



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

# Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων

## Ενότητα 3: Φαρμακοποιίες

Κουμπάρης Μιχαήλ

Τμήμα Χημείας

Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας

# Φαρμακοποιία (Pharmacopoeia)

- Το επίσημο βιβλίο που εκδίδεται συνήθως υπό την εποπτεία της αντίστοιχης κυβέρνησης (**Εθνική Αρχή**), συντάσσεται από αρμόδια Επιτροπή αναγνωρισμένη από την Πολιτεία και περιλαμβάνει:
  - κατάλογο φαρμάκων αναγνωρισμένης αξίας,
  - τις προδιαγραφές τους,
  - τις μεθόδους ελέγχου και
  - τα πρότυπα.
- Η νομοθετική εξάρτηση του φαρμάκου δημιούργησε την ανάγκη υπάρξεως επίσημων προδιαγραφών, προτύπων και μεθόδων ελέγχου.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (1)

Η πρώτη επίσημη Ελληνική Φαρμακοποιία (ΕΦ Ι) κυκλοφόρησε το 1837 και γράφτηκε στα Ελληνικά και Λατινικά από Επιτροπή που αποτελείτο από τους:

- Ι. Βούρο (Καθ. Ειδικής Παθολογίας και Θεραπευτικής και ιατροσύμβουλο),
  - Ξαβ. Λάνδερερ (Καθ. Φαρμακευτικής Χημείας και ιατροσύμβουλο) και
  - Ι. Σαρτώριο (Αυλικό Φαρμακοποιό).
- Ήταν στην πράξη, μετάφραση της Βαυαρικής Φαρμακοποιίας.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (2)

Περιλάμβανε:

- α' ύλες,
  - σκευάσματα,
  - μεθόδους ελέγχου,
  - κατάλογο δηλητηρίων και αντιδότην,
  - ετυμολογικό λεξικό φαρμάκων και
  - στοιχεία ελληνικών ιαματικών πηγών.
- Μετά την εξάντλησή της κυκλοφόρησε η δεύτερη συμπληρωμένη έκδοσή της το 1868 με ευθύνη του Καθ. Λάνδερερ.
  - Το 1924 εκδόθηκε και κυκλοφόρησε η δεύτερη Ελληνική Φαρμακοποιία (ΕΦ II) που συντάχθηκε από Επιτροπή Ιατρών, Φαρμακοποιών και Χημικών και περιλάμβανε τις προόδους της Ιατρικής και Φαρμακευτικής Επιστήμης.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (3)

- Πενήντα χρόνια αργότερα, μετά τον ορισμό αλληπάλληλων επιτροπών, το 1974, τέθηκε σε κυκλοφορία η Τρίτη Ελληνική Φαρμακοποιία (ΕΦ III).
- Η Φαρμακοποιία αυτή δεν απετέλεσε συμπλήρωση ή αναθεώρηση της ΕΦ II, αλλά γράφτηκε εξ αρχής και περιλάμβανε:
  - 1) Πρόλογο (με το ιστορικό της επίσημης Ελληνικής Φαρμακοποιίας),
  - 2) Εισαγωγή (στοιχεία τρόπου συντάξεως, ερμηνευτικές πληροφορίες χρήσεως, συντμήσεις και σύμβολα),
  - 3) Μονογραφίες (άρθρα) των φαρμάκων, φυσικών και χημικών, όπως και μερικά γαληνικά σκευάσματά τους,
  - 4) Γενικό μέρος (γενικές μεθόδους ελέγχου και αντιδραστήρια),
  - 5) Πίνακες (χρήσιμους στους χρήστες),
  - 6) Πίνακα μονογραφιών (με ένδειξη του συντάκτη) και
  - 7) Ευρετήρια ελληνικών και ξενόγλωσσων όρων.
- Σύνολο 1400 σελίδες.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (4)

- Η προσχώρηση της Ελλάδας στη Σύμβαση για της Εκπόνηση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Μάρτιος 1984) υποχρέωσε την Ελλάδα να «λάβει τα απαραίτητα μέτρα, ώστε οι μονογραφίες που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία να αποτελέσουν τις επίσημες προδιαγραφές που θα εφαρμόζονται στην επικράτειά της».
- Από την Επιτροπή Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και την Επιτροπή Δημόσιας Υγείας του Συμβουλίου της Ευρώπης, τίθενται συγκεκριμένες ημερομηνίες εφαρμογής των κειμένων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Ευρ. Φ.), κατά τεύχη, τα οποία ενσωματώνονται στις Εθνικές Φαρμακοποιίες.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (5)

- Οι μονογραφίες της Ευρ. Φ. είναι αποτέλεσμα της εργασίας της Επιτροπής Ευρ. Φ. και των ομάδων εμπειρογνωμόνων της.
- Το Μάρτιο του 1985 Ελληνική Αντιπροσωπεία συμμετείχε για πρώτη φορά σε Σύνοδο της Ευρ. Φ.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (6)

- Δεκαπέντε χρόνια μετά την έκδοση της ΕΦ ΙΙΙ, το 1989, εκδόθηκε από τον ΕΟΦ η Ελληνική Φαρμακοποιία ΙV (ΕΦ ΙV), η οποία περιλάμβανε τη μετάφραση της Δεύτερης Έκδοσης της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Ευρ. Φ. ΙΙ), μέχρι το 11ο τεύχος.
- Εκδόθηκε σε 3 τόμους και περιλάμβανε:
  - Γενικό Μέρος, Αντιδραστήρια,
  - 575 μονογραφίες της Ευρ. Φ. ΙΙ και
  - 32 Ελληνικές μονογραφίες.





# Ελληνική Φαρμακοποιία (7)

- Η επιστημονική επεξεργασία της ΕΦ IV πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή Ελληνικής Φαρμακοποιίας, η οποία σύμφωνα με το νόμο 1316/83 αποτελεί γνωμοδοτική επιτροπή του ΕΟΦ και διορίζεται από τον Υπουργό Υγείας με 2-ετή θητεία μετά από πρόταση του ΔΣ του ΕΟΦ.
- Η ΕΦ III διατηρήθηκε σε παράλληλη ισχύ με κατάργηση μόνο όσων μονογραφιών υπήρχαν στην ΕΦ IV.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (8)

- Οι μονογραφίες έτοιμων προϊόντων της ΕΦ ΙΙΙ ίσχυαν σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες μονογραφίες της ΕΦ ΙV που αντικατέστησαν τις γενικές μονογραφίες της ΕΦ ΙΙΙ.
- Κάθε χρόνο, από το 1990 εκδιδόταν ένα συμπλήρωμα (Σ) το οποίο περιλάμβανε το αντίστοιχο τεύχος της Ευρ. Φ., καθώς και Ελληνικές μονογραφίες, με αντικατάσταση των αντίστοιχων της ΕΦ ΙΙΙ.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (9)

- Έτσι εκδόθηκαν:
  - 1990: 1ο Συμπλήρωμα (Σ1),
  - 1991: (Σ2),
  - 1992(Σ3),
  - 1993 (Σ4),
  - 1994 (Σ5) και
  - 1995 (Σ6).
- Το 1996 ανεστάλη και η ισχύς της ΕΦ ΙΙΙ (σχετικά με τις μονογραφίες σκευασμάτων).



# Ελληνική Φαρμακοποιία (10)

- Εννέα χρόνια μετά (1998) εκδόθηκε και τέθηκε σε ισχύ η 5η Έκδοση της Ελληνικής Φαρμακοποιίας, η οποία ενσωμάτωσε την ΕΦ IV ( τρίτομο κυρίως έργο και τα συμπληρώματα Σ1-Σ6) και όλες τις προσθήκες και τεχνικές και συντακτικές αλλαγές της νέας ( τρίτης) έκδοσης της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Ευρ. Φ. III) του 1997 και του πρώτου συμπληρώματός της του 1998.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (11)

- Η μετάβαση από την ΕΦ III στην ΕΦ IV αποτέλεσε ποιοτικό άλμα στην ιστορία της Ελληνικής Φαρμακοποιίας, ενώ η μετάβαση στην ΕΦV αντικατοπτρίζει περισσότερο ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.
- Οι αλλαγές αυτές αφορούν μεταξύ άλλων ανακατάταξη της ύλης για ευκολότερη χρήση, τεχνικές αναθεωρήσεις μονογραφιών κατά ομάδες (π.χ. αντικατάσταση ελέγχου πυρετογόνων από έλεγχο βακτηριακών ενδοτοξινών), κατάργηση τοξικών αντιδραστηρίων και προσθήκη νέων τμημάτων στο Γενικό Μέρος, όπως Στατιστική Βιολογικών Προσδιορισμών.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (12)

- Εμφανής είναι η προσαρμογή της Ευρ. Φ. στις απαιτήσεις των Αρχών Έγκρισης Φαρμάκων (προσθήκη ενότητας για τις **προσμίξεις** που ανιχνεύονται με τις μεθόδους της μονογραφίας - **διαφάνεια μονογραφίας**) και η προσπάθεια εναρμόνισης με άλλες Φαρμακοποιίες (ορισμένα κείμενα έχουν εκπονηθεί στα πλαίσια της «**Διεθνούς Εναρμόνισης**» σε συνεργασία με τη Φαρμακοποιία των Ηνωμένων Πολιτειών και τη Φαρμακοποιία της Ιαπωνίας).



# Ελληνική Φαρμακοποιία (13)

- Εκτός των κειμένων της Ευρ. Φ. που ενσωματώθηκαν στην ΕΦ V περιληφθήκαν και ελληνικές μονογραφίες (75 σκευασμάτων και 20 πρώτων υλών).
- Η διάκριση των Ευρωπαϊκών Μονογραφιών από τις Ελληνικές είναι ένα **αστέρι** που τίθεται αριστερά από τον τίτλο της μονογραφίας.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (14)

- Το 2000 εκδόθηκε το 1ο Συμπλήρωμα της ΕΦ V (υπό μορφή βιβλίου) και το 2002 το 2ο Συμπλήρωμα υπό μορφή CD.
- Στο CD συμπεριλήφθηκε και το κύριο σώμα της ΕΦ V καθώς και το 1ο Συμπλήρωμα.
- Η μορφή αυτής της ΕΦ καλύπτει όλα τα κείμενα της Ευρ. Φ. που τέθηκαν σε ισχύ μέχρι τον Ιούλιο 2002.
- Το 2006 εκδόθηκε το 3ο Συμπλήρωμα της ΕΦ V υπό μορφή CD που περιέχει το κύριο σώμα της ΕΦ V και τα προηγούμενα δύο συμπληρώματα.
- Η μορφή αυτής της ΕΦ καλύπτει όλα τα κείμενα της Ευρ. Φ. που τέθηκαν σε ισχύ μέχρι τον Ιούλιο 2006.





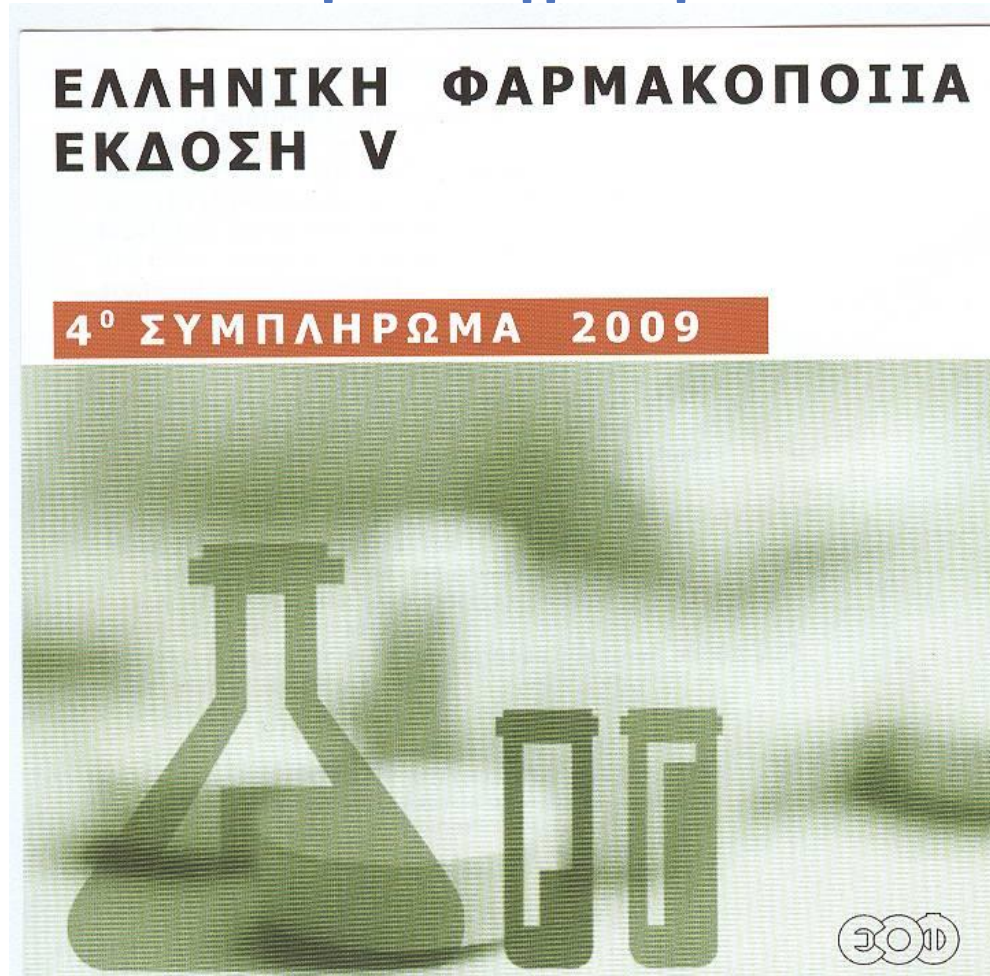
Ελληνική  
Φαρμακοποιία  
ΕΚΔΟΣΗ V

1<sup>ο</sup> ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ

2000



# Ηλεκτρονική έκδοση (CD) της ΕΦ V με τα Συμπληρώματα 1-4



# Ελληνική Φαρμακοποιία (15)

- Όπως ήδη αναφέρθηκε την Ελληνική Φαρμακοποιία συντάσσει η **Επιτροπή Ελληνικής Φαρμακοποιίας** του ΕΟΦ (ν. 1316/83), που έχει διετή θητεία και αποτελείται:
  - από μέλη ΔΕΠ Παν/μίων διαφόρων ειδικοτήτων,
  - στελέχη φαρμακευτικών βιομηχανιών και
  - στελέχη του ΕΟΦ.



# Ελληνική Φαρμακοποιία (16)

## Καθήκοντα Επιτροπής Ελληνικής Φαρμακοποιίας

- Εγκρίνει, διορθώνει και σχολιάζει τα προσχέδια ύλης της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, που δημοσιεύονται στο περιοδικό **PharmEuropa**.
- Μεταφράζει τα κείμενα (τελικά) των τευχών της Ευρ. Φ.
- Συντάσσει Ελληνικές Μονογραφίες (που δεν υπάρχουν στην Ευρ. Φ.).
- Καταρτίζει τα Συμπληρώματα και τα θέτει σε ισχύ με Υπουργική Απόφαση.
- Αναθεωρεί προηγούμενες εκδόσεις.
- Καθορίζει την Ελληνική Ορολογία για φάρμακα και σκευάσματα.
- Επιλαμβάνεται σχολίων και αιτημάτων των Ελληνικών Φαρμακευτικών Εταιρειών στα προσχέδια των μονογραφιών της Ευρ. Φ.



# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (1)

- Η εκπόνηση της απεφασίσθη το 1964, από το Συμβούλιο της Ευρώπης, με κοινή απόφαση 7 χωρών:
  - 1) Βασίλειο Βελγίου,
  - 2) Γαλλική Δημοκρατία,
  - 3) Ομοσπονδιακή Δημοκρατία Γερμανίας,
  - 4) Ιταλική Δημοκρατία,
  - 5) Μεγάλο Δουκάτο Λουξεμβούργου,
  - 6) Βασίλειο Ολλανδίας και
  - 7) Ηνωμένο Βασίλειο.
- Αργότερα προσχώρησε ως 8ο μέλος η Ελβετική Συνομοσπονδία.



# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (2)

- Οι παραπάνω χώρες απεφάσισαν:
- Να εκπονήσουν προοδευτικά μια Φαρμακοποιία, η οποία θα είναι κοινή και θα ονομάζεται **Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία** (Ευρ. Φ.).
- Οι μονογραφίες θα αποτελούν τις **επίσημες προδιαγραφές** των χωρών μελών.
- Η εκπόνηση της Ευρ. Φ. θα αναληφθεί από:
  - A) Επιτροπή Δημόσιας Υγείας της ΕΕ
  - B) Επιτροπή Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας



# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (3)

## Αρμοδιότητες Επιτροπής Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας

- A) Καθορισμός γενικών αρχών εκπονήσεως Ευρ. Φ.
- B) Λήψη αποφάσεων μεθόδων αναλύσεως
- Γ) Προετοιμασία και υιοθέτηση μονογραφιών
- Δ) Σύσταση για καθορισμό προθεσμιών ισχύος στις χώρες.



# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (4)

- Η **πρώτη δημοσίευση** European Pharmacopoeia, Vol. 1, δημοσιεύτηκε το **1969**.
- Ο τόμος 2 εμφανίσθηκε το 1971, ένα συμπλήρωμα το 1973 και ο τόμος 3 το 1975.
- Η **Δεύτερη έκδοση** Ευρ. Φ. 2 άρχισε να εκδίδεται το **1980** (European Pharmacopoeia II, 1980-2, part 1).
- Η έκδοση τευχών συνεχίσθηκε μέχρι το 20ο .
- Το 1995 κυκλοφόρησε και σε CD.
- Η **Τρίτη έκδοση** Ευρ. Φ. εκδόθηκε το **1997** ως βιβλίο και υπό μορφή CD.
- Στη συνέχεια κυκλοφόρησαν τα Συμπληρώματα (1998), (1999), (2000) και (2001).





# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (5)

- Η **Τέταρτη έκδοση** Ευρ. Φ., υπό μορφή βιβλίου και CD, δημοσιεύτηκε το **2002** και τέθηκε σε ισχύ το 2003.
- Σε τακτά χρονικά διαστήματα εκδίδονται συμπληρώματα.
- Η **Πέμπτη έκδοση** Ευρ. Φ., υπό μορφή βιβλίου και CD, δημοσιεύτηκε το **2005** και σε τακτά χρονικά διαστήματα εκδίδονται Συμπληρώματα.
- Το **2008** εκδόθηκε η **6η Έκδοση** της Ευρ. Φ. υπό μορφή βιβλίου σε 2 τόμους (1ος τόμος με τις μεθόδους ελέγχου και 2ος τόμος με τις μονογραφίες) και CD.
- Το **2012** τέθηκε σε ισχύ η **7η Έκδοση** της Ευρ. Φ και εκδόθηκαν συνολικά 8 Συμπληρώματα.
- Το **2014** τέθηκε σε ισχύ η **8<sup>η</sup> Έκδοση** της Ευρ. Φ.
- Η Ελλάδα κύρωσε τη Σύμβαση Εκπόνησης Ευρ. Φ. το Μάρτιο **1984** και έστειλε αντιπροσωπεία στη σύνοδο Επιτροπής του Μαρτίου 1985.



# EUROPEAN PHARMACΟΡΟΕΙΑ

7.8  
supplement

07/2013



# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (6)

## ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑΣ ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

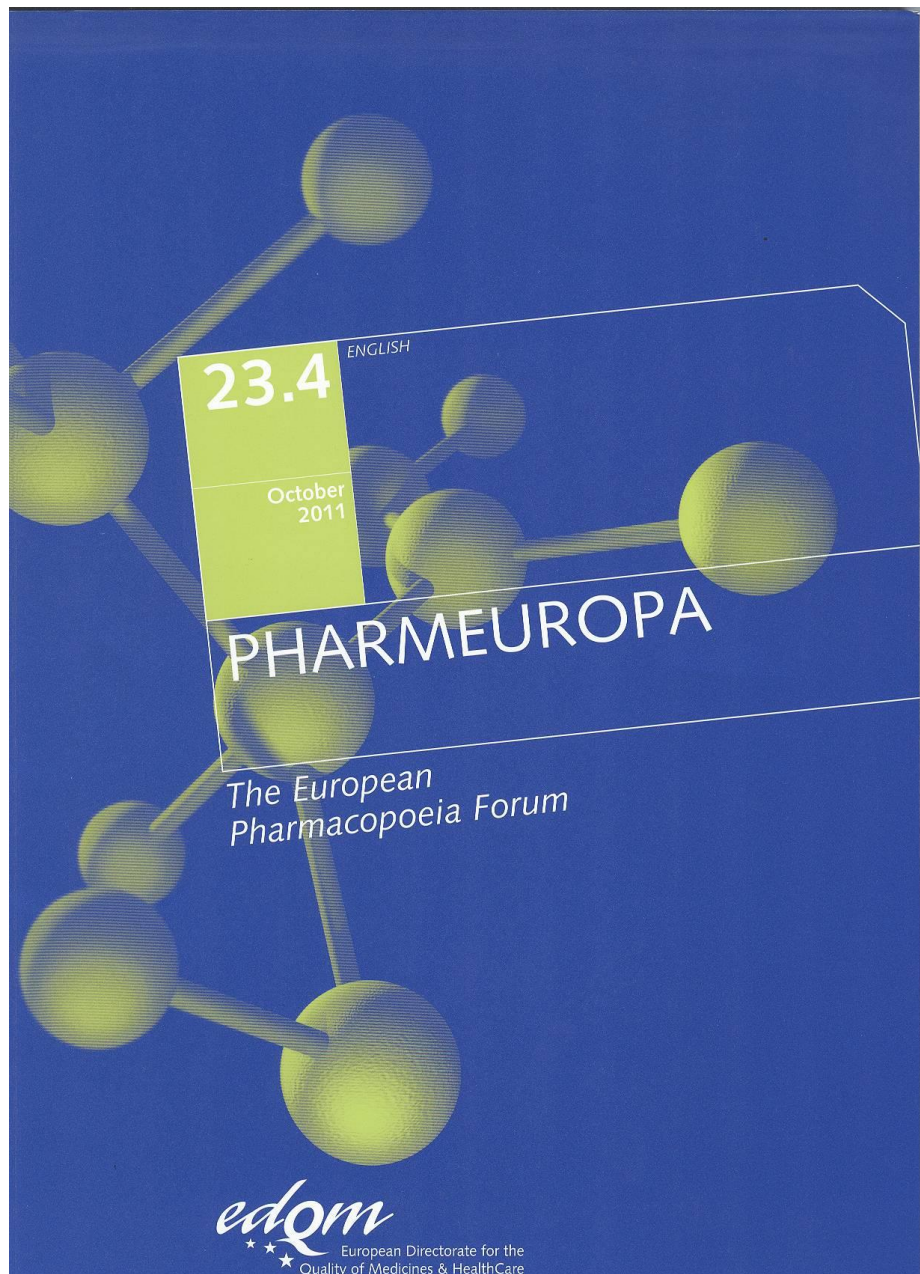
- Πρόεδρος Επιτροπής
- Αντιπρόεδροι
- Μέλη Επιτροπής (2-3 μέλη από κάθε χώρα)
- Παρατηρητές (ΕΕ, ΠΟΥ, συνδεδεμένες χώρες μη μέλη)
- Τεχνική Γραμματεία
- Ομάδες Εμπειρογνομόνων



# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (7)

- Οι εμπειρογνώμονες ετοιμάζουν τις μονογραφίες, προτείνουν και ελέγχουν διεργαστηριακά τις μεθόδους αναλύσεως και ετοιμάζουν προσχέδια, τα οποία δημοσιεύουν στο περιοδικό **PharmEuropa**.
- Οι Εθνικές Επιτροπές Φαρμακοποιίας ελέγχουν τα προσχέδια, προτείνουν διορθώσεις ή αλλαγές.
- Επίσης διορθώσεις ή σχόλια μπορούν να κάνουν ενδιαφερόμενες φαρμακευτικές βιομηχανίες ή άλλοι ενδιαφερόμενοι.
- Τα τελικά κείμενα εγκρίνονται από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία και δημοσιεύονται σε τεύχη με καθορισμένο χρόνο ισχύος νόμου.
- Τα κράτη μέλη πρέπει να ενσωματώνουν τις μονογραφίες στις Εθνικές Φαρμακοποιίες.





# ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ (Ευρ. Φ) (8)

- Η Ευρ, Φ. περιέχει μόνο:
  - Γενικές Μεθόδους Ανάλυσης και Ελέγχου,
  - Μονογραφίες Πρώτων υλών και
  - Γενικές Μονογραφίες Σκευασμάτων.
- Δεν περιλαμβάνει μονογραφίες έτοιμων προϊόντων (σκευασμάτων).
- Οι Εθνικές Φαρμακοποιίες (και η ΕΦ) περιλαμβάνουν και μονογραφίες σκευασμάτων.





# The United States Pharmacopoeia (USP)(1)

- Εκδόθηκε για πρώτη φορά το 1820 από μη κερδοφόρο ανεξάρτητο οργανισμό **USP Convention**.
- Μαζί με το **The National Formulary (NF)**, που εκδόθηκε για πρώτη φορά από την Αμερικάνικη Ένωση Φαρμακοποιών, αναγνωρίσθηκαν ως επίσημα κείμενα από το κράτος.
- Στην έκδοση USP κυριαρχούσαν οι ιατροί και του NF οι φαρμακοποιοί.

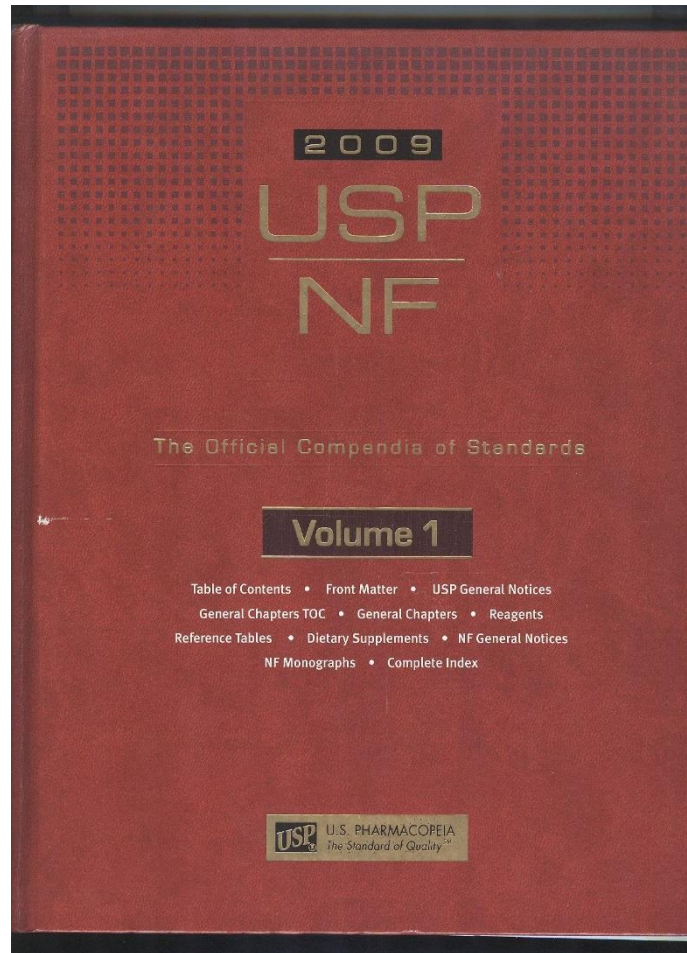


# The United States Pharmacopoeia (USP)(2)

- Μέχρι το 1940 τα δυο βιβλία επανεκδίδοντο κάθε 10 χρόνια.
- Ακολούθως επανεκδίδοντο κάθε 5 χρόνια.
- Στη συνέχεια εξεδόθησαν σε ενιαίο σύγγραμμα και το 1995 κυκλοφόρησε ως USP 23 – NF 18.
- Κάθε ενδιάμεσο χρόνο κυκλοφορεί συμπλήρωμα (supplement) και στο 5ο χρόνο ενσωματώνονται σε νέα έκδοση.
- Έτσι το 2000 εξεδόθη η USP 24 – NF 19.
- Περιλαμβάνει:
  - μονογραφίες πρώτων υλών,
  - μονογραφίες σκευασμάτων και
  - γενικές μεθόδους ελέγχου.







# British Pharmacopoeia

- Εκδίδεται από τη **Pham. Soc. Great British** και περιλαμβάνει:
  - μονογραφίες πρώτων υλών
  - μονογραφίες σκευασμάτων,
  - εμπορικά σκευάσματα,
  - χρήσεις,
  - μεθόδους ελέγχου.





# British Pharmacopoeia 2010

## Volume I

Introduction  
General Notices  
Monographs  
Medicinal and Pharmaceutical Substances (A- I)

Incorporating the requirements of the 6<sup>th</sup> edition of the European  
Pharmacopoeia as amended by Supplements 6.1 to 6.5



# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΛΗΣ ΕΦ V (1)

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Πρόλογος, Εισαγωγές
- Περιεχόμενα ΕΦ V και σύγκριση με ΕΦ IV
- Επιτροπές Φαρμακοποιίας
- Γενικές προδιαγραφές
- Μέθοδοι ανάλυσης
- Υλικά που χρησιμοποιούνται για κατασκευή περιεκτών
- Αντιδραστήρια
- Γενικά κείμενα



# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΛΗΣ ΕΦ Ν (2)

## Μονογραφίες (Αλφαβητική κατάταξη)

- Είναι άρθρα, που το καθένα αντιστοιχεί σε ένα επίσημο φάρμακο (πρώτη ύλη) ή σκεύασμα φαρμάκου.
- Κάθε μονογραφία περιγράφει:
  - τις προδιαγραφές,
  - τα πρότυπα,
  - τις μεθόδους ελέγχου του επισήμου φαρμάκου ή του σκευάσματος.



# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΛΗΣ ΕΦ Ν (3)

- Ο τίτλος κάθε μονογραφίας που δίνεται στα ελληνικά και στα λατινικά, αντιστοιχεί στο επίσημο όνομα του φαρμάκου.
- Για χημικές πρώτες ύλες ο τίτλος είναι το κοινόχρηστο όνομα.
- Για φαρμακοτεχνικά σκευάσματα, το κοινόχρηστο όνομα του δραστικού συστατικού που ακολουθείται από το όνομα του είδους του σκευάματος.
- Για τις δρόγες, το όνομα του βοτανικού είδους το οποίο προέρχεται ακολουθούμενο από το τμήμα του φυτού.



# Παραδείγματα τίτλων

- **Χημικό φάρμακο (πρώτη ύλη)**
- Σεκοβαρβιτάλη Νατριούχος
- Secobarbitalum natricum
- **Σκεύασμα**
- Χλωροπρομαζίνης Υδροχλωρικής Διάλυμα Ενέσιμο
- Chlorpromazini hydrochloride solution injectabilis
- **Δρόγη**
- Σέννης φύλλο
- Sennae folium



# Μονογραφίες πρώτων υλών(1)

- Η ταξινόμηση των μονογραφιών των φαρμάκων γίνεται κατ' αλφαβητική σειρά.
- Το περιεχόμενο κάθε μονογραφίας ταξινομείται έτσι, ώστε τα δεδομένα να ακολουθούν μια ομοιόμορφη σειρά παρουσιάσεως.
- Γενικά για τα χημικά φάρμακα πρώτες ύλες ακολουθείται η εξής σειρά:





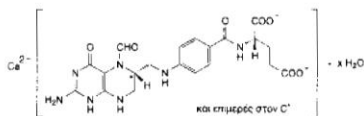
# Μονογραφίες πρώτων υλών(2)

1. Επίσημο όνομα (κοινόχρηστο) στα ελληνικά και λατινικά
2. Συντακτικός τύπος
3. Μοριακός τύπος και σχετική μοριακή μάζα (Mr)
4. Χημικό όνομα
5. Όριο περιεκτικότητας
6. Περιγραφή ή χαρακτηριστικά
7. Διαλυτότητα
8. Ταυτοποίηση
9. Έλεγχοι καθαρότητας
10. Ποσοτικός προσδιορισμός
11. Διατήρηση
12. Επισήμανση



## ☆ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΦΥΛΛΙΝΙΚΟ

## Calcii folinas

 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{CaN}_7\text{O}_7 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  $M_r$  511,5 (άνυδρη ουσία)

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Η περιεκτικότητα του φυλλινικού ασβεστίου σε (2S)-2-[[4-[[[(6R)-2-αμινο-5-φορμυλο-4-οξο-1,4,5,6,7,8-εξαϋδρο-περιδιν-6-υλο]μεθυλ]αμινο]βενζοϋλ]αμινο]πτεντανοϊκό ασβέσιο δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 97,0% ούτε μεγαλύτερη από το ισοδύναμο του 102,0%, και η περιεκτικότητά του σε  $\text{Ca}$  δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 7,54% και μεγαλύτερη από το ισοδύναμο του 8,14%. Και οι δύο περιεκτικότητες υπολογίζονται με αναφορά στην άνυδρη και ελεύθερη διαλυτών ουσία.

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Λευκή ή ελαφρά κίτρινη, άμορφη ή κρυσταλλική κόνις, μέρια διαλυτά στο νερό, πρακτικά αδιάλυτα στην ακετόνη και την αλκοόλη. Η άμορφη μορφή μπορεί να σχηματίσει υπέρκορα υδατικά διαλύματα.

## ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

Πρώτη σειρά ελέγχων: Α, Β, Δ.

Δεύτερη σειρά ελέγχων: Α, Γ, Δ.

Α. Αναποκρίνεται στον έλεγχο της ειδικής στροφής (βλ. Έλεγχοι καθαρότητας).

Β. Έλεγχος με φασματοφωτομετρία υπεριώθρου (2.2.24), συγκρίνοντας με το φάσμα του φυλλινικού ασβεστίου ΧΟΑ. Οι ουσίες εξετάζονται υπό τη μορφή δισκίων. Αν τα φάσματα που λαμβάνονται παρουσιάζουν διαφορές, η εξεταζόμενη ουσία και η ουσία αναφοράς διαλύονται χωριστά στην ελάχιστη ποσότητα νερού (Α) και προστίθεται επαρκή ποσότητα ακετόνης (Α), ώστε να σχηματισθεί ίζημα. Το μίγμα αφήνεται σε ηρεμία για 15 min, το ίζημα συλλέγεται με φυγοκέντρηση, εκπλένεται με δύο μικρές ποσότητες ακετόνης (Α) και ξηραίνεται. Καταγράφονται νέα φάσματα χρησιμοποιώντας τα υπολείμματα.

Γ. Έλεγχος με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (2.2.27), χρησιμοποιώντας κυτταρίνη για χρωματογραφία  $F_{254}$  (Α) ως υλικό επίστρωσης.

Διάλυμα ελέγχου: 15 mg της εξεταζόμενης ουσίας διαλύονται σε διάλυμα αμμωνίας (Α) 3% ο/ο και ακολουθεί αραιώση στα 5 ml με τον ίδιο διαλύτη.

Διάλυμα αναφοράς: 15 mg φυλλινικού ασβεστίου ΧΟΑ

διαλύονται σε διάλυμα αμμωνίας (Α) 3% ο/ο και ακολουθεί αραιώση στα 5 ml με τον ίδιο διαλύτη.

Στην πλάκα φέρονται χωριστά 5 ml από κάθε διάλυμα. Ακολουθεί ανάπτυξη μέχρις ύψους 15 cm, χρησιμοποιώντας την κατώτερη στιβάδα μίγματος 1 όγκου ισομυλκικής αλκοόλης (Α) και 10 όγκων διαλύματος κηρικού οξέος (Α) 50 g/l, του οποίου το pH έχει προηγουμένως ρυθμιστεί στο 8 με αμμωνία (Α). Η πλάκα αφήνεται να στεγνώσει στον αέρα και εξετάζεται στο υπεριώδες φως, στα 254 nm. Η κλίμακα κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου είναι παρόμοια ως προς τη θέση και το μέγεθος με την κλίμακα κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς.

Δ. Δίνει την αντίδραση (β) του ασβεστίου (2.3.1).

Οι έλεγχοι καθαρότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός πρέπει να γίνουν όσο το δυνατόν πιο σύντομα, με προστασία από το έντονο φως.

## ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ

Διάλυμα Δ. 1,25 g εξεταζόμενης ουσίας διαλύονται σε νερό ελεύθερο διοξειδίου του άνθρακα (Α) με θέρμανση στους 40 °C εφόσον απαιτείται, και ακολουθεί αραιώση στα 50,0 ml με τον ίδιο διαλύτη.

Εμφάνιση του διαλύματος. Το διάλυμα Δ είναι διαυγές (2.2.1). Η απορρόφηση (2.2.25) του διαλύματος Δ όταν μετρηθεί στα 420 nm, χρησιμοποιώντας νερό ως αντιπροσθμιστικό υγρό, δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 0,60.

pH (2.2.3). Το pH του διαλύματος Δ είναι 6,8 έως 8,0.

Ειδικά στροφή (2.2.7). Η ειδική στροφή είναι +14,4° έως +18,0°. Ο προσδιορισμός γίνεται στο διάλυμα Δ και ο υπολογισμός με αναγωγή στην άνυδρη και ελεύθερη διαλυτών ουσία.

Ακετόνη, αιθανόλη και μεθανόλη. Όχι περισσότερο από 0,5 % ακετόνη, 3,0 % αιθανόλη και 0,5 % μεθανόλη. Ο έλεγχος γίνεται με αέριο χρωματογραφία υπερκείμενης φάσεως (2.2.28, Μέθοδος Β).

Διάλυμα ελέγχου. 0,25 g της εξεταζόμενης ουσίας διαλύονται σε νερό (Α) και ακολουθεί αραιώση στα 10,0 ml με τον ίδιο διαλύτη.

Διάλυμα αναφοράς. 0,125 g ακετόνης (Α), 0,750 g αιθανόλης (Α) και 0,125 g μεθανόλης (Α) διαλύονται σε νερό (Α) και ακολουθεί αραιώση στα 1000,0 ml με τον ίδιο διαλύτη.

Η χρωματογραφική διαδικασία είναι δυνατή να εκτελεστεί χρησιμοποιώντας:

- στήλη από τετηγμένο οξειδίο του πυριτίου, μήκους 10 m και εσωτερικής διαμέτρου 0,32 mm, επικαλυμμένη με συμπολυμερές στυρολιού-διβινυλοβενζολίου (Α),
- άζωτο για χρωματογραφία (Α) ως φέρον αέριο, με ταχύτητα ροής 4 ml/min,
- ανιχνευτή ιονισμού φλόγας.

Η θερμοκρασία της στήλης ρυθμίζεται να αυξάνεται από τους 125 °C ως τους 185 °C με ρυθμό 10 °C/min και διατηρείται στους 185 °C μέχρι να συμπληρωθεί συνολικός χρόνος

15 min. Η θερμοκρασία του σημείου εισόδου διατηρείται στους 250 °C και του σκευάσματος στους 250 °C. Τα δείγματα φέρονται για 20 min σε θάλαμο που ελέγχεται θερμοστατικά στους 80 °C και υφίστανται συμπίεση για 30 s. Οι ενέσεις επαυλαμιβάνονται τουλάχιστον τρεις φορές.

**Συγγενείς ουσίες.** Εξετάζονται τα χρωματογραφήματα που λαμβάνονται κατά τον Ποσοτικό Προσδιορισμό. Στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου, εάν υπάρχει κορυφή που αντιστοιχεί στο φορμυλοφυλλικό οξύ, η επιφάνειά της δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από αυτήν της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (γ) (1%). Η επιφάνεια οποιασδήποτε κορυφής εκτός από την κύρια κορυφή και την κορυφή που αντιστοιχεί στο φορμυλοφυλλικό οξύ δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από αυτήν της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (β) (1%). Το άθροισμα των επιφανειών όλων των κορυφών εκτός από την κύρια κορυφή δεν είναι μεγαλύτερο από 2,5 φορές την επιφάνεια της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (β) (2,5%). Κάθε κορυφή που η επιφάνειά της είναι μικρότερη από την επιφάνεια της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (β) θα πρέπει να αγνοηθεί.

**Χλωριούχα** (2.4.4). 67 mg ουσίας διαλύονται σε 10 ml νερού (A) και προστίθενται 3 ml οξικού οξέος (A). Ακολουθεί διήθηση, έκπλυση του ιζήματος με 5 ποσότητες των 5 ml νερού (A). Το διήθημα και τα υγρά έκπλυσης συνδυάζονται και αραιώνονται στα 100 ml με νερό (A). 15 ml αυτού του διαλύματος ανταποκρίνονται στον έλεγχο ορίου για τα χλωριούχα (0,5%).

**Βαρέα μέταλλα** (2.4.8). 1,0 g ουσίας ανταποκρίνεται στον έλεγχο ΣΤ για τα βαρέα μέταλλα (50 ppm). Το πρότυπο παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας 5 ml προτύπου διαλύματος μόλυβδου (10 ppm Pb) (A).

**Λευκόχρυσος.** Όχι περισσότερο από 20 ppm Pt. Ο προσδιορισμός γίνεται με φασματομετρία ατομικής απορρόφησης (Μέθοδος II. 2.2.23)

**Διάλυμα ελέγχου.** 1,00 g ουσίας διαλύεται σε νερό (A) και ακολουθεί αραιώση στα 100,0 ml με τον ίδιο διαλύτη.

**Διαλύματα αναφοράς.** Τα διαλύματα αναφοράς παρασκευάζονται χρησιμοποιώντας πρότυπο διάλυμα λευκοχρύσου (30 ppm Pt) (A), αραιωμένο κατάλληλα με μήγμα 1 όγκου νιτρικού οξέος (A) και 99 όγκων νερού (A).

Μετρείται η απορρόφηση στα 265,9 nm χρησιμοποιώντας λυχνία λευκοχρύσου κόλλης καθόδου ως πηγή ακτινοβολίας.

**Νερό** (2.5.12). Όχι περισσότερο από 17,0%. Ο προσδιορισμός γίνεται σε 0,200 g εξεταζόμενης ουσίας που έχει λειοτριβηθεί για να γίνει πολύ λεπτή κόνη. Η εξεταζόμενη ουσία ανακινείται με το διαλύτη της ογκομέτρησης για 6 min περίπου πριν την ογκομέτρηση. Χρησιμοποιείται κατάλληλο ογκομετρικό διάλυμα που δεν περιέχει πυριδίνο.

**Στερότητα** (2.6.1). Εάν προορίζεται για την παραγωγή παρατεταμένων μορφών χορήγησης χωρίς να ακολουθήσει άλλη κατάλληλη διαδικασία αποστείρωσης, πρέπει να ανταποκρίνεται στον έλεγχο στερότητας.

**Βακτηριακές ενδοξίνες** (2.6.14). Το φυλλινικό ασβέστιο που προορίζεται για την παραγωγή παρατεταμένων μορφών χο-

ρήγησης χωρίς άλλη κατάλληλη διαδικασία απομόκρυνσης των βακτηριακών ενδοξινών δεν πρέπει να περιέχει περισσότερο από 0,5 Δ.Μ. ενδοξίνης ανά χιλιοστόγραμμο.

#### ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ

**Ασβέστιο.** 0,400 g ουσίας διαλύονται σε 150 ml νερού (A) και ακολουθεί αραιώση στα 300 ml με τον ίδιο διαλύτη. Εκτελείται η συμπλοκομετρική ογκομέτρηση του σβαστίου (2.5.11).

1 ml 0,1 M αιθυλενοδιαμινοετραοξικού νατρίου ισοδυναμεί με 4,008 mg Ca.

**Φυλλινικό ασβέστιο.** Έλεγχος με υγρή χρωματογραφία (2.2.29).

**Διάλυμα ελέγχου.** 10,0 mg της εξεταζόμενης ουσίας διαλύονται σε νερό (A) και ακολουθεί αραιώση στα 10,0 ml με τον ίδιο διαλύτη.

**Διάλυμα αναφοράς (α).** 10,0 mg φυλλινικού σβαστίου ΧΟΑ διαλύονται σε νερό (A) και ακολουθεί αραιώση στα 10,0 ml με τον ίδιο διαλύτη.

**Διάλυμα αναφοράς (β).** 1,0 ml του διαλύματος αναφοράς (α) αραιώνεται στα 100,0 ml με νερό (A).

**Διάλυμα αναφοράς (γ).** 10,0 mg φορμυλοφυλλικού οξέος ΧΟΑ διαλύονται στην κινητή φάση και ακολουθεί αραιώση στα 100,0 ml με την κινητή φάση. 1,0 ml αυτού του διαλύματος αραιώνεται στα 10,0 ml με νερό (A).

**Διάλυμα αναφοράς (δ).** 1,0 ml του διαλύματος αναφοράς (β) αραιώνεται στα 10,0 ml με νερό (A).

**Διάλυμα αναφοράς (ε).** 5,0 ml του διαλύματος αναφοράς (γ) αραιώνονται στα 10,0 ml με το διάλυμα αναφοράς (β).

Η χρωματογραφική διαδικασία μπορεί να εκτελεστεί χρησιμοποιώντας:

- στήλη από ανοξείδωτο χάλυβα μήκους 0,25 m και εσωτερικής διαμέτρου 4 mm με υλικό πλήρωσης πήγμα οκταδεκυλοστυλιωμένου οξειδίου του πυριτίου για χρωματογραφία (A) (5 μm),
- ως κινητή φάση, με ταχύτητα ροής 1 ml/min, μίγμα που παρασκευάζεται ως εξής: 220 ml μεθανόλης (A) αναμιγνύονται με 780 ml διαλύματος που περιέχει 2,0 ml διαλύματος υδροξειδίου του τετραβοουλυμμωνίου (A) και 2,2 g μονόξυδου φωσφορικού νατρίου (A) του οποίου το pH έχει προηγουμένως ρυθμισθεί στο 7,8 με φωσφορικό οξύ (A),
- ως ανικνευτή, φασματοφαιόμετρο ρυθμισμένο στα 280 nm,

Η θερμοκρασία της στήλης διατηρείται στους 40 °C.

Ενίενται χωριστά 10 ml από κάθε διάλυμα. Τα χρωματογραφήματα καταγράφονται για χρόνο ίσο με 2,5 φορές το χρόνο κατακρίσεως της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου. Ο έλεγχος είναι εθόπιστος μόνον όταν στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (ε) ο αντελεπτός διαχωρισμός ανάμεσα στις κορυφές του φυλλινικού σβαστίου και του φορμυλοφυλλικού οξέος είναι τουλάχιστον 2,2 και η σχετική τυπική απόκλιση της επιφάνειας της κύριας κορυφής για εθί διαδοχικές ενέσεις του διαλύματος αναφοράς (α) είναι το πολύ 2,0%.

Υπολογίζεται η εκατοστιαία περιεκτικότητα σε  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$  από τις επιφάνειες των κορυφών και τη διπλωμένη περιεκτικότητα του φυλλινικού ασβεστίου ΧΟΑ.

**ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ**

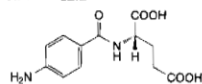
Διατηρείται σε αεροστεγείς περιέκτες, προστατευμένη από το φως. Αν η ουσία είναι στείρα, διατηρείται σε στείρο, αεροστεγή, απαράβαστο περιέκτη.

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

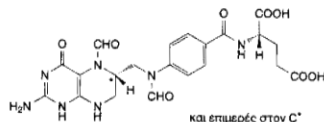
Η επιγραφή αναφέρει:

- όπου εφαρμόζεται, ότι η ουσία είναι στείρα,
- όπου εφαρμόζεται, ότι η ουσία είναι ελεύθερη βακτηριακών ενδοτοξινών.

**ΠΡΟΣΜΙΞΕΙΣ**

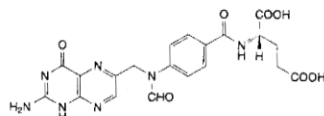


A. (2S)-2-[(4-αμινοβενζοϋλ)αμινο]πεντανοϊκό οξύ,

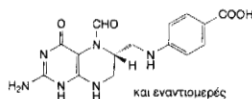


B. (2S)-2-[[4-[[[(6RS)-2-αμινο-5-φορμυλο-4-οξο-1,4,5,6,7,8-εξαδρόπτεριν-6-υλο]μεθυλο]φορμυλαμινο]βενζοϋλ]αμινο]πεντανοϊκό οξύ (5,10-διφορμυλο-τετραδρόφυλλικό οξύ),

Γ. φυλλικό οξύ,



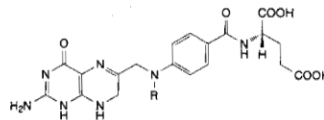
Δ. (2S)-2-[[4-[[[(2-αμινο-4-οξο-1,4-διδρόπτεριν-6-υλο]μεθυλο]φορμυλ]αμινο]βενζοϋλ]αμινο]πεντανοϊκό οξύ (10-φορμυλοφυλλικό οξύ),



Ε. 4-[[[(6RS)-2-αμινο-5-φορμυλο-4-οξο-1,4,5,6,7,8-εξαδρό-

416

πτεριν-6-υλο]μεθυλ]αμινο]βενζοϊκό οξύ (5-φορμυλοτετραδρόπτεροϊκό οξύ),



ΣΤ. R=CHO: (2S)-2-[[4-[[[(2-αμινο-4-οξο-1,4,7,8-τετραδρόπτεριν-6-υλο]μεθυλο]φορμυλαμινο]βενζοϋλ]αμινο]πεντανοϊκό οξύ (10-φορμυλοδιδροφυλλικό οξύ),

Ζ. R=H: (2S)-2-[[4-[[[(2-αμινο-4-οξο-1,4,7,8-τετραδρόπτεριν-6-υλο]μεθυλ]αμινο]βενζοϋλ]αμινο]πεντανοϊκό οξύ (διδροφυλλικό οξύ).



# Μονογραφίες Σκευασμάτων

1. Επίσημο όνομα δραστικού συστατικού(ών) ακολουθούμενο από όνομα είδους σκευάσματος, ελληνικά και λατινικά
2. Περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό (συντακτικός τύπος)
3. Ανταπόκριση σε γενική μονογραφία είδους σκευάσματος
4. Ταυτοποίηση
5. Έλεγχοι
6. Ποσοτικός προσδιορισμός
7. Διατήρηση
8. Διαθέσιμες περιεκτικότητες



## ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗΣ ΔΙΣΚΙΑ

### Ranitidini compressi

#### ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα δισκία ρανιτιδίνης περιέχουν υδροχλωρική ρανιτιδίνη. Η περιεκτικότητά τους σε  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  (ρανιτιδίνη βάση) δεν πρέπει να είναι μικρότερη από το 90,0% ούτε μεγαλύτερη από το 110,0% της δηλούμενης ποσότητας.

Ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις που αναφέρονται στη μονογραφία Δισκία και επιπλέον στις παρακάτω απαιτήσεις:

#### ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

- A. Εξετάζονται τα χρωματογράφημα που λαμβάνονται κατά τον ποσοτικό προσδιορισμό. Ο χρόνος κατωκράτησης της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου είναι παρόμοιος με το χρόνο κατωκράτησης της κύριας κορυφής στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (α).
- B. Εξετάζονται τα χρωματογράφημα που λαμβάνονται κατά τον έλεγχο των συγγενών ουσιών. Η κύρια κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου (β) είναι παρόμοια ως προς τη θέση, το χρώμα και το μέγεθος με την κύρια κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (α).
- Γ. Ποσότητα κοιονοποιημένων δισκίων ισοδύναμη με περίπου 200 mg βάσης ρανιτιδίνης ανακινούνται με 4 ml νερού (Α) και διθίθεται το εναιώρημα που προκύπτει. Το διθίθημα δίνει την αντίδραση (α) των κλωριούκων (2.3.1).

#### ΕΛΕΓΧΟΙ

##### Διαλυτοποίηση (2.9.3).

Μέσο διαλυτοποίησης: νερό (Α), 900 ml.

Συσκευή: με πτερύγιο.

Ταχύτητα περιστροφής: 50 στροφές ανά λεπτό.

Διάρκεια ελέγχου: 45 min.

Μέθοδος προσδιορισμού. Στο τέλος του προκαθορισμένου χρόνου λαμβάνεται ποσότητα υγρού, διθίθεται και αραιώνεται κατάλληλα με νερό (Α) μέχρι συγκέντρωσης 0,02 mg/ml περίπου.

Μετρείται η απορρόφηση του διαλύματος στα 314 nm και συγκρίνεται με την απορρόφηση διαλύματος κατάλληλης υδροχλωρικής ρανιτιδίνης ΧΟΑ στον ίδιο διαλύτη και αντίστοιχης συγκέντρωσης.

Μέσα σε 45 min πρέπει να έχει διαλυτοποιηθεί τουλάχιστον το 80% της δηλούμενης ποσότητας  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ .

**Συγγενείς ουσίες.** Έλεγχος με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (2.2.27), χρησιμοποιώντας πλάκα πήγματος οξειδίου του πυριτίου G για χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Α).

**Διάλυμα ελέγχου (α).** Ποσότητα κοιονοποιημένων δισκίων ισο-

δύναμη με 50 mg υδροχλωρικής ρανιτιδίνης, αναμινύεται με 20 ml μεθανόλης (Α), ακολουθεί ανακίνηση επί 10 min και διθίθεται. Χρησιμοποιείται το διθίθημα.

**Διάλυμα ελέγχου (β).** 1 ml διαλύματος ελέγχου (α) αραιώνεται στα 10 ml με μεθανόλη (Α).

**Διάλυμα αναφοράς (α).** 25 mg υδροχλωρικής ρανιτιδίνης ΧΟΑ διαλύονται σε μεθανόλη (Α) και ακολουθεί αραιώση στα 10 ml με τον ίδιο διαλύτη.

**Διάλυμα αναφοράς (β).** 5,0 ml διαλύματος ελέγχου (β) αραιώνεται στα 100 ml με μεθανόλη (Α).

**Διάλυμα αναφοράς (γ).** 3,0 ml διαλύματος ελέγχου (β) αραιώνεται στα 100 ml με μεθανόλη (Α).

**Διάλυμα αναφοράς (δ).** 1,0 ml διαλύματος ελέγχου (β) αραιώνεται στα 100 ml με μεθανόλη (Α).

**Διάλυμα αναφοράς (ε).** 10 mg πρόσμιξης Β της ρανιτιδίνης ΧΟΑ<sup>1</sup> διαλύονται σε μεθανόλη (Α) και ακολουθεί αραιώση στα 10 ml με τον ίδιο διαλύτη.

**Διάλυμα αναφοράς (στ).** 10 mg πρόσμιξης Β της ρανιτιδίνης ΧΟΑ διαλύονται στο διάλυμα ελέγχου (α) και ακολουθεί αραιώση στα 10 ml με τον ίδιο διαλύτη.

Στην πλάκα τοποθετούνται χωριστά 10 μl από κάθε διάλυμα. Ακολουθεί ανάπτυξη μέχρις ύψους 15 cm, χρησιμοποιώντας μίγμα 2 όγκων νερού (Α), 4 όγκων πυκνής αμμωνίας (Α1), 15 όγκων 2-προπυλίου (Α) και 25 όγκων οξικού αιθυλεστέρα (Α). Η πλάκα ξηραίνεται στον αέρα και εκτιθεται σε αιμούς ιωδίου μέχρι να γίνουν σαφώς ορατές οι κηλίδες, και στη συνέχεια εξετάζεται στο φως της ημέρας. Στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου (α) δεν πρέπει να υπάρχει κηλίδα, εκτός από την κύρια, που να είναι εντονότερη από την κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (β) (0,5%), το πολύ τρεις κηλίδες επιτρέπεται να είναι εντονότερες από την κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (β) (0,1%) και μόνο μία από αυτές τις τρεις κηλίδες επιτρέπεται να είναι εντονότερη από την κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (γ) (0,3%).

Ο έλεγχος είναι αξιόπιστος μόνον όταν το χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (στ) εμφανίζει δύο οσφές διαχωρισμένες κηλίδες που αντιστοιχούν στην πρόσμιξη Β της ρανιτιδίνης (της οποίας το R<sub>1</sub> λαμβάνεται από το χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς (ε)) και στη ρανιτιδίνη.

#### ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ

Έλεγχος με υγρή χρωματογραφία (2.2.29).

**Διάλυμα ελέγχου.** Ποσότητα κοιονοποιημένων δισκίων ισοδύναμη με 100 mg υδροχλωρικής ρανιτιδίνης αναμινύεται με την κινητή φάση και το μίγμα τοποθετείται επί 10 min σε λουτρό υπερήχων. Ακολουθεί αραιώση στα 100,0 ml με την κινητή φάση και διθίθεται. Τα πρώτα 5 ml του διθιθίματος απορρίπτονται. 5,0 ml του διθιθίματος αραιώνονται στα 50,0 ml με την κινητή φάση.

**Διάλυμα αναφοράς (α).** 5,0 mg κατάλληλης υδροχλωρικής ρανιτιδίνης ΧΟΑ διαλύονται στην κινητή φάση και ακολουθεί αραιώση στα 10,0 ml με την κινητή φάση (διάλυμα Α). 5,0 ml αυτού του διαλύματος αραιώνονται στα 25,0 ml με την κινητή φάση.



**Διάλυμα αναφοράς (β).** 5,0 mg κατάλληλης πρόσμειξης Γ της ρανιτιδίνης ΧΟΑ<sup>2</sup> διαλύονται στην κινητή φάση και ακολουθεί αραίωση στα 10,0 ml με την κινητή φάση. Σε 1 ml αυτού του διαλύματος προστίθενται 10,0 ml διαλύματος Α [βλ. την παρασκευή του διαλύματος αναφοράς (α)] και ακολουθεί αραίωση στα 50,0 ml με την κινητή φάση.

Η χρωματογραφική διαδικασία είναι δυνατή να εκτελεσθεί χρησιμοποιώντας:

- στήλη από ανοξειδωτικό χάλυβα μήκους 0,20 m έως 0,30 m και εσωτερικής διαμέτρου 4,0 mm έως 4,6 mm με υλικό πλήρωσης οκταδεκυλοσιλικιωμένο πήγμα οξειδίου του πυριτίου για χρωματογραφία (Α) (5 μm έως 10 μm),
- ως κινητή φάση με ταχύτητα ροής 2,0 ml/min, μίγμα 700 όγκων μεθανόλης (Α) και 300 όγκων υδατικού διαλύματος οξικού αμμωνίου (Α) 77,1 g/l,
- ως ανιχνευτή, φασματοφωτόμετρο ρυθμισμένο στα 322 nm,
- σύστημα εισαγωγής με σταθερό βρόχο των 10 μl.

Ενίεται το διάλυμα αναφοράς (β). Ο έλεγχος είναι αξιόπιστος μόνο όταν ο συντελεστής διαχωρισμού μεταξύ των δύο κύριων κορυφών δεν είναι μικρότερος από 1,5. Ρυθμίζεται, αν είναι απαραίτητο, η αναλογία μεθανόλης και διαλύματος οξικού αμμωνίου στην κινητή φάση.

Ενίεται το διάλυμα αναφοράς (α). Ο έλεγχος είναι αξιόπιστος μόνον αν ο παράγων συμμετρίας της κορυφής της ρανιτιδίνης δεν είναι μεγαλύτερος του 2,0, ο αριθμός των θεωρητικών πλάκων της στήλης είναι τουλάχιστον 700 και η σκεπτική τυπική απόκλιση για τρεις διαδοχικές ενέσεις δεν είναι μεγαλύτερη από 2%.

Ενίεται εναλλακτικά το διάλυμα ελέγχου και το διάλυμα αναφοράς (α).

Υπολογίζεται η % περιεκτικότητα σε ρανιτιδίνη βάση λαμβάνοντας υπόψη τα εμβαδά των κορυφών, τη δηλούμενη περιεκτικότητα της κατάλληλης υδροχλωρικής ρανιτιδίνης ΧΟΑ, και την αναλογία μοριακών βαρών.

#### ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ

Με προστασία από το φως.

#### ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ

Διατίθενται δισκία των 150 mg και των 300 mg.

<sup>1</sup> [(5-[[[2-αμινοσβ(η)θιο]μεθυλο]φουραν-2-υλο]μεθυλο]βιμεθιλαμίνη

η-N-[[2-[[[5-[[[6-μεθυλαμινο]μεθυλο]φουραν-2-υλο]μεθυλο] σουλφινυλο]αιθυλο]-N-μεθυλο-2-πυρολιδονο-1,1-δισμίνη



## ☆ ΣΜΥΡΝΑ Myrrha

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Η σμύρνα αποτελείται από ρητίνη κόμμεος που έχει σκληρυνθεί στον αέρα. Παραλαμβάνεται με εγχάραξη ή με αυθόρμητη εξίδρωση από τον κορμό και τους κλάδους του φυτού *Commiphora molmol* Engler και/ή άλλων ειδών του φυτού *Commiphora*.

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η σμύρνα έχει μικρή γεύση.

Εμφανίζει τε μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται στους ελέγχους ταυτοποίησης Α και Β.

### ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

Α. Οι ακανόνιστοι σχήματος ή στρογγυλοί κόκκοι ή τεμάχια διαφόρων μεγεθών με ανοικτό ή σκατενό πορτοκαλί-καστανό χρώμα περιέχουν συστατικά διαφόρων χρωμάτων. Η επιφάνειά τους, κατά το μεγαλύτερο μέρος, καλύπτεται με φαιά έως κατρινωκάσινη σκόνη.

Β. Η δρόγη κονιοποιείται (355). Η κόνις είναι καστονοκίτρινη έως ερυθροκάσινη. Κατά τη μικροσκοπική εξέταση, χρησιμοποιώντας διάλυμα ένυδρης χλωράλης (Α), η κόνις εμφανίζει λίγα τεμάχια ιστού από το αρχικό φυτό, στα οποία περιλαμβάνονται: τα εξής:

- ερυθροκάσινα τεμάχια φελλού,
- μονά ή ομαδοποιημένα πολυεδρικό έως επιμήκη λιθώδη κύτταρα με μερικούς έντονα πεπαχυμένα, βοηθητικά και αποξυλωμένα τοιχώματα με καστανωπό περιεχόμενο,
- τεμάχια λεπτότοιχου παρεγχύματος και σκληρογυμνωδών τριών,
- ακανόνιστοι πρισματικοί έως πολυεδρικοί κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου, μεγέθους περίπου 10 μm έως 25 μm.

Γ. Εξετάζονται τα χρωματογράφημα που λαμβάνονται κατά τον έλεγχο της *Commiphora mukul*. Η πλάκα ψεκάζεται με διάλυμα ανισαλδεθίδης (Α) και εξετάζεται σε φως ημέρας με ταυτόχρονη θέρμανση στους 100 °C έως 105 °C επί 10 min. Το χρωματογράφημα που λαμβάνεται με το διάλυμα αναφοράς εμφανίζει στο κατώτερο τρίτο, μία πορτοκαλή-έρυθρη ζώνη (θυμόλη) και στο μεσαίο τρίτο μία ιώδη ζώνη (ανιθόλη).

1032

Το χρωματογράφημα που λαμβάνεται με το διάλυμα ελέγχου εμφανίζει:

- μία έντονη ιώδη ζώνη (φουρουνοενδεσημ-1,3-διένη) πάνω από τη ζώνη της ανιθόλης στο χρωματογράφημα που λαμβάνεται με το διάλυμα αναφοράς, η οποία έχει μεγαλύτερο μέγεθος και ένταση από τις άλλες ζώνες,
- μία ιώδη ζώνη, όμοια, ως προς τη θέση, με τη ζώνη της ανιθόλης στο χρωματογράφημα που λαμβάνεται με το διάλυμα αναφοράς,
- δύο έντονες ιώδεις ζώνες, όμοιες, ως προς τη θέση, με τη ζώνη της θυμόλης στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς, από τις οποίες η ανώτερη αντιστοιχεί στην κουρζερενίνη και η κατώτερη στο 2-μεθοξυφουρουνοδιένη. Άλλες κυρίως ιώδεις ζώνες εμφανίζονται στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου.

### ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ

**Ξένες ύλες** (2.8.2). Ανταποκρίνεται στον έλεγχο των ξένων υλών.

**Commiphora mukul**. Γίνεται έλεγχος με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (2.2.27), χρησιμοποιώντας πλάκα πήγματος οξειδίου του πυριτίου για χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Α).

**Διάλυμα ελέγχου**. Σε 0,5 g κονιοποιημένης δρόγης (355) προστίθενται 5,0 ml αλκοόλης (Α). Ακολουθεί θέρμανση του μίγματος σε υδατόλουτρο επί 2 min έως 3 min, ψύξη και διήθηση.

**Διάλυμα αναφοράς**. 10 mg θυμόλης (Α) και 40 μl ανιθόλης (Α) διαλύονται σε 10 ml αλκοόλης (Α).

10 μl από κάθε διάλυμα τοποθετούνται χωριστά στην πλάκα. Ακολουθεί ανάπτυξη μέχρι ύψους 15 cm, χρησιμοποιώντας μίγμα 2 όγκων οξικού αιθυλεστέρα (Α) και 98 όγκων τολουολίου (Α). Η πλάκα αφήνεται να ξηρανθεί στον αέρα και εξετάζεται σε υπεριώδες φως, στα 365 nm. Το χρωματογράφημα που λαμβάνεται με το διάλυμα ελέγχου δεν εμφανίζει ζώνες κυανού έως ιώδους φθορισμού στο κατώτερο τρίτο.

**Υλες αδιάλυτες στην αλκοόλη**. Όχι περισσότερο από 70%. 1,00 g κονιοποιημένης δρόγης (250) τοποθετείται σε φιάλη. Ακολουθεί προσθήκη 30 ml αλκοόλης (Α), έντονη ανακίνηση επί 10 min και διήθηση του υπερκείμενου υγρού μέσω προζυγισμένου πημού από τετηγμένη πορώδη ύλη (16) αποφεύγοντας τη μεταφορά ιζήματος από τη φιάλη. Η εκκλίση επαναλαμβάνεται με δύο ποσότητες αλκοόλης (Α), των 20 ml η καθεμία. Το ίζημα μεταφέρεται στον πημό ποσοτικά εκπλένοντας τη φιάλη με αλκοόλη (Α). Ο πημός και το υπόλοιπο ξηραίνονται σε φούρνο στους 100 °C έως 105 °C. Ακολουθεί ζύγιση.

**Απόληξη κατά την ξήρανση** (2.2.32). Όχι μεγαλύτερη από 15,0%. Ο προσδιορισμός γίνεται σε 1,000 g κονιοποιημένης δρόγης (355) με ξήρανση σε φούρνο, στους 100 °C έως 105 °C, επί 2 h.

**Ολική τέφρα** (2.4.16). Όχι περισσότερη από 7,0%.

### ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ

Διατηρείται προστατευμένη από το φως.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΙΑ - 2000



# Κοινόχρηστο όνομα

- Είναι το όνομα της φαρμακευτικής ενώσεως, το ανεξάρτητο από τον οίκο παρασκευής, που συνήθως προέρχεται από τη **σύντμηση του χημικού ονόματος** π.χ. **σουλφαμεθοξαζόλιο**) ή **δηλώνει την προέλευση της ουσίας** (π.χ. **στρεπτομυκίνη**).
- Έτσι π.χ. το 4-υδροξυακετανιλίδιο αντιστοιχεί στο κοινόχρηστο όνομα παρακεταμόλη και κυκλοφορεί με το εμπορικά ονόματα: Deron, Apotel, Dalminette, Dolal, Eferal Gan, κλπ., τα οποία κατατίθενται από τους αντίστοιχους φαρμακευτικούς οίκους παρασκευής.



# Όρια περιεκτικότητας (1)

- Με αυτά καθορίζονται τα όρια, που θα πρέπει να κυμαίνεται η % περιεκτικότητα της φαρμακευτικής πρώτης ύλης σε φάρμακα. Π.χ. η ΕΦ αναφέρει όρια:
  - για τη νοσκαπίνη υδροχλωρική 98,5 -100,5 %,
  - για την πρεδνιζολόνη 96,0% – 104 %.
- Η ακριβής φάση είναι:

«Η περιεκτικότητα του ..... δεν πρέπει να είναι μικρότερη από .....% και μεγαλύτερη από το ισοδύναμο του ... %, υπολογισμένο με αναγωγή στην ξηρανθείσα ουσία».



## Όρια περιεκτικότητας (2)

- Προφανώς η πρώτη ύλη θα έπρεπε να αντιστοιχεί σε 100% καθαρό φάρμακο, πρακτικά όμως η απόλυτη καθαρότητα δεν είναι πάντοτε δυνατή, αλλά και ελάχιστη ποσότητα αβλαβών προσμείξεων δεν επηρεάζει τη θεραπευτική αξία του φαρμάκου.
- Στα όρια επίσης περιλαμβάνονται τα πιθανά **σφάλματα των μεθόδων** ποσοτικού προσδιορισμού.



# Όρια περιεκτικότητας (3)

- Στα σκευάσματα τα όρια περιεκτικότητας αναφέρονται ως % ποσοστό της δηλούμενης ποσότητας. Π.χ. η ΕΦ για τα **δισκία ισονιαζιδίου 50 mg** αναφέρει ότι:  
**«η περιεκτικότητα δεν πρέπει να είναι μικρότερη από το 95,0% ούτε μεγαλύτερη από το 105% της δηλουμένης ποσότητας».**
- Αυτό σημαίνει ότι η μέση περιεκτικότητα πρέπει να κυμαίνεται από 47,5 – 52,5 mg.
- Στην περίπτωση των σκευασμάτων τα όρια είναι πάντοτε ελαστικότερα γιατί κατά την ανάμειξη του φαρμάκου με τα έκδοχα είναι δύσκολη η επίτευξη ακριβείας στο περιεχόμενο.



## Όρια περιεκτικότητας (4)

- Ο καθορισμός των ορίων βασίζεται στα δεδομένα που δίνει η συνήθης αναλυτική πρακτική.
- Λαμβάνονται υπόψη:
  - τα φυσιολογικά αναλυτικά σφάλματα,
  - οι παραδεκτές αποκλίσεις στη σύνθεση και την παρασκευή
  - οι πιθανές αλλοιώσεις εντός αποδεκτού ορίου.
- Οι τιμές των ορίων που λαμβάνονται με τον τρόπο αυτό χρησιμεύουν χωρίς παραπέρα διόρθωση για την αξιολόγηση μιας ουσίας ως προς τις απαιτήσεις της μονογραφίας.



# Όρια περιεκτικότητας (5)

- Για να εκτιμηθεί η συμφωνία ως ένα αριθμητικό όριο, θα πρέπει πρώτα το υπολογισμένο αποτέλεσμα ενός ελέγχου ή ποσοτικού προσδιορισμού, να προσαρμοσθεί στον καθοριζόμενο αριθμό σημαντικών ψηφίων, εκτός αν υπάρχει διαφορετική ένδειξη.
- Στο τελευταίο ψηφίο προστίθεται η μονάδα όταν το τμήμα που απορρίπτεται είναι ίσο ή μεγαλύτερο της μισής μονάδας, ενώ παραμένει αμετάβλητο όταν το απορριπτόμενο τμήμα είναι μικρότερο της μισής μονάδας.



# Χαρακτηριστικά ή Περιγραφή

- Αποτελεί συνοπτική έκθεση των φυσικών χαρακτηριστικών της φαρμακευτικής ουσίας και περιλαμβάνει:
  - τις φυσικές ιδιότητες όπως το χρώμα, οσμή (στις τελευταίες εκδόσεις έχει παραληφθεί) ή κρυσταλλική μορφή,
  - τη συμπεριφορά της όταν αφήνεται στον αέρα, αν είναι σταθερή ή υγροσκοπική,
  - πολλές φορές δίνεται και το σημείο τήξεως.
- Π.χ. η ΕΦ αναφέρει για τη **σαλβουταμόλη**:  
**«Λευκή ή σχεδόν λευκή, κρυσταλλική κόνις.  
Τήκεται με αποσύνθεση στους 155 °C περίπου»**



# Διαλυτότητα (1)

- Συμπεριλαμβάνεται στα χαρακτηριστικά.
- Τα αναγραφόμενα για τη διαλυτότητα δεν αποτελούν προδιαγραφή ή δοκιμασία καθαρότητας, αλλά χρήσιμες πληροφορίες για εκείνους που χρησιμοποιούν, παρασκευάζουν ή χορηγούν φάρμακα, εκτός αν δίνεται ειδική ποσοτική δοκιμασία διαλυτότητας, οπότε αυτή αποτελεί δοκιμασία καθαρότητας.
- Οι όροι που χρησιμοποιούνται στις μονογραφίες για τη διαλυτότητα αναφέρονται σε θερμοκρασίες 15 – 25 οC και έχουν την παρακάτω έννοια:





# Διαλυτότητα (2)

Περιγραφικός όρος

Κατά προσέγγιση ποσότητες  
διαλύτη (σε όγκο) για 1 μέρος  
ουσίας (σε μάζα)

---

Πολύ διαλυτό

Λιγότερο από ένα μέρος

Εύκολα διαλυτό

από 1 – 10 μέρη

Διαλυτό

από 10 έως 30 μέρη

Μέτρια διαλυτό

από 30 έως 100 μέρη

Πολύ λίγο διαλυτό

από 1000 έως 10.000 μέρη

Πρακτικά αδιάλυτο

περισσότερο από 10.000 μέρη



## Διαλυτότητα (3)

π.χ. η ΕΦ αναφέρει για την πρεδνιζολόνη:

«πολύ λίγο διαλυτή στο νερό, διαλυτή στην αιθανόλη και τη μεθανόλη, μέτρια διαλυτή στην ακετόνη, λίγο διαλυτή στο χλωροφόρμιο».



# ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ (1)

- Αποτελεί σειρά δοκιμασιών (ελέγχων) σημειωμένων με κεφαλαία γράμματα Α, Β, Γ....., με τους οποίους επιδιώκεται η **απόδειξη της ταυτότητας** της φαρμακευτικής ουσίας.
- Ο έλεγχος ταυτότητας γίνεται με την επιβεβαίωση:
  - Α) **Φυσικών ιδιοτήτων**: φυσικές σταθερές, σημείο τήξεως, σημείο ζέσεως, δείκτες διαθλάσεως, διαλυτότητα, ειδική στροφική ικανότητα.
  - Β) **Χημικών ιδιοτήτων**: χαρακτηριστικές αντιδράσεις χημικών ομάδων και κατιόντων ή ανιόντων αλάτων.
  - Γ) **Φυσικοχημικών ιδιοτήτων**: φάσματα υπεριώδους και υπέρυθρου και ποιοτικά χαρακτηριστικά χρωματογραφιών (RF και χρόνοι κατακράτησης).



## ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ (2)

- π.χ. η ΕΦ για την προπανολόλη υδροχλωρική αναφέρει τις εξής 4 δοκιμασίες ταυτοποίησης:

A) **Σημείο τήξεως**: (2.2.14) 163 °C έως 166 °C.

B) Έλεγχος με **φασματοφωμετρία υπερύθρου** (2.2.24).

Τα μέγιστα απορροφήσεως στο φάσμα της εξεταζόμενης ουσίας αντιστοιχούν ως προς τη θέση και τη σχετική ένταση με τα μέγιστα απορρόφησης στο φάσμα υδροχλωρικής προπανολόλης ΧΟΑ.



# ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ (3)

Γ) Έλεγχος με **χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας** (2.2.27), χρησιμοποιώντας πήγμα οξειδίου του πυριτίου G (A) ως υλικό επίστρωσης (περιγράφεται παρασκευή διαλύματος ελέγχου και αναφοράς, καθώς και η εκτέλεση της T.L.C.):

«Η κύρια κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος ελέγχου πρέπει να είναι όμοια ως προς τη θέση, το χρώμα και το μέγεθος με την κύρια κηλίδα στο χρωματογράφημα του διαλύματος αναφοράς».

Δ) Δίνει την **αντίδραση (α) των χλωριούχων** (2.3.1).

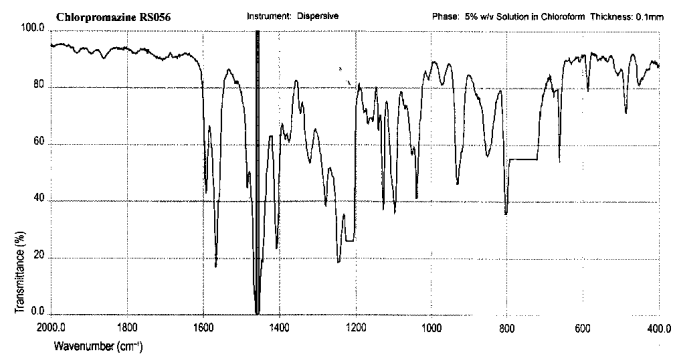
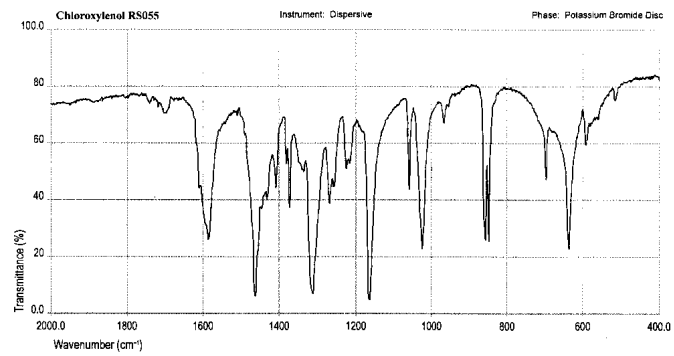
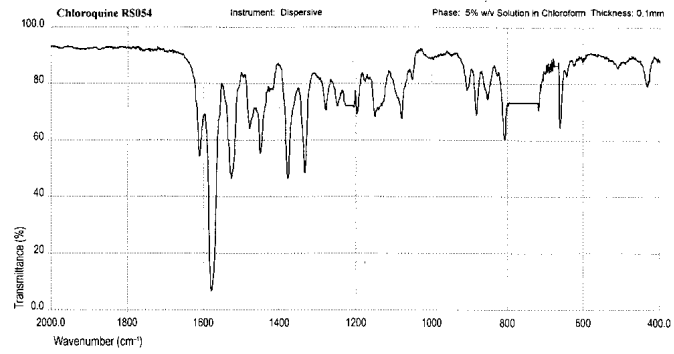


# ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ (4)

- Συνήθως οι έλεγχοι χωρίζονται σε 2 ομάδες εναλλακτικές.
- Π.χ. στους παραπάνω αναφέρεται:  
«Ο έλεγχος Β (IR) είναι δυνατόν να παραληφθεί αν γίνουν οι έλεγχοι Α, Γ και Δ. Οι έλεγχοι Α και Γ είναι δυνατόν να παραληφθούν αν γίνουν οι έλεγχοι Β και Δ.»
- Στις νέες εκδόσεις Ευρ. Φ. και ΕΦ, οι έλεγχοι θα διακρίνονται σε υποχρεωτικούς και προαιρετικούς.



Infrared Reference Spectra S23



27.4.11

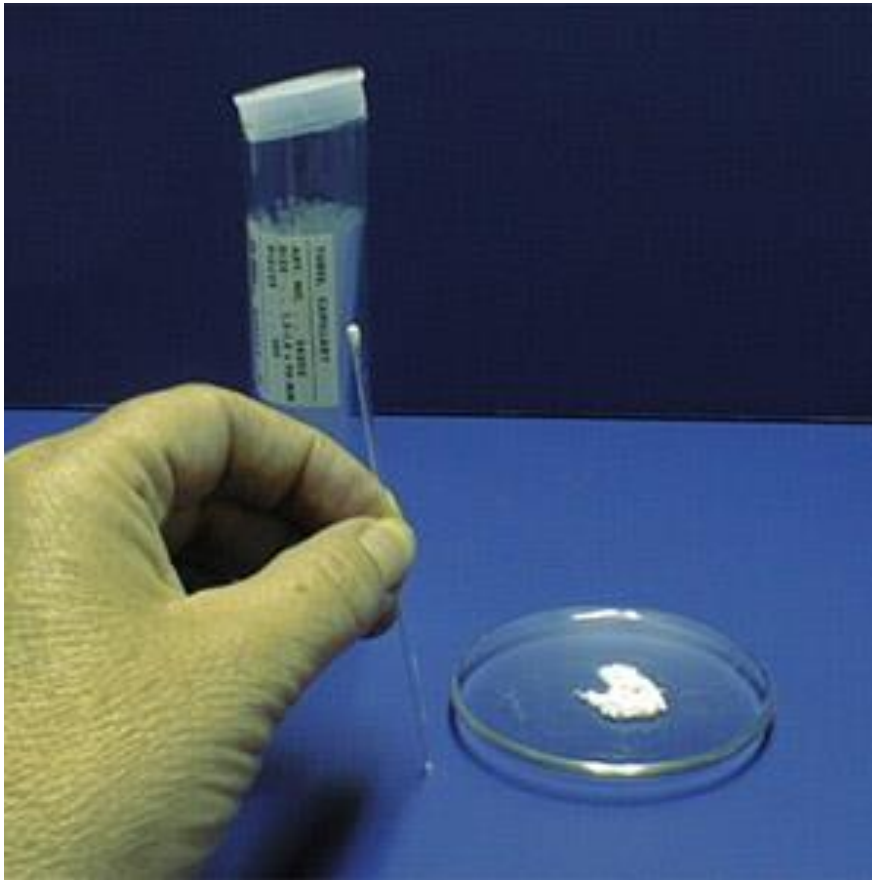


# Τριχοειδείς Σωλήνες και Συσκευή Ελέγχου Σημείου Τήξεως



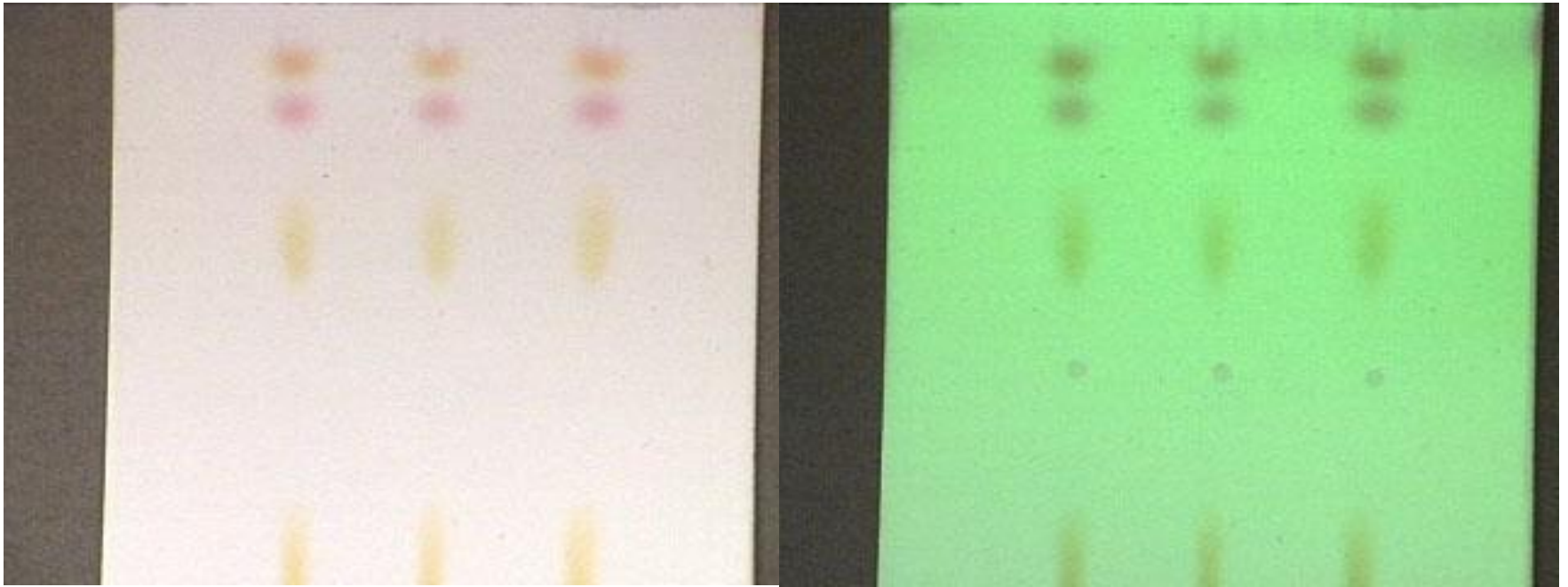


# Προσδιορισμός Σημείου Τήξεως



# Ταυτοποίηση με TLC

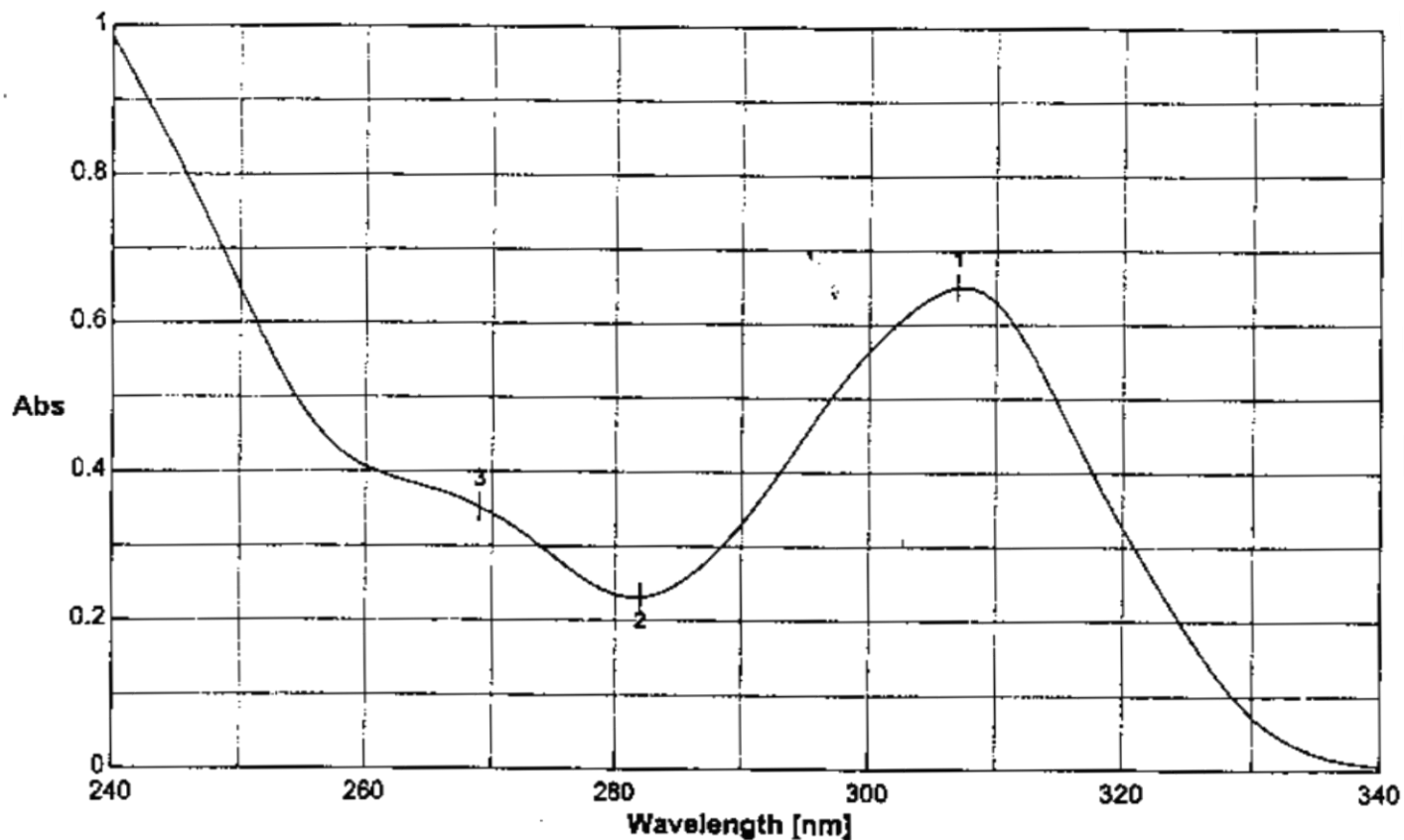
Αριστερά παρατήρηση σε φυσικό φως  
Δεξιά παρατήρηση σε UV



## Chromatograms and Spectra for British Pharmacopoeia Monographs

### *Albendazole Oral Suspension, Albendazole Oral Suspension with Minerals*

The following UV spectra and chromatogram are shown for information.



Identification (alkaline solution)

**Reference solution.** Dissolve 25 mg of *eugenol R* and 25 mg of *borneol R* in 3 mL of *methylene chloride R*.

**Plate:** TLC silica gel plate *R*.

**Mobile phase:** *light petroleum R, toluene R* (5:95 V/V).

**Application:** 1 µL, as bands.

**Development:** over a path of 10 cm.

**Drying:** in air.

**Detection:** spray with *vanillin reagent R* and heat at 100-105 °C for 5 min.

**Results:** see below the sequence of the zones present in the chromatograms obtained with the reference solution and the test solution. Furthermore, other zones of various colours may be present in the chromatogram obtained with the test solution.

Top of the plate	
	A violet zone
	A pale violet zone
	A very pale violet zone
Eugenol: a brown zone	A blue zone
Borneol: a greenish-blue zone	A bluish-violet zone
	A dark violet zone
Reference solution	Test solution

#### TESTS

**Acid value (2.5.1):** 50 to 70, determined on 1.0 g.

**Water (2.2.13):** maximum 10 mL/kg, determined on 25.0 g of the drug reduced to a coarse powder (1400) (2.9.12).

**Total ash (2.4.16):** maximum 0.5 per cent.

#### ASSAY

**Essential oil (2.8.12):** Use a 500 mL round-bottomed flask and 200 mL of *water R* as the distillation liquid. Reduce the drug to a coarse powder (1400) (2.9.12) and immediately use 20.0 g for the determination. Introduce 0.50 mL of *xylene R* in the graduated tube. Distil at a rate of 2-3 mL/min for 2 h.

#### STORAGE

Do not powder.

01/2008:0404

## MATRICARIA FLOWER

### Matricariae flos

#### DEFINITION

Dried capitula of *Matricaria recutita* L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert).

#### Content:

- *blue essential oil*: minimum 4 mL/kg (dried drug);
- *total apigenin 7-glucoside* (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>): minimum 0.25 per cent (dried drug).

#### IDENTIFICATION

- A. Capitula, when spread out, consisting of an involucre made up of many bracts arranged in 3-3 rows: an elongated-conical receptacle, occasionally hemispherical (young capitula); 12-20 marginal ligulate florets with a white ligule; several dozen yellow central tubular florets. The involucre bracts are ovate or lanceolate, with a brownish-grey scarious margin. The receptacle is hollow, without paleae. The corolla of

the ligulate florets has a brownish-yellow tube at the base extending to form a white, elongated-oval ligule. The inferior ovary is dark brown, ovoid or spherical, and has a long style and bifid stigma. The tubular florets are yellow and have a five-toothed corolla tube, 5 syngenesious, epipetalous stamens and a gynoeceum similar to that of the ligulate florets.

- B. Separate the capitulum into its different parts. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The bracts have a margin composed of thin-walled cells and a central region composed of elongated sclereids with occasional stomata (2.8.3). The inner epidermis of the corolla of the ligulate florets, in surface view, consisting of thin-walled, polygonal cells, slightly papillose, those of the outer epidermis markedly sinuous and strongly striated; corolla of the tubular florets with longitudinally elongated epidermal cells, and with small groups of papillae near the apex of the lobes. Glandular trichomes each consisting of a short stalk and a head of 2-3 tiers of 2 cells each occur on the outer surfaces of the bracts and on the corollas of both types of florets. The ovaries have a sclerosed ring at the base and the wall is composed of vertical bands of thin-walled, longitudinally elongated cells with numerous glandular trichomes, alternating with fusiform groups of small, radially elongated cells containing mucilage. The cells at the apex of the stigmas are extended to form rounded papillae.

Numerous small, cluster crystals of calcium oxalate occur in the inner tissues of the ovaries and the anther lobes. Pollen grains spherical to triangular, about 30 µm in diameter with 3 pores and a spiny exine.

- C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

**Test solution.** Dilute 50 µL of essential oil obtained in the assay of essential oil in 1 mL of *xylene R*.

**Reference solution.** Dissolve 2 µL of *chamazulene R*, 5 µL of (-)-*α*-bisabolol *R* and 10 mg of *bornyl acetate R* in 5 mL of *toluene R*.

**Plate:** TLC silica gel plate *R*.

**Mobile phase:** *ethyl acetate R, toluene R* (5:95 V/V).

**Application:** 10 µL, as bands.

**Development:** over a path of 10 cm.

**Drying:** in air.

**Detection:** spray with *anisaldehyde solution R* and heat at 100-105 °C for 5-10 min. Examine immediately in daylight.

**Results:** see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with the reference solution and the test solution. Furthermore, other zones are present in the chromatogram obtained with the test solution.

Top of the plate	
	1 or 2 blue or bluish-violet zones
Chamazulene: a red or reddish-violet zone	A red or reddish-violet zone (chamazulene)
Bornyl acetate: a yellowish-brown zone	A brown zone (bornyl acetate)
(-)-α-Bisabolol: a reddish-violet or bluish-violet zone	A reddish-violet or bluish-violet zone ((-)-α-bisabolol)
Reference solution	Test solution

#### TESTS

**Broken drug:** maximum 25 per cent, determined on 20.0 g, passes through a sieve (710) (2.9.12).

**Loss on drying (2.2.32):** maximum 12.0 per cent, determined on 1.000 g of the powdered drug (355) (2.9.12) by drying in an oven at 105 °C for 2 h.

**Total ash (2.4.16):** maximum 13.0 per cent.

**Coriander Oil**

The following chromatogram is shown for information and is not published in the European Pharmacopoeia.

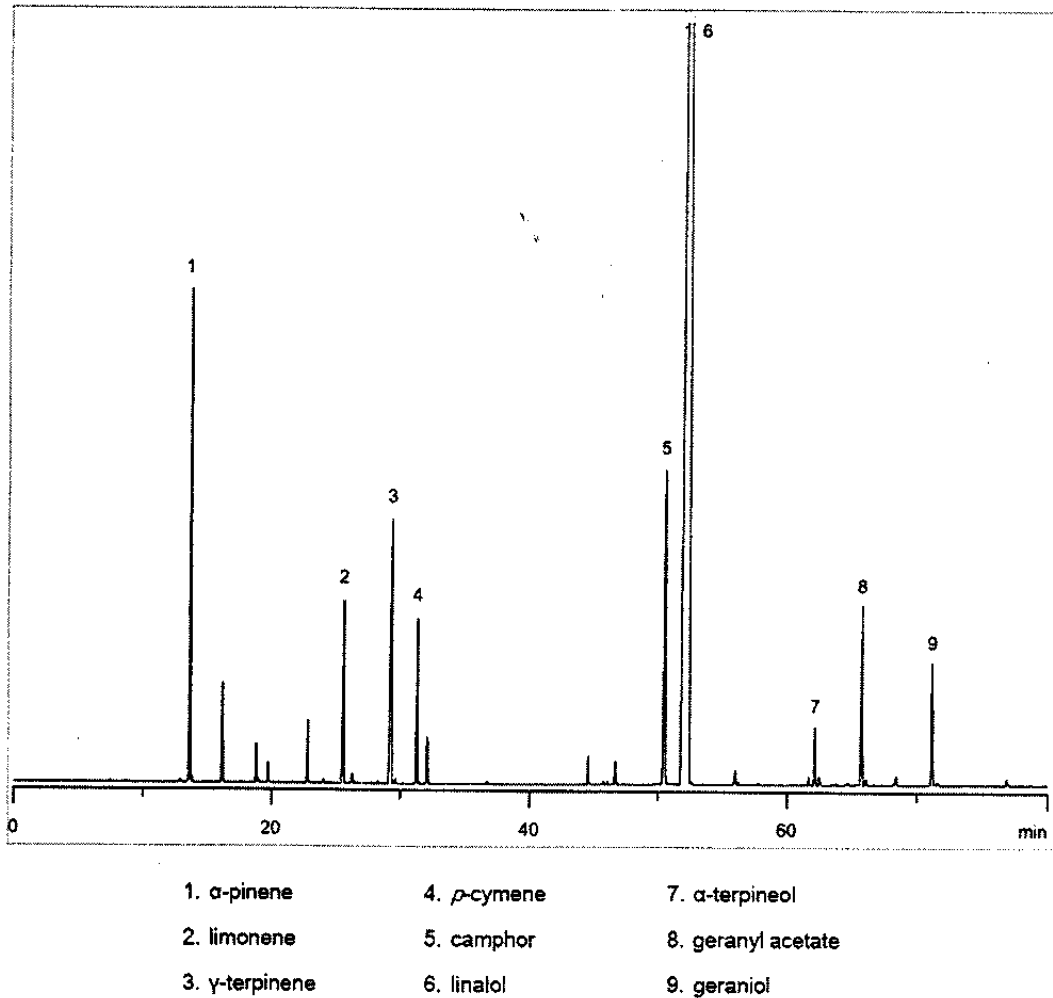


Figure 1820-1. – Chromatogram for the test for chromatographic profile of coriander oil



# Χημικές Ουσίες Αναφοράς (ΧΟΑ)

- Είναι ουσίες καθιερωμένες από την Επιτροπή Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, πρότυπες που πωλούνται, όπως και τα φάσματα IR ως πρότυπα στους ελέγχους.



# Μέθοδοι Ελέγχου Ταυτοποίησης (1)

1. Σημείο τήξεως π.χ. Αιθειοναμίδιο 158 – 164 °C.
2. Σχετική πυκνότητα π.χ. Αιθέρας αναισθητικός 0,714 – 0,716.
3. Ειδική στροφή π.χ. Εφεδρίνη ημιυδρική: -41° έως -43° για 2,25 g σε 50,0 ml νερού.
4. Απορρόφηση στο UV, π.χ. Κετριμίδιο: 0,25 g σε 25,0 ml.
  - Η απορρόφηση μεταξύ 260-280 nm μικρότερη από 0,05.
  - Ειδική απορρόφηση  $A^{1\%}_{1\text{cm}}$



# Μέθοδοι Ελέγχου Ταυτοποίησης (2)

5. Φάσμα IR (σύγκριση με φάσμα ΧΟΑ)
6. Χρωστικές αντιδράσεις μορίου
7. Αντιδράσεις ανιόντων ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ )
8. Αντιδράσεις κατιόντων ( $\text{Na}^+$ , κλπ.)
9. Χρωματογραφία T.L.C.
10. Χρωματογραφία χάρτη
11. HPLC





# Τέλος



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

# Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Έχουν προηγηθεί οι κάτωθι εκδόσεις:

- Έκδοση διαθέσιμη [εδώ](#).



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Μιχαήλ Κουμπάρης 2015, Μιχαήλ Κουμπάρης «Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων» . Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:

<http://opencourses.uoa.gr/courses/CHEM105/>



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.



Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

