



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

«Αναλυτικές τεχνικές για τον ποιοτικό χημικό έλεγχο συσκευασιών
φαρμακευτικών προϊόντων»

Βασιλόγιαννη Παναγιώτα-Παναγούλα

Επιβλέπων καθηγητής: Κοντογιάννης Χρήστος

Πάτρα, Ιούλιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Αναλυτικές τεχνικές για τον ποιοτικό χημικό έλεγχο συσκευασιών
φαρμακευτικών προϊόντων»

Βασιλόγιαννη Παναγιώτα- Παναγούλα

Επιβλέπων Καθηγητής:

Κοντογιάννης Χρήστος

Καθηγητής Τμήματος Φαρμακευτικής

Πανεπιστημίου Πατρών

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Μαλβίνα Ορκούλα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Τμήμα Φαρμακευτικής

Πανεπιστήμιο Πατρών

Πάτρα, Ιούλιος 2026

Στην Οικογένεια μου

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κοντογιάννη Χρήστο για την πολύτιμη καθοδήγηση, τη στήριξη και τις γνώσεις που μου προσέφερε καθ' όλη την διάρκεια της προσπάθειάς μου.

Επίσης ευχαριστώ βαθιά την οικογένειά μου για την αγάπη, την επιμονή και αδιάκοπη υποστήριξη της. Η πίστη τους σε μένα αποτέλεσε δύναμη και έμπνευση σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση των βασικών αναλυτικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο των συσκευασιών φαρμακευτικών προϊόντων, με έμφαση τόσο στο θεωρητικό και κανονιστικό τους υπόβαθρο όσο και στις εφαρμογές τους σε επιλεγμένες εμπειρικές μελέτες. Η εργασία αναδεικνύει ότι η φαρμακευτική συσκευασία δεν αποτελεί παθητικό μέσο προστασίας του προϊόντος, αλλά κρίσιμο στοιχείο του συνολικού συστήματος ποιότητας, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη σταθερότητα, την ακεραιότητα και την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος μέσω εκχυλίσμων, εκλυόμενων και μεταναστευουσών ουσιών. Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας παρουσιάζονται ο ρόλος και η σημασία της φαρμακευτικής συσκευασίας, τα βασικά υλικά και συστήματα συσκευασίας, οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μετανάστευση ουσιών, καθώς και το σχετικό ρυθμιστικό και κανονιστικό πλαίσιο. Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύονται οι κυριότερες τεχνικές που εφαρμόζονται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο, όπως η αέρια χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας, οι τεχνικές υγρής χρωματογραφίας, η φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας, η φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα, καθώς και συμπληρωματικές τεχνικές ταυτοποίησης. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται και αξιολογούνται επιλεγμένες εμπειρικές μελέτες που αφορούν πτητικές και μη πτητικές οργανικές ενώσεις, στοιχειακές προσμίξεις και αλληλεπιδράσεις συσκευασίας–προϊόντος. Στο τέταρτο κεφάλαιο πραγματοποιείται συγκριτική αξιολόγηση των αναλυτικών τεχνικών που μελετήθηκαν ως προς την ευαισθησία, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, το κόστος, τον χρόνο εφαρμογής, την καταλληλότητά τους ανά κατηγορία ουσιών και τον βαθμό αναλυτικής βεβαιότητας που μπορούν να προσφέρουν. Από τη συνολική αποτίμηση προκύπτει ότι δεν υπάρχει μία καθολικά ανώτερη τεχνική, αλλά ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της φαρμακευτικής συσκευασίας απαιτεί συνδυαστική, τεκμηριωμένη και βασισμένη στην εκτίμηση κινδύνου προσέγγιση, με στόχο τη διασφάλιση της ποιότητας, της σταθερότητας και της ασφάλειας του τελικού προϊόντος.

Λέξεις-κλειδιά: φαρμακευτική συσκευασία, ποιοτικός χημικός έλεγχος, εκχυλίσμιμες ουσίες, εκλυόμενες ουσίες, μεταναστεύουσες ουσίες, GC-MS, LC-MS, UHPLC-HRMS, ICP-MS

Analytical Techniques for the Qualitative Chemical Assessment of Pharmaceutical Product Packaging

ABSTRACT

The aim of this thesis was to investigate the main analytical techniques used in the qualitative chemical assessment of pharmaceutical product packaging, with emphasis on both their theoretical and regulatory background and their application in selected empirical studies. The thesis demonstrates that pharmaceutical packaging is not a passive means of product protection, but a critical component of the overall quality system, which may affect the stability, integrity, and safety of the medicinal product through extractable, leachable, and migrating substances. The first chapter presents the role and importance of pharmaceutical packaging, the main packaging materials and systems, the factors affecting substance migration, as well as the relevant regulatory and legislative framework. The second chapter analyzes the principal techniques applied in qualitative chemical control, such as gas chromatography coupled with mass spectrometry, liquid chromatography-based techniques, high-resolution mass spectrometry, inductively coupled plasma mass spectrometry, and complementary identification techniques. The third chapter presents and evaluates selected empirical studies concerning volatile and non-volatile organic compounds, elemental impurities, and packaging-product interactions. The fourth chapter provides a comparative evaluation of the analytical techniques examined in terms of sensitivity, limits of detection and quantification, cost, application time, suitability according to substance category, and the degree of analytical certainty they can provide. The overall assessment indicates that there is no universally superior technique; rather, the qualitative chemical control of pharmaceutical packaging requires a combined, well-documented, and risk-based approach aimed at ensuring the quality, stability, and safety of the final product.

Keywords: pharmaceutical packaging, qualitative chemical assessment, extractables, leachables, migrating substances, GC-MS, LC-MS, UHPLC-HRMS, ICP-MS

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	x
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	xii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	xiii
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΧΗΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ.....	1
1.1 Ρόλος και σημασία της φαρμακευτικής συσκευασίας.....	1
1.1.1 Επίπεδα φαρμακευτικής συσκευασίας.....	1
1.1.2 Συχνότερα είδη και μορφές φαρμακευτικής συσκευασίας.....	3
1.1.3 Κοινά συστήματα συσκευασίας και χορήγησης φαρμάκων.....	4
1.2 Ποιοτικά χαρακτηριστικά και απαιτήσεις ασφάλειας.....	8
1.3 Εκχυλίσματα, εκλυόμενες και μεταναστεύουσες ουσίες στη φαρμακευτική συσκευασία.....	11
1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τη μετανάστευση ουσιών.....	17
1.5 Ρυθμιστικό και κανονιστικό πλαίσιο.....	19
1.5.1 Διεθνείς οργανισμοί, πρότυπα και φαρμακοποιίες.....	19
1.5.2 Ευρωπαϊκό και εθνικό πλαίσιο.....	22
1.6 Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.....	25
2. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΧΗΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ	27
2.1 Βασικά στοιχεία ανάλυσης.....	27
2.1.1 Η ανάλυση εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών.....	27
2.1.2 Όρια ανίχνευσης και όρια ποσοτικοποίησης.....	30
2.1.3 Ιδιαιτερότητες και προκλήσεις στις μελέτες εκχυλίσμων/εκλυόμενων ουσιών.....	32
2.2 GC-MS / HS-GC-MS.....	34
2.3 Υγρή Χρωματογραφία (LC).....	35

2.3.1 HPLC/UHPLC	37
2.3.2 LC-MS / LC-UV-MS	38
2.5 IC και ICP-MS	40
2.6 UV-Vis	42
2.7 Συμπληρωματικές τεχνικές ταυτοποίησης	43
2.8 Συνοπτική αποτίμηση τεχνικών	44
3. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	47
3.1 Μεθοδολογία βιβλιογραφικής αναζήτησης	47
3.2 Κριτήρια επιλογής μελετών	48
3.3 Παρουσίαση και κριτική ανάλυση των επιλεγμένων μελετών	49
3.3.1 Μελέτες που βασίζονται σε αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας	49
3.3.2 Μελέτες που βασίζονται σε υγρή χρωματογραφία με υπεριώδη ανίχνευση και/ή φασματομετρία μάζας	58
3.3.3 Μελέτες δομικής ταυτοποίησης με τεχνικές υψηλής διακριτικής ικανότητας	66
3.3.4 Μελέτες στοιχειακής/ανόργανης ανάλυσης με ICP-MS	71
3.3.5 Μελέτες αλληλεπιδράσεων συσκευασίας-προϊόντος και συστημάτων περιέκτη-πώματος	80
3.4 Συνολική σύνθεση ευρημάτων βιβλιογραφίας	91
4. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ.....	98
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	111
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	113

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κύρια υλικά και εξαρτήματα φαρμακευτικής συσκευασίας και κρίσιμες απαιτήσεις ασφάλειας.....	10
Πίνακας 2. Διάκριση εκχυλίσμων, εκλυόμενων και μεταναστευουσών ουσιών.....	16
Πίνακας 3. Παράγοντες μετανάστευσης ουσιών και πρακτική συνέπεια στον ποιοτικό έλεγχο.....	19
Πίνακας 4. Μονογραφίες USP για υλικά κατασκευής στη φαρμακευτική συσκευασία και παραγωγή.....	21
Πίνακας 5. Βασικά κανονιστικά και τεχνικά κείμενα για τη φαρμακευτική συσκευασία και τις εκχυλίσμενες/εκλυόμενες ουσίες.....	24
Πίνακας 6. Κατηγορία εκχυλίσμων/εκλυόμενων ουσιών, κατάλληλη αναλυτική τεχνική και είδος παρεχόμενης πληροφορίας.....	30
Πίνακας 7. Ενδεικτικές απαιτήσεις απόδοσης μεθόδου σε σχέση με ΑΕΤ.....	32
Πίνακας 8. Αναλυτική απόδοση της μεθόδου HS-SPME-GC/MS για τον προσδιορισμό 2,6-δισοπροπυλοφαινόλης σε λιπιδικό γαλάκτωμα.....	51
Πίνακας 9. Συνοπτική παρουσίαση της διερεύνησης της πηγής διαιθυλοφθαλικού στο οφθαλμικό φαρμακευτικό προϊόν.....	53
Πίνακας 10. Φυσικοχημικές ιδιότητες των ελαστομερικών συστατικών των δύο τύπων προγεμισμένων συριγγών.....	56
Πίνακας 11. Αξιολόγηση των εκχυλίσμων ουσιών σε δοχεία PP και PE με 100% ακετονιτρίλιο.....	60
Πίνακας 12. Συνοπτική παρουσίαση του πειραματικού σχεδιασμού και των κύριων ευρημάτων της μελέτης των Legrand et al. (2018).....	61
Πίνακας 13. Βασικά χαρακτηριστικά της γενικής UHPLC-HRMS μεθόδου που ανέπτυξαν οι Bello et al. (2023).....	62
Πίνακας 14. Συνοπτική παρουσίαση των τριών νοσοκομειακά παρασκευασμένων συστημάτων που μελετήθηκαν από τους Bello et al. (2024).....	65
Πίνακας 15. Στάδια της αναλυτικής στρατηγικής ταυτοποίησης που εφαρμόστηκε από τους Fu et al.	68
Πίνακας 16. Αναλυτικά χαρακτηριστικά της HPLC μεθόδου για τον ποσοτικό προσδιορισμό των δύο εκχυλίσμων ενώσεων που ταυτοποιήθηκαν από τους Fu et al.	70

Πίνακας 17. Βασικά αναλυτικά χαρακτηριστικά της μεθόδου ICP-MS για τον προσδιορισμό εκχυλιζόμενου βολφραμίου από προγεμισμένες γυάλινες σύριγγες....	73
Πίνακας 18. Μέση μάζα εκχυλισμένου βολφραμίου και αποδοτικότητα εκχύλισης σε τρεις παρτίδες προγεμισμένων συριγγών.....	74
Πίνακας 19. Βασικά χαρακτηριστικά της αναλυτικής προσέγγισης ICP-MS που εφαρμόστηκε στους πλαστικούς οφθαλμικούς περιέκτες από τους Solomon και Nelson	77
Πίνακας 20. Συνοπτική παρουσίαση των κύριων ευρημάτων της μελέτης των Solomon και Nelson	78
Πίνακας 21. Αναλυτική στρατηγική της μελέτης των Wei et al. για ελαστομερικά πώματα σε ενέσιμη σκόνη	82
Πίνακας 22. Κύρια ευρήματα της μελέτης των Wei et al. για τα εκχυλίσμα και εκλύόμενα συστατικά από ελαστομερή πώματα	83
Πίνακας 23. Αναλυτική στρατηγική της μελέτης των Zidan et al. για την αλληλεπίδραση DPG-οξυτοκίνης	85
Πίνακας 24. Κύρια ευρήματα της μελέτης των Zidan et al. για τη DPG ως εκλύομενη ουσία από ελαστομερικά μέρη συριγγών.....	87
Πίνακας 25. Βασικά χαρακτηριστικά της ολιστικής αξιολόγησης συστημάτων φιαλιδίου-πώματος από τους Qi et al.....	89
Πίνακας 26. Κύρια ευρήματα της μελέτης των Qi et al. για την αξιολόγηση συστημάτων φιαλιδίου-πώματος	90
Πίνακας 27. Συγκριτική παρουσίαση των βασικών αναλυτικών τεχνικών ως προς κατηγορία ουσιών, αναλυτικό σκοπό και είδος πληροφορίας.....	101
Πίνακας 28. Συγκριτική παρουσίαση των βασικών αναλυτικών τεχνικών ως προς ευαισθησία, χρόνο και σχετικό κόστος.....	102
Πίνακας 29. Τεχνική αποτίμηση ορίων ανίχνευσης/ποσοτικοποίησης σε σχέση με τη μεθοδολογική επάρκεια	104
Πίνακας 30. Καταλληλότητα αναλυτικών τεχνικών ανά κατηγορία ουσιών και αναλυτικό σκοπό.....	106
Πίνακας 31. Συνοπτική παρουσίαση στρατηγικών προετοιμασίας δείγματος στις επιλεγμένες μελέτες	107
Πίνακας 32. Βαθμός αναλυτικής βεβαιότητας και λειτουργικός ρόλος των βασικών αναλυτικών τεχνικών	109

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Ενδεικτική ροή αξιολόγησης εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών με βάση την εκτίμηση κινδύνου (Cuadros-Rodríguez et al., 2020).....	14
Σχήμα 2. Αντιπροσωπευτικά χρωματογραφήματα UV του προτύπου διαιθυλοφθαλικού εστέρα, του φαρμακευτικού προϊόντος με κολλητική ταινία και του φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς κολλητική ταινία.....	54
Σχήμα 3. Μεταβολή του μέσου βάρους της σύριγγας 1 κατά την αποθήκευση στους 40 °C υπό συνθήκες περιβάλλοντος, ως ένδειξη απώλειας πτητικών συστατικών/υδρατμών.....	57
Σχήμα 4. Χημικές δομές του εκχυλίσμου 1 (Α) και του εκχυλίσμου 2 (Β) που ταυτοποιήθηκαν στα πολυστρωματικά υλικά φαρμακευτικής συσκευασίας.....	68
Σχήμα 5. Αντιπροσωπευτικά αναλυτικά χρωματογραφήματα: λευκό δείγμα (Α), πρότυπο διάλυμα που περιέχει τα δύο εκχυλίσματα (Β) και δείγμα προς ανάλυση (Γ).....	69
Σχήμα 6. Κύκλος εκχύλισης βολφραμίου από γυάλινη σύριγγα, όπως εφαρμόστηκε στη μελέτη των Fujimori et al.....	72
Σχήμα 7. Πειραματική ροή της μελέτης εκχυλίσμων και εκλυόμενων στοιχειακών προσμίξεων από πλαστικές φιάλες οφθαλμικών σταγόνων.....	76
Σχήμα 8. Διάγραμμα box-whisker των κανονικοποιημένων τιμών αφθονίας για τις διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης, με σύγκριση μεταξύ άμεσης ανάλυσης και ανάλυσης μετά από 50 ημέρες αποθήκευσης.....	79
Σχήμα 9. Χρωματογράφημα του εκχυλίσματος από ελαστομερικό πώμα σε διχλωρομεθάνιο (πάνω) και του αντίστοιχου λευκού δείγματος (κάτω).....	83
Σχήμα 10. Α) Χημικές δομές οξυτοκίνης και διφαινυλογουανιδίνης· και Β) Χρωματογραφήματα HPLC δειγμάτων οξυτοκίνης (10 μονάδες USP/mL). Α: Δείγμα ελέγχου οξυτοκίνης· και Β–Γ: Δείγματα μελέτης έκπλυσης μετά από επώαση με καουτσούκ στυρενίου-βουταδιενίου για 0, 1, 6, 12 και 24 ώρες, αντίστοιχα.	86

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή στοιχεία συσκευασίας (Pionosi, 2025)	2
Εικόνα 2. Γενικευμένη αναλυτική προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών (πηγή: Cuadros-Rodríguez et al., 2020)	28
Εικόνα 3. Διάγραμμα ροής HPLC	38

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΧΗΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ

1.1 Ρόλος και σημασία της φαρμακευτικής συσκευασίας

Η φαρμακευτική συσκευασία είναι κρίσιμο μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος και όχι απλώς το τελευταίο βήμα της παραγωγικής αλυσίδας, καθώς βασική της αποστολή είναι να περιέχει, να προστατεύει και να διατηρεί το φάρμακο σταθερό και ασφαλές μέχρι τη χορήγηση στον ασθενή. Η διεθνής βιβλιογραφία περιγράφει τη συσκευασία ως λειτουργικό υποσύστημα του συνολικού συστήματος ποιότητας, επειδή επηρεάζει άμεσα τη σταθερότητα, την καθαρότητα, την ακεραιότητα και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. [1,2]

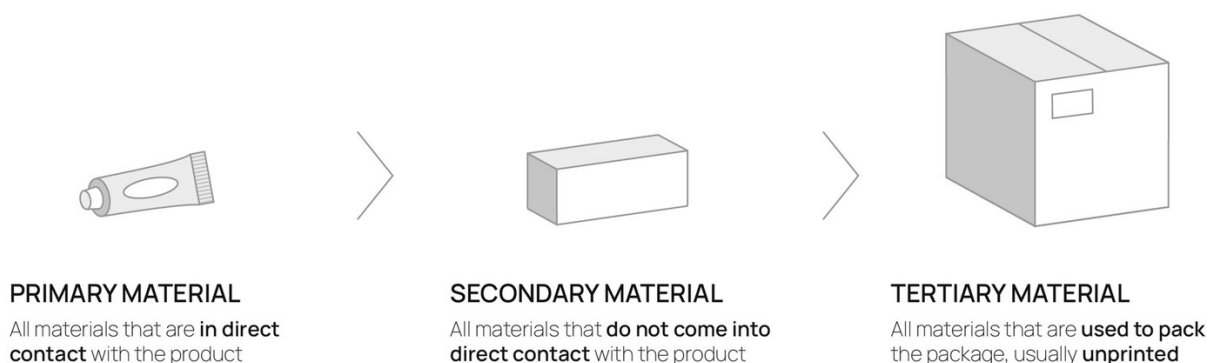
Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η φαρμακευτική συσκευασία πρέπει να εξασφαλίζει επαρκή προστασία από φως, υγρασία, αέρα και μηχανική καταπόνηση, ενώ παράλληλα πρέπει να μην αλληλεπιδρά αρνητικά με το περιεχόμενο. Παράλληλα, ο ρόλος της περιλαμβάνει ταυτοποίηση, σωστή επισήμανση και υποστήριξη της ορθής χρήσης. [1] Αυτό σημαίνει ότι η συσκευασία λειτουργεί ταυτόχρονα ως τεχνολογικός, κανονιστικός και ποιοτικός μηχανισμός, με απαιτήσεις που διαφέρουν ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή και την οδό χορήγησης. [3]

1.1.1 Επίπεδα φαρμακευτικής συσκευασίας

Η φαρμακευτική συσκευασία διακρίνεται συνήθως σε πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή, ανάλογα με τη λειτουργία της και τη θέση της σε σχέση με το φαρμακευτικό προϊόν. Η πρωτογενής συσκευασία είναι εκείνη που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το φάρμακο και έχει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ποιότητας, της σταθερότητας και της ασφάλειάς του. Η δευτερογενής συσκευασία δεν έρχεται συνήθως σε άμεση επαφή με το προϊόν, αλλά περιβάλλει και προστατεύει την πρωτογενή συσκευασία, ενώ παράλληλα φέρει κρίσιμες πληροφορίες επισήμανσης και ταυτοποίησης. Η τριτογενής συσκευασία βρίσκεται σε άμεση επαφή με (το εξωτερικό μέρος) ενός δευτερογενούς στοιχείου συσκευασίας και παρέχει πρόσθετη προστασία στο αντικείμενο κατά τη μεταφορά ή/και την αποθήκευση. [3,4]

Η παραπάνω διάκριση δεν είναι μόνο λειτουργική, αλλά και ποιοτικά κρίσιμη, καθώς κάθε επίπεδο συσκευασίας συνεισφέρει διαφορετικά στην προστασία του προϊόντος.

Η πρωτογενής συσκευασία σχετίζεται άμεσα με τη συμβατότητα υλικού–φαρμάκου και με την αποτροπή χημικών ή μικροβιολογικών αλληλεπιδράσεων. Η δευτερογενής συσκευασία συμβάλλει στην προστασία από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. φως, μηχανική καταπόνηση), στην ορθή χρήση μέσω της επισήμανσης και στη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις. Αντίστοιχα, η τριτογενής συσκευασία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ακεραιότητας του προϊόντος κατά την αποθήκευση και τη μεταφορά, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ευαίσθητα ή εύθραυστα φαρμακευτικά σκευάσματα. [1,5]



Εικόνα 1. Πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή στοιχεία συσκευασίας (Pionosi, 2025)

Η πρωτογενής συσκευασία είναι αυτή που έχει τη μεγαλύτερη σημασία, επειδή βρίσκεται σε άμεση επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν και επηρεάζει άμεσα τη χημική, μικροβιολογική και φυσική του ακεραιότητα. Επιπλέον, δεν αξιολογείται μόνο ως προς την αντοχή ή τη γεωμετρία της, αλλά ως ολοκληρωμένο σύστημα, δηλαδή ως σύνολο υλικών και εξαρτημάτων που οφείλει να διατηρεί τη σταθερότητα, τη στεγανότητα και τη συνολική ποιότητα του φαρμάκου σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος. [4,6]

Παρότι το κύριο ενδιαφέρον του ποιοτικού ελέγχου εστιάζει συνήθως στην πρωτογενή συσκευασία [2], η σύγχρονη προσέγγιση δεν περιορίζεται αποκλειστικά σε αυτή. Η διεθνής βιβλιογραφία για τις εκχυλίσιμες και εκλυόμενες ουσίες δείχνει ότι, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, ακόμη και υλικά που δεν βρίσκονται σε άμεση επαφή με το φάρμακο ενδέχεται να συμβάλουν σε χημική επιβάρυνση. Αυτό μπορεί να συμβεί, για παράδειγμα, όταν υπάρχουν πτητικές ενώσεις, αυξημένη θερμική καταπόνηση ή παρατεταμένη αποθήκευση. Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση μετατοπίζεται από το μεμονωμένο υλικό στη συνολική συμπεριφορά του συστήματος συσκευασίας, λαμβάνοντας υπόψη τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ όλων των επιμέρους στοιχείων. [4,7]

1.1.2 Συχνότερα είδη και μορφές φαρμακευτικής συσκευασίας

Οι μορφές της φαρμακευτικής συσκευασίας διαφοροποιούνται ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή, την οδό χορήγησης, τις απαιτήσεις προστασίας του προϊόντος και τη διάρκεια ζωής του. Στη φαρμακοβιομηχανία, η επιλογή του περιέκτη δεν αποτελεί μόνο τεχνικό ζήτημα αποθήκευσης, αλλά κρίσιμο στοιχείο της ποιότητας, καθώς επηρεάζει τη σταθερότητα, τη συμβατότητα, τη στεγανότητα και την ασφάλεια χορήγησης. Για τον λόγο αυτό, οι περιέκτες επιλέγονται με βάση τόσο τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου όσο και τις απαιτήσεις χρήσης από τον ασθενή ή τον επαγγελματία υγείας. [1,6]

Μία βασική κατηγορία είναι οι φιάλες και τα φιαλίδια, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για στερεές και υγρές μορφές. Οι φιάλες χρησιμοποιούνται κυρίως για δισκία, κάψουλες, σιρόπια και πόσιμα διαλύματα, ενώ τα φιαλίδια προορίζονται κυρίως για ενέσιμα ή λυοφιλοποιημένα σκευάσματα, ιδίως όταν απαιτείται υψηλή χημική αντοχή και αξιόπιστη σφράγιση. Στην ίδια κατηγορία εντάσσονται οι αμπούλες και οι προγεμισμένες σύριγγες, που χρησιμοποιούνται κυρίως για παρεντερική χορήγηση και απαιτούν αυξημένο έλεγχο συμβατότητας του συστήματος περιέκτη-πώματος, καθώς και διασφάλιση στεγανότητας και μικροβιολογικής ακεραιότητας. [2,4,6]

Ιδιαίτερα διαδεδομένη μορφή για στερεές από του στόματος μορφές είναι οι κυψέλες (blister), οι οποίες προσφέρουν ατομική προστασία κάθε μονάδας δόσης και διευκολύνουν τη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι κυψέλες κατασκευάζονται συνήθως από πολυμερή φύλλα σε συνδυασμό με φύλλα αλουμινίου και μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να προσφέρουν προστασία από υγρασία, οξυγόνο και φως. [3] Για ημιστερεές μορφές, όπως κρέμες και αλοιφές, χρησιμοποιούνται κυρίως σωληνάρια, τα οποία μπορεί να είναι μεταλλικά, πλαστικά ή πολυστρωματικά, ανάλογα με τις απαιτήσεις φραγμού και τη χημική συμβατότητα. Επίσης, οι φακελίσκοι και οι εύκαμπτοι περιέκτες χρησιμοποιούνται για σκόνες, κοκκία, διαγνωστικά ή ειδικά προϊόντα, ενώ οι σάκοι παρεντερικών διαλυμάτων αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα εύκαμπτης πρωτογενούς συσκευασίας για ενδοφλέβια χορήγηση. [1,5]

Εκτός από τις κλασικές μορφές, η σύγχρονη φαρμακευτική τεχνολογία έχει εισαγάγει πιο σύνθετες μορφές συσκευασίας, όπως συστήματα αερολυμάτων, δοσομετρικές αντλίες, συσκευασίες με ένδειξη παραβίασης και μορφές που ενσωματώνουν στοιχεία ιχνηλασιμότητας. Αυτές οι λύσεις βελτιώνουν τη λειτουργικότητα και την ασφάλεια,

αλλά ταυτόχρονα αυξάνουν την πολυπλοκότητα του συστήματος, καθώς προστίθενται νέα υλικά (κόλλες, μελάνια, επιστρώσεις, πολυμερή εξαρτήματα) που πρέπει να αξιολογηθούν ως προς τη συμβατότητα και τη χημική τους συμπεριφορά. Συνεπώς, η επιλογή μορφής περιέκτη δεν είναι ανεξάρτητη από τον ποιοτικό χημικό έλεγχο, αλλά αποτελεί βασική παράμετρο του συνολικού σχεδιασμού της φαρμακευτικής συσκευασίας. [3, 8]

1.1.3 Κοινά συστήματα συσκευασίας και χορήγησης φαρμάκων

Η επιλογή των υλικών συσκευασίας των φαρμακευτικών προϊόντων εξαρτάται άμεσα από τον τρόπο χρήσης και τη μέθοδο χορήγησης του φαρμάκου. Τα υλικά, τα πώματα και οι περιέκτες παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία και οφείλουν να ικανοποιούν διαφορετικές τεχνικές και ποιοτικές απαιτήσεις (WHO, 2002). Ιδιαίτερα αυξημένες είναι οι απαιτήσεις για τις οδούς συστηματικής χορήγησης, όπου συχνά απαιτούνται σύνθετα και ειδικά σχεδιασμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Το ίδιο ισχύει και για νεότερες μορφές χορήγησης, όπως τα διαδερμικά θεραπευτικά συστήματα. [2] Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα υλικά στις φαρμακευτικές συσκευασίες παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Γυαλί

Το γυαλί αποτελεί, για μεγάλο αριθμό φαρμακευτικών προϊόντων, την πρώτη επιλογή υλικού συσκευασίας, ιδιαίτερα για σκευάσματα από το στόμα ή τοπικής χορήγησης. Χρησιμοποιείται ευρέως σε φιάλες για δισκία, περιέκτες ενέσιμων μορφών και προγεμισμένες σύριγγες, τόσο για εφάπαξ όσο και για πολλαπλή χρήση. Η επιλογή του κατάλληλου τύπου γυαλιού εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου και την προβλεπόμενη χρήση του. Το γυαλί αξιολογείται κυρίως ως προς τη διαπερατότητα στο φως και την αντοχή στην υδρολυτική προσβολή. [1]

Πλαστικά υλικά

Τα τελευταία χρόνια, σημαντικός αριθμός φαρμακευτικών περιεκτών κατασκευάζεται από πλαστικά υλικά λόγω της ευελιξίας, του χαμηλού κόστους και της ευκολίας παραγωγής τους. [9] Το πολυαιθυλένιο (PE), το πολυπροπυλένιο (PP) και το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) είναι γνωστά πλαστικά υλικά που χρησιμοποιούνται στις φαρμακευτικές συσκευασίες. [8] Το PE παρουσιάζει καλή ευελιξία, επιτρέποντάς του να προσαρμόζεται σε διάφορα σχήματα φαρμάκων, ενώ σπάνια αντιδρά χημικά με

φαρμακευτικά προϊόντα. Επίσης, λόγω της εύκολης επεξεργασίας του, επιτρέπει την παραγωγή ποικίλων δοχείων συσκευασίας. [10] Το PP προσφέρει υψηλή διαφάνεια, διευκολύνοντας την οπτική επιθεώρηση των φαρμάκων και εξαιρετική αντοχή στη θερμότητα, καθιστώντας το κατάλληλο για διαδικασίες αποστείρωσης. Είναι ανθεκτικό, χημικά σταθερό και χρησιμοποιείται ευρέως στις φαρμακευτικές συσκευασίες. [11] Το PVC αντίστοιχα είναι εύκαμπτο, διαφανές και υπερέχει στην απόδοση θερμικής σφράγισης, εξασφαλίζοντας γρήγορο και ασφαλές κλείσιμο της συσκευασίας. [8]

Παρά τα πλεονεκτήματά τους, τα πλαστικά παρουσιάζουν επίσης σημαντικά μειονεκτήματα, όπως η μετανάστευση πλαστικοποιητών. Κατά τη διάρκεια της παραγωγής, οι πλαστικοποιητές προστίθενται συχνά σε πλαστικά υλικά όπως το PVC, τα οποία μπορούν να μεταναστεύσουν περαιτέρω στα φάρμακα, θέτοντας κινδύνους για την υγεία. [8]

Μέταλλα

Οι μεταλλικοί περιέκτες χρησιμοποιούνται κυρίως για φαρμακευτικά προϊόντα που δεν χορηγούνται παρεντερικά. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται σωληνάκια, περιέκτες από φύλλα ή κυψέλες, δοχεία και περιέκτες αερολυμάτων και αερίων. Τα συνηθέστερα μέταλλα στη φαρμακευτική συσκευασία είναι το αλουμίνιο και ο ανοξείδωτος χάλυβας, τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή συσκευασία. Τα υλικά αυτά προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως υψηλή μηχανική αντοχή, αδιαπερατότητα στα αέρια, αντοχή σε θραύση και δυνατότητα δημιουργίας περιεκτών με εμφανή ένδειξη παραβίασης. [1] Λόγω των ιδιοτήτων τους, τα μέταλλα αποτελούν ιδανική επιλογή για περιέκτες υπό πίεση. Οι προδιαγραφές και οι δοκιμές για μεταλλικά υλικά περιγράφονται κυρίως σε πρότυπα ISO, τα οποία έχουν αναπτυχθεί σε συνεργασία με τη βιομηχανία. [12]

Τα πώματα που χρησιμοποιούνται για το κλείσιμο των περιεκτών μετά την πλήρωση πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο αδρανή. Δεν πρέπει να προκαλούν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις ούτε με το περιεχόμενο ούτε με το εξωτερικό περιβάλλον, και οφείλουν να εξασφαλίζουν πλήρη στεγανότητα. Πέρα από την προστατευτική τους λειτουργία, πρέπει επίσης να επιτρέπουν ασφαλή και εύχρηστη χορήγηση του φαρμάκου. [1] Ανάλογα με την εφαρμογή, ορισμένα πώματα πρέπει να μπορούν να διατηρηθούν με βελόνα (π.χ. για ενδοφλέβια συστήματα χορήγησης). Στις περιπτώσεις

αυτές χρησιμοποιούνται συνήθως ελαστομερή υλικά, ενώ τα πώματα που δεν προορίζονται για διάτρηση κατασκευάζονται συχνότερα από πλαστικά, όπως πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο. [1]

Τα πώματα, ως συστατικά της πρωτογενούς συσκευασίας, έχουν κρίσιμη σημασία και πρέπει να επιλέγονται με ιδιαίτερη προσοχή. Αποτελούν ουσιώδες μέρος του περιέκτη και συνεπώς αναπόσπαστο στοιχείο του φαρμακευτικού σκευάσματος. Γενικά, προτιμάται ο τύπος περιέκτη που δεν απαιτεί αφαίρεση πώματος κατά τη χορήγηση, καθώς έτσι μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος βιολογικής ή άλλης επιμόλυνσης, καθώς και ο κίνδυνος παραβίασης. [1] Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν επίσης τα πώματα με ένδειξη παραβίασης, τα οποία σχεδιάζονται ώστε να καθίσταται εμφανής οποιαδήποτε επέμβαση στο προϊόν. Η παραβίαση μπορεί να περιλαμβάνει αλλοίωση του περιεχομένου, αφαίρεση μέρους του προϊόντος ή/και παραποίηση/απομίμηση του φαρμακευτικού προϊόντος. [1, 8]

Σημαντικό είναι να επισημανθεί τέλος ότι τα τελευταία χρόνια εξετάζονται και αναδεικνύονται νέα υλικά για τις φαρμακευτικές συσκευασίες, καθώς και «έξυπνες» και φιλικές για το περιβάλλον συσκευασίες. [8] Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα νανοϋλικά, με τις μοναδικές φυσικοχημικές τους ιδιότητες έχουν καταστεί κρίσιμα στοιχεία για τη βελτιστοποίηση της αποδοτικότητας των διεργασιών και την ενίσχυση της συνολικής απόδοσης των υλικών. Ως σύνθετα υλικά επόμενης γενιάς που μπλοκάρουν την υπερϊώδη ακτινοβολία, οι νανοςύνθετες μεμβράνες επιδεικνύουν σημαντικό δυναμικό στη συσκευασία και αποθήκευση φαρμακευτικών προϊόντων. [13,14]

Παράλληλα, τα έξυπνα υλικά συσκευασίας φαρμακευτικών προϊόντων και οι έξυπνες συσκευασίες καλύπτουν διάφορες κατηγορίες, όπως οι τύποι που βασίζονται στην τεχνολογία πληροφοριών, οι τύποι που βασίζονται σε ενεργά υλικά και οι τύποι με δομική προστασία. Αυτές οι καινοτομίες αντιπροσωπεύουν διεπιστημονικά επιτεύγματα που ενσωματώνουν την επιστήμη των υπολογιστών, την επιστήμη των υλικών, την τεχνητή νοημοσύνη, τον βιομηχανικό σχεδιασμό και τη μικροηλεκτρονική. Τα νέα υλικά συσκευασίας και οι παράγωγες λειτουργίες τους όχι μόνο βελτιώνουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης και τις δυνατότητες συλλογής πληροφοριών στην φαρμακευτική εφοδιαστική, αλλά παρέχουν επίσης στους

καταναλωτές ασφαλή και βολική προστασία φαρμάκων μέσω ολοκληρωμένου σχεδιασμού ασφάλειας και λειτουργικής εφαρμογής. [15]

Η συσκευασία ανθεκτική στα παιδιά (Child Resistant Packaging-CRP), αποτελεί ένα τυπικό παράδειγμα δομικά προστατευτικής έξυπνης συσκευασίας, αποτρέπει αποτελεσματικά το μη εξουσιοδοτημένο άνοιγμα από παιδιά μέσω του ειδικού σχεδιασμού μηχανισμού κλειδώματος καπακιού ασφαλείας. Αυτός ο σχεδιασμός εξισορροπεί την ασφάλεια και την ευκολία αποφεύγοντας την τυχαία κατάποση φαρμάκων και διατηρώντας παράλληλα την προσβασιμότητα για τους ενήλικες. [8,16] Επιπλέον, η τεχνολογία RFID (Radio-Frequency Identification) προσφέρει αποτελεσματικές λύσεις για τη μέτρηση περιβαλλοντικών παραμέτρων. Επιτρέποντας την παρακολούθηση της θερμοκρασίας, της υγρασίας και της έντασης του φωτός σε πραγματικό χρόνο, παρέχει έγκαιρες προειδοποιήσεις για μη φυσιολογικές συνθήκες, αποτρέπει την αλλοίωση των φαρμάκων που προκαλείται από ακατάλληλα περιβάλλοντα και διασφαλίζει τη φαρμακευτική ποιότητα. [8]

Τέλος, τα μικροβιακά πράσινα υλικά συσκευασίας αναφέρονται σε φιλικές προς το περιβάλλον λύσεις συσκευασίας που δεν βλάπτουν την ανθρώπινη υγεία και τα οικοσυστήματα καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους, δηλαδή από την παραγωγή και τη χρήση έως την απόρριψη. Αποτελούμενα κυρίως από φυσικά βιολογικά πολυμερή, διασφαλίζουν τη φαρμακευτική ασφάλεια κατά τη συσκευασία, τη μεταφορά και την αποθήκευση λόγω των εξαιρετικών μηχανικών ιδιοτήτων και της βιοσυμβατότητάς τους. [8] Η μη τοξική τους φύση εξαλείφει επίσης τους κινδύνους μόλυνσης από επιβλαβείς ουσίες στα υλικά συσκευασίας, ενώ η βιοδιασπασιμότητά τους μειώνει σημαντικά τη μακροπρόθεσμη περιβαλλοντική ρύπανση που προκαλείται από τα παραδοσιακά απορρίμματα συσκευασίας. [17]

Συνοψίζοντας, οι τεχνολογικές εξελίξεις στη φαρμακευτική συσκευασία ενισχύουν ακόμη περισσότερο την ανάγκη για συστηματικό ποιοτικό και χημικό έλεγχο. Η αυξανόμενη χρήση προγεμισμένων συρίγγων, διατάξεων ένδειξης παραβίασης, πωμάτων ασφαλείας για παιδιά, καθώς και συστημάτων ιχνηλασιμότητας με RFID και κωδικούς QR, εισάγει νέα υλικά και νέα σημεία επαφής στο συνολικό σύστημα. Στα συστήματα αυτά περιλαμβάνονται επιπλέον κόλλες, μελάνια, επιστρώσεις και πολυμερή μέρη, τα οποία μπορούν να αποτελέσουν πηγές χημικών ουσιών που απαιτούν αξιολόγηση. Επομένως, κάθε τεχνολογική καινοτομία στη συσκευασία

πρέπει να συνοδεύεται από αντίστοιχη χημική τεκμηρίωση και αξιολόγηση συμβατότητας, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα και η ασφάλεια του τελικού προϊόντος. [3, 5, 17]

1.2 Ποιοτικά χαρακτηριστικά και απαιτήσεις ασφάλειας

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής συσκευασίας μπορούν να οργανωθούν σε τέσσερις βασικές κατηγορίες: φυσικομηχανικά χαρακτηριστικά, χημική καταλληλότητα, λειτουργικότητα κατά τη χρήση και κανονιστική συμμόρφωση. Στην πράξη, η αξιολόγηση μιας φαρμακευτικής συσκευασίας δεν βασίζεται σε έναν μόνο τύπο ελέγχου, αλλά σε συνδυασμό δοκιμών, όπως οπτικός έλεγχος, διαστασιολογικός έλεγχος, έλεγχος ταυτοποίησης υλικών, χημικές δοκιμές και έλεγχοι ακεραιότητας του συστήματος κλεισίματος. Μόνο μέσω αυτής της συνδυαστικής προσέγγισης μπορεί να τεκμηριωθεί ότι η συσκευασία είναι κατάλληλη για την προβλεπόμενη χρήση της. [18]

Στα φυσικομηχανικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται οι διαστάσεις, η αντοχή, η στεγανότητα, η αντοχή σε θερμική και μηχανική καταπόνηση και η καταλληλότητα για τις γραμμές παραγωγής. Για παράδειγμα, σε γυάλινα φιαλίδια και αμπούλες, μικρές αποκλίσεις διαστάσεων μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα σφράγισης ή μηχανικής συμβατότητας με τον εξοπλισμό πλήρωσης και πωματισμού. Η βιομηχανική πρακτική δείχνει ότι οι έλεγχοι αυτοί είναι ουσιώδεις και συχνά αποτελούν το πρώτο φίλτρο απόρριψης παρτίδας. [1, 6]

Η χημική καταλληλότητα αποτελεί τον πυρήνα του ποιοτικού χημικού ελέγχου της συσκευασίας. Το υλικό συσκευασίας πρέπει να είναι επαρκώς αδρανές, ώστε να μην απελευθερώνει ουσίες στο φαρμακευτικό προϊόν σε επίπεδα που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλειά του, και παράλληλα να μην αλληλεπιδρά με τη δραστική ουσία ή τα έκδοχα. [7] Στα γυάλινα συστήματα, η αξιολόγηση αυτή συνδέεται κυρίως με την υδρολυτική αντοχή και τη συμπεριφορά της εσωτερικής επιφάνειας. Αντίθετα, στα πολυμερή και στα ελαστομερή υλικά, η χημική καταλληλότητα σχετίζεται περισσότερο με την παρουσία προσθέτων, καταλοίπων παραγωγής και ουσιών που μπορεί να εκχυλιστούν ή να εκλυθούν στο προϊόν. [2, 7]

Ιδιαίτερη θέση στην αξιολόγηση κατέχει η ακεραιότητα του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος, επειδή αποτελεί σημείο σύνδεσης μεταξύ φυσικού και χημικού ελέγχου.

Ένα υλικό μπορεί να είναι χημικά κατάλληλο, αλλά το συνολικό σύστημα να

αποτυγχάνει, εάν δεν εξασφαλίζει επαρκή στεγανότητα. Σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται ο κίνδυνος εισόδου υγρασίας, οξυγόνου ή μικροοργανισμών, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται έμμεσα και η χημική σταθερότητα του φαρμάκου. Για τον λόγο αυτό, η ακεραιότητα του συστήματος κλεισίματος πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με το υλικό και όχι ως ανεξάρτητη παράμετρος. [3, 18]

Για τα γυάλινα συστήματα, ο έλεγχος του τύπου γυαλιού και η αξιολόγηση της υδρολυτικής αντοχής αποτελούν βασικά στοιχεία ποιοτικού ελέγχου, καθώς συνδέονται άμεσα με τη χημική αδράνεια και την καταλληλότητα του περιέκτη για τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή. Οι σχετικές δοκιμές περιγράφονται σε κανονιστικά πλαίσια και πλαίσια της φαρμακευτικής βιομηχανίας και χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της καταλληλότητας του υλικού σε πραγματικές συνθήκες χρήσης. [1, 2, 18]

Στα ελαστομερή πώματα, οι απαιτήσεις ασφάλειας είναι ιδιαίτερα αυξημένες, επειδή πρόκειται για υλικά σύνθετης χημικής σύστασης που ενδέχεται να περιέχουν πρόσθετα και κατάλοιπα επεξεργασίας. Η αξιολόγηση τους περιλαμβάνει ελέγχους εκχυλισμάτων και άλλες χημικές δοκιμές, καθώς και λειτουργικούς ελέγχους που σχετίζονται με τη στεγανότητα και τη χρήση του συστήματος. Για τον λόγο αυτό, τα ελαστομερή πώματα αποτελούν κρίσιμο πεδίο στην αξιολόγηση συμβατότητας συσκευασίας–φαρμάκου, ιδίως σε παρεντερικά προϊόντα. [2, 4, 19]

Μια επιπλέον διάσταση αναδεικνύεται από τη σύγχρονη βιομηχανική πραγματικότητα: η ποιότητα και η ασφάλεια των υλικών συσκευασίας πρέπει να διατηρούνται ακόμη και όταν οι εταιρείες προχωρούν σε αλλαγές λόγω περιβαλλοντικών στόχων, ανασχεδιασμού ή προβλημάτων στην εφοδιαστική αλυσίδα. Στο πλαίσιο αυτό, αποκτούν ιδιαίτερη σημασία οι τεχνικές προδιαγραφές, η αξιολόγηση και έγκριση προμηθευτών, καθώς και η τεκμηριωμένη διαχείριση αλλαγών. Επομένως, η ασφάλεια της φαρμακευτικής συσκευασίας δεν αποτελεί στατικό χαρακτηριστικό, αλλά συνεχή διαδικασία διαχείρισης κινδύνου και ποιοτικής διασφάλισης. [3, 4]

Με βάση τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι οι απαιτήσεις ασφάλειας διαφοροποιούνται ανάλογα με το υλικό και τη λειτουργία του μέσα στο σύστημα συσκευασίας. Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά, οι κυριότεροι κίνδυνοι και οι συνήθεις κατηγορίες ελέγχων για τα συνηθέστερα υλικά και εξαρτήματα φαρμακευτικής συσκευασίας.

Υλικό / εξάρτημα	Βασικά πλεονεκτήματα	Κύριοι κίνδυνοι / περιορισμοί	Συνήθεις έλεγχοι	Ενδεικτικές εφαρμογές
Γυαλί	Υψηλή χημική αδράνεια, καλή προστασία από αέρια και υγρασία, κατάλληλο για στείρα προϊόντα	Υδρολυτική προσβολή, πιθανή έκλυση ιόντων από την επιφάνεια, θραύση	Έλεγχος τύπου γυαλιού, υδρολυτική αντοχή, οπτικός έλεγχος, διαστασιολογικός έλεγχος	Φιαλίδια, αμπούλες, προγεμισμένες σύριγγες, φιάλες
Πολυμερή υλικά	Μικρό βάρος, αντοχή σε θραύση, ευελιξία σχεδιασμού, κατάλληλα για εύκαμπτους περιέκτες	Παρουσία προσθέτων, διαπερατότητα σε αέρια/υδρατμούς, προσρόφηση ή απορρόφηση συστατικών, πιθανές εκχυλίσιμες/εκλυόμενες ουσίες	Ταυτοποίηση υλικού, έλεγχοι συμβατότητας, έλεγχοι διαπερατότητας, στοχευμένοι χημικοί έλεγχοι εκχυλισμάτων/εκλυμάτων	Φιάλες, κυψέλες, ασκοί παρεντερικών, φακελίσκοι
Ελαστομερή πώματα	Καλή στεγανότητα, ελαστικότητα, δυνατότητα διάτρησης (όπου απαιτείται)	Εκχυλίσιμες οργανικές και ανόργανες ουσίες, σωματίδια, μεταβλητότητα λόγω σύνθεσης υλικού	Δοκιμές εκχυλισμάτων, έλεγχος οξύτητας/αλκαλικότητας, απορρόφηση στην υπερίωδη περιοχή, εκχυλίσιμα μέταλλα, λειτουργικοί έλεγχοι	Πώματα φιαλιδίων, πώματα φιαλών έγχυσης, έμβολα συρίγγων
Μεταλλικά μέρη	Μηχανική αντοχή, καλή προστασία, σταθερή στερέωση συστήματος κλεισίματος	Διάβρωση, αστοχίες επικαλύψεων, πιθανή ασυμβατότητα με βοηθητικά υλικά	Οπτικός έλεγχος, έλεγχος διαστάσεων, έλεγχος επικαλύψεων/συμβατότητας	Αλουμινένια καπάκια στερέωσης, μεταλλικά καλύμματα, περιέκτες αερολυμάτων
Κόλλες, μελάνια, επιστρώσεις	Υποστηρίζουν επισήμανση, σφράγιση, λειτουργικότητα και εμφάνιση συσκευασίας	Έμμεση μετανάστευση πτητικών ή ημιπτητικών ουσιών, χημική επιβάρυνση από δευτερογενή υλικά	Εκτίμηση κινδύνου, έλεγχοι πτητικών/ημιπτητικών ουσιών, αξιολόγηση καταλληλότητας χρήσης	Ετικέτες, πολυστρωματικά υλικά, εξωτερικοί φάκελοι, εκτυπώσεις συσκευασίας

Πίνακας 1. Κύρια υλικά και εξαρτήματα φαρμακευτικής συσκευασίας και κρίσιμες απαιτήσεις ασφάλειας

Όπως γίνεται κατανοητό, από πρακτική και βιομηχανική σκοπιά, η σημασία της φαρμακευτικής συσκευασίας γίνεται ιδιαίτερα εμφανής όταν προκύπτουν αποκλίσεις στον ποιοτικό έλεγχο, όπως προβλήματα στεγανότητας, οπτικές ατέλειες, διαστάσεις εκτός προδιαγραφών, αστοχίες στην ταυτοποίηση των υλικών ή μη συμμόρφωση σε δοκιμές φαρμακοποιίας. Η συστηματική παρακολούθηση και αξιολόγηση αυτών των αποκλίσεων αποτελεί βασικό εργαλείο διασφάλισης ποιότητας και πρόληψης κινδύνων για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

1.3 Εκχυλίσιμες, εκλυόμενες και μεταναστεύουσες ουσίες στη φαρμακευτική συσκευασία

Η κατανόηση των όρων εκχυλίσιμες, εκλυόμενες και μεταναστεύουσες ουσίες είναι θεμελιώδης για τον ποιοτικό χημικό έλεγχο της φαρμακευτικής συσκευασίας, καθώς καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο σχεδιάζονται οι μελέτες, επιλέγονται οι αναλυτικές τεχνικές και εκτιμάται ο κίνδυνος για το τελικό προϊόν. [19, 20]

Η έννοια των εκλυόμενων ουσιών έχει εξελιχθεί σημαντικά στη βιβλιογραφία και στα κανονιστικά κείμενα. Αρχικά, ο όρος χρησιμοποιήθηκε κυρίως για ενώσεις που μεταφέρονται στο φαρμακευτικό προϊόν από ελαστομερή ή πλαστικά μέρη του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος. Σήμερα, ο ορισμός έχει διευρυνθεί και αποδίδεται πιο ολοκληρωμένα στη Φαρμακοποιία των Ηνωμένων Πολιτειών (United States Pharmacopeia-USP), σύμφωνα με την οποία οι εκλυόμενες ουσίες είναι οργανικές και ανόργανες χημικές οντότητες που μεταναστεύουν από σύστημα συσκευασίας/χορήγησης, επιμέρους συστατικό συσκευασίας ή υλικό κατασκευής προς το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν, υπό κανονικές συνθήκες αποθήκευσης και χρήσης ή κατά τη διάρκεια επιταχυνόμενων μελετών σταθερότητας. [21]

Παράλληλα, σχετικοί ορισμοί εμφανίζονται και στα πρότυπα ISO 10993 για ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας είναι χρήσιμο να υιοθετηθεί ένας λειτουργικός, γενικός ορισμός. Στο πλαίσιο αυτό ως εκλυόμενη ουσία μπορεί να θεωρηθεί κάθε χημικό είδος που μεταφέρεται από υλικό σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν προς το ίδιο το προϊόν, κατά την παραγωγή, αποθήκευση, διανομή ή κλινική χρήση, υπό κανονικές συνθήκες. [7]

Οι συνηθέστερες πηγές εκλυόμενων ουσιών περιλαμβάνουν πλαστικά υλικά (πολυμερή και πρόσθετα), συγκολλητικές ουσίες και παράγοντες σκλήρυνσης,

λιπαντικά, κατάλοιπα από μελάνια, χρωστικές ή χρωστικές ύλες, καθώς και βοηθητικά αποδέσμευσης από καλούπια. [7] Αν και τα οργανικά υλικά αποτελούν συνήθως την κύρια πηγή τέτοιων ουσιών, δεν αποκλείεται η συμβολή και άλλων υλικών, όπως γυάλινων ή μεταλλικών εξαρτημάτων, έστω και σε μικρότερο βαθμό. Η βιβλιογραφία προτείνει επίσης ταξινόμηση των εκλυόμενων ουσιών με βάση την πηγή προέλευσης, όπως το σύστημα παραγωγής, το σύστημα περιέκτη-κλεισίματος, ιατροτεχνολογικά εξαρτήματα ή συστήματα χορήγησης. [19, 22]

Η σημασία των εκλυόμενων ουσιών γίνεται ακόμη μεγαλύτερη σε ευαίσθητες κατηγορίες φαρμάκων, όπως τα βιολογικά προϊόντα, όπου μια ουσία από τη συσκευασία μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την τοξικολογική ασφάλεια αλλά και τη σταθερότητα ή τη βιολογική συμπεριφορά του προϊόντος. Η σχετική βιβλιογραφία επισημαίνει ότι οι απαιτήσεις αξιολόγησης σε τέτοιες περιπτώσεις είναι αυξημένες, επειδή η επίδραση μικρών ποσοτήτων ξένων ουσιών μπορεί να είναι δυσανάλογα σημαντική σε σχέση με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές. Η διάσταση αυτή είναι κρίσιμη για το θεωρητικό πλαίσιο της εργασίας, καθώς δείχνει ότι η κλινική βαρύτητα των εκλυόμενων ουσιών δεν είναι ίδια για όλα τα φάρμακα και εξαρτάται από τη φύση του προϊόντος. [20, 23]

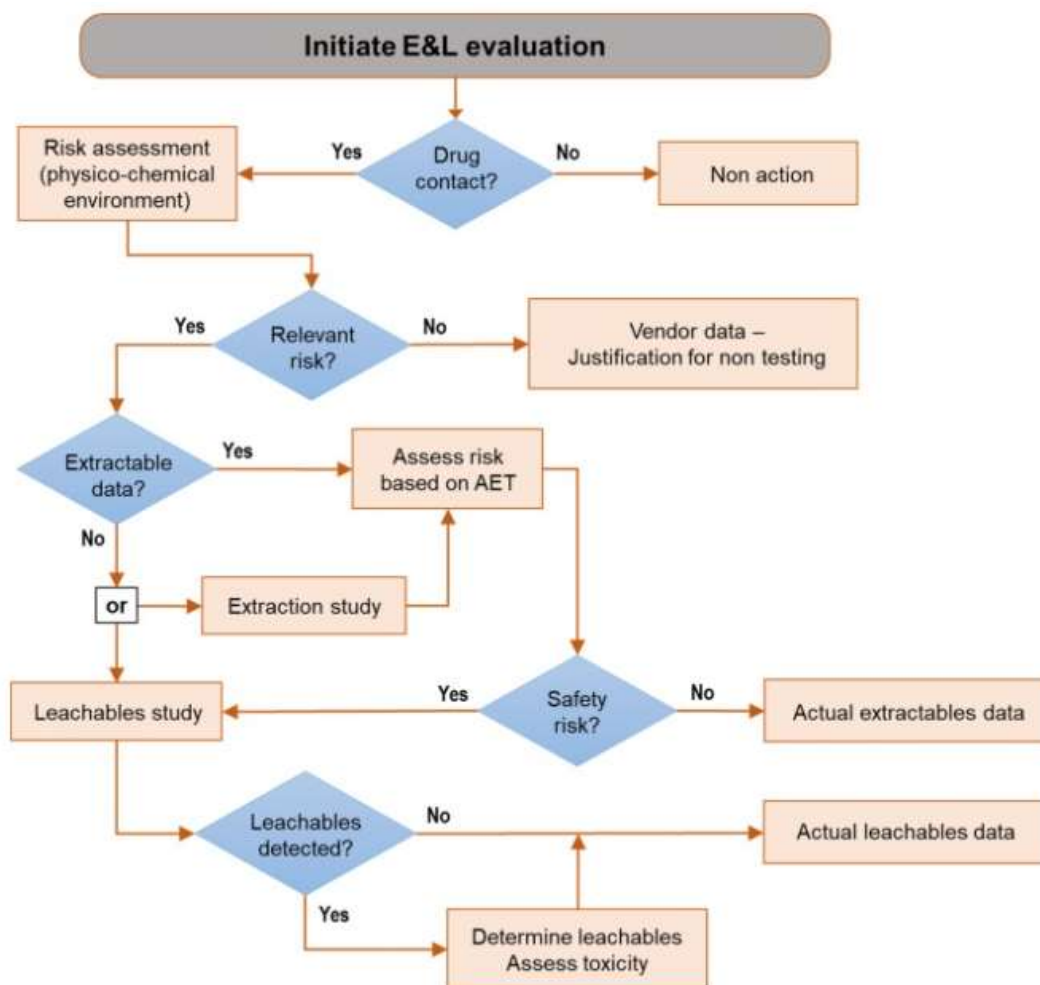
Οι εκχυλίσιμες ουσίες αντίστοιχα είναι οργανικές και ανόργανες χημικές οντότητες που μπορούν να απελευθερωθούν από σύστημα συσκευασίας/χορήγησης, από συστατικό συσκευασίας ή από υλικό κατασκευής υπό ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες. [24] Η βασική τους διαφορά με τις εκλυόμενες ουσίες είναι ότι προκύπτουν μέσω ειδικά σχεδιασμένης μελέτης εκχύλισης στο εργαστήριο, ενώ οι εκλυόμενες ουσίες παρατηρούνται κατά την πραγματική επαφή του προϊόντος με τη συσκευασία σε συνθήκες παραγωγής, αποθήκευσης ή χρήσης. [7]

Οι μελέτες εκχύλισης επικεντρώνονται κυρίως στο υλικό σε επαφή με το φάρμακο, ενώ οι μελέτες εκλυόμενων ουσιών χαρακτηρίζουν το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν. Οι μελέτες εκχυλίσιμων ουσιών συμβάλλουν στην κατανόηση της χημικής συμπεριφοράς των υλικών, στην αναγνώριση πιθανών πηγών κινδύνου και στον σχεδιασμό στρατηγικών ελέγχου ή περιορισμού των επιδράσεων τους κατά την ανάπτυξη και παραγωγή του φαρμάκου. [25] Στο πλαίσιο αυτό, η USP προτείνει τυποποιημένο πρωτόκολλο εκχύλισης (Standard Extraction Protocol) για πλαστικά συστατικά, με καθορισμένες συνθήκες και ελεγχόμενη θερμοκρασία, ώστε τα παραγόμενα προφίλ

εκχυλίσμων ουσιών να μπορούν να αξιοποιηθούν στη λήψη αποφάσεων για την επιλογή υλικών. [7]

Στη μεταξύ τους σχέση, οι εκχυλίσσιμες ουσίες θεωρούνται δυνητικά πρόδρομες των εκλυόμενων ουσιών, δηλαδή οι εκλυόμενες ουσίες θα αναμενόταν να αποτελούν υποσύνολο των εκχυλίσμων. Στην πράξη, όμως, η σχέση αυτή δεν είναι απόλυτη. Μελέτες εκλυόμενων ουσιών μπορεί να αναδείξουν ενώσεις που δεν είχαν εντοπιστεί σε προγενέστερες μελέτες εκχύλισης, επειδή προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις ουσιών της συσκευασίας με έκδοχα ή άλλα συστατικά της φαρμακευτικής σύνθεσης. Επομένως, μεταξύ εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών υπάρχει ισχυρή επικάλυψη, χωρίς όμως πλήρη ταύτιση. [7, 25]

Η παραπάνω διάκριση δεν είναι απλώς ορολογική, αλλά έχει ουσιαστική σημασία για τη λογική της αξιολόγησης. Οι μελέτες εκχυλίσμων ουσιών έχουν κυρίως προληπτικό χαρακτήρα, καθώς αποσκοπούν στη χαρτογράφηση των πιθανών χημικών ουσιών που μπορεί να προέλθουν από τη συσκευασία. Αντίθετα, οι μελέτες εκλυόμενων ουσιών συνδέονται με πραγματική έκθεση και επομένως έχουν πιο άμεση τοξικολογική και ρυθμιστική σημασία. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη βιβλιογραφία προτείνει μια προσέγγιση βασισμένη στην εκτίμηση κινδύνου, κατά την οποία τα δεδομένα των εκχυλίσμων ουσιών αξιοποιούνται για τον στοχευμένο σχεδιασμό των μελετών εκλυόμενων ουσιών, ώστε να αποφεύγεται τόσο η υπερεκτίμηση όσο και η υποεκτίμηση του κινδύνου. [19, 23] Το Σχήμα 1 που ακολουθεί δείχνει μια πλήρη προσέγγιση βασισμένη στον κίνδυνο σε μια αξιολόγηση L&E που προτείνεται από τη BioProcess System Alliance. [7]



Σχήμα 1. Ενδεικτική ροή αξιολόγησης εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών με βάση την εκτίμηση κινδύνου (Cuadros-Rodríguez et al., 2020)

Οι μεταναστεύουσες ουσίες αποτελούν ευρύτερη λειτουργική κατηγορία, η οποία περιγράφει το φαινόμενο της μεταφοράς χημικών ουσιών από τα υλικά συσκευασίας προς το φαρμακευτικό προϊόν. Στο πλαίσιο της φαρμακευτικής συσκευασίας, η έννοια αυτή είναι χρήσιμη επειδή δεν περιορίζεται μόνο στις ουσίες που έχουν ήδη ταυτοποιηθεί ως εκχυλίσσιμες ή εκλυόμενες, αλλά εστιάζει στον ίδιο τον μηχανισμό μεταφοράς μέσα στο σύστημα συσκευασίας. Η σχετική βιβλιογραφία δείχνει ότι η μετανάστευση μπορεί να προκύψει τόσο από άμεση επαφή υλικού-προϊόντος όσο και από έμμεσες διαδρομές, όπως μεταφορά πτητικών/ημιπτητικών ουσιών από κόλλες, μελάνια ή άλλα δευτερογενή στοιχεία της συσκευασίας. Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση των μεταναστευουσών ουσιών συμβάλλει ουσιαστικά στη χαρτογράφηση του συνολικού χημικού κινδύνου, ιδίως σε σύνθετα συστήματα συσκευασίας με πολλαπλά υλικά και διεπιφάνειες. [19, 26]

Οι μεταναστεύουσες ουσίες περιγράφονται επίσης ως ξένες οργανικές ή ανόργανες χημικές οντότητες που ανευρίσκονται στο συσκευασμένο φαρμακευτικό προϊόν, επειδή έχουν μεταφερθεί από σύστημα συσκευασίας/χορήγησης, από επιμέρους συστατικό συσκευασίας ή από υλικό κατασκευής, υπό κανονικές συνθήκες αποθήκευσης και χρήσης ή κατά τη διάρκεια επιταχυνόμενων μελετών σταθερότητας. Η βασική τους διαφοροποίηση από τις εκλυόμενες ουσίες είναι ότι οι μεταναστεύουσες ουσίες συσσωρεύονται στο προϊόν αφού πρώτα διαπεράσουν ένα φυσικό φράγμα, όπως αυτό που δημιουργείται μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς συσκευασίας. Επομένως, δεν προκύπτουν από άμεση επαφή του φαρμάκου με την πηγή τους, αλλά από έμμεση μεταφορά μέσα στο συνολικό σύστημα συσκευασίας. Η διάκριση αυτή είναι σημαντική για τον σχεδιασμό των μελετών, αλλά δεν αλλάζει τη βασική αρχή της αξιολόγησης κινδύνου. Είτε μια ουσία χαρακτηριστεί ως εκλυόμενη είτε ως μεταναστεύουσα, παραμένει ξένη χημική ουσία στο φαρμακευτικό προϊόν και απαιτεί ισότιμη αξιολόγηση ως προς την ασφάλεια και την πιθανή επίδρασή της στην ποιότητα. [2, 7]

Οι πηγές όλων των παραπάνω ουσιών είναι πολυπαραγοντικές και εξαρτώνται από τη σύσταση και τη δομή των υλικών συσκευασίας. Στα πολυμερή υλικά, πιθανές πηγές αποτελούν ολιγομερή, κατάλοιπα μονομερών, αντιοξειδωτικά, πλαστικοποιητές, σταθεροποιητές, λιπαντικά και χρωστικές. Στα ελαστομερή πώματα προστίθενται ουσίες που σχετίζονται με τη διαδικασία παραγωγής και τη χημική τροποποίηση του υλικού, όπως βοηθητικά επεξεργασίας και συστατικά δικτύωσης. Επιπλέον, σε σύνθετες συσκευασίες, κόλλες, μελάνια και επιστρώσεις μπορούν να λειτουργήσουν ως πηγές πτητικών ή ημιπτητικών ενώσεων, ιδίως όταν συνυπάρχουν θερμική καταπόνηση, μακρός χρόνος αποθήκευσης ή ευαίσθητες φαρμακευτικές μήτρες. Η σχετική βιβλιογραφία για πλαστικά υλικά σε επαφή με φάρμακα τεκμηριώνει εκτενώς την πολυπλοκότητα αυτών των πηγών και την ανάγκη συστηματικής αξιολόγησης. [5, 7]

Σημαντικό είναι επίσης ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος δεν περιορίζεται μόνο σε οργανικές ενώσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις, απαιτείται και διερεύνηση ανόργανων ακαθαρσιών ή στοιχειακών ιχνών, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με μεταλλικά εξαρτήματα του συστήματος συσκευασίας, με ανόργανα συστατικά των υλικών, με επιφανειακές επιστρώσεις ή με βοηθητικά που χρησιμοποιούνται κατά την παραγωγή

και επεξεργασία. Επομένως, η αξιολόγηση της συσκευασίας πρέπει να παραμένει ανοιχτή τόσο σε οργανικές όσο και σε ανόργανες πηγές χημικής επιβάρυνσης, ανάλογα με το είδος του προϊόντος και τη δομή του συστήματος συσκευασίας. [4, 27]

Η προηγούμενη ανάλυση δείχνει ότι οι τρεις κατηγορίες ουσιών περιγράφουν διαφορετικά στάδια και διαφορετικούς στόχους μέσα στο ίδιο πλαίσιο αξιολόγησης της συσκευασίας. Για να αποτυπωθεί πιο καθαρά αυτή η λειτουργική διάκριση, ο Πίνακας 2 παρακάτω παρουσιάζει συγκριτικά τα βασικά γνωρίσματα των εκχυλίσμων, εκλυόμενων και μεταναστευουσών ουσιών, καθώς και τη συμβολή τους στην εκτίμηση κινδύνου.

Κατηγορία ουσιών	Χρόνος / στάδιο αξιολόγησης	Κύριος σκοπός	Συνήθεις αναλυτικές προσεγγίσεις	Σχέση με την εκτίμηση κινδύνου
Εκχυλίσσιμες ουσίες	Κατά τη φάση μελετών εκχύλισης, υπό ελεγχόμενες και συνήθως εντατικές συνθήκες	Χαρτογράφηση πιθανών χημικών ουσιών που μπορεί να προέλθουν από τα υλικά συσκευασίας	Συνδυασμός τεχνικών για οργανικές και ανόργανες ουσίες (π.χ. αέρια/υγρή χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας, στοιχειακή ανάλυση)	Προληπτικός εντοπισμός και ιεράρχηση πιθανών κινδύνων
Εκλυόμενες ουσίες	Κατά την αξιολόγηση του ίδιου του φαρμακευτικού προϊόντος, σε πραγματικές ή επιταχυνόμενες συνθήκες αποθήκευσης	Τεκμηρίωση της πραγματικής χημικής επιβάρυνσης του προϊόντος και της πιθανής έκθεσης του ασθενούς	Στοχευμένες και μη στοχευμένες αναλύσεις, ανάλογα με το προφίλ των πιθανών ουσιών	Άμεση σχέση με τοξικολογική αξιολόγηση και κανονιστική τεκμηρίωση
Μεταναστεύουσες ουσίες	Κατά τη διερεύνηση μεταφοράς ουσιών από υλικά συσκευασίας, με άμεση ή έμμεση επαφή	Κατανόηση του μηχανισμού μεταφοράς και των πιθανών πηγών χημικής επιβάρυνσης	Μελέτες μετανάστευσης και έλεγχοι ανίχνευσης πτητικών/ημιπτητικών ουσιών	Υποστηρικτική για την εκτίμηση κινδύνου, ιδιαίτερα σε σύνθετα συστήματα συσκευασίας

Πίνακας 2. Διάκριση εκχυλίσμων, εκλυόμενων και μεταναστευουσών ουσιών

Συνοψίζοντας, η παρουσία και η έκταση των εκχυλίσμων, εκλυόμενων και μεταναστευουσών ουσιών δεν εξαρτώνται μόνο από το είδος του υλικού, αλλά και από τις συνθήκες επαφής, τον χρόνο αποθήκευσης, τη θερμοκρασία και τη φύση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι παράγοντες αυτοί αναλύονται στην ενότητα που ακολουθεί.

1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τη μετανάστευση ουσιών

Η μετανάστευση ουσιών από τη φαρμακευτική συσκευασία προς το προϊόν δεν εξαρτάται από έναν μόνο παράγοντα, αλλά από συνδυασμό παραμέτρων που σχετίζονται με το υλικό, το ίδιο το φάρμακο, τις συνθήκες παραγωγής και τις συνθήκες αποθήκευσης. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη προσέγγιση δεν αντιμετωπίζει τη μετανάστευση ως ιδιότητα ενός υλικού μεμονωμένα, αλλά ως αποτέλεσμα του συνολικού συστήματος συσκευασίας-φαρμάκου. Η σχετική βιβλιογραφία και τα κανονιστικά/τεχνικά κείμενα υπογραμμίζουν ότι η αξιολόγηση πρέπει να σχεδιάζεται με βάση τον κίνδυνο, λαμβάνοντας υπόψη το είδος του υλικού, τη θέση του στο σύστημα, τη φύση του προϊόντος και τις πραγματικές συνθήκες χρήσης και αποθήκευσης. [3, 4]

Πρώτος κρίσιμος παράγοντας είναι η σύσταση και η ποιότητα του υλικού συσκευασίας. Υλικά με την ίδια γενική ονομασία (π.χ. πολυμερή της ίδιας κατηγορίας) μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετικό χημικό προφίλ, λόγω διαφορών στη σύνθεση, στα πρόσθετα, στα κατάλοιπα παραγωγής και στις συνθήκες επεξεργασίας. Αυτό σημαίνει ότι η αξιολόγηση δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στην κατηγορία του υλικού, αλλά και στον συγκεκριμένο προμηθευτή, στις τεχνικές προδιαγραφές και στη σταθερότητα της παραγωγικής ποιότητας. Η βιομηχανική διάσταση αυτού του ζητήματος αναδεικνύεται ιδιαίτερα όταν απαιτούνται αλλαγές υλικών ή προμηθευτών, όπου η τεκμηρίωση και η επαναξιολόγηση καθίστανται απαραίτητες. [7]

Σημαντικός παράγοντας είναι επίσης η χημική φύση του φαρμακευτικού προϊόντος. Παράμετροι όπως το pH, η πολικότητα, η λιποφιλία, η παρουσία συνδιαλυτών ή επιφανειοδραστικών ουσιών και η ιοντική ισχύς επηρεάζουν άμεσα την ικανότητα εκχύλισης ή διάλυσης ουσιών από τα υλικά συσκευασίας. Η βιβλιογραφία για τα πλαστικά υλικά σε επαφή με φάρμακα δείχνει ότι η συμπεριφορά του ίδιου υλικού μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ενός υδατικού διαλύματος και ενός λιπόφιλου ή σύνθετου συστήματος, ακριβώς λόγω διαφορών στη διαλυτότητα και στην αλληλεπίδραση με το μέσο. [7, 23]

Ένας ακόμη παράγοντας είναι η θερμική και τεχνολογική καταπόνηση του συστήματος. Διεργασίες όπως θερμική αποστείρωση, ακτινοβολήση, παρατεταμένη έκθεση σε αυξημένη θερμοκρασία ή άλλες συνθήκες επιτάχυνσης μπορούν να αυξήσουν τη διάχυση ουσιών από τα υλικά ή ακόμη και να οδηγήσουν σε σχηματισμό Διπλωματική εργασία

νέων προϊόντων αποικοδόμησης. Για τον λόγο αυτό, οι συνθήκες παραγωγής και αποστείρωσης πρέπει να συνυπολογίζονται ήδη από τον σχεδιασμό των μελετών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, ώστε τα δεδομένα να αντανακλούν ρεαλιστικά ή συντηρητικά σενάρια χρήσης. Η ανάγκη αυτή συνδέεται και με τη γενικότερη λογική προσαρμογής των μελετών στις πραγματικές συνθήκες του προϊόντος. [4, 23]

Σημασία έχει παράλληλα και ο χρόνος αποθήκευσης και, γενικότερα, η διάρκεια ζωής του προϊόντος. Ακόμη και όταν ο ρυθμός μεταφοράς ουσιών είναι μικρός, η παρατεταμένη επαφή υλικού-προϊόντος μπορεί να οδηγήσει σε σταδιακή συσσώρευση ουσιών. Για τον λόγο αυτό, οι μελέτες εκλυόμενων ουσιών συνδέονται συνήθως με τα χρονικά σημεία των μελετών σταθερότητας, ώστε να αξιολογείται η εξέλιξη του προφίλ κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος. Η σύνδεση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε προϊόντα με μεγάλη διάρκεια ζωής ή αυξημένες απαιτήσεις σταθερότητας. [4]

Τέλος, ως σημαντικός παράγοντας αξιολογείται και θέση κάθε στοιχείου μέσα στο συνολικό σύστημα συσκευασίας. Αν και ο μεγαλύτερος κίνδυνος συνδέεται συνήθως με τα υλικά άμεσης επαφής (πρωτογενής συσκευασία), η σύγχρονη βιβλιογραφία και τα τεχνικά κείμενα επισημαίνουν ότι και υλικά χωρίς άμεση επαφή μπορούν να συμβάλουν σε χημική επιβάρυνση, ιδίως σε σύνθετες διατάξεις συσκευασίας. Ετικέτες, μελάνια, κόλλες, εξωτερικοί φάκελοι και άλλα δευτερογενή στοιχεία μπορεί να λειτουργήσουν ως πηγές ουσιών που μεταφέρονται έμμεσα, ανάλογα με τις συνθήκες και την αρχιτεκτονική της συσκευασίας. Αυτός είναι και ο λόγος που η χαρτογράφηση όλων των στοιχείων του συστήματος συσκευασίας πρέπει να γίνεται από τα πρώτα στάδια της αξιολόγησης. [3, 7]

Με βάση τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι, οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μετανάστευση ουσιών δεν λειτουργούν ανεξάρτητα, αλλά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και διαμορφώνουν το πραγματικό προφίλ χημικού κινδύνου του συστήματος συσκευασίας. Στον Πίνακα 3 που ακολουθεί συνοψίζονται οι βασικοί παράγοντες και η πρακτική τους συνέπεια στον σχεδιασμό του ποιοτικού χημικού ελέγχου.

Παράγοντας	Ενδεικτικό παράδειγμα	Πιθανή επίδραση στη μετανάστευση	Πρακτική συνέπεια στον έλεγχο
Σύσταση και ποιότητα υλικού	Διαφορετικοί τύποι πολυμερών ή διαφορετικός προμηθευτής για ίδιο ονομαστικό υλικό	Μεταβολή στο προφίλ εκχυλίσμων/εκλυόμενων ουσιών λόγω διαφορετικών προσθέτων ή καταλοίπων	Πλήρης τεκμηρίωση υλικού, αξιολόγηση προμηθευτή, επαναξιολόγηση σε αλλαγές
Χημική φύση προϊόντος	Υδατικό διάλυμα έναντι λιπόφιλου προϊόντος ή προϊόντος με συνδιαλύτες	Διαφορετική ικανότητα εκχύλισης και διάλυσης ουσιών από τη συσκευασία	Σχεδιασμός μελετών ειδικά για το συγκεκριμένο προϊόν
Θερμική/τεχνολογική καταπόνηση	Θερμική αποστείρωση, ακτινοβολήση, αυξημένη θερμοκρασία αποθήκευσης	Αύξηση διάχυσης ή δημιουργία προϊόντων αποικοδόμησης	Ένταξη συνθηκών «δυσμενέστερου σεναρίου» στον σχεδιασμό των μελετών
Χρόνος αποθήκευσης	Προϊόν με μεγάλη διάρκεια ζωής	Σταδιακή συσσώρευση ουσιών λόγω παρατεταμένης επαφής	Σύνδεση ελέγχων με χρονικά σημεία μελετών σταθερότητας
Επιφάνεια επαφής / όγκος προϊόντος	Μικρός όγκος προϊόντος σε περιέκτη με μεγάλη εσωτερική επιφάνεια	Αυξημένη σχετική έκθεση σε ουσίες από τη συσκευασία	Αξιολόγηση με βάση την αναμενόμενη έκθεση και τον λόγο επιφάνειας/όγκου
Θέση στοιχείου στο σύστημα συσκευασίας	Πώμα, ετικέτα, κόλλα, εξωτερικός φάκελος	Άμεση ή έμμεση μεταφορά ουσιών, ανάλογα με τη δομή του συστήματος	Χαρτογράφηση όλων των στοιχείων του συστήματος συσκευασίας από την αρχή

Πίνακας 3. Παράγοντες μετανάστευσης ουσιών και πρακτική συνέπεια στον ποιοτικό έλεγχο

1.5 Ρυθμιστικό και κανονιστικό πλαίσιο

Το ρυθμιστικό και κανονιστικό πλαίσιο της φαρμακευτικής συσκευασίας είναι πολυεπίπεδο και περιλαμβάνει διεθνείς οργανισμούς, φαρμακοποιίες, τεχνικά πρότυπα, εθνικές/υπερεθνικές ρυθμιστικές αρχές και ειδικές απαιτήσεις ασφάλειας. Η πολυπλοκότητα αυτή κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική για την παρούσα εργασία, καθώς ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της συσκευασίας δεν στηρίζεται σε μία μόνο πηγή κανόνων, αλλά προκύπτει από τον συνδυασμό γενικών αρχών ποιότητας προδιαγραφών της φαρμακοβιομηχανίας και κατευθυντήριων οδηγιών για εκχυλίσσιμες και εκλυόμενες ουσίες. [1, 2, 28]

1.5.1 Διεθνείς οργανισμοί, πρότυπα και φαρμακοποιίες

Σε διεθνές επίπεδο, οι οδηγίες του ΠΟΥ για τη φαρμακευτική συσκευασία αποτελούν βασικό σημείο αναφοράς, καθώς περιγράφουν τις λειτουργίες της συσκευασίας, τις απαιτήσεις για υλικά και πώματα, και τις αρχές ποιοτικού ελέγχου, επιθεώρησης και διασφάλισης ποιότητας. [1] Παράλληλα, τα διεθνή πρότυπα ISO λειτουργούν

συμπληρωματικά, ιδίως σε θέματα προδιαγραφών υλικών, τεχνικών χαρακτηριστικών εξαρτημάτων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, αξιολόγησης χημικών ουσιών σε συστήματα επαφής. Για τη φαρμακευτική συσκευασία, τα πρότυπα ISO δεν αντικαθιστούν τις απαιτήσεις της φαρμακοποιίας, αλλά προσφέρουν χρήσιμο τεχνικό πλαίσιο σε ειδικά υλικά ή εξαρτήματα, ιδιαίτερα όταν η συσκευασία σχετίζεται με συσκευές χορήγησης ή με σύνθετα συστήματα φαρμάκου-συσκευής. [1, 3]

Ιδιαίτερη θέση στο διεθνές πλαίσιο κατέχουν οι φαρμακοποιίες, και ειδικά η Φαρμακοποιία των Ηνωμένων Πολιτειών (USP), η οποία έχει διαμορφώσει και το βασικό μεθοδολογικό υπόβαθρο για τις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. Τα γενικά κεφάλαια USP <1663> (εκχυλίσσιμες ουσίες) [24] και USP <1664> (εκλυόμενες ουσίες) [21] χρησιμοποιούνται ευρέως ως τεχνικό σημείο αναφοράς για τον σχεδιασμό μελετών, την αξιολόγηση κινδύνου και την τεκμηρίωση καταλληλότητας υλικών συσκευασίας και συστημάτων περιέκτη-κλεισίματος. Επιπλέον, το USP <1665> συμβάλλει στην τυποποίηση της προσέγγισης εκχύλισης για πλαστικά συστατικά, διευκολύνοντας τη συγκρισιμότητα των δεδομένων και την επιλογή υλικών. [29]

Στο πεδίο των εκλυόμενων και εκχυλίσμων ουσιών, η διεθνής εναρμόνιση ενισχύεται πλέον από το σχέδιο οδηγίας ICH Q3E, το οποίο εισάγει ένα ολιστικό, risk-based πλαίσιο για την αξιολόγηση και τον έλεγχο εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. Συνδέει τις επιμέρους αναλυτικές δοκιμές με μια ευρύτερη στρατηγική εκτίμησης κινδύνου, σε συνέχεια των υφιστάμενων ICH κατευθυντήριων για ακαθαρσίες (Q3A, Q3B, Q3C, Q3D, M7). Έτσι, το ICH Q3E λειτουργεί ως σύγχρονο σημείο σύγκλισης μεταξύ φαρμακευτικής πρακτικής, βιομηχανικής εφαρμογής και ρυθμιστικής τεκμηρίωσης. [28]

Στο ρυθμιστικό περιβάλλον των ΗΠΑ, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) έχει διαμορφώσει βασικές αρχές για τη συσκευασία φαρμάκων και βιολογικών προϊόντων μέσω κατευθυντήριων οδηγιών για τα συστήματα περιέκτη-κλεισίματος (container closure systems). Η κεντρική λογική των συγκεκριμένων οδηγιών είναι ότι ο φάκελος ποιότητας πρέπει να τεκμηριώνει επαρκώς τα υλικά συσκευασίας, τη λειτουργικότητα του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος και την καταλληλότητά του για τη συγκεκριμένη δοσομορφή και χρήση. [30] Με άλλα

λόγια, η FDA αντιμετωπίζει τη συσκευασία ως κρίσιμο μέρος της τεκμηρίωσης CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) και όχι ως δευτερεύον στοιχείο. [23]

Η αμερικανική προσέγγιση έχει συμβάλει ουσιαστικά στη διαμόρφωση της σύγχρονης πρακτικής για τις εκχυλίσιμες και εκλυόμενες ουσίες, ειδικά σε δοσομορφές υψηλότερου κινδύνου (π.χ. εισπνεόμενα, ρινικά, παρεντερικά, βιολογικά). Η FDA έχει επίσης αναγνωρίσει στην πράξη τη σημασία της συνδυασμένης χρήσης φαρμακοποιικών κεφαλαίων (όπως USP <1663>, <1664>) και αξιολόγησης που βασίζεται στην εκτίμηση κινδύνου, γεγονός που καθιστά το αμερικανικό πλαίσιο ιδιαίτερα χρήσιμο ως σημείο αναφοράς για τη μεθοδολογία του ποιοτικού χημικού ελέγχου συσκευασίας. [21, 24, 29] Οι μονογραφίες του USP παρέχουν κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τις ιδιότητες των υλικών των συστημάτων συσκευασίας και συνοδεύονται με αντίστοιχο ενημερωτικό κείμενο, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4 παρακάτω.

Υλικό Κατασκευής (MOC)	Υποχρεωτική Μονογραφία (Enforceable)	Ενημερωτική Μονογραφία (Informational)
Πλαστικό	USP <661> (Πλαστικά Συστήματα Συσκευασίας)	USP <1661> (Αξιολόγηση Πλαστικής Συσκευασίας για Φαρμακευτική Χρήση)
Γυαλί	USP <660> (Περιέκτες από Γυαλί)	USP <1660> (Αξιολόγηση της Ανθεκτικότητας της Εσωτερικής Επιφάνειας Γυάλινων Περιεκτών)
Ελαστομερές	USP <381> (Ελαστομερή Πώματα για Ενέσιμα)	USP <1381> (Αξιολόγηση Ελαστομερών Εξαρτημάτων που Χρησιμοποιούνται σε Φαρμακευτικά Συστήματα Συσκευασίας/Χορήγησης)
Πλαστικά Εξαρτήματα Παραγωγής	USP <665> (Πλαστικά εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων)	USP <1665> (Αξιολόγηση Πολυμερών Εξαρτημάτων που Χρησιμοποιούνται σε Φαρμακευτικά Συστήματα Παραγωγής)
Μεταλλικό	USP <662> (υπό ανάπτυξη)	

Πίνακας 4. Μονογραφίες USP για υλικά κατασκευής στη φαρμακευτική συσκευασία και παραγωγή

Σημείωση: Τα κεφάλαια κάτω από το 1000 είναι υποχρεωτικά, ενώ εκείνα πάνω από το 1000 χρησιμεύουν ως ενημερωτικές οδηγίες.

1.5.2 Ευρωπαϊκό και εθνικό πλαίσιο

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, το βασικό νομικό πλαίσιο για τα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης διαμορφώνεται από την Οδηγία 2001/83/EK, η οποία αποτελεί τον κοινοτικό κώδικα για τα φάρμακα και θεμελιώνει τις απαιτήσεις για αδειοδότηση, επισήμανση, φύλλο οδηγιών και βασικά στοιχεία συσκευασίας. Η σημασία της συγκεκριμένης οδηγίας έγκειται στο ότι εντάσσει τη συσκευασία στον φάκελο του φαρμακευτικού προϊόντος και συνδέει τη συμμόρφωση της συσκευασίας με τη συνολική ποιότητα και την έγκριση κυκλοφορίας. [31]

Πέρα από τη γενική νομοθεσία, το ευρωπαϊκό πλαίσιο εξειδικεύεται με κατευθυντήριες οδηγίες και τεχνικά κείμενα. Ενδεικτικά, η οδηγία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) για τα πλαστικά υλικά άμεσης συσκευασίας (EMA/CVMP/205/04) διευκρινίζει τις απαιτήσεις τεκμηρίωσης για υλικά που έρχονται σε άμεση επαφή με τη δραστική ουσία ή το φαρμακευτικό προϊόν, ενώ η οδηγία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τις πληροφορίες συσκευασίας οργανώνει τις απαιτήσεις που σχετίζονται με το περιεχόμενο και τη μορφή της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών. Παράλληλα, το EudraLex Volume 4 (EU GMP) ενσωματώνει τα υλικά συσκευασίας στη λογική της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, με έμφαση σε προδιαγραφές, έλεγχο παραλαβής, αξιολόγηση προμηθευτών και διαχείριση αλλαγών. [32, 33, 34]

Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία παρέχει ένα δομημένο πλαίσιο μονογραφιών και γενικών κεφαλαίων για υλικά συσκευασίας, τα οποία καθορίζουν παραμέτρους ταυτότητας, σύνθεσης και βασικών απαιτήσεων καταλληλότητας για χρήση σε φαρμακευτικούς περιέκτες και πώματα. Το σύνολο αυτό λειτουργεί ως τεχνική βάση συμμόρφωσης στην ευρωπαϊκή πρακτική, συμπληρώνοντας τις ρυθμιστικές οδηγίες και τις απαιτήσεις ποιότητας για υλικά άμεσης επαφής. [4] Ενδεικτικά, η μονογραφία 3.2.2 “Plastic containers and closures for pharmaceutical use” αποτελεί βασικό σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση πλαστικών περιεκτών και πωμάτων, ενώ σχετικές μονογραφίες αφορούν επίσης γυάλινους περιέκτες (3.2.1) και ελαστομερή πώματα για υδατικά παρασκευάσματα και λυοφιλοποιημένα προϊόντα (3.2.9). [3, 4]

Ιδιαίτερο πεδίο του ευρωπαϊκού πλαισίου αποτελεί η προστασία από παραποίηση και η ιχνηλασιμότητα μέσω χαρακτηριστικών ασφαλείας στη συσκευασία. Η Οδηγία 2011/62/ΕΕ και ο Κατ’ Εξουσιοδότηση Κανονισμός (ΕΕ) 2016/161 καθιερώνουν τις

Διπλωματική εργασία

βασικές απαιτήσεις για τον μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό και τον μηχανισμό ανίχνευσης παραβίασης σε συγκεκριμένα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης. Αν και πρόκειται κυρίως για ρυθμίσεις ασφάλειας εφοδιαστικής αλυσίδας και γνησιότητας, σχετίζονται άμεσα με τη συσκευασία ως ρυθμιστικά ελεγχόμενο σύστημα και ενισχύουν τη συνολική προσέγγιση «ποιότητα εκ σχεδιασμού και συμμόρφωση» για τα υλικά και τα συστήματα συσκευασίας. [35, 36]

Σε εθνικό επίπεδο, η Ελλάδα εφαρμόζει το ευρωπαϊκό πλαίσιο μέσω της φαρμακευτικής νομοθεσίας, των αρμοδίων αρχών και των οδηγιών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ). Ειδικά για τα χαρακτηριστικά ασφαλείας, ο ΕΟΦ έχει αναρτήσει επίσημη ενημέρωση για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) 2016/161, ενώ το ελληνικό κανονιστικό περιβάλλον έχει ενσωματώσει και ειδικές διατάξεις για το νέο σύστημα επαλήθευσης φαρμάκων και τα χαρακτηριστικά ασφαλείας. Η εθνική αυτή διάσταση είναι χρήσιμη, καθώς δείχνει ότι οι απαιτήσεις συσκευασίας δεν παραμένουν σε θεωρητικό επίπεδο ΕΕ, αλλά εφαρμόζονται πρακτικά στην ελληνική φαρμακευτική αγορά και επηρεάζουν άμεσα παραγωγούς, κατόχους αδειών κυκλοφορίας, φαρμακαποθήκες και φαρμακεία. [37]

Για τη συνοπτική αποτύπωση του πλαισίου που παρουσιάστηκε, στον Πίνακα 5 παρακάτω παρουσιάζονται τα βασικά κανονιστικά και τεχνικά κείμενα που σχετίζονται με τη φαρμακευτική συσκευασία και με την αξιολόγηση εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών.

Φορέας	Κείμενο / Πρότυπο	Αντικείμενο	Σχέση με τον ποιοτικό χημικό έλεγχο
WHO	WHO TRS 902, Annex 9 (2002)	Γενικές αρχές φαρμακευτικής συσκευασίας, υλικά, πάματα, QA/QC	Θέτει τη βασική λογική καταλληλότητας, ασφάλειας και ελέγχου υλικών συσκευασίας
USP	USP <1663>	Αξιολόγηση εκχυλίσμων ουσιών από συστήματα συσκευασίας/χορήγησης	Παρέχει μεθοδολογικό πλαίσιο για σχεδιασμό μελετών εκχύλισης και προφίλ εκχυλίσμων
USP	USP <1664>	Αξιολόγηση εκλυόμενων ουσιών στο φαρμακευτικό προϊόν	Παρέχει πλαίσιο ποιοτικής/ποσοτικής αξιολόγησης εκλυόμενων ουσιών και σύνδεσης με κίνδυνο
USP	USP <1665>	Τυποποιημένη προσέγγιση εκχύλισης για πλαστικά συστατικά	Υποστηρίζει συγκρίσιμη αξιολόγηση υλικών και επιλογή κατάλληλων πλαστικών
ISO	Σειρές προτύπων ISO (ενδεικτικά για υλικά/συστήματα επαφής)	Τεχνικές απαιτήσεις, ορολογία, δοκιμές και αξιολόγηση υλικών	Συμπληρώνουν το φαρμακοποιακό πλαίσιο, ιδίως σε σύνθετα συστήματα

ICH	ICH Q3E	Ολιστικό, risk-based πλαίσιο για εκχυλίσιμες και εκλυόμενες ουσίες	Ενοποιεί τη λογική αξιολόγησης και ενσωματώνει εκτίμηση κινδύνου και έλεγχο
FDA	Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (2020)	Τεκμηρίωση CMC για συστήματα περιέκτη-κλεισίματος	Καθορίζει αρχές τεκμηρίωσης καταλληλότητας συσκευασίας ανά δοσομορφή/χρήση
FDA	Q&A on Container Closure Systems (2022)	Διευκρινίσεις εφαρμογής των βασικών οδηγιών	Ενισχύει την πρακτική εφαρμογή των απαιτήσεων CMC για τη συσκευασία
EE	Οδηγία 2001/83/EK	Κοινοτικός κώδικας φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης	Εντάσσει τη συσκευασία στη ρυθμιστική τεκμηρίωση του φαρμακευτικού προϊόντος
EMA	Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials (2005)	Απαιτήσεις για πλαστικά υλικά άμεσης συσκευασίας	Εξειδικεύει τεχνικά/χημικά δεδομένα για υλικά άμεσης επαφής
European Commission	Guideline on Packaging Information of Medicinal Products for Human Use (2023)	Απαιτήσεις για πληροφορίες συσκευασίας και επισήμανση	Συνδέει τη συσκευασία με την κανονιστική υποβολή και την ορθή πληροφόρηση
European Commission	EudraLex Volume 4 (EU GMP)	GMP για υλικά και διαδικασίες συσκευασίας	Καθορίζει προδιαγραφές, έλεγχο παραλαβής, προμηθευτές, αλλαγές και ιχνηλασιμότητα
EE	Οδηγία 2011/62/EE	Πρόληψη εισόδου ψευδεπίγραφων φαρμάκων στη νόμιμη αλυσίδα	Θεμελιώνει το πλαίσιο χαρακτηριστικών ασφαλείας στη συσκευασία
EE	Κατ' Εξουσιοδότηση Κανονισμός (EE) 2016/161	Λεπτομερείς κανόνες για ανίχνευση παραβίασης	Εξειδικεύει τις υποχρεώσεις συσκευασίας για γνησιότητα/ιχνηλασιμότητα
European Pharmacopoeia	Monograph 3.2.2 Plastic containers and closures for pharmaceutical use	Απαιτήσεις για πλαστικούς περιέκτες και πώματα φαρμακευτικής χρήσης	Τεχνική/φαρμακοποιακή βάση για έλεγχο καταλληλότητας υλικών άμεσης συσκευασίας (ταυτοποίηση, συμμόρφωση, αξιολόγηση χρήσης)
ΕΟΦ / Ελληνική Πολιτεία	Εφαρμοστικές οδηγίες και ρυθμίσεις για χαρακτηριστικά ασφαλείας (2025)	Εφαρμογή του ευρωπαϊκού πλαισίου στην ελληνική αγορά	Αναδεικνύει την πρακτική συμμόρφωση και επιχειρησιακή εφαρμογή των απαιτήσεων συσκευασίας
EFPIA	EFPIA White Paper on Pharmaceutical Packaging (2025)	Διαχείριση αλλαγών υλικών, εφοδιαστική, βιωσιμότητα	Συνδέει αλλαγές υλικών με ανάγκη επαναξιολόγησης E&L και πιστοποίηση βάσει κινδύνου

Πίνακας 5. Βασικά κανονιστικά και τεχνικά κείμενα για τη φαρμακευτική συσκευασία και τις εκχυλίσιμες/εκλυόμενες ουσίες

Συνολικά, το ευρωπαϊκό και εθνικό πλαίσιο αναδεικνύει ότι η φαρμακευτική συσκευασία ελέγχεται ταυτόχρονα ως τεχνικό σύστημα υλικών, ως φορέας υποχρεωτικής πληροφόρησης και ως μέσο ρυθμιστικής ασφάλειας και ιχνηλασιμότητας. Για τον λόγο αυτό, ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της συσκευασίας αποκτά διπλή σημασία. Αφενός υποστηρίζει την τεκμηρίωση της ποιότητας και αφετέρου εντάσσεται σε ευρύτερο πλαίσιο κανονιστικής συμμόρφωσης. [2, 3]

1.6 Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική

Η ποιότητα και η ασφάλεια της φαρμακευτικής συσκευασίας δεν εξασφαλίζονται μόνο μέσω της επιλογής των σωστών και κατάλληλων υλικών, αλλά κυρίως μέσω ενός τεκμηριωμένου Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας που καλύπτει προμήθεια, παραλαβή, έλεγχο, αποθήκευση, χρήση στην παραγωγή και διαχείριση αλλαγών. Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (ΟΠΠ) προσεγγίζει τη συσκευασία ως κρίσιμο μέρος της συνολικής διασφάλισης ποιότητας, δεδομένου ότι το σύστημα συσκευασίας επηρεάζει άμεσα τη συμμόρφωση του προϊόντος, τη σταθερότητα και την προστασία του καταναλωτή. [38]

Κεντρική διάσταση της ΟΠΠ είναι η διαχείριση κινδύνου ποιότητας (Quality Risk Management), ως συστηματική διαδικασία εκτίμησης, ελέγχου, επικοινωνίας και ανασκόπησης κινδύνων που σχετίζονται με την ποιότητα του φαρμάκου. Η προσέγγιση αυτή εφαρμόζεται τόσο προληπτικά όσο και εκ των υστέρων, και συνδέει τη λήψη αποφάσεων με τεκμηριωμένη αξιολόγηση επιστημονικής γνώσης και με το επίπεδο κινδύνου για τον καταναλωτή. [38]

Στην πράξη, τα υλικά συσκευασίας αντιμετωπίζονται όπως οι πρώτες ύλες ως προς αγορά, χειρισμό και έλεγχο, με ιδιαίτερη έμφαση στα πρωτογενή και στα έντυπα υλικά συσκευασίας, τα οποία θεωρούνται κρίσιμα για τη συμμόρφωση. Η ΟΠΠ απαιτεί ασφαλή αποθήκευση, ελεγχόμενη έκδοση και διαδικασίες που αποτρέπουν σφάλματα/αναμείξεις, καθώς και αναγνώριση παρτίδων/παραδόσεων, καταστροφή παρωχημένων υλικών και διερεύνηση αποκλίσεων που προκύπτουν κατά τη συμφωνία ποσοτήτων στις εργασίες συσκευασίας. [38] Η απαίτηση αυτή συνδέεται άμεσα με το αντικείμενο των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, αφού μια μεταβολή στη σύσταση ή στην επεξεργασία ενός υλικού μπορεί να μεταβάλει και το χημικό του προφίλ. [4]

Ο ΠΟΥ υπογραμμίζει ότι η καλή τεκμηρίωση αποτελεί βασικό τμήμα του συστήματος ποιότητας, καθορίζοντας προδιαγραφές, διαδικασίες και αρχεία για όλα τα υλικά και τις μεθόδους παραγωγής/ελέγχου, ενώ προβλέπει και δομημένη αξιολόγηση προμηθευτών ώστε να μπορούν να παρέχουν αξιόπιστα πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας που πληρούν καθορισμένες προδιαγραφές. [38] Αντίστοιχα, οι υφιστάμενοι κανονισμοί ΟΠΠ για φαρμακευτικά προϊόντα θεμελιώνουν απαιτήσεις για συστήματα παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου, στο πλαίσιο των οποίων η

συσκευασία και οι έλεγχοι/διαδικασίες που τη συνοδεύουν εντάσσονται στη συνολική συμμόρφωση του κατασκευαστή. [39]

Ειδικά για τον ποιοτικό χημικό έλεγχο, η ΟΠΠ έχει πρακτική σημασία επειδή καθορίζει το πλαίσιο μέσα στο οποίο αποκτούν νόημα οι αναλυτικές τεχνικές. [39] Οι δοκιμές ταυτοποίησης υλικών, οι έλεγχοι ακεραιότητας του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος, οι μελέτες εκχυλίσμων/εκλυόμενων ουσιών και οι έλεγχοι στοιχειακών προσμίξεων εντάσσονται σε τεκμηριωμένη στρατηγική ποιότητας που πρέπει να είναι συμβατή με τις απαιτήσεις ΟΠΠ. Ταυτόχρονα, η σύγχρονη φαρμακευτική παραγωγή ενισχύει ακόμη περισσότερο τη σημασία της ΟΠΠ στη συσκευασία. Η ανάγκη για υποκατάσταση υλικών, αλλαγή προμηθευτών ή ανασχεδιασμό συσκευασίας δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο τεχνικά ή οικονομικά, αλλά απαιτεί τεκμηριωμένη αξιολόγηση κινδύνου, επανέλεγχο καταλληλότητας και, όπου χρειάζεται, επανασχεδιασμό της αναλυτικής στρατηγικής. [4]

2. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΧΗΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

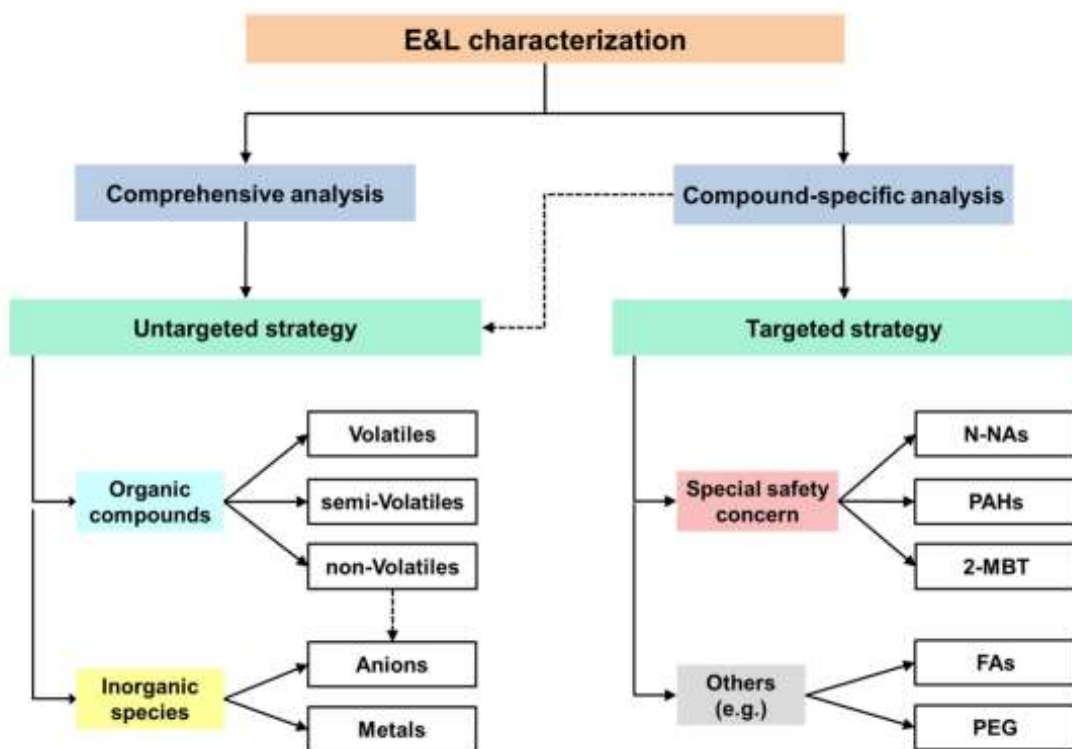
2.1 Βασικά στοιχεία ανάλυσης

2.1.1 Η ανάλυση εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών

Ο ποιοτικός χημικός έλεγχος στη φαρμακευτική βιομηχανία δεν εξαντλείται στην ανίχνευση μίας ουσίας, αλλά αποτελεί συστηματική διαδικασία παραγωγής αξιόπιστων δεδομένων που τεκμηριώνουν αποφάσεις συμμόρφωσης, σταθερότητας και ασφάλειας. Στο πεδίο των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών το κύριο ζητούμενο είναι ιδιαίτερα απαιτητικό, καθώς οι ουσίες μπορεί να είναι άγνωστες, να εμφανίζονται σε επίπεδα ιχνών ή/και να καλύπτονται από σύνθετες μήτρες (τελικό προϊόν, έκδοχα, πρωτεΐνες/βιολογικά). [40]

Η γενική αναλυτική διαδικασία για τον χαρακτηρισμό των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών μπορεί να οργανωθεί σε τέσσερα διακριτά αλλά αλληλοσυνδεόμενα στάδια: α) συλλογή πληροφοριών για τη φύση του υλικού σε επαφή με το φάρμακο, τη μήτρα και τους πιθανούς αναλύτες, β) εκχύλιση και, όπου απαιτείται, κλασμάτωση του δείγματος, γ) διαχωρισμός των επιμέρους συστατικών και δ) μέτρηση με κατάλληλες τεχνικές που παρέχουν δομική, ποιοτική ή/και ποσοτική πληροφορία. Η λογική αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή η επιτυχία της τελικής ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ορθότητα των προηγούμενων σταδίων, κυρίως της εκχύλισης και της επιλογής του κατάλληλου αναλυτικού μονοπατιού. [7]

Με βάση τη σχετική βιβλιογραφία, η E&L αξιολόγηση περιλαμβάνει α) τη μη-στοχευμένη (screening) προσέγγιση, κυρίως για εκχυλίσσιμες ουσίες, με στόχο τη χαρτογράφηση του δυνητικού φορτίου ουσιών που μπορούν να προκύψουν από υλικά/εξαρτήματα· και β) τη στοχευμένη προσέγγιση, κυρίως για εκλυόμενες ουσίες, όπου επιδιώκεται επιβεβαιωμένη ταυτοποίηση και αξιόπιστη ποσοτικοποίηση σε πραγματικές και επιταχυνόμενες συνθήκες σταθερότητας. Η μετάβαση από τη μη στοχευμένη στη στοχευμένη προσέγγιση είναι βασική, γιατί πολλά ευρήματα screening δεν διαθέτουν πρότυπα και αρχικά ποσοτικοποιούνται με μεγαλύτερη αβεβαιότητα. [7, 40]



Εικόνα 2. Γενικευμένη αναλυτική προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών (πηγή: Cuadros-Rodríguez et al., 2020)

Όπως φαίνεται στην παραπάνω εικόνα, η μη στοχευμένη προσέγγιση εφαρμόζεται κυρίως για την ευρεία χαρτογράφηση οργανικών και ανόργανων χημικών ειδών, με περαιτέρω διάκριση των οργανικών ενώσεων σε πτητικές, ημιπτητικές και μη πτητικές. Αντίθετα, η στοχευμένη προσέγγιση εστιάζει σε συγκεκριμένες ενώσεις ή κατηγορίες ουσιών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, είτε λόγω ειδικής τοξικολογικής ανησυχίας, όπως οι Ν-νιτροζαμίνες, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και η 2-μερκαπτοβενζοθειαζόλη, είτε λόγω της ανάγκης για επιβεβαιωμένο και ποσοτικό έλεγχο άλλων γνωστών εκλυόμενων ουσιών. [7]

Κεντρικός πρακτικός οδηγός είναι το Κατώφλι Αναλυτικής Αξιολόγησης (Analytical Evaluation Threshold-AET), το οποίο αποτελεί βασική παράμετρο στον σχεδιασμό και την ερμηνεία μελετών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. Πρόκειται για τη συγκέντρωση (ή ισοδύναμο επίπεδο αναφοράς στο δείγμα) πάνω από την οποία ένα ανιχνευόμενο σήμα δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ως απλό εύρημα, αλλά απαιτεί τεκμηριωμένη διερεύνηση, όπως ταυτοποίηση της ουσίας, ποσοτικοποίηση με επαρκή αξιοπιστία και αξιολόγηση ως προς την πιθανή επίδραση στην ασφάλεια. Με άλλα λόγια, το AET λειτουργεί ως πρακτικό όριο αναφοράς για το τι πρέπει να αναφέρεται και να τεκμηριώνεται στις μελέτες. [7, 40]

Εξαιτίας της μεγάλης χημικής ποικιλότητας των πιθανών ουσιών (πτητικές/ημιπτητικές, πολικές μη πτητικές, ανόργανες/στοιχειακές), η βιβλιογραφία υπογραμμίζει ότι η κάλυψη των απαιτήσεων που απορρέουν από το ΑΕΤ επιτυγχάνεται συνήθως με ορθογώνιο συνδυασμό αναλυτικών τεχνικών. Στην πράξη, αυτό σημαίνει χρήση GC-MS ή HS-GC-MS για πτητικές και ημιπτητικές οργανικές ενώσεις, LC-MS (συχνά και HRMS) για μη πτητικές/πολικές οργανικές ουσίες, και ICP-MS για στοιχειακές ή ανόργανες προσμίξεις. Η επιλογή αυτή αποτελεί αναλυτική στρατηγική που επιδιώκει πλήρη κάλυψη χημικών κατηγοριών και παραγωγή δεδομένων κατάλληλων για αξιολόγηση κινδύνου. [7]

Συνοψίζοντας, ο πλήρης αναλυτικός χαρακτηρισμός απαιτεί συνήθως συνδυασμό τεχνικών, όπου η αέρια χρωματογραφία καλύπτει κυρίως πτητικές και ημιπτητικές ενώσεις, η υγρή χρωματογραφία μη πτητικές και πολικές ενώσεις, οι τεχνικές επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος στοιχειακά είδη, ενώ η ιοντική χρωματογραφία ανιόντα και πολύ πολικές ενώσεις. Παράλληλα, τεχνικές όπως TOC, NVR, FTIR και NMR λειτουργούν υποστηρικτικά, προσφέροντας συνολική ή συμπληρωματική πληροφορία εκεί όπου οι κύριες τεχνικές ενδέχεται να μην επαρκούν. [7] Με βάση τα στοιχεία του πίνακα παρακάτω, γίνεται εμφανές ότι η επιλογή της αναλυτικής τεχνικής καθορίζεται πρωτίστως από τη χημική φύση των πιθανών E&L και όχι από μια ενιαία καθολική μεθοδολογία.

Κατηγορία ενώσεων	Κατάλληλη τεχνική	Είδος πληροφορίας
Πτητικές / μη πολικές οργανικές ενώσεις	HS-GC-MS, HS-DI-MS	Ανίχνευση πτητικών συστατικών, διαχωρισμός και δομική/ποιοτική πληροφορία, αρχική ή και επιβεβαιωτική ταυτοποίηση
Ημιπτητικές οργανικές ενώσεις	GC-MS, σε ορισμένες περιπτώσεις RP-LC-MS	Διαχωρισμός, ανίχνευση και ταυτοποίηση ενώσεων μέσης πτητικότητας, ποιοτική και ημιποσοτική/ποσοτική πληροφορία
Μη πτητικές / πολικές οργανικές ενώσεις	RP-LC-MS	Χαρακτηρισμός πολικών και θερμικά μη σταθερών ενώσεων, μοριακή πληροφορία, ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση
Μη πτητικές / πολικές οργανικές ενώσεις ειδικών περιπτώσεων	Py-MS, NMR, FTIR	Συμπληρωματική δομική πληροφορία, αναγνώριση ολιγομερών ή κατηγοριών ενώσεων, υποστήριξη ταυτοποίησης
Οργανικά οξέα χαμηλού μοριακού βάρους / πολύ πολικές ενώσεις	Ιοντοανταλλακτική ή ιοντική χρωματογραφία (IEC/IEX/IC)	Διαχωρισμός πολύ πολικών ουσιών και μικρών οργανικών οξέων, ποιοτική και ποσοτική πληροφορία
Στοιχειακά είδη / μεταλλικά κατιόντα	ICP-OES, ICP-MS, GF-AAS, XRF	Στοιχειακή ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση, κατάλληλη για ανόργανες/στοιχειακές προσμίξεις

Ανόργανα ανιόντα	IC / IEC / IEX, σε ορισμένες περιπτώσεις ICP-MS	Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός ανόργανων ανιόντων
N-νιτροζαμίνες	GC-TEA, GC-MS	Στοχευμένος έλεγχος ενώσεων ειδικής τοξικολογικής ανησυχίας, ευαίσθητη ανίχνευση και επιβεβαίωση
Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs)	GC-MS, LC-FLD	Στοχευμένη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση, ιδίως για ενώσεις καρκινογόνου ενδιαφέροντος
2-Μερκαπτοβενζοθειαζόλη (2-MBT)	LC-DAD, LC-MS	Στοχευμένος προσδιορισμός συγκεκριμένης ουσίας με φασματική και χρωματογραφική υποστήριξη
Λιπαρά οξέα	GC-MS	Στοχευμένη ή επιβεβαιωτική ανάλυση οργανικών προσθέτων / προϊόντων μετανάστευσης
Πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG)	SEC, GPC, LC-MS	Πληροφορία για κατανομή μεγέθους/μοριακού βάρους και συμπληρωματικός χημικός χαρακτηρισμός
Συνολικό οργανικό φορτίο εκλύομενων	TOC	Εκτίμηση συνολικού φορτίου εκλύομενων ουσιών, όχι ειδική ταυτοποίηση
Μη πτητικό υπόλειμμα / μη πολικές ενώσεις χωρίς χρωμοφόρα	NVR, FTIR	Συμπληρωματική εκτίμηση συνολικού υπολείμματος και ένδειξη ουσιών που μπορεί να μην ανιχνεύονται εύκολα με άλλες τεχνικές

Πίνακας 6. Κατηγορία εκχυλίσμων/εκλύομενων ουσιών, κατάλληλη αναλυτική τεχνική και είδος παρεχόμενης πληροφορίας

2.1.2 Όρια ανίχνευσης και όρια ποσοτικοποίησης

Τα όρια ανίχνευσης (limit of detection, LOD) και τα όρια ποσοτικοποίησης (limit of quantitation/quantitation limit, LOQ/QL) αποτελούν βασικές παραμέτρους αξιολόγησης της ευαισθησίας και της καταλληλότητας των αναλυτικών τεχνικών που εφαρμόζονται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο της φαρμακευτικής συσκευασίας. Σύμφωνα με τα καθιερωμένα πλαίσια επικύρωσης αναλυτικών μεθόδων, το LOD ορίζεται ως η μικρότερη ποσότητα/συγκέντρωση αναλύτη που μπορεί να ανιχνευθεί υπό συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, χωρίς να απαιτείται αξιόπιστη ποσοτική εκτίμηση. Από την άλλη πλευρά, το LOQ αντιστοιχεί στη χαμηλότερη ποσότητα/συγκέντρωση που μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά με αποδεκτή ακρίβεια και επαναληψιμότητα. [41, 42]

Πρέπει να επισημανθεί ότι τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης δεν αποτελούν απόλυτες και αμετάβλητες ιδιότητες μιας αναλυτικής τεχνικής, αλλά επηρεάζονται από τη φύση της μήτρας, την προετοιμασία του δείγματος, τον βαθμό αραίωσης ή συμπύκνωσης, την εκλεκτικότητα της μεθόδου και την παρουσία παρεμβολών. Για τον

Διπλωματική εργασία

λόγο αυτό, στις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών τα LOD και LOQ πρέπει να αξιολογούνται στο πραγματικό αναλυτικό πλαίσιο εφαρμογής της μεθόδου και όχι απομονωμένα ως θεωρητικές επιδόσεις του οργάνου. [7, 42]

Οι παράμετροι LOD και LOQ αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, όπου τα επίπεδα συγκέντρωσης είναι συχνά πολύ χαμηλά και η αναλυτική ευαισθησία επηρεάζει άμεσα τόσο την αξιοπιστία της χαρτογράφησης του χημικού προφίλ όσο και τη δυνατότητα τεκμηριωμένης αξιολόγησης κινδύνου. Επιπλέον, η απαίτηση επίτευξης κατάλληλων LOD και LOQ δεν αποτελεί μόνο κριτήριο επικύρωσης της μεθόδου, αλλά και ουσιαστικό κριτήριο επιλογής της αναλυτικής τεχνικής. Σε συστήματα φαρμακευτικής συσκευασίας, όπου συνυπάρχουν πτητικές, ημιπτητικές, μη πτητικές και στοιχειακές προσμίξεις, η επίτευξη των ορίων που απαιτούνται σε σχέση με το ΑΕΤ προϋποθέτει συνήθως ορθογώνιο συνδυασμό τεχνικών, όπως GC-MS ή HS-GC-MS για πτητικές/ημιπτητικές οργανικές ενώσεις, LC-MS για πολικές μη πτητικές ουσίες και ICP-MS για στοιχειακές προσμίξεις. [4, 7]

Στο πλαίσιο αυτό, τα LOD/LOQ δεν εξετάζονται αποκομμένα, αλλά σε συνάρτηση με το ΑΕΤ, δηλαδή το επίπεδο αναφοράς πάνω από το οποίο ένα εύρημα πρέπει να ταυτοποιείται/ποσοτικοποιείται και να οδηγείται σε τοξικολογική αξιολόγηση (ICH, 2023). Επομένως, το LOQ οφείλει να βρίσκεται στο επίπεδο του ΑΕΤ ή χαμηλότερα, ώστε να επιτρέπεται ποσοτικός προσδιορισμός στο επίπεδο ενδιαφέροντος, ενώ το LOD πρέπει να διασφαλίζει αξιόπιστη ανίχνευση και υποστήριξη της ταυτοποίησης, ιδίως όταν οι ουσίες βρίσκονται κοντά στο κατώφλι αναφοράς. [7, 42]

Τέλος, η σχετική βιβλιογραφία προτείνει ενδεικτικούς, συντηρητικούς στόχους επίδοσης για μεθόδους E&L σε σχέση με το ΑΕΤ (βλ. Πίνακα 7) ως πρακτικό κριτήριο καταλληλότητας για τον σκοπό των μεθόδων όταν τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για αποφάσεις ασφάλειας και συμμόρφωσης. [7, 23]

Παράμετρος	Ενδεικτικός στόχος (σε σχέση με ΑΕΤ)
LOQ	$\leq 0,50 \times \text{ΑΕΤ}$
LOD για ταυτοποίηση	$\leq 0,30 \times \text{ΑΕΤ}$
LOD για ανίχνευση	$\leq 0,15 \times \text{ΑΕΤ}$
Ελάχιστο εύρος εφαρμογής	$0,20 \times \text{ΑΕΤ}$ έως $2,0 \times \text{ΑΕΤ}$

Πίνακας 7. Ενδεικτικές απαιτήσεις απόδοσης μεθόδου σε σχέση με ΑΕΤ

2.1.3 Ιδιαιτερότητες και προκλήσεις στις μελέτες εκχυλίσμων/εκλυόμενων ουσιών

Στο πλαίσιο μελετών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών παρουσιάζονται ιδιαίτερες προκλήσεις για τον αναλυτικό χημικό. Οι κύριοι παράγοντες συνοψίζονται παρακάτω: [22, 25, 43]

- 1. Δομική ποικιλότητα των πιθανών ουσιών:** Τα πρόσθετα που χρησιμοποιούνται σε ελαστομερή και πλαστικά υλικά εξυπηρετούν πολλές λειτουργίες κατά την παραγωγή και τη χρήση τους, όπως αντιοξειδωτικά, αντιστατικά, αντιολισθητικά, παράγοντες/επιταχυντές ωρίμανσης (π.χ. βουλκανισμού), σταθεροποιητές έναντι υπεριώδους ακτινοβολίας, πληρωτικά, λιπαντικά και χρωστικές. Ακόμη και μέσα στην ίδια λειτουργική κατηγορία υπάρχει μεγάλη χημική ποικιλότητα, άρα και σημαντικές διαφορές στις φυσικοχημικές ιδιότητες (π.χ. διαλυτότητα, πτητικότητα, πολικότητα, θερμική σταθερότητα). Ενδεικτικά, τα αντιοξειδωτικά μπορεί να περιλαμβάνουν φωσφίτες, παρεμποδισμένες φαινόλες, αρωματικές αμίνες, φαινολικούς θειούχους εστέρες, θειοφαινόλες, σουλφοξείδια/σουλφόνες, μεταλλικές διθειολικές ενώσεις και άλλες κατηγορίες. Η πρακτική συνέπεια είναι ότι πολλαπλές ουσίες διαφορετικής δομής μπορεί να συνυπάρχουν ως εκλυόμενες μέσα στην ίδια μήτρα φαρμακευτικού προϊόντος, δυσκολεύοντας τη διαχωριστική ικανότητα και την ασφαλή ταυτοποίηση.
- 2. Ποικιλία υλικών και συμπεριφοράς κατά την εκχύλιση/έκλυση:** Στα συστήματα περιέκτη-κλεισίματος χρησιμοποιούνται κυρίως δύο μεγάλες κατηγορίες ελαστομερών: εκείνα που ωριμάζουν με θείο και εκείνα που ωριμάζουν με υπεροξείδια. Κάθε κατηγορία περιλαμβάνει πολλούς πολυμερικούς τύπους με διαφορετικές εφαρμογές. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται

και θερμοπλαστικά ελαστομερή, τα οποία μπορεί να ενσωματώνουν πλαστικό (π.χ. πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας) ως ενισχυτικό συστατικό στη μάζα του ελαστομερούς. Τα υλικά αυτά διαφέρουν σημαντικά στις ιδιότητες διόγκωσης και στην αλληλεπίδρασή τους με τους διαλύτες κατά την εργαστηριακή εκχύλιση και κατά την πραγματική επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν. Τα πλαστικά, επίσης, παρουσιάζουν διαφορετική συμπεριφορά από τα ελαστομερή στις μελέτες εκχύλισης. Όσον αφορά γυάλινα ή μεταλλικά εξαρτήματα, οι εκχυλίσιμες ουσίες συχνά σχετίζονται με επιφανειακά κατάλοιπα και μπορεί να αποτελούν σύνθετα μίγματα. Παράλληλα, οι μήτρες φαρμακευτικών προϊόντων ποικίλλουν σημαντικά ως προς τη σύσταση· αυτή η μεταβλητότητα δημιουργεί ιδιαίτερη αναλυτική δυσκολία στις μελέτες εκλυόμενων ουσιών, ειδικά σε υδατικές συνθέσεις.

3. **Επίπεδα συγκέντρωσης σε «ίχνη» και μεγάλο εύρος τιμών:** Οι εκλυόμενες ουσίες μπορούν να εμφανιστούν στο φαρμακευτικό προϊόν σε πολύ μεγάλο εύρος συγκεντρώσεων, συχνά όμως σε επίπεδα «ιχνών». Ενδεικτικά, σε προϊόντα με δοσομετρικό εισπνευστήρα (MDI), πρόσθετα από ελαστομερή παρεμβύσματα μπορεί να ανιχνευθούν σε επίπεδα δεκάδων έως εκατοντάδων μg ανά περιέκτη, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες σε επίπεδα ng έως χαμηλών μg ανά περιέκτη, ενώ N-νιτροζαμίνες μπορεί να εμφανιστούν σε επίπεδα χαμηλών ng ανά περιέκτη. Παρότι οι συγκεντρώσεις αυτές είναι «πολύ μικρές», από κανονιστική/τοξικολογική σκοπιά θεωρούνται κρίσιμες και απαιτούν ειδικό σχεδιασμό μεθόδων, υψηλή ευαισθησία και αυστηρό έλεγχο επιμολύνσεων, υποβάθρου και ορίων αναφοράς.

Συνολικά, οι παραπάνω παράγοντες δημιουργούν προφανείς δυσκολίες τόσο για στοχευμένες μεθόδους (όταν επιδιώκεται η ανίχνευση συγκεκριμένων ουσιών) όσο και για γενικές/μη στοχευμένες μεθόδους που στοχεύουν στην παραγωγή «προφίλ» εκχυλίσιμων/εκλυόμενων ουσιών από ένα υλικό ή από ένα φαρμακευτικό προϊόν. Για τον αναλυτικό επιστήμονα, το πρόβλημα των εκχυλίσιμων/εκλυόμενων ουσιών μοιάζει συχνά περισσότερο με αναλύσεις οργανικών ιχνο-ρύπων σε περιβαλλοντικά δείγματα παρά με ένα τυπικό πρόβλημα φαρμακευτικών προσμίξεων, λόγω του πλήθους των πιθανών χημικών οντοτήτων, των πολύ χαμηλών επιπέδων και της πολυπλοκότητας της μήτρας. [43]

2.2 GC-MS / HS-GC-MS

Η αέρια χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μάζας (GC-MS) αποτελεί βασικό εργαλείο στις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, όταν το αναμενόμενο χημικό φορτίο περιλαμβάνει πτητικές και ημιπτητικές οργανικές ενώσεις. Το πεδίο εφαρμογής της GC-MS συνδέεται άμεσα με το γεγονός ότι ένα σημαντικό μέρος των πιθανών εκχυλίσμων/εκλυόμενων από πολυμερή, ελαστομερή, μελάνια, κόλλες και βοηθητικά επεξεργασίας ανήκει σε κατηγορίες που διαχωρίζονται αποτελεσματικά σε αέρια χρωματογραφία, όπως υδρογονάνθρακες, φθαλικοί εστέρες, σιλικονούχες ενώσεις, ορισμένοι σταθεροποιητές/πλαστικοποιητές και προϊόντα αποδόμησης. Εξαιτίας της μεγάλης χημικής ποικιλότητας των ουσιών αυτών, η GC-MS χρησιμοποιείται συμπληρωματικά με υγρή χρωματογραφία συνδυασμένη με φασματομετρία μάζας (LC-MS) και τεχνικές στοιχειακής ανάλυσης, ώστε να επιτυγχάνεται ευρεία κάλυψη χημικών κατηγοριών σε επίπεδα ιχνών. [44, 45]

Η HS-GC-MS (Headspace GC-MS) αποτελεί ειδική εφαρμογή της GC-MS που είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις σχετικές μελέτες. Σε αυτήν την τεχνική δεν αναλύεται απευθείας το υγρό δείγμα ή το εκχύλισμα, αλλά ο ατμός/αέρια φάση που βρίσκεται πάνω από το δείγμα σε κλειστό φιαλίδιο, μετά από ελεγχόμενη θέρμανση και εξισορρόπηση. Η συγκεκριμένη επιλογή έχει σημαντικά πλεονεκτήματα καθώς α) μειώνει την επίδραση της μήτρας, επειδή περιορίζει τη μεταφορά μη πτητικών συστατικών στο χρωματογραφικό σύστημα, β) προσφέρει καθαρότερο υπόβαθρο και συχνά καλύτερη επαναληψιμότητα για VOC/SVOC, και γ) προστατεύει τη στήλη/σύστημα έγχυσης από συστατικά που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μνήμη (carryover) ή ρύπανση. Σε ροές εργασιών για E&L, η HS-GC-MS θεωρείται τυπική επιλογή για την πτητική/ημιπτητική συνιστώσα του προφίλ, ακριβώς επειδή επιτρέπει ανάλυση ιχνοεπιπέδων με μειωμένες παρεμβολές. [40, 44, 45]

Παρότι η HS-GC-MS είναι εξαιρετικά χρήσιμη για VOC και μέρος των SVOC, έχει και σαφή όρια εφαρμογής, καθώς δεν καλύπτει επαρκώς μη πτητικές ή πολύ πολικές ενώσεις (NVOC). Επιπλέον, η απόδοση μιας HS-GC-MS μεθόδου εξαρτάται ουσιαστικά από τις συνθήκες δειγματοληψίας (θερμοκρασία, χρόνος εξισορρόπησης, λόγος αέριας/υγρής φάσης, τύπος φιαλιδίου/πώματος), οι οποίες επηρεάζουν την κατανομή της ουσίας μεταξύ μήτρας και αέριας φάσης. Για αυτό, η εκάστοτε ανάπτυξη μεθόδου πρέπει να τεκμηριώνει ότι οι συνθήκες δίνουν σταθερά αποτελέσματα και ότι

τα όρια ανίχνευσης/ποσοτικοποίησης είναι συμβατά με τα κατώφλια αναφοράς της μελέτης. [7, 40]

Ως προς την ταυτοποίηση, η GC–MS χρησιμοποιεί κατά κανόνα ιονισμό που πραγματοποιείται με βομβαρδισμό ουδέτερων μορίων/θραυσμάτων με ηλεκτρόνια και αντιστοίχιση φασμάτων με βιβλιοθήκες, γεγονός που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα στον διερευνητικό έλεγχο, διευκολύνοντας την αρχική αναγνώριση άγνωστων ενώσεων και την κατάταξή τους σε χημικές κατηγορίες. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις η ταυτοποίηση παραμένει προκαταρκτική, ειδικά όταν το φάσμα δεν είναι μοναδικό ή όταν το μοριακό ιόν είναι αδύναμο. Γι’ αυτό, ευρήματα που υπερβαίνουν το κατώφλι αξιολόγησης ή έχουν αυξημένη τοξικολογική σημασία απαιτούν περαιτέρω επιβεβαίωση, καθώς και μετάβαση από ημιποσοτικοποίηση σε στοχευμένη ποσοτικοποίηση. [40, 44]

Τέλος, στην ποσοτικοποίηση, η GC–MS/HS–GC–MS μπορεί να κινηθεί από διερευνητικό έλεγχο έως πλήρη στοχευμένη μέθοδο, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα προτύπων και τη ρυθμιστική και τοξικολογική ανάγκη. Στον έλεγχο των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, οι προσεγγίσεις αυτές συνήθως διεξάγονται κλιμακωτά. Αρχικός διερευνητικός έλεγχος για προφίλ VOC/SVOC, επιλογή ουσιών πάνω από το ΑΕΤ και στη συνέχεια ανάπτυξη/επικύρωση στοχευμένων μεθόδων για αξιόπιστη εκτίμηση συγκέντρωσης στο προϊόν ή στο εκχύλισμα. [7, 40]

2.3 Υγρή Χρωματογραφία (LC)

Η υγρή χρωματογραφία (LC) αποτελεί σήμερα βασικό εργαλείο στη φαρμακευτική ανάλυση, επειδή μπορεί να διαχωρίσει πολύπλοκα μίγματα μορίων με μεγάλη ποικιλία πολικότητας και μοριακού μεγέθους, υποστηρίζοντας τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές εφαρμογές. Στη βιομηχανική πρακτική περιγράφεται ως «μέθοδος επιλογής» για ευρύ φάσμα φαρμακευτικών δειγμάτων και σταδίων ανάπτυξης και ελέγχου, από την καθαρότητα και τις προσμίξεις έως την τεκμηρίωση σταθερότητας και τη διασφάλιση ποιότητας των τελικών προϊόντων. [46]

Στο πλαίσιο των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, η LC έχει κρίσιμο ρόλο κυρίως για το μη πτητικό και/ή πολικό οργανικό κλάσμα, δηλαδή για ενώσεις που δεν είναι κατάλληλες για GC ή που αποδίδουν ανεπαρκώς σε GC. Η πρακτική ταξινόμηση των E&L με βάση την πτητικότητα οδηγεί σε μια λειτουργική κατανομή βάσει της οποίας

τα πτητικά αντιμετωπίζονται βέλτιστα με GC (με headspace), τα ημιπτητικά με GC υγρής έγχυσης, ενώ τα μη πτητικά με LC. Συχνά παρατηρείται επικάλυψη μεταξύ των μεθόδων και όταν εφαρμόζονται συνδυαστικά, παρέχουν συμπληρωματική και εν μέρει μοναδική πληροφορία. [19]

Για λόγους πρακτικότητας, όπως η ευκολία προετοιμασίας του δείγματος, οι μικρότεροι χρόνοι ανάλυσης και η μεγαλύτερη ευαισθησία, η υγρή χρωματογραφία (LC), σε συνδυασμό με κατάλληλη μέθοδο ανίχνευσης, αποτελεί την τεχνική επιλογής για στοχευμένη ανάλυση, όταν ο αναλύτης είναι δυνατόν να διαχωριστεί με υγρή χρωματογραφία. [19] Ενδεικτικά παραδείγματα μελετών που περιλάμβαναν την ανάπτυξη και επικύρωση μεθόδων LC για την ποσοτικοποίηση στοχευμένων εκχυλίσμων ή εκλυόμενων ουσιών είναι τα ακόλουθα.

Οι Jenke και συνεργάτες ανέφεραν την ανάπτυξη και επικύρωση μιας μεθόδου LC/MS για την ποσοτικοποίηση λιπαρών οξέων και πολλαπλών αμιδίων (π.χ. ερουκαμίδιο) σε εκχυλίσματα διαφόρων πλαστικών υλικών, όπως συμπολυμερές αιθυλενίου-οξικού βινυλεστέρα (ethylene vinyl acetate, EVA) και πολυαιθυλένιο (PE), τα οποία χρησιμοποιούνται σε περιέκτες βιοδιεργασιών. [47]

Οι Gill και συνεργάτες ανέφεραν την ανάπτυξη και επικύρωση μιας μεθόδου LC/MS/MS για την ποσοτικοποίηση ενός σταθεροποιητή φωτός (Tinuvin 770) και μιας σχετικής ουσίας σε υδατικά εκχυλίσματα διαφόρων πλαστικών υλικών, τεκμηριώνοντας την προσθήκη χλωριούχου καλίου στα δείγματα με σκοπό τη μείωση του carry-over από έγχυση σε έγχυση, καθώς και των επιδράσεων της μήτρας του δείγματος. Επιπλέον, ανέπτυξαν και τεκμηρίωσαν ως κατάλληλη μια μέθοδο LC/MS για την ποσοτικοποίηση της δισφαινόλης Α (Bisphenol A), του βουτυλιωμένου υδροξυτολουολίου (BHT) και διαφόρων ουσιών που σχετίζονται με πρόσθετα, σε υδατικά εκχυλίσματα ελαστομερών. [48]

Οι Ta και Bones ανέπτυξαν και επικύρωσαν μια μέθοδο UPLC/UV για την ποσοτικοποίηση του φωσφορικού δις(2,4-δι-tert-βουτυλοφαινυλίου) [bis(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate, bDtBPP] σε εκχυλίσματα πλαστικών φιλμ με ισοπροπανόλη/νερό, τα οποία χρησιμοποιούνται σε σακούλες βιοαντιδραστήρων μίας χρήσης. Η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς ο συγκεκριμένος στοχευμένος αναλύτης έχει συσχετιστεί με μειωμένες αποδόσεις ορισμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων. [49]

Οι Dorival και Bones συνέζευξαν προετοιμασία δείγματος μέσω διασπορικής μικροεκχύλισης υγρού-υγρού με LC/φασματομετρία μάζας χρόνου πτήσης τετραπολικού αναλυτή (quadrupole time-of-flight MS), για την ποσοτικοποίηση εκλυόμενων ουσιών σχετιζόμενων με αντιοξειδωτικά σε μέσα κυτταροκαλλιέργειας. [50]

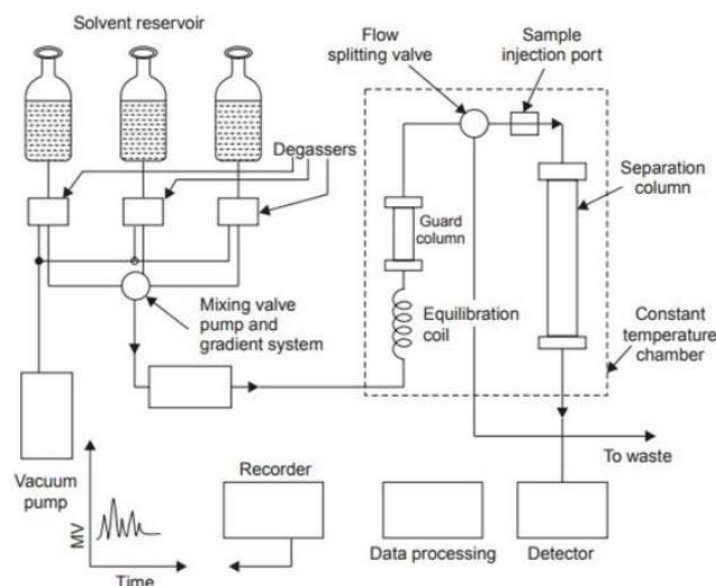
2.3.1 HPLC/UHPLC

Εξετάζοντας την Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC) συγκεκριμένα, αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αναλυτικές τεχνικές για τον διαχωρισμό, την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση συστατικών σε πολύπλοκα μίγματα. Χρησιμοποιείται ευρέως στη βιοχημεία, στη φαρμακευτική ανάλυση και στην περιβαλλοντική αναλυτική χημεία, καθώς χαρακτηρίζεται από υψηλή αποδοτικότητα διαχωρισμού, ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα, ενώ παράγει δεδομένα κατάλληλα τόσο για έλεγχο ποιότητας όσο και για ερευνητικές εφαρμογές. Στο πλαίσιο της ποσοτικής ανάλυσης, η HPLC επιτρέπει τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ενός συγκεκριμένου αναλύτη σε δείγμα, μέσω σύγκρισης με πρότυπο αναφοράς και αξιοποίησης της χρωματογραφικής συμπεριφοράς (π.χ. χρόνου κατακράτησης και σήματος ανιχνευτή). [51]

Η βασική αρχή λειτουργίας της HPLC στηρίζεται στη διέλευση του δείγματος, το οποίο περιέχει περισσότερες από μία ουσίες, μέσα από χρωματογραφική στήλη που περιέχει στατική φάση (στερεό υλικό ή υλικό προσδεδεμένο σε στερεό υπόστρωμα), ενώ ταυτόχρονα ρέει η κινητή φάση (διαλύτης ή μίγμα διαλυτών). [51, 52] Καθώς το μίγμα κινείται στη στήλη, τα επιμέρους συστατικά αλληλεπιδρούν σε διαφορετικό βαθμό με τη στατική φάση, ανάλογα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Αυτές οι διαφοροποιημένες αλληλεπιδράσεις οδηγούν σε διαφορετικές ταχύτητες μετακίνησης των ουσιών και συνεπώς σε διαχωρισμό τους. Η ταυτοποίηση ενός συστατικού μπορεί να βασιστεί στον χρόνο κατακράτησης (δηλαδή στον χρόνο που απαιτείται για να εξέλθει από τη στήλη), σε σύγκριση με αντίστοιχο πρότυπο, ενώ η ποσοτικοποίηση πραγματοποιείται μέσω της συσχέτισης του σήματος με καμπύλη βαθμονόμησης. [51]

Η διάταξη (εξοπλισμός) της HPLC περιλαμβάνει πολλά επιμέρους μέρη, όπως αντλία υψηλής πίεσης, δοχεία/δεξαμενές διαλυτών με τις αντίστοιχες βαλβίδες, φίλτρα, συνδέσμους, σύστημα έγχυσης δείγματος, ανιχνευτή/ανιχνευτές και μονάδα συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων. Κάθε ένα από αυτά τα στοιχεία μπορεί να θεωρηθεί ως

επιμέρους «υποσύστημα» του συνολικού συστήματος HPLC, όπως φαίνεται και στην εικόνα που ακολουθεί.



Εικόνα 3. Διάγραμμα ροής HPLC

Η μετάβαση HPLC σε υπερυψηλής απόδοσης LC (UHPLC) συνδέεται με τη χρήση μικρότερων σωματιδίων και υψηλότερων πιέσεων, με στόχο ταχύτερους διαχωρισμούς και/ή αυξημένη διακριτική ικανότητα. Σε σύγκριση με την UHPLC, η HPLC είναι λιγότερο ακριβή αλλά πιο αργή, με την UHPLC να παρέχει ταχύτερους χρόνους ανάλυσης και καλύτερη ανάλυση. Αυτό είναι πρακτικά σημαντικό στις εκχυλίσιμες και εκλυόμενες ουσίες. Αφενός, επιτρέπει καλύτερο διαχωρισμό σε πολύπλοκα προφίλ και αφετέρου αυξάνει την παραγωγικότητα όταν απαιτούνται πολλές αναλύσεις. Ωστόσο, δεν είναι επαρκής η αύξηση ταχύτητας και απόδοσης καθώς η μέθοδος πρέπει να αποδεικνύεται κατάλληλη για τον σκοπό της μέσω ελέγχων καταλληλότητας συστήματος και τεκμηριωμένης αξιολόγησης. [51, 52]

2.3.2 LC-MS / LC-UV-MS

Η υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας (LC-MS) αποτελεί τον βασικό αναλυτικό πυλώνα για την ανίχνευση και διερεύνηση μη πτητικών και πολικών εκχυλίσιμων/εκλυόμενων ουσιών που δεν καλύπτονται επαρκώς από την GC-MS. Στο πεδίο της φαρμακευτικής συσκευασίας, στη συγκεκριμένη κατηγορία εντάσσονται συνήθως ολιγομερή, προϊόντα αποικοδόμησης πολυμερών, πρόσθετα και σταθεροποιητές με υψηλότερο μοριακό βάρος, ουσίες από επιστρώσεις/κόλλες και

ενώσεις που προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις του υλικού με το προϊόν ή/και τα έκδοχα. Εξαιτίας αυτής της χημικής ποικιλίας, η LC-MS θεωρείται απαραίτητη τεχνική για τη χαρτογράφηση του NVOC τμήματος των προφίλ, σε μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. [7, 40]

Στην E&L πρακτική, η LC-MS εφαρμόζεται συνήθως σε δύο επίπεδα. Πρώτον, ως μη στοχευμένος διερευνητικός έλεγχος για την καταγραφή όσο το δυνατόν πληρέστερου χημικού προφίλ και την αρχική διερεύνηση αγνώστων. Δεύτερον, ως στοχευμένη ανάλυση για ενώσεις που υπερβαίνουν ΑΕΤ ή θεωρούνται κρίσιμες λόγω πιθανής έκθεσης/τοξικολογικής σημασίας. Κεντρικό τεχνικό ζήτημα στην LC-MS είναι τα φαινόμενα μήτρας (matrix effects), δηλαδή η καταστολή ή ενίσχυση ιονισμού λόγω συστατικών της μήτρας, που μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά σφάλματα ποσοτικοποίησης ιδιαίτερα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Η αντιμετώπιση των matrix effects απαιτεί συνδυασμό στρατηγικών, όπως κατάλληλη προετοιμασία δείγματος (π.χ. καθαρισμός/εμπλουτισμός), χρήση εσωτερικών προτύπων (ιδανικά ισοτοπικών όπου είναι διαθέσιμα), αξιολόγηση κατά την ανάπτυξη και επικύρωση της μεθόδου και, όπου χρειάζεται, επιλογή εναλλακτικού τρόπου ιονισμού ανάλογα με τη χημική φύση των ενώσεων. [40]

Η LC-MS/MS χρησιμοποιείται κυρίως όταν ζητούμενο είναι η υψηλή ειδικότητα και η αξιόπιστη ποσοτικοποίηση σε επίπεδα συγκρίσιμα με κατώφλια αξιολόγησης. Η παρακολούθηση επιλεγμένων μεταβάσεων (MRM/SRM) επιτρέπει την εστίαση σε συγκεκριμένες ουσίες, μειώνοντας τις παρεμβολές και ενισχύοντας την ευαισθησία, κάτι ιδιαίτερα χρήσιμο σε μελέτες εκλυόμενων. Ωστόσο, η στοχευμένη προσέγγιση προϋποθέτει πρότυπα αναφοράς και τεκμηριωμένη επικύρωση, όπως γραμμικότητα, ακρίβεια, επαναληψιμότητα, όρια ποσοτικοποίησης στο επίπεδο ΑΕΤ και έλεγχος επιδράσεων μήτρας. [7, 40]

Για τη μη στοχευμένη διερεύνηση αγνώστων, ιδιαίτερα σημαντική είναι η φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS), όπως πλατφόρμες τύπου QTOF ή Orbitrap. Η HRMS προσφέρει ακριβή μάζα και αυξημένη διακριτική ικανότητα, επιτρέποντας καλύτερη αντιμετώπιση ισοβαρών παρεμβολών και πιο ισχυρή τεκμηρίωση στοιχειακών τύπων. Σε συνδυασμό με MS/MS, η HRMS αυξάνει το επίπεδο βεβαιότητας ταυτοποίησης στο στάδιο του διερευνητικού ελέγχου, ιδίως όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρότυπα. Η HRMS δεν αντικαθιστά την επιβεβαίωση με

πρότυπο όταν αυτή είναι εφικτή, αλλά λειτουργεί ως κρίσιμο ενδιάμεσο στάδιο που επιτρέπει τεκμηριωμένη επιλογή ουσιών προς επιβεβαίωση και στοχευμένη ποσοτικοποίηση. [40, 44]

Σημαντικό είναι τέλος να επισημανθεί ότι, παρόλο που η LC-MS είναι ο βασικός μηχανισμός ταυτοποίησης, στην πράξη χρησιμοποιούνται συχνά συμπληρωματικά ανιχνευτές όπως UV/DAD για ουσίες με χρωμοφόρο, καθώς και καθολικοί και σχετικά καθολικοί ανιχνευτές (π.χ. CAD ή ELSD) για υποστήριξη ποσοτικοποίησης όταν η απόκριση MS είναι ιδιαίτερα μεταβλητή ή όταν δεν υπάρχουν πρότυπα. Τέτοιες επιλογές πρέπει να τεκμηριώνονται ως καταλληλότερες για τον σκοπό εφαρμογής, επειδή κάθε ανιχνευτής έχει διαφορετικές απαιτήσεις και περιορισμούς. [44]

2.5 IC και ICP-MS

Παρότι το κύριο βάρος των μελετών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών εστιάζει συνήθως στις οργανικές ενώσεις, η αξιολόγηση ενός συστήματος συσκευασίας συχνά απαιτεί και διερεύνηση ανόργανων ιόντων και στοιχειακών ιχνών. Η διεθνής αναλυτική πρακτική αντιμετωπίζει αυτή τη διάσταση ως συμπληρωματικό, αλλά ουσιαστικό σκέλος της συνολικής προσέγγισης του διερευνητικού ελέγχου. [19]

Η ιοντική χρωματογραφία (IC) έχει καταστεί απαραίτητο εργαλείο για τον αναλυτικό χημικό στον φαρμακευτικό κλάδο. Η υψηλή ευαισθησία της τεχνικής, σε συνδυασμό με το ευρύ δυναμικό εύρος λειτουργίας που καθίσταται εφικτό μέσω των σύγχρονων στατικών φάσεων υψηλής χωρητικότητας, την καθιστά ιδανική για την ανάλυση ιόντων σε φαρμακευτικές εφαρμογές. [46]

Συγκεκριμένα, η IC θεωρείται κατάλληλη για την ανάλυση ανόργανων ανιόντων (π.χ. χλωριούχα, θειικά, νιτρικά, φωσφορικά) και, σε ορισμένες περιπτώσεις, οργανικών οξέων χαμηλού μοριακού βάρους. Η χρησιμότητά της στο πλαίσιο E&L αφορά κυρίως σενάρια όπου η παρουσία ιοντικών ειδών μπορεί να επηρεάσει τη χημική συμπεριφορά του προϊόντος (π.χ. pH, σταθερότητα, συμβατότητα) ή όπου η ανόργανη συνιστώσα θεωρείται αναμενόμενη λόγω υλικών, διεργασιών ή/και εκχυλιστικών συνθηκών. Σε αντίθεση με τις τεχνικές μάζας για οργανικές ουσίες, η IC προσφέρει υψηλή εκλεκτικότητα για ιοντικά είδη και ταιριάζει ιδιαίτερα σε υδατικά εκχυλίσματα ή σε υδατικές μήτρες, όπου η ανάλυση ανιόντων μπορεί να γίνει με χαμηλό υπόβαθρο και αξιόπιστη ποσοτικοποίηση. [19, 46]

Η Φασματομετρία Μάζας με Επαγωγικά Συζευγμένο Πλάσμα (ICP-MS) αποτελεί την κύρια τεχνική για τη μέτρηση στοιχειακών ιχνών και μεταλλικών προσμίξεων σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Στις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών η ICP-MS χρησιμοποιείται όταν υπάρχει ανάγκη τεκμηρίωσης της στοιχειακής διάστασης, όπως για παράδειγμα πιθανή συνεισφορά από μεταλλικά εξαρτήματα, επιφανειακές επιστρώσεις, υπολείμματα διεργασιών ή γενικότερη αξιολόγηση ανόργανων προσμίξεων. Η πρακτική αξία της ICP-MS είναι ότι επιτρέπει πολυστοιχειακό έλεγχο με υψηλή ευαισθησία, συμπληρώνοντας τις οργανικές τεχνικές GC-MS και LC-MS. [27]

Επιπλέον, η ICP-MS υπερέχει έναντι άλλων στοιχειακών τεχνικών όταν απαιτείται ταυτόχρονος προσδιορισμός πολλών στοιχείων σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα κατάλληλη για μελέτες συσκευασίας όπου τα πιθανά ανόργανα εκχυλίσματα ή εκλυόμενα μπορεί να βρίσκονται σε επίπεδα ιχνών. Στη σχετική βιβλιογραφία η ICP-MS καταγράφεται ως βασική αναλυτική τεχνική για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ανόργανων ενώσεων και μετάλλων, εντασσόμενη σε μια πολυτεχνική στρατηγική μαζί με GC-MS και LC-MS. Για τον λόγο αυτό, η συμβολή της δεν είναι απλώς συμπληρωματική, αλλά ουσιώδης για την ολοκληρωμένη χημική αξιολόγηση ενός συστήματος συσκευασίας, ιδιαίτερα όταν η εκτίμηση κινδύνου απαιτεί τεκμηριωμένα δεδομένα και για τη στοιχειακή/ανόργανη διάσταση του προφίλ εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. [4, 23]

Κρίσιμο σημείο για την αξιοπιστία της ανόργανης/στοιχειακής ανάλυσης είναι η προετοιμασία δείγματος και ο έλεγχος επιμολύνσεων, καθώς σε επίπεδα ιχνών μικρές επιβαρύνσεις από αντιδραστήρια, δοχεία ή περιβάλλον μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Για τον λόγο αυτό, στη σχετική βιβλιογραφία υπογραμμίζεται η ανάγκη τυφλών δειγμάτων, επιλογής αντιδραστηρίων υψηλής καθαρότητας, ελέγχων ανάκτησης και τεκμηρίωσης των βημάτων προετοιμασίας όταν χρησιμοποιούνται ICP-based τεχνικές σε σύνθετα δείγματα. Η απαίτηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στο E&L, όπου στόχος είναι η τεκμηρίωση ασφάλειας και η υποστήριξη αξιολόγησης κινδύνου. [27, 53]

Συνολικά, η IC και η ICP-MS λειτουργούν ως συμπληρωματικές τεχνικές που καλύπτουν την ανόργανη/στοιχειακή διάσταση των E&L. Με αυτό τον τρόπο

εξασφαλίζεται ότι ο διερευνητικός έλεγχος και η επιβεβαιωτική ανάλυση δεν περιορίζονται μόνο στις οργανικές ενώσεις, αλλά καλύπτουν το σύνολο των χημικών κατηγοριών που μπορούν να σχετίζονται με ένα σύστημα συσκευασίας. [19]

2.6 UV-Vis

Η φασματοφωτομετρία υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) αποτελεί κλασική τεχνική της φαρμακευτικής ανάλυσης, με εφαρμογές τόσο στην ταυτοποίηση όσο και στον ποσοτικό προσδιορισμό ουσιών που διαθέτουν κατάλληλο χρωμοφόρο. Σε επίπεδο αρχής, η μέθοδος βασίζεται στη μέτρηση απορρόφησης ακτινοβολίας στην περιοχή περίπου 200–800 nm και προϋποθέτει ότι ο αναλύτης παρουσιάζει χαρακτηριστικό φάσμα ή/και απορρόφηση σε συγκεκριμένο μήκος κύματος. Η τεχνική περιλαμβάνεται ως βασική φαρμακοποιακή μέθοδος και συνοδεύεται από απαιτήσεις καταλληλότητας οργάνου (ακρίβεια μήκους κύματος, φωτομετρική ακρίβεια, διακριτική ικανότητα κ.ά.), οι οποίες είναι κρίσιμες για την αξιοπιστία των μετρήσεων. [54]

Στο πλαίσιο του ποιοτικού χημικού ελέγχου της φαρμακευτικής συσκευασίας, η UV-Vis δεν χρησιμοποιείται ως καθολική τεχνική για τον χαρακτηρισμό εκχυλίσμων και εκλύομενων ουσιών, όπως συμβαίνει με τεχνικές όπως η αέρια ή η υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας. Αυτό οφείλεται στο ότι πολλές εκχυλίσμιμες ή εκλύομενες ουσίες είτε δεν παρουσιάζουν απορρόφηση στην UV-Vis περιοχή είτε εμφανίζουν αλληλεπικαλυπτόμενα φάσματα σε πολύπλοκες μήτρες. [54] Παρ' όλα αυτά, η τεχνική παραμένει χρήσιμη, όπου αυτό είναι εφικτό, ιδίως στις ακόλουθες περιπτώσεις: [55]

- ως ταχεία μέθοδος ποσοτικού ελέγχου στοχευμένων ουσιών με γνωστό φάσμα και διαθέσιμο πρότυπο αναφοράς,
- ως συμπληρωματικό μέσο τεκμηρίωσης όταν ένα εύρημα έχει ήδη απομονωθεί ή έχει προηγουμένως διαχωριστεί χρωματογραφικά, όπως στην περίπτωση μέτρησης της υπεριώδους απορρόφησης ενός απομονωμένου κλάσματος, και
- ως απλή μέτρηση ουσιών που απορροφούν στην υπεριώδη περιοχή, στο πλαίσιο συγκεκριμένων φαρμακοποιικών ή τυποποιημένων ελέγχων, όπως για παράδειγμα σε δοκιμές εκχυλισμάτων ελαστομερών ή άλλων υλικών, όπου η απορρόφηση στην υπεριώδη περιοχή λειτουργεί ως δείκτης παρουσίας οργανικών εκχυλίσμων ουσιών.

Πρακτικά, η UV-Vis είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν απαιτείται ταχεία και επαναλήψιμη μέτρηση με χαμηλό λειτουργικό κόστος, αρκεί να είναι σαφές ότι η εφαρμογή της περιορίζεται σε ουσίες/μίγματα που δίνουν μετρήσιμο και ερμηνεύσιμο σήμα. Για τον λόγο αυτό, στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία η UV-Vis μελετάται ως τεχνική «κατά περίπτωση». Δεν αντικαθιστά τις μεθόδους υψηλής πληροφορίας για εκχυλίσιμες και εκλυόμενες ουσίες, αλλά μπορεί να υποστηρίξει στοχευμένες μετρήσεις ή να λειτουργήσει ως συμπληρωματικός έλεγχος όπου η χημική φύση του δείγματος το επιτρέπει.

2.7 Συμπληρωματικές τεχνικές ταυτοποίησης

Στις μελέτες εκχυλίσιμων και εκλυόμενων ουσιών, η ταυτοποίηση άγνωστων ενώσεων δεν ολοκληρώνεται πάντοτε αποκλειστικά με αέρια ή υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας. Παρότι η φασματομετρία μάζας αποτελεί την κύρια τεχνική για τη δομική και ποιοτική ανάλυση, παρουσιάζει περιορισμούς, ιδίως στη διάκριση ισομερών. Επιπλέον, όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα αυθεντικά πρότυπα, όταν η ταυτοποίηση δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί πέρα από τον προσδιορισμό μοριακού τύπου ή όταν πρόκειται για ολιγομερή και προϊόντα αποικοδόμησης με πολλές συγγενείς δομές, η απόδοση της ταυτότητας ενδέχεται να παραμείνει προσωρινή ή απλώς επαρκώς τεκμηριωμένη και όχι πλήρως επιβεβαιωμένη. Για τον λόγο αυτό, εφαρμόζονται συμπληρωματικές τεχνικές ταυτοποίησης, οι οποίες ενισχύουν τη δομική τεκμηρίωση και αυξάνουν τη βεβαιότητα της ταυτοποίησης. [4]

Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (NMR) για παράδειγμα χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική τεχνική υψηλής αξιοπιστίας για τη δομική επιβεβαίωση οργανικών ουσιών στις μελέτες εκχυλίσιμων και εκλυόμενων ουσιών. Η συμβολή του είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν τα δεδομένα από τη φασματομετρία μάζας, ακόμη και όταν περιλαμβάνουν ακριβή μάζα και πρότυπα κατακερματισμού, δεν επαρκούν για την τελική αποσαφήνιση της δομής. [56] Ειδικότερα, η NMR μπορεί να συμβάλει στην επίλυση περιπτώσεων όπου απαιτείται ασφαλέστερη διάκριση ισομερών ή επιβεβαίωση δομικών χαρακτηριστικών που δεν προκύπτουν με επάρκεια μόνο από δεδομένα φασματομετρίας μάζας. Στη σχετική βιβλιογραφία, η τεχνική αυτή αναφέρεται ρητά τόσο ως κατάλληλη συμπληρωματική μέθοδος για μη πτητικές και πολικές οργανικές ουσίες όσο και ως μία από τις μη φασματομετρικές τεχνικές που

μπορούν να στηρίζουν την πορεία από προσωρινή ή επαρκώς τεκμηριωμένη ταυτοποίηση προς πιο ισχυρή επιβεβαίωση της χημικής ταυτότητας. [23, 56, 57]

Αντίστοιχα, η φασματοσκοπία υπεράυθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR) αποτελεί χρήσιμη συμπληρωματική τεχνική στις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών, καθώς παρέχει πληροφορίες για τις χαρακτηριστικές λειτουργικές ομάδες των ενώσεων και μπορεί να συμβάλει στην αναγνώριση της χημικής τους φύσης ή και της κατηγορίας στην οποία ανήκουν. Παρότι δεν διαθέτει τη μοριακή εξειδίκευση της φασματομετρίας μάζας, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη ως ανεξάρτητη φασματοσκοπική τεχνική υποστήριξης της ταυτοποίησης, αλλά και για την αξιολόγηση οργανικών ενώσεων και πολυμερικών υλικών. Για τον λόγο αυτό, η FTIR μπορεί να αξιοποιηθεί συμπληρωματικά όταν απαιτείται επιβεβαίωση λειτουργικών ομάδων ή όταν το ενδιαφέρον στρέφεται και στην πιθανή πηγή του ευρήματος, δηλαδή στο ίδιο το υλικό συσκευασίας ή σε συστατικά του. [7, 23]

2.8 Συνοπτική αποτίμηση τεχνικών

Η συγκριτική θεώρηση των αναλυτικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών δείχνει ότι καμία μεμονωμένη μέθοδος δεν είναι ικανή να καλύψει από μόνη της όλο το φάσμα των πιθανών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. Η δυσκολία αυτή οφείλεται στην έντονη χημική ετερογένεια των ενώσεων που μπορεί να προκύψουν από τα υλικά συσκευασίας, καθώς αυτές διαφέρουν ως προς την πτητικότητα, την πολικότητα, τη θερμική σταθερότητα, το μοριακό βάρος, τη συγκέντρωση και τη στοιχειακή τους φύση. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη βιβλιογραφία συγκλίνει στην ανάγκη εφαρμογής πολλαπλών, συμπληρωματικών και ορθογώνιων αναλυτικών τεχνικών, οι οποίες συνδυάζονται ώστε να επιτευχθεί όσο το δυνατόν πληρέστερος χαρακτηρισμός του χημικού προφίλ ενός συστήματος συσκευασίας.

Η αέρια χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας διατηρεί κεντρικό ρόλο στην ανάλυση πτητικών και ημιπτητικών οργανικών ενώσεων. Το βασικό της πλεονέκτημα είναι ότι προσφέρει υψηλή ευαισθησία, ικανοποιητικό διαχωρισμό και χρήσιμη δομική πληροφορία για ενώσεις που είναι επαρκώς πτητικές ή μπορούν να καταστούν αναλύσιμες υπό τις κατάλληλες συνθήκες. Η εφαρμογή της με δειγματοληψία υπερκείμενου χώρου είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για πτητικά συστατικά, ενώ η άμεση έγχυση καλύπτει αποτελεσματικά ημιπτητικές ενώσεις. Ωστόσο, η Διπλωματική εργασία

τεχνική αυτή δεν είναι κατάλληλη για ουσίες με χαμηλή πτητικότητα, θερμική αστάθεια ή ισχυρές αλληλεπιδράσεις με το σύστημα GC, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητά της να λειτουργήσει ως καθολική πλατφόρμα ελέγχου για εκχυλίσιμες και εκλυόμενες ουσίες. [7, 23]

Η υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας αποτελεί την κύρια αναλυτική πλατφόρμα για μη πτητικές, πολικές και θερμικά ασταθείς οργανικές ενώσεις. Σε σύγκριση με την αέρια χρωματογραφία, η LC-MS είναι καταλληλότερη για ένα ευρύ φάσμα ουσιών που δεν μπορούν να αναλυθούν αξιόπιστα με GC. Επιπλέον, η φασματομετρία μάζας παρέχει μοριακή πληροφορία και υποστηρίζει την ποιοτική και ημιποσοτική αποτίμηση άγνωστων συστατικών. Παρά τα σημαντικά της πλεονεκτήματα, η τεχνική παρουσιάζει δυσκολίες που σχετίζονται με μεταβλητότητα αποκρίσεων μεταξύ διαφορετικών αναλυτών, με επιδράσεις μήτρας και με περιορισμούς στη διάκριση ορισμένων ισομερών ή συγγενών δομών. Συνεπώς, η LC-MS είναι εξαιρετικά ισχυρή αλλά όχι αυτάρκης, ιδίως όταν απαιτείται τελική δομική επιβεβαίωση ή αυστηρή ποσοτική τεκμηρίωση. [19, 23, 40]

Η φασματοφωτομετρία υπεριώδους-ορατού, όπου εφαρμόζεται, διατηρεί επικουρικό αλλά χρήσιμο ρόλο. Μπορεί να προσφέρει ποιοτική και ποσοτική πληροφορία για ενώσεις με χρωμοφόρες ομάδες και να χρησιμοποιηθεί για προκαταρκτικό έλεγχο ή για ποσοτικό προσδιορισμό στοχευμένων ουσιών. Ωστόσο, η πληροφορία που παρέχει παραμένει περιορισμένη ως προς την ακριβή δομική αποσαφήνιση και δεν αρκεί για πλήρη χαρακτηρισμό εκχυλίσιμων και εκλυόμενων ουσιών σε πολύπλοκες μήτρες. [7, 54]

Η ιοντική χρωματογραφία καλύπτει μία κατηγορία ενώσεων που συνήθως διαφεύγουν από τις κλασικές οργανικές τεχνικές, δηλαδή πολύ πολικές ουσίες, οργανικά οξέα χαμηλού μοριακού βάρους και ανόργανα ανιόντα. Η συμβολή της είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν ο αναλυτικός στόχος δεν περιορίζεται σε οργανικά πρόσθετα ή προϊόντα αποικοδόμησης, αλλά επεκτείνεται και σε ιοντικά είδη ή σε συστατικά που σχετίζονται με το περιβάλλον εκχύλισης, τη μήτρα ή ανόργανα κατάλοιπα. Παρότι η τεχνική αυτή δεν έχει την ευρύτητα εφαρμογών της GC-MS ή της LC-MS, είναι ουσιώδης για την κάλυψη της πολύ πολικής και ιοντικής διάστασης των εκλυόμενων και εκχυλίσιμων ουσιών. [7, 19, 27, 53]

Αντίστοιχα, η στοιχειακή ανάλυση, και ιδιαίτερα η ICP-MS, καλύπτει το τμήμα εκείνο του ποιοτικού ελέγχου που αφορά στοιχειακές και ανόργανες προσμίξεις. Σε συστήματα συσκευασίας με μεταλλικά μέρη, επιστρώσεις, ανόργανα πρόσθετα ή πιθανή επιβάρυνση από διεργασίες παραγωγής, η τεχνική αυτή είναι κρίσιμη, επειδή επιτρέπει πολυστοιχειακό προσδιορισμό σε πολύ χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης. Γενικά, οι τεχνικές επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος δεν αντικαθιστούν τις οργανικές μεθόδους, αλλά τις συμπληρώνουν, εξασφαλίζοντας ότι η αξιολόγηση δεν περιορίζεται αποκλειστικά στις οργανικές ουσίες. [19]

Πέρα από τις κύριες τεχνικές ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, οι συμπληρωματικές τεχνικές ταυτοποίησης έχουν ιδιαίτερη σημασία όταν απαιτείται ενίσχυση της δομικής τεκμηρίωσης. Η NMR αποτελεί τεχνική υψηλής αξιοπιστίας για δομική επιβεβαίωση, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η φασματομετρία μάζας δεν επαρκεί από μόνη της για τη διάκριση ισομερών ή για την τελική αποσαφήνιση της χημικής δομής. Η FTIR, από την άλλη πλευρά, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναγνώριση λειτουργικών ομάδων και για τη σύνδεση ενός ευρήματος με την πιθανή χημική φύση της ένωσης ή ακόμη και με το ίδιο το πολυμερικό υλικό προέλευσης. Παρότι οι τεχνικές αυτές δεν αποτελούν συνήθως εργαλεία πρώτης γραμμής στον ευρύ screening έλεγχο, προσφέρουν ουσιαστική ενίσχυση στην ταυτοποίηση όταν απαιτείται αυξημένη βεβαιότητα. [7, 23, 56]

Συνολικά, η αποτίμηση των τεχνικών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο βέλτιστος αναλυτικός σχεδιασμός για τον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών δεν είναι μονοδιάστατος αλλά συνδυαστικός. Στην πράξη, μία ορθολογική στρατηγική περιλαμβάνει τουλάχιστον μία τεχνική για πτητικές/ημιπτητικές οργανικές ενώσεις, μία για μη πτητικές/πολικές οργανικές ενώσεις και μία για στοιχειακές ή ανόργανες προσμίξεις, ενώ κατά περίπτωση προστίθενται τεχνικές για πολύ πολικά ανιόντα ή για δομική επιβεβαίωση. Με αυτή τη λογική, ο συνδυασμός HS-GC-MS ή GC-MS, LC-MS και ICP-MS, με συμπληρωματική χρήση IC, FTIR ή NMR όπου απαιτείται, προκύπτει ως η πιο ολοκληρωμένη και επιστημονικά τεκμηριωμένη προσέγγιση για E&L αξιολόγηση. Η στρατηγική αυτή ανταποκρίνεται καλύτερα τόσο στη χημική πολυπλοκότητα των υλικών συσκευασίας όσο και στις απαιτήσεις τεκμηρίωσης που σχετίζονται με την ασφάλεια, την ποιότητα και τη ρυθμιστική συμμόρφωση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

3. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΜΠΕΙΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

3.1 Μεθοδολογία βιβλιογραφικής αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη βιβλιογραφική αναζήτηση με αντικείμενο τις αναλυτικές τεχνικές που εφαρμόζονται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο συσκευασιών φαρμακευτικών προϊόντων. Η αναζήτηση επικεντρώθηκε κυρίως σε δημοσιεύσεις που αφορούν τη μελέτη εκχυλίσμων και εκλύομενων ουσιών, τις αλληλεπιδράσεις περιέκτη-φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς και την ανίχνευση οργανικών ή ανόργανων προσμίξεων που προέρχονται από υλικά πρωτογενούς ή δευτερογενούς συσκευασίας. Έμφαση δόθηκε σε πρωτότυπες πειραματικές μελέτες και σε μελέτες περίπτωσης, στις οποίες παρουσιάζονται αναλυτικά το είδος του δείγματος, η στρατηγική προετοιμασίας του, η εφαρμοζόμενη αναλυτική τεχνική και τα κύρια ευρήματα.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε διεθνώς αναγνωρισμένες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως οι ScienceDirect, PubMed, Scopus, Medline και Google Scholar, καθώς και οι ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες των επιστημονικών περιοδικών στα οποία δημοσιεύονται μελέτες φαρμακευτικής ανάλυσης, χρωματογραφίας, φασματομετρίας μάζας και ελέγχου συμβατότητας υλικών συσκευασίας. Οργανώθηκε επίσης γύρω από βασικούς άξονες που ανταποκρίνονται στο αντικείμενο της διπλωματικής εργασίας, με λέξεις-κλειδιά όπως extractables, leachables, migrants, pharmaceutical packaging, container closure systems, prefilled syringes, rubber closures, vials, laminated films, bags, ophthalmic containers, καθώς και όρους που σχετίζονται με τις αναλυτικές τεχνικές, όπως GC-MS, HS-GC-MS, LC-MS, LC-HRMS, HPLC-UV, FT-ICR-MS, NMR και ICP-MS.

Η τελική βιβλιογραφική βάση του κεφαλαίου διαμορφώθηκε έτσι ώστε να περιλαμβάνει μελέτες που αντιπροσωπεύουν διαφορετικές κατηγορίες υλικών και διαφορετικά αναλυτικά προβλήματα. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία υιοθετήθηκε ώστε το παρόν κεφάλαιο να μην περιοριστεί σε μια απλή περιγραφική παράθεση άρθρων, αλλά να προσφέρει μια συγκροτημένη και ουσιαστική εικόνα του τρόπου με τον οποίο οι σύγχρονες αναλυτικές τεχνικές εφαρμόζονται στην πράξη για τη διερεύνηση της χημικής συμβατότητας και ασφάλειας των φαρμακευτικών συσκευασιών.

3.2 Κριτήρια επιλογής μελετών

Η επιλογή των μελετών βασίστηκε σε συγκεκριμένα κριτήρια, με στόχο να διαμορφωθεί ένα αντιπροσωπευτικό και επιστημονικά συνεκτικό σώμα βιβλιογραφίας για το αντικείμενο της εργασίας. Βασική επιδίωξη ήταν να επιλεγούν μελέτες που να επιτρέπουν όχι μόνο την παρουσίαση των αναλυτικών τεχνικών, αλλά και την αξιολόγηση της χρησιμότητας, της εφαρμοσιμότητας και των περιορισμών τους σε πραγματικά συστήματα φαρμακευτικής συσκευασίας.

Ως πρώτο κριτήριο τέθηκε η άμεση συνάφεια της μελέτης με τη φαρμακευτική συσκευασία. Συμπεριλήφθηκαν, επομένως, μελέτες που αφορούν υλικά και συστήματα όπως φιαλίδια, προγεμισμένες σύριγγες, ελαστομερή πώματα, πλαστικούς περιέκτες, πολυστρωματικά υλικά συσκευασίας, σάκους και συναφή συστήματα που χρησιμοποιούνται για τη φύλαξη, μεταφορά ή χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων. Αντίθετα, μελέτες που σχετίζονταν με άλλα πεδία, όπως τρόφιμα ή καλλυντικά, δεν επιλέχθηκαν ως κύριες, εκτός αν παρουσίαζαν ιδιαίτερα υψηλή μεθοδολογική συνάφεια με το αντικείμενο.

Ως δεύτερο κριτήριο τέθηκε ο πειραματικός χαρακτήρας της δημοσίευσης. Προτιμήθηκαν πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες και μελέτες περίπτωσης στις οποίες εφαρμόζεται συγκεκριμένη αναλυτική τεχνική σε πραγματικό δείγμα ή σε σύστημα προσομοίωσης με σαφή φαρμακευτική αναφορά. Δεν προτιμήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις ή αμιγώς θεωρητικές δημοσιεύσεις ως βασικός κορμός του κεφαλαίου, καθώς ο στόχος του είναι να αναδειχθούν οι πραγματικές εφαρμογές των τεχνικών και όχι μόνο το θεωρητικό τους υπόβαθρο.

Ως τρίτο κριτήριο τέθηκε η επάρκεια της μεθοδολογικής περιγραφής. Για να συμπεριληφθεί μια μελέτη, έπρεπε να παρουσιάζει με επαρκή σαφήνεια το είδος του δείγματος, τα υλικά συσκευασίας που εξετάστηκαν, τις συνθήκες εκχύλισης ή επώασης, την προετοιμασία των δειγμάτων, τις χρησιμοποιούμενες αναλυτικές τεχνικές και τα βασικά αναλυτικά ή ποσοτικά αποτελέσματα. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίστηκε ότι η κάθε μελέτη μπορεί να παρουσιαστεί κριτικά και να αξιοποιηθεί ουσιαστικά στη σύγκριση των τεχνικών.

Ως τέταρτο κριτήριο λήφθηκε υπόψη η αντιπροσωπευτικότητα ως προς τις τεχνικές. Η τελική επιλογή των μελετών διαμορφώθηκε έτσι ώστε να εκπροσωπούνται οι βασικές κατηγορίες τεχνικών που αναπτύχθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, δηλαδή η αέρια χρωματογραφία–φασματομετρία μάζας, η υγρή χρωματογραφία με υπεριώδη ανίχνευση, η υγρή χρωματογραφία–φασματομετρία μάζας, οι τεχνικές φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας, ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός και η ICP-MS για στοιχειακή ανάλυση. Η επιλογή αυτή ήταν αναγκαία, ώστε το κεφάλαιο να αποτυπώνει όχι μόνο μεμονωμένα παραδείγματα, αλλά το εύρος των αναλυτικών προσεγγίσεων που εφαρμόζονται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών.

Τέλος, λήφθηκε υπόψη η δυνατότητα κριτικής αξιολόγησης κάθε μελέτης. Επιλέχθηκαν δημοσιεύσεις που επιτρέπουν σχολιασμό ως προς τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της εφαρμοζόμενης τεχνικής, όπως η ευαισθησία, η εκλεκτικότητα, η ανάγκη για προετοιμασία δείγματος, η καταλληλότητα για συγκεκριμένες κατηγορίες ουσιών, η δυνατότητα δομικής ταυτοποίησης και η εφαρμογή σε πραγματικά ή σύνθετα συστήματα. Με βάση τα παραπάνω, συγκροτήθηκε η τελική ομάδα των μελετών που παρουσιάζονται και αναλύονται στις ενότητες που ακολουθούν.

3.3 Παρουσίαση και κριτική ανάλυση των επιλεγμένων μελετών

3.3.1 Μελέτες που βασίζονται σε αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μάζας

Η αέρια χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας, καθώς και οι παραλλαγές της αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμες τεχνικές για τη μελέτη πτητικών και ημιπτητικών ενώσεων που σχετίζονται με αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος–συσκευασίας, μετανάστευση ουσιών και φαινόμενα προσρόφησης ή διαπερατότητας. Στις επιλεγμένες μελέτες της παρούσας ενότητας, η GC-MS δεν χρησιμοποιείται με ακριβώς τον ίδιο τρόπο σε όλες τις περιπτώσεις, αλλά προσαρμόζεται στο αναλυτικό πρόβλημα κάθε εργασίας. Σε ορισμένες εφαρμογές χρησιμοποιείται για την επιβεβαιωτική ταυτοποίηση ημιπτητικών οργανικών ενώσεων που έχουν μεταναστεύσει στο φαρμακευτικό προϊόν, ενώ σε άλλες λειτουργεί ως εργαλείο διερεύνησης της συμπεριφοράς πτητικών συστατικών σε συστήματα προγεμισμένων συριγγών ή ως ιδιαίτερα ευαίσθητη προσέγγιση για πολύπλοκες μήτρες.

Η εργασία των Pickl et al. είναι ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς δείχνει πώς μια προσέγγιση HS-SPME-GC/MS μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ευαίσθητο εργαλείο για μελέτες αλληλεπίδρασης δραστικής ουσίας με επιφάνειες και μήτρες που απαντούν στη φαρμακευτική έρευνα, όπως σύριγγες, φιαλίδια, πλαστικές αμπούλες, εύκαμπτοι σάκοι, συστήματα με πώματα κ.ά.. Οι ερευνητές θέτουν ως κεντρικό πρόβλημα την ανάγκη για ανάλυση της 2,6-δισοπροπυλοφαινόλης σε πολύ χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης, σε ένα εύρος διαφορετικών δειγμάτων, με έμφαση στις λιπιδικές γαλακτωματικές μήτρες που θεωρούνται ιδιαίτερα απαιτητικές από αναλυτική άποψη. [58]

Ως πρότυπη αναλυόμενη ένωση χρησιμοποιήθηκε η 2,6-δισοπροπυλοφαινόλη, ενώ ως εσωτερικό πρότυπο χρησιμοποιήθηκε η δευτεριωμένη μορφή της. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ως πιο σύνθετη μήτρα ένα γαλάκτωμα λιπιδίων 20%, ενώ παράλληλα μελέτησαν και απλούστερες μήτρες, όπως νερό και εκχυλίσματα επιχρισμάτων (swab extracts). Για την παρασκευή των καμπυλών βαθμονόμησης και των δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου προετοιμάστηκαν διαλύματα σε νερό και σε γαλάκτωμα λιπιδίων, ενώ για τα εκχυλίσματα επιχρισμάτων ακολουθήθηκε διαδικασία εκχύλισης από στυλεούς σε υδατικό διάλυμα γλυκεροφορμάλης. Η επιλογή του γαλακτώματος ως βασικής μήτρας ήταν σκόπιμη, καθώς θεωρήθηκε η πιο δύσκολη περίπτωση ως προς την πολυπλοκότητα και την ανάγκη αποτελεσματικού καθαρισμού του δείγματος πριν από τη χρωματογραφική ανάλυση. [58]

Η αναλυτική προσέγγιση βασίστηκε σε μικροεκχύλιση στερεής φάσης από τον υπερκείμενο χώρο πριν από τη GC/MS ανάλυση. Χρησιμοποιήθηκε ένα DVB/CAR/PDMS, ενώ τα δείγματα επωάζονταν στους 80 °C για 10 λεπτά πριν από την έκθεση της ίνας στον υπερκείμενο χώρο. Ο χρόνος προσρόφησης ήταν 30 λεπτά για τις λιπιδικές μήτρες και 15 λεπτά για το νερό και τα εκχυλίσματα επιχρισμάτων. Η GC/MS ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τριχοειδή στήλη 30 m, εσωτερικής διαμέτρου 0,25 mm και πάχους υμενίου 0,25 mm, με ήλιο ως φέρον αέριο. Η ανίχνευση έγινε σε λειτουργία SIM, με επιλεγμένα ιόντα για την αναλυόμενη ένωση και το εσωτερικό πρότυπο. Οι συγγραφείς υπολόγισαν το όριο ανίχνευσης και το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης με βάση τη μέση καμπύλη βαθμονόμησης και την απόκριση του λευκού δείγματος. [58]

Η μέθοδος έδωσε γραμμική περιοχή συγκεντρώσεων 5–200 µg/L, πολύ καλή ακρίβεια, με ανακτήσεις 94,8–98,8%, και ικανοποιητή επαναληψιμότητα, με ενδοημερήσια και διαημερήσια ακρίβεια σε αποδεκτά επίπεδα. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η ευαισθησία της μεθόδου ήταν ιδιαίτερα υψηλή για τόσο σύνθετη μήτρα και ότι η HS-SPME λειτούργησε αποτελεσματικά ως απλό και γρήγορο στάδιο καθαρισμού του δείγματος. Επίσης, υπογραμμίζουν ότι η ίδια λογική μπορεί να επεκταθεί και σε απλούστερες μήτρες, όπως νερό ή swab extracts, κάτι που αυξάνει τη χρησιμότητα της μεθόδου σε μελέτες προσρόφησης/απορρόφησης και σε καθαριστικές επικυρώσεις. [58]

Η αναλυτική απόδοση της μεθόδου αποτιμήθηκε σε τρία επίπεδα συγκέντρωσης σε λιπιδικό γαλάκτωμα, με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την ορθότητα και την επαναληψιμότητα. [58] Όπως προκύπτει από τα δεδομένα του Πίνακα 8 που ακολουθεί, η μέθοδος παρουσίασε πολύ καλή ορθότητα και ικανοποιητική ακρίβεια σε όλο το εύρος συγκεντρώσεων που μελετήθηκε, γεγονός που υποστηρίζει τη χρησιμότητά της για εφαρμογές υψηλής ευαισθησίας σε σύνθετες μήτρες.

Ονομαστική συγκέντρωση (µg/L)	Μέση μετρούμενη συγκέντρωση (µg/L)	Ορθότητα (%)	Μέση ενδοημερήσια επαναληψιμότητα (%RSD)	Διαημερήσια επαναληψιμότητα (%RSD)
10	9,7	96,8	2,8	7,7
150	148,2	98,8	2,6	2,0
2000	1895,3	94,8	2,5	2,0

Πίνακας 8. Αναλυτική απόδοση της μεθόδου HS-SPME-GC/MS για τον προσδιορισμό 2,6-δισοπροπυλοφαινόλης σε λιπιδικό γαλάκτωμα

Το σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης των Pickl et al είναι ότι δείχνει με σαφήνεια τον ρόλο της HS-SPME-GC/MS ως εργαλείου όταν η μήτρα είναι σύνθετη και όταν απαιτείται υψηλή ευαισθησία σε χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης. Επιπλέον, αναδεικνύεται το πρακτικό πλεονέκτημα της απλής προετοιμασίας δείγματος χωρίς εκτεταμένη χρήση οργανικών διαλυτών. Παρ' όλα αυτά, η εργασία δεν αποτελεί μια τυπική E&L μελέτη συσκευασίας με την αυστηρή έννοια, καθώς δεν εξετάζει μετανάστευση ουσιών από συγκεκριμένο υλικό περιέκτη σε τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη επειδή τεκμηριώνει πώς μια τεχνική

headspace–GC/MS μπορεί να εφαρμοστεί σε ερευνητικά προβλήματα που σχετίζονται άμεσα με τη συμβατότητα φαρμακευτικών προϊόντων με επιφάνειες και περιέκτες. [58]

Η μελέτη των Singh et al. (2019) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα του πώς μια ανεπιθύμητη χημική ουσία μπορεί να μεταναστεύσει σε φαρμακευτικό προϊόν όχι μόνο από πρωτογενή ή δευτερογενή συσκευασία, αλλά και από βοηθητικό υλικό που χρησιμοποιείται κατά τον χειρισμό και την αποθήκευση του προϊόντος. Το πρόβλημα ξεκίνησε από την ανίχνευση άγνωστης κορυφής σε οφθαλμικό φαρμακευτικό προϊόν και η διερεύνηση επικεντρώθηκε στην αναγνώριση της ένωσης και στην ανεύρεση της πηγής της. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η ένωση ήταν διαιθυλοφθαλικός εστέρας και ότι η πηγή του δεν ήταν η κύρια ή η δευτερεύουσα συσκευασία, αλλά η κολλητική ταινία που χρησιμοποιούνταν για να δένει μεταξύ τους τις μονάδες συσκευασίας πριν την τοποθέτησή τους στον θάλαμο σταθερότητας. [59]

Ως προς τα υλικά και το δείγμα, η μελέτη αφορούσε οφθαλμικό φαρμακευτικό προϊόν που φυλασσόταν σε περιέκτη από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας. Οι ερευνητές εξέτασαν δείγματα του φαρμακευτικού προϊόντος από διαφορετικές συνθήκες σταθερότητας, καθώς και τα διάφορα υλικά που πιθανόν συνδέονταν με την πηγή της επιμόλυνσης. Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν τα στοιχεία της πρωτογενούς συσκευασίας, δηλαδή η φιάλη, το πώμα και το ακροφύσιο, τα στοιχεία της δευτερογενούς συσκευασίας, δηλαδή χαρτοκιβώτιο και ετικέτα, καθώς και τα βοηθητικά υλικά που χρησιμοποιούνταν κατά τη φύλαξη, με σημαντικότερο την κολλητική ταινία. Τα χημικά αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν, μεταξύ άλλων, διαιθυλοφθαλικό πρότυπο, αιθανόλη, διχλωρομεθάνιο, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. [59]

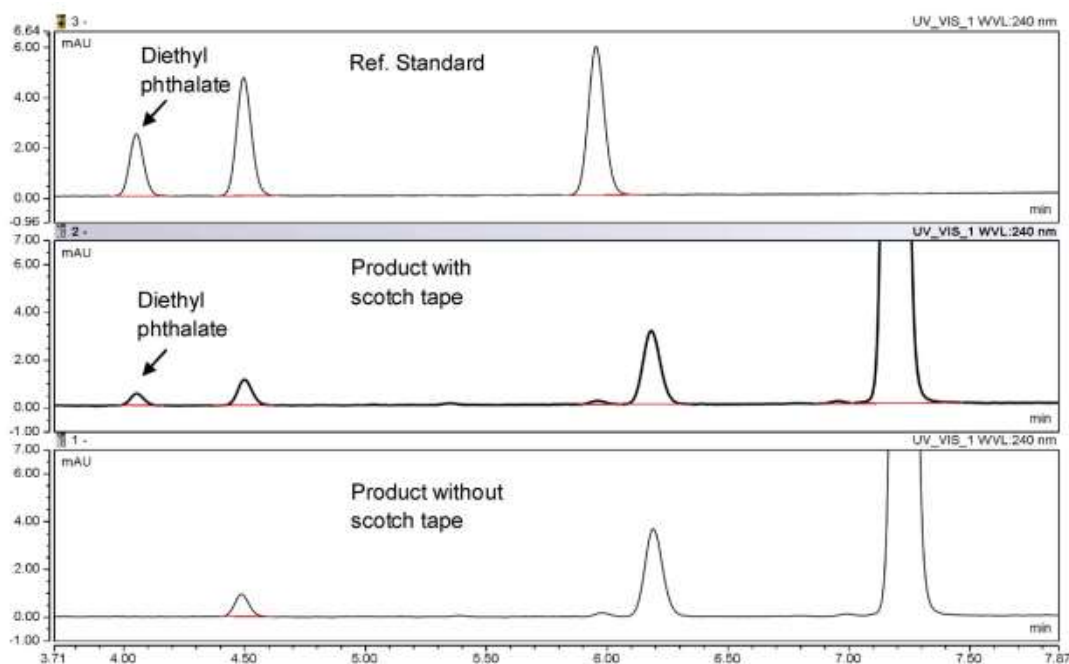
Η αναλυτική διερεύνηση βασίστηκε σε ορθογώνια προσέγγιση με LC-MS και GC-MS. Για το φαρμακευτικό προϊόν αναπτύχθηκε διαδικασία προετοιμασίας δείγματος που περιλάμβανε αραίωση με μίγμα ακετονιτρίλιου και νερού, ανάδευση, φυγοκέντρωση και λήψη του υπερκείμενου υγρού για LC ανάλυση. Παρασκευάστηκαν επίσης πρότυπα διαλύματα διαιθυλοφθαλικού για ταυτοποίηση και σύγκριση. Για τη μελέτη των εκχυλίσμων στα επιμέρους συστατικά χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί διαλύτες εκχύλισης και στις δευτερογενείς και βοηθητικές συσκευασίες χρησιμοποιήθηκε αιθανόλη. Οι συγγραφείς εξέτασαν τα εκχυλίσματα τόσο με LC-MS όσο και με GC-

MS, ώστε να επιβεβαιώσουν την ταυτότητα της ένωσης και να εντοπίσουν την πηγή της. [59]

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ούτε τα συστατικά της πρωτογενούς συσκευασίας ούτε τα στοιχεία της δευτερογενούς συσκευασίας εμφάνιζαν διαιθυλοφθαλικό. Αντίθετα, τα εκχυλίσματα της κολλητικής ταινίας έδωσαν έντονο σήμα διαιθυλοφθαλικού τόσο σε LC-MS όσο και σε GC-MS, ενώ η σύγκριση με το πρότυπο επιβεβαίωσε την ταυτότητα της ένωσης. Ως επιπλέον απόδειξη, οι ερευνητές συνέκριναν οφθαλμικά δείγματα που είχαν αποθηκευτεί με ταινία και χωρίς ταινία. Στα δείγματα που είχαν τυλιχτεί με ταινία εμφανίστηκε κορυφή διαιθυλοφθαλικού, ενώ στα δείγματα χωρίς ταινία δεν ανιχνεύτηκε αντίστοιχη κορυφή. Η μελέτη απέδειξε έτσι ότι η ένωση μετακινήθηκε από εξωγενές βοηθητικό υλικό, περνώντας το φυσικό φράγμα της πρωτογενούς και δευτερογενούς συσκευασίας, και συσσωρεύθηκε στο φαρμακευτικό προϊόν. [59]

Υλικό / στοιχείο που εξετάστηκε	Αναλυτική προσέγγιση	Εύρημα ως προς τον διαιθυλοφθαλικό εστέρα (DEP)	Συμπέρασμα
Οφθαλμικό φαρμακευτικό προϊόν σε μελέτη σταθερότητας	HPLC, GC-MS	Η άγνωστη κορυφή ταυτοποιήθηκε ως DEP, σε επίπεδο 20 ppm	Το πρόβλημα αφορούσε μετανάστευση ξένης ουσίας στο προϊόν
Δείγμα ελέγχου της ίδιας παρτίδας σε γυάλινο περιέκτη	GC-MS	Δεν ανιχνεύθηκε DEP	Η ουσία δεν σχετιζόταν με το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν
Πρωτογενής συσκευασία (φιάλη LDPE, πώμα, ακροφύσιο)	LC-MS, GC-MS	Δεν ανιχνεύθηκε DEP	Η πρωτογενής συσκευασία δεν αποτέλεσε πηγή
Δευτερογενής συσκευασία (χαρτοκιβώτιο, ετικέτα)	LC-MS, GC-MS	Δεν ανιχνεύθηκε DEP	Η δευτερογενής συσκευασία δεν αποτέλεσε πηγή
Βοηθητικό υλικό: κολλητική ταινία	LC-MS, GC-MS	Ανιχνεύθηκε μεγάλη ποσότητα DEP	Η ταινία αποτέλεσε την πηγή της επιμόλυνσης
Δείγματα προϊόντος με και χωρίς ταινία	LC-UV	DEP εμφανίστηκε μόνο στα δείγματα με ταινία	Επιβεβαιώθηκε η μετανάστευση από βοηθητικό υλικό προς το προϊόν

Πίνακας 9. Συνοπτική παρουσίαση της διερεύνησης της πηγής διαιθυλοφθαλικού στο οφθαλμικό φαρμακευτικό προϊόν



Σχήμα 2. Αντιπροσωπευτικά χρωματογραφήματα UV του προτύπου διαιθυλοφθαλικού εστέρα, του φαρμακευτικού προϊόντος με κολλητική ταινία και του φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς κολλητική ταινία

Η πειραματική αυτή μελέτη των Singh et al. (2019) είναι εξαιρετικά σημαντική για τη φαρμακευτική συσκευασία, διότι διευρύνει την έννοια της πηγής επιμόλυνσης. Δείχνει ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στα άμεσα συστατικά του περιέκτη, αλλά οφείλει να περιλαμβάνει και υλικά βοηθητικής χρήσης που έρχονται σε επαφή με τη μονάδα συσκευασίας κατά την αποθήκευση ή τον χειρισμό. Το βασικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι η καθαρή πειραματική τεκμηρίωση της μετακίνησης ενός ημιπτητικού φθαλικού εστέρα από εξωτερική πηγή, καθώς και η χρήση δύο συμπληρωματικών φασματομετρικών τεχνικών για την επιβεβαίωση της ταυτότητας. Περιορισμός της μελέτης είναι ότι αποτελεί πολύ ειδικό case study και δεν εστιάζει στην ανάπτυξη γενικευμένης αναλυτικής στρατηγικής. Αυτό δεν αναιρεί την αξία της ωστόσο, καθώς δείχνει με σαφήνεια πώς η GC-MS μπορεί να λειτουργήσει τόσο ως εργαλείο ταυτοποίησης όσο και ως επιβεβαιωτική τεχνική σε πραγματικό πρόβλημα μετανάστευσης. [59]

Η μελέτη των Thakare et al. αποτελεί μία από τις πιο χαρακτηριστικές εφαρμογές της HS-GC-MS στη διερεύνηση πραγματικού προβλήματος συστήματος περιέκτη-κλεισίματος. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι σε προγεμισμένες σύριγγες που περιείχαν διάλυμα αραίωσης με βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό, η συγκέντρωση της βενζυλικής αλκοόλης παρουσίαζε συστηματική μείωση τόσο κατά την επιταχυνόμενη

μελέτη σταθερότητας όσο και υπό συνθήκες καταπόνησης. Στόχος της μελέτης ήταν η ερμηνεία του φαινομένου και η διερεύνηση του κατά πόσον η μείωση αυτή οφειλόταν σε διάσπαση, σε δέσμευση από τα ελαστομερικά μέρη της σύριγγας ή σε διαπερατότητα μέσω των συστατικών του άκρου κλεισίματος. [60]

Οι Thakare et al. χρησιμοποίησαν δύο τύπους σύριγγας χωρητικότητας 2,25 mL από διαυγές βοριοπυριτικό γυαλί τύπου I. Η πρώτη ήταν σύριγγα τύπου luer-lock με άκρο κλεισίματος από μίγμα συνθετικού ισοπρενίου και βρωμοβουτυλικού ελαστομερούς, τοποθετημένο μέσα σε πλαστικό περίβλημα πολυπροπυλενίου, ενώ η δεύτερη ήταν σύριγγα τύπου luer-slip με άκρο κλεισίματος από μίγμα συνθετικού πολυισοπρενίου και ιδιοταγούς ελαστομερούς. Και οι δύο σύριγγες έφεραν έμβολα-πώματα επικαλυμμένα με τεφλόν. Το διάλυμα που μελετήθηκε ήταν υδατικό διάλυμα βενζυλικής αλκοόλης συγκέντρωσης περίπου 9,7–10 mg/mL, το οποίο πληρωνόταν στις σύριγγες υπό συνθήκες ελεγχόμενης νηματικής ροής, με προκαθορισμένο όγκο υπερκείμενου χώρου. Πέρα από τις μελέτες σταθερότητας στις πλήρεις σύριγγες, οι συγγραφείς πραγματοποίησαν ξεχωριστές μελέτες δέσμευσης στα έμβολα-πώματα και στα ελαστομερικά μέρη των άκρων κλεισίματος, καθώς και βαρυτομετρική μελέτη απώλειας μάζας. [60]

Για την παρακολούθηση της περιεκτικότητας σε βενζυλική αλκοόλη και στις συναφείς προσμίξεις χρησιμοποιήθηκε επικυρωμένη μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης με υπεριώδη ανίχνευση. Ωστόσο, ο βασικός λόγος ένταξης της συγκεκριμένης εργασίας στην παρούσα ενότητα είναι η αξιοποίηση της HS-GC-MS για τη μελέτη της διαπερατότητας της βενζυλικής αλκοόλης μέσω του άκρου κλεισίματος της σύριγγας. Για τον σκοπό αυτό, οι προγεμισμένες σύριγγες σφραγίστηκαν μεμονωμένα σε φιαλίδια υπερκείμενου χώρου και υποβλήθηκαν σε καταπόνηση για δεκατέσσερις ημέρες στους 5, 40 και 60 °C. Στο τέλος της περιόδου αυτής αναλύθηκε ο υπερκείμενος χώρος των φιαλιδίων ως προς την παρουσία βενζυλικής αλκοόλης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με σύστημα Agilent, εφοδιασμένο με δειγματολήπτη υπερκείμενου χώρου και τριπλό τετραπολικό αναλυτή μάζας, με χρήση τριχοειδούς στήλης HP-5MS, προκαθορισμένης θερμοκρασιακής κλίσης και καταγραφής στην περιοχή 33–400 m/z. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκαν μελέτες δέσμευσης στα ελαστομερικά μέρη σε γυάλινες φιάλες, όπου τα επιμέρους συστατικά επωάζονταν μέσα στο διάλυμα βενζυλικής αλκοόλης και η μείωση της

συγκέντρωσής της παρακολουθούνταν με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης σε διαδοχικά χρονικά σημεία. [60]

Η ερμηνεία της απώλειας βενζυλικής αλκοόλης στηρίχθηκε επίσης στη σύγκριση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των ελαστομερικών συστατικών των δύο τύπων προγεμισμένων σύριγγων, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα που ακολουθεί. Η μεγαλύτερη διαπερατότητα του άκρου κλεισίματος της δεύτερης σύριγγας, τόσο ως προς τους υδρατμούς όσο και ως προς το οξυγόνο, συσχετίστηκε από τους συγγραφείς με υψηλότερη σχετική απώλεια βενζυλικής αλκοόλης, εύρημα που ενίσχυσε την ερμηνεία ότι η μείωση της συγκέντρωσής της οφειλόταν, τουλάχιστον εν μέρει, σε διαπερατότητα μέσω του άκρου κλεισίματος. [60]

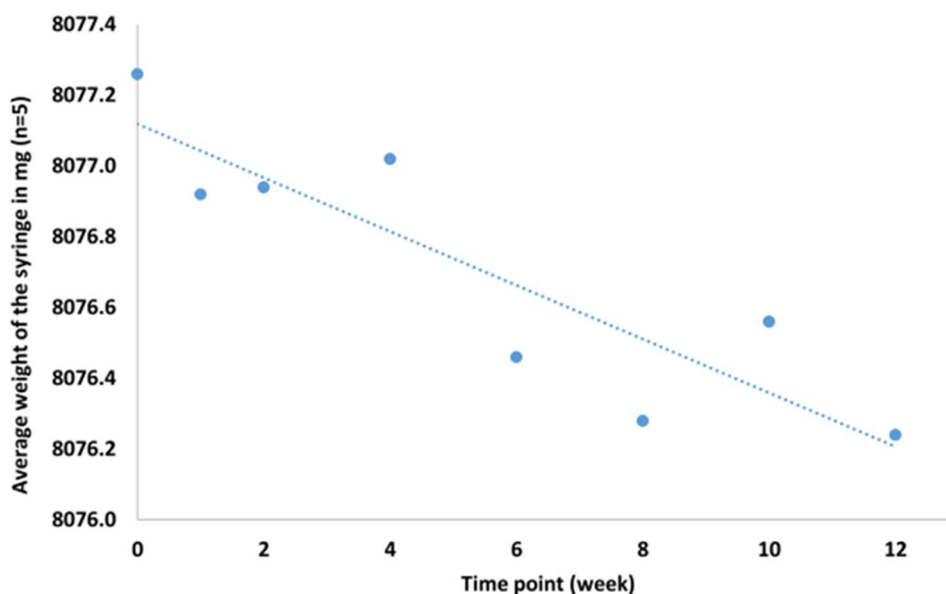
Σύριγγα	Σύνθεση ελαστομερούς	Διαπερατότητα σε υδρατμούς [g/(m ² ·ημέρα)]	Διαπερατότητα σε οξυγόνο [(cc/m ² ·ημέρα)]
Σύριγγα 1 – tip-cap	Συνθετικό ισοπρένιο – βρωμοβουτυλικό ελαστομερές	1,5	1607,4
Σύριγγα 1 – stopper	Βρωμοβουτύλιο	0,1	63,6
Σύριγγα 2 – tip-cap	Συνθετικό πολυισοπρένιο – ιδιοταγές ελαστομερές	2,5	4077,2
Σύριγγα 2 – stopper	Βρωμοβουτύλιο	0,1	63,6

Πίνακας 10. Φυσικοχημικές ιδιότητες των ελαστομερικών συστατικών των δύο τύπων προγεμισμένων σύριγγων

Ως προς τα αποτελέσματα, τα πειράματα σταθερότητας έδειξαν σαφή μείωση της περιεκτικότητας σε βενζυλική αλκοόλη στις προγεμισμένες σύριγγες, τόσο υπό συνθήκες επιταχυνόμενης σταθερότητας όσο και υπό συνθήκες καταπόνησης. Οι μελέτες δέσμευσης έδειξαν ότι η βενζυλική αλκοόλη παρουσιάζει τάση αλληλεπίδρασης με τα ελαστομερικά μέρη της σύριγγας. Ωστόσο, η δέσμευση αυτή από μόνη της δεν ήταν επαρκής για να ερμηνεύσει τη συνολική απώλειά της. Η ανάλυση του υπερκείμενου χώρου με αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας έδειξε ότι η βενζυλική αλκοόλη ανιχνευόταν στον υπερκείμενο χώρο των

Διπλωματική εργασία

σφραγισμένων φιαλιδίων που περιείχαν τις σύριγγες, γεγονός που τεκμηρίωσε ότι δεν λάμβανε χώρα μόνο προσρόφηση ή δέσμευση στα ελαστομερή, αλλά και πραγματική διαπερατότητα της ένωσης μέσω του άκρου κλεισίματος. Με άλλα λόγια, η προγεμισμένη σύριγγα μπορούσε να επιτρέπει όχι μόνο τη διαπερατότητα υδρατμών, όπως είχε ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία, αλλά και τη δίοδο μικρών μορίων, όπως η βενζυλική αλκοόλη. [60]



Σχήμα 3. Μεταβολή του μέσου βάρους της σύριγγας 1 κατά την αποθήκευση στους 40 °C υπό συνθήκες περιβάλλοντος, ως ένδειξη απώλειας πτητικών συστατικών/υδρατμών

Συνολικά, η μελέτη των Thakare et al. είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή αναδεικνύει ένα πρόβλημα συμβατότητας που δεν αφορά ένα κλασικό εκλυόμενο συστατικό από το υλικό συσκευασίας προς το προϊόν, αλλά την απώλεια δραστικού ή βοηθητικού συστατικού από το ίδιο το προϊόν μέσω του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος. Η συμβολή της HS-GC-MS είναι καθοριστική, καθώς επιτρέπει την πειραματική τεκμηρίωση της παρουσίας της βενζυλικής αλκοόλης στον υπερκείμενο χώρο και, κατ' επέκταση, της διαπερατότητας του άκρου κλεισίματος. Βασικό πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η συνδυαστική αναλυτική στρατηγική, η οποία περιλαμβάνει μελέτες σταθερότητας, υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, δοκιμές δέσμευσης και HS-GC-MS, οδηγώντας σε πιο ολοκληρωμένη ερμηνεία του φαινομένου. Περιορισμός της εργασίας είναι ότι η υπό μελέτη ένωση αποτελεί ειδικό συντηρητικό και όχι τυπικό εκχυλίσμα ή εκλυόμενο συστατικό που προέρχεται από το υλικό της συσκευασίας. Παρ' όλα αυτά, η συγκεκριμένη δημοσίευση κατέχει σαφή θέση στο κεφάλαιο των τεχνικών που βασίζονται στην αέρια χρωματογραφία, διότι αναδεικνύει μια ιδιαίτερα

ουσιαστική εφαρμογή της HS-GC-MS στη διερεύνηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ προϊόντος και περιέκτη. [60]

3.3.2 Μελέτες που βασίζονται σε υγρή χρωματογραφία με υπεριώδη ανίχνευση και/ή φασματομετρία μάζας

Η υγρή χρωματογραφία με υπεριώδη ανίχνευση και η υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας αποτελούν από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες αναλυτικές προσεγγίσεις στον ποιοτικό χημικό έλεγχο συσκευασιών φαρμακευτικών προϊόντων. Η επιλογή τους σχετίζεται κυρίως με το γεγονός ότι σημαντικός αριθμός εκχυλίσμων και εκλύομενων ουσιών είναι μη πτητικές, μέτρια ή έντονα πολικές, θερμικά ασταθείς ή δύσκολα αναλύσιμες με αέρια χρωματογραφία. Στις μελέτες που ακολουθούν, η υγρή χρωματογραφία αξιοποιείται είτε ως στοχευμένη προσέγγιση για τον προσδιορισμό γνωστών προσθέτων από πλαστικά υλικά είτε ως πλατφόρμα ανίχνευσης και ελέγχου και ημιποσοτικής εκτίμησης ευρύτερων κατηγοριών εκλύομενων ουσιών σε πραγματικά συστήματα προγεμισμένης συσκευασίας. Οι εργασίες των Legrand et al. (2018), Bello et al. (2023) και Bello et al. (2024) είναι αντιπροσωπευτικές αυτής της κατηγορίας, καθώς καλύπτουν διαφορετικά επίπεδα αναλυτικής στρατηγικής, από στοχευμένη HPLC/PDA ανάλυση έως γενική UHPLC-HRMS προσέγγιση με βάση δεδομένων και τοξικολογική εκτίμηση.

Η μελέτη των Legrand et al. (2018) αφορά ένα πολύ συγκεκριμένο και κλινικά σχετικό πρόβλημα συμβατότητας περιέκτη-φαρμακευτικού προϊόντος. Το calcium gluconate glucoheptonate είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρά με γυάλινους περιέκτες, οδηγώντας σε έκλυση αλουμινίου σε τοξικά επίπεδα. Για τον λόγο αυτό, οι συγγραφείς διερεύνησαν αν πλαστικοί περιέκτες από πολυπροπυλένιο και πολυαιθυλένιο θα μπορούσαν να αποτελέσουν ασφαλέστερη εναλλακτική, λαμβάνοντας υπόψη όμως ότι και τα πλαστικά υλικά περιέχουν πρόσθετα τα οποία μπορεί να μεταναστεύσουν στο διάλυμα. Ο στόχος της μελέτης ήταν η ανάπτυξη απλής, ευαίσθητης και επαρκώς διαχωριστικής HPLC/PDA μεθόδου ικανής να ανιχνεύει έντεκα κοινά πρόσθετα που απαντούν σε υλικά πολυπροπυλενίου και πολυαιθυλενίου, και στη συνέχεια η εφαρμογή της για την αξιολόγηση της συμβατότητας του διαλύματος με δύο διαφορετικούς πλαστικούς περιέκτες. [61]

Οι ερευνητές προετοίμασαν διάλυμα calcium gluconate glucoheptonate από calcium gluconate και calcium glucoheptonate σε νερό υψηλής καθαρότητας. Το διάλυμα

διηθήθηκε μέσω φίλτρου 0,22 μm και χρησιμοποιήθηκε τόσο για τις μελέτες εκχυλίσμων όσο και εκλυόμενων ουσιών. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε σάκους έγχυσης χωρητικότητας 250 mL από πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο, οι οποίοι είχαν ήδη χρησιμοποιηθεί από τις αντίστοιχες βιομηχανικές πηγές για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Για την ανάπτυξη της μεθόδου και τον έλεγχο καταλληλότητας του συστήματος επιλέχθηκαν έντεκα πρόσθετα, μεταξύ των οποίων BHT, Hostanox O3, Irganox 1010, Irganox 1330, Irganox 1076, Irgafos 168, Irganox 3114, bisphenol A, bisphenol M, Irganox 415 και diphenylamine. [61]

Η αναλυτική μέθοδος αναπτύχθηκε σε σύστημα HPLC συνδεδεμένο με ανιχνευτή διαστοιχίας διόδων. Η κινητή φάση αποτελούνταν από ακετονιτρίλιο και νερό, με βαθμιδωτή έκλυση από 50% έως 95% ακετονιτρίλιο μέσα σε 25 λεπτά και επαναφορά στην αρχική σύσταση στο 30ό λεπτό. Για τη μελέτη των εκχυλίσμων συστατικών, οι σάκοι πληρώθηκαν είτε με ακετονιτρίλιο είτε με νερό και υποβλήθηκαν σε καταπόνηση στους 60 °C για δέκα ημέρες. Για τη μελέτη των εκλυόμενων συστατικών, οι σάκοι πληρώθηκαν με 50 mL διαλύματος calcium gluconate glucoheptonate και φυλάχθηκαν στους 25 και 40 °C για χρονικό διάστημα έως τριών μηνών. Η μέθοδος επικυρώθηκε ως προς τη γραμμικότητα, την ορθότητα, την επαναληψιμότητα, το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης. Παράλληλα, οι συγγραφείς ενσωμάτωσαν στη μεθοδολογία τους και τη λογική του ορίου τοξικολογικής ανησυχίας και του AET, προκειμένου να καθορίσουν πότε ένα άγνωστο σήμα έπρεπε να αναφερθεί και να διερευνηθεί περαιτέρω. [61]

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα, η HPLC/PDA μέθοδος ήταν ικανή να διαχωρίζει και να ανιχνεύει τα έντεκα επιλεγμένα πρόσθετα σε σχετικά σύντομο χρόνο ανάλυσης, με κατάλληλη ευαισθησία για τον σκοπό της εφαρμογής. Στις μελέτες εκλυόμενων μετά από τρεις μήνες αποθήκευσης στους 25 °C δεν ανιχνεύθηκε κανένα από τα έντεκα γνωστά πρόσθετα στα διαλύματα calcium gluconate glucoheptonate. Στους περιέκτες από πολυαιθυλένιο ανιχνεύθηκαν μόνο μικρές άγνωστες κορυφές μεταξύ 2 και 5 λεπτών, σε επίπεδα χαμηλότερα από το τελικό AET, ενώ στους περιέκτες από πολυπροπυλένιο, μετά από τρεις μήνες στους 25 °C, παρατηρήθηκε μία άγνωστη κορυφή με συγκέντρωση πάνω από το τελικό AET. Οι ερευνητές παρατήρησαν επίσης ότι η συγκέντρωση αυτής της κορυφής μειωνόταν με την αύξηση της θερμοκρασίας, στοιχείο που αποδόθηκε πιθανώς σε αποικοδόμηση της ένωσης. [61]

Με βάση τα αποτελέσματα, οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο περιέκτης από πολυαιθυλένιο ήταν προτιμότερη επιλογή για το συγκεκριμένο προϊόν, καθώς σε αυτόν δεν παρατηρήθηκε κορυφή πάνω από το ΑΕΤ. [61] Ειδικότερα, τα αποτελέσματα της μελέτης των εκχυλίσμων με 100% ακετονιτρίλιο έδειξαν ότι οι περιέκτες από πολυπροπυλένιο εμφάνισαν μεγαλύτερο αριθμό και υψηλότερες συγκεντρώσεις ανιχνεύσιμων προσθέτων και άγνωστων προσμίξεων σε σύγκριση με τους περιέκτες από πολυαιθυλένιο, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

	PP containers			PE containers		
	3 days, 25 °C	7 days, 25 °C	10 days, 25 °C	3 days, 25 °C	7 days, 25 °C	10 days, 25 °C
Concentration of known additives(ppm)						
Bisphénol A	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Bisphénol M	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Diphénylamine	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Irganox 415	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	0,04
BHT	0,26	0,26	0,34	<LOD	<LOD	<LOD
Hostanox O3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Irganox 1010	< LOD	0,09	0,09	<LOD	<LOD	<LOD
Irganox 1330	6,56	8,65	9,99	<LOD	<LOD	<LOD
Irganox 3114	< LOD	<LOD	< LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Irganox 1076	15,00	20,11	22,62	0,30	0,27	0,27
Irgafos 168	1,49	1,03	0,93	<LOD	<LOD	<LOD
Concentration of unknown additives (ppm)						
X1 (tr 3,16)	0,17	0,19	0,19	0,17	0,14	0,14
X3 (tr 7,27)	0,11	0,14	0,19	NO	NO	NO
X4 (tr 7,73)	NO	NO	NO	0,96	1,31	1,53
X5 (tr 10,91)	0,21	0,22	0,19	0,27	0,24	NO
X6 (tr 11,25)	0,39	0,38	0,39	NO	NO	NO
X7 (tr 12,09)	0,24	0,33	0,24	2,16	2,19	2,45
X8 (tr 12,39)	0,68	3,32	1,04	0,62	0,65	2,67
X10 (tr 14,48)	0,09	0,14	0,19	NO	NO	NO
X11 (tr 15,07)	0,11	0,14	0,14	NO	NO	NO
X12 (tr 21,5)	0,11	0,17	0,21	NO	NO	NO

NO: not observed.

Πίνακας 11. Αξιολόγηση των εκχυλίσμων ουσιών σε δοχεία PP και PE με 100% ακετονιτρίλιο

Τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν την εκτίμηση ότι ο περιέκτης από πολυαιθυλένιο παρουσιάζει ευνοϊκότερο προφίλ ως προς τα εκχυλίσμα συστατικά σε σχέση με τον περιέκτη από πολυπροπυλένιο. [61] Τα συνολικά βασικά στοιχεία του πειραματικού σχεδιασμού και τα κύρια ευρήματα της μελέτης παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί.

Παράμετρος	Περιγραφή
Φαρμακευτικό προϊόν	Διάλυμα calcium gluconate glucoheptonate
Τύποι περιεκτών	Σάκοι πολυαιθυλενίου και πολυπροπυλενίου
Στοχευόμενες ενώσεις	11 κοινά πρόσθετα πλαστικών υλικών
Κύρια τεχνική	HPLC/PDA

Μελέτη extractables	Εκχύλιση με νερό και ακετονιτρίλιο, 60 °C για 10 ημέρες
Μελέτη leachables	25 °C και 40 °C έως 3 μήνες
Κύριο αποτέλεσμα	Δεν ανιχνεύθηκαν τα 11 γνωστά πρόσθετα στο διάλυμα
Συμπέρασμα	Ο περιέκτης PE κρίθηκε προτιμότερος, καθώς δεν εμφάνισε κορυφή πάνω από το τελικό AET

Πίνακας 12. Συνοπτική παρουσίαση του πειραματικού σχεδιασμού και των κύριων ευρημάτων της μελέτης των Legrand et al. (2018)

Συνοψίζοντας, η μελέτη δείχνει ότι μια στοχευμένη HPLC/PDA μέθοδος, ακόμα και χωρίς μαζοφασματομετρική ανίχνευση, μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο ποιοτικού ελέγχου όταν ο αναλυτικός στόχος είναι προκαθορισμένος και οι κύριες προσθετικές ουσίες είναι γνωστές. Επιπλέον, η ενσωμάτωση της λογικής SCT/AET συνδέει τη μέθοδο με το πλαίσιο αξιολόγησης κινδύνου. Περιορισμός της εργασίας είναι ότι αφορά μόνο έντεκα γνωστά πρόσθετα και επομένως δεν λειτουργεί ως πλήρως μη στοχευμένη προσέγγιση. Παρ' όλα αυτά, η εφαρμογή της σε πραγματικό φαρμακευτικό διάλυμα και η σύγκριση δύο τύπων περιεκτών την καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμη ως μελέτη εφαρμογής HPLC/UV στον ποιοτικό χημικό έλεγχο πλαστικής φαρμακευτικής συσκευασίας. [61]

Η εργασία των Bello et al. (2023) αν και έχει περισσότερο μεθοδολογικό χαρακτήρα, είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη σύγχρονη ανάλυση εκλυόμενων ουσιών, καθώς προτείνει μια γενική και ιδιαίτερα ευαίσθητη προσέγγιση βασισμένη σε UHPLC-HRMS με μετα-στηλοειδή έγχυση (postcolumn infusion) για την ανάλυση πλαστικών προσθέτων σε προγεμισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται σε νοσοκομειακό φαρμακείο. Οι συγγραφείς ξεκινούν από το γεγονός ότι τα προγεμισμένα πλαστικά συστήματα, όπως σύριγγες, σάκοι και φιαλίδια, είναι πρακτικά και οικονομικά, αλλά ταυτόχρονα μπορεί να αποτελέσουν πηγή εκλυόμενων ουσιών. Στόχος της εργασίας ήταν η ανάπτυξη μιας γενικής και υψηλής ευαισθησίας μεθόδου, ικανής να καλύπτει μεγάλες κατηγορίες πλαστικών προσθέτων, σε συνδυασμό με εσωτερική βάση δεδομένων για την αναγνώριση και ημιποσοτική εκτίμησή τους. [62]

Για τη βελτιστοποίηση του συστήματος έγχυσης μετά τη στήλη χρησιμοποιήθηκε σύνολο τριάντα ενώσεων, αντιπροσωπευτικών διαφορετικών κατηγοριών πλαστικών προσθέτων και διαφορετικών φυσικοχημικών χαρακτηριστικών. Στο στάδιο εφαρμογής της μεθόδου μελετήθηκε προγεμισμένη σύριγγα χωρητικότητας 10 mL από

πολυπροπυλένιο, με έμβολο-πώμα από ελαστομερές καουτσούκ και σιλικονούχο λιπαντικό, η οποία περιείχε διάλυμα βανκομυκίνης συγκέντρωσης 5 mg/mL, χλωριούχο νάτριο και ενέσιμο ύδωρ. Για την προετοιμασία του δείγματος εφαρμόστηκε υπερηχοβοηθούμενη μικροεκχύλιση υγρού-υγρού διασποράς (Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction - UA-DLLME). [62]

Το χρωματογραφικό σύστημα περιλάμβανε υγρή χρωματογραφία υπερυψηλής απόδοσης, συνδεδεμένη με φασματογράφο μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας τύπου Orbitrap και θερμαινόμενη πηγή ηλεκτροψεκαστικού ιονισμού. Ο χρωματογραφικός διαχωρισμός πραγματοποιήθηκε σε στήλη phenyl-hexyl, με κινητές φάσεις νερό και μεθανόλη, ενώ η έγχυση μετά τη στήλη γινόταν με διάλυμα αμμωνιακής βάσης σε μεθανόλη. Οι συνθήκες της έγχυσης μετά τη στήλη βελτιστοποιήθηκαν ως προς τη συγκέντρωση του προσθέτου και τον ρυθμό ροής, με στόχο τη μεγιστοποίηση της ευαισθησίας σε θετική και αρνητική πολικότητα. Η αναγνώριση των ενώσεων βασίστηκε σε συνδυασμό χρόνου κατακράτησης, ακριβούς μάζας, ισοτοπικού προτύπου και φασμάτων διαδοχικής φασματομετρίας μάζας. Παράλληλα, οι συγγραφείς ανέπτυξαν τη βάση δεδομένων DELTA, η οποία περιλάμβανε 205 ενώσεις και υποστήριζε την ταυτοποίηση και την ημιποσοτική εκτίμησή τους με βάση σχετικούς συντελεστές απόκρισης. [62]

Παράμετρος	Περιγραφή
Αναλυτική πλατφόρμα	UHPLC-HRMS με postcolumn infusion
Βελτιστοποίηση	30 αντιπροσωπευτικά plastic additives
Διάλυμα PCI	2% αμμωνιακή βάση σε μεθανόλη
Βάση δεδομένων	DELTA
Μέγεθος βάσης δεδομένων	205 ενώσεις
Όρια ανίχνευσης	0,03–7,91 ng/mL
Γραμμικότητα	Έως 250 ng/mL
Εφαρμογή	Προγεμισμένη σύριγγα βανκομυκίνης
Κύριο αποτέλεσμα	Ταυτοποιήθηκαν 17 plastic additives και εκτιμήθηκαν οι συγκεντρώσεις της

Πίνακας 13. Βασικά χαρακτηριστικά της γενικής UHPLC-HRMS μεθόδου που ανέπτυξαν οι Bello et al. (2023)

Ως προς τα αποτελέσματα, η προτεινόμενη μέθοδος έδωσε όρια ανίχνευσης από 0,03 έως 7,91 ng/mL και γραμμικότητα έως 250 ng/mL για το σύνολο των τριάντα ενώσεων που χρησιμοποιήθηκαν στη βελτιστοποίηση. Κατά την εφαρμογή της μεθόδου σε νοσοκομειακά παρασκευασμένη προγεμισμένη σύριγγα βανκομυκίνης ταυτοποιήθηκαν δεκαεπτά πλαστικά πρόσθετα, μεταξύ των οποίων πλαστικοποιητές, αντιοξειδωτικά και σταθεροποιητές υπερϊώδους ακτινοβολίας, ενώ ανιχνεύθηκαν και ουσίες που δεν είχαν προστεθεί σκόπιμα. Οι συγκεντρώσεις τους εκτιμήθηκαν ημιποσοτικά και συγκρίθηκαν με θεωρητικά όρια επιτρεπόμενης ημερήσιας έκθεσης, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι καμία από τις ταυτοποιημένες ενώσεις δεν υπερέβαινε τα αντίστοιχα τοξικολογικά όρια. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η μέθοδος μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στον έλεγχο της ασφάλειας πλαστικών προγεμισμένων φαρμακευτικών προϊόντων σε νοσοκομειακό περιβάλλον. [62]

Η βασική συμβολή της μελέτης των Bello et al. έγκειται στο ότι παρουσιάζει μια σύγχρονη προσέγγιση ελέγχου διαλογής, με πολύ υψηλή ευαισθησία, ευρεία χημική κάλυψη και ενσωμάτωση βάσης δεδομένων σε συνδυασμό με τοξικολογική αξιολόγηση. Η χρήση έγχυσης μετά τη στήλη για την ενίσχυση της ιοντοποίησης, καθώς και η σύνδεση της ταυτοποίησης με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας με την ημιποσοτική εκτίμηση, καθιστούν τη μέθοδο ιδιαίτερα ισχυρή. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ωστόσο ότι, το ίδιο το άρθρο έχει περισσότερο χαρακτήρα ανάπτυξης γενικής αναλυτικής πλατφόρμας και λιγότερο χαρακτήρα κλασικής μελέτης ενός συγκεκριμένου εκλυόμενου συστατικού σε μεμονωμένο σύστημα περιέκτη-προϊόντος. Παρά τον περιορισμό αυτό, η εργασία είναι πολύ χρήσιμη, καθώς αναδεικνύει την κατεύθυνση προς την οποία κινούνται σήμερα οι προηγμένες εφαρμογές υγρής χρωματογραφίας σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας για τη μελέτη εκλυόμενων συστατικών. [62]

Παρόμοια με τη μελέτη των Bello et al. το 2023, η μελέτη των Bello et al. (2024) εστιάζει στη διερεύνηση εκλυόμενων ουσιών σε τρία διαφορετικά νοσοκομειακά παρασκευασμένα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονταν για μακροχρόνια αποθήκευση. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι η νοσοκομειακή φαρμακευτική παρασκευή καλύπτει ουσιαστικές ανάγκες της κλινικής πράξης, ενδέχεται όμως να συνοδεύεται από κίνδυνο επιλογής ακατάλληλων ιατροτεχνολογικών συσκευών για παρατεταμένη φύλαξη. [63]

Τα τρία συστήματα που μελετήθηκαν ήταν προγεμισμένες σύριγγες πολυπροπυλενίου με βανκομυκίνη, σάκοι EVA με παιδιατρική παρεντερική διατροφή και φιαλίδια από συμπολυμερές κυκλικών ολεφινών (COC) με αραιωμένη ινσουλίνη. Οι ερευνητές έλαβαν υπόψη ότι οι νοσοκομειακές παρασκευές διαφέρουν από τα βιομηχανικά προγεμισμένα προϊόντα ως προς το ρυθμιστικό πλαίσιο και τις συνθήκες χρήσης, ενώ συχνά απευθύνονται σε ευπαθείς ομάδες, όπως νεογνά και βρέφη. Παράλληλα εξετάστηκαν και οι διαφορετικές πηγές ενέσιμου ύδατος που χρησιμοποιήθηκαν στις παρασκευές. [63]

Και σε αυτήν την περίπτωση η αναλυτική προσέγγιση βασίστηκε σε UHPLC-HRMS με postcolumn infusion και εσωτερική βάση δεδομένων, δηλαδή στη μεθοδολογική πλατφόρμα που είχε αναπτυχθεί στην εργασία του 2023. Το σύστημα περιλάμβανε UHPLC συνδεδεμένο με Orbitrap Q Exactive φασματογράφο μάζας, στήλη phenyl, gradient με νερό και μεθανόλη και ανίχνευση σε θετική και αρνητική πολικότητα. Η ημιποσοτική προσέγγιση βασίστηκε σε εσωτερικά πρότυπα και σε συγκρίσεις με τις καταχωρήσεις της βάσης δεδομένων. Η μελέτη συνδύασε την αναγνώριση, την ημιποσοτική εκτίμηση και την τοξικολογική αξιολόγηση των ενώσεων που εντοπίστηκαν. [63]

Ως προς τα αποτελέσματα, η μελέτη έδειξε ότι εντοπίστηκαν δεκαεπτά εκλυόμενες ενώσεις στην προγεμισμένη σύριγγα, είκοσι πέντε στον σάκο παρεντερικής διατροφής και δέκα στο φιαλίδιο. Οι συγκεντρώσεις τους εκτιμήθηκαν ημιποσοτικά και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε τοξικολογική αξιολόγηση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα εξεταζόμενα ιατροτεχνολογικά μέσα ήταν κατάλληλα για τις συγκεκριμένες νοσοκομειακές παρασκευές, καθώς η εκτίμηση κινδύνου δεν ανέδειξε μη αποδεκτό επίπεδο έκθεσης. Ωστόσο, επισήμαναν ότι για μακροχρόνια αποθήκευση τα υλικά τύπου COC παραμένουν προτιμητέα, ιδίως όταν πρόκειται για έκθεση ευπαθών πληθυσμών, όπως τα νεογνά και τα βρέφη. [63]

Σύστημα	Υλικό συσκευασίας	Περιεχόμενο	Κύρια τεχνική	Αριθμός ταυτοποιημένων εκλυόμενων
Προγεμισμένη σύριγγα	Πολυπροπυλένιο (PP)	Βανκομυκίνη	UHPLC-HRMS	17
Σάκος παρεντερικής διατροφής	Ethylene vinyl acetate (EVA)	Παιδιατρική παρεντερική διατροφή	UHPLC-HRMS	25
Φιαλίδιο	Cyclic olefin copolymer (COC)	Αραιωμένη ινσουλίνη	UHPLC-HRMS	10

Πίνακας 14. Συνοπτική παρουσίαση των τριών νοσοκομειακά παρασκευασμένων συστημάτων που μελετήθηκαν από τους Bello et al. (2024)

Συνολικά, η μελέτη των Bello et al. (2024) παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι εφαρμόζει προηγμένη πλατφόρμα φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας σε τρία διαφορετικά και κλινικά ουσιαστικά παραδείγματα, καλύπτοντας όχι μόνο την αναγνώριση των ενώσεων αλλά και την τοξικολογική τους αξιολόγηση. Με τον τρόπο αυτό μετατοπίζεται από το καθαρά μεθοδολογικό επίπεδο προς την εφαρμοσμένη αξιολόγηση της καταλληλότητας των συστημάτων συσκευασίας. Βασικός περιορισμός της αποτελεί το γεγονός ότι πρόκειται για ημιποσοτική προσέγγιση και όχι για πλήρη στοχευμένη ποσοτικοποίηση όλων των ενώσεων με τη χρήση αυθεντικών προτύπων. Παρ' όλα αυτά, η εργασία έχει ιδιαίτερη αξία καθώς αναδεικνύει τη δυνατότητα της UHPLC-HRMS να υποστηρίζει ολοκληρωμένες μελέτες εκλυόμενων συστατικών σε πραγματικά νοσοκομειακά προϊόντα και σε διαφορετικά πολυμερικά υλικά. [63]

Οι τρεις παραπάνω μελέτες αναδεικνύουν τρεις διαφορετικές αλλά συμπληρωματικές εκδοχές της υγροχρωματογραφικής προσέγγισης. Αυτό που γίνεται εμφανές είναι ότι η υγρή χρωματογραφία, είτε με υπερϊώδη ανίχνευση είτε σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας, αποτελεί κεντρικό εργαλείο στον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών, ιδιαίτερα όταν το αναλυτικό ενδιαφέρον στρέφεται σε μη πτητικές ή ημιπολικές οργανικές ενώσεις. [61, 62, 63]

3.3.3 Μελέτες δομικής ταυτοποίησης με τεχνικές υψηλής διακριτικής ικανότητας

Η δομική ταυτοποίηση άγνωστων εκχυλίσμων και εκλυόμενων συστατικών αποτελεί ένα από τα πιο απαιτητικά στάδια στον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών. Όταν οι ανιχνευόμενες ενώσεις βρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις και δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρότυπα αναφοράς, η απλή χρωματογραφική ανίχνευση δεν επαρκεί για την ασφαλή αποσαφήνιση της ταυτότητάς τους. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται συνδυαστική αναλυτική προσέγγιση, στην οποία η χρωματογραφία χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των άγνωστων κορυφών, η φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας για τον προσδιορισμό της ακριβούς μάζας και του μοριακού τύπου, και ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός για την τελική δομική επιβεβαίωση.

Στο πλαίσιο αυτό, η μελέτη των Fu et al. (2022) είναι ιδιαίτερα αντιπροσωπευτική, καθώς εφαρμόζει συνδυασμό υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), φασματομετρίας μάζας τετρασχηματισμού ιοντοκυκλοτρονικού συντονισμού (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry, FT-ICR-MS) και φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) για την ταυτοποίηση δύο άγνωστων οργανικών εκχυλίσμων από πολυστρωματικά υλικά φαρμακευτικής συσκευασίας. [56]

Η εργασία των Fu et al. εξετάζει εκχυλίσμα και εκλυόμενα συστατικά από πολυστρωματικό φιλμ και σάκους φαρμακευτικής συσκευασίας αποτελούμενους από πολυαιθυλένιο τερεφθαλικό / αλουμίνιο / πολυαιθυλένιο (PET/AL/PE). Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι οι ενώσεις που εκλύονται από τα υλικά συσκευασίας μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα και την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος, ενώ ταυτόχρονα τονίζουν ότι η ταυτοποίηση τέτοιων ουσιών παραμένει δύσκολη, κυρίως λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεών τους. Στόχος της μελέτης ήταν, αφενός, η δομική ταυτοποίηση δύο άγνωστων οργανικών εκχυλίσμων που ανιχνεύθηκαν στα συγκεκριμένα υλικά και, αφετέρου, η ανάπτυξη απλής και ευαίσθητης HPLC μεθόδου για τον ταυτόχρονο ποσοτικό προσδιορισμό τους. Οι συγγραφείς δηλώνουν ρητά ότι η μελέτη περιορίστηκε στα οργανικά εκχυλίσμα και δεν συμπεριέλαβε ανόργανες ουσίες. [56]

Τα δείγματα που εξετάστηκαν ήταν πολυστρωματικό φιλμ και σάκοι φαρμακευτικής συσκευασίας τύπου PET/AL/PE, προερχόμενα από δύο διαφορετικούς κατασκευαστές και από πολλαπλές παρτίδες. Ως πρότυπο για την πρώτη ένωση χρησιμοποιήθηκε φθαλικός εστέρας bis[2-(2-υδροξυαιθοξυ)αιθυλίου] (phthalic acid bis [2-(2-hydroxyethoxy) ethyl] ester), το οποίο είχε συντεθεί από τους ίδιους τους συγγραφείς με καθαρότητα $\geq 99,37\%$, ενώ για τη δεύτερη ένωση χρησιμοποιήθηκε εμπορικό πρότυπο κυκλικού φθαλικού εστέρα διαιθυλενογλυκόλης (diethylene glycol cyclic phthalate). Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν μεθανόλη και οξικό οξύ βαθμού HPLC, καθώς και απιονισμένο νερό. [56]

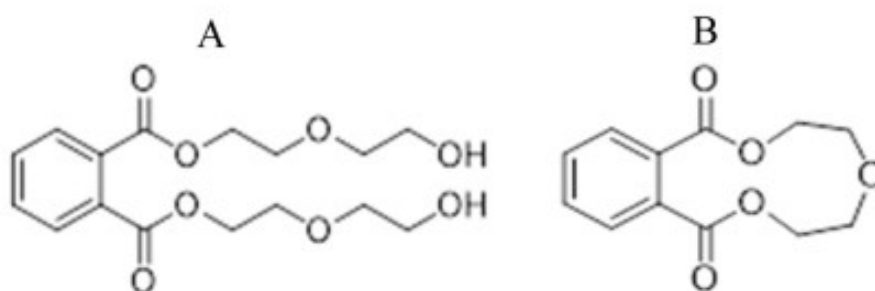
Η αναλυτική στρατηγική οργανώθηκε σε διακριτά και διαδοχικά στάδια. Αρχικά εφαρμόστηκε HPLC, μέσω της οποίας εντοπίστηκαν δύο άγνωστες χρωματογραφικές κορυφές στα δείγματα των υλικών συσκευασίας. Ο διαχωρισμός επιτεύχθηκε σε στήλη C18 με κινητή φάση αποτελούμενη από 55% μεθανόλη και 45% νερό που περιείχε 4% οξικό οξύ, με ρυθμό ροής 1 mL/min. Στη συνέχεια, τα εκχυλίσματα απομονώθηκαν με παρασκευαστική HPLC και τα αντίστοιχα κλάσματα αναλύθηκαν με FT-ICR-MS σε θετική πολικότητα, ώστε να προσδιοριστεί η ακριβής μάζα και να εξαχθεί ο μοριακός τύπος των ενώσεων. Μετά το στάδιο αυτό, πραγματοποιήθηκε NMR σε φασματόμετρο 600 MHz για την τελική επιβεβαίωση της δομής. [56]

Τέλος, οι συγγραφείς ανέπτυξαν και επικύρωσαν HPLC μέθοδο για τον ταυτόχρονο ποσοτικό προσδιορισμό των δύο ουσιών. Για την ποσοτική ανάλυση παρασκευάστηκαν πρότυπα διαλύματα συγκέντρωσης περίπου 10, 25, 50, 100 και 250 $\mu\text{g/mL}$. [56] Η αναλυτική στρατηγική της μελέτης οργανώθηκε σε διαδοχικά στάδια, τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί.

Στάδιο	Τεχνική	Σκοπός
1	Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)	Εντοπισμός άγνωστων χρωματογραφικών κορυφών
2	Φασματομετρία μάζας τετρασηματισμού ιοντοκυκλοτρονικού συντονισμού (FT-ICR-MS)	Προσδιορισμός ακριβούς μάζας και μοριακού τύπου
3	Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)	Δομική επιβεβαίωση των άγνωστων ενώσεων
4	Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)	Ταυτόχρονος ποσοτικός προσδιορισμός των δύο εκχυλίσμων

Πίνακας 15. Στάδια της αναλυτικής στρατηγικής ταυτοποίησης που εφαρμόστηκε από τους Fu et al.

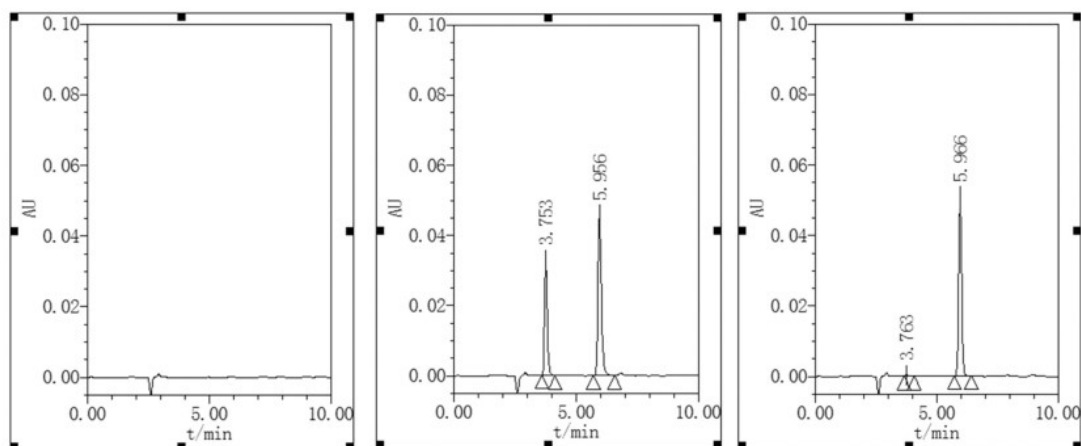
Περνώντας στα αποτελέσματα, η HPLC ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία δύο άγνωστων κορυφών στα δείγματα του πολυστρωματικού υλικού. Με τη βοήθεια της FT-ICR-MS και της NMR οι συγγραφείς ταυτοποίησαν τις δύο ενώσεις ως φθαλικός εστέρας bis[2-(2-υδροξυαιθοξυ)αιθυλίου] και κυκλικός φθαλικός εστέρας διαιθυλενογλυκόλης. [56]



Σχήμα 4. Χημικές δομές του εκχυλίσμου 1 (A) και του εκχυλίσμου 2 (B) που ταυτοποιήθηκαν στα πολυστρωματικά υλικά φαρμακευτικής συσκευασίας

Τα φάσματα NMR παρείχαν τα αναγκαία στοιχεία για την επιβεβαίωση της δομής των δύο ουσιών και τα αντίστοιχα δεδομένα παρατίθενται στο άρθρο σε πίνακα με τα ^1H και ^{13}C NMR σήματα. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης ότι τα δύο εκχυλίσματα

εμφάνισαν ειδικούς χρόνους κατακράτησης χωρίς παρεμβολές από το λευκό δείγμα, γεγονός που υποστήριξε την ειδικότητα της αναπτυχθείσας HPLC μεθόδου. [56]



Σχήμα 5. Αντιπροσωπευτικά αναλυτικά χρωματογραφήματα: λευκό δείγμα (Α), πρότυπο διάλυμα που περιέχει τα δύο εκχυλίσματα (Β) και δείγμα προς ανάλυση (Γ)

Στο στάδιο της επικύρωσης της HPLC μεθόδου, για την πρώτη ένωση το όριο ανίχνευσης ήταν 94,1 ng/mL και το όριο ποσοτικοποίησης 313,61 ng/mL, ενώ για τη δεύτερη το όριο ανίχνευσης ήταν 62,5 ng/mL και το όριο ποσοτικοποίησης 189,54 ng/mL. Οι καμπύλες βαθμονόμησης ήταν γραμμικές στο εύρος 0,31–253,19 µg/mL για την πρώτη ένωση και 0,19–253,40 µg/mL για τη δεύτερη. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η μέθοδος ήταν κατάλληλη για τον ταυτόχρονο ποσοτικό προσδιορισμό των δύο εκχυλίσμων στα συγκεκριμένα υλικά συσκευασίας. [56]

Τα βασικά αναλυτικά χαρακτηριστικά της ποσοτικής HPLC μεθόδου που αναπτύχθηκε μετά τη δομική ταυτοποίηση των δύο ενώσεων συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Παράμετρος	Ένωση 1	Ένωση 2
Ταυτότητα	Φθαλικός εστέρας bis[2-(2-υδροξυαιθοξυ)αιθυλίου]	Κυκλικός φθαλικός εστέρας διαιθυλενογλυκόλης
Όριο ανίχνευσης (ng/mL)	94,1	62,5
Όριο ποσοτικοποίησης (ng/mL)	313,61	189,54
Γραμμικό εύρος (µg/mL)	0,31–253,19	0,19–253,40

Τεχνικές ταυτοποίησης	FT-ICR-MS και NMR	FT-ICR-MS και NMR
Τεχνική ποσοτικοποίησης	HPLC	HPLC

Πίνακας 16. Αναλυτικά χαρακτηριστικά της HPLC μεθόδου για τον ποσοτικό προσδιορισμό των δύο εκχυλίσμων ενώσεων που ταυτοποιήθηκαν από τους Fu et al.

Η μελέτη των Fu et al. επιλέχθηκε ως σημαντική για την παρούσα ανάλυση επειδή αναδεικνύει με παραδειγματικό τρόπο τη χρησιμότητα των τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας στην περίπτωση αγνώστων εκχυλίσμων ενώσεων. Η HPLC λειτούργησε ως τεχνική αρχικού εντοπισμού, η FT-ICR-MS ως μέσο προσδιορισμού της ακριβούς μάζας και του μοριακού τύπου, και η NMR ως τελική τεχνική δομικής επιβεβαίωσης. Το κύριο πλεονέκτημα της μελέτης είναι ακριβώς αυτή η συνδυαστική αναλυτική προσέγγιση, η οποία δεν περιορίζεται σε απλή ανίχνευση αλλά οδηγεί σε ασφαλή ταυτοποίηση των ενώσεων. Επιπλέον, το γεγονός ότι οι συγγραφείς δεν σταματούν στη δομική αποσαφήνιση, αλλά προχωρούν και στην ανάπτυξη ποσοτικής HPLC μεθόδου, ενισχύει τη χρηστικότητα της εργασίας για εφαρμογές ποιοτικού ελέγχου. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη αφορά δύο μόνο οργανικές ενώσεις και επικεντρώνεται σε δευτερογενές υλικό συσκευασίας, χωρίς να εξετάζει ευρύτερο φάσμα πιθανών εκχυλίσμων ή πραγματικές συνθήκες επαφής με τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Παρά τον περιορισμό αυτό, η εργασία έχει ιδιαίτερη αξία για την παρούσα διπλωματική εργασία, καθώς καταδεικνύει τον ρόλο των τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας όταν απαιτείται αυξημένη βεβαιότητα δομικής ταυτοποίησης. [56]

Συνοψίζοντας, οι τεχνικές υψηλής διακριτικής ικανότητας αποκτούν καθοριστική σημασία όταν το ζητούμενο δεν είναι απλώς η ανίχνευση μιας άγνωστης ουσίας, αλλά η ασφαλής και τεκμηριωμένη δομική ταυτοποίησή της. Η μελέτη των Fu et al. καταδεικνύει ότι η αλληλουχία εντοπισμός με HPLC – προσδιορισμός ακριβούς μάζας με FT-ICR-MS – δομική επιβεβαίωση με NMR αποτελεί ιδιαίτερα ισχυρή αναλυτική στρατηγική για τη διερεύνηση αγνώστων εκχυλίσμων σε υλικά φαρμακευτικής συσκευασίας. Επομένως, οι τεχνικές αυτές δεν λειτουργούν ανταγωνιστικά προς τις συμβατικές χρωματογραφικές μεθόδους, αλλά συμπληρωματικά, όταν απαιτείται υψηλός βαθμός βεβαιότητας στην ταυτοποίηση των ενώσεων.

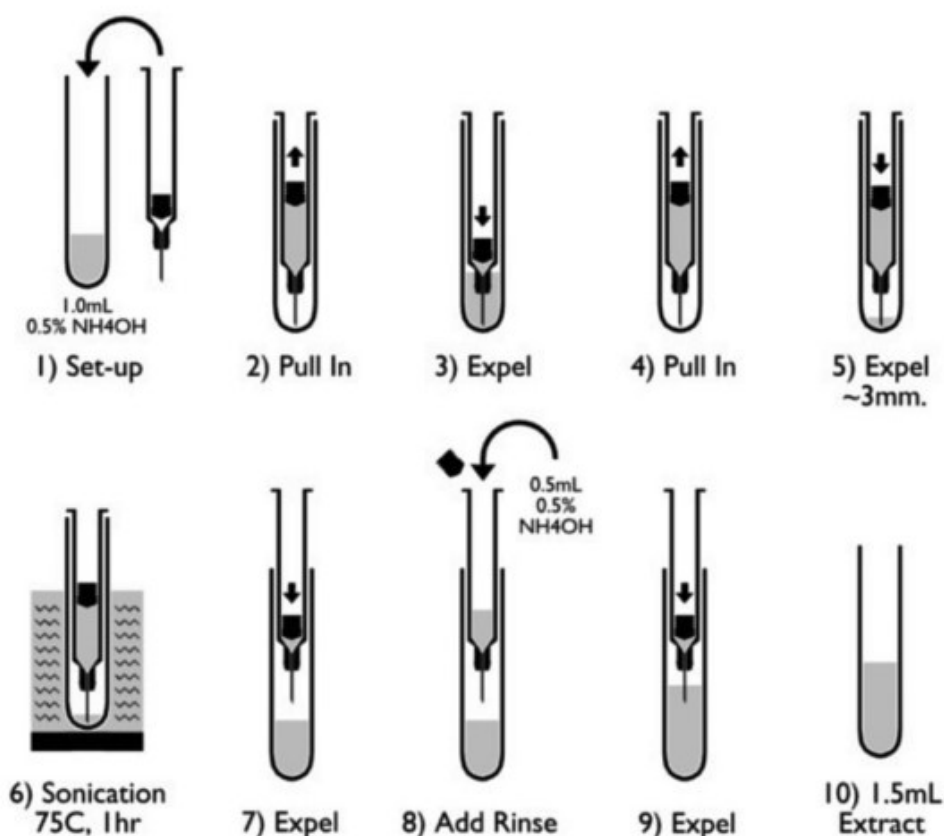
3.3.4 Μελέτες στοιχειακής/ανόργανης ανάλυσης με ICP-MS

Η στοιχειακή ή ανόργανη διάσταση των εκχυλίσμων και εκλυόμενων συστατικών είναι εξίσου σημαντική με την οργανική, ιδίως όταν το σύστημα συσκευασίας περιλαμβάνει γυαλί, ελαστομερή, μεταλλικά εξαρτήματα ή άλλα υλικά που μπορούν να αποδώσουν ιχνοστοιχεία και μεταλλικές προσμίξεις στο φαρμακευτικό προϊόν. Στις περιπτώσεις αυτές, η φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα αποτελεί την κατεξοχήν τεχνική προσδιορισμού, επειδή προσφέρει υψηλή ευαισθησία, πολυστοιχειακή δυνατότητα ανάλυσης και καταλληλότητα για προσδιορισμό στοιχείων σε επίπεδα ιχνών. Οι μελέτες των Fujimori et al. (2013) και Solomon και Nelson (2017) είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για το παρόν κεφάλαιο, καθώς αναδεικνύουν δύο διαφορετικές αλλά συμπληρωματικές εφαρμογές της ICP-MS. Αφενός την ανάπτυξη και αξιολόγηση στοχευμένης μεθόδου για τον ποσοτικό προσδιορισμό βολφραμίου που εκχυλίζεται από προγεμισμένες γυάλινες σύριγγες και, αφετέρου, τη χαρτογράφηση στοιχειακών εκχυλίσμων και εκλυόμενων προσμίξεων από πλαστικούς οφθαλμικούς περιέκτες υπό διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης και αποθήκευσης.

Η μελέτη των Fujimori et al. (2013) επικεντρώνεται σε ένα πολύ συγκεκριμένο και κλινικά ουσιαστικό πρόβλημα, την παρουσία βολφραμίου ως εκλυόμενου στοιχειακού προσμίκτη από γυάλινες προγεμισμένες σύριγγες που χρησιμοποιούνται ως πρωτογενής συσκευασία φαρμακευτικών και βιοθεραπευτικών πρωτεϊνικών προϊόντων. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι το εκλυόμενο βολφράμιο έχει συσχετιστεί με συσσωμάτωση και καταβύθιση πρωτεϊνών, άρα και με δυνητικές ανησυχίες ως προς την ποιότητα και την ανοσογονικότητα βιοφαρμακευτικών προϊόντων. Στόχος της εργασίας ήταν η ανάπτυξη συνθηκών εκχύλισης που να αποδίδουν αποτελεσματικά το υπολειμματικό βολφράμιο από τις σύριγγες, καθώς και η ανάπτυξη και αξιολόγηση μεθόδου ICP-MS για τον ακριβή και αξιόπιστο προσδιορισμό του. [64]

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν εμπορικά διαθέσιμες γυάλινες προγεμισμένες σύριγγες χωρητικότητας 1 mL μαζί με τα αντίστοιχα έμβολα. Ως πρότυπα στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα βολφραμίου και ιριδίου, ενώ για την εκχύλιση χρησιμοποιήθηκε υδροξείδιο του αμμωνίου υψηλής καθαρότητας και υπερκάθαρο νερό. Οι σύριγγες προέρχονταν από τρεις διαφορετικές παρτίδες με χαμηλά, μεσαία και υψηλά επίπεδα βολφραμίου, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της εκχύλισης και η καταλληλότητα της μεθόδου σε διαφορετικά φορτία επιμόλυνσης. [64]

Η ανάπτυξη της μεθόδου περιέλαβε πρώτα τη βελτιστοποίηση της εκχύλισης του βολφραμίου από τις σύριγγες. Οι συγγραφείς διερεύνησαν διαφορετικά μέσα εκχύλισης, διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας και χρόνου, καθώς και την επίδραση της υπερήχησης. Κατέληξαν ότι το υδροξείδιο του αμμωνίου ήταν καταλληλότερο από όξινα διαλύματα ή νερό, λόγω της μεγαλύτερης διαλυτότητας των οξειδίων και συμπλόκων του βολφραμίου σε βασικό περιβάλλον. Η βέλτιστη διαδικασία περιλάμβανε εκχύλιση με 0,5% υδροξείδιο του αμμωνίου σε pH 11, σε θερμοκρασία 75 °C, με υπερήχηση, και ανάλυση του εκχυλίσματος μετά από δεκαπλάσια αραίωση. Για την ποσοτική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ICP-MS με ιρίδιο ως εσωτερικό πρότυπο. Η μέθοδος αξιολογήθηκε ως προς την επιλεκτικότητα, τη γραμμικότητα, το όριο ανίχνευσης, το όριο ποσοτικοποίησης, την ακρίβεια, το φαινόμενο μήτρας, τη μεταφορά υπολείμματος (carryover), τη σταθερότητα και την ανθεκτικότητα (Fujimori et al., 2013). Τα διαδοχικά στάδια της διαδικασίας εκχύλισης του βολφραμίου από τις γυάλινες προγεμισμένες σύριγγες παρουσιάζονται στο σχήμα που ακολουθεί.



Σχήμα 6. Κύκλος εκχύλισης βολφραμίου από γυάλινη σύριγγα, όπως εφαρμόστηκε στη μελέτη των Fujimori et al.

Σημαντικό είναι να επισημανθεί ότι, η μελέτη των Fujimori et al. δεν περιορίστηκε στην εφαρμογή της ICP-MS, αλλά περιέλαβε και συστηματική αξιολόγηση των βασικών αναλυτικών παραμέτρων της μεθόδου, όπως συνοψίζεται στον πίνακα που ακολουθεί.

Παράμετρος	Τιμή / εύρημα
Μέσο εκχύλισης	0,5% υδροξείδιο του αμμωνίου
Συνθήκες εκχύλισης	75 °C, υπερήχηση
Εσωτερικό πρότυπο	Ιρίδιο
Εύρος καμπύλης βαθμονόμησης	0,1–200 µg/L βολφραμίου
Συντελεστής συσχέτισης	1,0000
Όριο ανίχνευσης	0,05 µg/L
Όριο ποσοτικοποίησης	0,1 µg/L
Ακρίβεια	99%
Σχετική τυπική απόκλιση (RSD)	1%
Φαινόμενο μήτρας	Αμελητέο
Carryover	Αμελητέο
Σταθερότητα εκχυλίσματος	RSD 1% σε 3 ημέρες
Ανθεκτικότητα	Αποδεκτή για 0,45–0,55% υδροξείδιο του αμμωνίου

Πίνακας 17. Βασικά αναλυτικά χαρακτηριστικά της μεθόδου ICP-MS για τον προσδιορισμό εκχυλιζόμενου βολφραμίου από προγεμισμένες γυάλινες σύριγγες

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέθοδος ήταν κατάλληλη για τον προσδιορισμό του εκχυλιζόμενου βολφραμίου στο εύρος 0,1–200 µg/L. Το όριο ανίχνευσης καθορίστηκε στα 0,05 µg/L και το όριο ποσοτικοποίησης στα 0,1 µg/L. Η ακρίβεια των ενισχυμένων δειγμάτων ήταν 99%, με σχετική τυπική απόκλιση 1%, ενώ τόσο το φαινόμενο μήτρας όσο και η μεταφορά υπολείμματος ήταν αμελητέα. Η σταθερότητα των εκχυλισμάτων σε διάστημα τριών ημερών κρίθηκε επίσης ικανοποιητική. Στο στάδιο της εφαρμογής, οι συγγραφείς έδειξαν ότι η διπλή εκχύλιση ήταν επαρκής για την ανάκτηση ποσοστού μεγαλύτερου από 90% του συνολικού βολφραμίου σε σύριγγες που περιείχαν πάνω από 14 ng του στοιχείου. Για τις τρεις παρτίδες σύριγγας, ο μέσος όρος εκχυλισμένου

βολφραμίου ήταν 28,0 ng, 189,4 ng και 631,9 ng, αντίστοιχα. [64] Η εφαρμογή της μεθόδου σε τρεις διαφορετικές παρτίδες προγεμισμένων συριγγών έδειξε ουσιαστικές διαφορές στο εκχυλιζόμενο φορτίο βολφραμίου, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί.

Παρτίδα σύριγγας	Μέσο εκχυλισμένο βολφράμιο (ng)	1η εκχύλιση (%)	2η εκχύλιση (%)	Συνολική αποδοτικότητα 1ης + 2ης εκχύλισης
Χαμηλό φορτίο	28,0	75,2	18,2	>90% για τα περισσότερα δείγματα
Μέσο φορτίο	189,4	92,6	5,7	>91%
Υψηλό φορτίο	631,9	93,3	4,9	>94%

Πίνακας 18. Μέση μάζα εκχυλισμένου βολφραμίου και αποδοτικότητα εκχύλισης σε τρεις παρτίδες προγεμισμένων συριγγών

Συνολικά, η μελέτη δείχνει ότι η ICP-MS μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως εργαλείο στοιχειακής ανάλυσης υψηλής ευαισθησίας, αλλά και ως μέσο ανάπτυξης εστιασμένης αναλυτικής στρατηγικής για συγκεκριμένο εκλυόμενο στοιχείο με άμεση επίπτωση στην ποιότητα βιοφαρμακευτικού προϊόντος. Το βασικό πλεονέκτημα της εργασίας είναι ότι συνδέει με πειραματικά τεκμηριωμένο τρόπο τη διαδικασία εκχύλισης, την αξιολόγηση της απόδοσης ανάκτησης και την αναλυτική επικύρωση της ICP-MS μεθόδου. Επιπλέον, το γεγονός ότι εξετάζονται πραγματικές παρτίδες συριγγών αυξάνει την πρακτική αξία της μελέτης. Περιορισμός της εργασίας είναι ότι αφορά ένα μόνο στοιχείο και ένα πολύ συγκεκριμένο σύστημα συσκευασίας, άρα δεν καλύπτει το ευρύτερο φάσμα των ανόργανων προσμίξεων που μπορεί να σχετίζονται με άλλα φαρμακευτικά συστήματα. Παρ' όλα αυτά, πρόκειται για καίριο case study που αναδεικνύει τον ρόλο της ICP-MS σε προβλήματα στοιχειακών εκλυόμενων συστατικών με πραγματική φαρμακευτική σημασία. [64]

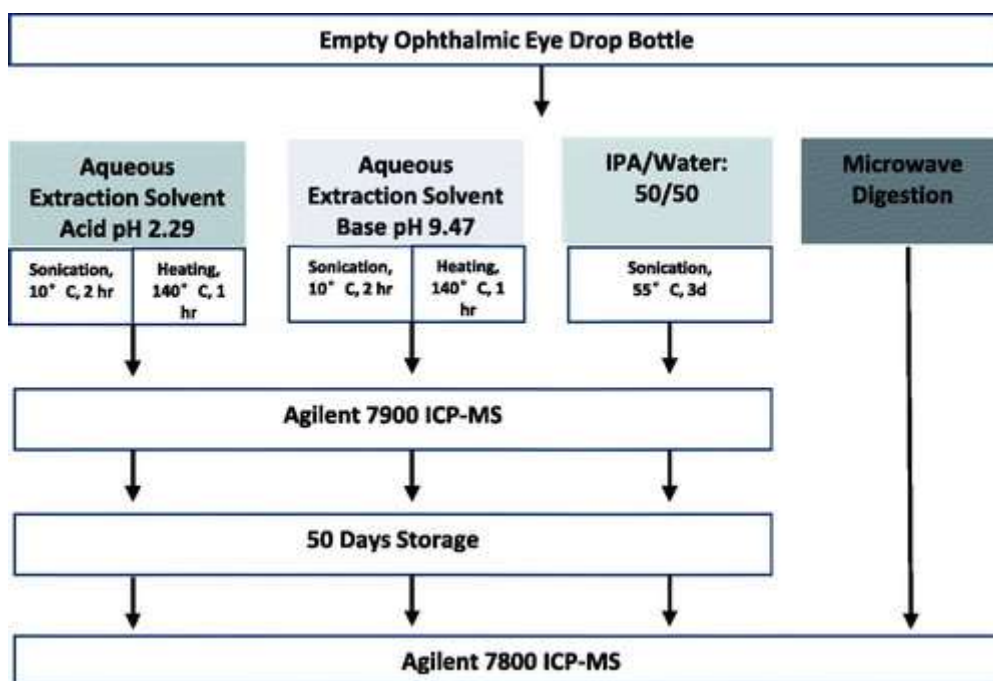
Η μελέτη των Solomon και Nelson (2017) προσεγγίζει το πρόβλημα από ευρύτερη σκοπιά. Οι ερευνητές εξετάζουν στοιχειακές προσμίξεις που προέρχονται από το πλαστικό υλικό οφθαλμικών φιαλιδίων και επισημαίνουν ότι ακόμη και χαμηλά επίπεδα μεταλλικών προσμίξεων μπορεί να είναι σημαντικά για τον οφθαλμό, λόγω

Διπλωματική εργασία

του μικρού όγκου του οφθαλμικού περιβάλλοντος και της άμεσης τοπικής εφαρμογής των διαλυμάτων. Η εργασία δεν εστιάζει σε ένα μόνο στοιχείο, αλλά σε πολλαπλά στοιχεία και σε διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης, καθώς και σε δεύτερο χρόνο μέτρησης μετά από αποθήκευση πενήντα ημερών. Στόχος ήταν να χαρτογραφηθεί το στοιχειακό προφίλ εκχυλίσμων και εκλυόμενων προσμίξεων από πλαστικούς οφθαλμικούς περιέκτες και να εξεταστεί η επίδραση επιθετικών συνθηκών εκχύλισης και μεταγενέστερης αποθήκευσης. [65]

Τα δείγματα ήταν άδειες πλαστικές φιάλες οφθαλμικών σταγόνων. Οι συγγραφείς τις υπέβαλαν σε εκχύλιση με διαλύτες διαφορετικής οξύτητας και πολικότητας, καθώς και σε θερμικές και υπερηχητικές κατεργασίες. Επιπλέον, εφαρμόστηκε πλήρης μικροκυματική πέψη των φιαλιδίων. Μετά τις επεξεργασίες, τα δείγματα αναλύθηκαν άμεσα και επανααναλύθηκαν έπειτα από πενήντα ημέρες αποθήκευσης. Για την παρασκευή προτύπων χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα κατάλληλης μήτρας με νιτρικό οξύ και, όπου χρειαζόταν, ισοπροπανόλη, ενώ τα δείγματα αναλύθηκαν εις τριπλούν. Οι συγγραφείς περιγράφουν επίσης τον έλεγχο της μεθόδου μέσω προτύπων ποιοτικού ελέγχου, λευκών δειγμάτων, προτύπων συνεχούς επαλήθευσης της βαθμονόμησης (CCV) και λευκών δειγμάτων συνεχούς βαθμονόμησης (CCB). [65]

Οι πλαστικές φιάλες οφθαλμικών σταγόνων υποβλήθηκαν σε εκχύλιση με υδατικά εκχυλιστικά μέσα όξινου και βασικού pH, καθώς και με πολικό μίγμα ισοπροπυλικής αλκοόλης και απιονισμένου νερού. Ειδικότερα, για τα υδατικά εκχυλιστικά μέσα εφαρμόστηκαν δύο διακριτές συνθήκες: θέρμανση στους 140 °C για 1 ώρα και υπερήχηση στους 10 °C για 2 ώρες. Για το πολικό μίγμα ισοπροπυλικής αλκοόλης/απιονισμένου νερού, η εκχύλιση πραγματοποιήθηκε στους 55 °C με υπερήχηση για 3 ημέρες. Οι ίδιες συνθήκες θερμοκρασίας και χρόνου εφαρμόστηκαν και με το αμετάβλητο φαρμακευτικό διάλυμα μέσα στις αρχικές φιάλες. Επιπλέον, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι οι ίδιες οι φιάλες αποτελούσαν την πηγή των ανιχνευόμενων στοιχείων, τα πολυμερικά τους συστατικά υποβλήθηκαν σε μικροκυματική πέψη και στη συνέχεια αναλύθηκαν με φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα. [65]



Σχήμα 7. Πειραματική ροή της μελέτης εκχυλίσμων και εκλυόμενων στοιχειακών προσμίξεων από πλαστικές φιάλες οφθαλμικών σταγόνων

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ICP-MS σε όργανα Agilent 7900 και 7800, με χρήση προεπιλεγμένης μεθόδου σύμφωνα με τη United States Pharmacopeia (USP). Η βαθμονόμηση κάλυπτε γενικά το εύρος 0,1–10 ppb, με πρόσθετα σημεία έως 1000 ppb για στοιχεία που αναμένονταν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, όπως το νάτριο και το κάλιο. Οι ερευνητές υπολόγισαν το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης από την τυπική απόκλιση επτά λευκών μετρήσεων. Τα δείγματα αραιώνονταν κατάλληλα ανάλογα με τη μήτρα και αναλύονταν εις τριπλούν. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με πολυπαραμετρικό λογισμικό, ώστε να αποτυπωθούν οι κατανομές και οι μεταβολές του στοιχειακού προφίλ ανά συνθήκη εκχύλισης και χρόνο ανάλυσης. [65]

Τα βασικά χαρακτηριστικά της μεθοδολογίας ICP-MS και της συνολικής αναλυτικής διαδικασίας που εφαρμόστηκε από τους Solomon και Nelson συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Παράμετρος	Περιγραφή
Δείγμα	Πλαστικές φιάλες οφθαλμικών σταγόνων
Επεξεργασία δείγματος	Εκχυλίσεις με διαφορετικούς διαλύτες, θέρμανση, υπερήχηση, μικροκυματική πέψη
Όργανα	Agilent 7900 ICP-MS και Agilent 7800 ICP-MS
Εύρος βαθμονόμησης	0,1–10 ppb, με επέκταση έως 1000 ppb για ορισμένα στοιχεία
Ποιοτικός έλεγχος	QC standards, blanks, CCV, CCB
Υπολογισμός LOD/LOQ	Από την τυπική απόκλιση 7 λευκών μετρήσεων
Στατιστική επεξεργασία	Πολυπαραμετρική ανάλυση και διαγράμματα box-whisker
Χρόνοι μέτρησης	Άμεση ανάλυση και επαναμέτρηση μετά από 50 ημέρες

Πίνακας 19. Βασικά χαρακτηριστικά της αναλυτικής προσέγγισης ICP-MS που εφαρμόστηκε στους πλαστικούς οφθαλμικούς περιέκτες από τους Solomon και Nelson

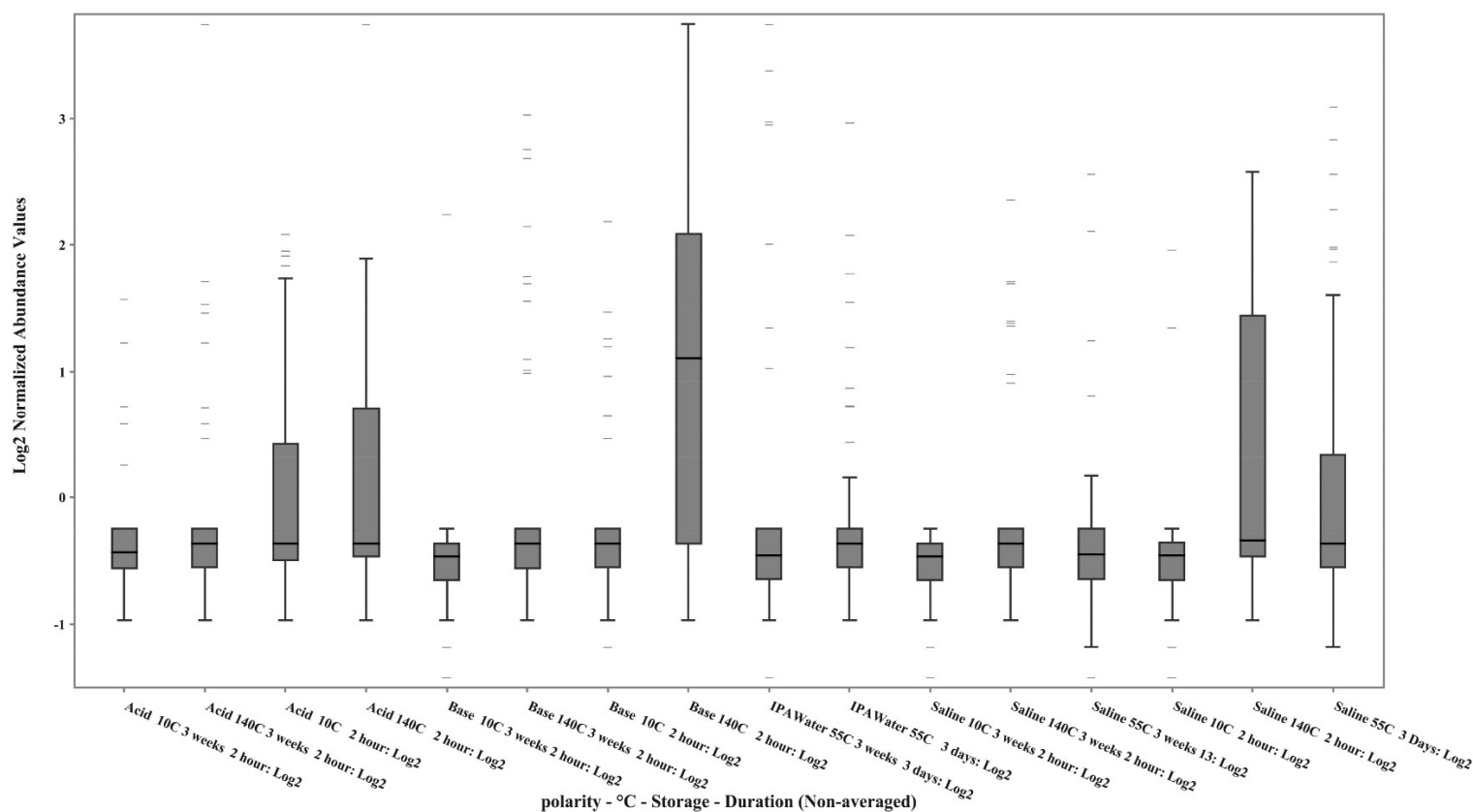
Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης παρήγαγαν διαφορετικά προφίλ στοιχειακής επιμόλυνσης και ότι η θερμοκρασία ήταν σημαντικός παράγοντας διαμόρφωσης του στοιχειακού φορτίου των εκχυλισμάτων. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων επαληθεύτηκαν μέσω προτύπων ποιοτικού ελέγχου και εμπλουτισμένων δειγμάτων. Οι συγγραφείς παραθέτουν πίνακα με όρια ανίχνευσης, όρια ποσοτικοποίησης και ανακτήσεις ποιοτικού ελέγχου, καθώς και πίνακα με συγκεντρώσεις στοιχείων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν ότι ορισμένα στοιχεία εμφανίζονταν σε υψηλότερα επίπεδα αμέσως μετά τις επιθετικές συνθήκες εκχύλισης, ενώ μετά από πενήντα ημέρες αποθήκευσης οι συγκεντρώσεις τους μειώνονταν. Οι ίδιοι συσχετίζουν το εύρημα αυτό με πιθανή επαναμετανάστευση των στοιχείων προς το πλαστικό υλικό ή με μεταβολές του συστήματος κατά την αποθήκευση. [65]

Η συγκεκριμένη μελέτη τεκμηρίωσε όχι μόνο την ικανότητα της ICP-MS να ανιχνεύει πολλαπλά στοιχεία σε επίπεδα ιχνών, αλλά και την επίδραση των συνθηκών εκχύλισης και αποθήκευσης στο στοιχειακό προφίλ, [65] όπως συνοψίζεται παρακάτω.

Άξονας αποτελεσμάτων	Κύριο εύρημα
Επίδραση συνθηκών εκχύλισης	Κάθε συνδυασμός διαλύτη/θερμοκρασίας/κατεργασίας παρήγαγε διαφορετικό στοιχειακό προφίλ
Ρόλος θερμοκρασίας	Η θερμοκρασία αναδείχθηκε ως σημαντικός παράγοντας της επιμόλυνσης
Ευαισθησία μεθόδου	Η ICP-MS παρείχε ανίχνευση στοιχείων σε επίπεδα ιχνών
Ποιοτικός έλεγχος	Η μέθοδος υποστηρίχθηκε από πρότυπα QC, blanks και επαναληπτικές μετρήσεις
Επίδραση αποθήκευσης 50 ημερών	Σε ορισμένα δείγματα παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων μετά την αποθήκευση
Ερμηνεία συγγραφέων	Πιθανή επαναμετανάστευση στοιχείων στο πλαστικό ή μεταβολή του συστήματος κατά την αποθήκευση

Πίνακας 20. Συνοπτική παρουσίαση των κύριων ευρημάτων της μελέτης των Solomon και Nelson

Για τη συγκριτική αποτύπωση των αποτελεσμάτων αμέσως μετά την εκχύλιση και μετά από 50 ημέρες αποθήκευσης, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν διάγραμμα box–whisker, στο οποίο αποτυπώνονται οι κατανομές των κανονικοποιημένων τιμών αφθονίας για κάθε συνθήκη εκχύλισης. Η γραφική αυτή απεικόνιση ανέδειξε τις τάσεις των δεδομένων και επέτρεψε τη σύγκριση του ίδιου δείγματος σε δύο διαφορετικά χρονικά σημεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μείωση της μέσης τιμής και η μετατόπιση της κατανομής μετά από 50 ημέρες αποθήκευσης υποδήλωσαν ότι η στοιχειακή επιμόλυνση ήταν εντονότερη αμέσως μετά την επιθετική εκχύλιση, ενώ κατά τη μεταγενέστερη αποθήκευση ενδέχεται μέρος των εκχυλισμένων στοιχείων να επαναμετανάστευσε προς το πλαστικό υλικό του περιέκτη. [65]



Σχήμα 8. Διάγραμμα box-whisker των κανονικοποιημένων τιμών αφθονίας για τις διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης, με σύγκριση μεταξύ άμεσης ανάλυσης και ανάλυσης μετά από 50 ημέρες αποθήκευσης

Η εργασία των Solomon και Nelson έχει το πλεονέκτημα ότι μετατοπίζει την ανάλυση από το μονοστοιχειακό, στοχευμένο πρόβλημα προς μια πιο ολιστική θεώρηση του στοιχειακού προφίλ των εκχυλίσμων και εκλυόμενων προσμίξεων. Η ICP-MS χρησιμοποιείται όχι μόνο ως μέσο ποσοτικού προσδιορισμού, αλλά και ως εργαλείο χαρτογράφησης στοιχειακής επιμόλυνσης υπό διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης και αποθήκευσης. Βασικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι η πολυστοιχειακή της προσέγγιση και η σύνδεση των αποτελεσμάτων με ένα πρακτικό, κλινικά σημαντικό σύστημα, όπως οι οφθαλμικοί περιέκτες. Περιορισμός της είναι ότι δίνει έμφαση κυρίως στην επίδραση των συνθηκών εκχύλισης και λιγότερο στην ανάπτυξη πλήρως στοχευμένης στρατηγικής ελέγχου για συγκεκριμένα στοιχεία με άμεση τοξικολογική βαρύτητα ανά τελικό προϊόν. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη κρίνεται σημαντική, καθώς δείχνει πώς η ICP-MS μπορεί να εφαρμοστεί σε ευρύτερη χαρτογράφηση στοιχειακών προσμίξεων από πλαστικά φαρμακευτικά συστήματα. [65]

Συνοψίζοντας, οι δύο μελέτες που παρουσιάστηκαν καταδεικνύουν δύο διαφορετικούς αλλά συμπληρωματικούς ρόλους της ICP-MS στον ποιοτικό χημικό έλεγχο

φαρμακευτικών συσκευασιών. Η εργασία των Fujimori et al. αναδεικνύει τη χρήση της τεχνικής σε στοχευμένο πρόβλημα εκλυόμενου στοιχείου με σαφή επίπτωση στην ποιότητα πρωτεϊνικού φαρμακευτικού προϊόντος, ενώ η εργασία των Solomon και Nelson δείχνει την αξία της ICP-MS ως πολυστοιχειακού εργαλείου για ευρύτερη αποτύπωση ανόργανων εκχυλίσμων και εκλυόμενων προσμίξεων από πλαστικούς περιέκτες. Συνολικά, η ενότητα αυτή επιβεβαιώνει ότι η ICP-MS αποτελεί βασική τεχνική όταν το αναλυτικό ενδιαφέρον μετατοπίζεται από τις οργανικές προς τις στοιχειακές ή μεταλλικές προσμίξεις, ιδίως σε περιπτώσεις όπου απαιτείται υψηλή ευαισθησία και πολυστοιχειακή ικανότητα ανάλυσης. [64, 65]

3.3.5 Μελέτες αλληλεπιδράσεων συσκευασίας–προϊόντος και συστημάτων περιέκτη–πώματος

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμακευτικού προϊόντος και συστήματος περιέκτη–πώματος αποτελούν ιδιαίτερα κρίσιμο πεδίο του ποιοτικού χημικού ελέγχου, επειδή δεν περιορίζονται στην απλή ανίχνευση εκχυλίσμων ή εκλυόμενων ουσιών, αλλά συνδέονται άμεσα με την καταλληλότητα του συστήματος συσκευασίας για την προβλεπόμενη χρήση του. Στις περιπτώσεις αυτές, το ζητούμενο δεν είναι μόνο να προσδιοριστεί τι μπορεί να εκχυλιστεί ή να εκλυθεί από το υλικό, αλλά και να τεκμηριωθεί κατά πόσον το σύστημα περιέκτη–πώματος επηρεάζει την ποιότητα, τη σταθερότητα ή την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι μελέτες των Qi et al. (2021), Wei et al. (2017) και Zidan et al. (2017) είναι ιδιαίτερα αντιπροσωπευτικές αυτής της κατηγορίας, καθώς εξετάζουν τρία διαφορετικά αλλά συμπληρωματικά παραδείγματα. Την ολιστική αξιολόγηση γυάλινων φιαλιδίων με ελαστομερικά πώματα για βιοτεχνολογικά προϊόντα (Qi et al., 2021), την ταυτοποίηση εκχυλίσμων από πώματα σε φιαλίδια ενέσιμης σκόνης (Wei et al., 2017) και τη διερεύνηση αλληλεπίδρασης εκλυόμενης διφαινυλογουανιδίνης με οξυτοκίνη σε προγεμισμένες σύριγγες διερεύνηση αλληλεπίδρασης εκλυόμενης διφαινυλογουανιδίνης (diphenylguanidine, DPG) με οξυτοκίνη σε προγεμισμένες σύριγγες (Zidan et al., 2017).

Η μελέτη των Wei et al. εστιάζει σε χλωριωμένα βουτυλικά ελαστομερικά πώματα που χρησιμοποιούνται σε φιαλίδια ενέσιμης σκόνης και εξετάζει τόσο τα εκχυλίσματα του πώματος όσο και τη συμπεριφορά εκλυόμενων ουσιών στο ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν. Το υπό μελέτη προϊόν ήταν στείρα λυοφιλοποιημένη σκόνη για ενδοφλέβια

χρήση, γενόσημο της cefotetan disodium. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι η ταυτοποίηση των εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών αποτελεί προϋπόθεση για την αξιολόγηση της καταλληλότητας του συστήματος περιέκτη-πώματος, αλλά είναι ιδιαίτερα δύσκολη στα ελαστομερή πώματα λόγω της σύνθετης χημικής σύστασης των ελαστομερών. [66]

Το υλικό που μελετήθηκε ήταν πώμα από χλωριωμένο βουτυλικό ελαστομερές που χρησιμοποιούνταν σε φιαλίδιο ενέσιμης στείρας σκόνης. Το φαρμακευτικό προϊόν ήταν cefotetan disodium με έκδοχα δεξτρόζη και διττανθρακικό νάτριο. Για τη μελέτη των εκχυλίσμων χρησιμοποιήθηκαν εκχυλίσματα του ελαστομερούς, ενώ για τη μελέτη εκλυόμενων αναλύθηκαν δείγματα του φαρμάκου σε πραγματικές μονάδες με το πώμα. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι για την εκχύλιση από το ελαστομερές χρησιμοποιήθηκε διχλωρομεθάνιο, το οποίο έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα. [66]

Η αναλυτική προσέγγιση περιλάμβανε αρχικά απομόνωση των βασικών εκχυλίσμων με συνδυασμό χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας, χρωματογραφίας σε στήλη πυριτικής γέλης και ημιπαρασκευαστικής HPLC. Η ταυτοποίηση στηρίχθηκε σε HPLC, GC-MS, ESI-MS/MS, φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας και NMR, συμπεριλαμβανομένων φασμάτων 1D και 2D NMR. Μετά την ταυτοποίηση αναπτύχθηκε μέθοδος στερεάς φάσης εκχύλισης σε συνδυασμό με HPLC και υπεριώδη ανιχνευτή για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ουσιών στο φαρμακευτικό προϊόν. Η μέθοδος επικυρώθηκε ως προς γραμμικότητα, ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε τοξικολογική αξιολόγηση με χρήση υπολογιστικών μοντέλων ποσοτικής σχέσης δομής-δραστηριότητας (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR), ορίου τοξικολογικής ανησυχίας (Threshold of Toxicological Concern, TTC) και ορίων επιτρεπόμενης ημερήσιας έκθεσης (Permitted Daily Exposure, PDE). [66]

Η μελέτη συνδύασε στάδια απομόνωσης, δομικής ταυτοποίησης, ποσοτικής ανάλυσης και τοξικολογικής αξιολόγησης, όπως παρουσιάζεται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί.

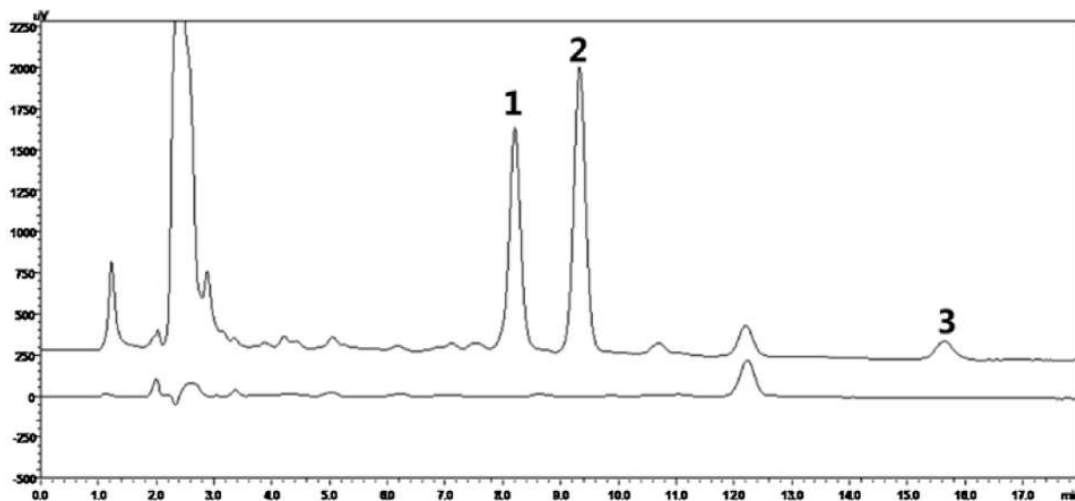
Στάδιο	Τεχνική / προσέγγιση	Σκοπός
1	Εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο	Παραλαβή εκχυλίσμων από το πώμα
2	TLC, χρωματογραφία σε στήλη, ημιπαρασκευαστική HPLC	Απομόνωση βασικών εκχυλίσμων
3	HPLC, GC-MS, ESI-MS/MS, HRMS, NMR	Δομική ταυτοποίηση
4	SPE/HPLC-UV	Ποσοτικός προσδιορισμός στο φαρμακευτικό προϊόν
5	QSAR, TTC, PDE	Τοξικολογική αξιολόγηση

Πίνακας 21. Αναλυτική στρατηγική της μελέτης των Wei et al. για ελαστομερικά πώματα σε ενέσιμη σκόνη

Ως προς τα αποτελέσματα, οι ερευνητές ταυτοποίησαν τρία βασικά εκχυλίσματα: την ένωση N-(2-(2,2,4,4-tetramethylcyclohexyl)allyl) benzo[d]thiazol-2-amine, το 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol και το θείο. Επισημαίνουν ότι η πρώτη ένωση αναφέρεται για πρώτη φορά στη σχετική βιβλιογραφία ως νέο εκχύλισμα από ελαστομερή πώματα. Με την αναπτυχθείσα SPE/HPLC-UV μέθοδο διαπιστώθηκε ότι δύο από τα τρία αυτά συστατικά μπορούσαν να μεταναστεύσουν στο φαρμακευτικό προϊόν. Στα δείγματα της στείρας σκόνης, τα επίπεδα της πρώτης ένωσης κυμάνθηκαν από κάτω από το όριο ανίχνευσης έως 0,05 ppm και της δεύτερης από κάτω από το όριο ανίχνευσης έως 0,13 ppm, ενώ το θείο δεν ανιχνεύθηκε. Η τοξικολογική αξιολόγηση έδειξε ότι η μέγιστη εκτιμώμενη ημερήσια έκθεση για το εκχύλισμα 2 υπερέβαινε το TTC των 1,5 μg/ημέρα, γεγονός που οι συγγραφείς ερμήνευσαν ως ένδειξη δυνητικού κινδύνου για την ασφάλεια του προϊόντος. [66] Τα βασικά ευρήματα της μελέτης ως προς τα ταυτοποιημένα εκχυλίσματα και τη μεταφορά τους στο φαρμακευτικό προϊόν συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Παράμετρος	Εύρημα
Κύρια ταυτοποιημένα εκχυλίσματα	3 ενώσεις
Νέα ένωση	N-(2-(2,2,4,4-tetramethylcyclohexyl)allyl) benzo[d]thiazol-2-amine
Μετανάστευση στο προϊόν	Ανιχνεύθηκαν 2 από τις 3 ενώσεις
Επίπεδα εκχυλίσμου 1 στο προϊόν	<LOD έως 0,05 ppm
Επίπεδα εκχυλίσμου 2 στο προϊόν	<LOD έως 0,13 ppm
Θείο στο προϊόν	Δεν ανιχνεύθηκε
Τοξικολογική ερμηνεία	Η μέγιστη εκτιμώμενη έκθεση του εκχυλίσμου 2 υπερέβη το TTC

Πίνακας 22. Κύρια ευρήματα της μελέτης των Wei et al. για τα εκχυλίσματα και εκλυόμενα συστατικά από ελαστομερή πώματα



Σχήμα 9. Χρωματογράφημα του εκχυλίσματος από ελαστομερικό πώμα σε διχλωρομεθάνιο (πάνω) και του αντίστοιχου λευκού δείγματος (κάτω)

Η μελέτη των Wei et al. κρίθηκε άξια αναφοράς καθώς συνδέει με σαφή τρόπο τα ελαστομερή πώματα με το πραγματικό φαρμακευτικό προϊόν. Δεν περιορίζεται στην ταυτοποίηση εκχυλίσμων ουσιών σε απομονωμένο υλικό, αλλά προχωρά σε έλεγχο για εκλυόμενες και μεταναστεύουσες ουσίες και τελικά σε τοξικολογική αξιολόγηση. Το βασικό της πλεονέκτημα είναι ακριβώς αυτή η πλήρης ακολουθία, δηλαδή

απομόνωση, ταυτοποίηση, ποσοτικός έλεγχος στο προϊόν και εκτίμηση έκθεσης. Περιορισμός της μελέτης είναι ότι αφορά ένα συγκεκριμένο προϊόν και έναν τύπο πώματος, άρα η γενίκευση των συμπερασμάτων πρέπει να γίνεται με προσοχή. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη έχει κεντρική θέση στην παρούσα ενότητα, επειδή δείχνει πώς ένα ελαστομερικό πώμα μπορεί να επηρεάσει στην πράξη το προφίλ του φαρμακευτικού προϊόντος. [66]

Η μελέτη των Zidan et al. δείχνει μια περίπτωση όπου το πρόβλημα δεν περιορίζεται στην απλή παρουσία μιας εκλυόμενης ουσίας, αλλά επεκτείνεται στη χημική της αλληλεπίδραση με τη δραστική ουσία και στην επίδραση αυτής της αλληλεπίδρασης στη σταθερότητα του προϊόντος. Οι συγγραφείς εντόπισαν άγνωστη προσμίξη σε διαλύματα οξυτοκίνης συσκευασμένα σε προγεμισμένες σύριγγες μιας δόσης και, μετά από χρωματογραφική και φασματοσκοπική διερεύνηση, κατέληξαν ότι η πρόσμιξη ήταν διφαινυλογουανιδίνη (diphenylguanidine, DPG), η οποία εκλυόταν από τα έμβολα/πώματα από καουτσούκ στυρενίου–βουταδιενίου. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης DPG–οξυτοκίνης τόσο στη στερεή όσο και στην υγρή φάση. [67]

Η δραστική ουσία ήταν οξυτοκίνη, ενώ ως εκλυόμενη ουσία μελετήθηκε η διφαινυλογουανιδίνη. Τα ελαστομερικά συστατικά προέρχονταν από έμβολα σύριγγας κατασκευασμένα από καουτσούκ στυρενίου–βουταδιενίου. Για τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης χρησιμοποιήθηκαν δείγματα οξυτοκίνης, πρότυπο USP οξυτοκίνης και πρότυπο διφαινυλογουανιδίνης, καθώς και συστήματα σύριγγας από τον κατασκευαστή. Οι συγγραφείς ετοίμασαν τόσο διαλύματα οξυτοκίνης με διαφορετικές αναλογίες DPG όσο και στερεά συστήματα διασποράς για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης στη στερεή φάση. [67]

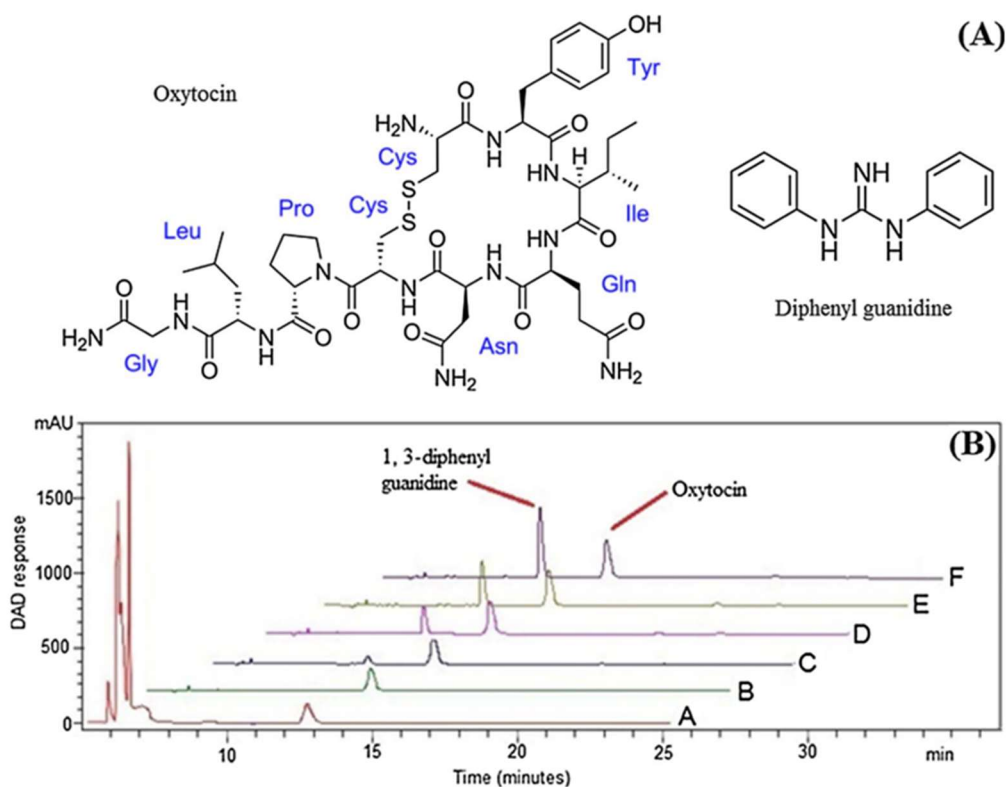
Ως προς τη μέθοδο, η μελέτη διακρίθηκε σε δύο μέρη. Για τη στερεή φάση, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR), διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC), περίθλαση ακτίνων X (XRD), ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (SEM), στερεάς κατάστασης φασματοσκοπία ^{13}C NMR και ανάλυση διάλυσης. Για τη φάση διαλύματος, η σταθερότητα της οξυτοκίνης σε παρουσία DPG αξιολογήθηκε με υγρή χρωματογραφία–φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (LC–HRMS) σε διαφορετικές συγκεντρώσεις DPG και σε δύο θερμοκρασίες αποθήκευσης (25 °C και 40 °C) για τέσσερις εβδομάδες.

Επιπλέον, εφαρμόστηκε μοριακή προσομοίωση πρόσδεσης (molecular docking), προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές διαμορφώσεις αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο μορίων. [67]

Πεδίο διερεύνησης	Τεχνικές	Σκοπός
Αρχικός εντοπισμός προσμίξεως	HPLC / χρωματογραφική διερεύνηση	Αναγνώριση άγνωστης προσμίξεως σε σύριγγες με οξυτοκίνη
Στερεή φάση	FTIR, DSC, XRD, SEM, 13C ss NMR, διάλυση	Διερεύνηση σχηματισμού νέας στερεής φάσης / προσδέματος
Φάση διαλύματος	LC-HRMS	Μελέτη σταθερότητας και κινητικής αλληλεπίδρασης
Υπολογιστική προσέγγιση	Molecular docking	Υποστήριξη της δομικής ερμηνείας της αλληλεπίδρασης

Πίνακας 23. Αναλυτική στρατηγική της μελέτης των Zidan et al. για την αλληλεπίδραση DPG-οξυτοκίνης

Οι ερευνητές ταυτοποίησαν τη διφαινυλογουανιδίνη ως εκλυόμενη ουσία από τα ελαστομερικά μέρη της σύριγγας και διερεύνησαν την αλληλεπίδρασή της με την οξυτοκίνη τόσο στη στερεή φάση όσο και στη φάση διαλύματος. [67]



Σχήμα 10. Α) Χημικές δομές οξυτοκίνης και διφαινυλογουανιδίνης· και Β) Χρωματογραφήματα HPLC δειγμάτων οξυτοκίνης (10 μονάδες USP/mL). Α: Δείγμα ελέγχου οξυτοκίνης· και Β–F: Δείγματα μελέτης έκπλυσης μετά από επώαση με καουτσούκ στυρενίου-βουταδιενίου για 0, 1, 6, 12 και 24 ώρες, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα ήταν συμβατά με τον σχηματισμό νέας στερεής κατάστασης μεταξύ οξυτοκίνης και DPG, με αλλοιωμένη μορφολογία επιφάνειας και ένδειξη αλληλεπίδρασης μεταξύ καρβονυλικών ομάδων της οξυτοκίνης και δευτεροταγών αμινομάδων της DPG. Η αλληλεπίδραση αυτή υποστηρίχθηκε και από το molecular docking. Στη φάση διαλύματος, η LC–HRMS έδειξε ότι η παρουσία DPG συνδεόταν με αύξηση της σταθερότητας της οξυτοκίνης και με καταστολή του σχηματισμού διμερών και άλλων προϊόντων υποβάθμισης υπό τις εξεταζόμενες συνθήκες. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μείωση στον ρυθμό διάλυσης των σχηματιζόμενων στερεών συστημάτων, ένδειξη ισχυρής αλληλεπίδρασης μεταξύ οξυτοκίνης και DPG. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η εκλυόμενη DPG από τα ελαστομερικά μέρη των συριγγών πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα και η σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. [67]

Άξονας αποτελεσμάτων	Κύριο εύρημα
Πηγή προσμίξεως	Ελαστομερικά μέρη σύριγγας από καουτσούκ στυρενίου–βουταδιενίου
Ταυτοποιημένη εκλυόμενη ουσία	Διφαινυλογουανιδίνη (DPG)
Επίδραση στη στερεή φάση	Σχηματισμός νέας στερεής κατάστασης / προσδέματος με την οξυτοκίνη
Επίδραση στη φάση διαλύματος	Αύξηση σταθερότητας οξυτοκίνης και καταστολή διμερισμού
Επίδραση στη διάλυση	Μείωση του ρυθμού διάλυσης των προσδεμάτων
Τελικό συμπέρασμα	Η DPG πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται σε συστήματα προγεμισμένων συριγγών

Πίνακας 24. Κύρια ευρήματα της μελέτης των Zidan et al. για τη DPG ως εκλυόμενη ουσία από ελαστομερικά μέρη συριγγών

Η μελέτη των Zidan et al. αποτελεί μία από τις πιο ουσιαστικές της παρούσας ενότητας, επειδή αναδεικνύει ότι η αλληλεπίδραση συσκευασίας-προϊόντος δεν περιορίζεται σε ένα απλό φαινόμενο μετανάστευσης ή έκλυσης ουσιών, αλλά μπορεί να έχει άμεσες συνέπειες στη σταθερότητα και στη χημική συμπεριφορά της δραστικής ουσίας. Το κύριο πλεονέκτημα της μελέτης είναι η εις βάθος διερεύνηση του μηχανισμού της αλληλεπίδρασης, τόσο στη στερεή φάση όσο και στη φάση διαλύματος, με εκτενή χρήση συμπληρωματικών αναλυτικών τεχνικών. Βασικός περιορισμός της είναι ότι αφορά ένα πολύ συγκεκριμένο δραστικό μόριο και μία συγκεκριμένη εκλυόμενη ουσία από συγκεκριμένο τύπο ελαστομερούς. Παρ' όλα αυτά, η εργασία είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή δείχνει με σαφήνεια πώς ένα σύστημα περιέκτη-πώματος μπορεί να επηρεάσει ουσιαστικά το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν και όχι μόνο να λειτουργεί ως παθητική πηγή χημικής επιβάρυνσης. [67]

Η μελέτη των Qi et al. (2021) προσεγγίζει τα συστήματα γυάλινου φιαλιδίου με ελαστομερικό πώμα ως ολοκληρωμένα συστήματα πρωτογενούς συσκευασίας και όχι ως μεμονωμένα υλικά. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν ότι η προστασία της ποιότητας των βιοφαρμακευτικών προϊόντων και η ασφάλεια του ασθενούς απαιτούν πρόγραμμα αξιολόγησης εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών που να βασίζεται στην κατανόηση

των υλικών, στην εκτίμηση κινδύνου, στη βιβλιογραφική τεκμηρίωση και σε επιστημονικά θεμελιωμένη αναλυτική μεθοδολογία. Στο πλαίσιο αυτό μελέτησαν δώδεκα διαφορετικά συστήματα φιαλιδίου-πώματος από διαφορετικούς προμηθευτές, σε συνδυασμό με δώδεκα διαφορετικά βιοφαρμακευτικά προϊόντα. [68]

Τα συστήματα που μελετήθηκαν περιλάμβαναν γυάλινα φιαλίδια βοριοπυριτικού γυαλιού τύπου I και διαφορετικές διαμορφώσεις ελαστομερικών πωμάτων, με και χωρίς πολυμερική επίστρωση ή ελασματοποίηση. Οι ερευνητές εξέτασαν δώδεκα vial systems (VS I–VS XII), που αντιστοιχούσαν σε διαφορετικούς συνδυασμούς γυαλιού και ελαστομερούς, ενώ για τις μελέτες εκλύομενων χρησιμοποιήθηκαν δώδεκα διαφορετικά βιοφαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετική σύσταση και συγκέντρωση. Για τη μελέτη εκχυλίσμων τα συναρμολογημένα συστήματα γεμίστηκαν με επτά πρότυπους διαλύτες-πρότυπα, οι οποίοι σχεδιάστηκαν ώστε να προσομοιώνουν ρεαλιστικά τις συνθήκες των βιολογικών φαρμακευτικών συνθέσεων και να παράγουν αντιπροσωπευτικά προφίλ εκχυλίσμων. [68]

Η προσέγγιση που ακολουθήθηκε ήταν ολιστική και βασίστηκε σε συνδυασμό πολλαπλών αναλυτικών τεχνικών. Τα συναρμολογημένα και κατάλληλα επεξεργασμένα φιαλίδια πληρώθηκαν έως το 20% του τελικού όγκου τους με επτά πρότυπους διαλύτες και επωάστηκαν στους 70 °C για συνολικά τέσσερις ημέρες, αρχικά σε όρθια και στη συνέχεια σε ανεστραμμένη θέση. Τα εκχυλίσματα αναλύθηκαν με συμπληρωματικές τεχνικές, συγκεκριμένα με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με υπεριώδη ανίχνευση, υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας, αέρια χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας, υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με ανιχνευτή σκέδασης φωτός εξάτμισης για τα μη πτητικά εκχυλίσματα και φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα για τα στοιχειακά εκχυλίσματα. Τα προφίλ των εκχυλίσμων ουσιών χρησιμοποιήθηκαν ως βάση τόσο για την τοξικολογική αξιολόγηση όσο και για τον καθορισμό των ενώσεων ανησυχίας που έπρεπε να διερευνηθούν στις μελέτες εκλύομενων ουσιών. [68]

Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν στοχευμένες αναλυτικές μέθοδοι για τις ενώσεις τοξικολογικού ενδιαφέροντος και αξιολογήθηκαν οι πραγματικές εκλύομενες ουσίες στα φαρμακευτικά προϊόντα υπό τις συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης. Τα βασικά

χαρακτηριστικά της ολιστικής στρατηγικής αξιολόγησης που εφαρμόστηκε συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Παράμετρος	Περιγραφή
Σύστημα συσκευασίας	Γυάλινα φιαλίδια βοριοπυριτικού γυαλιού τύπου I με ελαστομερικά πώματα
Αριθμός συστημάτων	12 vial systems
Αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων	12 βιοφαρμακευτικά προϊόντα
Μελέτη εκχυλίσμων	7 πρότυποι διαλύτες-μοντέλα, 70 °C, 4 ημέρες
Τεχνικές για οργανικά εκχυλίσματα	LC/UV, LC/MS, GC/MS
Τεχνική για μη πτητικά εκχυλίσματα	HPLC/ELSD
Τεχνική για στοιχειακά εκχυλίσματα	ICP-MS
Σκοπός μελέτης εκχυλίσμων	Τοξικολογική αξιολόγηση και επιλογή ενώσεων ανησυχίας
Σκοπός μελέτης εκλυόμενων	Επιβεβαίωση ότι οι εκλυόμενες ουσίες αποτελούν υποσύνολο των εκχυλίσμων και αξιολόγηση της καταλληλότητας των συστημάτων φιαλιδίου-πώματος

Πίνακας 25. Βασικά χαρακτηριστικά της ολιστικής αξιολόγησης συστημάτων φιαλιδίου-πώματος από τους Qi et al.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα προφίλ των εκχυλίσμων ουσιών στα τρία αντιπροσωπευτικά συστήματα φιαλιδίου-πώματος που παρουσιάστηκαν αναλυτικά περιλάμβαναν οργανικές ενώσεις διαφορετικών κατηγοριών, όπως αντιοξειδωτικά, πλαστικοποιητές, λιπαντικά, ουσίες σχετιζόμενες με επιστρώσεις, καθώς και συστατικά που συνδέονται με τη διαδικασία βουλκανισμού. Παράλληλα, με τη φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα εντοπίστηκαν εκχυλιζόμενα στοιχεία, όπως βόριο, νάτριο, πυρίτιο, ασβέστιο, μαγνήσιο, αλουμίνιο, ψευδάργυρος, αρσενικό και βρώμιο, ανάλογα με το εξεταζόμενο σύστημα. [68]

Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι πραγματικές εκλυόμενες ουσίες που ανιχνεύθηκαν στα φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούσαν σε κάθε περίπτωση υποσύνολο των εκχυλίσμων ουσιών και παρέμεναν εντός των αντίστοιχων

τοξικολογικών ορίων. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η ολιστική αυτή προσέγγιση ήταν επιτυχής για την αξιολόγηση της καταλληλότητας διαφορετικών συστημάτων φιαλιδίου-πώματος ως πρωτογενών περιεκτών βιοθεραπευτικών προϊόντων. [68]

Η σύνδεση μεταξύ των αποτελεσμάτων των εκχυλίσμων ουσιών, της τοξικολογικής αξιολόγησης και της τελικής επιβεβαίωσης μέσω των μελετών εκλυόμενων ουσιών αποτελεί τον πυρήνα της συγκεκριμένης εργασίας και συνοψίζεται στον πίνακα παρακάτω.

Αξονας αξιολόγησης	Κύριο εύρημα
Σχεδιασμός προτύπων διαλυτών	Οι πρότυποι διαλύτες παρήγαγαν αντιπροσωπευτικά προφίλ εκχυλίσμων ουσιών, με περιορισμένες αναλυτικές παρεμβολές.
Χημικό εύρος εκχυλίσμων ουσιών	Τα προφίλ περιλάμβαναν τόσο οργανικά όσο και στοιχειακά εκχυλίσματα.
Ρόλος της μελέτης εκχυλίσμων ουσιών	Η μελέτη αποτέλεσε τη βάση για την τοξικολογική αξιολόγηση και για την επιλογή των ενώσεων που έπρεπε να διερευνηθούν περαιτέρω.
Σχέση εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών	Οι εκλυόμενες ουσίες που ανιχνεύθηκαν στα προϊόντα αποτελούσαν υποσύνολο των εκχυλίσμων ουσιών.
Τελική αξιολόγηση των συστημάτων	Η ολιστική προσέγγιση υποστήριξε την καταλληλότητα των συστημάτων φιαλιδίου-πώματος για χρήση ως πρωτογενών περιεκτών βιοφαρμακευτικών προϊόντων.

Πίνακας 26. Κύρια ευρήματα της μελέτης των Qi et al. για την αξιολόγηση συστημάτων φιαλιδίου-πώματος

Συνοψίζοντας, η μελέτη των Qi et al. μετατοπίζει τη συζήτηση από τη μεμονωμένη τεχνική σε μια ολοκληρωμένη λογική αξιολόγησης συστήματος περιέκτη-πώματος. Το βασικό της πλεονέκτημα είναι ότι δεν αντιμετωπίζει τα γυάλινα φιαλίδια και τα ελαστομερικά πώματα αποσπασματικά, αλλά ως λειτουργικό σύστημα συσκευασίας, του οποίου η καταλληλότητα τεκμηριώνεται μέσω συνδυασμού μελέτης εκχυλίσμων και εκλυόμενων και τοξικολογικής αξιολόγησης. Περιορισμός της εργασίας είναι η πολυπλοκότητα του σχεδιασμού και το γεγονός ότι πρόκειται για βιοφαρμακευτικά προϊόντα, άρα η άμεση μεταφορά της μεθοδολογίας σε απλούστερα προϊόντα δεν είναι

αυτονόητη. Παρ' όλα αυτά, η πειραματική μελέτη κρίθηκε σημαντική, καθώς αναδεικνύει το πώς ένα σύστημα περιέκτη-πώματος αξιολογείται συνολικά ως προς την καταλληλότητά του και όχι μόνο ως προς ένα μεμονωμένο εκχυλίσμο. [68]

Συνολικά, οι τρεις μελέτες που παρουσιάστηκαν δείχνουν ότι τα συστήματα περιέκτη-πώματος πρέπει να αξιολογούνται ως δυναμικά συστήματα αλληλεπίδρασης και όχι απλά ως υλικά συσκευασίας. Η εργασία των Qi et al. υπογραμμίζει την ανάγκη ολιστικής αξιολόγησης της καταλληλότητας φιαλιδίων και πωμάτων για βιοφαρμακευτικά προϊόντα. Η εργασία των Wei et al. δείχνει πώς ένα ελαστομερικό πώμα μπορεί να οδηγήσει σε πραγματική μεταφορά χημικών ουσιών στο φαρμακευτικό προϊόν, με δυνητική τοξικολογική σημασία. Τέλος, η εργασία των Zidan et al. αναδεικνύει ότι οι εκλυόμενες ουσίες μπορούν να αλληλεπιδρούν άμεσα με τη δραστική ουσία, επηρεάζοντας τη σταθερότητα και τη συμπεριφορά της. Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση των συστημάτων περιέκτη-πώματος δεν μπορεί να περιορίζεται στην ανάλυση υλικών, αλλά πρέπει να περιλαμβάνει και τη διερεύνηση των πραγματικών αλληλεπιδράσεων με το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν. [66, 67, 68]

3.4 Συνολική σύνθεση ευρημάτων βιβλιογραφίας

Η ανασκόπηση των επιλεγμένων εμπειρικών μελετών δείχνει ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος φαρμακευτικών συσκευασιών δεν μπορεί να προσεγγιστεί με μία μόνο αναλυτική τεχνική, καθώς τα προβλήματα που σχετίζονται με εκχυλίσμους, εκλυόμενες και μεταναστεύουσες ουσίες είναι ετερογενή ως προς τη χημική τους φύση, την πτητικότητα, την πολικότητα, το επίπεδο συγκέντρωσης και τη μήτρα του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι βασικές μελέτες που παρουσιάστηκαν, σε συνδυασμό με τη σχετική συμπληρωματική βιβλιογραφία, συγκλίνουν στο ότι ο σωστός σχεδιασμός ενός προγράμματος αξιολόγησης και ελέγχου εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών πρέπει να είναι πολυεπίπεδος, προσανατολισμένος στον κίνδυνο και προσαρμοσμένος στο συγκεκριμένο σύστημα συσκευασίας-προϊόντος. Η γενική αυτή λογική υποστηρίζεται όχι μόνο από τις επιμέρους μελέτες περίπτωσης, αλλά και από ευρύτερες εργασίες σύνθεσης και εφαρμοσμένου σχεδιασμού, όπως εκείνες των Broschard et al. [69], Li et al. [70] και Paskiet et al. [71] οι οποίες προσεγγίζουν τις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών ως ολοκληρωμένο αναλυτικό, τοξικολογικό και κανονιστικό

πλαίσιο αξιολόγησης και όχι ως μεμονωμένη ή αποσπασματική ανίχνευση προσμίξεων.

Ένα πρώτο βασικό συμπέρασμα της βιβλιογραφίας είναι ότι οι τεχνικές αέριας χρωματογραφίας σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας διατηρούν κεντρικό ρόλο όταν το αναλυτικό πρόβλημα αφορά πτητικές ή ημιπτητικές ενώσεις, αλλά και γενικότερα όταν απαιτείται διερεύνηση φαινομένων μετανάστευσης ή διαπερατότητας. Η εργασία των Thakare et al. έδειξε ότι η HS-GC-MS μπορεί να τεκμηριώσει όχι μόνο την παρουσία μιας ουσίας, αλλά και τον ίδιο τον μηχανισμό απώλειάς της μέσω του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος. [60] Παράλληλα, η εργασία των Singh et al. ενίσχυσε την κατανόηση του ότι η χημική επιβάρυνση του προϊόντος μπορεί να προέρχεται και από βοηθητικά στοιχεία της συσκευασίας και όχι αποκλειστικά από τα κύρια μέρη της πρωτογενούς συσκευασίας. [59] Από πιο μεθοδολογική σκοπιά, η εργασία των Pickl et al. (2011) υπενθυμίζει ότι, σε σύνθετες μήτρες όπως οι λιπιδικές γαλακτωματικές μορφές, η κατάλληλη προετοιμασία του δείγματος μπορεί να είναι εξίσου κρίσιμη με την ίδια την τεχνική GC-MS. [58]

Την παραπάνω συζήτηση ενισχύει και το άρθρο των Murat et al., το οποίο, αν και αφορά πλαστική συσκευασία καλλυντικών και όχι φαρμακευτική συσκευασία, αναδεικνύει τη μεθοδολογική αξία τεχνικών όπως οι μικροθάλαμοι-θερμική εκχύλιση σε συνδυασμό με μικροεκχύλιση στερεάς φάσης και αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (SPME-μCTE-GC-MS), καθώς και η πυρόλυση σε σύζευξη με αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (Py-GC-MS), για την αναγνώριση δυνητικών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών σε πολυμερή υλικά. [72] Επομένως, η σχετική βιβλιογραφία δείχνει ότι οι προσεγγίσεις που βασίζονται στην αέρια χρωματογραφία είναι ιδιαίτερα ισχυρές όταν ο αναλυτής καλείται να απαντήσει σε ερωτήματα διαφυγής μικρών μορίων, μετανάστευσης από τη συσκευασία ή εντοπισμού πτητικών και ημιπτητικών προσμίξεων σε απαιτητικές συνθήκες ανάλυσης.

Οι προσεγγίσεις που βασίζονται στην υγρή χρωματογραφία, αντίθετα, αποτυπώνουν τη μετάβαση της βιβλιογραφίας από κλασικές στοχευμένες αναλύσεις προς πιο γενικές, ευαίσθητες και ευρείας χημικής κάλυψης αναλυτικές πλατφόρμες. Η εργασία των Legrand et al. έδειξε ότι μια στοχευμένη μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης με ανιχνευτή διαστοιχίας διόδων μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όταν υπάρχει σαφές ερώτημα συμβατότητας για συγκεκριμένους περιέκτες και

γνωστές κατηγορίες προσθέτων. [61] Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες των Bello et al. κινούνται προς διαφορετική κατεύθυνση, καθώς αξιοποιούν υγρή χρωματογραφία υπερυψηλής απόδοσης σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας για έλεγχο διαλογής, αναγνώριση, ημιποσοτική εκτίμηση και αρχική τοξικολογική ιεράρχηση σε πραγματικά νοσοκομειακά παρασκευασμένα προϊόντα. [62, 63]

Η σημασία αυτής της μετάβασης ενισχύεται και από άλλες σχετικές μελέτες, όπως των Moreta και Tena, η οποία δείχνει ότι η υγρή χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (LC-HRMS) μπορεί να αποτελέσει ιδιαίτερα ισχυρό εργαλείο για τον προσδιορισμό πλαστικών προσθέτων σε πολυστρωματικά υλικά συσκευασίας, προσφέροντας σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με παλαιότερες προσεγγίσεις. [73] Η συγκεκριμένη εργασία αναδεικνύει τη σημασία της προετοιμασίας δείγματος, καθώς συγκρίνει διαφορετικές στρατηγικές εκχύλισης, όπως η εκχύλιση στερεού-υγρού (SLE), η εκχύλιση στερεού-υγρού με εστιασμένους υπερήχους (FUSLE) και η εκχύλιση υγρού υπό πίεση (PLE), για την αποτελεσματική ανάκτηση προσθέτων από το υλικό συσκευασίας. [73] Αντίστοιχα, η μελέτη των Sun, Xing, και Du, δείχνει ότι η ανάπτυξη κατάλληλης στρατηγικής διασπειρόμενης μικροεκχύλισης υγρού-υγρού με στερεοποίηση επιπλέουσας οργανικής σταγόνας (DLLME-SFO) σε συνδυασμό με υγρή χρωματογραφία υπερ-υψηλής απόδοσης με τετραπολικό φασματόμετρο μάζας χρόνου πτήσης (ultra-high-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry - UHPLC-QTOF MS) μπορεί να βελτιώσει ουσιαστικά την ανάκτηση και την ευαισθησία για εκχυλίσσιμες ουσίες από φαρμακευτικά υλικά συσκευασίας. [74]

Παράλληλα, η μελέτη των Pouech et al., με χρήση στερεάς φάσης εκχύλισης (solid phase extraction – SPE) και υγρής χρωματογραφίας υπερυψηλής απόδοσης σε σύζευξη με διαδοχική φασματομετρία μάζας (ultra-high performance liquid chromatography coupled to a tandem mass spectrometer - UHPLC-MS/MS) καταδεικνύει ότι η σύγχρονη παρακολούθηση προσθέτων και προϊόντων αποικοδόμησης από πολυμερή υλικά συσκευασίας απαιτεί ολοένα πιο προσεκτικό σχεδιασμό της προετοιμασίας δείγματος και του ταυτόχρονου ελέγχου πολλαπλών ουσιών. [75] Συνεπώς, η βιβλιογραφία δεν παρουσιάζει την υγρή χρωματογραφία ως μία ενιαία τεχνική, αλλά ως φάσμα προσεγγίσεων που εκτείνεται από την απλή στοχευμένη ποσοτικοποίηση

έως τον εκτεταμένο έλεγχο διαλογής με τεχνικές υψηλής διακριτικής ικανότητας. [61, 62, 73, 74, 75]

Συνεχίζοντας, η κατηγορία των μελετών δομικής ταυτοποίησης αναδεικνύει ένα δεύτερο πολύ σημαντικό συμπέρασμα. Όταν το αναλυτικό πρόβλημα αφορά άγνωστες ουσίες, η διερεύνηση δεν ολοκληρώνεται με την απλή εμφάνιση μιας χρωματογραφικής κορυφής. Η μελέτη των Fu et al. έδειξε πρακτικά ότι η αλληλουχία υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας με τετρασχηματισμό ιοντοκυκλοτρονικού συντονισμού και φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού αποτελεί ιδιαίτερα ισχυρή στρατηγική για την ασφαλή ταυτοποίηση εκχυλίσμων ουσιών από σύνθετα υλικά συσκευασίας. [56]

Η παραπάνω διαπίστωση ενισχύεται και από τη μελέτη των Norwood et al., η οποία περιγράφει την εφαρμογή αυτοματοποιημένης στερεάς φάσης εκχύλισης σε σύζευξη με υγρή χρωματογραφία και φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού για τη δομική ανάλυση οργανικών εκχυλίσμων ενώσεων από υλικά φαρμακευτικής συσκευασίας, και υπογραμμίζει ότι ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός αποκτά κρίσιμο ρόλο όταν η φασματομετρία μάζας από μόνη της δεν επαρκεί για οριστική δομική απόδοση. Η μελέτη καταδεικνύει, στην ουσία, τον συμπληρωματικό ρόλο της προσέγγισης SPE–LC/NMR σε σχέση με την LC/MS για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική εφαρμογή, προσφέροντας πληρέστερη και πιο αξιόπιστη ταυτοποίηση των οργανικών εκχυλίσμων ενώσεων. [57] Επομένως, η βιβλιογραφία συγκλίνει στο ότι η υψηλή διακριτική ικανότητα στη μάζα και η δομική πληροφορία που παρέχει ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός δεν αποτελούν πολυτέλεια, αλλά αναγκαία εργαλεία στις περιπτώσεις όπου η τοξικολογική αξιολόγηση εξαρτάται από την ακριβή χημική ταυτοποίηση της ουσίας.

Στην ανόργανη και στοιχειακή διάσταση, οι μελέτες των Fujimori et al. και Solomon και Nelson αναδεικνύουν δύο διαφορετικές όψεις της χρησιμότητας της φασματομετρίας μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα. [64, 65] Η πρώτη αφορά τη στοχευμένη παρακολούθηση ενός κρίσιμου στοιχείου, όπως το βολφράμιο από γυάλινες προγεμισμένες σύριγγες, όταν αυτό συνδέεται με γνωστή επίδραση στη σταθερότητα βιοφαρμακευτικών προϊόντων. Η δεύτερη αφορά την ευρύτερη χαρτογράφηση του στοιχειακού προφίλ εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών από

πλαστικούς περιέκτες υπό διαφορετικές συνθήκες εκχύλισης και αποθήκευσης. [64, 65] Η εικόνα αυτή συνάδει με τη γενικότερη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή και στη συσκευασία μπορούν να αποτελέσουν πηγές στοιχειακών προσμίξεων, καθώς και με τις αρχές του ICH Q3D, οι οποίες καθιστούν σαφές ότι οι ανόργανες ακαθαρσίες και τα στοιχειακά ίχνη αποτελούν οργανικό μέρος της συνολικής αξιολόγησης της συσκευασίας. Συνεπώς, μια αμιγώς οργανική προσέγγιση στον έλεγχο της φαρμακευτικής συσκευασίας θεωρείται ελλιπής.

Οι μελέτες που αφορούν συστήματα περιέκτη-πώματος και πραγματικές αλληλεπιδράσεις συσκευασίας-προϊόντος προσφέρουν ίσως το πιο ουσιαστικό γενικό συμπέρασμα της ανασκόπησης. Η εργασία των Qi et al. αποτυπώνει με ιδιαίτερα σαφή τρόπο μια ολιστική και βασισμένη στην εκτίμηση κινδύνου φιλοσοφία, σύμφωνα με την οποία το σύστημα φιαλιδίου-πώματος αντιμετωπίζεται ως ολοκληρωμένο λειτουργικό σύστημα και όχι ως άθροισμα ανεξάρτητων υλικών. Η συγκεκριμένη έρευνα συνδέει τις μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών με πρότυπους διαλύτες, τοξικολογική αξιολόγηση, στοιχειακά δεδομένα και επιβεβαίωση σε πραγματικά βιοφαρμακευτικά προϊόντα. [68]

Η λογική της μελέτης των Qi et al. ενισχύεται από συμπληρωματικές εργασίες, όπως των Li et al., η οποία υποστηρίζει την ανάγκη για ολιστικά και βασισμένα στην εκτίμηση κινδύνου προγράμματα αξιολόγησης, [70] καθώς και από τη μελέτη του Jenke, η οποία αναδεικνύει τη σημασία της σύνδεσης μεταξύ εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. [76] Επιπλέον, η μελέτη των Jordi et al. προσθέτει μια σημαντική μεθοδολογική διάσταση, δείχνοντας ότι ακόμη και η ποιοτική αξιολόγηση εκχυλίσμων ουσιών από εξαρτήματα μίας χρήσης επηρεάζεται ουσιαστικά από την επιλογή των προτύπων αναφοράς. [77]

Στο ίδιο πλαίσιο, η εργασία των Wei et al. έδειξε ότι ένα ελαστομερικό πώμα μπορεί να αποδώσει συγκεκριμένες εκχυλίσιμες ουσίες που στη συνέχεια ανιχνεύονται στο φαρμακευτικό προϊόν και αποκτούν τοξικολογική σημασία. [66] Παράλληλα, η μελέτη των Zidan et al. προχώρησε ένα βήμα πιο πέρα, αποδεικνύοντας ότι μία εκλυόμενη ουσία, όπως η διφαινυλογουανιδίνη, μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη δραστική ουσία και να επηρεάσει τη στερεή και τη διαλυτή της συμπεριφορά. Η παρατήρηση αυτή είναι

ιδιαίτερα σημαντική, γιατί μετατοπίζει τη συζήτηση στο ζήτημα της επίδρασης της εκλύομενης ουσίας μέσα στο ίδιο το προϊόν. [67]

Ένα ακόμη βασικό μοτίβο που διατρέχει τόσο τις κύριες όσο και τις συμπληρωματικές μελέτες που παρουσιάστηκαν είναι ότι τα δεδομένα των εκχυλίσμων ουσιών αποκτούν πραγματική αξία μόνο όταν εντάσσονται σε στρατηγική αξιολόγησης κινδύνου. Ο Jenke (2005) έχει ήδη αναδείξει τη σημασία της σύνδεσης μεταξύ εκχυλίσμων και εκλύομενων ουσιών. [76]. Επιπρόσθετα, τα πιο πρόσφατα άρθρα των Qi, Legrand, Bello και Wei δείχνουν στην πράξη ότι τα προφίλ των εκχυλίσμων ουσιών αξιοποιούνται για την επιλογή των ουσιών-στόχων, την ιεράρχηση των χημικών ευρημάτων, τον σχεδιασμό στοχευμένων μεθόδων παρακολούθησης και την τοξικολογική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. [68, 61, 62, 63, 66]

Η συμπληρωματική βιβλιογραφία των Broschard et al., των Paskiet et al. και των σχετικών πρωτοβουλιών του Product Quality Research Institute (PQRI) για τα παρεντερικά και οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα (PODP) ενισχύει τη θέση ότι η αναλυτική ανίχνευση μετατρέπεται σε χρήσιμη απόφαση ποιότητας μόνο όταν συνδέεται με όρια τοξικολογικής ανησυχίας, επιτρεπόμενα όρια ημερήσιας έκθεσης, υπολογιστικές προσεγγίσεις ποσοτικής σχέσης δομής–δραστηκότητας και σχετικά κανονιστικά πλαίσια, όπως τα ICH M7, Q3C και Q3D. Με αυτή τη λογική, ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της συσκευασίας αναδεικνύεται ως κατεξοχήν διεπιστημονικό πεδίο, στο οποίο η αναλυτική χημεία, η φαρμακευτική τεχνολογία, η μελέτη σταθερότητας και η τοξικολογία λειτουργούν αλληλοσυμπληρωματικά. [69, 71]

Συνολικά, η βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει την υπεροχή μιας μοναδικής αναλυτικής τεχνικής, αλλά τη συνδυαστική εφαρμογή διαφορετικών τεχνικών στο πλαίσιο ενός ολοκληρωμένου και βασισμένου στην εκτίμηση κινδύνου προγράμματος αξιολόγησης. Οι προσεγγίσεις που βασίζονται στην αέρια χρωματογραφία είναι κρίσιμες για πτητικές και ημιπτητικές ενώσεις, καθώς και για τη διερεύνηση φαινομένων μετανάστευσης και διαπερατότητας. Οι προσεγγίσεις που βασίζονται στην υγρή χρωματογραφία είναι απαραίτητες για μη πτητικές ή πολικότερες οργανικές ουσίες, τόσο στο πλαίσιο στοχευμένης ανάλυσης όσο και στο πλαίσιο ευρύτερου ελέγχου διαλογής, ενώ η κατάλληλη προετοιμασία του δείγματος μπορεί να καθορίσει αποφασιστικά την τελική αναλυτική επίδοση. Οι τεχνικές υψηλής διακριτικής ικανότητας και η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι ουσιώδεις για την ασφαλή δομική

ταυτοποίηση άγνωστων ουσιών. Η φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα είναι αναντικατάστατη για την ανόργανη και στοιχειακή διάσταση του προβλήματος. Τέλος, οι μελέτες πραγματικών αλληλεπιδράσεων συσκευασίας-προϊόντος δείχνουν ότι το τελικό ζητούμενο δεν είναι η απλή παρουσία μιας ουσίας, αλλά το κατά πόσον αυτή επηρεάζει την ποιότητα, τη σταθερότητα ή την ασφάλεια του προϊόντος. Αυτό συνιστά και το κεντρικό συμπέρασμα της παρούσας ανασκόπησης, ότι δηλαδή ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της φαρμακευτικής συσκευασίας πρέπει να σχεδιάζεται ως ολοκληρωμένο πρόγραμμα αξιολόγησης συστήματος και όχι ως αποσπασματικός έλεγχος μεμονωμένων υλικών ή μεμονωμένων τεχνικών.

4. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Η συγκριτική αξιολόγηση των αναλυτικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών δεν μπορεί να βασιστεί σε ένα μόνο κριτήριο, καθώς κάθε τεχνική ανταποκρίνεται σε διαφορετικό αναλυτικό σκοπό και παρουσιάζει διαφορετικές δυνατότητες ως προς το είδος των ουσιών που ανιχνεύει, την ευαισθησία, τον βαθμό δομικής πληροφορίας που παρέχει, τον χρόνο ανάλυσης, την πολυπλοκότητα της προετοιμασίας δείγματος και το συνολικό κόστος εφαρμογής. Η βιβλιογραφία που αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο δείχνει με σαφήνεια ότι η καταλληλότητα μιας τεχνικής εξαρτάται όχι μόνο από την επίδοσή της, αλλά και από τη θέση της μέσα στο συνολικό στρατηγικό σχήμα των μελετών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών. [61, 68]

Πρώτο βασικό κριτήριο σύγκρισης αποτελεί η κατηγορία των ουσιών που μπορεί να μελετήσει αποτελεσματικά κάθε τεχνική. Οι τεχνικές που βασίζονται στην αέρια χρωματογραφία σε σύζευξη με φασματομετρία μάζας είναι ιδιαίτερα κατάλληλες για πτητικές και ημιπτητικές οργανικές ενώσεις, καθώς και για προβλήματα μετανάστευσης και διαπερατότητας μικρών μορίων, όπως έδειξαν οι σχετικές μελέτες για διαφυγή βενζυλικής αλκοόλης και migration φθαλικών ενώσεων. Από την άλλη πλευρά, οι προσεγγίσεις που βασίζονται στην υγρή χρωματογραφία είναι καταλληλότερες για μη πτητικές, πολικότερες ή θερμικά ασταθείς οργανικές ουσίες, ενώ οι τεχνικές υψηλής διακριτικής ικανότητας και ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός αποκτούν ιδιαίτερη σημασία όταν το ζητούμενο είναι η ασφαλής δομική ταυτοποίηση άγνωστων ουσιών. Τέλος, η φασματομετρία μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα καλύπτει την ανόργανη και στοιχειακή διάσταση, η οποία δεν μπορεί να προσεγγιστεί επαρκώς με αμιγώς οργανικές τεχνικές. [56, 60, 65]

Δεύτερο σημαντικό κριτήριο είναι η ευαισθησία της κάθε τεχνικής, η οποία συνδέεται άμεσα με τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι δεν υπάρχει μία ενιαία ιεραρχία ανεξάρτητα από το αναλυτικό πλαίσιο, ωστόσο μπορούν να εντοπιστούν σαφείς τάσεις. Στη μελέτη των Bello et al. η πλατφόρμα UHPLC-HRMS με postcolumn infusion παρουσίασε όρια ανίχνευσης από 0,03 έως 7,91 ng/mL, γεγονός που υπογραμμίζει την πολύ υψηλή ευαισθησία της τεχνικής για πλαστικά

πρόσθετα σε σύνθετες μήτρες. [62] Αντίστοιχα, η στοχευμένη HPLC/PDA μέθοδος των Legrand et al. έδωσε LOD στην περιοχή 0,01–0,07 ppm και LOQ στην περιοχή 0,02–0,21 ppm για τα εξεταζόμενα πρόσθετα, [61] ενώ η ICP-MS στη μελέτη των Fujimori et al. έδειξε LOD 0,05 µg/L και LOQ 0,1 µg/L για το βολφράμιο. [64] Στις μελέτες που συγκρίνουν περισσότερες από μία τεχνικές, όπως των Qi et al., φαίνεται επίσης ότι η LC/MS μπορεί να φτάσει σε επίπεδα ppb για ιονιζόμενες οργανικές ενώσεις, ενώ η LC/UV και η GC/MS κινούνται περισσότερο σε επίπεδα ppm για αντιπροσωπευτικά extractables, ανάλογα πάντοτε με τη φύση του αναλύτη και τον σχεδιασμό της μεθόδου. [68]

Τρίτο κριτήριο είναι ο τύπος αναλυτικής πληροφορίας που αποδίδει κάθε τεχνική. Οι απλούστερες στοχευμένες χρωματογραφικές μέθοδοι, όπως η HPLC/PDA, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν υπάρχουν προκαθορισμένες ουσίες-στόχοι και διαθέσιμα πρότυπα, όμως έχουν περιορισμένη ικανότητα ασφαλούς ταυτοποίησης αγνώστων. Αντίθετα, η LC-HRMS επεκτείνει ουσιαστικά τη δυνατότητα αναγνώρισης μέσω συνδυασμού ακριβούς μάζας, ισοτοπικού προτύπου, χρόνου κατακράτησης και φασμάτων διαδοχικής φασματομετρίας μάζας, ενώ τεχνικές όπως η FT-ICR-MS και η NMR είναι καθοριστικές όταν απαιτείται οριστική δομική επιβεβαίωση. Συνεπώς, όσο αυξάνεται η ανάγκη χημικής βεβαιότητας, τόσο αυξάνεται και η αναγκαιότητα χρήσης τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας και συμπληρωματικών φασματοσκοπικών εργαλείων. [51, 52 56]

Τέταρτο κριτήριο είναι ο χρόνος ανάλυσης και η συνολική επιχειρησιακή πολυπλοκότητα. Δεν αρκεί να εξετάζεται μόνο ο χρόνος του χρωματογραφικού διαχωρισμού, αλλά και ο χρόνος που απαιτείται για την προετοιμασία δείγματος, την εκχύλιση, την πιθανή προ-συγκέντρωση και την επεξεργασία των δεδομένων. Εξίσου σημαντικό ως πέμπτο κριτήριο είναι το σχετικό κόστος. Παρότι τα περισσότερα άρθρα δεν δίνουν άμεσα οικονομικά στοιχεία, από τη μεθοδολογική τους πολυπλοκότητα προκύπτει ότι οι τεχνικές δεν έχουν το ίδιο αναλυτικό και λειτουργικό κόστος. Οι κλασικές HPLC/UV ή GC/MS προσεγγίσεις είναι γενικά πιο προσιτές και λειτουργικά σταθερές για στοχευμένη εφαρμογή, ενώ η UHPLC-HRMS, η FT-ICR-MS, η NMR και η ICP-MS απαιτούν ακριβότερο εξοπλισμό, μεγαλύτερη τεχνική εξειδίκευση και συνήθως πιο απαιτητική επεξεργασία δεδομένων. Επομένως, η επιλογή τεχνικής δεν πρέπει να γίνεται μόνο με βάση τη μέγιστη δυνατή ευαισθησία ή τον υψηλότερο βαθμό

δομικής πληροφορίας, αλλά και με βάση την αναλογικότητα μεταξύ ερευνητικού ερωτήματος, αναμενόμενου κινδύνου και επιχειρησιακής δυνατότητας.

Έκτο και ιδιαίτερα ουσιαστικό κριτήριο αποτελεί η καταλληλότητα της τεχνικής ως προς τον αναλυτικό σκοπό. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι διαφορετικές τεχνικές υπηρετούν διαφορετικά στάδια της αξιολόγησης. Οι GC-MS και HPLC/UV μέθοδοι μπορούν να είναι επαρκείς για στοχευμένη ανίχνευση γνωστών προσθέτων ή συγκεκριμένων μεταναστευουσών ουσιών. Οι LC-HRMS πλατφόρμες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για ανίχνευση, ευρεία χαρτογράφηση και αρχική ιεράρχηση χημικών ευρημάτων. Η FT-ICR-MS και η NMR είναι περισσότερο κατάλληλες για περιπτώσεις αγνώστων ουσιών όπου απαιτείται ασφαλής ταυτοποίηση. Η ICP-MS είναι η κατεξοχήν τεχνική για στοιχειακές προσμίξεις. Τέλος, η ολοκληρωμένη αξιολόγηση συστημάτων περιέκτη-πώματος απαιτεί συχνά συνδυασμό πολλών τεχνικών, όπως έδειξαν οι μελέτες που συνέδεσαν μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων, τοξικολογική ερμηνεία και επιβεβαίωση σε πραγματικά προϊόντα.

Στους πίνακες που ακολουθούν συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των κυριότερων αναλυτικών τεχνικών που αξιοποιούνται στον ποιοτικό χημικό έλεγχο φαρμακευτικών συσκευασιών.

Τεχνική	Κύρια κατηγορία ουσιών	Κύριος αναλυτικός σκοπός	Είδος πληροφορίας που παρέχει
GC-MS/ HS-GC-MS	Πτητικές και ημιπτητικές οργανικές ουσίες	Ανίχνευση μεταναστευουσών ή εκλυόμενων ουσιών, διερεύνηση migration και permeation	Χρόνος κατακράτησης, φάσμα μάζας, ποιοτική και ποσοτική πληροφορία
HPLC/PDA ή HPLC/UV	Μη πτητικές ή μέτρια πολικές οργανικές ουσίες, κυρίως γνωστά πρόσθετα	Στοχευμένη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση γνωστών αναλυτών	Χρόνος κατακράτησης και απορρόφηση στην υπεριώδη/ορατή περιοχή
UHPLC-HRMS / LC-HRMS	Μη πτητικές, πολικές ή ημιπολικές οργανικές ουσίες, πλαστικά πρόσθετα, άγνωστα leachables	Έλεγχος διαλογής, αναγνώριση, ημιποσοτική εκτίμηση,	Ακριβής μάζα, ισοτοπικό πρότυπο, χρόνος κατακράτησης, φάσματα MS/MS

		αρχική τοξικολογική ιεράρχηση	
FT-ICR-MS / NMR	Άγνωστες οργανικές ουσίες και extractables χαμηλής συγκέντρωσης	Οριστική ή υψηλής βεβαιότητας δομική ταυτοποίηση	Στοιχειακή σύσταση, ακριβής μάζα, δομική πληροφορία και συνδεσμολογία
ICP-MS	Στοιχειακές και ανόργανες προσμίξεις	Ποσοτικός προσδιορισμός μεταλλικών/στοιχειακών προσμίξεων και extractables/leachables	Στοιχειακή ταυτότητα και συγκέντρωση σε πολύ χαμηλά επίπεδα
Συνδυαστική πολυτεχνική προσέγγιση	Οργανικές, στοιχειακές, γνωστές και άγνωστες ουσίες	Ολιστική αξιολόγηση extractables/leachables και αλληλεπιδράσεων συσκευασίας-προϊόντος	Συνδυασμός ποιοτικής, ποσοτικής, δομικής και τοξικολογικής πληροφορίας

Πίνακας 27. Συγκριτική παρουσίαση των βασικών αναλυτικών τεχνικών ως προς κατηγορία ουσιών, αναλυτικό σκοπό και είδος πληροφορίας

Τεχνική	Σχετική ευαισθησία	Σχετικός χρόνος εφαρμογής	Σχετικό κόστος	Ενδεικτικές μελέτες
GC-MS / HS-GC-MS	Υψηλή για πτητικές/ημιπτητικές ουσίες	Μέτριος	Μέτριο	Thakare et al. (2019), Singh et al. (2019), Pickl et al. (2011)
HPLC/PDA ή HPLC/UV	Μέτρια έως υψηλή, ανάλογα με τον αναλύτη	Μέτριος	Χαμηλό έως μέτριο	Legrand et al. (2018), Fu et al. (2022)
UHPLC-HRMS / LC-HRMS	Πολύ υψηλή	Μέτριος έως υψηλός	Υψηλό	Bello et al. (2023), Bello et al. (2024)
FT-ICR-MS / NMR	Πολύ υψηλή ως προς την ταυτοποίηση	Υψηλός	Πολύ υψηλό	Fu et al. (2022), Norwood et al. (2013)

ICP-MS	Πολύ υψηλή	Μέτριος έως υψηλός	Υψηλό	Fujimori et al. (2013), Solomon & Nelson (2017), Qi et al. (2021)
Συνδυαστική πολυτεχνική προσέγγιση	Η υψηλότερη συνολικά σε επίπεδο συστήματος	Υψηλός	Υψηλό έως πολύ υψηλό	Qi et al. (2021), Wei et al. (2017), Zidan et al. (2017)

Πίνακας 28. Συγκριτική παρουσίαση των βασικών αναλυτικών τεχνικών ως προς ευαισθησία, χρόνο και σχετικό κόστος

Η σύγκριση των τεχνικών ως προς την ευαισθησία και τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης παρουσιάζει ιδιαίτερη σημασία, επειδή τα χαρακτηριστικά αυτά καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα κάθε μεθόδου να εντοπίζει ουσίες χαμηλής συγκέντρωσης σε σύνθετες μήτρες. Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται ενδεικτικά τα σχετικά δεδομένα από τις επιλεγμένες μελέτες.

Τεχνική	Ενδεικτική μελέτη	Ενδεικτικά LOD/LOQ από τη βιβλιογραφία	Συνολική ευαισθησία	Σχόλιο
HS-GC-MS	Thakare et al. (2019)	Δεν δίνονται συγκεντρωτικά LOD/LOQ για τη μελέτη διαπερατότητας	Υψηλή για πτητικές και ημιπτητικές ενώσεις	Η αξία της τεχνικής στη συγκεκριμένη μελέτη έγκειται κυρίως στη μηχανιστική τεκμηρίωση της διαπερατότητας της βενζυλικής αλκοόλης μέσω του tip-cap
HS-SPME-GC/MS	Pickl et al. (2011)	Εύρος ποσοτικοποίησης 5–200 µg/L για 2,6-δισοπροπυλοφαινόλη	Υψηλή	Η μελέτη δείχνει ότι η ευαισθησία ενισχύεται σημαντικά μέσω της κατάλληλης προετοιμασίας δείγματος σε σύνθετες μήτρες
HPLC/PDA ή HPLC/UV	Legrand et al. (2018)	LOD περίπου 0,01–0,07 ppm και LOQ περίπου 0,02–0,21 ppm για τα εξεταζόμενα πρόσθετα	Μέτρια έως υψηλή	Επαρκής ευαισθησία για στοχευμένη ανάλυση γνωστών προσθέτων σε ελεγχόμενη μήτρα

UHPLC-HRMS με postcolumn infusion	Bello et al. (2023)	LOD 0,03–7,91 ng/mL· γραμμικότητα έως 250 ng/mL	Πολύ υψηλή	Από τις πιο ευαίσθητες οργανικές τεχνικές των επιλεγμένων μελετών, κατάλληλη για screening και ημιποσοτική εκτίμηση
UHPLC-HRMS σε εφαρμοσμένη μελέτη leachables	Bello et al. (2024)	Δεν παρουσιάζονται νέα συγκεντρωτικά LOD/LOQ ως κύριο εύρημα· η μελέτη στηρίζεται στη generic platform του 2023	Πολύ υψηλή	Η μελέτη αναδεικνύει περισσότερο την εφαρμοσμένη αξία της πλατφόρμας παρά νέο validation ως προς LOD/LOQ
HPLC-FT-ICR-MS-NMR	Fu et al. (2022)	Η μελέτη επικεντρώνεται κυρίως στη δομική ταυτοποίηση δύο εκχυλίσμων ουσιών, με την HPLC να χρησιμοποιείται συμπληρωματικά για την ποσοτική τους προσέγγιση	Υψηλή ως προς την ταυτοποίηση	Η ισχύς της τεχνικής δεν έγκειται μόνο στην ευαισθησία αλλά κυρίως στη δομική βεβαιότητα που παρέχει
SPE/HPLC	Wei et al. (2017)	LOD/LOQ για τα τρία στοχευμένα extractables: 0,01/0,04 ppm, 0,02/0,07 ppm και 0,01/0,04 ppm, αντίστοιχα	Μέτρια έως υψηλή	Ιδιαίτερα χρήσιμη όταν οι ενώσεις ενδιαφέροντος έχουν ήδη απομονωθεί και ταυτοποιηθεί
ICP-MS	Fujimori et al. (2013)	LOD 0,05 µg/L και LOQ 0,1 µg/L για το βολφράμιο	Πολύ υψηλή	Πολύ υψηλή ευαισθησία για στοχευμένο στοιχειακό προσδιορισμό
ICP-MS	Solomon & Nelson (2017)	Τα LOD/LOQ υπολογίστηκαν από 7 λευκά δείγματα και δίνονται ανά στοιχείο· ενδεικτικά κυμαίνονται	Πολύ υψηλή	Ισχυρή τεχνική για την πολυστοιχειακή αποτύπωση του ανόργανου προφίλ εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών

		από 0,0089/0,0284 έως 0,8449/2,6907		
Συνδυαστική προσέγγιση πολλαπλών τεχνικών	Qi et al. (2021)	Το άρθρο δείχνει ότι GC/MS, HPLC/UV, HPLC/ELSD και HPLC/MS/MS κινούνται σε επίπεδα ppm για οργανικά extractables, ενώ η ICP/MS σε επίπεδα ppb για στοιχεία	Η υψηλότερη συνολικά σε επίπεδο συστήματος	Η μελέτη αναδεικνύει τη συμπληρωματικότητα των τεχνικών και όχι την υπεροχή μίας μόνο μεθόδου

Πίνακας 29. Τεχνική αποτίμηση ορίων ανίχνευσης/ποσοτικοποίησης σε σχέση με τη μεθοδολογική επάρκεια

Τα LOD/LOQ είναι σημαντικό να εξετάζονται και σε συνάρτηση με το ΑΕΤ, δηλαδή το επίπεδο αναφοράς πάνω από το οποίο ένα εύρημα πρέπει να αναφέρεται και να διερευνάται περαιτέρω. Η πρακτική σημασία της σύνδεσης αυτής φαίνεται καθαρά στη μελέτη των Legrand et al. όπου το SCT/ΑΕΤ ενσωματώθηκε ρητά στη λογική αξιολόγησης, [61] αλλά και στη μελέτη των Bello et al. όπου επισημαίνεται ότι το ΑΕΤ δεν πρέπει να είναι χαμηλότερο από το LOD/LOQ της μεθόδου, διαφορετικά δεν καθίσταται εφικτή η αναγνώριση και η τοξικολογική αξιολόγηση των ενώσεων ενδιαφέροντος. [62]

Παρά τη σημασία της ευαισθησίας και των ορίων ανίχνευσης, τα παραπάνω δεδομένα δεν αρκούν μεμονωμένα για την επιλογή της καταλληλότερης τεχνικής. Η τελική αναλυτική επίδοση επηρεάζεται ουσιαστικά και από τον τύπο των ουσιών που πρόκειται να μελετηθούν, καθώς και από τον ειδικό αναλυτικό σκοπό, όπως αν πρόκειται για έλεγχο διαλογής, στοχευμένη ποσοτικοποίηση, δομική ταυτοποίηση ή αξιολόγηση πραγματικών αλληλεπιδράσεων συσκευασίας-προϊόντος.

Κατηγορία ουσιών / αναλυτικός σκοπός	Καταλληλότερη τεχνική	Συμπληρωματική τεχνική	Αιτιολόγηση	Ενδεικτικές μελέτες
Πτητικές και ημιπτητικές οργανικές ουσίες	GC-MS / HS-GC-MS	HS-SPME-GC/MS	Οι τεχνικές αυτές είναι ιδιαίτερα κατάλληλες για ουσίες με επαρκή πτητικότητα και για μελέτες μετανάστευσης	Thakare et al. (2019), Singh et al. (2019), Pickl et al. (2011)
Μη πτητικές, πολικές ή θερμικά ασταθείς οργανικές ουσίες	HPLC/PDA, LC-MS, UHPLC-HRMS	SPE/HPLC, microextraction-based LC approaches	Η υγρή χρωματογραφία είναι καταλληλότερη όταν οι ενώσεις δεν μπορούν να αναλυθούν αξιόπιστα με αέρια χρωματογραφία	Legrand et al. (2018), Bello et al. (2023, 2024)
Screening μεγάλου αριθμού πιθανών προσθέτων ή leachables	UHPLC-HRMS	Βάσεις δεδομένων, ημιποσοτική εκτίμηση, στοχευμένη συμπληρωματική μέθοδος	Παρέχει ευρεία χημική κάλυψη, ακριβή μάζα και δυνατότητα αρχικής τοξικολογικής ιεράρχησης	Bello et al. (2023), Bello et al. (2024)
Στοχευμένη ποσοτικοποίηση γνωστών προσθέτων	HPLC/PDA ή HPLC/UV	SPE/HPLC, GC-MS ανάλογα με τη φύση του αναλύτη	Όταν οι ουσίες-στόχοι είναι γνωστές και υπάρχουν πρότυπα, οι στοχευμένες μέθοδοι είναι πιο απλές και αποτελεσματικές	Legrand et al. (2018), Wei et al. (2017)
Δομική ταυτοποίηση άγνωστων extractables	FT-ICR-MS / NMR	HPLC για αρχικό εντοπισμό και απομόνωση	Η υψηλή διακριτική ικανότητα στη μάζα και η δομική πληροφορία του NMR είναι κρίσιμες όταν απαιτείται ασφαλής ταυτοποίηση	Fu et al. (2022), Norwood et al. (2013)
Στοιχειακές και ανόργανες προσμίξεις	ICP-MS	Κατάλληλη εκχύλιση ή πέψη δείγματος	Η ICP-MS είναι η κατεξοχήν τεχνική για ιχνοποσοτικό προσδιορισμό στοιχείων και μετάλλων	Fujimori et al. (2013), Solomon & Nelson (2017), Qi et al. (2021)
Αξιολόγηση πραγματικών αλληλεπιδράσεων	Συνδυαστική προσέγγιση	GC-MS, LC-MS/HRMS, ICP-	Καμία μεμονωμένη τεχνική δεν αρκεί όταν εξετάζεται η συνολική επίδραση του περιέκτη στο προϊόν	Qi et al. (2021), Thakare et al. (2019),

συσκευασίας- προϊόντος		MS, δομικές τεχνικές		Zidan et al. (2017)
Τοξικολογική ιεράρχηση και επιβεβαίωση καταλληλότητας συστήματος	Συνδυασμός αναλυτικής τεχνικής και αξιολόγηση κινδύνου	QSAR, TTC, PDE, βιβλιογραφική τεκμηρίωση	Η αναλυτική ανίχνευση αποκτά πρακτική σημασία μόνο όταν συνδέεται με αξιολόγηση κινδύνου	Wei et al. (2017), Qi et al. (2021), Bello et al. (2023)

Πίνακας 30. Καταλληλότητα αναλυτικών τεχνικών ανά κατηγορία ουσιών και αναλυτικό σκοπό

Ο παραπάνω πίνακας δείχνει ότι η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση των αναμενόμενων ουσιών και από το ειδικό αναλυτικό ερώτημα. Οι τεχνικές δεν λειτουργούν ανταγωνιστικά, αλλά συμπληρωματικά. Για τον λόγο αυτό, στις σύγχρονες μελέτες εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών προκρίνεται συνήθως μια συνδυαστική στρατηγική, στην οποία διαφορετικές τεχνικές επιστρατεύονται διαδοχικά ή παράλληλα, ώστε να εξασφαλιστούν τόσο η ευαισθησία όσο και η χημική βεβαιότητα που απαιτεί η αξιολόγηση κινδύνου.

Ιδιαίτερη σημασία για τη συγκριτική αποτίμηση των τεχνικών έχει και η στρατηγική προετοιμασίας δείγματος, καθώς αυτή επηρεάζει άμεσα την ανάκτηση των αναλυτών, την ευαισθησία, την καθαρότητα του δείγματος και τελικά την αξιοπιστία της ανάλυσης. Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται οι βασικές στρατηγικές προετοιμασίας δείγματος που εφαρμόστηκαν στις επιλεγμένες μελέτες και η λειτουργική τους συμβολή στο συνολικό αναλυτικό σχήμα.

Μελέτη	Τεχνική ανάλυσης	Στρατηγική προετοιμασίας δείγματος	Ρόλος της προετοιμασίας δείγματος
Bello et al. (2023)	UHPLC-HRMS με postcolumn infusion	Υπερηχοβοηθούμενη διασκορπιστική υγρή-υγρή μικροεκχύλιση (UA-DLLME)	Προ-συγκέντρωση των εκλυόμενων και βελτίωση της ευαισθησίας σε πολύ χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης
Bello et al. (2024)	UHPLC-HRMS	Διασκορπιστική υγρή-υγρή μικροεκχύλιση, προσαρμοσμένη σε διαφορετικά νοσοκομειακά παρασκευασμένα προϊόντα	Υποστήριξη ημιποσοτικού screening σε διαφορετικές μήτρες και διαφορετικούς τύπους περιεκτών

Legrand et al. (2018)	HPLC/PDA	Άμεση ανάλυση διαλυμάτων από extractables/leachables studies σε πλαστικούς περιέκτες	Απλούστερη προσέγγιση, επαρκής όταν το αναλυτικό ερώτημα αφορά γνωστά πρόσθετα και ελεγχόμενη μήτρα
Pickl et al. (2011)	HS-SPME-GC/MS	Μικροεκχύλιση στερεάς φάσης στον υπερκείμενο χώρο (HS-SPME)	Καθαρισμός και εμπλουτισμός δείγματος, ιδιαίτερα χρήσιμος σε σύνθετες μήτρες όπως λιπιδικά γαλακτώματα
Thakare et al. (2019)	HS-GC-MS	Headspace προσέγγιση σε σφραγισμένα φιαλίδια που περιείχαν τις προγεμισμένες σύριγγες μετά από καταπόνηση	Επέτρεψε τη μελέτη της διαπερατότητας της βενζυλικής αλκοόλης μέσω του tip-cap χωρίς άμεση καταστροφή του συστήματος
Wei et al. (2017)	SPE/HPLC, GC-MS, NMR	Απομόνωση/εμπλουτισμός με στερεά φάση εκχύλισης (SPE) και ημιπαρασκευαστικός διαχωρισμός για τα extractables	Στήριξη τόσο της ταυτοποίησης όσο και της μεταγενέστερης στοχευμένης παρακολούθησης των ενώσεων στο προϊόν
Fujimori et al. (2013)	ICP-MS	Εκχύλιση του βολφραμίου από τις σύριγγες με 0,5% υδροξείδιο του αμμωνίου, θέρμανση και υπερήχηση	Βελτιστοποιημένη εκχύλιση για αποδοτική ανάκτηση του στοιχείου πριν από τη στοιχειακή ανάλυση
Solomon & Nelson (2017)	ICP-MS	Εκχύλιση με διαλύτες διαφορετικής οξύτητας/πολικότητας και μικροκυματική πέψη των φιαλιδίων	Συνδυασμός ήπιων και επιθετικών προσεγγίσεων για χαρτογράφηση του ανόργανου προφίλ extractables/leachables
Moreta & Tena (2015)	UHPLC-VWD / TOF-MS	Εκχύλιση στερεού-υγρού (SLE), εκχύλιση στερεού-υγρού με εστιασμένους υπερήχους (FUSLE) και εκχύλιση υγρού υπό πίεση (PLE)	Η επιλογή εκχυλιστικής στρατηγικής επηρεάζει ουσιαστικά την ανάκτηση προσθέτων από πολυστρωματικά υλικά συσκευασίας
Sun, Xing, & Du (2020)	LC-MS	Διασκορπιστική υγρή-υγρή μικροεκχύλιση με στερεοποίηση επιπλέοντος οργανικού σταγονιδίου (DLLME-SFO)	Ενίσχυση ευαισθησίας και ανάκτησης εκχυλίσμων πριν από την τελική LC-MS ανάλυση
Qi et al. (2021)	Συνδυαστική προσέγγιση πολλαπλών τεχνικών	Χρήση πρότυπων διαλυτών και σχεδιασμένων συνθηκών εκχύλισης προσαρμοσμένων στα υλικά και στα βιοφαρμακευτικά προϊόντα	Έδειξε ότι η προετοιμασία δείγματος αποτελεί οργανικό μέρος της λογικής αξιολόγησης βάσει κινδύνου και όχι απλώς ένα προκαταρκτικό τεχνικό στάδιο

Πίνακας 31. Συνοπτική παρουσίαση στρατηγικών προετοιμασίας δείγματος στις επιλεγμένες μελέτες

Όπως προκύπτει από τα δεδομένα του παραπάνω πίνακα, η προετοιμασία δείγματος δεν αποτελεί απλώς ένα προκαταρκτικό τεχνικό στάδιο, αλλά κρίσιμο παράγοντα της συνολικής αναλυτικής επίδοσης. Τεχνικές όπως η μικροεκχύλιση, η προσέγγιση headspace, η στερεά φάση εκχύλισης και η στοχευμένη στοιχειακή εκχύλιση, ή κατά περίπτωση η μικροκυματική πέψη, μπορούν να βελτιώσουν ουσιαστικά την ανάκτηση των αναλυτών, να περιορίσουν τις παρεμβολές της μήτρας και να αυξήσουν την ευαισθησία της μεθόδου. Επομένως, η συγκριτική αξιολόγηση των αναλυτικών τεχνικών δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στο όργανο ή στον τύπο του ανιχνευτή, αλλά να περιλαμβάνει και τη στρατηγική προετοιμασίας δείγματος, η οποία συχνά καθορίζει σε αποφασιστικό βαθμό την αποτελεσματικότητα και την αξιοπιστία της τελικής ανάλυσης.

Μετά την επιμέρους σύγκριση των τεχνικών ως προς την ευαισθησία, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, την καταλληλότητα ανά κατηγορία ουσιών και τη σημασία της προετοιμασίας δείγματος, κρίνεται χρήσιμη μια συνοπτική σύνθεση των βασικών συμπερασμάτων του κεφαλαίου. Στον πίνακα που ακολουθεί αποτυπώνεται συγκεντρωτικά ο βαθμός αναλυτικής βεβαιότητας που μπορεί να προσφέρει κάθε τεχνική, σε συνάρτηση με τον λειτουργικό της ρόλο μέσα στη συνολική διαδικασία αξιολόγησης. Με τον τρόπο αυτό, ο πίνακας λειτουργεί ως συνθετική σύνοψη της συγκριτικής αποτίμησης, αναδεικνύοντας όχι μόνο τι μπορεί να ανιχνεύσει κάθε τεχνική, αλλά και ποιο επίπεδο χημικής και αξιολογικής τεκμηρίωσης μπορεί να υποστηρίξει.

Τεχνική	Κύριος λειτουργικός ρόλος	Βαθμός αναλυτικής βεβαιότητας	Αξιόπιστη τεκμηρίωση	Κύριος περιορισμός
GC-MS / HS-GC-MS	Αρχικός εντοπισμός και στοχευμένη παρακολούθηση πτητικών ή ημιπτητικών ουσιών	Μέτριος έως υψηλός	Παρουσία και, σε κατάλληλες περιπτώσεις, ταυτότητα γνωστών ή αναμενόμενων πτητικών/ημιπτητικών ενώσεων	Περιορισμένη καταλληλότητα για μη πτητικές ή θερμικά ασταθείς ουσίες
HPLC/PDA ή HPLC/UV	Στοχευμένη ποσοτικοποίηση γνωστών αναλυτών	Μέτριος	Ποσοτικός προσδιορισμός γνωστών ενώσεων όταν υπάρχουν πρότυπα και	Περιορισμένη ικανότητα ασφαλούς ταυτοποίησης αγνώστων

			επαρκής χρωματογραφικός διαχωρισμός	
UHPLC-HRMS / LC-HRMS	Έλεγχος διαλογής, αναγνώριση και ημιποσοτική ιεράρχηση	Υψηλός	Αναγνώριση πιθανών εκλυόμενων μέσω ακριβούς μάζας, ισοτοπικού προτύπου και MS/MS	Η ταυτοποίηση δεν είναι πάντοτε οριστική χωρίς συμπληρωματική επιβεβαίωση
FT-ICR-MS / NMR	Υψηλής βεβαιότητας δομική ταυτοποίηση	Πολύ υψηλός	Ακριβής χημική και δομική ταυτότητα άγνωστων ουσιών	Αυξημένη πολυπλοκότητα, υψηλό κόστος, περιορισμένη χρήση σε έλεγχο ρουτίνας
ICP-MS	Στοιχειακή επιτήρηση και ποσοτικοποίηση	Πολύ υψηλός για στοιχεία	Ταυτότητα και συγκέντρωση μεταλλικών/στοιχειακών προσμίξεων σε πολύ χαμηλά επίπεδα	Δεν παρέχει πληροφορία για οργανική δομή
Συνδυαστική προσέγγιση πολλαπλών τεχνικών	Ολιστική επιβεβαίωση καταλληλότητας συστήματος	Ο υψηλότερος συνολικά σε επίπεδο αξιολόγησης	Τεκμηρίωση της παρουσίας και της χημικής ταυτότητας της ουσίας/αξιολόγηση της δυνητικής επίδρασής της στην ποιότητα, τη σταθερότητα και την ασφάλεια	Απαιτεί χρόνο, εξοπλισμό και υψηλή μεθοδολογική οργάνωση

Πίνακας 32. Βαθμός αναλυτικής βεβαιότητας και λειτουργικός ρόλος των βασικών αναλυτικών τεχνικών

Συνοψίζοντας τα ευρήματα του παρόντος κεφαλαίου, η συγκριτική αποτίμηση των επιλεγμένων μελετών δείχνει ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος των φαρμακευτικών συσκευασιών δεν μπορεί πλέον να αντιμετωπίζεται ως απλή αναλυτική ανίχνευση μεμονωμένων ουσιών, αλλά ως πολυπαραμετρική διαδικασία αξιολόγησης της συνολικής καταλληλότητας του συστήματος συσκευασίας. Η ποικιλομορφία των εκχυλίσμων, εκλυόμενων και μεταναστευουσών ουσιών, η χημική πολυπλοκότητα των υλικών, η σημασία της δομικής ταυτοποίησης και η ανάγκη τοξικολογικής ερμηνείας των ευρημάτων καθιστούν σαφές ότι η αναλυτική επάρκεια δεν εξαρτάται από μία μόνο τεχνική, αλλά από τη συμπληρωματική αξιοποίηση μεθόδων με διαφορετικό λειτουργικό ρόλο.

Οι μελέτες που εξετάστηκαν δείχνουν επίσης μια σαφή μετατόπιση της βιβλιογραφίας προς πιο ευαίσθητες πλατφόρμες screening, μεγαλύτερη δομική βεβαιότητα μέσω τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας και στενότερη σύνδεση της αναλυτικής πληροφορίας με την εκτίμηση κινδύνου και την αξιολόγηση της πραγματικής επίδρασης στο προϊόν. Υπό αυτή την έννοια, η σύγχρονη συγκριτική θεώρηση των αναλυτικών τεχνικών δεν οδηγεί στην ανάδειξη μιας καθολικά «καλύτερης» μεθόδου, αλλά στην κατανόηση του πώς διαφορετικά εργαλεία συμβάλλουν, με διακριτό αλλά αλληλοσυμπληρούμενο τρόπο, στην τεκμηρίωση της ποιότητας, της σταθερότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών συσκευασιών.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του ρόλου των βασικών αναλυτικών τεχνικών στον ποιοτικό χημικό έλεγχο των φαρμακευτικών συσκευασιών μέσα από την ανασκόπηση επιλεγμένων πειραματικών μελετών. Με βάση όσα μελετήθηκαν γίνεται εμφανές ότι, ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της συσκευασίας δεν αποτελεί απλώς μία υποστηρικτική διαδικασία του συνολικού ποιοτικού ελέγχου, αλλά κρίσιμο πεδίο για τη διασφάλιση της ποιότητας, της σταθερότητας και της ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η συσκευασία δεν λειτουργεί μόνο ως μέσο φυσικής προστασίας και χορήγησης, αλλά ως ενεργό στοιχείο του συνολικού συστήματος ποιότητας, το οποίο μπορεί να επηρεάσει το φαρμακευτικό προϊόν μέσω χημικών αλληλεπιδράσεων, μεταφοράς ουσιών, φαινομένων προσρόφησης ή απορρόφησης, καθώς και μέσω αστοχιών του συστήματος περιέκτη-κλεισίματος. [1, 2, 4, 56, 57, 68] Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση της φαρμακευτικής συσκευασίας απαιτεί συστηματική χημική τεκμηρίωση, προσαρμοσμένη στο υλικό, στη φαρμακευτική μορφή, στην οδό χορήγησης και στις πραγματικές συνθήκες χρήσης και αποθήκευσης. [3, 7, 19, 68, 70]

Η ανασκόπηση των επιλεγμένων εμπειρικών μελετών έδειξε ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος της συσκευασίας δεν μπορεί να βασιστεί σε μία μόνο αναλυτική τεχνική ούτε σε ένα μόνο κριτήριο αξιολόγησης. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου εξαρτάται από τη φύση των αναμενόμενων ουσιών, το είδος της φαρμακευτικής μήτρας, το απαιτούμενο επίπεδο χημικής βεβαιότητας και τη σύνδεση των ευρημάτων με την εκτίμηση κινδύνου [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68] Υπό αυτή την έννοια, η συγκριτική αποτίμηση των τεχνικών δεν οδηγεί στην ανάδειξη μιας καθολικά ανώτερης μεθόδου, αλλά στην κατανόηση του συμπληρωματικού ρόλου διαφορετικών αναλυτικών εργαλείων στο πλαίσιο μιας τεκμηριωμένης αξιολόγησης του συστήματος συσκευασίας.

Από τη συνολική θεώρηση της βιβλιογραφίας προέκυψε επίσης ότι η σύγχρονη κατεύθυνση του πεδίου μετατοπίζεται από την απλή ανίχνευση ουσιών προς ολοκληρωμένα, βασισμένα στην εκτίμηση κινδύνου σχήματα αξιολόγησης. Στα σχήματα αυτά, οι αναλυτικές τεχνικές συνδέονται με τοξικολογικά κριτήρια, με έννοιες όπως το AET και το SCT, με τη δομική ταυτοποίηση αγνώστων και με την τελική

εκτίμηση της πραγματικής σημασίας των ευρημάτων για το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν. Έτσι, η αναλυτική πληροφορία αποκτά ουσιαστική αξία μόνο όταν εντάσσεται σε συνολικό πλαίσιο αξιολόγησης της καταλληλότητας του περιέκτη. [68, 69, 71, 76]

Ένα ακόμη βασικό συμπέρασμα είναι ότι η αξιολόγηση της συσκευασίας πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πολυπαραγοντική διαδικασία. Η χημική συμπεριφορά των υλικών επηρεάζεται από το ίδιο το υλικό, τα πρόσθετα και τα κατάλοιπα παραγωγής, τη φύση του φαρμακευτικού προϊόντος, τις συνθήκες αποθήκευσης και αποστείρωσης, καθώς και από τη συνολική αρχιτεκτονική του συστήματος συσκευασίας. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν περιορίζεται πλέον στην εξέταση μεμονωμένων υλικών, αλλά δίνει ολοένα μεγαλύτερη έμφαση στη συνολική συμπεριφορά του συστήματος και στις πραγματικές αλληλεπιδράσεις συσκευασίας-προϊόντος. [2, 4, 5, 7, 23, 68, 77]

Με βάση τα παραπάνω, η παρούσα εργασία καταλήγει ότι ο ποιοτικός χημικός έλεγχος των πρωτογενών, δευτερογενών και τριτογενών στοιχείων της συσκευασίας πρέπει να θεωρείται αναπόσπαστο μέρος της συνολικής διασφάλισης ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος. Η μεγαλύτερη συμβολή της συγκριτικής θεώρησης των τεχνικών δεν είναι η απλή ταξινόμησή τους, αλλά η ανάδειξη του τρόπου με τον οποίο κάθε μία συμβάλλει, με διαφορετικό αλλά αλληλοσυμπληρούμενο τρόπο, στην τεκμηρίωση της ποιότητας, της σταθερότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών συσκευασιών.

Ως προς τις προοπτικές, η ανασκόπηση έδειξε ότι παραμένει αναγκαία η περαιτέρω ανάπτυξη μελετών που να συνδέουν συστηματικά την αναλυτική ταυτοποίηση με την ποσοτική εκτίμηση έκθεσης και την τοξικολογική ερμηνεία, καθώς και η προσαρμογή των μεθοδολογιών σε νέα πολυμερή, πολυστρωματικά υλικά, συστήματα μίας χρήσης και «έξυπνες» συσκευασίες. Παράλληλα, ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει η περαιτέρω ενίσχυση τεχνικών και στρατηγικών που υποστηρίζουν ασφαλή αναγνώριση αγνώστων ουσιών και ουσιαστική αξιολόγηση πραγματικών αλληλεπιδράσεων συσκευασίας-προϊόντος, ιδίως σε βιολογικά και άλλα ευαίσθητα φαρμακευτικά σκευάσματα. Τέλος, η περαιτέρω ανάπτυξη βάσεων δεδομένων, στρατηγικών μη στοχευμένης ανάλυσης και συνδυασμένων προσεγγίσεων υψηλής διακριτικής ικανότητας αναμένεται να ενισχύσει ακόμη περισσότερο τη δυνατότητα ασφαλούς αναγνώρισης αγνώστων ουσιών και τη συνολική ωρίμανση του πεδίου των μελετών εκχυλίσμων και εκλυόμενων ουσιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization (2002). Annex 9: Guidelines on packaging for pharmaceutical products. In WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations: Thirty-sixth report (WHO Technical Report Series No. 902, pp. 119–145).
2. Piovosì, E. (2025). Primary medicine packaging and quality control. In A. V. Penati (Ed.), In-home medication (pp. 57–73). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-53294-8_3
3. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) (2025). White paper on pharmaceutical packaging.
4. Jenke, D. (2022). Extractables and leachables: Characterization, qualification and control of drug product packaging components. Wiley.
5. Deore, S. D., Gajmal, G. K., Jadhav, S. P., Patil, D. M., & Sonawane, D. D. (2023). Study of different methods of pharmaceutical packaging. Journal of Interdisciplinary Cycle Research, 15(2), 254–277.
6. Jerónimo, T. M. da C. N. (2023). Quality control of primary packaging in the pharmaceutical industry [Master's thesis]. Instituto Politécnico de Setúbal.
7. Cuadros-Rodríguez, L., Lazúen-Muros, M., Ruiz-Samblás, C., & Navas-Iglesias, N. (2020). Leachables from plastic materials in contact with drugs: State of the art and review of current analytical approaches. International Journal of Pharmaceutics, 583, 119332.
8. Lv, Y., Liu, N., Chen, C., Cai, Z., & Li, J. (2025). Pharmaceutical packaging materials and Medication Safety: A mini-review. Safety, 11(3), 69. <https://doi.org/10.3390/safety11030069>
9. UNI EN ISO 15378. (2011). Primary packaging materials for medicinal products. Particular requirements for application of ISO 9001, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP).
10. Falk, Y. Z., Runnsjö, A., Pettigrew, A., Scherer, D., Engblom, J., & Kocherbitov, V. (2020). Interactions of perfluorohexyloctane with polyethylene and polypropylene pharmaceutical packaging materials. Journal of Pharmaceutical Sciences, 109(7), 2180–2188. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.03.026>

11. Jeong, Y., Ansari, J. R., Sadeghi, K., & Seo, J. (2024). Applicability of polypropylene/polyethylene glycol/molecular sieve composites as desiccant pharmaceutical packaging materials. *Food Packaging and Shelf Life*, 42, 101266. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2024.101266>
12. Müller, S., & Weygand, S. M. (2016). Finite element simulation of stretch forming of aluminium-polymer laminate foils used for pharmaceutical packaging. *MATEC Web of Conferences*, 80, 16001. <https://doi.org/10.1051/mateconf/20168016001>
13. Rukmanikrishnan, B., Ismail, F. R., Manoharan, R. K., Kim, S. S., & Lee, J. (2020). Blends of gellan gum/xanthan gum/zinc oxide based nanocomposites for packaging application: Rheological and antimicrobial properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 1182–1189. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.155>
14. Jafarzadeh, S., Nooshkam, M., Zargar, M., Garavand, F., Ghosh, S., Hadidi, M., & Forough, M. (2023). Green synthesis of nanomaterials for smart biopolymer packaging: Challenges and outlooks. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 14(2), 113–136. <https://doi.org/10.1007/s40097-023-00527-3>
15. Saha, E., Rathore, P., Parida, R., & Rana, N. P. (2022). The interplay of emerging technologies in pharmaceutical supply chain performance: An empirical investigation for the rise of pharma 4.0. *Technological Forecasting and Social Change*, 181, 121768. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2022.121768>
16. Zadbuke, N., Shahi, S., Gulecha, B., Padalkar, A., & Thube, M. (2013). Recent trends and future of Pharmaceutical Packaging Technology. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 5(2), 98. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.111820>
17. Udayakumar, G. P., Muthusamy, S., Selvaganesh, B., Sivarajasekar, N., Rambabu, K., Banat, F., Sivamani, S., Sivakumar, N., Hosseini-Bandegharai, A., & Show, P. L. (2021). Biopolymers and composites: Properties, characterization and their applications in food, medical and Pharmaceutical Industries. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 105322. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105322>

18. Gupta, M. K. (n.d.). Packaging materials. In Text book of pharmaceutical product development (pp. 108–130). Career Point Ltd.
19. Jenke, D. (2018). Identification, analysis and safety assessment of leachables and extractables. Trends in Analytical Chemistry, 101, 56–65.
20. Agilent Technologies. (2015, October). Analysis of extractables & leachables in pharmaceutical products: Regulatory & analytical aspects [Presentation slides].
21. USP 41 <1664> (2017). Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems. Rockville: United States Pharmacopeia.
22. Jenke, D. (2007). Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables. Journal of Pharmaceutical Sciences, 96(10), 2566–2581. <https://doi.org/10.1002/jps.20984>
23. Ramamoorthy, S., Chong, N. S., & Hotha, K. K. (2024). Strengthening extractable & leachable study submissions: Best practices to avoid regulatory deficiencies. American Journal of Analytical Chemistry, 15, 368–394. <https://doi.org/10.4236/ajac.2024.1512025>
24. USP 41 <1663> (2017). Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems. Rockville: United States Pharmacopeia.
25. Jenke, D. (2009). Compatibility of Pharmaceutical Products and Contact Materials: Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables. John Wiley & Sons.
26. Culleré, L., Sangüesa, E., Lomba, L., Ribate, M. P., Zuriaga, E., & García, C. B. (2025). A systematic review: Migration of chemical compounds from plastic material containers in food and pharmaceutical fields. Journal of Xenobiotics, 15(6), 194. <https://doi.org/10.3390/jox15060194>
27. Pinheiro, F. C., & Nóbrega, J. A. (2022). An overview of sample preparation procedures for determination of elemental impurities in medicines. Microchemical Journal, 175, 107189.

28. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2025). ICH Q3E guideline for extractables and leachables.
29. USP <1665> (2019). Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products (draft), Pharmacopeia Forum, 45(5).
30. Food and Drug Administration (FDA) (2020). Container closure systems for packaging human drugs and biologics: Guidance for industry.
31. European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities, L 311.
32. European Medicines Agency (2005). Guideline on plastic immediate packaging materials (CPMP/QWP/4359/03; EMEA/CVMP/205/04).
33. European Commission (2023). Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union.
34. European Commission (2025). EudraLex – Volume 4 – Good manufacturing practice (GMP) guidelines.
35. European Commission. (2016). Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 supplementing Directive 2001/83/EC by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use.
36. European Parliament and Council of the European Union (2011). Directive 2011/62/EU amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products.
37. ΕΟΦ (2026). Χαρακτηριστικά Ασφαλείας. Ανακτήθηκε από <https://www.eof.gr/%CF%87%CE%B1%CF%81%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%B1%CF%83%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%B5%CE%AF%CE%B1%CF%82>
38. World Health Organization (2014). WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles (WHO Technical Report Series No. 986, Annex 2). World Health Organization.

39. Food and Drug Administration (FDA) (2025). Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. FDA. (21 CFR Parts 210–211).
40. Singh, G., Lu, D., Liu, C., & Hower, D. (2021). Analytical challenges and recent advances in the identification and quantitation of extractables and leachables in pharmaceutical and medical products. *Trends in Analytical Chemistry*, 141, 116286.
41. Eurachem (2025). The Fitness for Purpose of Analytical Methods A Laboratory-Guide to Method Validation and Related Topics.
42. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2023). Validation of analytical procedures Q2(R2).
43. Norwood, D. L., Jenke, D., Manolescu, C., Pennino, S., & Grinberg, N. (2009). HPLC and LC/MS analysis of Pharmaceutical Container Closure System Leachables and extractables. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 32(11–12), 1768–1827. <https://doi.org/10.1080/10826070902959497>
44. Sica, V. P., Krivos, K. L., Kiehl, D. E., Pulliam, C. J., Henry, I. D., & Baker, T. R. (2019). The role of mass spectrometry and related techniques in the analysis of extractable and Leachable Chemicals. *Mass Spectrometry Reviews*, 39(1–2), 212–226. <https://doi.org/10.1002/mas.21591>
45. Tei, A. (2015). Analysis of Extractables & Leachables in Pharmaceutical Products. Agilent Technologies.
46. Ahuja, S. (2005). Handbook of pharmaceutical analysis by HPLC. Elsevier Inc.
47. Jenke, D. R., Zietlow, D., Garber, M. J., Sadain, S., Reiber, D., & Terbush, W. (2007). Accumulation of organic compounds leached from plastic materials used in biopharmaceutical process containers. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 61(4), 286–302.
48. Gill, M., Jenke, D., Hua, Y., & Garber, M. J. (2010). Development and validation of an HPLC/MS/MS method for quantitating bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny) sebacate (Tinuvin 770) and a related substance in aqueous extracts of plastic materials. *Journal of Chromatographic Science*, 48(3), 200–207.

49. Ta, C., & Bones, J. (2017). Development and validation of an ultra-performance liquid chromatography method of the determination of bis(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate and related extractable compounds from single-use films. *Journal of Chromatography A*, 1492, 49–54.
50. Dorival, N., & Bones, J. (2017). Monitoring leachables from single-use bioreactor bags for mammalian cell culture by dispersive liquid-liquid microextraction followed by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1512, 51–60.
51. Ahmed, R. (2024). High-Performance Liquid Chromatography (HPLC): Principles, Applications, Versatility, Efficiency, Innovation and Comparative Analysis in Modern Analytical Chemistry and in Pharmaceutical Sciences. <https://doi.org/10.20944/preprints202409.0057.v1>
52. Siddiqui, M. R., AlOthman, Z. A., & Rahman, N. (2017). Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(Suppl. 1), S1409–S1421.
53. Thomas, R. (2013). *Practical guide to ICP-MS: A tutorial for beginners*. CRC Press, Taylor & Francis Group.
54. United States Pharmacopeia (2022). General Chapter, (857) Ultraviolet-Visible Spectroscopy. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
55. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2019). *European Pharmacopoeia* (10th ed.).
56. Fu, C., Zhang, X., Lei, S., Zou, M., Wang, L., Jiao, J., & Yang, Q. (2022). Identification and quantification of extractables and leachables in laminated film and pouches for pharmaceutical packaging. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 220, 115015. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115015>
57. Norwood, D. L., Mullis, J. O., Davis, M., Pennino, S., Egert, T., & Gonnella, N. C. (2013). Automated Solid Phase Extraction (SPE) LC/NMR Applied to the Structural Analysis of Extractable Compounds from a Pharmaceutical Packaging Material of Construction. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 67(3), 267–287. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00920>
58. Pickl, K. E., Adamek, V., Gorges, R., & Sinner, F. M. (2011). Headspace-SPME-GC/MS as a simple cleanup tool for sensitive 2,6-diisopropylphenol

- analysis from lipid emulsions and adaptable to other matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55(5), 1231–1236.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.03.019>
59. Singh, G., Gollapalli, R., Blinder, A., Gallo, F., & Patel, M. (2019). A case study demonstrating the migration of diethyl phthalate from an ancillary component to the drug product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 164, 574–580. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.11.031>
60. Thakare, V., Mayr, B., Artenjak, A., Nianios, D., Sest, M., Müller, M., Maltsev, O. V., Nowicki, K., Mischo, A., Ehrenstrasser, C., Fink, M., Thanhaeuser, S., & Cerreti, A. (2019). Investigation of drug product and container-closure interactions: A case study of diluent containing prefilled syringe. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 140, 67–77.
61. Legrand, P., Desdion, A., Boccadifuoco, G., Dufay Wojcicki, A., Worsley, A., Boudy, V., & Goulay Dufay, S. (2018). Development of an HPLC/UV method for the evaluation of extractables and leachables in plastic: Application to a plastic-packaged calcium gluconate glucoheptonate solution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 155, 298–305.
62. Bello, W., Pezzatti, J., Berger-Gryllaki, M., Rudaz, S., & Sadeghipour, F. (2023). Development of a generic approach for monitoring leachable compounds in hospital pharmacy-prepared prefilled plastic packaging by ultrahigh-performance liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry with postcolumn infusion. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 236, 115640. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115640>
63. Bello, W., Pezzatti, J., Rudaz, S., & Sadeghipour, F. (2024). Study of leachable compounds in hospital pharmacy-compounded prefilled syringes, infusion bags and vials. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113, 3227–3237. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.08.004>
64. Fujimori, K., Lee, H., Phillips, J., & Nashed-Samuel, Y. (2013). Development of an inductively coupled plasma mass spectrometry method for quantification of extracted tungsten from glass prefilled syringes used as a primary packaging for pharmaceutical and therapeutic protein products. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 67(6), 670–679. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00941>

65. Solomon, P., & Nelson, J. (2017). Profiling extractable and leachable inorganic impurities in ophthalmic drug containers by ICP-MS. *Pharmaceutical Development and Technology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1365370>
66. Wei, Y., Wu, Y., Zhu, T., Li, Z., & Zhang, Y. (2017). Identification of UV-absorbing extractables from rubber closures used in containers of injectable powder and safety assessment of leachables in the drug. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 138, 256–266. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.023>
67. Zidan, A. S., Aqueel, S. M., Alayoubi, A., Mohammad, A., Zhang, J., Rahman, Z., Faustino, P., Lostritto, R. T., & Ashraf, M. (2017). Leachable diphenylguanidine from rubber closures used in pre-filled syringes: A case study to understand solid and solution interactions with oxytocin. *International Journal of Pharmaceutics*, 532, 491–501. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.045>
68. Qi, L., Liu, J., Ronk, M., Gallegos, A., Fujimori, K., Luo, Y., Li, K., Lee, H., & Nashed-Samuel, Y. (2021). A holistic approach of extractables and leachables assessment of rubber stoppered glass vial systems for biotechnology products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110, 3580–3593. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.015>
69. Broschard, T. H., Glowienke, S., Bruen, U. S., Nagao, L. M., Teasdale, A., Stults, C. L., Li, K. L., Iciek, L. A., Erexson, G., Martin, E. A., & Ball, D. J. (2016). Assessing safety of extractables from materials and leachables in pharmaceuticals and biologics—Current challenges and approaches. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.08.011>
70. Li, K., Rogers, G., Nashed-Samuel, Y., et al. (2015). Creating a holistic extractables and leachables (E&L) program for biotechnology products. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 69(5), 590–619.
71. Paskiet, D., Jenke, D., Ball, D., Houston, C., Norwood, D. L., & Markovic, I. (2013). The Product Quality Research Institute (PQRI) leachables and extractables working group initiatives for parenteral and ophthalmic drug

- product (PODP). PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 67(5), 430–447. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00936>
72. Murat, P., Harohalli Puttaswamy, S., Ferret, P.-J., Coslédan, S., & Simon, V. (2020). Identification of potential extractables and leachables in cosmetic plastic packaging by microchambers-thermal extraction and pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry. *Molecules*, 25(9), 2115. <https://doi.org/10.3390/molecules25092115>
73. Moreta, C., & Tena, M.-T. (2015). Determination of plastic additives in packaging by liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1414, 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.030>
74. Sun, X., Xing, X., & Du, Z. (2020). Application of dispersive liquid–liquid microextraction based on solidification of Floating organic drop for the determination of extractables from pharmaceutical packaging materials. *Talanta*, 209, 120540. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120540>
75. Pouech, C., Lafay, F., Wiest, L., Baudot, R., Léonard, D., & Cren-Olivé, C. (2014). Monitoring the extraction of additives and additive degradation products from polymer packaging into solutions by multi-residue method including solid phase extraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406(5), 1493–1507. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7551-4>
76. Jenke, D. (2005). Linking extractables and leachables in container/closure applications. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 59(4), 265–281.
77. Jordi, M. A., Khera, S., Roland, K., Jiang, L., Solomon, P., Nelson, J., Lateef, S. S., Woods, J., Martin, L., Martin, S., Aiello, F., & Chen, N. (2018). Qualitative assessment of extractables from single-use components and the impact of reference standard selection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 150, 368–376. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.029>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.