

ΜΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟΣ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN**Ι. Χρυσικού^{1,2,*}, Μ. Όρκουλα^{1,2}, Χ. Κοντογιάννης^{1,2}**¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα²Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΕΧΜΗ/ΙΤΕ), Πάτρα, Ελλάδα
(*ioannach94@gmail.com)**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Πολλά σκευάσματα κυκλοφορούν σε μορφή κόνεως και πριν την χορήγησή τους πρέπει να γίνει επανασύσταση με την προσθήκη είτε νερού, είτε φυσιολογικού ορού (NaCl 0.9%). Ο ποιοτικός και ποσοτικός έλεγχος του αρχικού αλλά και του τελικού σκευάσματος συνήθως γίνεται με χρωματογραφικές τεχνικές αλλά είναι χρονοβόρος και με σχετικά μεγάλο κόστος, λόγω της χρήσης του εκλούτη, ενώ είναι και καταστροφικός για το δείγμα. Είναι επιθυμητή η ανάπτυξη μιας γρήγορης, μη καταστροφικής μεθοδολογίας για την ταυτοποίηση της αρχικής ξηράς κόνεως χωρίς την αφαίρεσή της από τον αρχικό υάλινο περιέκτη, όπως επίσης και ο έλεγχος της συγκέντρωσης της δραστικής μετά την επανασύσταση. Η φασματοσκοπία Raman, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και στο παρελθόν για τον έλεγχο σκευασμάτων στις αρχικές συσκευασίες, όπως σε δισκία αλλά και υγρά σκευάσματα, αξιοποιήθηκε σε αυτή την εργασία και για τον έλεγχο κόνεων πριν και μετά την επανασύσταση.

Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκε το γενόσημο σκεύασμα πιπερακιλλίνης και ταζομπακτάμης. Η αναλογία των δύο δραστικών συστατικών στο σκεύασμα είναι 8:1 κατά μάζα. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για το συνδυασμό ενός β-λακταμικού αντιβιοτικού (πιπερακιλλίνη) και ενός αναστολέα των β-λακταμασών (ταζομπακτάμη). Η φαρμακοτεχνική του μορφή είναι κόνις για ενέσιμο διάλυμα και τα δραστικά συστατικά είναι σε μορφή αλάτων του νατρίου. Αν και έχει αναφερθεί ταυτόχρονος ποσοτικός προσδιορισμός των 2 δραστικών με φασματοσκοπία UV ^[1], εντούτοις, η μέθοδος ήταν σχετικά πολύπλοκη στην εφαρμογή αλλά και καταστροφική για το δείγμα.

Πριν τη επανασύσταση, με τη χρήση οπτικής ίνας φορητού micro-Raman, λήφθηκε το φάσμα της κόνεως εξωτερικά του αρχικού υάλινου περιέκτη και το φάσμα συγκρίθηκε με τα φάσματα των καθαρών δραστικών. Βρέθηκαν οι χαρακτηριστικές κορυφές της πιπερακιλλίνης στους 1004 cm⁻¹ και της ταζομπακτάμης στους 625 cm⁻¹ (ως ώμος) και ο λόγος των κορυφών επιβεβαίωσε ότι η αναλογία των μαζών των δύο δραστικών ήταν 8:1. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε επανασύσταση του λυόφιλου σκευάσματος, με προσθήκη φυσιολογικού ορού με σύριγγα μέσα από το ελαστικό πώμα του περιέκτη. Ακολούθως, λήφθηκαν τα φάσματα Raman του έτοιμου προς χορήγηση διαλύματος του φαρμάκου, με κατάλληλη εστίαση της δέσμης λέιζερ, μέσα από τον υάλινο περιέκτη. Με αραιώση του αρχικού διαλύματος λήφθηκαν επίσης τα φάσματα από πρότυπα διαλύματα και με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων κατασκευάστηκε καμπύλη βαθμονόμησης με βάση την χαρακτηριστική κορυφή της πιπερακιλλίνης στους 1004 cm⁻¹, η οποία βρέθηκε να έχει γραμμική απόκριση με R² = 0.998. Μέσω της εξίσωσης της ευθείας των ελαχίστων τετραγώνων προσδιορίστηκε το LOD του σκευάσματος, το οποίο βρέθηκε ίσο με 1.7 mg/mL.

Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα, η φασματοσκοπία Raman μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μη καταστροφική ταυτοποίηση των 2 δραστικών συστατικών του σκευάσματος και του λόγου αυτών στην στερεά μορφή πριν την επανασύσταση. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική ανάλυση μετά την επανασύσταση στο τελικό σκεύασμα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Inés Toral M, Nova-Ramírez F, Nacaratte F. (2012). J. Chil. Chem. Soc., 57(2): 1189-1193.