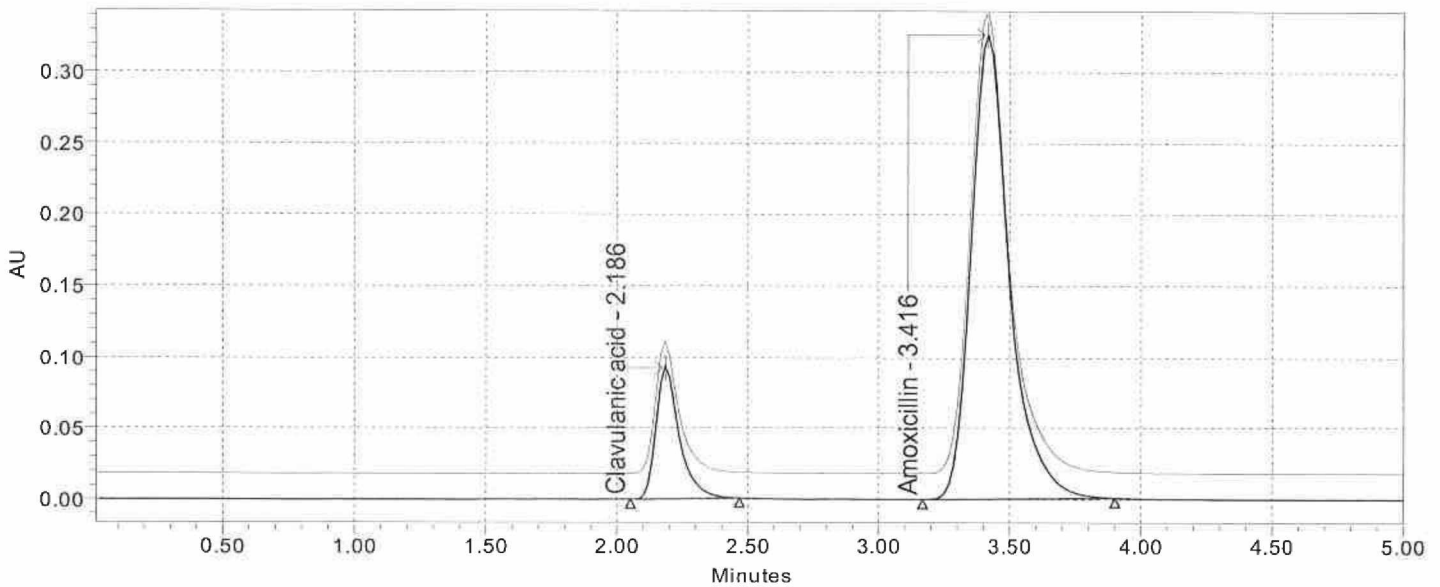
Result Id: 2451, 2450

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.416	3312269
2	2	Amoxicillin	3.414	3305391
Mean			3.415	3308830
% RSD			0.1	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.186	571440
2	2	Clavulanic acid	2.184	570153
Mean			2.185	570797
% RSD			0.0	0.2

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin test assay 3

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 5

Date Acquired: 25-Jul-20 13:44:06 EEST, 25-Jul-20 13:50:16 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:03 EEST, 09-Sep-21 20:23:04 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

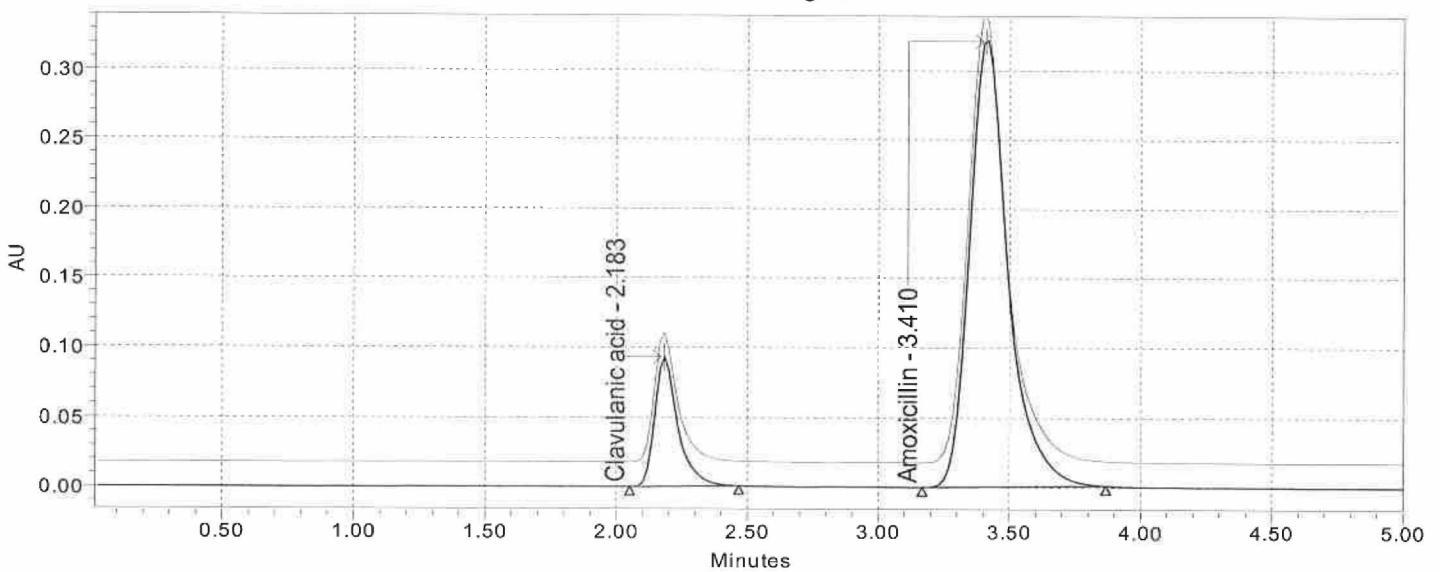
Result Id: 2452, 2453

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.410	3286581
2	2	Amoxicillin	3.405	3286359
Mean			3.408	3286470
% RSD			0.1	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.183	566887
2	2	Clavulanic acid	2.182	566306
Mean			2.183	566597
% RSD			0.0	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin test assay 4

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 6

Date Acquired: 25-Jul-20 13:56:35 EEST, 25-Jul-20 14:02:45 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:04 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

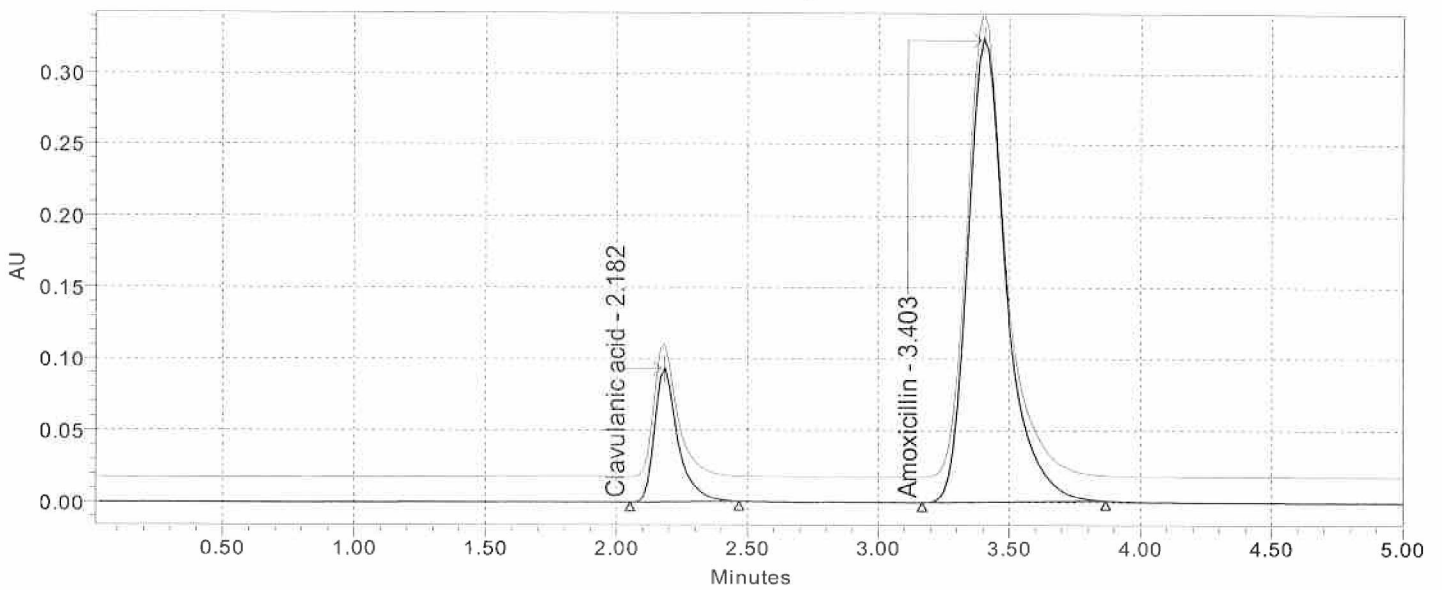
Result Id: 2454, 2455

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.403	3298688
2	2	Amoxicillin	3.401	3302429
Mean			3.402	3300559
% RSD			0.0	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.182	571202
2	2	Clavulanic acid	2.180	571481
Mean			2.181	571341
% RSD			0.1	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin test assay 5

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 7

Date Acquired: 25-Jul-20 14:09:05 EEST, 25-Jul-20 14:15:15 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:04 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

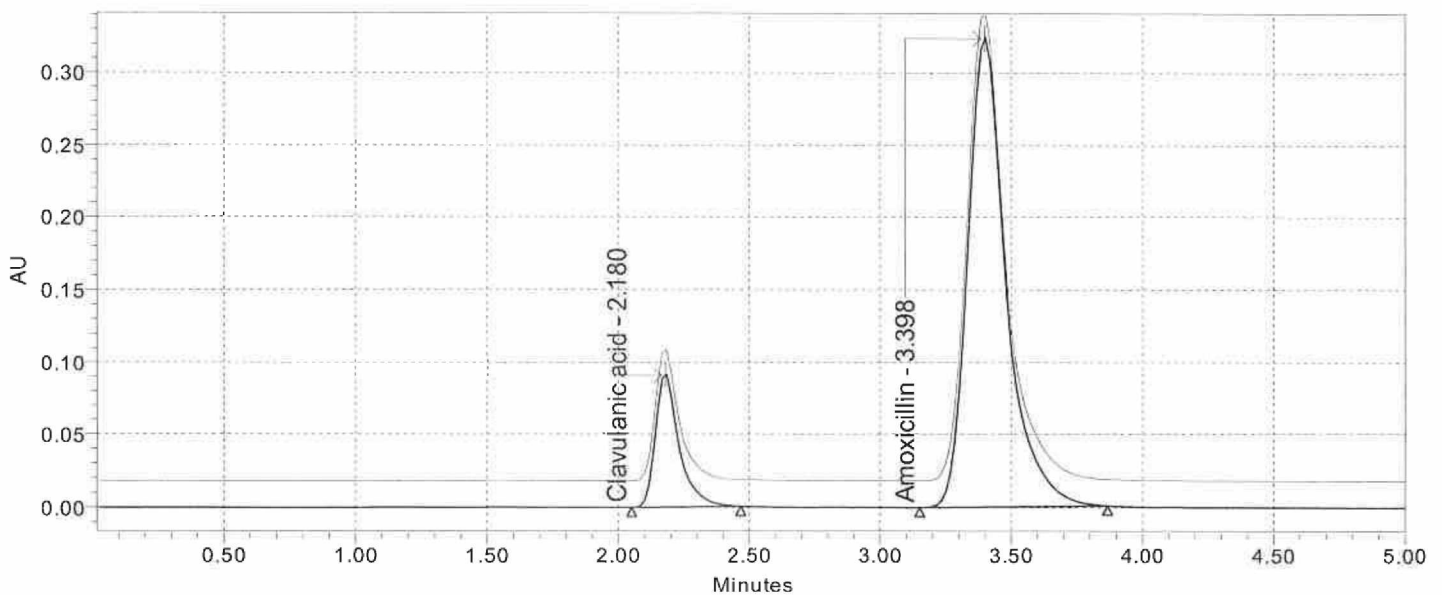
Result Id: 2457, 2456

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.398	3285635
2	2	Amoxicillin	3.395	3286087
Mean			3.397	3285861
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.180	566410
2	2	Clavulanic acid	2.179	566228
Mean			2.179	566319
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **Fugentin test assay 6**

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Val: 8

Date Acquired: 25-Jul-20 14:21:34 EEST, 25-Jul-20 14:27:43 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:04 EEST, 09-Sep-21 20:23:05 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

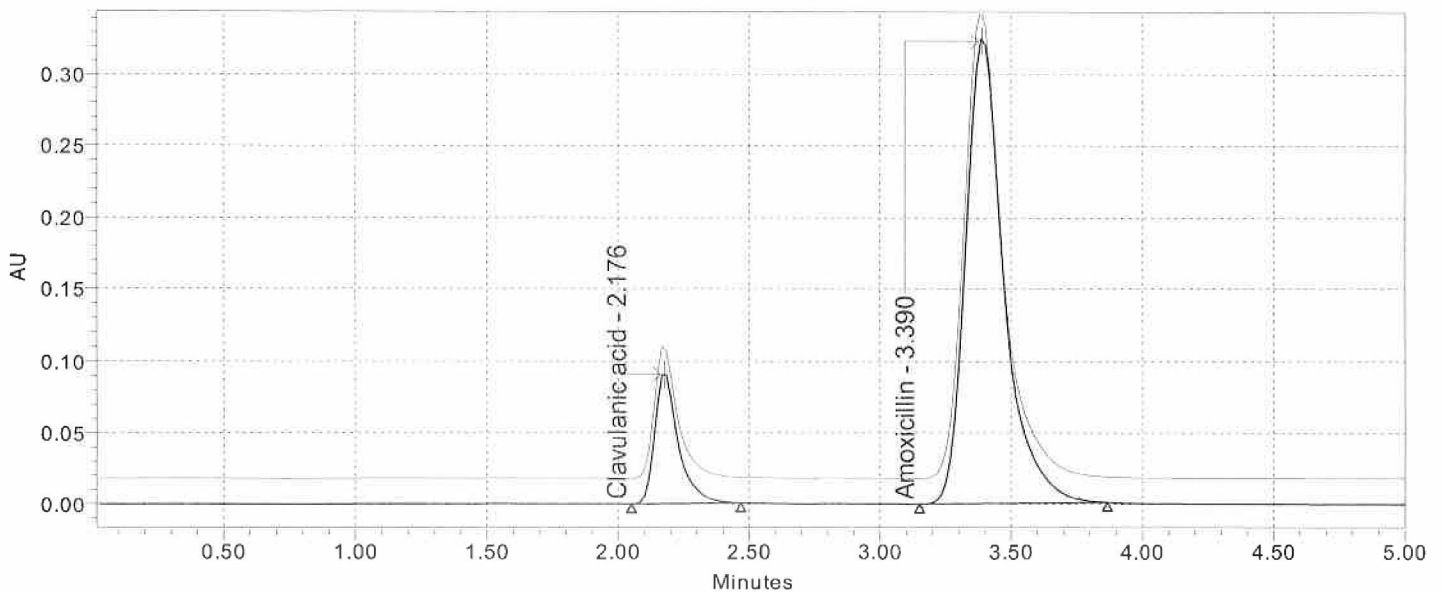
Result Id: 2459, 2458

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.390	3298191
2	2	Amoxicillin	3.385	3310781
Mean			3.387	3304486
% RSD			0.1	0.3

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.176	570102
2	2	Clavulanic acid	2.174	571201
Mean			2.175	570652
% RSD			0.1	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin+UL test assay 1

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 9

Date Acquired: 25-Jul-20 14:34:05 EEST, 25-Jul-20 14:40:15 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:05 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

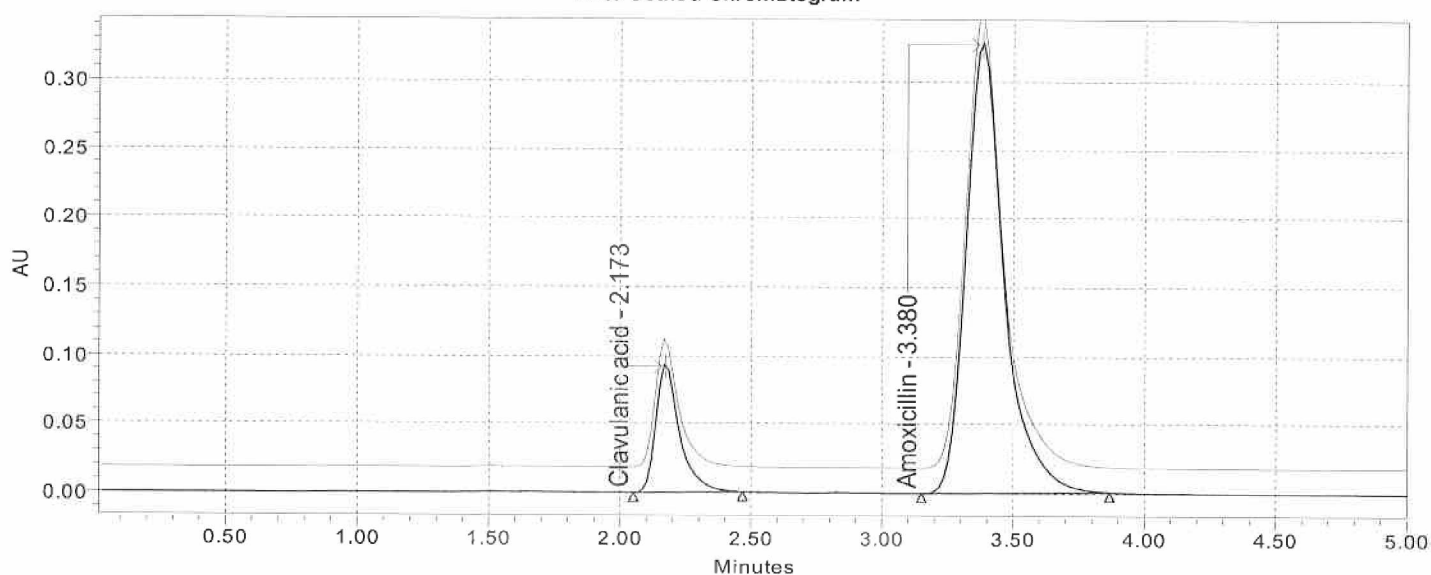
Result Id: 2461, 2460

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.380	3307745
2	2	Amoxicillin	3.378	3312669
Mean			3.379	3310207
% RSD			0.1	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.173	576849
2	2	Clavulanic acid	2.170	580893
Mean			2.171	578871
% RSD			0.1	0.5

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin+UL test assay 2

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 10

Date Acquired: 25-Jul-20 14:46:31 EEST, 25-Jul-20 14:52:41 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:05 EEST, 09-Sep-21 20:23:06 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

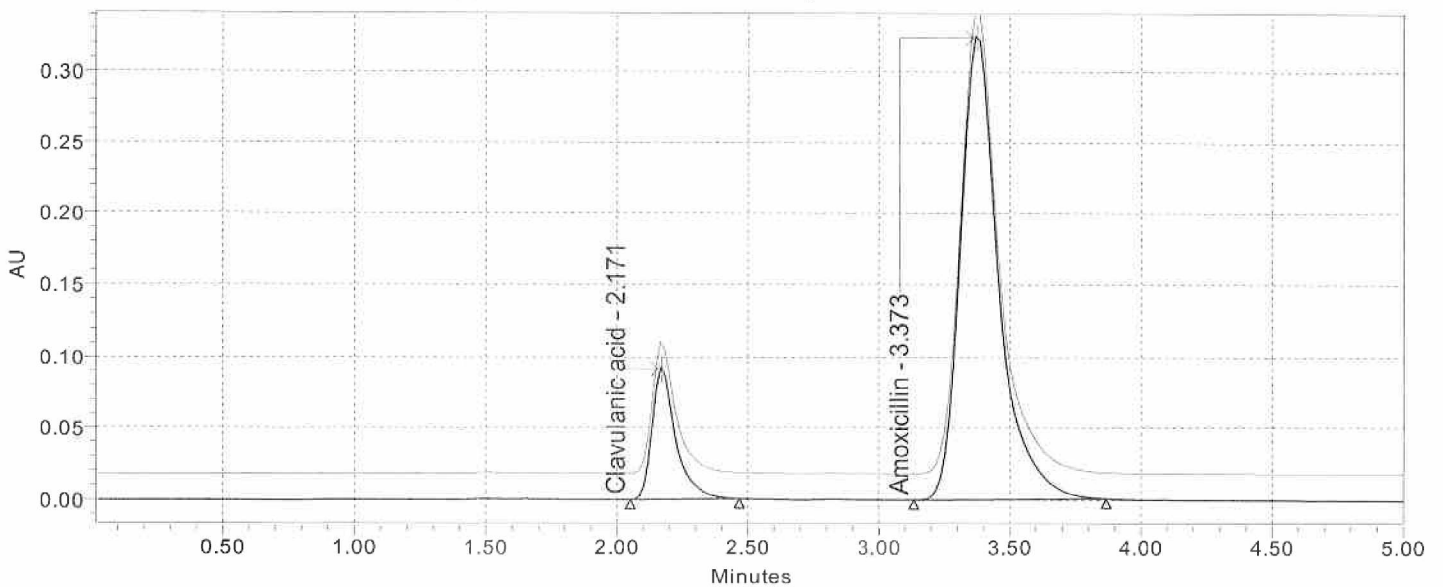
Result Id: 2463, 2462

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.373	3286438
2	2	Amoxicillin	3.374	3287184
Mean			3.374	3286811
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.171	568257
2	2	Clavulanic acid	2.171	568329
Mean			2.171	568293
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin+UL test assay 3

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set:

Amoxiclav meth set LC16

Vial: 11

Date Acquired:

25-Jul-20 14:58:59 EEST, 25-Jul-20 15:05:08 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed:

09-Sep-21 20:23:06 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

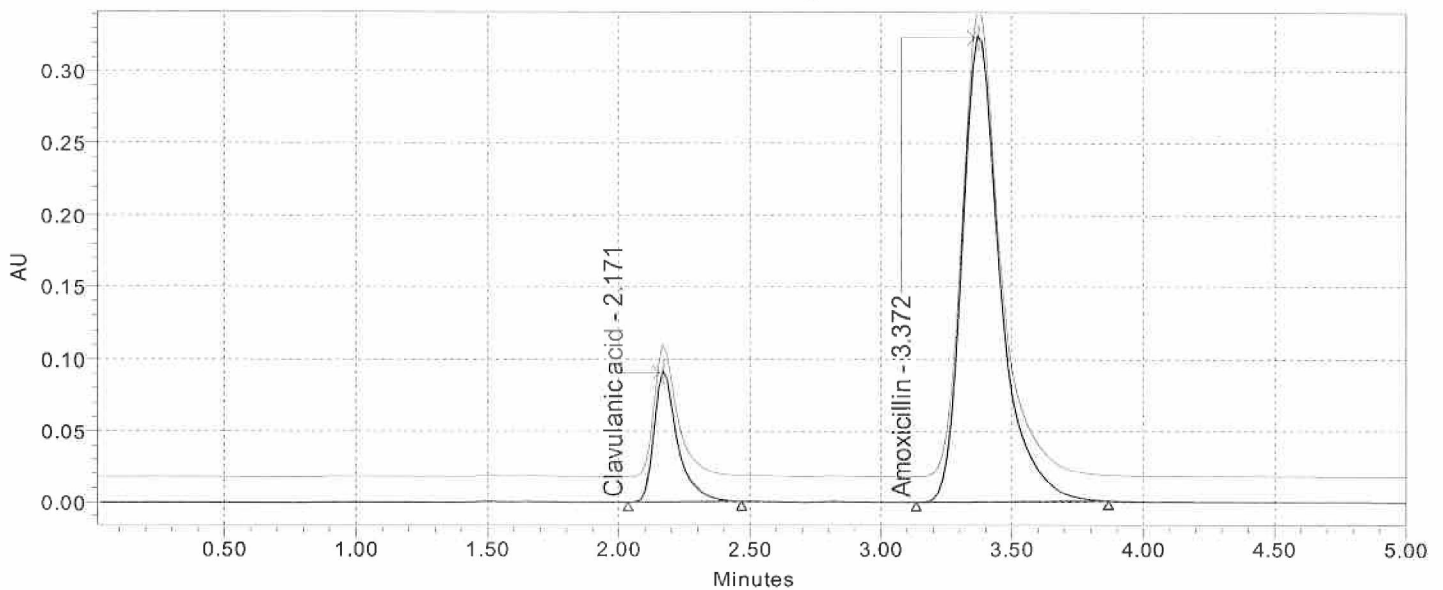
Result Id: 2464, 2465

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.372	3283491
2	2	Amoxicillin	3.373	3284004
Mean			3.372	3283747
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.171	566599
2	2	Clavulanic acid	2.171	566795
Mean			2.171	566697
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin+UL test assay 4

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set:

Amoxiclav meth set LC16

Vial: 12

Date Acquired: 25-Jul-20 15:11:26 EEST, 25-Jul-20 15:17:35 EEST

Injection #: 1,2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:06 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

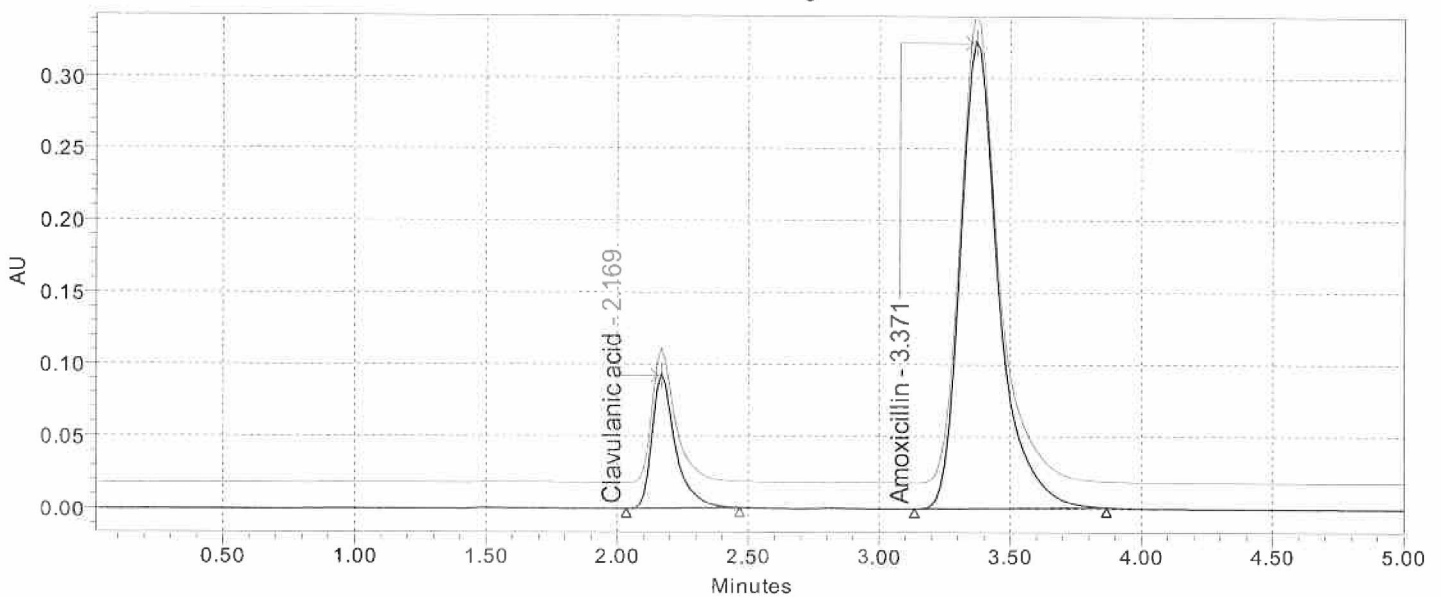
Result Id: 2467, 2466

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.371	3287747
2	2	Amoxicillin	3.371	3289407
Mean			3.371	3288577
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.169	568827
2	2	Clavulanic acid	2.169	569079
Mean			2.169	568953
% RSD			0.0	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin+UL test assay 5

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set:

Amoxiclav meth set LC16

Vial: 13

Date Acquired:

25-Jul-20 15:23:54 EEST, 25-Jul-20 15:30:03 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed:

09-Sep-21 20:23:06 EEST, 09-Sep-21 20:23:07 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

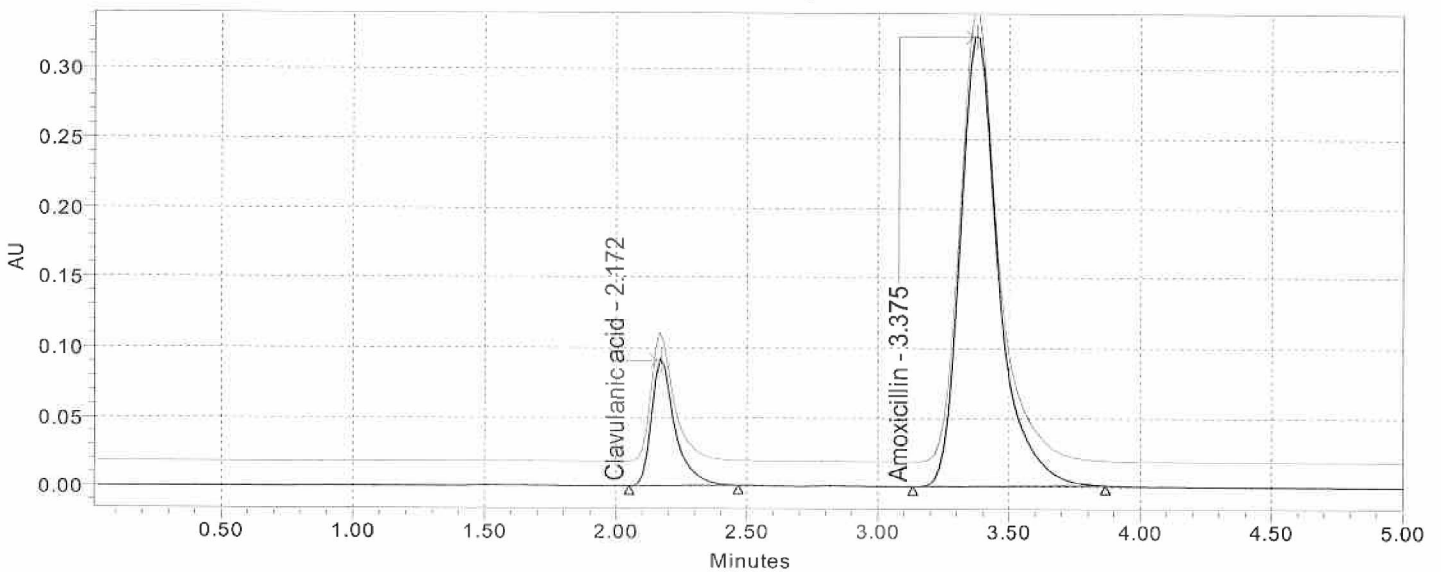
Result Id: 2469, 2468

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.375	3295119
2	2	Amoxicillin	3.373	3292979
Mean			3.374	3294049
% RSD			0.0	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.172	569424
2	2	Clavulanic acid	2.170	569650
Mean			2.171	569537
% RSD			0.1	0.0

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: Fugentin+UL test assay 6

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set:

Amoxiclav meth set LC16

Vial: 14

Date Acquired: 25-Jul-20 15:36:23 EEST, 25-Jul-20 15:42:34 EEST

Injection #: 1, 2

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:07 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

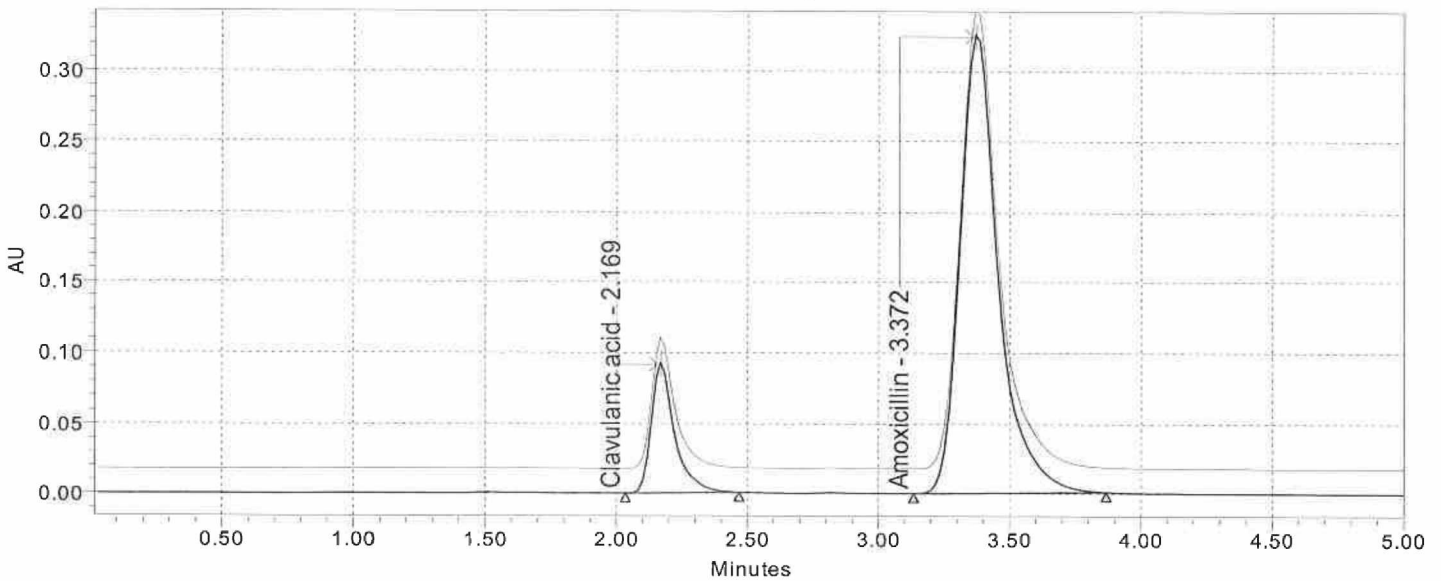
Result Id: 2470, 2471

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.372	3303044
2	2	Amoxicillin	3.374	3298280
Mean			3.373	3300662
% RSD			0.0	0.1

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.169	570509
2	2	Clavulanic acid	2.171	569667
Mean			2.170	570088
% RSD			0.1	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: std 1 brack

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 15

Date Acquired: 25-Jul-20 15:48:53 EEST, 25-Jul-20 15:55:05 EEST, 25-Jul-20 16:01:15 EEST

Injection #: 1, 2, 3

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:07 EEST, 09-Sep-21 20:23:08 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

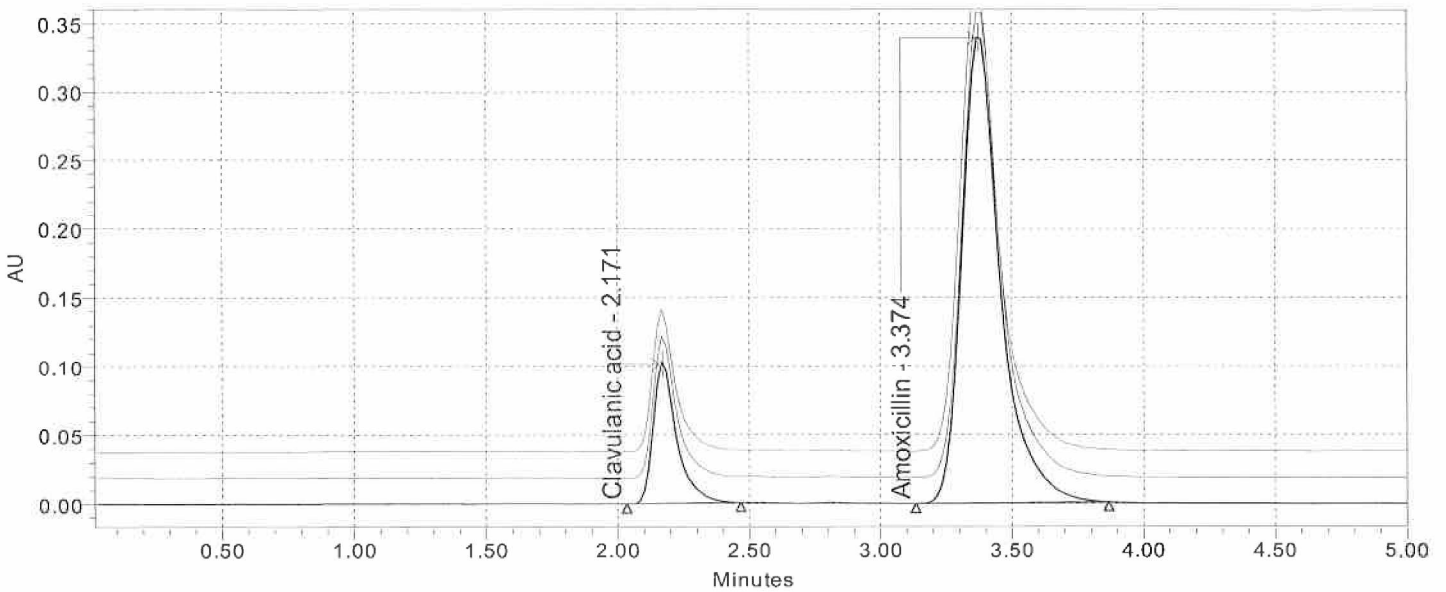
Result Id: 2473, 2474, 2472

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Name: Amoxicillin

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Amoxicillin	3.374	3449924
2	2	Amoxicillin	3.375	3448653
3	3	Amoxicillin	3.368	3448853
Mean			3.372	3449143
% RSD			0.1	0.0

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
1	1	Clavulanic acid	2.171	634036
2	2	Clavulanic acid	2.171	633600
3	3	Clavulanic acid	2.169	633129
Mean			2.170	633588

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Sample Name: **std 1 brack**

Sample Set Name: 25072020_LC16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Vial: 15

Date Acquired: 25-Jul-20 15:48:53 EEST, 25-Jul-20 15:55:05 EEST, 25-Jul-20 16:01:15 EEST

Injection #: 1, 2, 3

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:07 EEST, 09-Sep-21 20:23:08 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Result Id: 2473, 2474, 2472

Result: # 1

Manual: No

Processed Channel Descr. 220nm

Peak Name: Clavulanic acid

	Injection	Peak Name	RT	Area
% RSD			0.1	0.1

User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control

System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm

Absorbance: 220nm

Sample Name: std 2 brack

Sample Set Name: 25072020_LC16

Date Acquired: 25-Jul-20 16:07:35 EEST

Vial: 16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

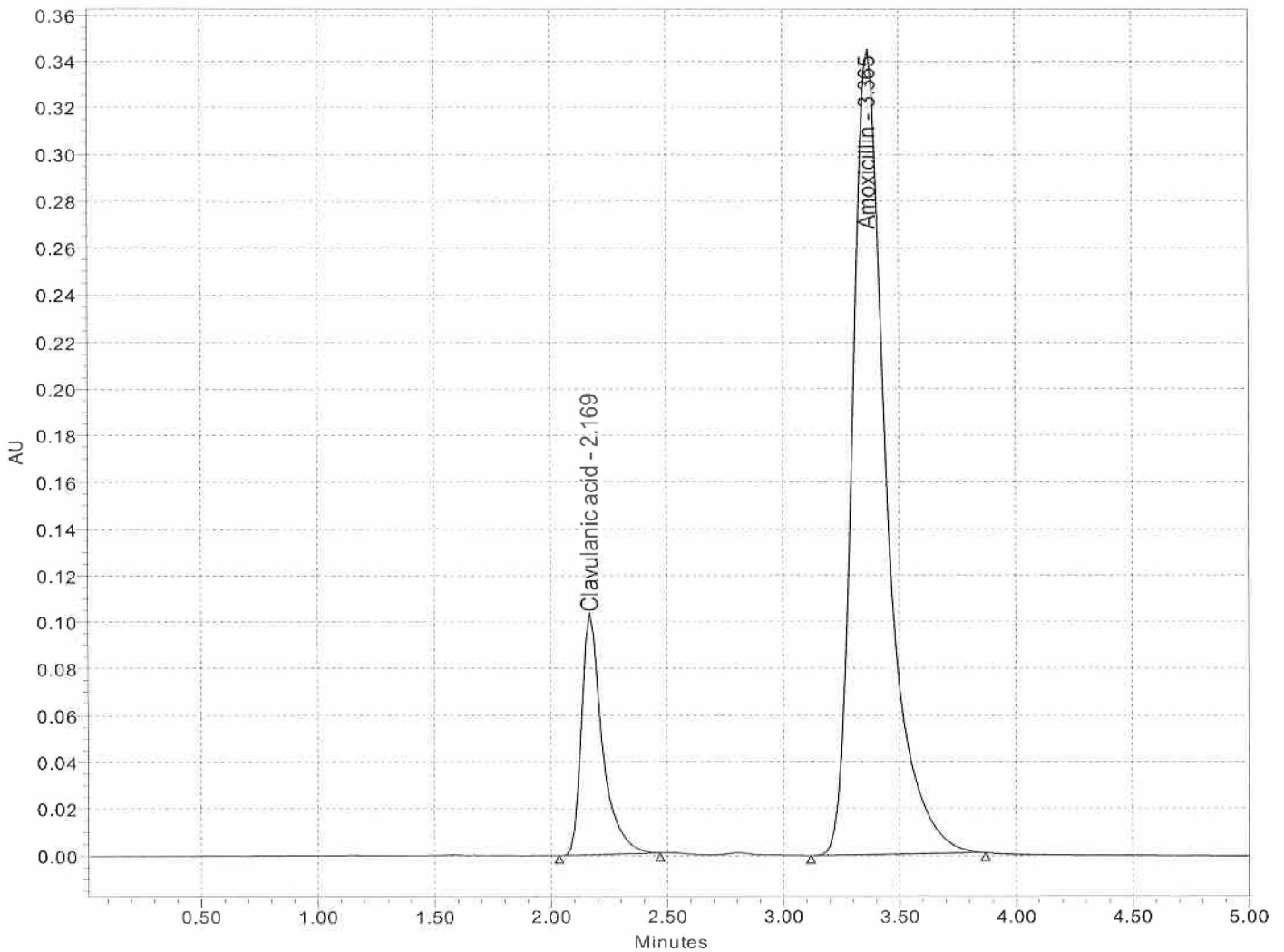
Date Processed: 09-Sep-21 20:23:08 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2475 Manual: No

scaling 10%



User Type: Senior_Analyst Acquired By: ekarageorgou Processed By: ekarageorgou/Senior_Analyst

Project Name: QC_Department\QC_Development_Validation\Amoxicillin for master purpose

User Location: Quality Control System Name: LC_16_QC

SAMPLE INFORMATION

Processing Method: Amoxiclav proc meth LC16

Processed Channel Descr. 220nm

Derived Channel: 220nm Absorbance: 220nm

Sample Name: std 2 brack

Sample Set Name: 25072020_LC16

Date Acquired: 25-Jul-20 16:07:35 EEST

Vial: 16

Acq. Method Set: Amoxiclav meth set LC16

Injection #: 1

Date Processed: 09-Sep-21 20:23:08 EEST

Injection Volume: 20.00 ul

Run Time: 5.0 Minutes

Result: # 1 Result Id: 2475 Manual: No

	Peak Name	RT	Area	EP Plate Count
1	Clavulanic acid	2.169	635497	3447
2	Amoxicillin	3.365	3475022	3024

	Peak Name	RT	Area	K Prime
1	Clavulanic acid	2.169	635497	1.2
2	Amoxicillin	3.365	3475022	2.4

	Peak Name	RT	Area	Resolution
1	Clavulanic acid	2.169	635497	
2	Amoxicillin	3.365	3475022	6.1

	Peak Name	RT	Area	Symmetry Factor
1	Clavulanic acid	2.169	635497	1.5
2	Amoxicillin	3.365	3475022	1.4

	Peak Name	RT	Area	USP Tailing
1	Clavulanic acid	2.169	635497	1.5
2	Amoxicillin	3.365	3475022	1.4