Farmakopea Helsingin yliopiston farmasian opetuksessa

Fimean koulutustilaisuus 18.4.2012

HY farmasian tiedekunta

- Osastot
  - Farmaseuttinen kemia
  - Farmaseuttinen biologia
  - Farmasian teknologia

  - Biofarmasia ja farmakokinetiikka
  - Farmakologia ja toksikologia
  - Sosiaalifarmasia

Euroopan farmakopea farmasian tiedekunnassa

- Painettu versio
  - Farmaseuttisen kemian osasto
  - Farmaseuttisen biologian osasto
- On line -versio, 200 lisenssiä
  - Opettajien/tutkijoiden käytössä
  - Opiskelijoiden käytössä

Farmakopea taustamateriaalina opetuksessa, mm.

- Farmaseuttinen lainsäädäntö
- Apteekkioppi
- Farmaseuttinen kemia, luennot
  - yksittäisiä toteamiskokeisiin ja pitoisuusmäärityksiin liittyviä esimerkkejä
- Apteekkiharjoittelu, osa 2
  - Raaka-aineiden analysointi ja lääkevalmistus

- Lääkevalmisteet sairaalassa
- Lääkekehityskaari, Lääkevalmisteen kehittäminen
  - Kirjallinen työ
- Formulointi (I, II, III)

Farmakopea – opetus ja käyttö

Johdatus yliopisto-opintoihin farmasiassa

- Osastodemonstraatiot
  - Farmaseuttinen kemia ja farmaseuttinen biologia: toteamis- ja puhtauskokeita farmakopean mukaan (glibenklamidi, metformiini, guarkumi)
- Tiedonlähteet farmasiassa
  - Farmaseuttinen kemia: tutustuminen farmakopean yleiseen osaan ja glibenklamidin monografiaan

Tiedonlähteet –tehtävät, esim.

- Glibenklamidin painonmenetys kuivattaessa saa olla enintään 1 %.
  (ks. TESTS – Loss on drying)
  Minkä nimistä menetelmää (alakohdat 2.2.32 a-e) kokeessa sovelletaan?
  - Miten punnitusastiaa käsitellään ennen koetta?
  - Kuinka kauan materiaalia kuivatetaan uunissa?
  - Mitä tarkoittaa määritelmä ”vakiopaino” (constant mass)?

Farmaseuttisen kemian laskuharjoitukset

- 1. vuoden opinnot, syyslukukausi
- Luentoja
- Laskuharjoituksia
  - Suuri ryhmä (180)
  - Pieni ryhmä (20)

Liukoisuustaulukko

sovelluksena yksikkömuunnokset

Descriptive term	Amount of solute	Approximate volume of solvent			
Very soluble	1,5 g	less than	ml		
Freely soluble	mg	from	260 µl	to	2,6 ml
Soluble	3,2 g	from	ml	to	l
Sparingly soluble	mg	from	ml	to	0,108 l
Slightly soluble	mg	from	4,6 ml	to	µl
Very slightly soluble	1250 µg	from	µl	to	ml
Practically insoluble	µg	more than			0,72 ml

ASA: Näytettä on 150 mg. Kuinka monta mikrolitraa alkoholia tarvitset, että ASA-näytteesi liukenee?

***Solubility*: slightly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent).**

Pitoisuuslaskuja

pitoisuus, mittaliuoksen standardointi, aineen pitoisuus

- Punnittiin 1,0004 g ASA:aa, joka titrattiin Euroopan farmakopean ohjeen mukaan. HCl-mittaliuosta kului 27,6 ml. Blank-titrauksessa mittaliuosta kului 49,7 ml.
- Titraukseen käytettiin kuivaamatonta ASA:aa. Kuivaushäviö (painonmenetys kuivattaessa) oli 0,1 %. Laske näytteen ASA-pitoisuus (%).
- Tehtävässä annettu ASSAY, DEFINITION ja TESTS/Loss on drying –tekstit Ph.Eur.:sta

ppm-laskuja

ppm-pitoiset standardiliuokset

- Kuinka paljon on punnittava aluminiumkloridia $AlCl_3 \cdot 6H_2O$, kun valmistetaan 1000,0 ml aluminiumstandardiliuosta, jonka pitoisuus on 100 ppm Al^{3+}?

- Kromistandardiliuosvalmistetaan liuottamalla 0,283 g $K_2Cr_2O_7$ pieneen määrään vettä, joka laimennetaan vedellä 1000 ml:aan. Mikä on saadun liuoksen kromipitoisuus (ppm)?

Spektrometria

spesifinen absorbanssi, näytteen absorbanssi

- Teet kokaiinihydrokloridinäytteelle toteamiskokeen A Euroopan farmakopean monografian mukaan. Mikä on näytteen absorbanssi, kun teet mittauksen aallonpituudella 233 nm?

- A. Dissolve 20.0 mg in *0.01 M hydrochloric acid* and dilute to 100.0 mL with the same acid. Dilute 5.0 mL of the solution to 50.0 mL with *0.01 M hydrochloric acid*. Examined between 220 nm and 350 nm (*2.2.25*), the solution shows 2 absorption maxima, at 233 nm and 273 nm. The specific absorbance at 233 nm is 378 to 402.

Farmaseuttinen kemia, laboratoriotyöt

- 1. vuoden opinnot, syys-kevätlukukausi

- Ryhmätyöt (12 h)
- Luennot (6 h)
- Laboratoriotyöt (100 h)
  - pareittain

Farmaseuttinen kemia, laboratoriotyöt

- Ryhmätyöt
  - Tutustuminen farmakopean yleisen osan ohjeisiin
  - Tutustuminen bentsoehapon monografiaan
  - Työohjeen tulkitseminen käytännön työskentelyä varten (*halogenoidut yhdisteet ja halidit*)

Halogenated compounds and halides - maximum 300 ppm

Astiat, välineet, laitteet, mittatarkkuudet, reagenssit ja niiden valmistus jne.

All glassware used must be chloride-free and may be prepared by soaking overnight in a 500 g/l solution of nitric acid R, rinsed with water R and stored full of water R. It is recommended that glassware be reserved for this test.

Solution (a). Dissolve 6.7 g in a mixture of 40 ml of *1 M sodium hydroxide* and 50 ml of *ethanol (96 per cent) R* and dilute to 100.0 ml with *water R*. To 10.0 ml of this solution add 7.5 ml of *dilute sodium hydroxide solution R* and 0.125 g of *nickel-aluminium alloy R* and heat on a water-bath for 10 min. Allow to cool to room temperature, filter into a 25 ml volumetric flask and wash with 3 quantities, each of 2 ml, of *ethanol (96 per cent) R*. Dilute the filtrate and washings to 25.0 ml with *water R*. This solution is used to prepare solution A.

Solution (b). In the same manner, prepare a similar solution without the substance to be examined. This solution is used to prepare solution B.

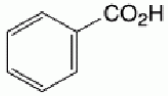
In four 25 ml volumetric flasks, place separately 10 ml of solution (a), 10 ml of solution (b), 10 ml of *chloride standard solution (8 ppm Cl) R* (used to prepare solution C) and 10 ml of *water R*. To each flask add 5 ml of *ferric ammonium sulphate solution R5*, mix and add dropwise and with swirling 2 ml of *nitric acid R* and 5 ml of *mercuric thiocyanate solution R*. Shake. Dilute the contents of each flask to 25.0 ml with *water R* and allow the solutions to stand in a water-bath at 20 °C for 15 min. Measure at 460 nm the absorbance (*2.2.25*) of solution A using solution B as the compensation liquid, and the absorbance of solution C using the solution obtained with 10 ml of *water R* as the compensation liquid. The absorbance of solution A is not greater than that of solution C.

Farmaseuttinen kemia, laboratoriotyöt

- Luento 2 h
  - Mikä on farmakopea, miten tekstit valmistellaan
  - Kansallinen farmakopea-aineisto
  - Kommentar *(Viikin tiedekirjastossa)*
  - Sisällys, yleiset ohjeet
  - Bentsoehapon monografian avulla
    - monografian rakenne,
    - toteamiskokeiden,
    - puhtauskokeiden ja
    - pitoisuusmääritysten idea
    - farmakopean viittauskäytäntö

01/2008:0066
corrected 6.4

BENZOIC ACID
Acidum benzoicum



$C_7H_6O_2$

M_r 122.1

[? 65-85-0?]

DEFINITION
Benzenecarboxylic acid.
Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent.

CHARACTERS
Appearance: white or almost white, crystalline powder or colourless crystals.
Solubility: slightly soluble in water, soluble in boiling water, freely soluble in ethanol (96 per cent) and in fatty oils.

IDENTIFICATION
Melting point (2.2.14): 121 °C to 124 °C.
Solution S (see Tests) gives reaction (a) of benzoates (2.3.1).

TESTS
Solution S. Dissolve 5.0 g in *ethanol (96 per cent) R* and dilute to 100 ml with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, *Method II*).

Carbonisable substances. Dissolve 0.5 g with shaking in 5 ml of *sulphuric acid R*. After 5 min, the solution is not more intensely coloured than reference solution Y_5 (2.2.2, *Method I*).

Oxidisable substances. Dissolve 0.2 g in 10 ml of boiling *water R*. Cool, shake and filter. To the filtrate add 1 ml of *dilute sulphuric acid R* and 0.2 ml of *0.02 M potassium permanganate*. After 5 min, the solution is still coloured pink.

Halogenated compounds and halides: maximum 300 ppm.

All glassware used must be chloride-free and may be prepared by soaking overnight in a 500 g/l solution of nitric acid R, rinsed with water R and stored full of water R. It is recommended that glassware be reserved for this test.
Solution (a). Dissolve 6.7 g in a mixture of 40 ml of *1 M sodium hydroxide* and 50 ml of *ethanol (96 per cent) R* and dilute to 100.0 ml with *water R*. To 10.0 ml of this solution add 7.5 ml of *dilute sodium hydroxide solution R* and 0.125 g of *nickel-aluminium alloy R* and heat on a water-bath for 10 min. Allow to cool to room temperature, filter into a 25 ml volumetric flask and wash with 3 quantities, each of 2 ml, of *ethanol (96 per cent) R*. Dilute the filtrate and washings to 25.0 ml with *water R*. This solution is used to prepare solution A.
Solution (b). In the same manner, prepare a similar solution without the substance to be examined. This solution is used to prepare solution B.
In four 25 ml volumetric flasks, place separately 10 ml of solution (a), 10 ml of solution (b), 10 ml of *chloride standard solution (8 ppm Cl) R* (used to prepare solution C) and 10 ml of *water R*. To each flask add 5 ml of *ferric ammonium sulphate solution R5*, mix and add dropwise and with swirling 2 ml of *nitric acid R* and 5 ml of *mercuric thiocyanate solution R*. Shake. Dilute the contents of each flask to 25.0 ml with *water R* and allow the solutions to stand in a water-bath at 20 °C for 15 min. Measure at 460 nm the absorbance (2.2.25) of solution A using solution B as the compensation liquid, and the absorbance of solution C using the solution obtained with 10 ml of *water R* as the compensation liquid. The absorbance of solution A is not greater than that of solution C.

Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.
12 ml of solution S complies with test B. Prepare the reference solution using a mixture of 5 ml of *lead standard solution (1 ppm Pb) R* and 5 ml of *ethanol (96 per cent) R*.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY
Dissolve 0.200 g in 20 ml of *ethanol (96 per cent) R* and titrate with *0.1 M sodium hydroxide*, using 0.1 ml of *phenol red solution R* as indicator, until the colour changes from yellow to violet-red. 1 ml of *0.1 M sodium hydroxide* is equivalent to 12.21 mg of $C_7H_6O_2$.

Farmaseuttinen kemia, laboratoriotyöt

- Laboratoriotyöt
  - Yksittäisiä toteamiskokeita epäorgaanisille ioneille ja funktionaalisille ryhmille
    - Esim. kalsiumsulfaatti (Ph.Eur. (koe a) ja SAL (koe b))
  - Bentsoehapon monografian kokeet
    - Työn suunnitteleminen (alkupalaveri),
    - Toteuttaminen
    - Teorian selvittäminen, Kommentar (loppupalaveri)

Bentsoehapon monografia - ongelmia

- Liukoisuus rasvaöljyihin
  - *Solubility*: slightly soluble in water, soluble in boiling water, **freely soluble** in ethanol (96 per cent) and **in fatty oils.**
  - → practically insoluble (Ph.Eur. 5.11)
- Pitoisuusmääritys
  - *Content*: 99.0 per cent to 100.5 per cent.
  - → Potentiometrinen määritys ka 98,3 % (n=4)
    - Mittaliuoksen molaarisuus
    - Blank-määritys

Farmaseuttisen biologian harjoitustyöt

- 1. vuoden opinnot, kevätlukukausi

- Luento (2 h):
  Farmakopeamenetelmät rohdosten tutkimisessa
  - Yleistä farmakopeasta
  - Määritelmiä (kasvirohdos, -tuote, rohdostee, uutteet)
  - 2.8 Methods in Pharmacognosy
  - Monografian rakenne

Farmaseuttisen biologian harjoitustyöt

- Harjoitustyöt
  - Farmakognostiset kokeet
    - Euroopan farmakopean mukaiset kokeet
    - SAL:n mukaiset toteamiskokeet
  - Biologiset kokeet
    - Mikrobiologiset kokeet
    - Analyysitodistus lehtirohdokselle
  - Pareittain tai pienissä ryhmissä

  - Työohjeet ja laatuvaatimukset: Ph.Eur.
  - Teoria: Pharmazeutische Biologie -oppikirja

Rohdoksen makroskooppinen tarkastelu

DETERMINATION OF FOREIGN MATTER

Weigh 100 g to 500 g of the substance to be examined, or the minimum quantity prescribed in the monograph, and spread it out in a thin layer.

Examine for foreign matter by inspection with the unaided eye or by use of a lens (6 ×). Separate foreign matter and weigh it and calculate the percentage present.

Rohdoksen mikroskooppinen tarkastelu

- Tärkkelys
  - Maissi, peruna, riisi, vehnä
- Valeriaananjuuri
- Kiinankuori
- Pellavansiemen

Toteamiskokeet

- Värikokeet
  - Kiinankuori
  - Lisäksi yksi seuraavista:
    - Digitaliksenlehti
    - Sennanlehti
    - Belladonnanlehti
- Ohutkerroskromatografia
  - Rasvaöljyt

Puhtauskokeet ja pitoisuusmääritykset

- Taitekerroin
  - Haihtuvat öljyt
- Happoluku
  - Rasvaöljyt
- Turpoamisvakio
  - Pellavansiemen

- Haihtuvien öljyjen määritys kasvirohdoksista
  - Timjamin haihtuva öljy

Rohdoksen mikrobiologisen puhtauden tutkiminen

- Lehtirohdoksille
  - Aerobiset bakteerit (kaseiini-soija-agar)
  - Hiivat ja homeet (Sabouraud-dekstroosi-agar)

- 2.6.12 MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NON-STERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS
  - Preparation of the sample
  - Negative control
  - Plate-count methods
  - Surface-spread method

Farmasian teknologia, luennot

- 1. vuoden opinnot, syys-kevätlukukausi
- Luennot, ryhmäopetus, kirjallinen työ

- Lääkemuodot – lääkemuotomonografiat
  - Esim. tablettien luokittelu, iholle annosteltavat lääkemuodot

- Laatuvaatimukset Ph.Eur.
  - Annosyksiköiden yhdenmukaisuus-,
  - Annosvaihtelu-,
  - Jakelutarkkuus-
  - Hajoamisaika- ja
  - Liukenemisvaatimukset
    - Tabletit
    - Rakeet ja pelletit
    - Kapselit

Tabletit myös:
- murtolujuus,
- hankaus- ja
- pudotuskestävyys

Farmasian teknologia, luennot

- Pakkaukset
  - Pakkaukset, sulkimet, pakkausmateriaalit
- Steriilit ja ei-steriilit raaka-aineet ja valmisteet
  - Menetelmät ja laatuvaatimukset

Farmasian teknologia, harjoitustyöt

- 1-2. vuoden opinnot, kevät-/syyslukukausi
- Luennot, pienryhmätyöt, laboratoriotyöt, kirjallinen työ
- Yksin ja pareittain

Työn no	Työn nimi
2	Jauheseoskapselit ★
3	Ibuprofeenikapselit ★
4	Propranololiannosjauheet ★
5	Ibuprofeenitabletit ★
6	Dekstrometorfaaniyskänlääke 1 ja 2 ★
7	Sinkkisuspensio
8	DF 2004:n valmiste (liuos)
9	Liuoksen tiheyden määritys ★
10	Klooriheksidiinifluoridigeeli
11	Salisyylihappogeeli
12	Ibuprofeenigeeli ★
13	Kamferivoide
14	Salisyylivaseliini
15	ö/v-emulsiovoide
16	Peräpuikot ★
18	Silmätipat ★
19	Kortikoidivoide
20	Insuliinilaimennos
24	Aseptiikan kirjalliset tehtävät

Farmasian teknologia, harjoitustyöt

- Kapselit ja annosjauheet
  - jakelutarkkuus (Ph.Eur. 2.9.5)
- Tabletit
  - Hajoamisaika (2.9.1)
  - Murenevuus (2.9.7)
  - Jakelutarkkuus (2.9.5)
  - Murtolujuus ((2.9.8)
  - Liukenemisnopeus (2.9.3)

- perustellaan vaatimuksista poikkeavat tulokset

Farmasian teknologia, harjoitustyöt

- Etanoli-vesiseos
  - koostumuksen selvittäminen
    - mitataan tiheys
    - Ph.Eur. taulukot
    - säädetään määrätyn vahvuiseksi
- Raaka-aineiden ja valmisteen mikrobiologisen laadun tutkiminen
  - Ph.Eur.: suurimmat sallitut mikrobimäärät
    - Vesi (puhdistettu, injektoitava)
    - Dekstrometorfaaniyskänlääke
    - Ibuprofeenigeeli
    - Pilokarpiinihydrokloridisilmätipat
    - peräpuikot

Lääkeanalytiikan harjoitustyöt

Proviisoritutkinto

- Eteerisen öljyn tutkiminen GC-MS:lla
  - Tuloksen vertaaminen farmakopean koostumusvaatimuksiin ja analyysitodistuksen laatiminen
  - Farmaseuttinen biologia
- Ibuprofeenitablettien pitoisuuden määrittäminen UV:lla
  - Työohjeen laatiminen ICH-ohjeita mukaillen
  - Tablettien tasalaatuisuuden määrittäminen farmakopean mukaan
  - Farmaseuttinen kemia

Lääkevalmisteiden myyntilupa

Valinnainen kurssi

- Luentokurssi + myyntipäällysmerkintä -ryhmätyö
- Luennoitsijoina Fimean asiantuntijat
- Luento: Euroopan farmakopea
  - Määritelmiä
  - Valtuutussäädökset
  - Valmisteluorganisaatio
  - Asiantuntija- ja työryhmät
  - Monografioiden laadintamenettelyt
  - Sertifiointimenettely
  - Kansainvälinen harmonisointi

Yhteenveto

- Farmakopean käyttöä opettavat osastot:
  - Farmaseuttinen kemia
  - Farmaseuttinen biologia
  - Farmasian teknologia
- Opetus ajoittuu 1. vuoden opintoihin
  - Tämän jälkeen tausta-aineistona
- Farmakopean käyttö ja tulkinta/teoriat

Yhteenveto

1. General notices
2. Methods of analysis
3. Materials for containers, and Containers
4. Reagents
5. General texts

GENERAL MONOGRAPHS
DOSAGE FORMS
VACCINES
IMMUNOSERA
RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS
SUTURES
HOMOEOPATHIC PREPARATIONS
MONOGRAPHS

2.1. Apparatus
2.2. Physical and physicochemical methods
2.3. Identification
2.4. Limit tests
2.5. Assays
2.6. Biological tests
2.7. Biological assays
2.8. Methods in Pharmacognosy
2.9. Pharmaceutical technical procedures