



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

Σύγχρονες μέθοδοι παρασκευής και αναλύσεων στη Φαρμακευτική
Τεχνολογία

Αναστασία - Άρτεμις Κογιάννη

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Όρकुλα Μαλβίνα

Πάτρα, Ιούλιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («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.



Σύγχρονες μέθοδοι παρασκευής και αναλύσεων στη Φαρμακευτική Τεχνολογία.

Αναστασία – Άρτεμις Κογιάννη

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Όρκουλα Μαλβίνα

Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Ανάλυσης,
Τμήμα Φαρμακευτικής Παν/μιο Πατρών

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Κοντογιάννης Χρήστος

Καθηγητής Φαρμακευτικής Τεχνολογίας,
Τμήμα Φαρμακευτικής Παν/μιο Πατρών

Πάτρα, Ιούλιος 2026

στον πατέρα μου...

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι μια μελέτη πάνω στις σύγχρονες μεθόδους παρασκευής και ανάλυσης στο πεδίο της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, με κεντρικό άξονα τη διασφάλιση της ποιότητας και της σταθερότητας των τελικών προϊόντων. Στο πρώτο μέρος, αναφέρονται οι διεργασίες μορφοποίησης στερεών, υγρών και ημιστερεών μορφών. Αναλύεται η παραγωγή των φαρμακοτεχνικών μορφών όπως δισκία, καθώς και η τυποποίηση πιο εξειδικευμένων μορφών, όπως τα παρεντερικά διαλύματα, τα κολλύρια, τα εισπνεόμενα, τα εμβόλια και τα ραδιοφάρμακα. Παράλληλα, εξετάζεται η επίδραση της συσκευασίας και των συνθηκών αποθήκευσης στη διατήρηση της δραστηριότητας των φαρμάκων, αλλά και οι βασικές αρχές διαλυτότητας, φαρμακοκινητικής και ελέγχου των προσμίξεων στις πρώτες ύλες.

Στο δεύτερο μέρος, μελετώνται οι μέθοδοι ανάλυσης για την εύρεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Πέρα από τις κλασικές χημικές μεθόδους όπως η ογκομετρία, αναλύονται μέθοδοι όπως η NIR για την παραγωγική διαδικασία, οι τεχνικές AAS και ICP-OES για την ανίχνευση στοιχειακών προσμίξεων. Οι χρωματογραφικές μέθοδοι (HPLC, GC, TLC/HPTLC) κυριαρχούν στον ποσοτικό προσδιορισμό των δραστικών ουσιών, στον έλεγχο υπολειμματικών διαλυτών και στην στείριότητα των εγκαταστάσεων. Επιπλέον, αναφέρεται η χρήση της MS και του NMR στη δομική ταυτοποίηση, καθώς και ο ρόλος της ηλεκτροφόρησης και των μεθόδων εκχύλισης στην επεξεργασία σύνθετων δειγμάτων.

Τέλος, εξετάζονται οι αναπτυσσόμενες μέθοδοι ανάλυσης, όπως η υδροτροπική διαλυτοποίηση, η χρήση νανοϋλικών για τη δημιουργία εξαιρετικά ευαίσθητων οπτικών και ηλεκτροχημικών αισθητήρων, και η τρισδιάστατη εκτύπωση για την κατασκευή microfluidic βιοαισθητήρων. Συμπερασματικά, η εργασία υπογραμμίζει ότι η σύγχρονη φαρμακευτική βιομηχανία οδηγείται πλέον προς την πλήρη ενοποίηση της παραγωγής με την έξυπνη οργανολογική ανάλυση.

Λέξεις – Κλειδιά

Φαρμακευτική Τεχνολογία, Ποιοτικός Έλεγχος, Φαρμακοτεχνικές Μορφές, Οργανολογική Ανάλυση, Χρωματογραφία

Contemporary methods of preparation and analysis in Pharmaceutical Technology

Anastasia – Artemis Kogianni

Abstract

This thesis constitutes a study on modern manufacturing and analytical methods in the field of Pharmaceutical Technology, focusing on ensuring the quality and stability of final products. The first part addresses the formulation processes of solid, liquid, and semi-solid dosage forms. It analyzes the production of pharmaceutical forms such as tablets, as well as the compounding of more specialized forms, such as parenteral solutions, eye drops, inhalers, vaccines, and radiopharmaceuticals. Concurrently, the impact of packaging and storage conditions on maintaining drug efficacy is examined, alongside fundamental principles of solubility, pharmacokinetics, and impurity control in raw materials.

The second part explores analytical methods utilized for evaluating pharmaceutical formulations. Moving beyond classical chemical methods such as titrimetry, techniques like NIR for the manufacturing process, and AAS and ICP-OES techniques for the detection of elemental impurities are analyzed. Chromatographic methods (HPLC, GC, TLC/HPTLC) dominate active ingredient quantification, residual solvent testing, and facility sterility. Furthermore, the application of MS and NMR in structural identification is addressed, as well as the role of electrophoresis and extraction methods in processing complex samples.

Finally, emerging analytical methods are examined, such as hydrotropic solubilization, the utilization of nanomaterials to engineer highly sensitive optical and electrochemical sensors, and 3D printing for fabricating microfluidic biosensors. In conclusion, this work underscores that the modern pharmaceutical industry is steadily moving toward the complete integration of manufacturing with smart instrumental analysis.

Keywords

Pharmaceutical Technology, Quality Control, Dosage Forms, Instrumental Analysis, Chromatography

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	ix
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	x
1. Εισαγωγή.....	1
1.1 Τι είναι η Φαρμακευτική Τεχνολογία	1
1.2 Βασικές κατηγορίες φαρμάκων.....	3
1.3 Αρχές ελέγχου και διατήρησης ποιότητας	11
2. Μέθοδοι παρασκευής φαρμάκων, συσκευασία και αποθήκευση	14
2.1 Δισκία.....	14
2.2 Καψάκια	21
2.3 Σιρόπια	23
2.4 Παρεντερικά σκευάσματα.....	25
2.5 Κολλύρια και οφθαλμικά σκευάσματα	27
2.6 Υπόθετα.....	29
2.7 Εισπνεόμενα.....	30
2.8 Εμβόλια και Διάφοροι Οροί.....	32
2.9 Ραδιοφάρμακα.....	33
2.10 Τύποι περιεκτών.....	35
2.11 Τύποι πωμάτων	37
2.12 Αποθήκευση των φαρμακευτικών σκευασμάτων	38
3. Πρώτες ύλες και τελικά σκευάσματα.....	40
3.1 Διάλυση και Διαλυτότητα	40
3.2 Φαρμακοκινητική και Φαρμακοδυναμική	41
3.3 Ταυτοποίηση πρώτων υλών	43
3.4 Προσμίξεις και έλεγχος καθαρότητας.....	44
3.5 Έλεγχος ποιότητας και τελικά σκευάσματα.....	45
4. Μέθοδοι ανάλυσης.....	46
4.1 Ογκομετρικές και χημικής ανάλυσης μέθοδοι.....	46
4.2 Φασματοφωτομετρία απορρόφησης υπεριώδους-ορατού (Uv/Vis)	48
4.3 Φασματοφωτομετρία υπερύθρου (IR)	51
4.4 Ατομική φασματοφωτομετρία	53
4.5 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)	55
4.6 Φασματομετρία μαζών (MS)	57
4.7 Χρωματογραφία	58
4.7.1 Αέρια Χρωματογραφία (GS).....	58
4.7.2 Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)	60
4.7.3 Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)	62
4.8 Ηλεκτροφόρηση.....	64
4.9 Εκχύλιση	65
5. Σύγχρονες μέθοδοι ανάλυσης που αναπτύσσονται	68
5.1 Υδροτροπική διαλυτοποίηση στην φαρμακευτική ανάλυση	68
5.2 Ανάλυση με την χρήση Νανοτεχνολογίας	69

5.3 Τεχνολογία 3D Printing σε βιοαισθητήρες	70
6. Επίλογος	73
Βιβλιογραφία.....	75

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1–1 Δομή Μορφίνης	6
Εικόνα 2–1 Πορεία διαδικασίας σχηματισμού δισκίων σε δισκιοποιητική μηχανή.....	19
Εικόνα 2–2 Διαδικασία παρασκευής σκληρών καψακίων.....	22
Εικόνα 4–1 Πορεία φασματοφωτομέτρου UV/Vis.....	49
Εικόνα 4–2 Διάγραμμα οπτικής διαδρομής και βασικών μερών φασματοφωτομέτρου FT-IR.....	52
Εικόνα 4–3 Διάγραμμα των βασικών μερών ενός φασματοφωτομέτρου AAS με ατομοποιητή φλόγας	55
Εικόνα 4–4 Διάγραμμα των κύριων μερών ενός παλμικού φασματομέτρου NMR	56
Εικόνα 4–5 Αέρια Χρωματογραφία (GC) με ανιχνευτή FID/MS.....	59
Εικόνα 4–6 Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)	61
Εικόνα 4–7 Σταδία της Χρωματογραφίας Λεπτής Στιβάδας (TLC)	63
Σχήμα 1-1 Κατηγορίες φαρμάκων και χορήγησή τους.....	4

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

API	Active Pharmaceutical Ingredient
GMP	Good Manufacturing Practices
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
R&D	Research & Development
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
COX	Cyclooxygenase
TCAs	Tricyclic Antidepressants
SNRIs	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors
Mu	Agonist Morphine
Delta	Agonist Delta-alanine-delta-leucine-enkephalin
Kappa	Agonist Ketocyclazocine
PBPs	Penicillin-Binding Proteins
HSV	Herpes Simplex Virus
VZV	Varicella Zoster Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
NRTIs	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QbD	Quality by Design
SOPs	Standard Operating Procedures
ICH	International Council for Harmonisation
NIH	National Institutes of Health
FDA	Food and Drug Administration
QTPP	Quality Target Product Profile
CQAs	Critical Quality Attributes
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
PAT	Process Analytical Technology
LOD	Loss on Drying
ISO	International Organization for Standardization

LAL	Limulus Amebocyte Lysate
MAT	Monocyte Activation Test
DPIs	Dry Powder Inhalers
cGRPP	current Good Radiopharmacy Practice
PET	Polyethylene Terephthalate
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
LC–MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry
FT–IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
XRPD	X-Ray Powder Diffraction
NIR	Near-Infrared Spectroscopy
AAS	Atomic Absorption Spectroscopy
AES	Atomic Emission Spectroscopy
ICP–OES	Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy
MS	Mass Spectrometry
TLC	Thin Layer Chromatography
CE	Capillary Electrophoresis
LLE	Liquid – Liquid Extraction
SPE	Solid – Phase Extraction
CDs	Carbon Dots
BCS	Biopharmaceutical Classification System
LSRP	Localized Surface Plasmon Resonance
SERS	Surface Enhanced Raman Spectroscopy
CNTs	Carbon Nanotubes
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
CAD	Computer – Aided Design
FDM	Fused Deposition Modeling

1. Εισαγωγή

Στην ιστορία της ανθρώπινης ύπαρξης, η αναζήτηση και η επιδίωξη της υγείας και της ευημερίας αποτελούν βασικούς στόχους της ζωής μας. Σε όλους τους πολιτισμούς και τις εποχές, η ανθρωπότητα έχει αναζητήσει φάρμακα για ασθένειες, βελτίωση της ποιότητας της ζωής και την μακροζωία. Μέσα από αυτή την διαρκή αναζήτηση αναπτύχθηκε ο κλάδος της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, ο οποίος ξεπερνά τα όρια, αξιοποιώντας την πλούσια επιστημονική γνώση, την μηχανική ικανότητα και την ιατρική διορατικότητα για να σφυρηλατήσει νέα σύνορα στην υγεία. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να αναφερθούν οι σύγχρονες μέθοδοι παρασκευής και αναλύσεων στην Φαρμακευτική Τεχνολογία.

1.1 Τι είναι η Φαρμακευτική Τεχνολογία

Η Φαρμακευτική Τεχνολογία αναφέρεται στην εφαρμογή επιστημονικών και μηχανικών αρχών στο σχεδιασμό, τη διαμόρφωση, την ανάπτυξη, την παρασκευή και την αξιολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων. Οι επιμέρους δραστηριότητες που την απαρτίζουν είναι προσανατολισμένες στη διασφάλιση ότι κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα διατηρεί αναλλοίωτη την ποιότητά του, παραμένοντας ασφαλές και δραστικό κατά τη διάρκεια ζωής του. Αναλυτικότερα, η Φαρμακευτική Τεχνολογία διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων, που περιλαμβάνει τον εντοπισμό πιθανών υποψηφίων φαρμάκων, την απομόνωση, τη βελτιστοποίηση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους, τον καθαρισμό, την απουσία τοξικολογικών προβλημάτων και την προκλινική και κλινική αξιολόγηση με στόχο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τους (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019), (Keshavarz, Kadry, Alobaida, Nurunnabi, & Al-Hilal, 2021), (Testa, 2005).

Η ανάπτυξη των σκευασμάτων επικεντρώνεται στο σχεδιασμό δοσολογικών μορφών που βελτιστοποιούν τη χορήγηση του δραστικού φαρμακευτικού συστατικού (API) στο σημείο δράσης-στόχου, που συμπεριλαμβάνει την επιλογή κατάλληλων εκδόχων, την βελτιστοποίηση των προφίλ απελευθέρωσης φαρμάκων και τη διασφάλιση της αποδοχής και της συμμόρφωσης από τον ασθενή. Επιπρόσθετα, η Φαρμακευτική Τεχνολογία

περιλαμβάνει την ανάπτυξη καινοτόμων συστημάτων χορήγησης φαρμάκων για την αναβάθμιση της δραστηριότητας καθώς και τη διασφάλιση της μη τοξικότητας των φαρμάκων για τον ασθενή. Αυτό συμβαίνει με την χρήση σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, συστημάτων χορήγησης που βασίζονται στη νανοτεχνολογία, διαδερμικών επιθεμάτων και συστημάτων στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019), (Keshavarz, Kadry, Alobaida, Nurunnabi, & Al-Hilal, 2021).

Η Φαρμακευτική Τεχνολογία ασχολείται επίσης με την ανάπτυξη και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών παραγωγής με στόχο την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων σε εμπορική κλίμακα, μέσω της κλιμάκωσης της σύνθεσης, τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας, την επικύρωση. Ακόμα, ενσωματώνει αρχές διασφάλισης ποιότητας για να διασφαλίσει ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα πληρούν προκαθορισμένα πρότυπα ποιότητας και κανονιστικές απαιτήσεις. Αυτό περιλαμβάνει την εφαρμογή Ορθών Παρασκευαστικών Πρακτικών (GMP), δοκιμές ποιοτικού ελέγχου, μελέτες σταθερότητας και ρυθμιστικές υποβολές για άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με τα πρότυπα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019), (Keshavarz, Kadry, Alobaida, Nurunnabi, & Al-Hilal, 2021).

Άλλο ένα στάδιο που περιλαμβάνει η Φαρμακευτική Τεχνολογία είναι η επιλογή των κατάλληλων υλικών συσκευασίας και των συνθηκών αποθήκευσης με σκοπό τη διατήρηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών, της δομικής συνοχής και της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων σε όλη τη διάρκεια ζωής τους. Η συσκευασία παίζει κρίσιμο ρόλο στην προστασία των φαρμάκων από περιβαλλοντικούς παράγοντες, μόλυνση και παραποίηση, όπως και οι χώροι αποθήκευσής τους (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019).

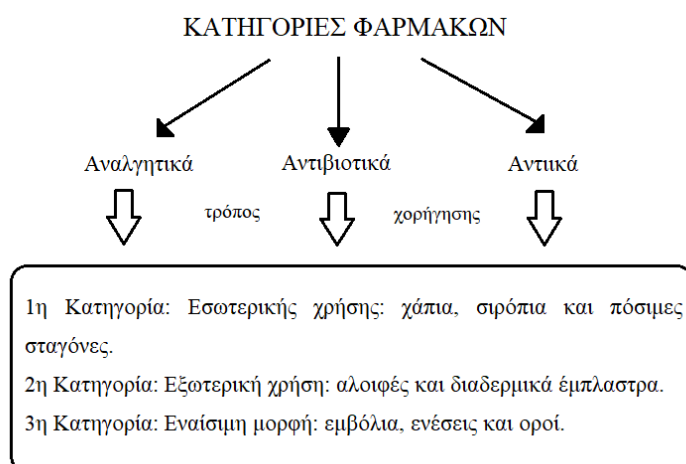
Έπειτα από την παρασκευή των φαρμακευτικών σκευασμάτων μας απασχολεί η Φαρμακευτική Ανάλυση. Η Φαρμακευτική Τεχνολογία περιλαμβάνει τον σχεδιασμό και την υλοποίηση εξελιγμένων αναλυτικών μεθόδων με στόχο τον πλήρη προσδιορισμό των ιδιοτήτων των φαρμακευτικών σκευασμάτων, την αξιολόγηση των ποιοτικών τους χαρακτηριστικών και τη διασφάλιση της συμμόρφωσης με τα ρυθμιστικά πρότυπα. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιεί μεθόδους όπως η χρωματογραφία, η φασματοσκοπία, η εκχύλιση, η ηλεκτροφόρηση και άλλες τεχνικές που θα αναλυθούν σε επόμενα κεφάλαια της Διπλωματικής Εργασίας.

Η Φαρμακευτική Τεχνολογία βρίσκει εφαρμογές σε διάφορους τομείς της φαρμακευτικής βιομηχανίας, όπως στην Έρευνα και Ανάπτυξη (R&D) όπου είναι αναπόσπαστο κομμάτι της ανακάλυψης φαρμάκων, της ανάπτυξης σκευασμάτων και της βελτιστοποίησης της διαδικασίας σε εργαστήρια R&D. Ακόμα, ασχολείται με τις διαδικασίες παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων, διασφαλίζοντας την αποτελεσματικότητα, την συνέπεια, συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις και με τον ποιοτικό έλεγχο και την διασφάλιση. Άλλη μία εφαρμογή που βρίσκει είναι στην Κλινική Φαρμακευτική όπου επηρεάζει την επιλογή και τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών φαρμακευτικών σχημάτων, των μορφών της δοσολογίας και των συστημάτων χορήγησης των φαρμάκων για την κάλυψη των ειδικών αναγκών του ασθενούς. Τέλος, οι επαγγελματίες της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας συμβάλλουν σε ρυθμιστικές υποβολές, στρατηγικές συμμόρφωσης και αλληλεπιδράσεις με ρυθμιστικές αρχές για την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019), (Keshavarz, Kadry, Alobaida, Nurunnabi, & Al-Hilal, 2021).

Συνοπτικά, η φαρμακευτική τεχνολογία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα επιστημονικών, μηχανικών αρχών και ρυθμιστικών δραστηριοτήτων που στοχεύουν στην ανάπτυξη, την κατασκευή και την παροχή ασφαλών, αποτελεσματικών και υψηλής ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων με σκοπό την αναβάθμιση της κλινικής εικόνας και τη βελτιστοποίηση της καθημερινότητας των ασθενών.

1.2 Βασικές κατηγορίες φαρμάκων

Τα φάρμακα όπως φαίνεται και στο παρακάτω Σχήμα 1-1 διακρίνονται σε τρεις κύριες ομάδες, τα αναλγητικά, τα αντιβιοτικά και τα αντικά. Στην συνέχεια, τα φάρμακα κάθε ομάδας ανάλογα με την χρήση τους μπορεί να είναι εσωτερικής χρήσης, εξωτερικής χρήσης και εναίσιμης μορφής. Στην κατηγορία της εσωτερικής χρήσης ανήκουν τα χάπια, τα σιρόπια και οι πόσιμες σταγόνες. Στην εξωτερική χρήση είναι οι αλοιφές και τα διαδερμικά έμπλαστρα. Και τέλος στην εναίσιμη μορφή ανήκουν τα εμβόλια, οι ενέσεις και οι οροί.



Σχήμα 1-1 Κατηγορίες φαρμάκων και χορήγησή τους

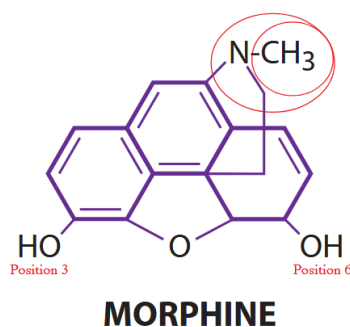
Εξετάζοντας αναλυτικότερα την κατηγορία αυτή, τα αναλγητικά ορίζονται ως φαρμακευτικοί παράγοντες που καταπολεμούν τον πόνο, αφήνοντας ωστόσο ανεπηρέαστο το επίπεδο συνείδησης και τις αισθητήριες λειτουργίες του ασθενούς. Η χρήση τους είναι θεμελιώδης για τη διαχείριση επώδυνων καταστάσεων κάθε διαβάθμισης, από τις πιο ελαφριές έως τις ιδιαίτερα οξείες. Για την ταξινόμηση των σκευασμάτων αυτών σε επιμέρους ομάδες, λαμβάνονται υπόψη ο τρόπος με τον οποίο δρουν φαρμακολογικά, η μοριακή τους δομή, καθώς και η φύση του αλγεινού ερεθίσματος που αντιμετωπίζουν (Collier, 2018).

Οι βασικές κατηγορίες είναι τα μη οπιοειδή αναλγητικά, τα οπιοειδή αναλγητικά και τα επικουρικά αναλγητικά. Στην πρώτη κατηγορία, τα μη οπιοειδή αναλγητικά έχουμε τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID). Τα NSAIDs είναι μια κατηγορία φαρμάκων που μειώνουν τη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό. Δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX), το οποίο παίζει βασικό ρόλο στη σύνθεση των προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες είναι λιπιδικές ενώσεις που συμβάλλουν στη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό. Σε επίπεδο μηχανισμού, τα NSAIDs δρουν παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα των ισοενζύμων της κυκλοοξυγενάσης (COX-1 και COX-2), γεγονός που συνεπάγεται τον περιορισμό της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών. Ειδικότερα, η καταστολή της COX-1 σχετίζεται συχνά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το πεπτικό σύστημα, ενώ αντίθετα, η στόχευση της COX-2 είναι εκείνη που συνεισφέρει κατά κύριο λόγο στον μετριασμό της φλεγμονώδους απόκρισης και του άλγους. Έτσι χρησιμοποιούνται κυρίως για την διαχείριση ήπιου έως μέτριου πόνου, φλεγμονής, πυρετού και συνήθως

αντιμετωπίζουν αρθρίτιδα, κράμπες περιόδου, πονοκεφάλους και μικροτραυματισμούς. Κάποια παραδείγματα δραστικών ουσιών σε αυτήν την κατηγορία είναι η ιβουπροφαίνη, η ασπιρίνη και η δικλοφενάκη (Hijma & Groeneveld, 2021), (Maund, και συν., 2011).

Στα μη οπιοειδή αναλγητικά ανήκει η ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη), η οποία χρησιμοποιείται κατά κόρον για τις αντιπυρετικές και αναλγητικές ιδιότητές της. Σε αντίθεση με τα NSAIDs, έχει ελάχιστα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Ο μηχανισμός δράσης της αναστέλλει τα ένζυμα COX κεντρικά στον εγκέφαλο και όχι περιφερειακά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του άλγους και τον έλεγχο της εμπύρετης κατάστασης χωρίς σημαντικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Χρησιμοποιείται για ήπιο έως μέτριο πόνο και πυρετό και αντιμετωπίζει πονοκεφάλους, μυϊκούς πόνους, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, πονόδοντους και κρυολογήματα (Maund, και συν., 2011).

Στην δεύτερη κατηγορία έχουμε τα οπιοειδή αναλγητικά τα οποία είναι ισχυρά αναλγητικά φάρμακα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του μέτριου έως έντονου πόνου, ειδικά όταν άλλα αναλγητικά είναι μη αποτελεσματικά. Έχουμε λοιπόν τα φυσικά αλκαλοειδή οπιοειδή που προέρχονται από τον παπαρουνόσπορο και είναι η μορφίνη και η κωδεΐνη. Η μορφίνη είναι το αρχετυπικό οπιοειδές και έχει από ένα φαινολικό υδροξυλίου στη θέση 3 και μια ομάδα υδροξυλίου στη θέση 6 όπως φαίνεται στην Εικόνα 1–1. Και οι δύο υδροξυλομάδες μπορούν να μετατραπούν σε αιθέρες ή εστέρες. Για παράδειγμα, κωδεΐνη είναι η μορφίνη που είναι Ο-μεθυλιωμένη στη θέση 3, ενώ η ηρωίνη είναι Ο-ακετυλιωμένη μορφίνη στις θέσεις 3 και 6 (διακετυλομορφίνη). Η τριτοταγής μορφή του άζωτου είναι κρίσιμη για την αναλγησία της μορφίνης. Αν κάνουμε τεταρτοταγές το άζωτο μειώνεται η αναλγησία, αφού δεν μπορεί να περάσει στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επίσης, αλλαγές στην ομάδα μεθυλίου στο άζωτο θα μειώσουν την αναλγησία, καθώς δημιουργούνται ανταγωνιστές. Αυτά τα οπιοειδή είναι αποτελεσματικά για έντονο πόνο, αλλά ενέχουν υψηλό κίνδυνο εθισμού και παρενεργειών. Ο μηχανισμός δράσης είναι τα οπιοειδή να συνδέονται με συγκεκριμένους υποδοχείς Mu (μ, αγωνιστής μορφίνης), Delta (δ, αγωνιστής δέλτα-αλανίνη-δέλτα-λευκίνη-εγκεφαλίνη) και Kappa (κ, αγωνιστής κετοκυκλαζοκίνη) στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό, μειώνοντας την αντίληψη του πόνου και αλλάζοντας τη συναισθηματική απόκριση στον πόνο. Συνήθως χρησιμοποιούνται για την διαχείριση ισχυρού πόνου, όπως μετεγχειρητικός πόνος, καρκινικός πόνος και σοβαρός τραυματισμός (Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008), (Overholser & Foster, 2011).



Εικόνα 1–1 Δομή Μορφίνης

Άλλη κατηγορία είναι τα ημισυνθετικά και συνθετικά οπιοειδή. Αυτά τα οπιοειδή είναι χημικά τροποποιημένες εκδοχές των φυσικών οπιοειδών ή εξ ολοκλήρου συνθετικών ενώσεων. Στοχεύουν στην αντιμετώπιση του πόνου, διαθέτοντας διαφορετικά επίπεδα ισχύος και κυμαινόμενη χρονική διάρκεια.. Ο μηχανισμός δράσης είναι παρόμοιος με τα φυσικά οπιοειδή, επομένως αυτά τα φάρμακα συνδέονται με υποδοχείς οπιοειδών αλλά μπορεί να έχουν διαφορετική φαρμακοκινητική και δυναμική. Χρησιμοποιούνται στη διαχείριση καταστάσεων έντονου πόνου. Παραδείγματα αυτών των οπιοειδών είναι η οξυκωδόνη, η υδροκωδόνη, η φεντανύλη και η μεθαδόνη (Shafi, Berry, Sumnall, Wood, & Tracy, 2022).

Η τρίτη κατηγορία των αναλγητικών είναι τα επικουρικά αναλγητικά, τα οποία είναι φάρμακα που δεν έχουν σχεδιαστεί κυρίως για τον έλεγχο του πόνου, αλλά μπορούν να είναι αποτελεσματικά σε ορισμένες καταστάσεις πόνου, συχνά σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν ορισμένοι τύποι αντικαταθλιπτικών, ιδιαίτερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση του χρόνιου πόνου. Αυτά τα φάρμακα αυξάνουν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών που ρυθμίζουν την αντίληψη του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα και χρησιμοποιούνται για το νευροπαθητικό πόνο, την ινομυαλγία και τον χρόνια μυοσκελετικό πόνο (Knotkova & Pappagallo, 2007). Άλλα αναλγητικά είναι τα αντισπασμωδικά που ενώ αρχικά αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία της επιληψίας, ορισμένα είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση του νευρικού πόνου. Δρουν σταθεροποιώντας τα νευρικά κύτταρα και αποτρέπουν τη μη φυσιολογική πυροδότηση που προκαλεί πόνο. Χρήση βρίσκουν στον νευροπαθητικό πόνο και την νευραλγία (Knotkova & Pappagallo, 2007). Τέλος, τα μυοχαλαρωτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου που

σχετίζεται με μυϊκούς σπασμούς. Δρουν μειώνοντας τον μυϊκό τόνο και τη σπαστικότητα και οι συνήθεις χρήσεις τους είναι οι μυϊκοί σπασμοί, οι πονοκέφαλοι και πόνος στη μέση. Συμπερασματικά, τα αναλγητικά είναι μια βασική κατηγορία φαρμάκων που είναι απαραίτητα για τη διαχείριση του πόνου (Tutuian & Castell, 2006).

Μια άλλη μεγάλη κατηγορία φαρμάκων είναι τα αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά είναι παράγοντες που αναστέλλουν την ανάπτυξη ή καταστρέφουν βακτήρια, καθιστώντας τα απαραίτητα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων. Ταξινομούνται με βάση τον μηχανισμό δράσης και το φάσμα δράσης τους στις παρακάτω κατηγορίες: 1. Αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης που αποτελούνται από α) τις πενικιλίνες, β) τις κεφαλοσπορίνες, γ) τις καρβαπενέμες, δ) τις μονοβακτάμες και ε) αναστολείς β-λακταμάσης. 2. Μακρολίδια, 3. Φθοροκινολόνες, 4. Τετρακυκλίνες, 5. Αμινογλυκοσίδες, 6. Σουλφοναμίδες, 7. Γλυκοπεπτίδια, 8. Οξαζολιδινόνες.

1.α) Οι πενικιλίνες ήταν από τα πρώτα αντιβιοτικά που ανακαλύφθηκαν και είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα και σήμερα. Είναι αποτελεσματικά ενάντια σε ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων. Ο μηχανισμός των εν λόγω αντιβιοτικών βασίζεται στο μπλοκάρισμα της δομικής ανάπτυξης του βακτηριακού τοιχώματος. Οι πενικιλίνες ενώνονται με τις πρωτεΐνες σύνδεσης της πενικιλίνης (PBPs) και τις καθιστούν ανενεργές· δεδομένου ότι οι πρωτεΐνες αυτές είναι απαραίτητες για τη συνοχή του κυτταρικού περιβλήματος, η διαδικασία αυτή καταλήγει στην αποδόμηση και καταστροφή των βακτηριακών κυττάρων. Τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για την θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από στρεπτόκοκκους, σταφυλόκοκκους και άλλα gram-θετικά βακτήρια. Χρησιμοποιούνται επίσης, για ορισμένες gram-αρνητικές λοιμώξεις. Κάποια παραδείγματα δραστικών ουσιών αυτής της κατηγορίας είναι η πενικιλίνη G, η αμοξικιλίνη, η αμπικιλίνη (Watkins & Bonomo, 2017), (Mohr, 2016). β) Οι κεφαλοσπορίνες είναι δομικά και λειτουργικά παρόμοιες με τις πενικιλίνες αλλά έχουν ευρύτερο φάσμα δράσης. Αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος δεσμεύοντας σε PBPs, οδηγώντας σε βακτηριακό κυτταρικό θάνατο. Η χορήγησή τους καλύπτει μια εκτενή γκάμα παθολογικών καταστάσεων, καθώς ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση νοσημάτων του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος, δερματικών φλεγμονών, καθώς και για τη διαχείριση της γενικευμένης σήψης. Ορισμένα παραδείγματα, η κεφτριαξόνη, η κεφαλεξίνη και η κεφουροξίμη (Watkins & Bonomo, 2017). γ) Οι καρβαπενέμες είναι εξαιρετικά ισχυρά και ευρέως φάσματος αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης που χρησιμοποιούνται για σοβαρές ή υψηλού

κινδύνου βακτηριακές λοιμώξεις. Και αυτές προσδένονται στις PBP και αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Προορίζονται για σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών λοιμώξεων ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα, νοσοκομειακών λοιμώξεων και ενδοκοιλιακών λοιμώξεων (Watkins & Bonomo, 2017). δ) Οι μονομπακτάμες είναι μια σχετικά στενού φάσματος ομάδα αντιβιοτικών βήτα-λακτάμης. Έχουν ίδιο μηχανισμό με τις υπόλοιπες υποκατηγορίες και κυρίως χρησιμοποιούνται για gram-αρνητικές βακτηριακές λοιμώξεις (Watkins & Bonomo, 2017). ε) Αναστολείς β-λακταμάσης, οι οποίοι λειτουργούν κυρίως αδρανοποιώντας τις βήτα-λακταμάσες της σερίνης, οι οποίες είναι ένζυμα που υδρολύουν και αδρανοποιούν τον δακτύλιο βήτα-λακτάμης, ειδικά σε αρνητικά gram βακτήρια (Watkins & Bonomo, 2017).

2. Τα μακρολίδια είναι αντιβιοτικά με μακροκυκλικό δακτύλιο λακτόνης, αποτελεσματικά έναντι μιας σειράς Gram-θετικών καθώς και επιλεγμένων Gram-αρνητικών βακτηρίων. Στον μηχανισμό δράσης τα μακρολίδια συνδέονται με τη ριβοσωμική υπομονάδα 50S, αναστέλλοντας τη σύνθεση βακτηριακών πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να μην γίνεται το στάδιο μετατόπισης της επιμήκυνσης της πρωτεΐνης. Χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, δερματικές λοιμώξεις, σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις και της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Παραδείγματα δραστικών ουσιών είναι η ερυθρομυκίνη, η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη (Vázquez-Laslop & Mankin, 2018).

3. Οι φθοροκινολόνες αποτελούν μια κατηγορία συνθετικών αντιμικροβιακών παραγόντων εκτεταμένου φάσματος, με αξιοσημείωτη δραστηριότητα έναντι Gram-θετικών αλλά και Gram-αρνητικών παθογόνων. Η φαρμακολογική τους επίδραση βασίζεται στην παρεμπόδιση της βακτηριακής DNA γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV. Τα συγκεκριμένα ένζυμα είναι καθοριστικά για ζωτικές κυτταρικές διεργασίες, όπως η αντιγραφή, η μεταγραφή, η αποκατάσταση βλαβών και ο ανασυνδυασμός του γενετικού υλικού. Εξαιτίας αυτού του μηχανισμού, επιστρατεύονται συχνά για τη θεραπεία μολύνσεων της ουροφόρου και της αναπνευστικής οδού, καθώς και για γαστρεντερικές ή δερματολογικές λοιμώξεις. Παραδείγματα δραστικών ουσιών η σιπροφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη (Majalekar & Shirote, 2020).

4. Οι τετρακυκλίνες είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος αποτελεσματικά έναντι διαφόρων βακτηρίων. Συνδέονται με τη ριβοσωμική υπομονάδα 30S, αποτρέποντας την προσκόλληση του αμινοκυκλο-tRNA στο ριβόσωμα, αναστέλλοντας έτσι την πρωτεϊνοσύνθεση. Βρίσκουν χρήση στην ακμή, τις λοιμώξεις του αναπνευστικού

συστήματος, ουρολοιμώξεις, σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις και ορισμένες ασθένειες που μεταδίδονται από κρότωνα. Παραδείγματα η τετρακυκλίνη, η δοξυκυκλίνη και η μινοκυκλίνη (LaPlante, Dhand, Wright, & Lauterio, 2022).

5. Οι αμινογλυκοσίδες είναι ισχυρά βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται κυρίως για gram-αρνητικές βακτηριακές λοιμώξεις. Στον μηχανισμό δράσης, προσδένονται στη ριβοσωμική υπομονάδα 30S, προκαλώντας εσφαλμένη ανάγνωση του mRNA και αναστέλλοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τον βακτηριακό κυτταρικό θάνατο. Χρησιμοποιούνται σε σοβαρές λοιμώξεις που προκαλούνται από gram αρνητικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού και των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Παραδείγματα δραστικών ουσιών η γενταμυκίνη, η αμικακίνη και η τομπραμυκίνη (Ramirez & Tolmasky, 2017).

6. Οι σουλφοναμίδες είναι συνθετικά αντιβιοτικά που αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηρίων παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του φολικού οξέος. Οι σουλφοναμίδες είναι ανταγωνιστικοί αναστολείς της διυδροπτεροϊκής συνθάσης, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στη βιοσύνθεση του φολικού οξέος, ενός παράγοντα που κρίνεται απολύτως αναγκαίος για τον πολλαπλασιασμό και τη βιωσιμότητα των μικροοργανισμών. Χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, της αναπνευστικής οδού και ορισμένων τύπων γαστρεντερικών λοιμώξεων. Κάποια παραδείγματα δραστικών ουσιών είναι η σουλφαμεθοξαζόλη και η σουλφαδιαζίνη (Nunes, Manaia, Kolvenbach, & Corvini, 2020).

7. Τα γλυκοπεπτίδια είναι μια κατηγορία αντιβιοτικών αποτελεσματικών έναντι των θετικών κατά gram βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι ανθεκτικά σε άλλα αντιβιοτικά. Παρεμποδίζουν τη βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος δεσμεύοντας το άκρο D-αλανυλο-D-αλανίνης των προδρόμων μονάδων του κυτταρικού τοιχώματος, αποτρέποντας τη διασύνδεση και οδηγώντας σε κυτταρική λύση. Συνήθως χρησιμοποιούνται στη θεραπεία σοβαρών gram θετικών λοιμώξεων. Παραδείγματα δραστικών ουσιών η βανκομυκίνη και η τεϊκοπλανίνη (Zeng, και συν., 2016).

8. Οι οξαζολιδινόνες είναι μια νεότερη κατηγορία συνθετικών αντιβιοτικών αποτελεσματικών έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων. Αναστέλλουν τη σύνθεση της βακτηριακής πρωτεΐνης δεσμεύοντας τη ριβοσωμική υπομονάδα 50S, αποτρέποντας το σχηματισμό του συμπλέγματος έναρξης. Χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις που προκαλούνται από πολυανθεκτικά gram θετικά βακτήρια (Foti, Piperno, Scala, & Giuffrè, 2021).

Η τρίτη μεγάλη κατηγορία φαρμάκων είναι τα αντικά. Η συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία περιλαμβάνει παράγοντες που έχουν αναπτυχθεί αποκλειστικά για την κλινική διαχείριση λοιμώξεων ιογενούς αιτιολογίας. Σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά, τα οποία στοχεύουν τα βακτήρια, τα αντικά είναι σχεδιασμένα να παρεμβαίνουν στον κύκλο ζωής των ιών, εμποδίζοντας την αναπαραγωγή και τη διάδοσή τους στον οργανισμό ξενιστή. Ακολουθούν οι κύριες κατηγορίες αντικών φαρμάκων, οι μηχανισμοί δράσης τους, οι πιο συνηθισμένες χρήσεις. Έτσι, 1. Τα νουκλεοσίδια και τα ανάλογα νουκλεοτιδίων, τα οποία μιμούνται τις φυσικές δομικές μονάδες του ιικού DNA ή RNA, ενσωματώνοντας στο ιικό γονιδίωμα και προκαλώντας τερματισμό της αλυσίδας ή εσφαλμένη αντιγραφή. Τα νουκλεοσίδια χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ιού του έρπητα (HSV), του ιού της ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Τα ανάλογα των νουκλεοτιδίων χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) και του HIV. 2. Οι αναστολείς πρωτεάσης εμποδίζουν τη δραστηριότητα των ενζύμων πρωτεάσης του ιού, που είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των μολυσματικών ιικών σωματιδίων. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ιού HIV και της ηπατίτιδας C (HCV). 3. Οι αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι ζωτικής σημασίας για τη θεραπεία ρετροϊκών λοιμώξεων, όπως ο HIV. Αναστέλλουν το ένζυμο της αντίστροφης μεταγραφάσης, το οποίο μεταγράφει το ιικό RNA σε DNA. 4. Οι αναστολείς νευραμινιδάσης εμποδίζουν τη δραστηριότητα του ενζύμου νευραμινιδάσης στους ιούς της γρίπης, εμποδίζοντας την απελευθέρωση νέων ιικών σωματιδίων από μολυσμένα κύτταρα. Βρίσκουν χρήση στη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης Α και Β. 5. Η δράση των αναστολέων εισόδου βασίζεται στο μπλοκάρισμα της διείσδυσης του ιού στο εσωτερικό των κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της παρεμπόδισης της σύνδεσης ανάμεσα στις ιικές πρωτεΐνες και τους αντίστοιχους υποδοχείς του κυτταρικού ξενιστή. Χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του HIV. 6. Οι αναστολείς ιντεγκράσης μπλοκάρουν τη δραστηριότητα του ενζύμου ιικής ιντεγκράσης, το οποίο είναι απαραίτητο για την ενσωμάτωση του ιικού DNA στο γονιδίωμα του ξενιστή. Και αυτή η κατηγορία χρησιμοποιείται για την θεραπεία του HIV. 7. Οι αναστολείς πολυμεράσης μπλοκάρουν τη δραστηριότητα των ενζύμων ιικής πολυμεράσης, τα οποία είναι απαραίτητα για την αναπαραγωγή του ιού. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ερπητοϊών και ηπατίτιδας Β και C. 8. Οι ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και έχουν αντικές ιδιότητες. Μπορούν να χορηγηθούν ως φάρμακα για την ενίσχυση της αντικής απόκρισης του οργανισμού και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της

χρόνιας ηπατίτιδας Β και C και ορισμένων μορφών καρκίνου (Kausar, και συν., 2021), (Wong, Wong, & Chan, 2014), (Fernández-Montero, Barreiro, & Soriano, 2009), (Ranga, Gupta, Yadav, Kumar, & Jain, 2023), (Yoshida, Honma, Kimura, & Abe, 2021), (Laborda, Wang, & Voglmeir, 2016), (Yang & Liu, 2022), (Powderly, 2010), (Samuel, 2001), (Oberg, 2006).

1.3 Αρχές ελέγχου και διατήρησης ποιότητας

Στην Φαρμακευτική Τεχνολογία η κατοχύρωση της ασφάλειας, της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και των άρτιων χαρακτηριστικών των σκευασμάτων βασίζεται πρωτίστως στις θεμελιώδεις αρχές του ποιοτικού ελέγχου και της διαρκούς διασφάλισης ποιότητας. Η τήρηση της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (GMP), η αυστηρή δειγματοληψία και οι δοκιμές, οι έλεγχοι κατά τη διαδικασία, τα ολοκληρωμένα συστήματα Διασφάλισης Ποιότητας (QA), αποτελούν, μαζί με τα αυστηρά προγράμματα συντήρησης, θεμελιώδεις προϋποθέσεις για τη διαφύλαξη της σταθερότητας και των ποιοτικών χαρακτηριστικών των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Με τη συνεχή παρακολούθηση και βελτίωση αυτών των διαδικασιών, η φαρμακευτική βιομηχανία μπορεί να διατηρήσει τα υψηλότερα πρότυπα ποιότητας, διασφαλίζοντας την ασφάλεια και την ευημερία των ασθενών (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2013). Οι βασικές αρχές χωρίζονται σε τρεις κεντρικούς τομείς: 1) Διασφάλιση Ποιότητας (Quality Assurance - QA), 2) Έλεγχος Ποιότητας (Quality Control - QC) και 3) Σχεδιασμός με γνώμονα την Ποιότητα (Quality by Design - QbD) (Yu, και συν., 2014).

Αναλυτικότερα, η Διασφάλιση Ποιότητας (QA) είναι μια προληπτική και προσανατολισμένη στη διαδικασία αρχή, όπου στόχος της είναι να αποτρέψει την εμφάνιση ελαττωμάτων πριν καν ξεκινήσει η παραγωγή των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Για να το επιτύχει αυτό ενσωματώνει την GMP που επιβάλλει αυστηρούς κανόνες για τον σχεδιασμό των εγκαταστάσεων, την καθαριότητα, την καταλληλότητα του εξοπλισμού και την εκπαίδευση του προσωπικού. Ακόμα, περιλαμβάνει τις Πρότυπες Διαδικασίες Λειτουργίας (SOPs), όπου κάθε βήμα της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να είναι πλήρως καταγεγραμμένο, εξασφαλίζοντας έτσι τη σταθερότητα (consistency) από παρτίδα σε

παρτίδα παραγωγής. Τέλος, γίνεται και Επικύρωση Διεργασιών (Process Validation) μέσω τεκμηριωμένων στοιχείων, όπου αποδεικνύεται ότι μια διαδικασία (π.χ. η ανάμιξη ή η δισκιοποίηση) διασφαλίζει την επαναλήψιμη παραγωγή ενός προϊόντος που εναρμονίζεται πλήρως με τα προκαθορισμένα κριτήρια ποιότητας (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2013), (Yu, και συν., 2014) (Arunagiri, Kannaiah, & Vasanthan, 2024).

Στην επόμενη αρχή, ο Έλεγχος Ποιότητας (QC) είναι μια αρχή αντιδραστική και προσανατολισμένη στο προϊόν, η οποία εστιάζει στη δοκιμή και την επιθεώρηση για την ανίχνευση τυχόν αποκλίσεων ή ελαττωμάτων. Έτσι, πραγματοποιείται α) Έλεγχος Πρώτων Υλών και Έκδοχων: κανένα υλικό δεν εισέρχεται στην παραγωγή αν δεν ελεγχθεί η ταυτότητα, η καθαρότητα και η ισχύς του, β) Ενδοπαραγωγικός Έλεγχος (In-process Testing): γίνονται δειγματοληψίες και αναλύσεις κατά τη διάρκεια της παραγωγής (π.χ. έλεγχος βάρους, σκληρότητας ή ευθρυπτότητας των δισκίων) για να διορθώνονται άμεσα τυχόν σφάλματα και να εξασφαλίζεται ότι τα φαρμακευτικά σκευάσματα θα παραμένουν άθικτα μέχρι να καταναλωθούν, και γ) Τελικός Έλεγχος και Δοκιμές Σταθερότητας (Stability Testing): σε αυτό το στάδιο γίνεται ο έλεγχος του τελικού προϊόντος (δραστηκότητα, στείριότητα, ρυθμός αποδέσμευσης) και παρακολούθηση της συμπεριφοράς του σε βάθος χρόνου υπό ελεγχόμενες συνθήκες (θερμοκρασία, υγρασία) για τον καθορισμό της ημερομηνίας λήξης (Khar, 2014), (Kim, Kim, Kim, Jeong, & Choi, 2021), (Levi, Walker, & Pugsley, 1964).

Η τρίτη αρχή QbD στην σύγχρονη φαρμακευτική τεχνολογία ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες του ICH (International Council for Harmonisation) για Διαχείριση Κινδύνου (ICH Guidelines) οι οποίες υιοθετούνται πλήρως από τον NIH και τον FDA. Πρώτα υπάρχει η Ποιότητα βάσει Σχεδιασμού (Quality by Design - QbD / ICH Q8): εδώ η ποιότητα δεν «ελέγχεται» μόνο στο τέλος, αλλά χτίζεται μέσα στο προϊόν από τη φάση του σχεδιασμού, και καθορίζεται έτσι το Προφίλ Ποιότητας - Στόχου του Προϊόντος (QTPP) και προσδιορίζονται οι Κρίσιμες Ιδιότητες Ποιότητας (CQAs). Ακολούθως, η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management, σύμφωνα με το πρότυπο ICH Q9) αποτελεί μια δομημένη και μεθοδική προσέγγιση για την αποτίμηση, την παρακολούθηση και την επανεξέταση των πιθανών απειλών που επηρεάζουν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος. Η εν λόγω διεργασία στηρίζεται τεκμηριωμένα στην επιστημονική γνώση και υλοποιείται μέσω εξειδικευμένων εργαλείων, όπως η ανάλυση τρόπων και αποτελεσμάτων αστοχίας (FMEA). Και τέλος, η Τεχνολογία Ανάλυσης

Διεργασιών (PAT): στην οποία γίνεται χρήση προηγμένων αισθητήρων και εργαλείων για τη δυναμική παρακολούθηση και τον έλεγχο της παραγωγής των σκευασμάτων σε πραγματικό χρόνο (real-time), αντί για την παραδοσιακή αναμονή των εργαστηριακών αποτελεσμάτων (Zhang & Mao, 2016), (Yu L. X., 2008), (Nunavath, και συν., 2024). Επομένως, η διατήρηση της ποιότητας στη φαρμακευτική τεχνολογία δεν βασίζεται πλέον στην απόρριψη των «κακών» παρτίδων στο τέλος της γραμμής παραγωγής. αλλά αντιθέτως επιτυγχάνεται μέσα από ένα Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας (ICH Q10) που διασφαλίζει ότι κάθε φάση από την έρευνα και την προμήθεια των υλικών μέχρι τη συσκευασία και τη διανομή λειτουργεί κάτω από ένα αυστηρά ελεγχόμενο και επιστημονικά τεκμηριωμένο πλαίσιο (Horst, Turimella, Metsers, & Zwieters, 2021), (VanDuyse, Fulford, & Bartlett, 2021).

2. Μέθοδοι παρασκευής φαρμάκων, συσκευασία και αποθήκευση

Στο πεδίο της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, η βιομηχανική παρασκευή των φαρμάκων αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία πολλών σταδίων, οι παράμετροι των οποίων διαφοροποιούνται σημαντικά ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή του τελικού προϊόντος. Το πολυσύνθετο αυτό σύστημα διεργασιών διέπεται αυστηρά από τους Κανόνες Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (GMPs), οι οποίοι καλύπτουν ολιστικά τον κύκλο παραγωγής από την παραλαβή και τον έλεγχο των πρώτων υλών έως τον τελικό έλεγχο ποιότητας του σκευάσματος, διασφαλίζοντας έτσι τη συνοχή της διαδικασίας και την τήρηση των προτύπων ασφαλείας. Στο πλαίσιο αυτό, η επιλογή και η βελτιστοποίηση των μεθόδων μορφοποίησης (π.χ. υγρή ή ξηρή κοκκοποίηση, άμεση συμπίεση, λυοφιλοποίηση) απαιτούν συνεχή επικύρωση για τη διασφάλιση της ομοιομορφίας περιεχομένου της δραστικής ουσίας (API). Μετά την ολοκλήρωση της παραγωγής, το σύστημα συσκευασίας (πρωτογενής και δευτερογενής) επιλέγεται με βάση τη χημική συμβατότητα και την ικανότητα παροχής φραγμού έναντι εξωγενών παραγόντων, όπως η ατμοσφαιρική υγρασία, η φωτολυτική ακτινοβολία και η οξείδωση, αποτρέποντας παράλληλα φαινόμενα έκλυσης. Τέλος, η ελεγχόμενη αποθήκευση, βάσει των προτύπων των Ορθών Πρακτικών Αποθήκευσης (GSP), διασφαλίζει τη διατήρηση των κινητικών παραμέτρων σταθερότητας του φαρμακευτικού προϊόντος, αποτρέποντας τη χημική αποικοδόμηση ή τη μεταβολή των κρυσταλλικών του χαρακτηριστικών μέχρι τη χορήγησή του στον ασθενή.

2.1 Δισκία

Υπό τη μορφή στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών, τα δισκία συνιστούν σκευάσματα ποικίλων γεωμετρικών σχημάτων, τα οποία παράγονται μέσω της μηχανικής συμπίεσης κονιοποιημένων μιγμάτων ή κοκκοποιημένων σκονών. Η σύσταση κάθε τέτοιου ιδιοσκευάσματος βασίζεται σε δύο θεμελιώδεις κατηγορίες, τη δραστική φαρμακευτική ουσία (API) και τα διάφορα έκδοχα. Παρά τον θεωρητικά αδρανή τους χαρακτήρα, τα έκδοχα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, καθώς καθίστανται αναγκαία όχι μόνο για την επιτυχή παραγωγική διαδικασία, την ικανότητα αποσάθρωσης και την αισθητική αρτιότητα

των δισκίων, αλλά και για τη διασφάλιση κρίσιμων ιδιοτήτων, όπως η μακροχρόνια σταθερότητα και το προφίλ ελεγχόμενης αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού.

Ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή, επιλέγονται τα κατάλληλα έκδοχα τα οποία μπορεί να είναι:

- Αραιωτικά: Χρησιμοποιούνται για την αύξηση της πυκνότητας των κόνεων, με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του δισκίου, όταν η φαρμακευτική δραστική ουσία είναι σε μικρή περιεκτικότητα (Gohel & Jogani, 2005).
- Συνδετικά: Διασφαλίζουν πως οι κόκκοι και τα δισκία θα παραχθούν με την απαραίτητη μηχανική αντοχή (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019).
- Αποσαθρωτικά: Απορροφούν γρήγορα νερό, διογκώνονται και αναγκάζουν το δισκίο να κατακερματιστεί σε μικρά τεμαχίδια, απελευθερώνοντας το φάρμακο με ταχεία διάλυση (Markl & Zeitler, 2017).
- Λιπαντικά και Βελτιωτικά Ροής: Εξασφαλίζουν ότι η σκόνη θα κυλάει ομαλά μέσα στα μηχανήματα παραγωγής, χωρίς να κολλάει στα μεταλλικά έμβολα (Morin & Briens, 2013).
- Επιφανειοδραστικά: Βοηθούν τα υγρά του στομάχου να υγράνουν πιο εύκολα το δισκίο, επιταχύνοντας τη διάλυσή του (Gohel & Jogani, 2005).
- Αντιοξειδωτικά και Συντηρητικά: Προστατεύουν τη δραστική ουσία από τη φθορά του χρόνου (αν και τα συντηρητικά χρησιμοποιούνται σπάνια στην παραγωγή στερεών μορφών, καθώς η έλλειψη νερού μειώνει τον κίνδυνο μικροβίων) (Shanmugam, 2015).
- Βελτιωτικά και Καλυπτικά Γεύσης: Στην ουσία καλύπτουν μια πικρή χημική ουσία (Badgujar & Mundada, 2011).
- Υλικά Επικάλυψης και Διαλύτες: Χρησιμοποιούνται στο τελικό στάδιο για να επικαλύψουν το χάπι με ένα προστατευτικό, λείο στρώμα (Felton & Porter, 2013).

Τα προπαρασκευαστικά στάδια που προηγούνται της μορφοποίησης του τελικού στερεού ιδιοσκευάσματος επικεντρώνονται στην ομογενοποίηση και τη διεργασία της κοκκοποίησης, οι οποίες υλοποιούνται μέσω ποικίλων τεχνολογικών εναλλακτικών. Η επιλογή της καταλληλότερης μεθοδολογίας καθορίζεται τόσο από τις ενδογενείς φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας, όπως για παράδειγμα η ευαισθησία της έναντι της υγρασίας, όσο και από τις προδιαγραφές που επιδιώκεται να έχει το τελικό

δισκίο, συμπεριλαμβανομένων της εξωτερικής όψης, της μηχανικής αντοχής και του προφίλ διαλυτοποίησής του (Shanmugam, 2015).

Οι μέθοδοι παρασκευής διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: 1. Ξηρές μέθοδοι, 2. Υγρές μέθοδοι και 3. Ειδικές μέθοδοι.

Οι ξηρές μέθοδοι αποκλείουν τη χρήση υγρών μέσων και θερμότητας κατά τη φάση της μορφοποίησης των σωματιδίων, καθιστώντας τις ιδανικές για δραστικές ουσίες που υπόκεινται σε υδρόλυση ή θερμική αποικοδόμηση. Χρησιμοποιούν την α) Μέθοδο Απευθείας Συμπίεσης η οποία χαρακτηρίζεται ως η πιο οικονομική και απλή διαδικασία, καθώς παρακάμπτει το στάδιο της κοκκοποίησης. Απαιτεί όμως οι πρώτες ύλες (δραστική και έκδοχα) να έχουν εξαιρετικές ιδιότητες ροής και υψηλή συμπιεστότητα για την αποφυγή φαινομένων διαχωρισμού. Πιο συγκεκριμένα, η παραγωγική ροή περιλαμβάνει διαδοχικά τη ζύγιση των πρώτων υλών, την κοσκίνιση, την ομογενοποίηση του μίγματος και, τέλος, τη διαδικασία της συμπίεσης. Η τελευταία πραγματοποιείται σε εξειδικευμένο μηχανολογικό εξοπλισμό, ο οποίος είναι εφοδιασμένος με αντίστροφα περιστρεφόμενους κυλίνδρους, η μεταξύ απόσταση των οποίων ρυθμίζεται με ακρίβεια ανάλογα με τις απαιτήσεις της εκάστοτε παραγωγής (I Jivraj, Martini, & Thomson, 2000).

Και β) η Μέθοδος Ξηρής Κοκκοποίησης η οποία χρησιμοποιείται όταν τα συστατικά δεν διαθέτουν επαρκή ροϊκότητα ή συμπιεστότητα για απευθείας συμπίεση, αλλά παράλληλα είναι ευαίσθητα στην υγρασία και τη θέρμανση, αποκλείοντας την υγρή μέθοδο. Στην προκειμένη περίπτωση, η συσσωμάτωση των σωματιδίων επιτυγχάνεται αποκλειστικά μέσω μηχανικής πίεσης. Η παραγωγική διαδικασία εξελίσσεται μέσα από μια σειρά διαδοχικών σταδίων, ξεκινώντας με τη ζύγιση των απαραίτητων υλικών και την επακόλουθη ομογενοποίηση του αρχικού μίγματος κόνεων. Ακολουθεί η φάση της προσυμπίεσης, κατά την οποία επιτυγχάνεται η αρχική συμύκνωση του υλικού για τη διαμόρφωση μεγάλων, πρωτογενών δισκίων, τα οποία στη συνέχεια οδηγούνται προς κοκκοποίηση μέσω θρυμματισμού. Η ροή συνεχίζεται με την κοσκίνιση του προϊόντος, η οποία είναι καθοριστική για τη λήψη κόκκων με συγκεκριμένες διαστάσεις και ενισχυμένες ιδιότητες ροής. Στο προτελευταίο στάδιο, πραγματοποιείται η ενσωμάτωση του εξωτερικού εκδόχου, όπως για παράδειγμα κάποιου λιπαντικού παράγοντα και η διαδικασία ολοκληρώνεται με την τελική συμπίεση για τη μορφοποίηση των τελικών δισκίων (Kleinebudde, 2004).

Επόμενη είναι η μέθοδος της Υγρής Κοκκοποίησης, Πρόκειται για την πιο ευέλικτη και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο. Εξασφαλίζει τη μέγιστη ομοιογένεια κατανομής της δραστικής ουσίας, ιδιαίτερα σε σκευάσματα χαμηλής δόσης, καθώς η δημιουργία υγρών γεφυρών μεταξύ των σωματιδίων αποτρέπει τον διαχωρισμό τους. Τα στάδια της μεθόδου είναι επτά και πιο αναλυτικά στο Στάδιο 1 έχουμε τη Ξηρή ανάμειξη της API με τα εσωτερικά έκδοχα (αραιωτικά, αποσαθρωτικά) σε αναδευτήρες υψηλής διάτμησης. Στη συνέχεια, στο Στάδιο 2 γίνεται η Υγροποίηση / Μαλάκωση με την προσθήκη του υγρού κοκκοποίησης (νερό, αιθανόλη ή ισοπροπανόλη), το οποίο είτε περιέχει διαλυμένο το συνδετικό πολυμερές (υγρή προσθήκη) είτε ενεργοποιεί το συνδετικό έκδοχο που έχει ήδη αναμειχθεί σε ξηρή μορφή. Η μηχανική ανάδευση οδηγεί στη δημιουργία συσσωματωμάτων μέσω τριχοειδών δυνάμεων. Στο Στάδιο 3 είναι η Υγρή Διαλογή / Κοσκίνισμα όπου πραγματοποιείται το πέρασμα της υγρής μάζας από χονδρό κόσκινο για τη διάσπαση των μεγάλων σβόλων και τη δημιουργία ομοιόμορφων υγρών κόκκων. Στο Στάδιο 4 η Ξήρανση με απομάκρυνση του διαλύτη μέσω θερμικής επεξεργασίας (σε στατικούς φούρνους ή σε στεγνωτήρες αεροαποθέσεως) μέχρι η υπολειμματική υγρασία (LOD) να φτάσει σε ένα προκαθορισμένο, σταθερό επίπεδο ισορροπίας. Ακολουθώντας, στο Στάδιο 5 το Ξηρό Κοσκίνισμα, όπου οι αποξηραμένοι κόκκοι περνούν από μύλο βαθμονόμησης (π.χ. κωνικό μύλο) για την επίτευξη της τελικής, επιθυμητής κοκκομετρικής κατανομής. Στο Στάδιο 6 γίνεται Τελική Ανάμειξη με ενσωμάτωση της εξωτερικής φάσης, η οποία περιλαμβάνει λιπαντικά (π.χ. στεατικό μαγνήσιο), βελτιωτικά ροής (π.χ. κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου) και τα αποσαθρωτικά. Τέλος, στο Στάδιο 7 η Συμπύεση, που διεξάγεται η τροφοδοσία των κόκκων στη δισκοποιητική μηχανή για τον τελικό σχηματισμό των δισκίων (Forster, Dippold, Haser, Emanuele, & Meier, 2023).

Στις ειδικές μεθοδολογίες παρασκευής δισκίων εντάσσονται ο Σχηματισμός Κοκκοποιημένου Υλικού μέσω της μεθόδου ξηράνσεως με ψεκασμό (spray drying), καθώς και η τεχνική της Αεροαπαίωσης. Ο Σχηματισμός Κοκκίων με τη Μέθοδο Ξήρανσης με Ψεκασμό, μετατρέπει άμεσα ένα ρευστό σύστημα (διάλυμα, εναιώρημα ή γαλάκτωμα της δραστικής και των εκδόχων) σε ξηρά σωματίδια με εξαιρετικά χαρακτηριστικά. Χρησιμοποιείται συχνά για τη δημιουργία άμορφων στερεών διασπορών με σκοπό την αύξηση της διαλυτότητας υδρόφοβων φαρμάκων. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι Στάδιο 1 η Εκνέφωση / Ατομοποίηση όπου το υγρό τροφοδοσίας αντλείται και ψεκάζεται μέσω ενός ακροφυσίου ή περιστρεφόμενου δίσκου, μετατρεπόμενο σε ένα νέφος

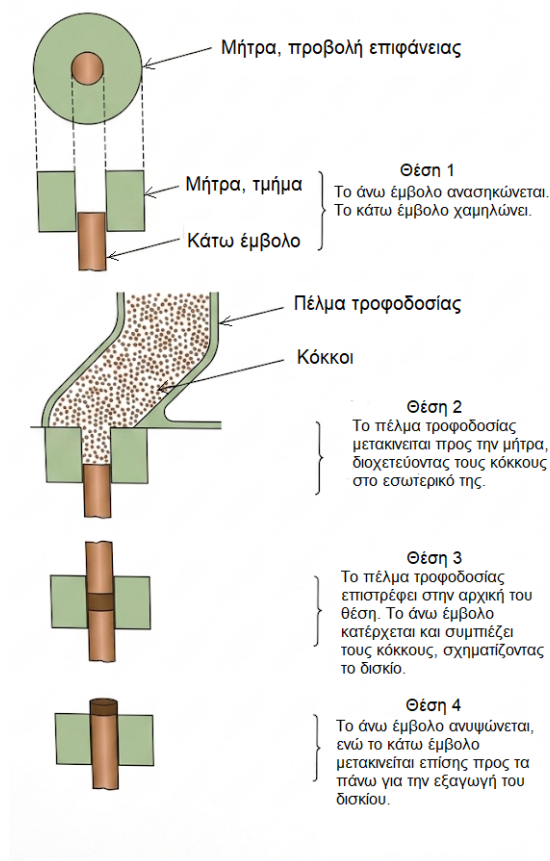
μικροσκοπικών σταγονιδίων υψηλής ειδικής επιφάνειας. Έπειτα, στο Στάδιο 2 γίνεται η Επαφή Σταγονιδίων – Αέρα, τα σταγονίδια έρχονται σε επαφή με ένα ελεγχόμενο, θερμό ρεύμα αέρα ή αζώτου (σε κλειστό κύκλωμα για οργανικούς διαλύτες) εντός του θαλάμου ξήρανσης. Στο Στάδιο 3 ακολουθεί η Εξάτμιση και Σχηματισμός Σωματιδίων όπου λόγω της ακαριαίας μεταφοράς θερμότητας, ο διαλύτης εξατμίζεται σε χιλιοστά του δευτερολέπτου, οδηγώντας στη συρρίκνωση των σταγονιδίων και τη δημιουργία στερεών, κυρίως σφαιρικών και κοίλων μικροσωματιδίων. Έρχεται τέλος το Στάδιο 4 Διαχωρισμός και Συλλογή. Στη φάση αυτή, ο διαχωρισμός των ξηρών σωματιδίων από το αέριο ρεύμα επιτυγχάνεται με τη χρήση ενός κυκλωνικού διαχωριστή, οπότε και συλλέγονται προκειμένου να οδηγηθούν στη συνέχεια προς ομογενοποίηση με λιπαντικούς παράγοντες και τελική δισκιοποίηση (Vehring, 2008), (Cal & Sollohub, 2010), (Loh, Er, Chan, Liew, & Heng, 2011).

Η τεχνική της αεροαπαιώρησης αποτελεί μια εξαιρετικά αποδοτική, ενοποιημένη διεργασία (one-pot process) που συνδυάζει την ανάμειξη, την κοκκοποίηση και την ξήρανση εντός της ίδιας συσκευής, περιορίζοντας δραστικά τις απώλειες υλικού και τον κίνδυνο επιμολύνσεων. Κατά τη διαδικασία αυτή, τα σωματίδια της σκόνης ανασηκώνονται και διατηρούνται σε κατάσταση δυναμικής αεροαπαίωσης με τη βοήθεια ενός ισχυρού ρεύματος θερμού αέρα, αποκτώντας ιδιότητες ρευστού. Ταυτόχρονα, εισάγεται στον θάλαμο μέσω ψεκασμού το συνδετικό μέσο, το οποίο διαβρέχει τα αιωρούμενα σωματίδια και προκαλεί τη συσσωμάτωσή τους για τη δημιουργία σταθερών κοκκίων. Λόγω της συνεχούς ροής του θερμού αέρα, ο χρησιμοποιούμενος διαλύτης εξατμίζεται ακαριαία, γεγονός που επιτρέπει την ταχύτατη ολοκλήρωση της παρασκευής και της ταυτόχρονης ξήρανσης των κοκκίων σε ελάχιστο χρόνο (Mortier, και συν., 2011), (Burggraave, Monteyne, Vervaet, Remon, & De Beer, 2013).

Η διαδικασία της δισκιοποίησης εκτελείται στο πιεστικό συγκρότημα της δισκιοποιητικής μηχανής (περιστροφικής ή εναλλασσόμενης κίνησης). Η γεωμετρία του δισκίου καθορίζεται από τη συνδυαστική δράση τριών εξαρτημάτων: της μήτρας, καθώς και του άνω και κάτω εμβόλου όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2-1 (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019). Η παραγωγή εξελίσσεται σε τρία διαδοχικά στάδια:

1. Στάδιο Τροφοδοσίας: Το κάτω έμβολο υποχωρεί κατακόρυφα εντός της μήτρας σε προκαθορισμένο βάθος. Ο δημιουργούμενος ωφέλιμος όγκος πληρούται με το μείγμα σκόνης ή κοκκίων (μέσω βαρύτητας ή μηχανικού τροφοδότη).

2. Στάδιο Συμπύκνωσης: Το άνω έμβολο εισέρχεται στη μήτρα και το κάτω έμβολο ωθείται ανοδικά μέσω κυλίνδρων πίεσης. Η κατακόρυφη τάση εξαλείφει τα κενά αέρα, προκαλώντας αρχικά ελαστική και στη συνέχεια πλαστική παραμόρφωση ή εύθραυστη θραύση. Έτσι, δημιουργούνται νέες ενεργές επιφάνειες και διασωματιδιακοί δεσμοί (δυνάμεις Van der Waals, δεσμοί υδρογόνου, μηχανική σύμπλεξη) (I Jivraj, Martini, & Thomson, 2000).
3. Στάδιο Εξαγωγής: Το άνω έμβολο ανασύρεται και το κάτω έμβολο κινείται ανοδικά μέχρι το χείλος της μήτρας, εξωθώντας το δισκίο. Η ελαστική επαναφορά του δισκίου κατά την αποσυμπίεση απαιτεί έλεγχο για την αποφυγή δομικών αστοχιών, όπως ο διαχωρισμός σε στρώματα (Markl & Zeitler, 2017).



Εικόνα 2–1 Πορεία διαδικασίας σχηματισμού δισκίων σε δισκιοποιητική μηχανή

Το τελικό προϊόν οφείλει να διαθέτει επαρκή μηχανική αντοχή ώστε να ανθίσταται στις καταπονήσεις (συσκευασία, μεταφορά), χωρίς να επηρεάζεται αρνητικά ο ρυθμός αποσάθρωσης και η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας.

Η μηχανική συμπεριφορά προσδιορίζεται κυρίως μέσω δύο δεικτών την αντοχή στη Θραύση: Η ελάχιστη δύναμη F που απαιτείται για τη θραύση του δισκίου κατά τη διαμετρική συμπίεση μεταξύ δύο επίπεδων πλακών. Και δεύτερον στην εφελκυστική Αντοχή (σ_T): Αποτελεί πιο αξιόπιστη και ανεξάρτητη μεγέθους παράμετρο και υπολογίζεται από τη σχέση (1):

$$\sigma_T = \frac{2F}{\pi D h} \quad (1)$$

Όπου F είναι η δύναμη θραύσης, D η διάμετρος και h το συνολικό ύψος του δισκίου.

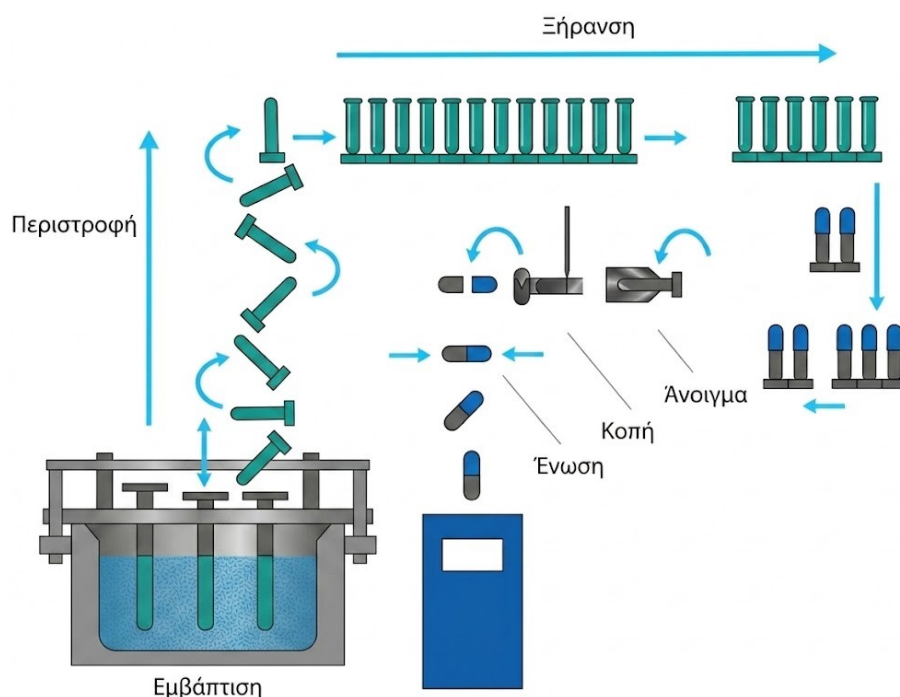
Η θεωρητική τεκμηρίωση αυτών των μετρήσεων και οι μέθοδοι προσδιορισμού της μηχανικής αντοχής των στερεών μορφών. Η χρήση πρότυπων οργάνων μέτρησης διασφαλίζει τον έλεγχο των ορίων αντοχής κατά την παραγωγή σύμφωνα με τις απαιτήσεις των Φαρμακοποιών (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019), (Podczek, 2012).

Ο ορθολογικός σχεδιασμός που εφαρμόζει η φαρμακευτική τεχνολογία στις διάφορες μορφές δισκίων αποσκοπεί στη συστηματική ρύθμιση της *in vivo* συμπεριφοράς, στη διασφάλιση της σταθερότητας και στη βελτιστοποίηση του φαρμακοκινητικού προφίλ της δραστικής ουσίας. Στο πλαίσιο αυτό, τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης εξασφαλίζουν ταχεία αποσάθρωση και διαλυτοποίηση για άμεση συστηματική απορρόφηση, ενώ τα συστήματα τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης χρησιμοποιούν πολυμερείς μήτρες ή επικαλύψεις για τον έλεγχο του ρυθμού διάχυσης σε χρονικό ορίζοντα 12 έως 24 ωρών, ελαχιστοποιώντας τις διακυμάνσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα (Siepmann & Peppas, 2001). Για την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου ή ευαίσθητων σε οξέα ουσιών, τα γαστροανθεκτικά δισκία επιστρατεύουν επικαλύψεις από πολυμερή ευαίσθητα στο pH που διαλύονται αποκλειστικά στο εντερικό περιβάλλον, ενώ τα αναβράζοντα δισκία βασίζονται σε οξεοβασικές αντιδράσεις με έκλυση διοξειδίου του άνθρακα για τη μηχανική τους αποδόμηση σε υδατικά διαλύματα έτοιμα προς απορρόφηση (Felton & Porter, 2013). Τέλος, η στοματική κοιλότητα αξιοποιείται τεχνολογικά τόσο από τα υπογλώσσια δισκία, τα οποία επιτυγχάνουν ταχύτατη έναρξη δράσης και πλήρη παράκαμψη του ηπατικού μεταβολισμού πρώτης διόδου μέσω απευθείας απορρόφησης από τον βλεννογόνο, όσο και από τα μασώμενα δισκία, τα οποία ενσωματώνουν προηγμένες τεχνικές taste-masking και εξειδικευμένα έκδοχα συμπίεσης για τη μηχανική θραύση του στερεού φορέα χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση ύδατος (Badgajar & Mundada, 2011).

2.2 Καψάκια

Στη σύγχρονη Φαρμακευτική Τεχνολογία, τα καψάκια κατατάσσονται σταθερά ως η δεύτερη πιο συχνά επιλεγόμενη φαρμακοτεχνική μορφή χορήγησης παγκοσμίως, προσφέροντας μια εξαιρετικά ευέλικτη προσέγγιση για την ενθυλάκωση δραστικών ουσιών, ιδιαίτερα όταν η απευθείας συμπίεσή τους σε δισκία κρίνεται τεχνικά ανέφικτη ή ανεπιθύμητη. Ανάλογα με τη φύση του περιεχομένου και τη δομή του περιβλήματος, η φαρμακευτική βιομηχανία διακρίνει δύο κύριες κατηγορίες και τις αντίστοιχες μεθόδους παραγωγής τους: τα σκληρά καψάκια (hard gelatin/HPMC capsules) και τα μαλακά καψάκια (soft gelatin capsules ή softgels) (Al-Tabakha, 2010), (Gullapalli, 2010). Οι πρόσφατες εξελίξεις στη σύνθεση και τη βιομηχανική παραγωγή των κελυφών συνεχίζουν να διευρύνουν τα όρια της συγκεκριμένης τεχνολογίας, προσφέροντας βελτιωμένη σταθερότητα και στοχευμένη αποδέσμευση (Mohseni, Darzi, Ramezani, & Jahani, 2022).

Η παρασκευή των σκληρών καψακίων αποτελεί μια διεργασία δύο ανεξάρτητων σταδίων, ξεκινώντας από την κατασκευή του κενού κελύφους και καταλήγοντας στην πλήρωσή του. Η παραγωγή του κελύφους, γνωστή ως μέθοδος βύθισης (dipping method), βασίζεται στη βύθιση ελαιοειδών μεταλλικών στελεχών σε ένα θερμαινόμενο διάλυμα ζελατίνης ή υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης ελεγχόμενου ιξώδους (Al-Tabakha, 2010). Μετά τη βύθιση, τα στελέχη ανασύρονται και περιστρέφονται για την ομοιόμορφη κατανομή του υμενίου, ενώ ακολουθεί ξήρανση με ρεύμα θερμού αέρα, αφαίρεση του σχηματισμένου φιλμ από τα στελέχη, κοπή στο επιθυμητό μήκος και προσωρινή ένωση του σώματος και του πώματος, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2–2 (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019). Στο πλαίσιο αυτό, σύγχρονες έρευνες έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη σύνθετων κελυφών σκληρής ζελατίνης με ενσωματωμένες γαστροανθεκτικές ιδιότητες, επιτρέποντας την καθυστερημένη αποδέσμευση του φαρμάκου χωρίς την ανάγκη εξωτερικής επικάλυψης (Mohseni, Darzi, Ramezani, & Jahani, 2022).



Εικόνα 2–2 Διαδικασία παρασκευής σκληρών καψακίων

Στη συνέχεια, κατά τη βιομηχανική φάση της μηχανικής πλήρωσης, τα προσυναρμολογημένα κελύφη διαχωρίζονται ώστε το σώμα να γεμίσει με τη δραστική ουσία, η οποία μπορεί να βρίσκεται σε μορφή κόνεως, κοκκίων, pellets ή ακόμη και υγρών/ημιστερεών φορτίων (Cole, Cadé, & Benameur, 2008). Η εισαγωγή λιπιδικών συστημάτων ή υγρών φορτίων σε σκληρά κελύφη ζελατίνης ή HPMC απαιτεί προσεκτική μελέτη φυσικής συμβατότητας, καθώς ορισμένα έκδοχα ενδέχεται να προκαλέσουν αλλοιώσεις ή διαρροές στο περίβλημα (Koehl, και συν., 2021). Η εισαγωγή του υλικού στο σώμα του καψακίου επιτυγχάνεται κυρίως μέσω δύο μηχανισμών. Κατά τη μέθοδο του εμβόλου συμπίεσης (tamping-pin method), η σκόνη συμπιέζεται σταδιακά εντός μιας κυλινδρικής μήτρας με τη βοήθεια εμβόλων, σχηματίζοντας ένα χαλαρό βύσμα το οποίο ακολούθως ωθείται στο εσωτερικό του καψακίου (Faulhammer, και συν., 2020). Εναλλακτικά, η μέθοδος του δοσομετρητή (dosator method) χρησιμοποιεί έναν κενό μεταλλικό σωλήνα που βυθίζεται στο στρώμα της σκόνης, απομονώνει μια συγκεκριμένη ποσότητα μέσω ήπιας πίεσης και τη μεταφέρει απευθείας στο καψάκιο, με τη διεργασία να ολοκληρώνεται σε κάθε περίπτωση με τον τελικό εγκλεισμό και τη σφράγιση του πώματος επί του σώματος.

Στον αντίποδα, η παραγωγή των μαλακών καψακίων διαφοροποιείται ριζικά, καθώς το περίβλημα σχηματίζεται, γεμίζει και σφραγίζεται ταυτόχρονα σε μία ενιαία και συνεχή βιομηχανική ροή, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο ιδανική για την ενθυλάκωση ελαιωδών διαλυμάτων, εναιωρημάτων ή υδρόφοβων ουσιών (Gullapalli, 2010). Η κυρίαρχη βιομηχανική προσέγγιση είναι η μέθοδος της περιστρεφόμενης μήτρας (rotary die process), κατά την οποία δύο συνεχείς, εύκαμπτες ταινίες πλαστικοποιημένης ζελατίνης τροφοδοτούνται ανάμεσα σε δύο αντίθετα περιστρεφόμενους κυλίνδρους με ειδικές κοιλότητες. Τη στιγμή που οι ταινίες συναντώνται, μια αντλία ακριβείας εισάγει με πίεση το υγρό φάρμακο ανάμεσά τους, αναγκάζοντας τη ζελατίνη να διογκωθεί και να λάβει το σχήμα της κοιλότητας, ενώ η θερμότητα των κυλίνδρων συγκολλά και κόβει περιμετρικά το καψάκιο, οδηγώντας το στο τελικό στάδιο της ελεγχόμενης ξήρανσης για την απόκτηση της επιθυμητής ελαστικότητας.

Μετά την ολοκλήρωση της παραγωγικής διαδικασίας, και σε απόλυτη αντιστοιχία με τα δισκία, τα έτοιμα καψάκια υποβάλλονται σε αυστηρούς φαρμακοτεχνικούς ελέγχους προκειμένου να διασφαλιστεί η θεραπευτική τους αξιοπιστία. Οι έλεγχοι αυτοί περιλαμβάνουν υποχρεωτικά τη δοκιμασία αποσάθρωσης, τη μελέτη του ρυθμού διάλυσης της δραστικής ουσίας, καθώς και τον προσδιορισμό της ομοιομορφίας του περιεχομένου και του βάρους. Επιπλέον, κρίσιμο στάδιο αποτελεί η αξιολόγηση της ομοιομορφίας των δοσολογικών μονάδων η παράλειψη της συγκεκριμένης δοκιμασίας επιτρέπεται και δικαιολογείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, εφόσον τεκμηριώνεται επαρκώς ότι οι επιμέρους έλεγχοι ομοιομορφίας βάρους και περιεχομένου παρέχουν επαρκή εγγύηση για τη σταθερότητα της χορηγούμενης δόσης (Martins & Farinha, 1998).

2.3 Σιρόπια

Τα σιρόπια αποτελούν μία από τις πιο διαχρονικές και ευρέως αποδεκτές υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές χορήγησης από του στόματος, κατέχοντας πρωταγωνιστικό ρόλο στην παιδιατρική αλλά και σε άτομα με δυσκολία λήψης κάποιας στερεής φαρμακευτικής μορφής (Belayneh & Tessema, 2021). Η προτιμώμενη χρήση τους οφείλεται κυρίως στην ευκολία κατάποσης, τη δυνατότητα ακριβούς ρύθμισης της δόσης, αλλά και στην εξαιρετική τους ικανότητα να καλύπτουν τη δυσάρεστη γεύση πολλών δραστικών ουσιών

μέσω της έντονης γλυκαντικής τους δράσης (Boonme, Phadoongsombut, Phoomborplub, & Viriyasom, 2000). Στη φαρμακευτική πράξη, τα σιρόπια διακρίνονται σε απλά, αρωματισμένα και θεραπευτικά, ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία δραστικών συστατικών και οργανοληπτικών βελτιωτικών.

Η βάση για κάθε σκεύασμα αυτής της κατηγορίας είναι το απλό σιρόπι, το οποίο αποτελεί ένα σχεδόν κορεσμένο υδατικό διάλυμα σακχαρόζης. Σύμφωνα με τις επίσημες φαρμακοποιίες, η τυπική συγκέντρωση της σακχαρόζης κυμαίνεται μεταξύ 64% w/w (κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία) και 85% w/v (κατά την Αμερικανική Φαρμακοποιία, USP) (Santoveña-Estévez, και συν., 2018). Η παρασκευή τους βασίζεται σε δύο κύριες μεθοδολογίες, η επιλογή των οποίων εξαρτάται από τη θερμοσταθερότητα των συστατικών. Μία είναι η Μέθοδος με τη βοήθεια θερμότητας. Αποτελεί την ταχύτερη βιομηχανική προσέγγιση, όπου το νερό θερμαίνεται για να διευκολυνθεί η ταχεία διάλυση της σακχαρόζης. Ωστόσο, η θερμοκρασία πρέπει να ελέγχεται αυστηρά (συνήθως κάτω από τους 60 – 70 °C, καθώς η υπερβολική θέρμανση προκαλεί «αναστροφή» της σακχαρόζης (υδρόλυση σε γλυκόζη και φρουκτόζη) (Upadhyay & Verma, 2014). Αν και η αναστροφή αυξάνει τη γλυκύτητα του σιροπιού, το καθιστά ταυτόχρονα πιο ευάλωτο σε σκουρόχρωμη αλλοίωση (καραμελοποίηση) και μικροβιακή ζύμωση.

Η άλλη είναι η Μέθοδος χωρίς θέρμανση. Η διάλυση επιτυγχάνεται με παρατεταμένη μηχανική ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου (Santoveña-Estévez, και συν., 2018). Αν και απαιτεί περισσότερο χρόνο, η μέθοδος αυτή εξαλείφει πλήρως τον κίνδυνο αναστροφής και είναι ιδανική για τη διατήρηση της σταθερότητας πτητικών ή θερμοευαίσθητων ουσιών.

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του απλού σιροπιού είναι η ικανότητά του για αυτοσυντήρηση. Λόγω της εξαιρετικά υψηλής συγκέντρωσης σακχάρου, αναπτύσσεται έντονη ωσμωτική πίεση η οποία αφυδατώνει τα μικροβιακά κύτταρα, εμποδίζοντας την ανάπτυξη βακτηρίων και μυκήτων χωρίς την ανάγκη προσθήκης χημικών συντηρητικών (Santoveña-Estévez, και συν., 2018). Παρόλα αυτά, στη σύγχρονη παιδιατρική πρακτική, είναι εξαιρετικά σύνηθες να αραιώνονται τα απλά σιρόπια με νερό ή άλλα έκδοχα για τη μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας ζάχαρης ή για τη ρύθμιση του ιξώδους (Ghulam, Keen, Tuleu, Wong, & Long, 2007). Η αραιώση αυτή μειώνει δραματικά την ωσμωτική πίεση, καθιστώντας το σκεύασμα ευάλωτο σε επιμολύνσεις. Στις περιπτώσεις αυτές, κρίνεται απολύτως απαραίτητη η προσθήκη αντιμικροβιακών συντηρητικών, όπως τα parabens (μεθυλο- και προπυλο-παράγωγα) ή το βενζοϊκό νάτριο, προκειμένου να διασφαλιστεί η μικροβιολογική σταθερότητα και η ασφάλεια του ασθενούς

κατά τη διάρκεια της χρήσης (Ghulam, Keen, Tuleu, Wong, & Long, 2007), (Santoveña-Estévez, και συν., 2018).

2.4 Παρεντερικά σκευάσματα

Τα παρεντερικά ή ενέσιμα σκευάσματα αντιπροσωπεύουν την πιο απαιτητική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων στη σύγχρονη βιομηχανία, καθώς παρακάμπτουν πλήρως τους φυσικούς φραγμούς προστασίας του ανθρώπινου οργανισμού, εισάγοντας τις δραστικές ουσίες απευθείας στη συστηματική κυκλοφορία ή στους ιστούς. Η ιδιαιτερότητα αυτή επιβάλλει την πλήρη απουσία μικροβιακού φορτίου, ενδοτοξινών και σωματιδιακών επιμολύνσεων, γεγονός που καθιστά τη διαδικασία παραγωγής τους μια εξαιρετικά ελεγχόμενη, αυστηρά ρυθμιζόμενη και πολύπλοκη βιομηχανική διεργασία.

Η ανάπτυξη ενός σταθερού παρεντερικού σκευάσματος ξεκινά πρωτίστως από τη διασφάλιση της φυσικοχημικής σταθερότητας και της βιοσυμβατότητας του υπό μελέτη διαλύματος. Το νερό για ενέσιμα (Water for Injections - WFI) αποτελεί τον κύριο διαλύτη, ο οποίος πρέπει να παράγεται μέσω απόσταξης και να διατηρείται σε συνεχή κυκλοφορία σε θερμοκρασίες άνω των 80°C για την πρόληψη του σχηματισμού βιοϋμενίων (Consortium, 2016). Πέραν της δραστικής ουσίας, η προσθήκη εκδόχων στα παρεντερικά σκευάσματα περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό προκειμένου να αποφευχθούν φαινόμενα συστηματικής τοξικότητας (Akers, 2002).

Μεταξύ των απαραίτητων εκδόχων συγκαταλέγονται οι παράγοντες ρύθμισης του pH, όπως τα κιτρικά, φωσφορικά ή οξικά άλατα, τα οποία διατηρούν το pH του σκευάσματος σε εύρος συμβατό με το αίμα (7.4) ή στο βέλτιστο pH σταθερότητας του φαρμάκου. Επιπλέον, οι παράγοντες ρύθμισης της τονικότητας, όπως το χλωριούχο νάτριο ή η μαννιτόλη, εξασφαλίζουν ότι το σκεύασμα θα είναι ισότονο με τα σωματικά υγρά προς αποφυγή αιμόλυσης ή πόνου κατά την έγχυση, ενώ σταθεροποιητές και συνδιαλύτες όπως η προπυλενογλυκόλη ή τα πολυσορβικά (tweens) ενισχύουν τη διαλυτότητα και εμποδίζουν την καθίζηση ή την προσρόφηση των πρωτεϊνικών μορίων στα τοιχώματα των περιεκτών (Akers, 2002).

Η βιομηχανική παραγωγή των ενέσιμων πραγματοποιείται σε ειδικά σχεδιασμένες καθαρές περιοχές, με τον αέρα να φιλτράρεται συνεχώς μέσω φίλτρων HEPA. Ανάλογα με τη

θερμοσταθερότητα της δραστικής ουσίας, ακολουθούνται δύο κύριες στρατηγικές παραγωγής (DeCollibus, και συν., 2023). Η τελική αποστείρωση αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο για θερμοσταθερά προϊόντα, κατά την οποία το σκεύασμα παρασκευάζεται, γεμίζεται στον τελικό του περιέκτη (φιαλίδιο, αμπούλα) υπό ελεγχόμενες συνθήκες και στη συνέχεια υποβάλλεται σε αποστείρωση με υγρή θερμότητα σε αυτόκαυστο, συνήθως στους 121°C για τουλάχιστον 15 λεπτά, προσφέροντας το υψηλότερο επίπεδο διασφάλισης στείριότητας (Sterility Assurance Level) με τιμή $SAL \leq 10^{-6}$ (Καχριμάνης & Νικολακάκης, 2019).

Στον αντίποδα, η άσηπτη επεξεργασία εφαρμόζεται υποχρεωτικά σε θερμοευαίσθητα μόρια, όπως οι πρωτεΐνες και τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπου κάθε συστατικό αποστειρώνεται ξεχωριστά, το τελικό διάλυμα διέρχεται από αποστειρωτικό φίλτρο με μέγεθος πόρων 0.22μm και η πλήρωση των περιεκτών πραγματοποιείται σε περιβάλλον απόλυτης ασηψίας (Class A / ISO 5), συχνά με τη χρήση κλειστών συστημάτων απομόνωσης (DeCollibus, και συν., 2023).

Για δραστικές ουσίες που υφίστανται ταχεία υδρόλυση σε υδατικό περιβάλλον, η παραγωγική διαδικασία ενσωματώνει το στάδιο της λυοφιλοποίησης (Tang & Pikal, 2004). Κατά τη διεργασία αυτή, το αποστειρωμένο διάλυμα ψύχεται αρχικά σε θερμοκρασίες κάτω από το ευτηκτικό του σημείο, προκαλώντας την κρυστάλλωση του νερού σε πάγο. Στη συνέχεια, υπό συνθήκες υψηλού κενού, εφαρμόζεται ήπια θέρμανση για την πρωτογενή ξήρανση, οδηγώντας στην απευθείας εξάχνωση του πάγου σε υδρατμούς, ενώ η διαδικασία ολοκληρώνεται με τη δευτερογενή ξήρανση για την απομάκρυνση του δεσμευμένου νερού, αφήνοντας ως τελικό προϊόν μια πορώδη στερεά μάζα με εξαιρετική σταθερότητα και ιδιότητα ακαριαίας ανασύστασης πριν τη χρήση.

Κάθε παρεντερική παρτίδα υποβάλλεται σε αυστηρότατους ελέγχους πριν από την απελευθέρωσή της στην αγορά, διασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές των επίσημων Φαρμακοποιών. Ο έλεγχος στείριότητας πραγματοποιείται με επώαση δειγμάτων σε θρεπτικά υποστρώματα για τουλάχιστον 14 ημέρες για την επιβεβαίωση της απουσίας αερόβιων ή αναερόβιων βακτηρίων και μυκήτων (DeCollibus, και συν., 2023).

Παράλληλα, ο έλεγχος πυρετογόνων και ενδοτοξινών κρίνεται εξαιρετικά κρίσιμος, καθώς οι λιποπολυσακχαρίτες των Gram-αρνητικών βακτηρίων μπορούν να προκαλέσουν έντονη εμπύρετη αντίδραση ή και σηπτικό σοκ. Η ανίχνευσή τους γίνεται με τη δοκιμασία LAL

(Limulus Amebocyte Lysate) ή, πιο σύγχρονα, με τη δοκιμασία ενεργοποίησης μονοκυττάρων (Monocyte Activation Test - MAT), η οποία αποτελεί μια αξιόπιστη in vitro εναλλακτική μέθοδο που μιμείται την ανθρώπινη ανοσολογική απόκριση (Hartung, 2021). Τέλος, ο έλεγχος αόρατων σωματιδίων προσδιορίζεται με μεθόδους σκέδασης ή αποκλεισμού φωτός, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν αιωρούμενα μικροσωματίδια ικανά να προκαλέσουν έμφραξη τριχοειδών αγγείων (Hawe, και συν., 2013).

2.5 Κολλύρια και οφθαλμικά σκευάσματα

Τα οφθαλμικά σκευάσματα, με κυριότερο εκπρόσωπο τα κολλύρια, αποτελούν μια ιδιαίτερα εξειδικευμένη κατηγορία στείρων υγρών ή ημιστερεών μορφών που προορίζονται για εφαρμογή στον επιπεφυκότα, στον κερατοειδή χιτώνα ή στους εσωτερικούς ιστούς του οφθαλμού. Η ανάπτυξη και η παραγωγή τους παρουσιάζει μοναδικές φαρμακοτεχνικές προκλήσεις, καθώς ο οφθαλμός διαθέτει εξαιρετικά ευαίσθητους ανατομικούς και φυσιολογικούς αμυντικούς μηχανισμούς που αποσκοπούν στην άμεση απομάκρυνση ξένων σωμάτων και ουσιών. Η συνεχής έκκριση δακρύων, ο αντανάκλαστικός βλεφαρισμός και η ρινοδακρυϊκή παροχέτευση οδηγούν σε ταχύτατη κάθαρση του χορηγούμενου φαρμάκου, με αποτέλεσμα η οφθαλμική βιοδιαθεσιμότητα των συμβατικών κολλυρίων να περιορίζεται δραματικά, αγγίζοντας συνήθως ποσοστά μικρότερα του 5% της αρχικής δόσης (Gaudana, Ananthula, Parenky, & Mitra, 2010).

Για την ελαχιστοποίηση του οφθαλμικού ερεθισμού και τη μεγιστοποίηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, ο σχεδιασμός της φόρμουλας ενός κολλυρίου πρέπει να ρυθμίζει με ακρίβεια την τονικότητα, το pH και το ιξώδες του διαλύματος (Achouri, Alhanout, Piccerelle, & Andrieu, 2013). Η τονικότητα αποτελεί κρίσιμο παράγοντα, καθώς το οφθαλμικό διάλυμα οφείλει να είναι ιδανικά ισότονο με το δακρυϊκό υγρό, εμφανίζοντας ωσμωτικότητα ισοδύναμη με υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 0.9% w/v NaCl. Παρά το γεγονός ότι ο οφθαλμός μπορεί να ανεχθεί ένα σχετικό εύρος τονικότητας χωρίς έντονη δυσφορία, αποκλίσεις προς έντονα υπότονα ή υπέρτονα διαλύματα προκαλούν επώδυνο ερεθισμό και αυξημένη δακρύρροια, επιταχύνοντας την απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

Παρομοίως, το pH του σκευάσματος πρέπει να προσεγγίζει κατά το δυνατόν τη φυσιολογική τιμή του δακρυϊκού υγρού, η οποία κυμαίνεται γύρω στο 7.4. Επειδή όμως η χημική σταθερότητα και η διαλυτότητα πολλών δραστικών ουσιών απαιτούν συχνά όξινο ή ελαφρώς αλκαλικό περιβάλλον, οι φαρμακοποιοί επιλέγουν ένα συμβιβαστικό pH (συνήθως μεταξύ 5.0 και 8.0), χρησιμοποιώντας ήπια ρυθμιστικά συστήματα, όπως φωσφορικά ή βορικά άλατα, τα οποία επιτρέπουν στο δακρυϊκό υγρό να επαναφέρει γρήγορα το pH του οφθαλμού στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη χορήγηση.

Επιπλέον, η ενσωμάτωση παραγόντων αύξησης του ιξώδους, όπως η υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC), η μεθυλοκυτταρίνη και η πολυβινυλική αλκοόλη (PVA), αποτελεί μια καθιερωμένη στρατηγική για την επιμήκυνση του χρόνου παραμονής του φαρμάκου στην προκερατοειδική περιοχή, περιορίζοντας τη ρινοδακρυϊκή απομάκρυνση και ενισχύοντας τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος (Ludwig, 2005).

Η διατήρηση της στεριότητας αποτελεί απαρέγκλιτη προϋπόθεση για όλα τα οφθαλμικά σκευάσματα, καθώς η εισαγωγή παθογόνων μικροοργανισμών σε έναν τραυματισμένο ή ευαίσθητο οφθαλμό μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιμολύνσεις, όπως κερατίτιδα, ή ακόμη και μόνιμη απώλεια της όρασης. Για τα κολλύρια πολλαπλών δόσεων, η προσθήκη κατάλληλων αντιμικροβιακών συντηρητικών είναι υποχρεωτική προκειμένου να αποφευχθεί η δευτερογενής μόλυνση του σκευάσματος κατά τη φάση της συνήθους, καθημερινής χρήσης (Baudouin, Labbé, Liang, Pauly, & Brignole-Baudouin, 2010).

Το πλέον διαδεδομένο συντηρητικό στη βιομηχανία είναι το χλωριούχο βενζαλκόνιο (BAC), το οποίο χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερα εκτεταμένο φάσμα δράσης, καλύπτοντας τόσο Gram-θετικά όσο και Gram-αρνητικά βακτηριακά στελέχη. Ωστόσο, η παρατεταμένη χρήση κολλυρίων που περιέχουν χλωριούχο βενζαλκόνιο, ιδιαίτερα σε χρόνιες παθήσεις όπως το γλαύκωμα ή η ξηροφθαλμία, έχει συνδεθεί με κυτταροτοξικότητα στον κερατοειδή χιτώνα, διαταραχή της δακρυϊκής μεμβράνης και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη Φαρμακευτική Τεχνολογία στρέφεται ολοένα και περισσότερο στην ανάπτυξη οφθαλμικών σκευασμάτων μιας δόσης τα οποία παρασκευάζονται χωρίς συντηρητικά, εξαλείφοντας πλήρως τον κίνδυνο τοξικότητας, αν και απαιτούν εξειδικευμένες και ακριβότερες βιομηχανικές γραμμές παραγωγής (Rahman, Tejwani, Wilson, Butcher, & Ramaesh, 2006).

Η βιομηχανική παρασκευή των κολλυρίων πραγματοποιείται κάτω από αυστηρές συνθήκες ασηψίας σε περιβάλλον ελεγχόμενης καθαρότητας (Class A / ISO 5), παρόμοιο με αυτό των παρεντερικών σκευασμάτων. Η μέθοδος της τελικής αποστείρωσης με υγρή θερμότητα στο αυτόκαυστο προτιμάται για θερμοσταθερά μόρια, καθώς εγγυάται το υψηλότερο επίπεδο ασφάλειας. Εντούτοις, λόγω της έντονης θερμοευαισθησίας των περισσότερων σύγχρονων δραστικών ουσιών, η κυρίαρχη μέθοδος αποστείρωσης είναι η διέλευση του διαλύματος μέσω αποστειρωτικού φίλτρου με μέγεθος πόρων 0.22μm, ακολουθούμενη από άσηπτη πλήρωση των περιεκτών (Rahman, Tejwani, Wilson, Butcher, & Ramaesh, 2006).

Πέρα από τα παραδοσιακά υδατικά διαλύματα, οι σύγχρονες ερευνητικές προσπάθειες εστιάζουν στην ανάπτυξη προηγμένων συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, με κυριότερα τα συστήματα που υφίστανται πηκτωματοποίηση *in situ* (Almeida, Amaral, Lobão, & Sousa Lobo, 2014). Τα σκευάσματα αυτά εισάγονται στον οφθαλμό ως εύκολα χορηγήσιμα υγρά διαλύματα, αλλά μετατρέπονται άμεσα σε ελαστικά ημιστερεά πηκτώματα (gels) κατά την επαφή τους με το δακρυϊκό υγρό, αντιδρώντας σε φυσιολογικές μεταβολές όπως η θερμοκρασία, το pH ή η συγκέντρωση των ιόντων στην οφθαλμική επιφάνεια. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει τη σταδιακή και παρατεταμένη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, μειώνοντας τη συχνότητα χορήγησης και βελτιώνοντας σημαντικά τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

2.6 Υπόθετα

Τα υπόθετα αποτελούν ημιστερεές φαρμακοτεχνικές μορφές για ορθική χορήγηση, προσφέροντας το πλεονέκτημα της μερικής αποφυγής του φαινομένου πρώτης διόδου από το ήπαρ μέσω των αιμορροϊδικών φλεβών. Είναι ιδανικά για παιδιατρικούς, γηριατρικούς ή αναίσθητους ασθενείς, καθώς και για δραστικές ουσίες που προκαλούν έντονο γαστρικό ερεθισμό ή διασπώνται στο όξινο pH του στομάχου (de Boer, Moolenaar, de Leede, & Breimer, 1982).

Ο σχεδιασμός τους απαιτεί λεπτομερή μελέτη της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στη βάση, καθώς αυτή καθορίζει τον ρυθμό αποδέσμευσης. Οι υδρόφιλες ουσίες αποδεσμεύονται ταχύτερα από λιπόφιλες βάσεις, ενώ οι λιπόφιλες τείνουν να

εγκλωβίζονται σε αυτές, επηρεάζοντας άμεσα τη σταθερότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος (Purohit, Hanning, & Wu, 2018).

Οι βάσεις διακρίνονται σε λιπόφιλες (π.χ. βούτυρο κακάο, ημισυνθετικά γλυκερίδια) και υδρόφιλες (π.χ. PEG, μίγματα γλυκερίνης-ζελατίνης). Οι πρώτες πρέπει να λιώνουν γρήγορα στη θερμοκρασία του σώματος, ενώ οι δεύτερες διαλύονται σταδιακά στα ορθικά υγρά, εξασφαλίζοντας τη μηχανική ακαμψία του σκευάσματος κατά τη συντήρηση (Hua, 2019).

Η βιομηχανική παραγωγή βασίζεται στη θερμή χύτευση (fusion method), όπου η τηγμένη βάση αναμιγνύεται με το φάρμακο και εισάγεται σε μήτρες. Απαιτείται ακριβής έλεγχος της θερμοκρασίας για την αποφυγή θερμικής αποικοδόμησης ή εμφάνισης ασταθών πολυμορφικών κρυστάλλων με χαμηλότερο σημείο τήξης (Jannin, Lemagnen, Gueroult, Larrouture, & Tuleu, 2014).

Οι ποιοτικοί έλεγχοι περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό ομοιομορφίας βάρους και περιεχομένου, τη μηχανική αντοχή στη θραύση, τον χρόνο υγροποίησης και τη δοκιμασία in vitro αποδέσμευσης. Οι έλεγχοι αυτοί εκτελούνται με εξειδικευμένες συσκευές διάλυσης για την πιστή προσομοίωση του ορθικού περιβάλλοντος (Janicki, Sznitowska, Zebrowska, Gabiga, & Kupiec, 2001).

Οι σύγχρονες τάσεις εστιάζουν σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης και στη χρήση νέων εκδόχων, όπως επιφανειοδραστικών και αυτογαλακτωματοποιούμενων βάσεων. Οι τεχνολογίες αυτές βελτιώνουν σημαντικά τη διαλυτότητα και τη συστηματική απορρόφηση των υδρόφοβων φαρμάκων (Realdon, Ragazzi, & Ragazzi, 2001).

2.7 Εισπνεόμενα

Η πνευμονική οδός προσφέρει τεράστια επιφάνεια απορρόφησης, λεπτό κυψελιδικό-τριχοειδικό φραγμό και πλούσια αιμάτωση, επιτρέποντας την ακαριαία συστηματική δράση των φαρμάκων. Παράλληλα, είναι ιδανική για την τοπική θεραπεία αναπνευστικών παθήσεων, ελαχιστοποιώντας τις συστηματικές παρενέργειες μέσω της δημιουργίας σταθερών αερολυμάτων (Patton & Byron, 2007). Η αποτελεσματικότητα αυτής της οδού

εξαρτάται άμεσα από τη δυνατότητα των σωματιδίων να φτάσουν στους πνεύμονες, γεγονός που απαιτεί αεροδυναμικό μέγεθος αυστηρά κάτω των 5 μm .

Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό το κρίσιμο μέγεθος στο πλαίσιο της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, η βιομηχανία επιστρατεύει δύο κύριες στρατηγικές παρασκευής. Η πρώτη και επικρατέστερη είναι ο αεροθρυμματισμός (Jet Milling), μια προσέγγιση «top-down» όπου η δραστική ουσία υφίσταται μηχανική καταπόνηση μέσω συγκρούσεων υψηλής ταχύτητας υπό την επίδραση πεπιεσμένου αέρα. Αν και αποτελεί το βιομηχανικό πρότυπο για τη μικροκονιοποίηση, η μέθοδος αυτή μπορεί να αυξήσει την επιφανειακή ενέργεια των σωματιδίων, επηρεάζοντας τη σταθερότητά τους. Εναλλακτικά, η ξήρανση με ψεκασμό (Spray Drying) προσφέρει μια προσέγγιση «bottom-up», επιτρέποντας τον απόλυτο έλεγχο της μορφολογίας και του πορώδους των σωματιδίων. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα πολύτιμη για τη μορφοποίηση ευαίσθητων βιομορίων, καθώς παράγει σωματίδια με βελτιωμένη αεροδυναμική συμπεριφορά και ελεγχόμενη διαλυτότητα (Seville, Li, & Learoyd, 2007).

Αυτά τα μικροκονιοποιημένα σωματίδια ενσωματώνονται στη συνέχεια στις τρεις κύριες κατηγορίες εισπνεόμενων συσκευών. Τα εισπνεόμενα σκόνης (Dry Powder Inhalers - DPIs) περιέχουν το φάρμακο σε μορφή ξηράς κόνεως, όπου η εισπνοή ενεργοποιείται από την αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς. Επειδή τα σωματίδια πρέπει να έχουν μέγεθος κάτω από 5 μm για να φτάσουν στους πνεύμονες, αναμιγνύονται με μεγαλύτερα σωματίδια-φορείς (π.χ. λακτόζη) για τη βελτίωση της ροής τους (Capstick, Gudimetla, Harris, Malone, & Usmani, 2024).

Τα εισπνεόμενα υπό πίεση (pressurized Metered Dose Inhalers - pMDIs) απελευθερώνουν προκαθορισμένη δόση φαρμάκου με τη βοήθεια υγροποιημένου προωθητικού αερίου (HFAs). Η τεχνολογία αυτή χρησιμοποιεί είτε εναιωρήματα μικρονισμένων σωματιδίων είτε ομοιογενή διαλύματα με τη χρήση συνδιαλυτών, όπως η αιθανόλη, για τη διασφάλιση της σταθερότητας της δόσης. Η βιομηχανική τους πλήρωση πραγματοποιείται είτε υπό πίεση (pressure filling) μέσω της βαλβίδας είτε υπό ψύξη (cold filling) σε χαμηλές θερμοκρασίες (Newman, 2005).

Οι νεφελοποιητές μετατρέπουν υγρά διαλύματα ή εναιωρήματα σε εισπνεύσιμο αεροζόλ με τη χρήση πεπιεσμένου αέρα, υπερήχων ή δονούμενου πλέγματος. Προτιμώνται σε ασθενείς

που αδυνατούν να συντονίσουν την αναπνοή τους, ενώ η ανάπτυξή τους απαιτεί αυστηρό έλεγχο του ιξώδους, της επιφανειακής τάσης και της ωσμωτικότητας (Hess, 2000).

Η εναπόθεση των σωματιδίων καθορίζεται από την αεροδυναμική διάμετρο (d_{ae}). Σωματίδια με $d_{ae} > 10 \mu m$ εναποτίθενται στο στοματοφάρυγγα, σωματίδια μεταξύ 1 και $5 \mu m$ φτάνουν στους μικρούς αεραγωγούς λόγω καθίζησης, ενώ σωματίδια κάτω από $1 \mu m$ εκπνέονται (Labiris & Dolovich, 2003).

Οι νεότερες τάσεις εστιάζουν στην ανάπτυξη εισπνεόμενων νανοσωματιδίων και προηγμένων συστημάτων μεταφοράς για πρωτεΐνες, πεπτίδια και νουκλεϊκά οξέα. Η χρήση βιοαποδομήσιμων πολυμερών και λιπιδικών νανοφορέων προστατεύει τα ευαίσθητα αυτά μακρομόρια από την ενζυματική αποικοδόμηση (Scheuch, Kohlhaeufel, Brand, & Siekmeier, 2006).

2.8 Εμβόλια και Διάφοροι Οροί

Τα εμβόλια και οι θεραπευτικοί οροί αποτελούν πολύπλοκα βιολογικά σκευάσματα που απαιτούν εξειδικευμένες μεθόδους σταθεροποίησης. Ενώ τα εμβόλια διεγείρουν ενεργητικά το ανοσοποιητικό σύστημα, οι οροί παρέχουν άμεση, παθητική ανοσία μέσω έτοιμων αντισωμάτων, παρουσιάζοντας υψηλή ευαισθησία σε φυσικές ή χημικές αλλοιώσεις (Plotkin, 2005).

Η ενσωμάτωση ανοσοενισχυτικών ενισχύει σημαντικά την ανοσογονικότητα των αντιγόνων, επιτρέποντας τη χρήση μικρότερης δόσης. Τα παραδοσιακά άλατα αργιλίου συνοδεύονται πλέον από εξελιγμένα γαλακτώματα ελαίου σε νερό (π.χ. MF59) και λιποσωμικά συστήματα που διεγείρουν ενεργά τους ανοσολογικούς υποδοχείς (Reed, Orr, & Fox, 2013).

Η παρασκευή των ορών βασίζεται στην απομόνωση αντισωμάτων από πλάσμα ή μέσω τεχνολογίας μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η διαδικασία περιλαμβάνει στάδια κλασμάτωσης, χρωματογραφικού καθαρισμού και ιογενούς αδρανοποίησης, με στόχο τη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας και της συνδετικής ικανότητας των αντισωμάτων (Casadevall & Pirofski, 2020).

Η φυσικοχημική σταθερότητα των πρωτεϊνών απαιτεί τη διατήρηση ψυχρής αλυσίδας για την αποφυγή μετουσίωσης ή συσσώρευσης. Για την αντιμετώπιση του υψηλού κόστους συντήρησης, η τεχνολογία αναπτύσσει σταθεροποιητικά έκδοχα, όπως οι δισακχαρίτες (τρεχαλόζη, σακχαρόζη), που προστατεύουν τις δομές κατά τη λυοφιλοποίηση (Wang, 1999).

Τα εμβόλια mRNA χρησιμοποιούν λιπιδικά νανοσωματίδια (Lipid Nanoparticles - LNPs) ως φορείς μεταφοράς του γενετικού υλικού. Τα LNPs προστατεύουν το ασταθές mRNA από τις ενδογενείς νουκλεάσες και διευκολύνουν την ενδοκυττάρωση και την ενδοσωμική διαφυγή του στα κύτταρα του ξενιστή (Pardi, Hogan, Porter, & Weissman, 2018).

Ο ποιοτικός έλεγχος περιλαμβάνει δοκιμασίες στεριότητας, απουσίας πυρετογόνων (LAL/MAT) και προσδιορισμό της *in vitro* ή *in vivo* δραστηρότητας. Η πολυπλοκότητα των συστημάτων αυτών επιβάλλει τον αυστηρό έλεγχο κάθε παρτίδας πριν από την κυκλοφορία της (Josefsberg & Buckland, 2012).

2.9 Ραδιοφάρμακα

Στο πεδίο της φαρμακευτικής τεχνολογίας, η ανάπτυξη και η παρασκευή των ραδιοφαρμάκων αποτελεί μια ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία, καθώς συνδυάζει τις κλασικές φαρμακευτικές προδιαγραφές με τις ιδιαιτερότητες της πυρηνικής φυσικής. Η παραγωγική διαδικασία αυτών των εξειδικευμένων σκευασμάτων διέπεται υποχρεωτικά από τους Κανόνες Καλής Παρασκευής Ραδιοφαρμάκων (cGRPP), οι οποίοι επιβάλλουν την ταυτόχρονη ικανοποίηση δύο αυστηρών παραμέτρων: της διατήρησης απόλυτων συνθηκών ασηψίας για την προστασία του τελικού προϊόντος και της εφαρμογής προηγμένων μέτρων ακτινοπροστασίας για την ασφάλεια του προσωπικού (Gillings, και συν., 2021).

Όταν η παρασκευή πραγματοποιείται σε μικρή κλίμακα εντός νοσοκομειακών ραδιοφαρμακευτικών εργαστηρίων για άμεση, επιτόπια (*in situ*) χορήγηση, εφαρμόζονται κυρίως μέθοδοι που βασίζονται στη χρήση «ψυχρών κιτ» (*cold kits*). Τα συστήματα αυτά περιέχουν όλα τα απαραίτητα μη ραδιενεργά συστατικά (φορείς, προσδέτες, ρυθμιστικά διαλύματα) σε λυοφιλωμένη μορφή, επιτρέποντας τη γρήγορη και αναπαραγώγιμη ραδιοσήμανση μέσω της απλής προσθήκης του κατάλληλου ραδιοϊσοτόπου υπό ελεγχόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες. Η αυστηρή τήρηση των διεθνών κατευθυντήριων

οδηγιών σε αυτό το τεχνολογικό στάδιο είναι κομβική για τη διασφάλιση της ποιότητας του σκευάσματος (Gillings, και συν., 2021).

Σε επίπεδο μοριακού σχεδιασμού, η μέθοδος της ραδιοσήμανσης στηρίζεται στη σταθερή χημική σύνδεση συχνά μέσω συμπλοκοποίησης με χηλικούς παράγοντες ενός ραδιενεργού ισοτόπου με βιολογικά μόρια-φορείς, τα οποία εμφανίζουν υψηλή εκλεκτικότητα για συγκεκριμένους κυτταρικούς υποδοχείς. Η τεχνολογική αυτή προσέγγιση υπηρετεί τη σύγχρονη φιλοσοφία της «Θεραπευτικής» (Theranostics), όπου ο ίδιος βιολογικός φορέας μπορεί να επισημανθεί είτε με διαγνωστικό είτε με θεραπευτικό ραδιοϊσότοπο, γεφυρώνοντας τη στοχευμένη ανίχνευση με τη θεραπεία (Langbein, Weber, & Eiber, 2019).

Οι μέθοδοι αυτές κατηγοριοποιούνται με βάση τον τελικό σκοπό του σκευάσματος, διαχωριζόμενες σε διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στο πεδίο των διαγνωστικών μεθόδων για απεικόνιση PET, η έρευνα εστιάζει στην τεχνολογική ανάπτυξη και παρασκευή εξειδικευμένων ραδιοσυζευγμένων ανιχνευτών με υψηλή *in vivo* σταθερότητα για την ακριβή απεικόνιση βλαβών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η παρασκευή ραδιοφαρμάκων για την απεικόνιση PSMA PET-CT, η οποία προσφέρει αποδεδειγμένα υψηλή διαγνωστική αξιοπιστία στη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη υψηλού κινδύνου, όπως αναφέρθηκε στη μελέτη proPSMA (Hofman, και συν., 2020).

Στον αντίποδα, οι θεραπευτικές μέθοδοι βασίζονται στη φαρμακοτεχνική ενσωμάτωση ισοτόπων που εκπέμπουν σωματίδια βήτα (β^-) ή άλφα (α) σε σταθερά χημικά συμπλέγματα, με σκοπό τη στοχευμένη καταστροφή του DNA των καρκινικών κυττάρων. Αντιπροσωπευτικό δείγμα β^- εκπομπής αποτελεί η παρασκευή του ^{177}Lu -Dotatate για τη θεραπεία νευροενδοκρινικών όγκων στο πλαίσιο της μελέτης NETTER-1 (Strosberg, και συν., 2017), καθώς και του ^{177}Lu -PSMA-617, του οποίου η παρασκευαστική σταθερότητα και η κλινική αξία οριστικοποιήθηκαν πρόσφατα μέσω των δοκιμών TheraP και VISION (Hofman, και συν., 2021), (Sartor, και συν., 2021). Αντίστοιχα, στο πεδίο της στοχευμένης θεραπείας με σωματίδια άλφα (TAT), η τεχνολογία μορφοποίησης σταθερών ενέσιμων διαλυμάτων Ραδίου-223 (^{223}Ra) οδήγησε σε επιτυχείς φαρμακοτεχνικές μορφές για την αντιμετώπιση μεταστατικών καταστάσεων, όπως αναδείχθηκε στη μελέτη ALSYMPCA (Parker, και συν., 2013).

2.10 Τύποι περιεκτών

Η πρωτογενής συσκευασία, οριζόμενη ως ο άμεσος περιέκτης ή υποδοχέας, αποτελεί αναπόσπαστο και λειτουργικό τμήμα του τελικού φαρμακευτικού σκευάσματος, καθώς έρχεται σε άμεση επαφή με τη δραστική ουσία και το σύστημα των εκδόχων. Η φαρμακοτεχνική έρευνα γύρω από τα υλικά συσκευασίας είναι εξίσου βαρύνουσας σημασίας με τη βελτιστοποίηση της ίδιας της φαρμακοτεχνικής μορφής, δεδομένου ότι από τα δομικά χαρακτηριστικά του περιέκτη εξαρτάται η μακροπρόθεσμη σταθερότητα και η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του προϊόντος (Sacha, Saffell-Clemmer, Abram, & Akers, 2010).

Ο άμεσος περιέκτης οφείλει να διατηρεί αναλλοίωτα τα φυσικά, χημικά και οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του σκευάσματος, να παρέχει αποτελεσματική στεγανότητα έναντι των ατμοσφαιρικών αερίων και της υγρασίας, και να λειτουργεί ως ανυπέρβλητος φυσικός φραγμός απέναντι σε οποιαδήποτε εξωτερική μικροβιακή ή περιβαλλοντική μόλυνση. Παράλληλα, για τη διασφάλιση της ορθής κλινικής χρήσης και της ιχνηλασιμότητας, ο περιέκτης φέρει υποχρεωτικά τυποποιημένη επιγραφή (ετικέτα), όπου αποτυπώνονται με ευκρίνεια το όνομα του σκευάσματος, η ταυτότητα και η ακριβής περιεκτικότητα των δραστικών συστατικών εκφρασμένη ως ποσοστό ή αναλογία ανά μονάδα όγκου, τα στοιχεία του παρασκευαστή, η ενδεδειγμένη οδός χορήγησης, οι ειδικές συνθήκες φύλαξης, η ημερομηνία λήξης και ο μοναδικός αριθμός παρτίδας (batch number) (Sacha, Saffell-Clemmer, Abram, & Akers, 2010).

Η σύγχρονη βιομηχανική πρακτική επιστρατεύει μια ευρεία γκάμα άμεσων περιεκτών, η επιλογή των οποίων υπαγορεύεται από τη φύση και το ιξώδους του σκευάσματος. Τα βάζα και τα βαζάκια (γυάλινα ή πλαστικά) χρησιμοποιούνται κυρίως για στερεές μορφές ή ημιστερεά υψηλού ιξώδους, ενώ η τεχνολογία των blisters (αποτελούμενη από θερμοδιαμορφωμένα φύλλα PVC, πολυπροπυλενίου και αλουμινίου) προσφέρει βέλτιστη προστασία απομονώνοντας κάθε δόση ξεχωριστά, διασφαλίζοντας έτσι ότι τα υπόλοιπα τεμάχια παραμένουν προστατευμένα κατά τη σταδιακή λήψη (Falconnier-Williams, Taeschner, Hille, Falconnier, & Haefeli, 2024).

Για προϊόντα υπό πίεση (π.χ. εισπνεόμενα) επιστρατεύονται ειδικές μεταλλικές ή πλαστικές οβίδες, ενώ οι στενόλαιμες φιάλες εξυπηρετούν τη φιλοξενία υγρών μορφών. Στον τομέα

των παρεντερικών χρησιμοποιούνται ευρέως τα φιαλίδια μικρών διαστάσεων, οι ψεκαστήρες, οι εύκαμπτες λωρίδες (strips), καθώς και οι γυάλινες φύσιγγες (αμπούλες), οι οποίες σφραγίζονται ερμητικά με τη μέθοδο της σύντηξης του γυαλιού (Sacha, Saffell-Clemmer, Abram, & Akers, 2010), (Falconnier-Williams, Taeschner, Hille, Falconnier, & Haefeli, 2024).

Το γυαλί παραμένει ένα από τα κυρίαρχα υλικά συσκευασίας και ταξινομείται από τις επίσημες Φαρμακοποιίες σε τέσσερις διακριτούς τύπους με βάση τη χημική του ανθεκτικότητα (Iacocca, και συν., 2010). Ο πρώτος τύπος I (βοριοπυριτικό γυαλί) διαθέτει την υψηλότερη χημική αδράνεια και ελάχιστο συντελεστή θερμικής διαστολής, αποτελώντας την ιδανική επιλογή για παρεντερικά σκευάσματα. Αντίθετα, οι Τύποι II (κατεργασμένο νατρασβεστιούχο γυαλί με εσωτερική αποαλκαλοποίηση για διαλύματα με $\text{pH} < 7$) και III (νατρασβεστιούχο γυαλί για ελαιώδη ενέσιμα και ξηρές σκόνες) εμφανίζουν αυξημένη αλκαλικότητα, με κίνδυνο έκπλυσης οξειδίων αλκαλίων κατά την παρατεταμένη επαφή με υδατικά περιβάλλοντα, γεγονός που μπορεί να μεταβάλει το pH του φαρμάκου. Ο Τύπος NP προορίζεται αποκλειστικά για μη παρεντερικές μορφές (από του στόματος ή τοπικής χρήσης).

Η θωράκιση των φωτοευαίσθητων μορίων από την αποικοδομητική υπεριώδη ακτινοβολία επιτυγχάνεται με τη χρήση σκοτεινόχρωμου (καραμελόχρωμου) γυαλιού μέσω της προσθήκης οξειδίου του σιδήρου, με την αυστηρή προϋπόθεση ότι ίχνη του μετάλλου δεν θα μεταναστεύσουν στο διάλυμα, λειτουργώντας ως καταλύτες οξειδωτικών αντιδράσεων (Iacocca, και συν., 2010).

Οι πλαστικοί περιέκτες, κατασκευασμένοι από θερμοπλαστικά πολυμερή (PVC, πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο, ακρυλικά), προσφέρουν το πλεονέκτημα του χαμηλού βάρους και της ανθεκτικότητας στη θραύση. Η χρήση τους απαιτεί αυστηρό έλεγχο της σύνθεσής τους, η οποία πρέπει να στερείται υψηλών ποσοστών πλαστικοποιητών και αντιοξειδωτικών, προκειμένου να ελαχιστοποιείται η μετανάστευση εκχυλίσμων και εκπλυνόμενων συστατικών στη φαρμακοτεχνική μορφή (Jenke, 2007). Τα πλαστικά υλικά είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα στα οφθαλμικά σκευάσματα, καθώς επιτρέπουν την ελεγχόμενη ενστάλαξη με πίεση των τοιχωμάτων, εμποδίζοντας τη μικροβιακή επιμόλυνση του εναπομείναντος προϊόντος.

Η αποστείρωση των πλαστικών επιτυγχάνεται κυρίως με τη χρήση γ-ακτινοβολίας, αν και ορισμένα προηγμένα πολυμερή αντέχουν τις συνθήκες θερμικής αποστείρωσης σε αυτόκλειστο. Στην περίπτωση των παρεντερικών διαλυμάτων μεγάλου όγκου (άνω των 100 mL), οι ευλύγιστοι σάκοι από PVC πλεονεκτούν σημαντικά, καθώς συμπίπτουν κατά τη διάρκεια της έγχυσης, εξαλείφοντας την ανάγκη εισαγωγής αέρα για τη διατήρηση της ροής (Sacha, Saffell-Clemmer, Abram, & Akers, 2010), (Jenke, 2007).

Στο πλαίσιο της σύγχρονης προσέγγισης του Σχεδιασμού με βάση την Ποιότητα (Quality by Design - QbD), η επιλογή του συστήματος περιέκτη-πώματος δεν αντιμετωπίζεται ως μια απλή διαδικαστική επιλογή, αλλά ορίζεται ως ένα Κρίσιμο Υλικό Χαρακτηριστικό (Critical Material Attribute - CMA), το οποίο επηρεάζει άμεσα τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (CQAs) του τελικού φαρμάκου (Yu L. X., 2008). Η αλληλεπίδραση των ευαίσθητων βιοτεχνολογικών και πρωτεϊνικών μακρομορίων με τις εσωτερικές επιφάνειες των περιεκτών αποτελεί μείζονα πρόκληση, καθώς μπορεί να προκαλέσει φαινόμενα επιφανειακής προσρόφησης, μετουσίωσης ή συσσωμάτωσης των πρωτεϊνών, επιβάλλοντας τη χρήση εξειδικευμένων σταθεροποιητικών εκδόχων (Wang, 1999).

2.11 Τύποι πωμάτων

Το σύστημα κλεισίματος αποτελεί το στοιχείο που ολοκληρώνει τη σταθερότητα του άμεσου περιέκτη, σφραγίζοντάς τον ερμητικά ώστε να αποτρέπεται η απώλεια του περιεχομένου και να αποκλείεται η είσοδος ξένων σωμάτων. Την ίδια στιγμή, ο σχεδιασμός του πρέπει να είναι λειτουργικός ώστε να διευκολύνει τον χειρισμό κατά την εφαρμογή, ενσωματώνοντας παράλληλα διατάξεις που πιστοποιούν στον τελικό χρήστη ότι το περιεχόμενο δεν έχει ανοιχτεί στο παρελθόν (συστήματα ένδειξης παραβίασης / tamper-evident). (Sacha, Saffell-Clemmer, Abram, & Akers, 2010), (Josefsberg & Buckland, 2012).

Τα συστήματα κλεισίματος ταξινομούνται σε αποσπώμενες κάψες (εφοδιασμένες με μεταλλικό γλωσσίδιο για σκευάσματα εφάπαξ δόσης), συστρεφόμενες ή βιδωτές κάψες (μηχανικής λειτουργίας, κατάλληλες για υγρά ή στερεά σκευάσματα πολλαπλών δόσεων), βιδωτά πώματα ασφαλείας, βαλβίδες ελεγχόμενης απελευθέρωσης (για συστήματα υπό πίεση) και πώματα-υποδοχείς, τα οποία λειτουργούν ως αυτόνομοι μικροί περιέκτες που

απομονώνουν τη δραστική ουσία σε ξηρή μορφή από τον υγρό φορέα μέχρι τη στιγμή της ανασύστασης (Josefsberg & Buckland, 2012).

Στα ενέσιμα σκευάσματα, τα ελαστικά πώματα (elastomeric closures) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, καθώς πρέπει να εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του συστήματος (Container Closure Integrity - CCI) και τη διατήρηση του Design Space, όπως ορίζεται από τις προδιαγραφές του QbD (Rathore & Winkle, 2009). Τα πώματα αυτά, συγκρατούμενα σταθερά μέσω καλυμμάτων αλουμινίου, οφείλουν να παρουσιάζουν επαρκή ελαστικότητα και χαμηλή σκληρότητα, ώστε να επιτρέπουν την εύκολη δίοδο της υποδερμικής βελόνας χωρίς τον κίνδυνο αποκοπής σωματιδίων ελαστικού (coring) and να αυτοσφραγίζονται αμέσως μετά την απομάκρυνσή της.

Από φυσικοχημική άποψη, τα πώματα εμφανίζουν μια εγγενή μικροδιαπερατότητα στα αέρια και τους υδρατμούς, η οποία πρέπει να μοντελοποιείται μαθηματικά για την πρόβλεψη της προστασίας των λυοφιλιωμένων προϊόντων (Gehrmann & Mcandrew, 2020). Επιπλέον, επειδή το φυσικό ελαστικό (ισοπρένιο) ενισχύεται με συνθετικά πολυμερή και πρόσθετα, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή δοκιμασιών επώασης σε υψηλές θερμοκρασίες και ο έλεγχος με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), προκειμένου να αποκλειστεί η μετανάστευση τοξικών ουσιών από το ελαστικό προς το φαρμακευτικό προϊόν (Milano & Bailey, 1999).

2.12 Αποθήκευση των φαρμακευτικών σκευασμάτων

Η ελεγχόμενη αποθήκευση αποτελεί θεμελιώδη άξονα για τη διατήρηση της χημικής και φυσικής σταθερότητας των φαρμάκων, καθώς οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (θερμοκρασία, σχετική υγρασία, ακτινοβολία) καθορίζουν την κινητική των αντιδράσεων αποικοδόμησης (υδρόλυση, οξείδωση, ισομερίωση). Η εφαρμογή επιστημονικών μοντέλων επιταχυνόμενης γήρανσης επιτρέπει την ασφαλή πρόβλεψη του χρόνου ζωής του σκευάσματος και τον καθορισμό των συνθηκών φύλαξης που αναγράφονται υποχρεωτικά στην ετικέτα (Waterman & Adami, 2005).

Τα ευαίσθητα βιολογικά μακρομόρια και τα εμβόλια απαιτούν την αυστηρή και αδιάλειπτη τήρηση της ψυχρής εφοδιαστικής αλυσίδας (cold chain) σε θερμοκρασίες 2–8 °C για την αποφυγή μετουσίωσης των πρωτεϊνικών δομών (Kumru, et al., 214).

Ειδικότερα, η νέα γενιά εμβολίων mRNA, τα οποία χρησιμοποιούν λιπιδικά νανοσωματίδια (LNPs) ως οχήματα μεταφοράς, παρουσιάζει εξαιρετική θερμική ευαισθησία και επιβάλλει συνθήκες βαθιάς κατάψυξης (ultra-low temperature) για τη διαφύλαξη της δομικής ακεραιότητας του LNP και του γενετικού υλικού (Pardi, Hogan, Porter, & Weissman, 2018).

Αντίστοιχα, η σταθερότητα των προηγμένων κολλοειδών νανοσυστημάτων, όπως τα λιποσώματα, εξαρτάται άμεσα από τη θερμοκρασία αποθήκευσης, καθώς οι μεταβολές της επηρεάζουν τη ρευστότητα της φωσφολιπιδικής διπλοστιβάδας, με κίνδυνο πρόκλησης οξειδωτικών αλλοιώσεων ή πρόωρης διαρροής της ενθυλακωμένης δραστικής ουσίας (Allen & Cullis, 2013).

3. Πρώτες ύλες και τελικά σκευάσματα

Η ορθή σχεδίαση, η επιτυχής κλιμάκωση στη γραμμή παραγωγής και η θεραπευτική αξία ενός φαρμάκου τελούν σε άμεση συνάρτηση με τον ποιοτικό έλεγχο των πρώτων υλών, καθώς και με την εις βάθος επιστημονική γνώση γύρω από τις ιδιότητες του τελικού ιδιοσκευάσματος. Το παρόν κεφάλαιο εξετάζει τη δυναμική πορεία και τη γραμμική σύνδεση που υπάρχει από τον έλεγχο και την ταυτοποίηση των εισερχόμενων υλικών μέχρι τη φαρμακολογική απόκριση του φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό.

3.1 Διάλυση και Διαλυτότητα

Η διαλυτότητα αποτελεί μία από τις πιο κρίσιμες φυσικοχημικές ιδιότητες μιας δραστικής ουσίας, καθώς καθορίζει τη μέγιστη ποσότητα του φαρμάκου που μπορεί να διαλυθεί σε έναν συγκεκριμένο όγκο διαλύτη υπό σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης. Η διάλυση, από την άλλη πλευρά, είναι μια κινητική διεργασία που περιγράφει τον ρυθμό με τον οποίο η στερεή δραστική ουσία μεταβαίνει στην υγρή φάση, αποτελώντας συχνά το καθοριστικό στάδιο για τη συστηματική απορρόφηση των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων (Savjani, Gajjar, & Savjani, 2012).

Η κινητική της διάλυσης περιγράφεται θεωρητικά από την κλασική εξίσωση Noyes - Whitney, η οποία δίνεται από την σχέση (Dokoumetzidis & Macheras, 2006):

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} \cdot (C_s - C_t) \quad (2)$$

όπου, dM/dt ο ρυθμός διάλυσης, D ο συντελεστής διάχυσης της δραστικής ουσίας, A η συνολική ενεργός επιφάνεια των στερεών σωματιδίων του φαρμάκου, h το πάχος της στατικής στιβάδας διάχυσης, C_s η διαλυτότητα κορεσμού της δραστικής ουσίας στο μέσο και C_t η συγκέντρωση του φαρμάκου στο κύριο σώμα του μέσου διάλυσης την χρονική στιγμή t . Η κατανόηση αυτών των παραμέτρων επιτρέπει στους φαρμακοτεχνικούς επιστήμονες να εφαρμόζουν κατάλληλες μεθόδους βελτίωσης της διαλυτότητας και του ρυθμού διάλυσης, όπως ο μικρονισμός των σωματιδίων, ο σχηματισμός συμπλόκων συμπερίληψης με κυκλοδεξτρίνες ή η ανάπτυξη στερεών διασπορών (Dokoumetzidis & Macheras, 2006).

Στο πλαίσιο αυτό, το Σύστημα Βιοφαρμακευτικής Ταξινόμησης (Biopharmaceutics Classification System - BCS) διαχωρίζει τα φαρμακευτικά μόρια σε τέσσερις ξεχωριστές ομάδες, λαμβάνοντας υπόψη τον βαθμό διαλυτότητάς τους στο νερό καθώς και την ικανότητα διέλευσής τους από τον εντερικό φραγμό. Το σύστημα αυτό παρέχει ένα ισχυρό επιστημονικό εργαλείο για την πρόβλεψη της *in vivo* συμπεριφοράς του φαρμάκου και τη δυνατότητα αιτιολόγησης της παράλειψης *in vivo* δοκιμών βιοϊσοδυναμίας (biowaiver) για σκευάσματα υψηλής διαλυτότητας και διαπερατότητας (Amidon, Lennernäs, Shah, & Crison, 1995).

Η πρακτική εφαρμογή του συστήματος BCS στη βιομηχανική ανάπτυξη φαρμάκων διευκολύνει τον σχεδιασμό σκευασμάτων με βέλτιστη βιοδιαθεσιμότητα, ενώ παράλληλα καθορίζει τις απαιτήσεις για τις *in vitro* δοκιμασίες διάλυσης που χρησιμοποιούνται ως δείκτες ποιοτικού ελέγχου. Η συστηματική κατηγοριοποίηση των φαρμάκων σύμφωνα με το BCS αποτελεί πλέον θεμελιώδη απαίτηση των παγκόσμιων ρυθμιστικών αρχών για την έγκριση νέων και γενόσημων σκευασμάτων (Lindenberg, Kopp, & Dressman, 2004).

3.2 Φαρμακοκινητική και Φαρμακοδυναμική

Το αντικείμενο της φαρμακοκινητικής επικεντρώνεται στην ποσοτική και μαθηματική αποτύπωση της διαδρομής μιας δραστικής ουσίας στο σώμα, αναλύοντας τις φάσεις της απορρόφησης, της κατανομής, του βιομετασχηματισμού και της απέκκρισης (ADME). Στον αντίποδα, η φαρμακοδυναμική εξετάζει πώς η συγκέντρωση του φαρμάκου στο βιολογικό του στόχο συνδέεται με την πρόκληση της επιθυμητής θεραπευτικής απόκρισης ή της εκδήλωσης τοξικότητας. Η συνδυαστική γνώση των δύο αυτών επιστημονικών κλάδων κρίνεται προαπαιτούμενη για τη διαμόρφωση του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου και της δοσολογίας. (Doogue & Polasek, 2013).

Η ενσωμάτωση των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αρχών μέσω των μοντέλων PK/PD επιτρέπει την ποσοτική περιγραφή της χρονικής πορείας της φαρμακολογικής απόκρισης. Τα μοντέλα αυτά συνδέουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (PK) με την ένταση του αποτελέσματος (PD), επιτρέποντας την πρόβλεψη της

αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του σκευάσματος σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών (Zou, Banerjee, Leung, & Yan, 2020).

Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι που καθορίζουν τη συσσώρευση και τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου κατά τις επαναλαμβανόμενες δόσεις υπολογίζονται μέσω των παρακάτω θεμελιωδών μαθηματικών σχέσεων (3), (4) και (5) γραμμικής φαρμακοκινητικής:

Φαινόμενος Όγκος Κατανομής:

$$V_d = \frac{Dose}{C_0} \quad (3)$$

Ολική Κάθαρση:

$$Cl = k_e \cdot V_d \quad (4)$$

Χρόνος Ημιζωής Αποβολής:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e} = \frac{0.693 \cdot V_d}{Cl} \quad (5)$$

όπου, Dose η χορηγούμενη ποσότητα (δόση) της δραστικής ουσίας, C_0 η αρχική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα αμέσως μετά τη χορήγηση (χρονική στιγμή $t = 0$), k_e η σταθερά ταχύτητας αποβολής πρώτης τάξης.

Η φαρμακοδυναμική απόκριση, από την άλλη πλευρά, περιγράφεται συχνά από τη σχέση σιγμοειδούς μορφής Hill (τροποποιημένο μοντέλο Emax), η οποία προσδιορίζει τη μαθηματική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του φαρμάκου και της έντασης του αποτελέσματος και δίνεται από την σχέση (6):

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \quad (6)$$

όπου, E_{max} η μέγιστη δυνατή επίδραση που μπορεί να προκαλέσει η δραστική ουσία, C η συγκέντρωση του φαρμάκου στη θέση δράσης (ή στο πλάσμα) τη δεδομένη χρονική στιγμή, EC_{50} η συγκέντρωση μισού μέγιστου αποτελέσματος (η συγκέντρωση που απαιτείται για την επίτευξη του 50% του E_{max}) και γ ο συντελεστής Hill (Goutelle, και συν., 2008).

Η εφαρμογή της μοντελοποίησης PK/PD στη φαρμακευτική τεχνολογία διευκολύνει τον σχεδιασμό συστημάτων ελεγχόμενης ή τροποποιημένης αποδέσμευσης, καθώς επιτρέπει

την προσομοίωση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με τον ρυθμό αποδέσμευσης από τη μήτρα του σκευάσματος. Με τον τρόπο αυτό, ελαχιστοποιούνται οι διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων, αποφεύγοντας τις τοξικές αιχμές και διατηρώντας το φάρμακο εντός του θεραπευτικού παραθύρου (Azeredo, Costa, & Derendorf, 2014).

3.3 Ταυτοποίηση πρώτων υλών

Η ταυτοποίηση των πρώτων υλών (δαιδραστικών ουσιών και εκδόχων) αποτελεί το πρώτο και πιο κρίσιμο βήμα της παραγωγικής διαδικασίας στη φαρμακοβιομηχανία, διασφαλίζοντας ότι κάθε εισερχόμενο υλικό ανταποκρίνεται ακριβώς στις προδιαγραφές του. Η χρήση φασματοσκοπικών μεθόδων έχει επαναστατήσει σε αυτόν τον τομέα, επιτρέποντας την ταχεία και μη καταστρεπτική ανάλυση των δειγμάτων απευθείας στις αποθήκες παραλαβής (Roggo, και συν., 2007).

Η φασματοσκοπία εγγύς υπερύθρου (Near-Infrared - NIR) αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές για τον ποιοτικό έλεγχο και την ταυτοποίηση πρώτων υλών, καθώς επιτρέπει τη λήψη φασμάτων χωρίς προκατεργασία του δείγματος, ακόμη και μέσα από τις πρωτογενείς συσκευασίες (π.χ. πλαστικούς σάκους). Η μέθοδος βασίζεται στις υπερτονικές δονήσεις των χημικών δεσμών και απαιτεί τη χρήση πολυμεταβλητής στατιστικής ανάλυσης για τη δημιουργία μοντέλων ταξινόμησης (Luypaert, Massart, & Heyden, 2007).

Παράλληλα, η φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιείται ευρέως ως συμπληρωματική ή εναλλακτική τεχνική, προσφέροντας εξαιρετική εξειδίκευση μέσω της ανίχνευσης των δονήσεων του μοριακού σκελετού («μοριακό αποτύπωμα»). Η φορητότητα των σύγχρονων οργάνων Raman επιτρέπει την επιτόπια ταυτοποίηση των υλικών μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα, γεγονός που μειώνει δραματικά τον χρόνο και το κόστος του εργαστηριακού ελέγχου κατά την παραλαβή (Vankeirsbilck, και συν., 2002).

Η ενσωμάτωση αυτών των γρήγορων φασματοσκοπικών τεχνικών στο πλαίσιο της Τεχνολογίας Αναλυτικής Διαδικασίας (Process Analytical Technology - PAT) επιτρέπει τον συνεχή έλεγχο της ποιότητας σε πραγματικό χρόνο. Η ακριβής ταυτοποίηση προστατεύει την παραγωγική διαδικασία από τη χρήση λανθασμένων ή υποβαθμισμένων υλικών,

διασφαλίζοντας τη σταθερότητα και την ασφάλεια του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (Neugebauer, και συν., 2024).

3.4 Προσμίξεις και έλεγχος καθαρότητας

Οι προσμίξεις στα φαρμακευτικά σκευάσματα μπορεί να προέρχονται από τη διαδικασία σύνθεσης της δραστικής ουσίας, από την αποικοδόμησή της κατά τη φύλαξη ή από αλληλεπιδράσεις με τα υλικά συσκευασίας. Ο έλεγχος καθαρότητας αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ασφάλεια των ασθενών, καθώς ορισμένες προσμίξεις, ακόμη και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, ενδέχεται να εμφανίζουν ανεπιθύμητες φαρμακολογικές ή τοξικές δράσεις (Pilaniya, και συν., 2010).

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον εντοπισμό και τον έλεγχο των γονιδιοτοξικών προσμίξεων (genotoxic impurities), οι οποίες έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν απευθείας με το DNA προκαλώντας μεταλλάξεις ή καρκινογένεση. Η διαχείριση αυτών των ουσιών διέπεται από αυστηρές διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (όπως της ICH), οι οποίες ορίζουν τοξικολογικά όρια ασφαλείας, όπως το Όριο Τοξικολογικής Ανησυχίας (Threshold of Toxicological Concern - TTC) (Müller, και συν., 2006).

Ο προσδιορισμός των προσμίξεων απαιτεί τη χρήση εξαιρετικά ευαίσθητων και εκλεκτικών αναλυτικών μεθόδων, με κυριότερες τις τεχνικές της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) συζευγμένης με φασματογραφία μάζας (LC-MS). Οι τεχνικές αυτές επιτρέπουν την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των προσμίξεων σε επίπεδα ppm ή ακόμη και ppb, εξασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τα αυστηρά όρια των Φαρμακοποιών (Ramachandra, 2017).

Επιπλέον, κρίσιμο στάδιο αποτελεί η αξιολόγηση των εκχυλίσμων και εκπλυνόμενων συστατικών (extractables and leachables) που μπορούν να μεταναστεύσουν από τους πλαστικούς ή ελαστικούς περιέκτες στο φάρμακο. Η συστηματική μελέτη αυτών των προσμίξεων είναι υποχρεωτική για τα υγρά σκευάσματα, διασφαλίζοντας ότι η συσκευασία δεν αλλοιώνει τη χημική καθαρότητα και την ασφάλεια του τελικού προϊόντος (Alsante, και συν., 2013).

3.5 Έλεγχος ποιότητας και τελικά σκευάσματα

Ο έλεγχος ποιότητας των τελικών σκευασμάτων αποτελεί το τελικό στάδιο διασφάλισης ότι το προϊόν πληροί όλες τις προδιαγραφές ασφάλειας, ταυτότητας, καθαρότητας και αποτελεσματικότητας πριν από την απελευθέρωσή του στην αγορά. Η σύγχρονη προσέγγιση βασίζεται στις αρχές του Σχεδιασμού με βάση την Ποιότητα (Quality by Design - QbD), όπου η ποιότητα δεν ελέγχεται απλώς στο τέλος, αλλά οικοδομείται συστηματικά σε κάθε στάδιο της παραγωγής (Yu, και συν., 2014).

Στο πλαίσιο του QbD, καθορίζεται το Προφίλ-Στόχος Ποιότητας του Προϊόντος (Quality Target Product Profile - QTPP) και προσδιορίζονται τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (Critical Quality Attributes - CQAs), όπως η ομοιομορφία του περιεχομένου, ο ρυθμός διάλυσης και η στείριότητα. Η βαθιά κατανόηση των CQAs επιτρέπει τη ρύθμιση των παραγωγικών παραμέτρων εντός συγκεκριμένων ορίων ασφαλείας, ελαχιστοποιώντας τις αποκλίσεις μεταξύ των παρτίδων (Lionberger, Lee, Lee, Raw, & Yu, 2008).

Η εφαρμογή του QbD στις βιομηχανικές γραμμές παραγωγής, ειδικά για τα γενόσημα φάρμακα (ANDAs), διευκολύνει την ανάπτυξη εύρωστων διεργασιών και μειώνει την ανάγκη για εκτεταμένους ελέγχους των τελικών προϊόντων. Αυτή η προληπτική προσέγγιση εξασφαλίζει ότι το σκεύασμα διατηρεί τις προδιαγραφές του μέχρι την ημερομηνία λήξης του (Yu L. X., 2008).

Τέλος, ο έλεγχος ποιότητας των βιοτεχνολογικών προϊόντων (biopharmaceuticals) παρουσιάζει αυξημένη πολυπλοκότητα λόγω της ευαίσθητης πρωτεϊνικής τους φύσης, απαιτώντας εξειδικευμένες δοκιμασίες για τον προσδιορισμό της δομής, της καθαρότητας και της βιολογικής δραστηριότητας. Η αυστηρή τήρηση αυτών των πρωτοκόλλων εγγυάται ότι κάθε τελικό σκεύασμα που φτάνει στον ασθενή διαθέτει την απαιτούμενη θεραπευτική αξιοπιστία (Pramod, Tahir, Charoo, Ansari, & Ali, 2016).

4. Μέθοδοι ανάλυσης

4.1 Ογκομετρικές και χημικής ανάλυσης μέθοδοι

Η Φαρμακευτική Τεχνολογία μετατρέπει τις δραστικές ουσίες σε ασφαλή τελικά σκευάσματα, έχοντας ως πυρήνα τον αυστηρό ποιοτικό έλεγχο. Στο πλαίσιο αυτό, οι κλασικές χημικές και ογκομετρικές τεχνικές παραμένουν αναντικατάστατες για τον προσδιορισμό της ταυτότητας, της καθαρότητας και της περιεκτικότητας των δραστικών συστατικών (APIs) και των εκδόχων. Η διαχρονική τους αξία βασίζεται στο ότι αποτελούν «απόλυτες» μεθόδους, οι οποίες στηρίζονται απευθείας στους νόμους της χημικής στοιχειομετρίας χωρίς να απαιτούν πολύπλοκες βαθμονομήσεις οργάνων (Κουμπάρης, 2015).

Στο πρακτικό επίπεδο του φαρμακευτικού εργαστηρίου, η ογκομετρική ανάλυση βασίζεται σε μια απλή αλλά εξαιρετικά ακριβή διάταξη δύο βασικών συστατικών: του πρότυπου διαλύματος και του υπό εξέταση δείγματος (αναλύτη). Το πρότυπο διάλυμα (π.χ. 0,1 M NaOH) τοποθετείται στη βαθμονομημένη προχοΐδα, ενώ στην κωνική φιάλη εισάγεται ο αναλύτης (π.χ. διαλυμένο ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Η διαδικασία εξελίσσεται μέσω μιας ελεγχόμενης προσθήκης μέχρι η αντίδραση να ολοκληρωθεί στο ισοδύναμο σημείο, το οποίο προσεγγίζεται είτε με χημικούς δείκτες είτε με ηλεκτρονικά πεχάμετρα που υποδεικνύουν το τελικό σημείο της τιτλοδότησης (Κουμπάρης, 2015).

Ανάλογα με τις χημικές ιδιότητες και τις λειτουργικές ομάδες της εκάστοτε δραστικής ουσίας (API), επιλέγεται η κατάλληλη κατηγορία ογκομετρικής αντίδρασης τέσσερις πιο βασικές είναι η Οξεοβασική Ογκομετρία (Εξουδετέρωση), η οποία στηρίζεται στη μεταφορά πρωτονίων (H^+) και αποτελεί την κύρια επιλογή για ασθενή οργανικά οξέα ή βάσεις, όπως η ασπιρίνη και η ιβουπροφαίνη. Άλλη μία κατηγορία είναι η Οξειδοαναγωγική Ογκομετρία (Redox). Αυτή βασίζεται στη μεταφορά ηλεκτρονίων και εφαρμόζεται σε εύκολα οξειδώσιμα μόρια, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τον προσδιορισμό του ασκορβικού οξέος (Βιταμίνη C). Επόμενη η Συμπλοκομετρική Ογκομετρία, όπου στηρίζεται στον σχηματισμό σταθερών συμπλόκων (συνήθως με EDTA) και είναι απαραίτητη για τον έλεγχο ανόργανων συστατικών, όπως το ασβέστιο ή ο ψευδάργυρος. Τέταρτη βασική κατηγορία η Ογκομετρία Κατακρήμνισης, η οποία βασίζεται στη

δημιουργία ενός αδιάλυτου ιζήματος και χρησιμοποιείται κυρίως για τον προσδιορισμό αλογονιδίων, όπως το χλωριούχο νάτριο (NaCl) σε φυσιολογικούς ορούς (Κουμπάρης, 2015).

Παρά την ιστορική προσφορά της χειροκίνητης τιτλοδότησης, η σύγχρονη βαρύτητα της βιομηχανίας απαιτεί την εξάλειψη της υποκειμενικότητας που εισάγει η οπτική παρατήρηση. Στις σύγχρονες εγκαταστάσεις ελέγχου ποιότητας, η αυτοματοποιημένη ποτενσιομετρική ογκομέτρηση προσφέρει την απαραίτητη ακρίβεια και επαναληψιμότητα, αντικαθιστώντας τους δείκτες με ευαίσθητα συστήματα ηλεκτροδίων. Τα συστήματα αυτά καταγράφουν τις μεταβολές του δυναμικού, επιτρέποντας τον ακριβή εντοπισμό του ισοδύναμου σημείου ακόμη και σε θολά ή έγχρωμα διαλύματα (σύνθετες φαρμακευτικές μήτρες) (Liang, Zhu, Gong, Liu, & Wang, 2018).

Ένα μεγάλο ποσοστό των σύγχρονων φαρμακευτικών μορίων παρουσιάζει εξαιρετικά ασθενή οξεοβασική συμπεριφορά ή χαμηλή διαλυτότητα στο νερό. Για τον λόγο αυτό, η διενέργεια ποτενσιομετρικών αναλύσεων σε μη υδατικά περιβάλλοντα αποτελεί την επίσημη μέθοδο των Φαρμακοποιών (όπως η USP και BS) για τον ποσοτικό προσδιορισμό ασθενών οργανικών ηλεκτρολυτών. Η χρήση οργανικών διαλυτών εξαλείφει το φαινόμενο της εξισορρόπησης του νερού, ενισχύει τη χημική συμπεριφορά των αναλυτών και προσφέρει υψηλή εκλεκτικότητα (Κουμπάρης, 2015), (Liang, Zhu, Gong, Liu, & Wang, 2018).

Ιδιαίτερη βαρύτητα στη φαρμακευτική τεχνολογία δίνεται στον προσδιορισμό της υγρασίας, καθώς η παρουσία ελεύθερου ή δεσμευμένου νερού συχνά λειτουργεί ως πλαστικοποιητής ή καταλύτης, επιταχύνοντας τις αντιδράσεις χημικής αποικοδόμησης (υδρόλυση) των φαρμάκων. Οι ποτενσιομετρικές προσεγγίσεις βοηθούν στη συστηματική μελέτη της σταθερότητας των σκευασμάτων κατά την αποθήκευση, προστατεύοντας τη δραστηριότητα του προϊόντος. Ο ορθός σχεδιασμός των συστημάτων συσκευασίας εξαρτάται άμεσα από τη μελέτη των μηχανισμών αλληλεπίδρασης του νερού με το στερεό υπόστρωμα (Κουμπάρης, 2015), (Tavčar, Turk, & Kreft, 2012).

Στο πλαίσιο του προσδιορισμού του νερού, η ογκομέτρηση Karl Fischer αποτελεί την πρότυπη μέθοδο (gold standard) της φαρμακοβιομηχανίας λόγω της απόλυτης εκλεκτικότητάς της. Η μέθοδος διακρίνεται σε ογκομετρική Karl Fischer (για περιεκτικότητες νερού $>1\%$) και σε κουλομετρική Karl Fischer (για ίχνη υγρασίας $<1\%$).

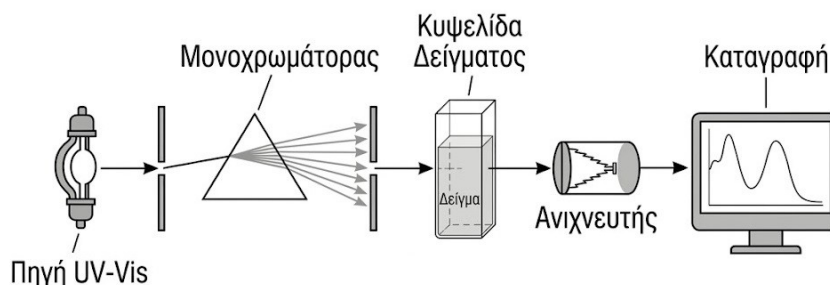
Η ακριβής γνώση αυτών των επιπέδων είναι κρίσιμη, καθώς η υγρασία στη στερεή μήτρα των δισκίων μπορεί να αλλοιώσει τη σταθερότητα, τις φυσικοχημικές αλληλεπιδράσεις δραστικής-εκδόχων, τις κρυσταλλικές μετατροπές (πολυμορφισμός), καθώς και τον ρυθμό *in vitro* διάλυσης του τελικού ιδιοσκευάσματος (Tavčar, Turk, & Kreft, 2012).

4.2 Φασματοφωτομετρία απορρόφησης υπεριώδους-ορατού (Uv/Vis)

Η Μοριακή Φασματοφωτομετρία Υπεριώδους-Ορατού (UV-Vis) κατέχει εξέχουσα θέση, λειτουργώντας συμπληρωματικά προς τις κλασικές ογκομετρικές μεθόδους. Ως μία από τις πιο προσβάσιμες, οικονομικές και ευρέως διαδεδομένες οργανολογικές τεχνικές, προσφέρει εξαιρετική ταχύτητα απόκρισης και υψηλή ευαισθησία κατά τον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών (APIs), είτε αυτές εξετάζονται ως καθαρές πρώτες ύλες είτε ως συστατικά τελικών φαρμακευτικών μορφών (Κουμπάρης, 2015), (Gumieniczek, Lejwoda, & Data, 2022).

Σε θεωρητικό επίπεδο, η μέθοδος βασίζεται στο φαινόμενο της αλληλεπίδρασης της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με τη μοριακή δομή του αναλύτη, γεγονός που προκαλεί τη διέγερση των ηλεκτρονίων των χημικών δεσμών και τη μετάπτωσή τους σε υψηλότερες ενεργειακές στάθμες. Η απαιτούμενη ενέργεια για τη μετάβαση αυτή είναι ανάλογη της ισχύος των δεσμών. Οι ισχυροί δεσμοί τύπου σ απαιτούν υψηλή ενέργεια σε μήκη κύματος μικρότερα των 150 nm (μετάπτωση $\sigma \rightarrow \sigma^*$), περιοχή όπου απορροφούν τα συστατικά του αέρα και οι κοινοί διαλύτες, καθιστώντας τις μετρήσεις αδύνατες. Αντίθετα, οι ασθενέστεροι π δεσμοί και τα μη δεσμικά ηλεκτρόνια (n) επιτρέπουν τις μεταπτώσεις $\pi \rightarrow \pi^*$ και $n \rightarrow \pi^*$ στην εκμεταλλεύσιμη περιοχή των 190–800 nm (Κουμπάρης, 2015), (Gumieniczek, Lejwoda, & Data, 2022).

Η βασική οργανολογική διάταξη που απαιτείται για την πραγματοποίηση αυτών των μετρήσεων, καθώς και η διαδρομή της φωτεινής δέσμης από την πηγή έως την τελική επεξεργασία του σήματος, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4-1.



Εικόνα 4–1 Πορεία φασματοφωτομέτρου UV/Vis

Η ύπαρξη συζευγμένων διπλών δεσμών δημιουργεί εκτεταμένα χρωμοφόρα συστήματα, μετατοπίζοντας την απορρόφηση σε μεγαλύτερα μήκη κύματος με παράλληλη αύξηση της έντασης. Ο δακτύλιος του βενζολίου αποτελεί το πιο κοινό χρωμοφόρο στα φαρμακευτικά μόρια ($\lambda_{\max} \approx 255 \text{ nm}$), ενώ αυξόχρωμες ομάδες (όπως οι $-\text{OH}$ και $-\text{NH}_2$) ενισχύουν και μετατοπίζουν περαιτέρω τις κορυφές απορρόφησης (Gumieniczek, Lejwoda, & Data, 2022), (Κουμπάρης, 2015).

Η μαθηματική αποτύπωση της διαδικασίας ποσοτικοποίησης διέπεται από τον θεμελιώδη νόμο των Beer-Lambert. Στη φαρμακευτική πρακτική, λόγω της χρήσης πρακτικών μονάδων συγκέντρωσης αντί της μοριακότητας, ο νόμος εκφράζεται συχνά μέσω της σχέσης (7):

$$A = A(1\%, 1 \text{ cm}) \cdot b \cdot C \quad (7)$$

όπου A είναι η μετρούμενη απορρόφηση, b το μήκος της διαδρομής στην κυψελίδα, C η συγκέντρωση του δείγματος, $A(1\%, 1 \text{ cm})$ η ειδική απορρόφηση ενός διαλύματος συγκέντρωσης 1% w/v (1 g/100 mL) σε κυψελίδα πάχους 1 cm, μια παράμετρος που αναφέρεται συστηματικά στις επίσημες φαρμακοποιητικές καθώς χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση ενός φάρμακου (Κουμπάρης, 2015).

Κατά την ανάλυση απλών φαρμακευτικών σκευασμάτων που ενσωματώνουν μία μοναδική δραστική ουσία, καθορίζεται πειραματικά το μήκος κύματος μέγιστης απορρόφησης ($\lambda_{\max}$), καθώς στο σημείο αυτό η μέθοδος εμφανίζει τη βέλτιστη ευαισθησία. Για χημικές οντότητες που στερούνται χρωμοφόρων κέντρων, καθίσταται αναγκαία η εφαρμογή τεχνικών χημικής παραγωγοποίησης, όπου η προσθήκη εξειδικευμένων αντιδραστηρίων οδηγεί στη δημιουργία έγχρωμων χημικών συμπλόκων τα οποία απορροφούν έντονα στην ορατή περιοχή (400–800 nm) (Saleem, Mohammed, & Al-Tae, 2025), (Κουμπάρης, 2015).

Μία από τις πιο απαιτητικές διεργασίες είναι ο προσδιορισμός επιμέρους δραστικών ουσιών σε πολυσυστατικά σκευάσματα ή σε δείγματα όπου η παρουσία των εκδόχων προκαλεί έντονη σκέδαση του φωτός και θολότητα (Brown, Ward, Fazili, Østergaard, & Asare-Addo, 2021). Όταν τα φάσματα απορρόφησης των διαφορετικών συστατικών συμπίπτουν και αλληλοεπικαλύπτονται, επιστρατεύεται η Φασματοφωτομετρία Παραγώγων (κυρίως η πρώτη και η δεύτερη παράγωγος), η οποία βασίζεται στη μαθηματική διαφοροποίηση του αρχικού φάσματος ως προς το μήκος κύματος (dA/dλ). Η τεχνική αυτή αυξάνει τη φασματική διακριτική ικανότητα και επιτρέπει τον ταυτόχρονο προσδιορισμό των αναλυτών μέσω της χρήσης τεχνικών zero-crossing (Κουμπάρης, 2015).

Ταυτόχρονα, εφαρμόζεται η διαφορική φασματοφωτομετρία, όπου μέσω της κατάλληλης ρύθμισης του pH ή εκλεκτικών αντιδράσεων οξειδοαναγωγής επιτυγχάνεται σκόπιμη μετατόπιση του μήκους κύματος απορρόφησης του αναλύτη, ελαχιστοποιώντας τις παρεμβολές υποβάθρου (background noise) από τη μήτρα των εκδόχων (Brown, Ward, Fazili, Østergaard, & Asare-Addo, 2021).

Στο σύγχρονο βιομηχανικό πλαίσιο του Σχεδιασμού με βάση την Ποιότητα (Quality by Design - QbD), η UV/Vis κρίνεται απαραίτητη για τη συνεχή παρακολούθηση των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας (CQAs) των φαρμάκων καθώς και για την ανάπτυξη γενοσήμων προϊόντων (ANDAs). Η τεχνική συνδέεται online με συσκευές δοκιμών διάλυσης (dissolution apparatus I & II), επιτρέποντας την αυτοματοποιημένη καταγραφή του ρυθμού αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από τις στερεές μορφές σε πραγματικό χρόνο (Saleem, Mohammed, & Al-Tae, 2025), (Yu L. X., 2008), (Lionberger, Lee, Lee, Raw, & Yu, 2008).

Η μαθηματική συσχέτιση αυτών των in vitro δεδομένων με την in vivo βιοδιαθεσιμότητα (IVIVC) αποτελεί τον πυρήνα του Συστήματος Βιοφαρμακευτικής Ταξινόμησης (BCS). Το σύστημα αυτό, που κατατάσσει τα φάρμακα με βάση τη διαλυτότητα και την εντερική τους διαπερατότητα, υποστηρίζεται ενεργά από τον FDA για την έγκριση biowaivers (απαλλαγή από in vivo μελέτες βιοϊσοδυναμίας), μειώνοντας δραστικά το κόστος και τον χρόνο ανάπτυξης νέων ιδιοσκευασμάτων (Macheras, Iliadis, & Melagraki, 2018) (Amidon, Lennernäs, Shah, & Crison, 1995).

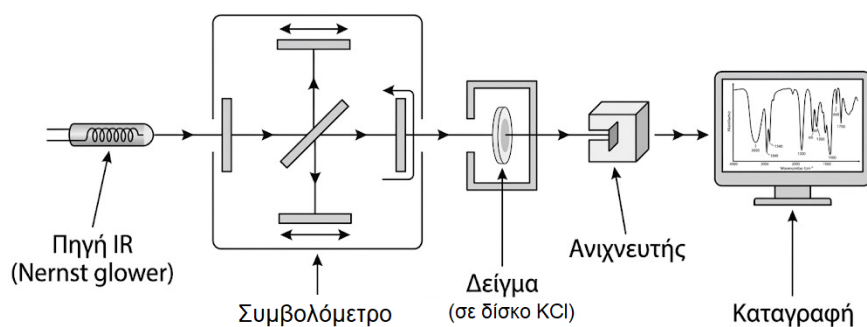
Η ενσωμάτωση μιας φασματοφωτομετρικής μεθόδου στα επίσημα πρωτόκολλα ποιοτικού ελέγχου προϋποθέτει την επιτυχή υποβολή της σε μια αυστηρή διαδικασία επικύρωσης,

σύμφωνα με τα διεθνή ρυθμιστικά πρότυπα του International Council for Harmonisation (ICH Q2). Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τον πειραματικό έλεγχο και την τεκμηρίωση παραμέτρων όπως η γραμμικότητα εντός ενός προκαθορισμένου εύρους συγκεντρώσεων, η ορθότητα/ακρίβεια μέσω μελετών ανάκτησης, η πιστότητα/επαναληψιμότητα, καθώς και τα όρια ανίχνευσης (LOD) και ποσοτικού προσδιορισμού (LOQ) (Almeida, και συν., 2020).

4.3 Φασματοφωτομετρία υπερύθρου (IR)

Η Φασματοσκοπία Υπερύθρου (IR) και ιδιαίτερα η μετεξέλιξή της μέσω του Μετασχηματισμού Fourier (FT-IR) συνιστά την πιο αξιόπιστη μέθοδο για τη δομική ταυτοποίηση και τον ποιοτικό έλεγχο των πρώτων υλών. Σε αντίθεση με τη φασματοφωτομετρία UV-Vis που βασίζεται σε ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις, η τεχνική IR εκμεταλλεύεται την απορρόφηση ακτινοβολίας στην περιοχή του μέσου υπερύθρου ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$), προκαλώντας μεταβολές στις δονητικές καταστάσεις των χημικών δεσμών ενός μορίου. Καθώς κάθε λειτουργική ομάδα απορροφά σε συγκεκριμένες συχνότητες, το φάσμα που προκύπτει λειτουργεί ως ένα μοναδικό «μοριακό αποτύπωμα», επιτρέποντας τη διάκριση ακόμη και μεταξύ χημικά συγγενών δομών ή στερεοϊσομερών, γεγονός που καθιστά την τεχνική αναντικατάστατη στις επίσημες Φαρμακοποιίες (Wartewig & Neubert, 2005), (Κουμπάρης, 2015).

Η βασική οργανολογική διάταξη ενός σύγχρονου φασματοφωτομέτρου υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR), η οποία βασίζεται στη χρήση συμβολομέτρου για τη διαμόρφωση της ακτινοβολίας πριν τη δειγματοληψία. Ακολουθεί η Εικόνα 4–2 όπου φαίνεται η διαδρομή που ακολουθείται κατά την FT-IR.



Εικόνα 4–2 Διάγραμμα οπτικής διαδρομής και βασικών μερών φασματοφωτομέτρου FT-IR

Απορρόφηση εμφανίζουν αποκλειστικά οι δεσμοί που παρουσιάζουν μόνιμη ή επαγόμενη διπολική ροπή, από το μέγεθος της οποίας εξαρτάται άμεσα η ένταση των κορυφών. Η σειρά έντασης των κορυφών είναι $C-O > C-Cl > C-N > C-C-OH > C-C-H$ και επίσης η ένταση δόνησης τάσης διπλού δεσμού μεταξύ ανθράκων αυξάνεται όταν είναι συζευγμένος με πολικό διπλό δεσμό, η σειρά απορρόφησης είναι $C=C-C=O > C=C-C=C > C=C-C-$. Τα φάσματα που προκύπτουν παρουσιάζουν υψηλή πολυπλοκότητα, παρέχοντας ένα μοναδικό «μοριακό αποτύπωμα» στην περιοχή κάτω των 1500 cm^{-1} για κάθε χημική οντότητα (Κουμπάρης, 2015). Για την πλήρη δομική αποσαφήνιση και τον εντοπισμό άγνωστων προσμίξεων, η FT-IR συνδυάζεται συχνά με συμπληρωματικές τεχνικές, όπως η φασματομετρία μαζών (LC-MS) (Kimani, Smith, Lanzarotta, Brueggemeyer, & Batson, 2022).

Πέρα από την απλή ταυτοποίηση, η φασματοσκοπία υπερύθρου αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό της φυσικής κατάστασης των στερεών μορφών. Πολλά φαρμακευτικά μόρια εμφανίζουν το φαινόμενο του πολυμορφισμού, δηλαδή την ικανότητα να κρυσταλλώνονται σε διαφορετικές χωρικές διατάξεις, οι οποίες επηρεάζουν άμεσα τη διαλυτότητα, τη σταθερότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα του API (Bugay, 2001), (Mansouri, και συν., 2021).

Επειδή οι διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές δημιουργούν ξεχωριστά δίκτυα δεσμών υδρογόνου, η FT-IR, σε σύζευξη με τη διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC) και την περίθλαση ακτίνων X κόνεως (XRPD), αποτελεί τη βασική προσέγγιση για τη συστηματική μελέτη του πολυμορφισμού των κρυστάλλων (Bugay, 2001), (Κουμπάρης, 2015). Επιπλέον, η τεχνική εφαρμόζεται για τον έλεγχο της συμβατότητας στη στερεή μήτρα, καθώς αποκαλύπτει ανεπιθύμητες φυσικοχημικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ δραστικής

ουσίας και εκδόχων μέσω της μετατόπισης των χαρακτηριστικών κορυφών απορρόφησης (Qi, Tian, Zou, & Hu, 2018).

Στο σύγχρονο πλαίσιο της βιομηχανικής παραγωγής και των τεχνολογιών PAT, η φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρου (NIR, $12500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$) έχει επιφέρει επανάσταση, επιτρέποντας τη μη καταστρεπτική ανάλυση δειγμάτων σε πραγματικό χρόνο, ακόμη και απευθείας μέσα από κλειστούς περιέκτες (π.χ. γυάλινα φιαλίδια ή πλαστικές σακούλες πρώτων υλών) (Roggo, και συν., 2007), (Reich, 2005). Σε αντίθεση με το μέσο υπέρυθρο, το φάσμα NIR αποτελείται από σύνθετες αρμονικές (overtones) και συνδυαστικές ζώνες δονήσεων δεσμών κυρίως C–H, O–H και N–H, όπου ισχύει $\text{OH} > \text{NH} > \text{CH}$ (Κουμπάρης, 2015).

Η σύζευξη της φασματοσκοπίας NIR με εξελιγμένες μεθόδους χημειομετρίας και στατιστικά μοντέλα καθιστά εφικτή την ταχύτατη και online παρακολούθηση κρίσιμων βιομηχανικών διεργασιών. Με τον τρόπο αυτό, ελέγχεται αυτόματα η ομοιομορφία ανάμειξης των κόνεων, η κινητική της ξήρανσης σε ρευστοστερεά κλίνη, καθώς και φυσικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος, όπως η σκληρότητα και το πάχος των παραγόμενων δισκίων, διασφαλίζοντας την ποιότητα χωρίς τη διακοπή της παραγωγικής ροής (Märk, Karner, Andre, Rueland, & Huck, 2010).

4.4 Ατομική φασματοφωτομετρία

Η Ατομική Φασματοφωτομετρία, με κύριους εκπροσώπους την Ατομική Φασματοσκοπία Απορρόφησης (AAS) και την Ατομική Φασματοσκοπία Εκπομπής (AES), συνιστά τη βασική οργανολογική προσέγγιση για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ιχνοστοιχείων σε φαρμακευτικά προϊόντα (Κουμπάρης, 2015).

Σε αντίθεση με τη μοριακή φασματοσκοπία, οι ατομικές τεχνικές απαιτούν την πλήρη θερμική αποδόμηση του δείγματος και τη μετατροπή του σε ελεύθερα άτομα στην αέρια φάση (ατομοποίηση). Η φυσική βάση των μεθόδων αυτών στηρίζεται στη μέτρηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας κατά τις διαδικασίες απορρόφησης ή εκπομπής ενέργειας από τα εξωτερικά ηλεκτρόνια των ελεύθερων ατόμων κατά τη μετάπτωσή τους μεταξύ

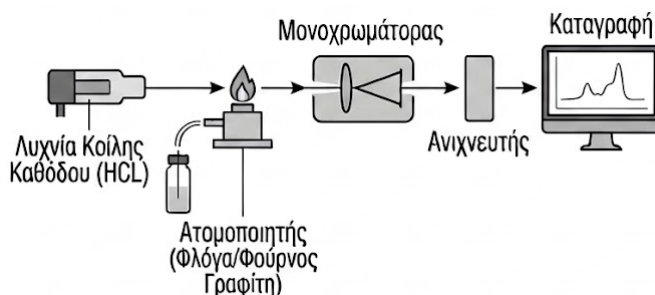
διακριτών ενεργειακών σταθμών, προσφέροντας εξαιρετική στοιχειακή εκλεκτικότητα (Κουμπάρης, 2015).

Η Ατομική Φασματοσκοπία Εκπομπής στηρίζεται στην καταγραφή της ενέργειας που απελευθερώνεται με τη μορφή ακτινοβολίας κατά την αποδιέγερση των ατόμων και την επαναφορά τους στη βασική ενεργειακή κατάσταση. Στην κλασική της μορφή, ως Φασματοσκοπία Εκπομπής Φλόγας (Flame-AES), χρησιμοποιεί μια χαμηλής θερμοκρασίας φλόγα προπανίου ή ακετυλενίου, αποτελώντας την επίσημη και εξαιρετικά οικονομική μέθοδο για τον ποσοτικό έλεγχο αλκαλιμετάλλων. Επιστρατεύεται συστηματικά για τον ποσοτικό έλεγχο του νατρίου (Na^+), του καλίου (K^+) και του ασβεστίου (Ca^{2+}) σε ηλεκτρολυτικά διαλύματα παρεντερικής διατροφής, ορούς αιμοκάθαρσης, καθώς και σε αναβράζοντα δισκία, διασφαλίζοντας ότι οι συγκεντρώσεις των ζωτικών αυτών ιόντων βρίσκονται εντός των αυστηρών ορίων της Φαρμακοποιίας (Κουμπάρης, 2015).

Η σύγχρονη εξέλιξη της τεχνικής, η Φασματοσκοπία Οπτικής Εκπομπής Επαγωγικά Συζευγμένου Πλάσματος (ICP-OES), χρησιμοποιεί πλάσμα αργού σε εξαιρετικά υψηλές θερμοκρασίες (6000–10000 K), προσφέροντας το τεράστιο πλεονέκτημα της ταυτόχρονης πολυστοιχειακής ανάλυσης (Barin, Mello, Mesko, Duarte, & Flores, 2016). Η εφαρμογή του ICP-OES είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις διεθνείς οδηγίες ICH Q3D και της Αμερικανικής Φαρμακοποιίας (USP) για τον αυστηρό έλεγχο των τοξικών στοιχειακών προσμίξεων, όπως το κάδμιο (Cd), ο υδράργυρος (Hg), ο μόλυβδος (Pb) και το αρσενικό (As), εξασφαλίζοντας όρια ποσοτικού προσδιορισμού πολύ χαμηλότερα από τα επιτρεπόμενα όρια ημερήσιας έκθεσης (PDE) (Katny & Frankowski, 2017), (Κουμπάρης, 2015).

Σε αντίθεση με την εκπομπή, η Φασματοφωτομετρία Ατομικής Απορρόφησης (AAS) είτε εφαρμόζεται με τη χρήση φλόγας (F-AAS) είτε με ηλεκτροθερμική ατομοποίηση σε φούρνο γραφίτη (GF-AAS) μετρά τη μείωση της έντασης της ακτινοβολίας μιας ειδικής πηγής (όπως η λυχνία κοίλης καθόδου) καθώς αυτή διέρχεται από το νέφος των ατόμων (Κουμπάρης, 2015).

Η τυπική οργανολογική διάταξη ενός συστήματος ατομικής απορρόφησης φλόγας και η διαδοχική πορεία της ακτινοβολίας από τη λυχνία έως τον ανιχνευτή παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 4–3.



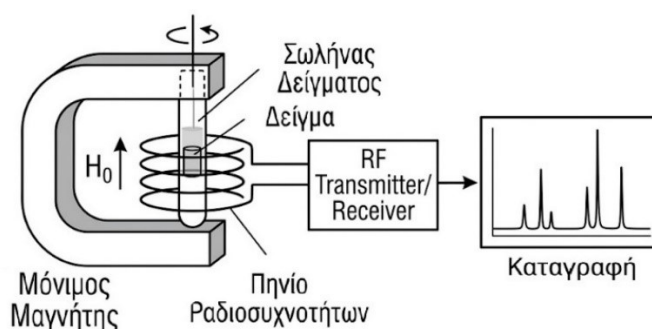
Εικόνα 4–3 Διάγραμμα των βασικών μερών ενός φασματοφωτομέτρου AAS με ατομοποιητή φλόγας

Στη φαρμακευτική βιομηχανία, η AAS αποτελεί μια εξαιρετικά ευαίσθητη και στοχευμένη μέθοδο για τη μονοστοιχειακή επιβεβαίωση της ταυτότητας και της καθαρότητας δραστικών ουσιών (APIs) που είναι δομημένες ως μεταλλικά άλατα (όπως το μαγνήσιο στην εσομεπραζόλη ή το λίθιο στο ανθρακικό λίθιο). Επιπλέον, η τεχνική κατέχει κρίσιμο ρόλο στα πρωτόκολλα επικύρωσης του καθαρισμού των βιομηχανικών εγκαταστάσεων, καθώς επιτρέπει την ανίχνευση απειροελάχιστων καταλοίπων APIs σε δείγματα εκπλύματος, διασφαλίζοντας ότι δεν υπάρχει κίνδυνος επιμόλυνσης μεταξύ διαφορετικών παρτίδων παραγωγής (Κουμπάρης, 2015).

4.5 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)

Η Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) αποτελεί την κορυφαία μέθοδο για την πλήρη δομική αποσαφήνιση και τη στερεοχημική ταυτοποίηση των δραστικών ουσιών (APIs). Η φυσική βάση της τεχνικής στηρίζεται στην αλληλεπίδραση των μαγνητικών ροπών ορισμένων ατομικών πυρήνων (κυρίως ^1H και ^{13}C) με ένα ισχυρό, εξωτερικό στατικό μαγνητικό πεδίο. Όταν οι πυρήνες αυτοί εκτεθούν σε ακτινοβολία ραδιοσυχνότητας, απορροφούν ενέργεια και συντονίζονται σε συγκεκριμένες συχνότητες, οι οποίες εξαρτώνται άμεσα από το ηλεκτρονικό περιβάλλον του κάθε ατόμου, ένα φαινόμενο που αποτυπώνεται ως χημική μετατόπιση (chemical shift, δ) (Κουμπάρης, 2015).

Στην Εικόνα 4–4 φαίνεται η βασική οργανολογική διάταξη ενός φασματομέτρου Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) με τεχνολογία παλμικής διέγερσης, όπου το ίδιο πηνίο λειτουργεί ως πομπός και δέκτης του σήματος.



Εικόνα 4–4 Διάγραμμα των κύριων μερών ενός παλμικού φασματομέτρου NMR

Η μοναδικότητα της NMR έγκειται στην ικανότητά της να παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για τη συνδεσιμότητα των ατόμων μέσα στο μόριο, επιτρέποντας τη διάκριση μεταξύ συντακτικών ισομερών, διαστερομερών και εναντιομερών, κάτι που είναι συχνά αδύνατο με άλλες φασματοσκοπικές μεθόδους. Πέρα από τον έλεγχο ταυτότητας των APIs, η τεχνική εφαρμόζεται συστηματικά για το προφίλ προσμίξεων. Ακόμη και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, η NMR μπορεί να ανιχνεύσει και να προσδιορίσει τη δομή άγνωστων παραπροσμίξεων ή παραπροϊόντων αποικοδόμησης, χωρίς να απαιτείται ο πρότερος φυσικός διαχωρισμός τους από το κύριο συστατικό (Κουμπάρης, 2015), (Achanta, και συν., 2022).

Αν και παραδοσιακά θεωρούνταν ποιοτική μέθοδος, η Ποσοτική Φασματοσκοπία NMR (qNMR) έχει αναδειχθεί σε ένα πανίσχυρο εργαλείο για τη φαρμακοβιομηχανία, καθώς η ένταση του σήματος συντονισμού είναι απευθείας ανάλογη με τον αριθμό των πυρήνων που το προκαλούν. Το γεγονός αυτό επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της καθαρότητας των APIs και τη βαθμονόμηση πρότυπων ουσιών αναφοράς, χρησιμοποιώντας απλώς ένα εσωτερικό πρότυπο. Επιπλέον, η NMR στερεάς κατάστασης (ssNMR) κατέχει κρίσιμο ρόλο στη μελέτη του πολυμορφισμού των κόνεων, καθώς είναι σε θέση να διακρίνει διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές ή άμορφες καταστάσεις του ίδιου φαρμάκου, ελέγχοντας τη σταθερότητα του τελικού σκευάσματος (Κουμπάρης, 2015), (Zheng, Chen, Liu, Munson, & Su, 2025).

4.6 Φασματομετρία μαζών (MS)

Η Φασματομετρία Μαζών (MS) αποτελεί την πιο ευαίσθητη και εξειδικευμένη αναλυτική τεχνική για τον προσδιορισμό του μοριακού βάρους και τη χαρτογράφηση της δομής φαρμακευτικών ενώσεων. Σε αντίθεση με τις φασματοσκοπικές μεθόδους, η MS είναι μια καταστρεπτική τεχνική που βασίζεται στη μετατροπή των μορίων του αναλύτη σε φορτισμένα σωματίδια (ιόντα) στην αέρια φάση, την κατηγοριοποίησή τους σύμφωνα με την αναλογία μάζας προς φορτίο (m/z) και την επακόλουθη αποτύπωσή τους από το σύστημα ανίχνευσης (Κουμπάρης, 2015), (Qin, και συν., 2023).

Η επιτυχία της ανάλυσης εξαρτάται άμεσα από τη μέθοδο ιονισμού. Στη φαρμακευτική πράξη, οι τεχνικές του ηλεκτροσπεκτασμού (ESI) καθώς και του χημικού ιονισμού υπό ατμοσφαιρικές συνθήκες πίεσης (APCI) αποτελούν τις κατεξοχήν «ήπιες» τεχνικές, καθώς επιτρέπουν τη δημιουργία του μοριακού ιόντος χωρίς να προκαλούν εκτεταμένο κατακερματισμό, καθιστώντας τες ιδανικές για πολικά και θερμοευαίσθητα μόρια (Κουμπάρης, 2015), (Qin, και συν., 2023).

Στη συνέχεια, τα παραχθέντα ιόντα διαχωρίζονται σε αναλυτές μάζας, με τον τετραπολικό αναλυτή να κυριαρχεί στις αναλύσεις ρουτίνας λόγω χαμηλού κόστους, και τον αναλυτή χρόνου πτήσης (ToF) να επιστρατεύεται όταν απαιτείται μέτρηση μάζας υψηλής ευκρίνειας (High-Resolution MS) για τον προσδιορισμό του ακριβούς στοιχειακού τύπου (Κουμπάρης, 2015), (Qin, και συν., 2023).

Η πραγματική ισχύς της φασματομετρίας μαζών αναδεικνύεται μέσω της online σύζευξής της με διαχωριστικές τεχνικές, οδηγώντας στην ανάπτυξη υβριδικών διατάξεων, με κυριότερους εκπροσώπους τη συζευγμένη υγρή (LC-MS/MS) και αέρια (GC-MS) χρωματογραφία-φασματομετρία μαζών. Οι συζευγμένες αυτές τεχνικές προσφέρουν απαράμιλλη ευαισθησία (σε επίπεδα ιχνοστοιχείων, ppb/ppt) και είναι υποχρεωτικές για τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση εξαιρετικά επικίνδυνων, γενοτοξικών προσμίξεων, όπως οι νιτροζαμίνες (NDMA) στα φαρμακευτικά σκευάσματα, διασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τις αυστηρές απαιτήσεις του FDA και του EMA (Κουμπάρης, 2015), (Shomali, και συν., 2025).

4.7 Χρωματογραφία

Η χρωματογραφία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο των αναλυτικών τεχνικών στη Φαρμακευτική Τεχνολογία, προσφέροντας την απαραίμιλλη ικανότητα να διαχωρίζει, να ταυτοποιεί και να ποσοτικοποιεί χημικές οντότητες μέσα από εξαιρετικά πολύπλοκα μείγματα. Η θεμελιώδης αρχή της μεθόδου στηρίζεται στη δυναμική κατανομή των συστατικών του δείγματος ανάμεσα σε δύο μη αναμειξιμες φάσεις: τη στατική φάση και την κινητή φάση. Καθώς η κινητή φάση παρασύρει το δείγμα μέσα από τη στατική, τα επιμέρους συστατικά μετακινούνται με διαφορετικές ταχύτητες λόγω των διαφορετικών φυσικοχημικών τους συγγενειών (όπως η πολικότητα, το μέγεθος ή η διαλυτότητα), επιτυγχάνοντας έτσι τον πλήρη φυσικό τους διαχωρισμό (Κουμπάρης, 2015).

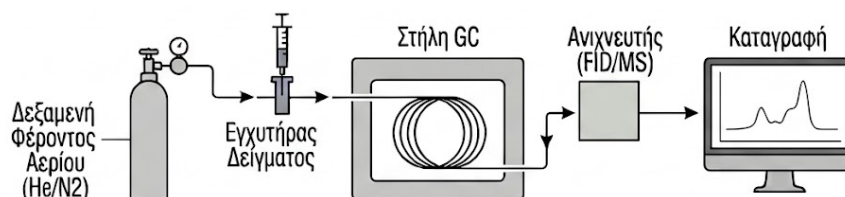
4.7.1 Αέρια Χρωματογραφία (GS)

Η Αέρια Χρωματογραφία (GC) αποτελεί μια εξειδικευμένη διαχωριστική τεχνική που εφαρμόζεται αποκλειστικά σε πτητικές και θερμικά ανθεκτικές χημικές ενώσεις. Στη μέθοδο αυτή, η κινητή φάση αποτελείται από ένα χημικά αδρανές αέριο γνωστό ως φέρον αέριο με επικραέστερες επιλογές το ήλιο, το άζωτο, το αργό ή το υδρογόνο και ως στατική φάση ένα λεπτό φιλμ υγρού ή στερεού προσροφητικού υλικού εσωτερικά μιας τριχοειδούς στήλης. Σε αντίθεση με άλλες χρωματογραφικές μεθόδους, η αέρια κινητή φάση δεν αλληλεπιδρά χημικά με τα συστατικά του δείγματος, αλλά λειτουργεί αποκλειστικά ως μέσο προώθησης και διακίνησης των αναλυτών κατά μήκος του συστήματος (Κουμπάρης, 2015).

Η ροή του φέροντος αερίου εισέρχεται υπό ελεγχόμενη πίεση στον θάλαμο έγχυσης (injector), ο οποίος διατηρείται σε υψηλή θερμοκρασία ώστε να επιτυγχάνεται η ακαριαία εξάτμιση του εισαγόμενου δείγματος. Στη συνέχεια, οι αεριοποιημένοι αναλύτες παρασύρονται στο εσωτερικό της χρωματογραφικής στήλης, όπου λαμβάνει χώρα ο φυσικός διαχωρισμός τους βάσει της συγγενείας τους με τη στατική φάση. Με γνώμονα τα χαρακτηριστικά του στατικού υποστρώματος, η μέθοδος ταξινομείται σε χρωματογραφία αερίου-υγρού (GLC) όπου μια λεπτή υγρή μεμβράνη βρίσκεται καθηλωμένη στα εσωτερικά τοιχώματα του τριχοειδούς σωλήνα ή πάνω σε κάποιο αδρανές στερεό σώμα και σε

χρωματογραφία αερίου-στερεού (GSC), η οποία στηρίζεται στη χρήση στερεών προσροφητικών μέσων (Κουμπάρης, 2015), (Filatov, Ilin, Kulyak, & Kalenikova, 2023).

Ακολουθεί στην Εικόνα 4–5 η οργανολογική διάταξη ενός σύγχρονου συστήματος αέριας χρωματογραφίας, καθώς και η διαδοχική πορεία του δείγματος από την έγχυση έως την ανίχνευση.



Εικόνα 4–5 Αέρια Χρωματογραφία (GC) με ανιχνευτή FID/MS

Η στήλη είναι εγκατεστημένη στο εσωτερικό ενός ειδικού θερμοστατούμενου φούρνου, ο οποίος επιτρέπει τον ακριβή έλεγχο και τον προγραμματισμό της θερμοκρασίας. Η θερμική ρύθμιση αποτελεί τον κρίσιμο παράγοντα για τη βελτιστοποίηση του διαχωρισμού, καθώς επηρεάζει άμεσα την τάση ατμών των αναλυτών και τον χρόνο κατανομής τους στη στατική φάση. Συνήθως, η αρχική θερμοκρασία ρυθμίζεται κοντά στο μέσο σημείο βρασμού των συστατικών του δείγματος και προγραμματίζεται να αυξάνεται σταδιακά, επιτυγχάνοντας επιθυμητούς χρόνους έκλουσης. Σε θεωρητικό επίπεδο, η εφαρμογή χαμηλότερων θερμοκρασιών είναι επιθυμητή διότι ενισχύει τη φασματική διακριτική ικανότητα και παρέχει καθαρότερο διαχωρισμό των κορυφών, ωστόσο συνεπάγεται τη σημαντική επιμήκυνση του χρόνου ανάλυσης. Μετά την έξοδό τους από τη στήλη, τα διαχωρισμένα συστατικά οδηγούνται διαδοχικά στον ανιχνευτή για τη μετατροπή τους σε καταγράψιμο ηλεκτρικό σήμα (Κουμπάρης, 2015), (Filatov, Ilin, Kulyak, & Kalenikova, 2023).

Στο πεδίο της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, η κατεξοχήν κρίσιμη εφαρμογή αυτής της διεργασίας είναι ο προσδιορισμός των υπολειμματικών διαλυτών (residual solvents) σε πρώτες ύλες και τελικά ιδιοσκευάσματα, σε πλήρη συμμόρφωση με τις οδηγίες ICH Q3C και της Αμερικανικής Φαρμακοποιίας (USP). Δεδομένου ότι οι οργανικοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται κατά την κρυστάλλωση ή τη σύνθεση των APIs (όπως η μεθανόλη, το ακετονιτρίλιο ή το τολουόλιο) παρουσιάζουν υψηλή τοξικότητα, η χρήση της αέριας χρωματογραφίας σε σύζευξη με δειγματοληψία υπερκείμενης φάσης (Headspace GC-FID) καθίσταται υποχρεωτική. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την απομόνωση και τον ακριβή

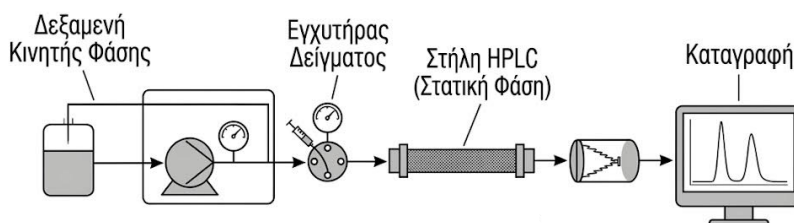
ποσοτικό προσδιορισμό των πτητικών προσμίξεων σε επίπεδα ιχνών (ppm), διασφαλίζοντας ότι τα κατάλοιπα δεν υπερβαίνουν τα αυστηρά όρια (Teglia, Montemurro, De Zan, & Cámara, 2015).

4.7.2 Υγρή Χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)

Η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC) αποτελεί την επικρατέστερη και πιο αξιόπιστη οργανολογική μέθοδο στον ποιοτικό έλεγχο της σύγχρονης φαρμακοβιομηχανίας. Η αναλυτική πορεία ξεκινά με τον σχεδιασμό και την κατάλληλη κατεργασία της κινητής φάσης. Το σύστημα αυτό δημιουργείται από την ανάμειξη υδατικών ρυθμιστικών διαλυμάτων και οργανικών μέσων, όπως είναι το ακετονιτρίλιο ή η μεθανόλη. Η κινητή φάση υποβάλλεται υποχρεωτικά σε διήθηση και απαέρωση μέσω υπερήχων ή διοχέτευσης ηλίου, ώστε να απομακρυνθούν φυσαλίδες αέρα που θα μπορούσαν να διαταράξουν τη σταθερότητα της ροής και την απόκριση του ανιχνευτή. Στη συνέχεια, ένα σύστημα αντλιών υψηλής ακρίβειας ωθεί την κινητή φάση με σταθερή παροχή και υπό εξαιρετικά υψηλή πίεση (που μπορεί να υπερβεί τα 400 bar), με την έκλυση να πραγματοποιείται είτε ισοκρατικά (σταθερή σύσταση φάσης) είτε με βαθμωτή έκλυση (gradient) για τη βελτιστοποίηση του χρόνου διαχωρισμού (Κουμπάρης, 2015), (Raju, Kutty, Ganesh, & Swamy, 2012).

Το επόμενο κρίσιμο στάδιο είναι η εισαγωγή του δείγματος, η οποία πραγματοποιείται μέσω ενός αυτοματοποιημένου δειγματολήπτη ή μιας χειροκίνητης βαλβίδας έγχυσης, εξοπλισμένης με λούπα σταθερού όγκου (injection loop, συνήθως 10–20 μL). Το υγρό δείγμα εισάγεται απευθείας στο ρεύμα της κινητής φάσης και μεταφέρεται στην κεφαλή της χρωματογραφικής στήλης, η οποία βρίσκεται τοποθετημένη μέσα σε θερμοστατούμενο φούρνο για τη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας και τη διασφάλιση της επαναληψιμότητας των χρόνων κατακράτησης (Raju, Kutty, Ganesh, & Swamy, 2012).

Η συνολική οργανολογική διάταξη ενός σύγχρονου συστήματος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, καθώς και η διαδοχική σύνδεση των επιμέρους μονάδων από τη διαχείριση των διαλυτών έως την ανίχνευση φαίνεται σχηματικά στην Εικόνα 4–6 που ακολουθεί.



Εικόνα 4–6 Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)

Η διαδικασία του διαχωρισμού λαμβάνει χώρα εντός της χρωματογραφικής στήλης, με τη φαρμακευτική βιομηχανία να βασίζεται σχεδόν εξολοκλήρου στην τεχνική της αντίστροφης φάσης (RP-HPLC). Στο σύστημα αυτό χρησιμοποιείται μια πολική κινητή φάση σε συνδυασμό με μια μη πολική στατική φάση, η οποία αποτελείται από υλικό πυριτίας τροποποιημένο χημικά με αλκυλικές αλυσίδες οκταδεκυλίου C18. Καθώς το μείγμα διαρρέει τη στήλη, τα συστατικά υφίστανται συνεχή κατανομή μεταξύ των δύο φάσεων. Τα πιο πολικά συστατικά παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγγένεια με την κινητή φάση και εκλούνται πρώτα, ενώ τα λιγότερο πολικά (πιο λιπόφιλα) συγκρατούνται ισχυρότερα από τη στατική φάση και εξέρχονται αργότερα (Κουμπάρης, 2015), (Raju, Kutty, Ganesh, & Swamy, 2012).

Κατά την έξοδο από τη στήλη, οι διαχωρισμένες πλέον χημικές οντότητες περνούν άμεσα μέσα από το κυψελίδιο ροής ενός ανιχνευτή με τον ανιχνευτή υπεριώδους-ορατού (UV/Vis) ή διάταξης φωτοδιόδων (PDA/DAD) να αποτελούν τα βιομηχανικά πρότυπα. Το ηλεκτρονικό σήμα που παράγεται από τον ανιχνευτή αντανακλά τη συγκέντρωση της εκλούμενης ουσίας και, μέσω της καταγραφής του από κατάλληλο υπολογιστικό σύστημα, διαμορφώνεται το τελικό χρωματογράφημα. Κάθε συστατικό εμφανίζεται ως μια ξεχωριστή χρωματογραφική κορυφή. Η θέση της κορυφής στον άξονα του χρόνου προσδιορίζει τον χρόνο κατακράτησης (t_R), ο οποίος σε συνδυασμό με τον νεκρό χρόνο (t_0) επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό των παραμέτρων διαχωρισμού για την ποιοτική ταυτοποίηση, ενώ το εμβαδόν της κορυφής είναι απόλυτα ανάλογο με τη συγκέντρωση, επιτρέποντας τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό (Κουμπάρης, 2015), (Raju, Kutty, Ganesh, & Swamy, 2012).

Στην καθημερινή βιομηχανική πράξη, η ολοκληρωμένη αυτή διαδικασία εφαρμόζεται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της δραστικής ουσίας (API) σε τελικά σκευάσματα, τη διεξαγωγή μελετών σταθερότητας υπό ελεγχόμενες συνθήκες υποβάθμισης, καθώς και για την online ή offline παρακολούθηση των προφίλ έκλυσης κατά τις δοκιμές διάλυσης. Η

απαράμιλλη εκλεκτικότητα της μεθόδου επιτρέπει τον ταυτόχρονο και αξιόπιστο προσδιορισμό του φαρμάκου παρουσία όλων των εκδόχων της μήτρας και των πιθανών προϊόντων αποικοδόμησής του (AlSalem, και συν., 2024), (Raju, Kutty, Ganesh, & Swamy, 2012).

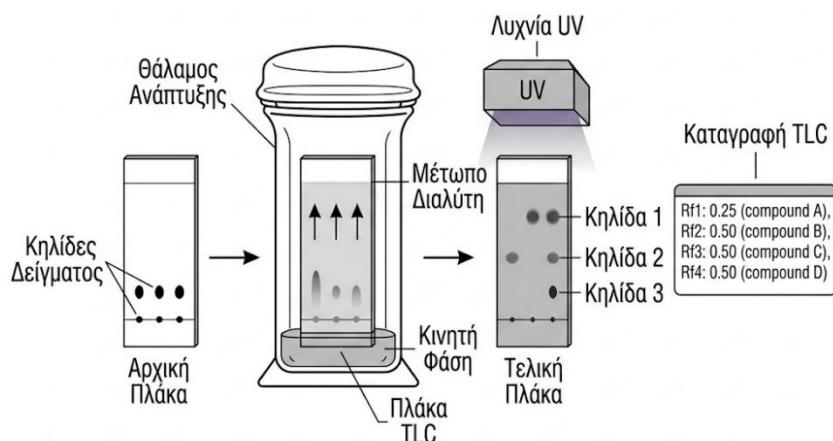
4.7.3 Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)

Η Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (TLC) είναι μία κλασική μέθοδος επίπεδου χρωματογραφικού διαχωρισμού, η οποία διακρίνεται για την απλότητα, το χαμηλό λειτουργικό κόστος και την ταχύτητά της. Η πειραματική διαδικασία ξεκινά με την επιλογή της κατάλληλης χρωματογραφικής πλάκας (συνήθως από γυαλί, αλουμίνιο ή πλαστικό), η οποία είναι ομοιόμορφα επιστρωμένη με ένα λεπτό στρώμα στερεού προσροφητικού υλικού που λειτουργεί ως η στατική φάση. Στη φαρμακευτική ανάλυση, η πιο διαδεδομένη στατική φάση είναι η πολική πυριτική γέλη (silica gel) (Attimarad, Ahmed, Aldhubaib, & Harsha, 2011).

Το πρώτο επιχειρησιακό στάδιο περιλαμβάνει την εφαρμογή (spotting) του δείγματος και των πρότυπων ουσιών αναφοράς. Τα διαλύματα εναποτίθενται μεμονωμένα σε μορφή μικρών κηλίδων κατά μήκος μιας νοητής γραμμής εκκίνησης, η οποία χαράσσεται με ακρίβεια κοντά στην κάτω ακμή της πλάκας, χρησιμοποιώντας λεπτά τριχοειδή σιφόνια ή αυτοματοποιημένες διατάξεις μικροέγχυσης στην περίπτωση της HPTLC (Attimarad, Ahmed, Aldhubaib, & Harsha, 2011), (Κουμπάρης, 2015).

Στη συνέχεια, η πλάκα εισάγεται κατακόρυφα σε έναν ερμητικά κλειστό χρωματογραφικό θάλαμο ανάπτυξης, ο οποίος περιέχει μικρή ποσότητα κατάλληλου οργανικού διαλύτη ή μείγματος διαλυτών που λειτουργεί ως η κινητή φάση. Ο θάλαμος πρέπει να είναι προ-κορεσμένος με τους ατμούς του διαλύτη για να εξασφαλιστεί η ομοιογενής μετακίνηση. Καθώς η κινητή φάση ανέρχεται αργά κατά μήκος της πλάκας υπό την επίδραση τριχοειδών δυνάμεων, παρασύρει μαζί της τα συστατικά των κηλίδων (Attimarad, Ahmed, Aldhubaib, & Harsha, 2011), (Κουμπάρης, 2015).

Η διαδοχική πορεία της αναλυτικής διαδικασίας, από την αρχική απόθεση του δείγματος έως την ανάπτυξη της πλάκας εντός του θαλάμου και την τελική λήψη του χρωματογραφήματος, αποτυπώνεται παραστατικά στην Εικόνα 4–7.



Εικόνα 4–7 Σταδία της Χρωματογραφίας Λεπτής Στιβάδας (TLC)

Ο διαχωρισμός επιτυγχάνεται λόγω του ανταγωνισμού των αναλυτών ανάμεσα στην πολική στατική φάση και την κινητή φάση. Οι ουσίες με μεγαλύτερη πολικότητα συγκρατούνται ισχυρότερα από τη silica gel μέσω δεσμών υδρογόνου ή διπολικών αλληλεπιδράσεων και μετακινούνται αργά, ενώ οι λιγότερο πολικές ενώσεις διαλύονται ευκολότερα στην κινητή φάση και μετακρίνονται ταχύτερα προς τα πάνω. Η χρωματογραφική διαδικασία ολοκληρώνεται μόλις το μέτωπο του διαλύτη προσεγγίσει το ανώτερο άκρο της πλάκας (Attimarad, Ahmed, Aldhubaib, & Harsha, 2011), (Κουμπάρης, 2015).

Μετά την απομάκρυνση και την ξήρανση της πλάκας, ακολουθεί το στάδιο της εμφάνιση των διαχωρισμένων κορυφών/κηλίδων. Εάν τα φαρμακευτικά μόρια δεν είναι έγχρωμα, η ανίχνευσή τους πραγματοποιείται είτε με την έκθεση της πλάκας σε υπεριώδη ακτινοβολία (UV στα 254 ή 366 nm), είτε με χημικό ψεκασμό με ειδικά αντιδραστήρια (π.χ. ιώδιο, νινυδρίνη) που αντιδρούν με τους αναλύτες σχηματίζοντας έγχρωμα παράγωγα. Η αρχική ποιοτική αξιολόγηση βασίζεται στον υπολογισμό του συντελεστή επιβράδυνσης ή σχέσης μετώπου (R_f , Retention Factor) για κάθε κηλίδα, ο οποίος ορίζεται από την σχέση (8) (Κουμπάρης, 2015):

$$R_f = \frac{\text{Απόσταση που διανύθηκε από το κέντρο της κηλίδας}}{\text{Απόσταση που διανύθηκε από το κέντρο του διαλύτη}} \quad (8)$$

Στη Φαρμακευτική Τεχνολογία, η εξελιγμένη μορφή της μεθόδου, η Υψηλής Απόδοσης Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (HPTLC), χρησιμοποιεί πλάκες με μικρότερο και πιο ομοιόμορφο μέγεθος σωματιδίων στατικής φάσης, προσφέροντας ανώτερη φασματική διακριτική ικανότητα. Σε συνδυασμό με ηλεκτρονικά συστήματα σάρωσης πυκνότητας, η

HPTLC μετατρέπει την ένταση και το εμβαδόν των κηλίδων σε ακριβή ποσοτικά δεδομένα (AlSalem, και συν., 2024).

Η συνδυασμένη αυτή τεχνική TLC/HPTLC αποτελεί την πρώτη γραμμή άμεσης ποιοτικής ταυτοποίησης πρώτων υλών κατά τη βιομηχανική παραλαβή τους, καθώς και ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό εργαλείο ταχείας διαλογής για τον εντοπισμό νοθευμένων ή ψευδεπίγραφων φαρμάκων στην αγορά, επιτρέποντας την παράλληλη και ταυτόχρονη ανάλυση δεκάδων δειγμάτων στην ίδια χρωματογραφική πλάκα (Khuluzi, Kigera, Jähnke, & Heide, 2016).

4.8 Ηλεκτροφόρηση

Η ηλεκτροφόρηση αποτελεί μια εξαιρετικά ισχυρή αναλυτική τεχνική διαχωρισμού, η οποία βασίζεται στη διαφορική μετανάστευση φορτισμένων σωματιδίων ή μορίων μέσα σε ένα διάλυμα ηλεκτρολύτη υπό την επίδραση ενός εξωτερικού, ομογενούς ηλεκτρικού πεδίου. Ο διαχωρισμός βασίζεται στη δράση μιας ηλεκτροστατικής δύναμης που ασκείται στα ιοντισμένα σωματίδια όταν αυτά εκτίθενται σε ηλεκτρικό πεδίο. Η δύναμη αυτή εξαναγκάζει τα φορτισμένα μόρια να μεταναστεύσουν προς το αντίθετα φορτισμένο ηλεκτρόδιο, οδηγώντας τα ανιόντα προς την άνοδο και τα κατιόντα προς την κάθοδο (Shah, Patel, Tripathi, & Vyas, 2022).

Η ταχύτητα μετανάστευσης εξαρτάται άμεσα από την ηλεκτροφορητική ευκινησία του μορίου, η οποία καθορίζεται από τον λόγο του καθαρού ηλεκτρικού του φορτίου προς το μέγεθος (ή τη μοριακή μάζα) και το υδροδυναμικό του σχήμα, καθώς και από την τριβή που δέχεται από το μέσο υποστήριξης (Shah, Patel, Tripathi, & Vyas, 2022).

Στη σύγχρονη Φαρμακευτική Τεχνολογία, η κλασική ηλεκτροφόρηση σε πηκτή έχει εξελιχθεί στην Τριχοειδή Ηλεκτροφόρηση (Capillary Electrophoresis - CE), η οποία διεξάγεται στο εσωτερικό ενός λεπτότατου τριχοειδούς σωλήνα από τηγμένη πυριτία (fused silica). Η CE συνδυάζει τους μηχανισμούς της ηλεκτροφόρησης με την υψηλή απόδοση, τον αυτοματισμό και την online ανίχνευση των χρωματογραφικών τεχνικών, επιτρέποντας

τον διαχωρισμό ακόμη και ουδέτερων μορίων μέσω της Μικκυλιακής Ηλεκτροκινητικής Χρωματογραφίας (MEKC) (Shah, Patel, Tripathi, & Vyas, 2022).

Η ηλεκτροφόρηση αποτελεί αναντικατάστατο εργαλείο για τον ποιοτικό έλεγχο και τη διασφάλιση της σταθερότητας εξαιρετικά πολύπλοκων και ευαίσθητων βιοφαρμακευτικών προϊόντων (biopharmaceuticals / biologics) (Kumar, Guttman, & Rathore, 2022). Επιστρατεύεται συστηματικά για:

- Μονοκλωνικά Αντισώματα (mAbs) και Πρωτεΐνες: Τον προσδιορισμό της καθαρότητας, της ετερογένειας του φορτίου (charge variants) και του προφίλ γλυκοζυλίωσης σε ενέσιμα διαλύματα βιοτεχνολογικών φαρμάκων (Kumar, Guttman, & Rathore, 2022).
- Πολυπεπτιδικά και Ανασυνδυασμένα Φάρμακα: Την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση θεραπευτικών πεπτιδίων, όπως η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ινσουλίνη, η ερυθροποιητίνη και οι αυξητικές ορμόνες σε ενέσιμες μορφές (στυλό ή φύσιγγες) (Václav, 2026).
- Νουκλεϊκά Οξέα και Εμβόλια: Την ανάλυση mRNA και DNA πλασμιδίων, αποτελώντας κρίσιμο στάδιο ελέγχου για τα σύγχρονα εμβόλια mRNA και τις γονιδιακές θεραπείες (Kumar, Guttman, & Rathore, 2022).
- Χειρόμορφα Φάρμακα: Τον διαχωρισμό εναντιομερών σε δισκία ή κάψουλες ρακεμικών μιγμάτων, καθώς οι δύο οπτικοί ισομερείς παρουσιάζουν διαφορετική ευκινησία όταν στο ρυθμιστικό διάλυμα προστεθούν χειρόμορφοι εκλεκτοί (όπως οι κυκλοδεξτρίνες) (Václav, 2026).

4.9 Εκχύλιση

Η εκχύλιση είναι μια θεμελιώδης φυσικοχημική διεργασία διαχωρισμού, κατά την οποία ένα ή περισσότερα συστατικά μεταφέρονται επιλεκτικά από τη μητρική τους φάση (στερεή ή υγρή) σε μια άλλη υγρή φάση, με τη βοήθεια ενός κατάλληλου εκχυλιστικού διαλύτη. Η βασική αρχή της μεθόδου στηρίζεται στη θεωρία της επιλεκτικής διαλυτότητας και στον νόμο κατανομής του Nernst, σύμφωνα με τον οποίο ένας αναλύτης κατανέμεται ανάμεσα σε δύο μη αναμειξιμες φάσεις σε σταθερή αναλογία, η οποία εκφράζεται από τον συντελεστή κατανομής (K_d). Η ισορροπία αυτή εκφράζεται μαθηματικά από τη σχέση (9):

$$K_d = \frac{C_{org}}{C_{aq}} \quad (9)$$

Στην παραπάνω εξίσωση, ο όρος C_{org} αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση ισορροπίας του φαρμάκου στην οργανική φάση, ενώ ο όρος C_{aq} δηλώνει τη συγκέντρωση ισορροπίας στην υδατική φάση. Μια υψηλή τιμή του συντελεστή K_d υποδηλώνει ότι η μεταφορά του αναλύτη στον εκχυλιστικό διαλύτη είναι ιδιαίτερα αποδοτική, επιτρέποντας έναν ικανοποιητικό διαχωρισμό ακόμη και με ένα μοναδικό στάδιο εκχύλισης (Onyeocha, Onuchukwu, & Enemo, 2022).

Στη φαρμακευτική αναλυτική, η εκχύλιση σπάνια αποτελεί την τελική μέθοδο μέτρησης. Αντίθετα, λειτουργεί ως το πιο κρίσιμο στάδιο προκατεργασίας του δείγματος πριν από την έγχυση σε συστήματα HPLC, GC ή MS. Οι κύριοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

1. Εκχύλιση Υγρού-Υγρού (LLE): Ο αναλύτης μεταφέρεται από ένα υδατικό περιβάλλον σε έναν μη αναμειξιμο οργανικό διαλύτη, επιτυγχάνοντας τον καθαρισμό του από πολικές προσμίξεις (Κουμπάρης, 2015).
2. Εκχύλιση Στερεάς Φάσης (SPE): Το υγρό δείγμα διέρχεται μέσα από μια μικρή στήλη που περιέχει στερεό προσροφητικό υλικό. Οι αναλύτες συγκρατούνται επιλεκτικά στη στερεά φάση, οι προσμίξεις αποπλένονται, και τελικά το καθαρό φάρμακο εκλύεται με έναν ισχυρό διαλύτη, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα καθαρισμό και σημαντική συμπύκνωση (Κουμπάρης, 2015).

Η εκχύλιση είναι υποχρεωτική για την απομόνωση των δραστικών ουσιών από πολύπλοκες φαρμακευτικές μήτρες, όπου τα έκδοχα παρεμποδίζουν την οργανολογική ανάλυση (matrix effect). Χρησιμοποιείται εκτενώς για:

- Φυτικά / Φυσικά Φάρμακα: Την απομόνωση δραστικών δευτερογενών μεταβολιτών (π.χ. αλκαλοειδή, φλαβονοειδή, τερπένια) από φυτικές κόνεις, βάμματα ή κάψουλες ξηρών εκχυλισμάτων (Zhang, Lin, & Ye, 2018).
- Ημιστερεές και Λιπαρές Μορφές (Κρέμες, Αλοιφές, Υπόθετα): Τον πλήρη διαχωρισμό του API από τη λιπαρή βάση (π.χ. βαζελίνη, παραφίνη, λιπαρά οξέα). Χωρίς την εκχύλιση, τα συστατικά αυτά θα κατέστρεφαν τις χρωματογραφικές στήλες της HPLC (Κουμπάρης, 2015).

- Πολυσυστατικά Δισκία και Εναιωρήματα: Την απομόνωση του φαρμάκου από αδιάλυτα έκδοχα, όπως το άμυλο, το στεατικό μαγνήσιο και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, εξασφαλίζοντας ότι η ποσοτικοποίηση ανταποκρίνεται στο πραγματικό περιεχόμενο της δόσης (Κουμπάρης, 2015).

5. Σύγχρονες μέθοδοι ανάλυσης που αναπτύσσονται

Η ανάγκη για βελτιστοποίηση των διεργασιών ελέγχου ποιότητας, η συμμόρφωση με τις αρχές της Πράσινης Χημείας και η εμφάνιση πολύπλοκων συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης επιβάλλουν την ενσωμάτωση ανατρεπτικών τεχνολογιών στη φαρμακευτική τεχνολογία. Οι αναπτυσσόμενες προσεγγίσεις εστιάζουν στην εξάλειψη των τοξικών οργανικών φάσεων, στην αύξηση της ευαισθησίας των μεθόδων μέσω των κβαντικών ιδιοτήτων της ύλης σε νανοκλίμακα και στην ψηφιακή κατασκευή εξατομικευμένων βιοαισθητήρων μέσω τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D Printing).

5.1 Υδροτροπική διαλυτοποίηση στην φαρμακευτική ανάλυση

Η φαρμακευτική βιομηχανία αντιμετωπίζει μια διαρκή πρόκληση, καθώς η πλειονότητα των νέων ανακαλυπτόμενων δραστικών ουσιών (APIs) είναι έντονα λιπόφιλα μόρια με εξαιρετικά χαμηλή υδατοδιαλυτότητα (ουσίες που ανήκουν κυρίως στις Κλάσεις II και IV του Συστήματος Βιοφαρμακευτικής Κατάταξης - BCS) (Saharawat, Deepali, & Nainwal, 2022). Κατά τη διενέργεια αναλύσεων ρουτίνας με φασματοφωτομετρία UV-Vis ή υγρή χρωματογραφία (HPLC), η διαλυτοποίηση αυτών των υδρόφοβων φαρμάκων απαιτεί παραδοσιακά τη χρήση μεγάλων ποσοτήτων οργανικών διαλυτών (όπως μεθανόλη, ακετονιτρίλιο, χλωροφόρμιο ή διμεθυλοφορμαμίδιο). Η πρακτική αυτή, ωστόσο, αυξάνει σημαντικά το κόστος της ανάλυσης, επιβαρύνει το περιβάλλον με τοξικά απόβλητα και εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία του εργαστηριακού προσωπικού (Schnell, Touraud, Gick, & Kunz, 2008).

Ως εναλλακτική, «Πράσινη» Χημεία έχει αναπτυχθεί η Υδροτροπική Διαλυτοποίηση (Hydrotropic Solubilization). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην προσθήκη μιας δεύτερης ουσίας σε υψηλή συγκέντρωση, η οποία ονομάζεται υδροτροπικός παράγοντας, στο υδατικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα την εντυπωσιακή αύξηση της υδατοδιαλυτότητας του υδρόφοβου αναλύτη. Οι υδροτροπικοί παράγοντες όπως το βενζοϊκό νάτριο, το σαλικυλικό νάτριο, η ουρία, το κιτρικό νάτριο και η νιασιναμίδη είναι αμφίφιλα οργανικά άλατα ή

ενώσεις που διαθέτουν μια επίπεδη υδρόφοβη αρωματική δομή και μια έντονα πολική/ιονοποιήσιμη ομάδα (Sharma & Saroha, 2024).

Ο μηχανισμός δράσης τους διαφέρει από αυτόν των επιφανειοδραστικών ουσιών, καθώς δεν σχηματίζουν κλασικά μικκύλια. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωσή τους ξεπεράσει μια κρίσιμη τιμή (Minimum Hydrotropic Concentration - MHC), οι υδροτροπικοί παράγοντες αυτο-συσσωματώνονται μέσω μηχανισμών στοίβαξης (stacking αλληλεπιδράσεις των αρωματικών δακτυλίων), μεταβάλλοντας τη δομή του δικτύου των δεσμών υδρογόνου του νερού. Αυτό επιτρέπει τον εγκλωβισμό του λιπόφιλου φαρμάκου σε σταθερά υδατοδιαλυτά σύμπλοκα (Sharma & Saroha, 2024).

Στη φαρμακευτική ανάλυση, η τεχνική αυτή εφαρμόζεται επιτυχώς για τον προσδιορισμό χαμηλής διαλυτότητας APIs όπως η ροσιγλιταζόνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη και η ατορβαστατίνη σε δισκία, εναιωρήματα και κάψουλες. Η διαδικασία περιλαμβάνει την απευθείας εκχύλιση της δραστικής ουσίας από τη μήτρα του σκευάσματος με τη χρήση πυκνού υδατικού διαλύματος βενζοϊκού νατρίου ή ουρίας, αποκλείοντας πλήρως τους οργανικούς διαλύτες, ακολουθούμενη από άμεση UV-Vis μέτρηση, χωρίς να αλλοιώνονται τα φασματοσκοπικά χαρακτηριστικά του αναλύτη (Narsallah & Minceva, 2025).

5.2 Ανάλυση με την χρήση Νανοτεχνολογίας

Η σύγκλιση της νανοτεχνολογίας με τη φαρμακευτική ανάλυση έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη αναλυτικών συστημάτων με πρωτόγνωρα επίπεδα ευαισθησίας, επιλεκτικότητας και ταχύτητας. Τα νανοϋλικά (υλικά με τουλάχιστον μία διάσταση στην κλίμακα 1–100 nm) παρουσιάζουν μοναδικές φυσικοχημικές, οπτικές, μαγνητικές και ηλεκτροχημικές ιδιότητες, οι οποίες διαφέρουν ριζικά από εκείνες των αντίστοιχων μακροσκοπικών υλικών λόγω των κβαντικών φαινομένων και του εξαιρετικά υψηλού λόγου επιφάνειας προς όγκο.

Στη σύγχρονη ποιοτική και ποσοτική ανάλυση, τα νανοϋλικά αξιοποιούνται κυρίως για τη δημιουργία νανοβιοαισθητήρων (nanobiosensors) και τη χημική τροποποίηση επιφανειών σε ηλεκτρόδια ή χρωματογραφικές στήλες. Οι κυριότερες κατηγορίες νανοδομών περιλαμβάνουν (Qian, Durairaj, Prins, & Chen, 2021):

- Ανθρακικές Κηλίδες (Carbon Dots - CDs) και Κβαντικές Κηλίδες (Quantum Dots): Νανοσωματίδια με έντονο και ρυθμιζόμενο φαινόμενο φθορισμού. Η αλληλεπίδραση των φαρμακευτικών μορίων με την επιφάνειά τους προκαλεί είτε απόσβεση (quenching) είτε ενίσχυση του φθορισμού, επιτρέποντας τον φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό APIs σε επίπεδα ιχνών (Gollavelli, Patra, Korupalli, Brahmayya, & Ling, 2026).
- Μεταλλικά Νανοσωματίδια (Χρυσού - AuNPs, Αργύρου - AgNPs): Χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω του φαινομένου του Εντοπισμένου Επιφανειακού Πλασμονικού Συντονισμού (LSPR). Επιπλέον, αποτελούν τη βάση για τη φασματοσκοπία Raman ενισχυμένης επιφάνειας (SERS), η οποία επιτρέπει την ταυτοποίηση φαρμάκων σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (Yigit & Medarova, 2012).
- Νανοσωλήνες Άνθρακα (CNTs) και Γραφένιο: Επιστρατεύονται για την τροποποίηση ηλεκτροδίων σε βολταμετρικές μεθόδους ανάλυσης. Λόγω της εξαιρετικής ηλεκτρικής τους αγωγιμότητας, επιταχύνουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων, μειώνουν το δυναμικό οξειδωσης/αναγωγής του φαρμάκου και αυξάνουν δραματικά το ρεύμα κορυφής, προσφέροντας όρια ανίχνευσης σε επίπεδα νανογραμμαρίων (Smajdor, Fendrych, & Górska-Ratusznik, 2025).

Στη Φαρμακευτική Τεχνολογία, η ανάλυση με βάση τη νανοτεχνολογία είναι απαραίτητη για τον ποιοτικό έλεγχο προηγμένων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων, όπως τα λιποσώματα, τα πολυμερή νανοσωματίδια (PLGA) και οι νανοκρύσταλλοι. Επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό του ποσοστού εγκλωβισμού της API, την παρακολούθηση της κινητικής απελευθέρωσης σε πραγματικό χρόνο, καθώς και τη διενέργεια μελετών θεραπευτικής παρακολούθησης φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) σε βιολογικά υγρά για την ανίχνευση στενού θεραπευτικού δείκτη ουσιών (Gollavelli, Patra, Korupalli, Brahmayya, & Ling, 2026).

5.3 Τεχνολογία 3D Printing σε βιοαισθητήρες

Η Τεχνολογία της Τρισδιάστατης Εκτύπωσης (3D Printing / Additive Manufacturing) έχει επιφέρει επανάσταση στη σχεδίαση και κατασκευή βιοαναλυτικών διατάξεων,

επιτρέποντας την ταχεία πρωτοτυποποίηση (rapid prototyping) και την παραγωγή σύνθετων γεωμετριών με εξαιρετική ακρίβεια και εξαιρετικά χαμηλό κόστος. Στο πεδίο της φαρμακευτικής ανάλυσης, η ενσωμάτωση του 3D printing εστιάζει στην ανάπτυξη έξυπνων, φορητών και εξατομικευμένων βιοαισθητήρων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως point-of-care (POC) διαγνωστικά συστήματα (Kassem, Sarkar, Nguyen, Saha, & Ahsan, 2022), (Erdem, Yildiz, Senturk, & Maral, 2023).

Η διαδικασία βασίζεται σε ψηφιακά μοντέλα Computer-Aided Design (CAD), τα οποία μετατρέπονται σε φυσικά αντικείμενα στρώμα-στρώμα (layer-by-layer). Οι πιο διαδεδομένες τεχνικές περιλαμβάνουν τη Μοντελοποίηση μέσω Τήξης Νήματος (Fused Deposition Modeling - FDM), τη Στερεολιθογραφία (SLA) και την εκτύπωση μελάνης/πάστας (Direct Ink Writing). Η βασική καινοτομία έγκειται στη χρήση λειτουργικών και αγωγίμων προηγμένων υλικών, όπως πολυμερή νήματα (PLA, ABS) εμπλουτισμένα με νανοσωλήνες άνθρακα, γραφένιο ή μεταλλικά νανοσωματίδια, καθώς και βιοσυμβατές υδρογέλες (bio-inks) (Jurischka, και συν., 2020).

Μέσω αυτής της τεχνολογίας, οι ερευνητές μπορούν να τυπώσουν σε μία ενιαία διαδικασία τόσο το πλαστικό υπόστρωμα/περίβλημα μιας αναλυτικής συσκευής όσο και τα ενσωματωμένα ηλεκτρόδια μέτρησης, μειώνοντας δραματικά τα στάδια συναρμολόγησης. Για τη μετατροπή της τρισδιάστατης δομής σε λειτουργικό βιοαισθητήρα, η επιφάνεια των εκτυπωμένων ηλεκτροδίων τροποποιείται με την ακινητοποίηση ειδικών βιολογικών αναγνωριστών, όπως ένζυμα, αντισώματα ή μονόκλωνα τμήματα DNA (απταμερή) (Erdem, Yildiz, Senturk, & Maral, 2023).

Στη Φαρμακευτική Τεχνολογία, οι 3D-printed βιοαισθητήρες (π.χ. πλασμονικοί τσιπ αισθητήρες SPR ή μικρορευστονικές διατάξεις lab-on-a-chip) εφαρμόζονται για (Kassem, Sarkar, Nguyen, Saha, & Ahsan, 2022), (Mandal, Rath, & Singh, 2025):

- Online Παρακολούθηση της Παραγωγής: Τη συνεχή καταγραφή της συγκέντρωσης του API κατά τη διάρκεια της βιομηχανικής ανάμειξης, κοκκοποίησης ή της ξήρανσης σε ρευστοστερέα κλίνη (Process Analytical Technology - PAT).
- Έλεγχος Σταθερότητας και Νοθείας: Την ταχεία ανίχνευση προϊόντων αποικοδόμησης ή ψευδεπίγραφων φαρμάκων απευθείας στο πεδίο, χωρίς την ανάγκη μεταφοράς των δειγμάτων σε κεντρικά εργαστήρια.

- Ανίχνευση Επιμολύνσεων: Την άμεση φαρμακευτική ανίχνευση απειροελάχιστων καταλοίπων (π.χ. αντιβιοτικών ή τοξινών) σε δείγματα εκπλυμάτων κατά την επικύρωση του καθαρισμού (cleaning validation) των βιομηχανικών αντιδραστήρων.

6. Επίλογος

Η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας επιτρέπει τη διατύπωση μιας σφαιρικής αποτίμησης σχετικά με τη δυναμική σχέση που συνδέει τις σύγχρονες μεθόδους παρασκευής με τις προηγμένες τεχνικές ανάλυσης στο πεδίο της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας. Καθίσταται σαφές ότι η βιομηχανική παραγωγή ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμακοτεχνικών μορφών δεν αποτελεί μια στατική, απομονωμένη διεργασία, αλλά ένα ολοκληρωμένο σύστημα, όπου η επιτυχία της μορφοποίησης εξαρτάται άμεσα από την ακρίβεια του αναλυτικού ελέγχου.

Μέσα από την ανασκόπηση του ευρέος φάσματος των σκευασμάτων από τις στερεές μορφές των δισκίων και των καψακίων, έως τα υγρά, ημιστερεά, εισπνεόμενα, καθώς και τα εξαιρετικά ευαίσθητα εμβόλια και ραδιοφάρμακα αναδείχθηκαν οι αυστηρές προδιαγραφές που αφορούν τη διαλυτότητα, τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά και τη σταθερότητα των πρώτων υλών. Η βιομηχανία καλείται να ανταποκριθεί σε αυτές τις απαιτήσεις, ελέγχοντας λεπτομερώς κάθε παράμετρο, από τον τύπο του περιέκτη και του πάματος έως τις τελικές συνθήκες αποθήκευσης, προκειμένου να αποφευχθεί οποιαδήποτε αλλοίωση ή επιμόλυνση.

Για την επίτευξη αυτού του σκοπού, η επιστράτευση ενός ισχυρού αναλυτικού οπλοστασίου κρίνεται αναντανικατάστατη. Όπως καταδείχθηκε, οι μέθοδοι εκτείνονται από την παραδοσιακή ογκομετρία έως τις πλέον εξελιγμένες οργανολογικές τεχνικές. Η φασματοφωτομετρία UV/Vis και IR, η ατομική φασματοφωτομετρία, το NMR και η φασματομετρία μαζών (MS) προσφέρουν ικανότητα ταυτοποίησης και προφίλ προσμίξεων σε επίπεδα ιχνών. Παράλληλα, οι χρωματογραφικές τεχνικές (HPLC, GC, TLC), η ηλεκτροφόρηση και οι μέθοδοι εκχύλισης αποτελούν τους πυλώνες για τον ποσοτικό προσδιορισμό και την επικύρωση του καθαρισμού των βιομηχανικών εγκαταστάσεων.

Το πιο ελπιδοφόρο συμπέρασμα, ωστόσο, προκύπτει από τη μελέτη των αναπτυσσόμενων μεθόδων. Η στροφή προς την υδροτροπική διαλυτοποίηση εισάγει τις αρχές της Πράσινης Χημείας στα εργαστήρια, περιορίζοντας τους τοξικούς οργανικούς διαλύτες. Ταυτόχρονα, η νανοτεχνολογία και η τεχνολογία 3D printing μεταμορφώνουν τη διαγνωστική, επιτρέποντας τη σχεδίαση έξυπνων βιοαισθητήρων για on-line παρακολούθηση της παραγωγής (PAT) ή για point-of-care εφαρμογές.

Συμπερασματικά, η Φαρμακευτική Τεχνολογία οδηγείται προς ένα μέλλον όπου η παρασκευή του φαρμάκου και η ανάλυσή του θα είναι απόλυτα ενοποιημένες, διασφαλίζοντας τη μετάβαση στη νέα εποχή των εξατομικευμένων θεραπειών και της απόλυτα ελεγχόμενης, βιώσιμης φαρμακευτικής παραγωγής.

Βιβλιογραφία

- Achanta, P. S., Niemitz, M., Friesen, J. B., Tadjimukhamedov, F. K., Bzhelyansky, A., Giancaspro, G. I., . . . Pauli, G. F. (2022, March 5). Pharmaceutical Analysis by NMR Can Accommodate Strict Impurity Thresholds: The Case of Choline. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 214, σ. 114709. doi:10.1016/j.jpba.2022.114709
- Achouri, D., Alhanout, K., Piccerelle, P., & Andrieu, V. (2013, November). Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(11), σσ. 1599-1617. doi:10.3109/03639045.2012.736515
- Akers, M. J. (2002, November). Excipient-drug interactions in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(11), σσ. 2283-2300. doi:10.1002/jps.10154
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013, January). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), σσ. 36-48. doi:10.1016/j.addr.2012.09.037
- Almeida, H., Amaral, M. H., Lobão, P., & Sousa Lobo, J. M. (2014, April). In situ gelling systems: a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations. *Drug Discovery Today*, 19(4), σσ. 400-412. doi:10.1016/j.drudis.2013.10.001
- Almeida, J., Bezerra, M., Markl, D., Berghaus, A., Borman, P., & Schlindwein, W. (2020, February 12). Development and Validation of an in-line API Quantification Method Using AQbD Principles Based on UV-Vis Spectroscopy to Monitor and Optimise Continuous Hot Melt Extrusion Process. *Pharmaceutics*, 150, σ. 150. doi:10.3390/pharmaceutics12020150
- AlSalem, H. S., Algethami, F. K., Magdy, M. A., Ali, N. W., Zaazaa, H. E., Abdelkawy, M., . . . Gamal, M. (2024, July 29). High Performance Thin Layer Chromatography (HPTLC) Analysis of Anti-Asthmatic Combination Therapy in Pharmaceutical Formulation: Assessment of the Method's Greenness and Blueness. *Pharmaceutics*, 17(8), σ. 1002. doi:10.3390/ph17081002
- Alsante, K. M., Huynh-Ba, K. C., Baertschi, S. W., Reed, R. A., Landis, M. S., Furness, S., . . . Jansen, P. (2013, December 21). Recent Trends in Product Development and Regulatory Issues on Impurities in Active Pharmaceutical Ingredient (API) and Drug Products. Part 2: Safety Considerations of Impurities in Pharmaceutical Products and Surveying the Impurity Landscape. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), σσ. 237-251. doi:10.1208/s12249-013-0061-z
- Al-Tabakha, M. M. (2010, October 14). HPMC capsules: current status and future prospects. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 13(3), σσ. 428-442. doi:10.18433/j3k881
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995, March). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), σσ. 413-420. doi:10.1023/a:1016212804288
- Arunagiri, T., Kannaiah, K. P., & Vasanthan, M. (2024, September 19). Enhancing Pharmaceutical Product Quality With a Comprehensive Corrective and Preventive

- Actions (CAPA) Framework: From Reactive to Proactive. *Cureus*, σ. e69762. doi:10.7759/cureus.69762
- Attimarad, M., Ahmed, K. K., Aldhubaib, B. E., & Harsha, S. (2011, April). High-performance thin layer chromatography: A powerful analytical technique in pharmaceutical drug discovery. *Pharmaceutical Methods*, 2(2), σσ. 71-75. doi:10.4103/2229-4708.84436
- Azeredo, F. J., Costa, T. D., & Derendorf, H. (2014, March). Role of microdialysis in pharmacokinetics and pharmacodynamics: current status and future directions. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(3), σσ. 205-212. doi:10.1007/s40262-014-0131-8
- Badgujar, B. P., & Mundada, A. S. (2011, June). The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta Pharmaceutica*, 61(2), σσ. 117-139. doi:10.2478/v10007-011-0020-8
- Barin, J. S., Mello, P. A., Mesko, M. F., Duarte, F. A., & Flores, E. M. (2016, July). Determination of elemental impurities in pharmaceutical products and related matrices by ICP-based methods: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(17), σσ. 4547-4566. doi:10.1007/s00216-016-9471-6
- Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A., & Brignole-Baudouin, F. (2010, July). Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(4), σσ. 312-334. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
- Belayneh, A., & Tessema, Z. (2021, December 15). A Systematic Review of the Stability of Extemporaneous Pediatric Oral Formulations. *Scientific World Journal*, 2021, σ. 8523091. doi:10.1155/2021/8523091
- Boonme, P., Phadoongsombut, N., Phoomborplub, P., & Viriyasom, S. (2000, July). Stability of extemporaneous norfloxacin suspension. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(7), σσ. 777-779. doi:10.1081/ddc-100101298
- Brown, B., Ward, A., Fazili, Z., Østergaard, J., & Asare-Addo, K. (2021, October). Application of UV dissolution imaging to pharmaceutical systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 177, σ. 113949. doi:10.1016/j.addr.2021.113949
- Bugay, D. E. (2001, May 16). Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(1), σσ. 43-65. doi:10.1016/s0169-409x(01)00101-6
- Burggraeve, A., Monteyne, T., Vervaet, C., Remon, J. P., & De Beer, T. (2013, January). Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 83(1), σσ. 2-15. doi:10.1016/j.ejpb.2012.09.008
- Cal, K., & Sollohub, K. (2010, February). Spray drying technique. I: Hardware and process parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(2), σσ. 575-586. doi:10.1002/jps.21886
- Capstick, T. G., Gudimetla, S., Harris, D. S., Malone, R., & Usmani, O. S. (2024, January 10). Demystifying Dry Powder Inhaler Resistance with Relevance to Optimal Patient Care. *Clinical Drug Investigation*, 44(2), σσ. 109-114. doi:10.1007/s40261-023-01330-2
- Casadevall, A., & Pirofski, L.-A. (2020, April). The convalescent sera option for containing COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*, 130(4), σσ. 1545-1548. doi:10.1172/JCI138003

- Cole, E. T., Cadé, D., & Benameur, H. (2008, March 17). Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), σσ. 747-756. doi:10.1016/j.addr.2007.09.009
- Collier, R. (2018, January 8). A short history of pain management. *CMAJ*(190), σσ. 26-27. doi:10.1503/cmaj.109-5523
- Consortium, N. C. (2016, May 31). Raw Material Specification, Water for Injection, Sterile, USP. *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram*, 4(3), σ. e1982.
- de Boer, A. G., Moolenaar, F., de Leede, L. G., & Breimer, D. D. (1982, July - August). Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, 7(4), σσ. 285-311. doi:10.2165/00003088-198207040-00002
- DeCollibus, D. P., Searcy, J., Tivesten, A., Akhtar, N., Lindenberg, C., Abarrou, N., . . . Storch, K. (2023, June). Considerations for the Terminal Sterilization of Oligonucleotide Drug Products. *Nucleic Acid Therapeutics*, 33(3), σσ. 159-177. doi:10.1089/nat.2022.0073
- Dokoumetzidis, A., & Macheras, P. (2006, September 14). A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. *International Journal of Pharmaceutics*, 321(1-2), σσ. 1-11. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.07.011
- Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013, February). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(1), σσ. 5-7. doi:10.1177/2042098612469335
- Erdem, A., Yildiz, E., Senturk, H., & Maral, M. (2023, June 15). Implementation of 3D printing technologies to electrochemical and optical biosensors developed for biomedical and pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biochemical Analysis*, 230, σ. 115385. doi:10.1016/j.jpba.2023.115385
- Falconnier-Williams, O. C., Taeschner, W., Hille, A., Falconnier, A. D., & Haefeli, W. E. (2024, January). Untapped options to reduce waste from blister packaging for tablets and capsules. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 80(1), σσ. 151-161. doi:10.1007/s00228-023-03594-1
- Faulhammer, E., Kruisz, J., Scheibelhofer, O., Rehrl, J., Witschnigg, A., & Khinast, J. G. (2020, May). Filling of lactose-based formulations in a tamping-pin capsule filler. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(5), σσ. 775-787. doi:10.1080/03639045.2020.1753063
- Felton, L. A., & Porter, S. C. (2013, April). An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(4), σσ. 421-435. doi:10.1517/17425247.2013.763792
- Fernández-Montero, J. V., Barreiro, P., & Soriano, V. (2009, July). HIV protease inhibitors: recent clinical trials and recommendations on use. *Expert Opin Pharmacother*, 10(10), σσ. 1615-1629. doi:10.1517/14656560902980202
- Filatov, V. A., Ilin, E. A., Kulyak, O. Y., & Kalenikova, E. I. (2023, October 22). Development and Validation of a Gas Chromatography-Mass Spectrometry Method for the Analysis of the Novel Plant-Based Substance with Antimicrobial Activity. *Antibiotics*, 12(10), σ. 1558. doi:10.3390/antibiotics12101558
- Forster, S. P., Dippold, E., Haser, A., Emanuele, D., & Meier, R. (2023, September 14). Integrated Continuous Wet Granulation and Drying: Process Evaluation and

- Comparison with Batch Processing. *Pharmaceutics*, 15(9), σ. 2317.
doi:10.3390/pharmaceutics15092317
- Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021, July). Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. *Molecules*, 26(14).
doi:10.3390/molecules26144280
- Gaudana, R., Ananthula, H. K., Parenky, A., & Mitra, A. K. (2010, September). Ocular drug delivery. *The AAPS Journal*, 13(3), σσ. 348-360. doi:10.1208/s12248-010-9183-3
- Gehrmann, M. R., & Mcandrew, T. P. (2020, January - February). Long-Term Study of Container Closure Integrity of Rubber-Glass Vial Systems by Multiple Methods. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 74(1), σσ. 147-161.
doi:10.5731/pdajpst.2019.010223
- Ghulam, A., Keen, K., Tuleu, C., Wong, I. C.-K., & Long, P. F. (2007, May). Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids. *The Annals of Pharmacotherapy*, 41(5), σσ. 857-860.
doi:10.1345/aph.1H611
- Gillings, N., Hjelstuen, O., Ballinger, J., Behe, M., Decristoforo, C., Elsinga, P., . . . Ocak, M. (2021, February 12). Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 16(1), σ. 8. doi:10.1186/s41181-021-00123-2
- Gohel, M. C., & Jogani, P. D. (2005, April 16). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 8(1), σσ. 79-93. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946601/>
- Gollavelli, G., Patra, C., Korupalli, C., Brahmayya, M., & Ling, Y.-C. (2026, April 28). Carbon Dot-Based Electrochemical and Optical Sensors for Pharmaceutical Analysis and Point-of-Care Diagnostics. *Biosensors*, 16(5), σ. 246. doi:10.3390/bios16050246
- Goutelle, S., Maurin, M., Rougier, F., Barbaut, X., Bourguignon, L., Ducher, M., & Maire, P. (2008, December). The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22(6), σσ. 633-648. doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x
- Gullapalli, R. P. (2010, October). Soft gelatin capsules (softgels). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(10), σσ. 4107-4148. doi:10.1002/jps.22151
- Gumieniczek, A., Lejwoda, K., & Data, N. (2022, November 29). Chemical Stability Study of H1 Antihistaminic Drugs from the First and the Second Generations, Diphenhydramine, Azelastine and Bepotastine, in Pure APIs and in the Presence of Two Excipients, Citric Acid and Polyvinyl Alcohol. *Molecules*, 27(33), σ. 8322. doi:10.3390/molecules27238322
- Haleem, R., Salem, M., Fatahallah, F., & Abdelfattah, L. (2013, November 20). Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(5), σσ. 463-469. doi:10.1016/j.jsps.2013.11.004
- Hartung, T. (2021, January 12). Pyrogen testing revisited on occasion of the 25th anniversary of the whole blood monocyte activation test. *Alternatives to Animal Experimentation*, 38(1), σσ. 3-19. doi:10.14573/altex.2101051
- Hawe, A., Schaubhut, F., Geidobler, R., Wiggernhorn, M., Friess, W., Rast, M., . . . Winter, G. (2013, November). Pharmaceutical feasibility of sub-visible particle analysis in parenterals with reduced volume light obscuration methods. *European Journal of*

- Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3 Pt B), σσ. 1084-1087.
doi:10.1016/j.ejpb.2013.02.004
- Hess, D. R. (2000, June). Nebulizers: principles and performance. *Respiratory Care*, 45(6), σσ. 609-622. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10894454/>
- Hijma, H. J., & Groeneveld, G. J. (2021, June). Analgesic drug development: proof-of-mechanism and proof-of-concept in early phase clinical studies. *Medicine in Drug Discovery*, 10. doi:10.1016/j.medidd.2021.100083
- Hofman, M. S., Emmett, L., Sandhu, S., Iravani, A., Joshua, A. M., Goh, J. C., . . . Rutherford, N. K. (2021, February 27). [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 397(10276), σσ. 797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
- Hofman, M. S., Lawrentschuk, N., Francis, R. J., Tang, C., Vela, I., Thomas, P., . . . Lee, S. T. (2020, April 11). Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*, 395(10231), σσ. 1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7
- Horst, J. P., Turimella, S. L., Metsers, F., & Zwiers, A. (2021, January 13). Implementation of Quality by Design (QbD) Principles in Regulatory Dossiers of Medicinal Products in the European Union (EU) Between 2014 and 2019. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 55(3), σσ. 583-590. doi:10.1007/s43441-020-00254-9
- Hua, S. (2019, October 16). Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in Pharmacology*, 10, σ. 1196. doi:10.3389/fphar.2019.01196
- I Jivraj, I., Martini, L., & Thomson, C. (2000, February). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(2), σσ. 58-63. doi:10.1016/s1461-5347(99)00237-0
- Iacocca, R. G., Tolft, N., Allgeier, M., Bustard, B., Dong, X., Foubert, M., . . . Shelbourn, T. (2010, September). Factors affecting the chemical durability of glass used in the pharmaceutical industry. *AAPS PharmSciTech*, 11(3), σσ. 1340-1349. doi:10.1208/s12249-010-9506-9
- Janicki, S., Sznitowska, M., Zebrowska, W., Gabiga, H., & Kupiec, M. (2001, September). Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test--comments on methodology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(2), σσ. 249-254. doi:10.1016/s0939-6411(01)00187-4
- Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., & Tuleu, C. (2014, June). Rectal route in the 21st Century to treat children. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, σσ. 34-49. doi:10.1016/j.addr.2014.05.012
- Jenke, D. (2007, January - February). An extractables/leachables strategy facilitated by collaboration between drug product vendors and plastic material/system suppliers. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 61(1), σσ. 17-23. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17390700/>
- Josefsberg, J. O., & Buckland, B. (2012, June). Vaccine process technology. *Biotechnology and Bioengineering*, 109(6), σσ. 1443-1460. doi:10.1002/bit.24493
- Jurischka, C., Dinter, F., Efimova, A., Weiss, R., Schiebel, J., Schulz, C., . . . Rodiger, S. (2020). An explorative study of polymers for 3D printing of bioanalytical test

- systems. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 75(1), σσ. 57-84.
doi:10.3233/CH-190713
- Kassem, T., Sarkar, T., Nguyen, T., Saha, D., & Ahsan, F. (2022, March 22). 3D Printing in Solid Dosage Forms and Organ-on-Chip Applications. *Biosensors*, 12(4), σ. 186.
doi:10.3390/bios12040186
- Kątny, M., & Frankowski, M. (2017, May 4). Impurities in Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 47(3), σσ. 187-193. doi:10.1080/10408347.2016.1242401
- Kausar, S., Khan, F. S., Rehman, M. I., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., . . . Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*. doi:10.1177/20587384211002621
- Keshavarz, A., Kadry, H., Alobaida, A., Nurunnabi, M., & Al-Hilal, T. A. (2021). Bioengineering approach for pulmonary drug delivery. Στο *Bioinspired and Biomimetic Materials for Drug Delivery* (σσ. 241-276). Woodhead Publishing. doi:10.1016/B978-0-12-821352-0.00003-4
- Khar, R. K. (2014, October - December). Evolution of quality control in pharmaceutical technology. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 4(4), σ. 172. doi:10.4103/2231-4040.121409
- Khuluza, F., Kigera, S., Jähnke, R. W., & Heide, L. (2016, April 14). Use of thin-layer chromatography to detect counterfeit sulfadoxine/pyrimethamine tablets with the wrong active ingredient in Malawi. *Malaria Journal*, 15, σ. 215. doi:10.1186/s12936-016-1259-9
- Kim, E. J., Kim, J. H., Kim, M.-S., Jeong, S. H., & Choi, D. H. (2021, June 21). Process Analytical Technology Tools for Monitoring Pharmaceutical Unit Operations: A Control Strategy for Continuous Process Verification. *Pharmaceutics*, 13(6), σ. 919. doi:10.3390/pharmaceutics13060919
- Kimani, M. M., Smith, S. W., Lanzarotta, A., Brueggemeyer, J. L., & Batson, J. S. (2022, September). Screening suspect pharmaceuticals for illicit designer benzodiazepines using raman, SERS, and FT-IR prior to comprehensive analysis using LC-MS. *Forensic Science International*, 338, σ. 111390. doi:10.1016/j.forsciint.2022.111390
- Kleinebudde, P. (2004, September). Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), σσ. 317-326. doi:10.1016/j.ejpb.2004.04.014
- Knotkova, H., & Pappagallo, M. (2007, December). Adjuvant analgesics. *Anesthesiol Clin*, 25, σσ. 775-786. doi:10.1016/j.anclin.2007.07.006
- Koehl, N. J., Shah, S., Tenekam, I. D., Khamiakova, T., Sauwen, N., Vingerhoets, S., . . . Holm, R. (2021, August). Lipid Based Formulations in Hard Gelatin and HPMC Capsules: a Physical Compatibility Study. *Pharmaceutical Research*, 38(8), σσ. 1439-1454. doi:10.1007/s11095-021-03088-8
- Kumar, R., Guttman, A., & Rathore, A. S. (2022, January). Applications of capillary electrophoresis for biopharmaceutical product characterization. *Electrophoresis*, 43(1-2), σσ. 143-166. doi:10.1002/elps.202100182
- Kumru, O. S., Joshi, S. B., Smith, D. E., Middaugh, C. R., Prusik, T., & Volkin, D. B. (214, September). Vaccine instability in the cold chain: mechanisms, analysis and

- formulation strategies. *Biologicals*, 42(5), σσ. 237-259.
doi:10.1016/j.biologicals.2014.05.007
- Labiris, N. R., & Dolovich, M. B. (2003, December). Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56(6), σσ. 588-599.
doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x
- Laborda, P., Wang, S.-Y., & Voglmeir, J. (2016, November 11). Influenza Neuraminidase Inhibitors: Synthetic Approaches, Derivatives and Biological Activity. *Molecules*, 21(11). doi:10.3390/molecules21111513
- Langbein, T., Weber, W. A., & Eiber, M. (2019, September). Future of Theranostics: An Outlook on Precision Oncology in Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(2), σσ. 13S-19S. doi:10.2967/jnumed.118.220566
- LaPlante, K. L., Dhand, A., Wright, K., & Lauterio, M. (2022, December). Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med*, 54(1), σσ. 1686-1700. doi:10.1080/07853890.2022.2085881
- Levi, L., Walker, G. C., & Pugsley, L. I. (1964, October 10). Quality Control of Pharmaceuticals. *Canadian Medical Association Journal*, 91(15), σσ. 781-785.
Ανάκτηση από <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1927659/>
- Liang, J., Zhu, J., Gong, L., Liu, X., & Wang, B. (2018, September 7). Potentiometric titration for the high precision determination of active components in six types of chemical disinfectants. *PLoS One*, 13(9), σ. e0203558.
doi:10.1371/journal.pone.0203558
- Lindenberg, M., Kopp, S., & Dressman, J. B. (2004, September). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), σσ. 265-278.
doi:10.1016/j.ejpb.2004.03.001
- Lionberger, R. A., Lee, S. L., Lee, L., Raw, A., & Yu, L. X. (2008, June). Quality by design: concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*, 10(2), σσ. 268-276. doi:10.1208/s12248-008-9026-7
- Loh, Z. H., Er, D. Z., Chan, L. W., Liew, C. V., & Heng, P. W. (2011, December). Spray granulation for drug formulation. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(12), σσ. 1645-1661. doi:10.1517/17425247.2011.610304
- Ludwig, A. (2005, November 3). The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11), σσ. 1595-1639.
doi:10.1016/j.addr.2005.07.005
- Luypaert, J., Massart, D. L., & Heyden, Y. V. (2007, May 15). Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta*, 72(3), σσ. 865-883.
doi:10.1016/j.talanta.2006.12.023
- Macheras, P., Iliadis, A., & Melagraki, G. (2018, May 30). A reaction limited in vivo dissolution model for the study of drug absorption: Towards a new paradigm for the biopharmaceutic classification of drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, σσ. 98-106. doi:10.1016/j.ejps.2018.02.003
- Majalekar, P. P., & Shirote, P. J. (2020). Fluoroquinolones: Blessings Or Curses. *Curr Drug Targets*, 21(13), σσ. 1354-1370. doi:10.2174/1389450121666200621193355

- Mandal, B., Rath, S., & Singh, S. (2025, November 10). 3D Printing in Pharmaceuticals: A Mini Review of Materials, Techniques and Challenges. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 41, σ. e20250029. doi:10.62958/j.cjap.2025.028
- Mansouri, M. A., Ziemons, E., Sacré, P.-Y., Kharbach, M., Barra, I., Cherrah, Y., . . . Bouklouze, A. (2021, March 20). Classification of polymorphic forms of fluconazole in pharmaceuticals by FT-IR and FT-NIR spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 196, σ. 113922. doi:10.1016/j.jpba.2021.113922
- Märk, J., Karner, M., Andre, M., Rueland, J., & Huck, C. W. (2010, May 15). Online process control of a pharmaceutical intermediate in a fluidized-bed drier environment using near-infrared spectroscopy. *Analytical Chemistry Journal*, 82(10), σσ. 4209-4215. doi:10.1021/ac1004579
- Markl, D., & Zeitler, J. A. (2017, May). A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharmaceutical Research*, 34(5), σσ. 890-917. doi:10.1007/s11095-017-2129-z
- Martins, J. M., & Farinha, A. (1998, December). Uniformity of dosage units--comparative study of methods and specifications between Eur. Pharm. 3rd and USP 23. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 18(4-5), σσ. 487-495. doi:10.1016/s0731-7085(98)00269-6
- Maund, E., McDaid, C., Rice, S., Wright, K., Jenkins, B., & Woolacott, N. (2011, March). Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*, 106(3), σσ. 292-297. doi:10.1093/bja/aeq406
- Milano, C. J., & Bailey, L. C. (1999, July - August). Evaluation of current compendial physiochemical test procedures for pharmaceutical elastomeric closures and development of an improved HPLC procedure . *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, σσ. 202-210.
- Mohr, K. I. (2016). *History of Antibiotics Research*. doi:10.1007/82_2016_499
- Mohseni, M. N., Darzi, G. N., Ramezani, R., & Jahani, A. (2022, December 19). A developed composite hard-gelatin capsules: delayed-release enteric properties. *Heliyon*, 8(12), σ. e12265. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e12265
- Morin, G., & Briens, L. (2013, September). The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *AAPS PharmSciTech*, 14(3), σσ. 1158-1168. doi:10.1208/s12249-013-0007-5
- Mortier, S. T., De Beer, T., Gernaey, K. V., Remon, J. P., Vervaet, C., & Nopens, I. (2011, October). Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), σσ. 205-225. doi:10.1016/j.ejpb.2011.05.013
- Müller, L., Mauthe, R. J., Riley, Christopher M Andino, M. M., De Antonis, D., Beels, C., . . . Harpur, E. (2006, April). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 44(3), σσ. 198-211. doi:10.1016/j.yrtph.2005.12.001
- Narsallah, S., & Minceva, M. (2025, March 3). Solubility Enhancement of Active Pharmaceutical Ingredients through Liquid Hydrotrope Addition: A

- Thermodynamic Analysis. *Molecular Pharmaceutics Journal*, 22(3), σσ. 1408-1418. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.4c01117
- Neugebauer, P., Zettl, M., Moser, D., Poms, J. P., Kuchler, L., & Sacher, S. (2024, August 15). Process analytical technology in Downstream-Processing of Drug Substances- A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 661, σ. 124412. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.124412
- Newman, S. P. (2005, September). Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory Care*, 50(9), σσ. 1177-1190. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16122401/>
- Nunavath, R. S., Singh, M. T., Jain, A., Chakma, M., Arivuselvam, R., & Azeeze, M. S. (2024, January). Quality by Design in Pharmaceuticals: A Review of its Impact on Regulatory Compliance and Product Quality. *Drug Research (Stuttg)*, 74(1), σσ. 18-23. doi:10.1055/a-2185-4916
- Nunes, O. C., Manaia, C. M., Kolvenbach, B. A., & Corvini, P. F.-X. (2020, December). Living with sulfonamides: a diverse range of mechanisms observed in bacteria . *Appl Microbiol Biotechnol*, 104(24), σσ. 10389-10408. doi:10.1007/s00253-020-10982-5
- Oberg, B. (2006, September). Rational design of polymerase inhibitors as antiviral drugs . *Antiviral Res*, 71(2-3), σσ. 90-95. doi:10.1016/j.antiviral.2006.05.012
- Onyeocha, V. O., Onuchukwu, A. I., & Enemo, R. E. (2022, January 19). Comparisons of the effects of solute interactions on partition coefficient, k_D , in selected binary immiscible solvents: a case of oxalic acid and succinic acid. *F1000Research*, 11, σ. 63. doi:10.12688/f1000research.55200.1
- Overholser, B. R., & Foster, D. R. (2011, September 25). Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care*, 17(11 Suppl), σσ. 276-287. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21999760/>
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018, April). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), σσ. 261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243
- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S., O'Sullivan, J. M., Fosså, S., . . . Dall'Oglio, M. (2013, July 18). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal Of Medicine*, 369(3), σσ. 213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
- Patton, J. S., & Byron, P. R. (2007, January). Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(1), σσ. 67-74. doi:10.1038/nrd2153
- Pilaniya, K., Chandrawanshi, H. K., Pilaniya, U., Manchandani, P., Jain, P., & Singh, N. (2010, July - September). Recent trends in the impurity profile of pharmaceuticals. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(3), σσ. 302-310. doi:10.4103/0110-5558.72422
- Plotkin, S. A. (2005, April). Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*, 11(4), σσ. S5-11. doi:10.1038/nm1209
- Podczek, F. (2012, October 15). Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets--from empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1-2), σσ. 214-232. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.06.059

- Powderly, W. G. (2010, December). Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*, 65(12), σσ. 2485-2488. doi:10.1093/jac/dkq350
- Pramod, K., Tahir, M. A., Charoo, N. A., Ansari, S. H., & Ali, J. (2016, July - September). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), σσ. 129-138. doi:10.4103/2230-973X.187350
- Purohit, T. J., Hanning, S. M., & Wu, Z. (2018, December). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(10), σσ. 942-952. doi:10.1080/10837450.2018.1484766
- Qi, S.-Y., Tian, Y., Zou, W.-B., & Hu, C.-Q. (2018, October 22). Characterization of Solid-State Drug Polymorphs and Real-Time Evaluation of Crystallization Process Consistency by Near-Infrared Spectroscopy. *Frontiers in Chemistry*, 6, σ. 506. doi:10.3389/fchem.2018.00506
- Qian, L., Durairaj, S., Prins, S., & Chen, A. (2021, March 1). Nanomaterial-based electrochemical sensors and biosensors for the detection of pharmaceutical compounds. *Biosensors & Bioelectronics*, 175, σ. 112836. doi:10.1016/j.bios.2020.112836
- Qin, M., Qian, Y., Huang, L., Zhong, C., Li, M., Yu, J., & Chen, H. (2023, January 13). Extractive electrospray ionization mass spectrometry for analytical evaluation and synthetic preparation of pharmaceutical chemicals. *Frontiers in Pharmacology*, 14, σ. 1110900. doi:10.3389/fphar.2023.1110900
- Rahman, M. Q., Tejawani, D., Wilson, J. A., Butcher, I., & Ramaesh, K. (2006, February). Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *British Journal of Ophthalmology*, 90(2), σσ. 139-141. doi:10.1136/bjo.2005.078386
- Raju, T. S., Kutty, O. V., Ganesh, V., & Swamy, P. Y. (2012, March 18). A validated stability-indicating LC method for the separation of enantiomer and potential impurities of Linezolid using polar organic mode. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2(4), σσ. 272-278. doi:10.1016/j.jpha.2012.03.006
- Ramachandra, B. (2017, January 2). Development of Impurity Profiling Methods Using Modern Analytical Techniques. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 47(1), σσ. 24-36. doi:10.1080/10408347.2016.1169913
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2017, December). Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. *Molecules*, 22(12). doi:10.3390/molecules22122267
- Ranga, A., Gupta, A., Yadav, L., Kumar, S., & Jain, P. (2023, September). Advancing beyond reverse transcriptase inhibitors: The new era of hepatitis B polymerase inhibitors. *Eur J Med Chem*, 257. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115455
- Rathore, A. S., & Winkle, H. (2009, January). Quality by design for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology*, 27(1), σσ. 26-34. doi:10.1038/nbt0109-26
- Realdon, N., Ragazzi, E., & Ragazzi, E. (2001, February). Effect of drug solubility on in vitro availability rate from suppositories with polyethylene glycol excipients. *Die Pharmazie*, 56(2), σσ. 163-167. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234347/>
- Reed, S. G., Orr, M. T., & Fox, C. B. (2013, December). Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nature Medicine*, 19(12), σσ. 1597-1608. doi:10.1038/nm.3409

- Reich, G. (2005, June 15). Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(8), σσ. 1109-1143. doi:10.1016/j.addr.2005.01.020
- Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., & Jent, N. (2007, July 27). A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44(3), σσ. 683-700. doi:10.1016/j.jpba.2007.03.023
- Sacha, G. A., Saffell-Clemmer, W., Abram, K., & Akers, M. J. (2010, January - February). Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 15(1), σσ. 6-34. doi:10.3109/10837450903511178
- Saharawat, A., Deepali, & Nainwal, N. (2022). Natural Plus Synthetic Hydrotropic Solubilization using Response Surface Methodology to Optimize th Solid Dispersion of Hydrochlorothiazide. *Comcination Chemistry & High Throughput Screening*, 25(2), σσ. 307-323. doi:10.2174/1386207323666201218115149
- Saleem, B. A., Mohammed, S. A., & Al-Tae, A. T. (2025, April 1). Novel spectrophotometric method for the determination of paclitaxel through complex formation with osmium. *Turkish Journal of Chemistry*, 49(6), σσ. 671-682. doi:10.55730/1300-0527.3763
- Samuel, C. E. (2001, October). Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*, 14(4), σσ. 778-809. doi:10.1128/cmr.14.4.778-809.2001
- Santoveña-Estévez, A., Suárez-González, J., Vera, M., González-Martín, C., Soriano, M., & Fariña, J. B. (2018, September - October). Effectiveness of Antimicrobial Preservation of Extemporaneous Diluted Simple Syrup Vehicles for Pediatrics. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 23(5), σσ. 405-409. doi:10.5863/1551-6776-23.5.405
- Sartor, O., de Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., . . . Armour, A. (2021, September 16). Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 385(12), σσ. 1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012, July 5). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharmacology*, 2012, σ. 195727. doi:10.5402/2012/195727
- Scheuch, G., Kohlhaeufel, M. J., Brand, P., & Siekmeier, R. (2006, October 31). Clinical perspectives on pulmonary systemic and macromolecular delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(9-10), σσ. 996-1008. doi:10.1016/j.addr.2006.07.009
- Schnell, E., Touraud, D., Gick, R., & Kunz, W. (2008, October). Properties of a new hydrotrope hydrophobic molecule and its potential applications. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(5), σσ. 347-351. doi:10.1111/j.1468-2494.2008.00460.x
- Seville, P. C., Li, H.-y., & Learoyd, T. P. (2007). Spray-dried powders for pulmonary drug delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 24(4), σσ. 307-360. doi:10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v24.i4.10
- Shafi, A., Berry, A. J., Sumnall, H., Wood, D. M., & Tracy, D. K. (2022, December). Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol*, 12. doi:10.1177/20451253221139616

- Shah, M., Patel, N., Tripathi, N., & Vyas, V. K. (2022, February). Capillary electrophoresis methods for impurity profiling of drugs: A review of the past decade. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 12(1), σσ. 15-28. doi:10.1016/j.jpha.2021.06.009
- Shanmugam, S. (2015, February 18). Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Bioimpacts*, 5(1), σσ. 55-63. doi:10.15171/bi.2015.04
- Sharma, U., & Saroha, K. (2024, January - February). A Review of Hydrotropic Solubilization Techniques for Enhancing the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *International Journal of Toxicology*, 43(1), σσ. 63-71. doi:10.1177/10915818231216414
- Shomali, F., Talebpour, Z., Abedi, G., Mousavi, N., Mokhtarifar, S., Kohandani, M., . . . Adib, N. (2025, June 6). Analysis and risk assessment of nitrosamines in sartans using GC-MS and Monte Carlo simulation. *Scientific Reports*, 15(1), σ. 20032. doi:10.1038/s41598-025-97844-0
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001, June 11). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), σσ. 139-157. doi:10.1016/s0169-409x(01)00112-0
- Smajdor, J., Fendrych, K., & Górska-Ratusznik, A. (2025, March 31). Carbon Materials in Voltammetry: An Overview of Versatile Platforms for Antidepressant Drug Detection. *Micromachines*, 16(4), σ. 423. doi:10.3390/mi16040423
- Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., . . . Baum, R. P. (2017, January 12). Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine*, 376(2), σσ. 125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
- Tang, X., & Pikal, M. J. (2004, February). Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice. *Pharmaceutical Research*, 21(2), σσ. 191-200. doi:10.1023/b:pham.0000016234.73023.75
- Tavčar, E., Turk, E., & Kreft, S. (2012, March 19). Simple Modification of Karl-Fischer Titration Method for Determination of Water Content in Colored Samples. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2012, σ. 379724. doi:10.1155/2012/379724
- Teglia, C. M., Montemurro, M., De Zan, M. M., & Cámara, M. S. (2015, October). Multiple responses optimization in the development of a headspace gas chromatography method for the determination of residual solvents in pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 5(5), σσ. 296-306. doi:10.1016/j.jpha.2015.02.004
- Testa, B. (2005, February). Pharmaceutical sciences, scientists, and journals--a tribute to pharmaceutical research for its coming of age. *Pharmaceutical Research*, 22(2), pp. 173-174. doi:10.1007/s11095-004-1182-6
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008, March). Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), σσ. 133-153. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443637/>
- Tutuian, R., & Castell, D. O. (2006, May). Review article: oesophageal spasm - diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*, 23(10), σσ. 1393-1402. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02917.x
- Upadhyay, L. S., & Verma, N. (2014, December). Highly efficient production of inverted syrup in an analytical column with immobilized invertase. *Journal of Food Science and Technology*, 51(12), σσ. 4120-4125. doi:10.1007/s13197-013-0957-3

- Václav, K. (2026, January). Recent Developments in Capillary and Microchip Electroseparations of Peptides (2023-mid 2025). *Electrophoresis*, 47(1), σσ. 106-136. doi:10.1002/elps.70052
- VanDuyse, S. A., Fulford, M. J., & Bartlett, M. G. (2021, November 12). ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Guidance: understanding its impact on Pharmaceutical Quality. *The AAPS Journal*, 23(6), σ. 117. doi:10.1208/s12248-021-00657-y
- Vankeirsbilck, T., Vercauteren, A., Baeyens, W., Van der Weken, G., Verpoort, F., Vergote, G., & Remon, J. (2002, December). Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 21(12), σσ. 869-877. doi:10.1016/S0165-9936(02)01208-6
- Vázquez-Laslop, N., & Mankin, A. S. (2018, September). How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem Sci*, 43(9), σσ. 668-684. doi:10.1016/j.tibs.2018.06.011
- Vehring, R. (2008, May). Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharmaceutical Research*, 25(5), σσ. 999-1022. doi:10.1007/s11095-007-9475-1
- Wang, W. (1999, August). Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 185(2), σσ. 129-188. doi:10.1016/S0378-5173(99)00152-0
- Wartewig, S., & Neubert, R. H. (2005, June 15). Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(8), σσ. 1144-1170. doi:10.1016/j.addr.2005.01.022
- Waterman, K. C., & Adami, R. C. (2005, April 11). Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 293(1-2), σσ. 101-125. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.12.013
- Watkins, R. R., & Bonomo, R. A. (2017). β-Lactam Antibiotics. Στο *Infectious Diseases (4η εκδ)* (Τόμ. 2, σσ. 1203-1216). doi:10.1016/B978-0-7020-6285-8.00140-4
- Wong, G. L.-H., Wong, V. W.-S., & Chan, H. L.-Y. (2014, December). Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 21(12), σσ. 825-834. doi:10.1111/jvh.12341
- Yang, J., & Liu, S. (2022). Influenza Virus Entry inhibitors. *Adv Exp Med Biol*(1366), σσ. 123-135. doi:10.1007/978-981-16-8702-0_8
- Yigit, M. V., & Medarova, Z. (2012, March 28). In vivo and ex vivo applications of gold nanoparticles for biomedical SERS imaging. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2(2), σσ. 232-241. Ανάκτηση από <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3477733/>
- Yoshida, Y., Honma, M., Kimura, Y., & Abe, H. (2021, March). Structure, Synthesis and Inhibition Mechanism of Nucleoside Analogues as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). *ChemMedChem*, 16(5), σσ. 743-766. doi:10.1002/cmdc.202000695
- Yu, L. X. (2008, April). Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmacological Research*, 25(4), σσ. 781-791. doi:10.1007/s11095-007-9511-1
- Yu, L., Amidon, G., Khan, M., Hoag, S., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014, May 23). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *AAPS Journal*, 16(4), σσ. 771-783. doi:10.1208/s12248-014-9598-3

- Zeng, D., Debabov, D., Hartsell, T. L., Cano, R. J., Adams, S., Schuyler, J. A., . . . Pace, J. L. (2016, December). Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6(12). doi:10.1101/cshperspect.a026989
- Zhang, L., & Mao, S. (2016, August 4). Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), σσ. 1-8. doi:10.1016/j.ajps.2016.07.006
- Zhang, Q.-W., Lin, L.-G., & Ye, W.-C. (2018, April 17). Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chinese Medicine*, 13, σ. 20. doi:10.1186/s13020-018-0177-x
- Zheng, Z., Chen, K., Liu, Y., Munson, E. J., & Su, Y. (2025, July). Quantitative Solid-State NMR Spectroscopy (qSSNMR) in Pharmaceutical Analysis. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 63(8), σσ. 585-592. doi:10.1002/mrc.5536
- Zou, H., Banerjee, P., Leung, S. S., & Yan, X. (2020, July 3). Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges. *Frontiers in Pharmacology*, 11, σ. 997. doi:10.3389/fphar.2020.00997
- Καχριμάνης, Κ., & Νικολακάκης, Ι. (2019). *Φαρμακευτική Τεχνολογία Σχεδιασμός και Παρασκευή Φαρμάκων* (4η Έκδοση εκδ.). Εκδόσεις Παρισιάννου Α.Ε.
- Κουππάρης, Μ. Α. (2015). *Φαρμακευτική Ανάλυση* (3η Έκδοση εκδ.). Εκδόσεις Παρισιάννου Α.Ε.

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.