Universitatea de Stat din Moldova

Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

Departamentul Chimie

Registrul practicii de specialitate II

al studentei anului III

Evtodienco Carolina

Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor (LCCM)

Practica de specialitate II:

Începută la: 16.01.2023
Terminată la: 24.02.2023

Chişinău, 2023

I. Denumirea practicii:

Practica de specialitate II

II. Conducătorii practicii:

2.1. Din partea USM

Bulimestru Ion, dr., conf. univ.

2.2. Din partea Întreprinderii/Instituţiei

Bodrug Ala, Farmacist

Borş Aliona, Chimist, RSMC (Responsabil Sistemul Management al Calităţii)

III. Scurtă caracteristică a întreprinderii/instituţiei/organizaţiei) unde decurge practica:

Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (AMDM) este o autoritate administrativă, abilitată cu competenţe de reglementare şi supraveghere în domeniul medicamentului, activităţii farmaceutice şi dispozitivelor medicale.

AMDM îşi desfăşoară activitatea în conformitate cu Constituţia Republicii Moldova, legile şi hotărârile Parlamentului, decretele Preşedintelui Republicii Moldova, ordonanţele, hotărârile şi dispoziţiile Guvernului, cu tratatele internaţionale la care Republica Moldova este parte, fiind subordonată Guvernului Republicii Moldova.

Laboratorul pentru Controlul Calităţii Medicamentelor (OMCL) este subdiviziune a Agenţiei Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (AMDM). Laboratorul efectuează controlul calităţii produselor medicamentoase în numele autorităţilor competente, în mod independent, de producătorii de produs medicamentos sau de deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă. Controlul calităţii produselor medicamentoase este efectuat în interesul supravegherii pieţei oficiale a medicamentelor în ceea ce priveşte siguranţa sănătăţii cetăţenilor, înainte şi / sau după comercializarea medicamentelor respective.

Scopul Laboratorului pentru Controlul Calităţii Medicamentelor (LCCM) (Laborator Oficial pentru Controlul Medicamentelor) din cadrul Agenţiei Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (AMDM) este de a contribui la realizarea misiunii şi obiectivelor AMDM, prin asigurarea controlului de stat al calităţii medicamentelor de uz uman, în mod independent, de producători sau de deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă. Controlul este efectuat în vederea supravegherii pieţei farmaceutice şi asigurarea la nivel naţional a accesului populaţiei la medicamente de calitate.

Laboratorul efectuează controlul de stat al medicamentelor fabricate în Republica Moldova, cât şi cele de import autorizate de către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, medicamente la etapa de autorizare/reautorizare, medicamentele recepţionate în calitate de ajutor umanitar și materia primă utilizată la prepararea medicamentelor în farmacii. astfel încât să se demonstreze a fi imparțal și liber de conflicte de interese.

Obiectivul general al LCCM constă în efectuarea controlului de stat al calității produselor medicamentoase.

Obiectivul în domeniul calității se realizează prin:

- Documentarea, implementarea și menţinerea sistemului de management conform cerinţelor standardului SM SR EN ISO CEI 17025:2018 şi îmbunătăţirea continuă a acestuia precum şi aplicarea în cadrul tuturor activităţilor desfăşurate de laborator.
- Efectuarea controlului de stat al calităţii produselor medicamentoase în baza actelor normative și legislative de reglementare;
- Efectuarea controlului al calităţii produselor medicamentoase la etapa de autorizare/ reautorizare în baza actelor normative și legislative de reglementare;
- Participarea activă, în calitate de membru, în cadrul ședințelor organizate de Comisia Farmacopeii Europene, ca urmare a aderării Republicii Moldova la Convenţia privind elaborarea unei Farmacopei Europene şi la Protocolul la Convenţia privind elaborarea unei Farmacopei Europene; Implementarea cerințelor Farmacopeei Europene privind controlul calității produselor medicamentoase.
- Asigurarea calităţii rezultatelor încercărilor prin respectarea strictă a cerinţelor metodelor de încercări, prin respectarea condițiilor de mediu, utilizarea echipamentelor de încercare verificate, a substanţelor standard de referinţă și materialelor de referință certificate, a reactivilor chimici de puritate înaltă;
- Asigurarea imparțialității, independenței și integrității personalului LCCM, inclusiv excluderea oricărei influențe exterioare asupra rezultatelor activității;
- Asigurarea competenței personalului și participarea anuală la comparări interlaboratoare sau la programe de încercări de competenţă;
- Implementarea şi respectarea procedurilor sistemului de management.

În activitatea sa Laboratorul respectă cerințele Farmacopeii Europene și alte acte normative ce reglementează calitatea medicamentelor de uz uman (ghiduri ICH, EMA). Pentru confirmarea calificării personalului Laboratorul participă cu regularitate în cadrul studiilor de competență interlaboratoare (PTS), în contextul determinării performanțelor profesionale la nivel internațional.

IV. Planul de lucru pe parcursul stagiului de practică:

1. Descrierea stării şi perspectivei de dezvoltare a întreprinderii.
2. Caracterizarea normelor generale de activitate pe teritoriul întreprinderii.
3. Familiarizarea cu infrastructura şi laboratoarele de analiză a întreprinderii.
4. Tehnica securităţii în laboratorul de analiză al întreprinderii. Măsuri de protecţie a muncii.
5. Documentele normative folosite în laboratorul de analize pentru efectuarea controlului chimic/medical a produsului finit.
6. Controlul chimic/medical/calităţii a produselor.
7. Implementarea rezultatelor stagiului de practică în teza de licenţă (în cazul coincidenţei domeniului de cercetare cu practica de cercetare la întreprindere).

1. Descrierea stării şi perspectivei de dezvoltare a întreprinderii.

Laboratorul pentru Controlul Calităţii Medicamentelor (LCCM) din cadrul Agenţiei Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (AMDM) pe parcursul a ultimilor 17 ani participă la testele interlaboratoare Studii PTS (The Proficiency Testing Scheme).

Din nou, LCCM din cadrul AMDM, continuă să-și confirme statutul înalt, ca Laborator Oficial al Rețelei de Laboratoare Oficiale din Europa, cât și profesionalizmul experților, prin rezultate înalte obținute în cadrul programului studiilor PTS pentru anul 2022.

Competența înaltă a Laboratorului a fost confirmată prin aprecierea auditului EDQM și obținerea Certificatului de Atestare din 09.07.2018, Certificat de re-atestare din 19.05.2022.

Laboratorul este membru a Rețelei Europene de Laboratoare Oficiale pentru Controlul Medicamentelor (General European OMCL Network (GEON). Colaboratorii Laboratorului participă în activitatea Comisiei Farmacopeei Europene (The European Pharmacopoeia Commission la elaborarea și adoptarea monografiilor farmacopeice.

2. Caracterizarea normelor generale de activitate pe teritoriul întreprinderii.

Accesul pe teritoriul AMDM

Accesul pe teritoriul AMDM este limitat, prin cheie electronică conform procedurilor interne și pot accesa spațiile doar angajații. Accesul vizitatorilor este limitat.

În LCCM intrarea unei persoane neautorizate este prevenită în zona clasificată a laboratorului prin interblocarea electronică a uşilor cu cheie electronică şi interblocări a uşilor la trecerile dintr-o zonă clasificată în alta.

Condițiile de mediu

Facilitățile și condițiile de mediu sunt adecvate pentru activitățile de laborator şi nu afectează validitatea rezultatelor.

Conditiile de mediu în cadrul laboratorului fizico- chimie sunt monitorizate prin intermediul echipamentelor manuale-Higrometre/Psihrometre, care sunt supuse verificării periodice.

În laboratorul microbiologic este instalată sistema clectronică de înregistrare, stocare şi alarmare privind monitorizarea condițiilor de mediu prin intermediul termohidrometrelor şi barometrelor(este destinat spațiu special pentru monitorizare).

Echipamentele de monitorizare sunt etalonate anual. Sistema înregistrează la fiecare minut valorile temperaturii, umidității şi diferenţelor de presiune şi le stochează pe serverul condiții de mediu.

Spațiile laboratoarelor sunt amenajate astfel încât să fie iluminate corespunzător şi să asigure o funcţionare a acestora în condiţii de siguranţă .

Cerinţelor sanitaro-igienice

Pentru asigurarea cerinţelor sanitaro-igienice, respectarea regimului antiepidemic și condițiilor inofensive de lucru, încăperile în microbiologice şi utilajul sunt amplasate în modul care evită încrucişarea (torentului) fluxului "contaminat" cu cel "curat".

Responsabilul de igienizare din fizico- chimie efectuează igienizarea spațiilor conform Planului de igienizare din Fizico- chimie şi efectuează înregistrări în Fişa igienizare Spații Fizico chimie.

În laborator trebuie păstrată curățenia şi ordinea, eliminându-se toate materialele care nu sunt necesare pentru munca desfășurată în laborator. Se interzice depozitarea de alimente sau băuturi, oriunde în zona de lucru a laboratorului.

Curăţenia zilnică şi menţinerea ei se face de personalul de serviciu responsabil de igienizarea încăperilor, pentru încăperile de clasa, D şi neclasificate se efectuează: ștergerea de praf a echipamentului, pălarea şi dezinfectarea pavimentelor, a meselor de lucru, a chiuvetelor şi grupurilor sanitare, folosind detergenţi şi produse dezinfectante.

Personanul laboratorului

Personalul laboratorului respectă cerințele procedurilor interne, cerințe înainte şi în timpul lucrului: tot personalul, înainte şi în timpul angajării, după caz, este supus unui examen de sănătate şi respectă o igienă personală la nivel înalt. Primeşte instruire inițială şi continuă.

Sediul Micrologie

Laboratorul este construit pe principiul plan (pe un singur nivel), fără întoarcere: fluxul activităţii este unidirectional, sunt efectuate toate probele cu luarea măsurilor de precauţie adecvate pentru integritatea probelor, separarea activităților în timp şi/sau în spațiu.

Transportul probelor prin Passbox specific sunt realizate în mod obligatoriu în recipiente închise ermetic, aflate în cutii de transport adecvate sau după un program intern, unde se respectă un circuit unidirecțional în laborator.

3. Familiarizarea cu infrastructura și laboratoarele de analiză a întreprinderii.

Pe tot parcursul timpului am desfășurat activitatea în laboratorul pentru analize fizico-chimice dotat cu tot aparatajul necesar. La fel şi în laboratorul pentru efectuarea metodelor optice de analiză a medicamentelor. Deasemenea este prezent şi un laborator microbiologic şi sală pentru controlul contaminării cu particule vizibile. Sală în care se află cromatografe în strat lichid și gazos, dar și sala cu echipament HPLC.

Am făcut cunoștință cu procedurile standarde de operare a mai multor echipaente:

Balanța analitică

Înainte de folosirea echipamentului se efectuează următoarele manipulări:

Mentenanță sistematică:

Curătarea şi întreținerea balanței se efectuează numai după deconectarea ei de la rețeaua electrică. Pentru curățare se utilizează o bucată de materie umectată, evitând utilizarea solvenţilor puternici cum ar fi alcoolul şi eterul. Ulterior se asigură că umiditatea să nu pătrundă în interiorul echipamentului şi se şterge balanța cu un tifon uscat.

Figura 1. Balanța analitică

Mentenanța sistematică efectuează de către serviciul intern:

Persoanele autorizate zilnic curăță balanța, verifică nivelitatea şi efectuează calibrarea interna. Inginerul o dată în săptămână curăţă balanta, verifică nivelitatea, calibrarea internă, şi verificarea in-use cu greutăți etalon. Mentenanța tehnică se efectuează de către serviciul extern odată în lună şi o dată pe an (inainte de verificarea metrologică): deservire tehnică .

Procedurile de mentenanță sistematică şi tehnică sunt înregistrate în registrul exploatării echipamentului, iar intervențiile sunt înregistrate în formularul de intervenții. Toate datele obținute după măsurare sunt imprimate şi înregistrate în Registru de lucru al analistului. Datele obținute în urma efectuării Mentenanței sistematice sunt înregistrate în Registrul de exploatare a echipamentului.

Cerințe pentru utilizarea balanțelor

Precizia balanței este influențată de condițiile de mediu: temperatura, umiditatea relativă, fluxul de aer, vibrațiile, praful, lumina directă a soarelui, etc.

Spectrometria IR (Ph. Eur. 2.2.24)

Spectrofotometria de absorbție în infraroșu (cunoscută și ca spectroscopie în infraroșu (IR)) se bazează pe interacțiunea dintre radiația infraroșie cu materia.

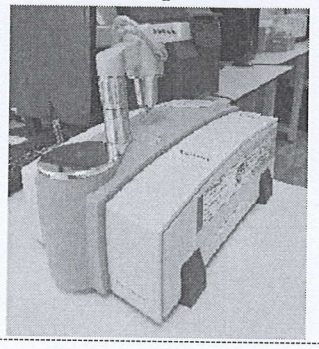


Figura. 2 Spectrofmetru IR

Ca urmare a interacțiunii între o moleculă și radiația IR, absorbția de pot apărea frecvențe specifice acelei molecule, iar unele vibrațiile intermoleculare și intramoleculare pot fi excitate la niveluri vibraționale mai ridicate. Acest lucru are ca rezultat o absorbție în infraroșu.

Pregătirea spectrofotometrului IR și modul de efectuare a analizei:

Mai întâi se realizează mentenanța sistematică, după care se efectuează calificarea echipamentului *in*-use: Nivel IV (PQ) conform cerințelor Farmacopeei Europene în vigoare.

Se prepară proba: se mojarează/ măcinează produsul medicamentos care urmează să fie examinat, luând în considerare orice posibile modificări (de exemplu, formă cristalină). Se realizează înregistrarea probei și a standardului paralel. Se efectuează încercarea cu 2 probe paralele (2 determinări independente) pentru standardul de referință și 3 probe pararlele (3 determinări independente) pentru produsul medicamentos analizat. Se evaluează spectrele obținute: proba de analizat comparativ cu standardul de referință. Coeficientul de corelație dintre ele trebuie să fie ≥95,0%.

Refractometru

Cu ajutorul refractometrului se poate determina identitatea lichidelor biologice atât măsurând indicele de refracţie (cu precizie de patru zecimale), cât şi concentraţia procentuală. Refractometria. ca metodă de lucru are următoarele avantaje: se operează cu o cantitate mică de substanţă (1-2 picături), este o metodă rapidă şi foarte precisă.

Figura. 3 Refractometru

Mentenanta sistematică- este realizată la necesitate de către serviciu intem/responsabilul de echipament si include:

- ✓ Prismele se curăţă cu tifon uscat sau umectat cu apă purificată.
- ✓ Se interzice imersarea refractometrului în apă în timpul exploatării, dacă afişajul devine ceţos semnifică faptul că în corpul echipamentului a pătruns apă.
- ✓ Se interzice măsurarea substanţelor chimice abrazive sau corozive care pot deteriora prisma.

✓ După fiecare măsurare refractometrul se curăţă cu o bucată de stofa.

✓ Prisma se curăţă periodic ceea ce ar împiedică deteriorarea ei în timp.

✓ Mentenanţci tehnică - verificarea periodică privind absenţa deteriorărilor, iubrificarea şi schimbarea pieselor se efectuează, de către serviciu intern: inginer pe echipamente.

Se interzice: Utilizarea echipamentului defect.

Mod de operare cu echipamentul:

Preventiv se verifică temperatura de lucru: 20°C de pe termometrul încornorat în interiorul echipamentului, după caz se termostatează la 20°C în baia de apă. Se şterge suprafaţa prismei pentru măsurare (inferioară) si prisma pentru iluminare (superioară) cu hârtie de filtru.

Pentru efectuarea măsurărilor în prealabil se realizează verificarea refractometrului folosind materiale de referinţă certificate efectuată conform net. 2.6. a acestei instrucţiuni de operare.

Dună efectuarea verificării echipamentului, se pipetează 2-3 picături de probă de analizat pe prisma de măsurare, apoi se închide prisma superioară si se citeşte prin ocular valoarea indicelui de refracţie de pe scala de măsurare inferioară. După efectuarea analizei se şterge prisma cu hârtie de filtru sau tifon, după caz umectat cu apă purificată.

PH-metru

Săptămânal se efectuează calibrarea pH-metrului, iar zilnic verificarea intermediară.

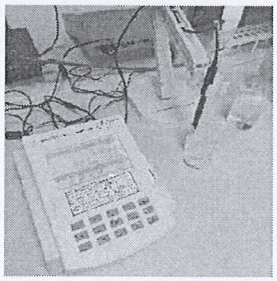


Figura. 4 pH-metru

Calibrarea pH-metrului

pH-metrul se conectează la reţeaua electrică. Se apasă tasta On/Off şi se menţine 5-10 min pentru a se stabiliza regimul de funcţionare a schemei electronice.

Calibrarea se efectuează săptămânal utilizând trei soluţii tampon pH (1.68; 4,0; 7,0; 10,0). Se apasă tasta " Calibrate " şi se efectuează instrucţiunile indicate pe ecranul pH-metrului. La sfîrşitul calibrării se tastează butonul „ Cancel" pentru a ieşi din meniul calibrării. Dacă valoarea pH-lui nu se încadrează în intervalul admisibil se repetă calibrarea pH-metrului.

Mod de lucru

✓ Înaite de măsurarea valorii pH-ului se asigură că pH-metrul a fost verificat sau calibrat de către persoana responsabilă.

✓ Se spală electrodul în prealabil cu apă purificată, apoi cu soluţia probă, cel puţin de două ori

şi se şterge uşor cu hîrtie de filtru, până la uscare.

- ✓ Se evită expunerea electrozilor la contact cu aerul.
- ✓ Se pregăteşte soluţia probă pentru măsurarea pH-ului, temperatura căreia trebuie să se încadreze în limitele 20-25°C, se introduce un volum suficient de soluţie în paharul Berzelius astfel încât să acopere electrodul.
- ✓ Se introduce electrodul de pH în soluţia probă şi se lasă cel puţin 1 minut.
- ✓ Se tastează pe panoul de operare butonul Measure, pH-metrul începe citirea valorii pH.
- ✓ Se tastează butonul Cancel pentru a finisa măsurarea.
- ✓ După fiecare măsurare efectuată se scoate electrodul de pH din soluţia probă analizat şi se clăteşte bine cu apă purificată, se şterge uşor cu hîrtie de filtru, apoi se introduce în pahar cu apă purificată sau în soluţie de KCl 3M.

Baie de apă

Mentenanţat sistematică este realizată la necesitate de către serviciu intern şi include:

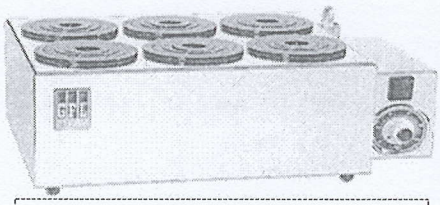


Figura 5. Baie de apă

- ✓ Verificarea periodică a nivelului de apă purificată în baie - se efectuează înainte de a conecta echipamentul la sursa de curent electric.
- ✓ Eliminarea apei contaminate prin robinetul situat în partea posterioară şi urăţirea băii cu o cârpă umedă pentru a elimina orice murdărie - la fiecare început al lunii respective.
- ✓ Utilizarea detergenţilor neagresivi pentru curăţirea băii.

Modul de luru

Conectarea băii de apă la reţeaua electrică se efectuează doar în cazul în care baia conţine un volum suficient de apă pentru menţinerea procesului de încălzire. Baia de apă se umple doar cu apă purificată.

- ✓ După umplerea băii cu apă purificată, baia se conectează la reţeaua electrică.
- ✓ Se conectează echipamentul, apăsând butonul respectiv (sau schimbând poziţia tamblerului „OA" şi " OFF'), situat pe peretele frontal al băii.
- ✓ Temperatura necesară se setează cu ajutorul butoanelor corespunzătoare, (dacă baia este dotată cu control electronic), sau cu regulatorul mecanic respectiv.
- ✓ După atingerea temperaturii necesare, recipientele cu proba de analizat se plasează în baie sau pe suportul metalic al băii de apă.
- ✓ Cu ajutorul opţiunii „Timer" se setează timpul de lucru, după care echipamentul se va stinge în mod automat.

Spectrofotometru UV-VIS

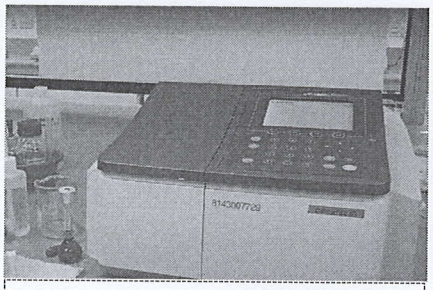


Figura 6. Spectrofotometru

Trebuie să se respectă regulile de mentenanţă sistematică şi operare cu echipamentul:

- ✓ Este intergisă lăsarea în cuvete a reactivelor în afara lucrului, îndeosebi soluţiilor volatile, vărsarea soluţiilor în sistema echipamentului.
- ✓ Fereastra de separare a cuvetelor este ştearsă astfel încât să se evite zgâricrea lor, folosind soluţie de ctanol 96% şi eter dictilic (1:1).
- ✓ Cuvetele sunt ţinute de partea mată şi şterse bine cu o hârtie de filtru sau cârpă moale.
- ✓ Cuvetele nu sunt frecate una de alta.
- ✓ Nu se utilizează soluţii abrazive, corozive sau dure.
- ✓ Se interzice conectarea aparatelor în prize electrice defecte.
- ✓ Se interzice lucrul la aparatele electrice cu mâinile umede.
- ✓ Se interzice efectuarea lucrărilor neprevăzute în fişa tehnică.
- ✓ După terminarea lucrului aparatul nu sc deconectează de la sursa electrică.
- ✓ In cazul depistării defectelor personalul este obligat să anunţe inginerul coordonator.

Modul de lucru

- ✓ Se conectează la reţeaua electrică. Se conectează calculatrul.
- ✓ Se includespectrofotometrul, tastând întrerupătorul spectrofotometrului UV-VIS
- ✓ După iniţierea spectrofotometrului , se aşteapă 10-15 min până la încălzirea acestuia.
- ✓ Se setează valorile lungimilor de undă
- ✓ Se introduce intervalul măsurărilor repetate
- ✓ Se setează denumirea fişieruui conform procedurei.
- ✓ Se introduc cuvele blank
- ✓ Se efectuează operaţiunea la o singură lungime de undă, sau la mai multe lungimi de undă
- ✓ De introduce cuva cu proba de analizat
- ✓ Se aşteaptă până la finisarea măsurării; rezultatele obţinute se salvează în document.

Spectroscopia de absorbţie atomică AS

Absorbția atomică este un proces care implică absorbția de către atomii liberi ai unui element la o lungime de undă specifică acestui element, spus mai simplu, este un mijloc prin care poate fi măsurată concentrația de metale. Spectrometria de absorbție atomică este utilă nu numai pentru identificare cât și pentru determinarea cantitativă a multor elemente prezente în probele de analizat.

Spectroscopul de absorbţie atomică (AAS) reprezintă un sistem compact, care oferă o soluție simplă și fiabilă pentru analiză elementară a K, Na, Ca, Mg, Pb, Cd/Zn, Ni etc. în produsele farmaceutice. La moment în LCCM sunt determinate K şi Na în produsele farmaceutice.

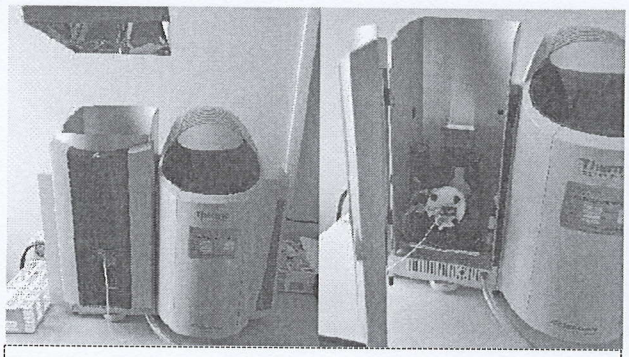


Figura 7. Spectroscopul de absorbţie atomică

Mod de lucru

La aplicarea testului "Dozare element", trebuie ţinut cont de următoarele:

- ✓ Metoda de analiză utilizată din biblioteca de metode (K, Na etc.);
- ✓ Lampa utilizată, funcţie de elementul dozat (K, Na, etc.);
- ✓ Regimul de lucru ales (manual sau autosampler-autodilutor);

<u>Pentru a efectua o analiză simplă cu flacără trebuie de:</u>

- ✓ creat o metodă și, în mod opțional, de salvat în baza de date Metode (bibliotecă).
- ✓ instalat o lampă cu catod tubular (K, Na, Zn, etc.).
- ✓ aprins flacăra (balon acetilenă și pompa de aer).
- ✓ optimizat arzătorul și pulverizatorul.
- ✓ pregătit minimum trei soluții standard de calibrare de lucru preparate din soluții stoc (standarde de referință certificate 1000mg/L), care sunt în mod normal de concentrația descrisă în metoda producătorului (pe diapazonul de lucru).

Soluția de stocare este apoi diluată în trepte cu pipete curate. Standardele de lucru finale trebuie să fie acidulate cu un acid mineral adecvat pentru soluții apoase (HNO3). Stabilizarea soluțiilor de lucru este foarte importantă, deoarece cele mai multe soluții cu concentrații mici (ppm) sunt supuse unor efecte de hidroliză și de absorbție

4. Tehnica securităţii în laboratorul de analiză al întreprinderii. Măsuri de protecţie a muncii.

Despre tehnica securității și alte informații generale am fost informată de către D-mnul Leondar Vadim, responsabilul pe securitate și protecția muncii în cadrul LCCM.

Lucrul în laborator se permite numai în prezența instalațiilor de ventilare generale sau locale (nişe de ventilare), a hainelor de protecție (halate, sorțuri), atributelor de protecție individuală (mănuşi, ochelari, respiratoare, măşti antigaz), mijloacelor de acordare a primului ajutor premedical, soluțiilor pentru neutralizante şi degazare, mijloacelor antiincendiare .

În timpul lucrului în laborator trebuie concentrată atenția maximală pentru evitarea: traumatismelor, intoxicărilor, arsurilor şi bolilor profesionale, exploziilor care pot surveni în rezultatul neatenţiei sau necunoaşterii aparatajului, proprietăților materialelor și substanțelor cu care se lucrează. La fel și alte norme care sunt respectate de către fiecare lucrator al laboratorului.

5.Documentele normative folosite în laboratorul

Documentele normative folosite în Laboratorul pentru Controlul Calităţii Medicamentelor (LCCM) din cadrul Agenţiei Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale sunt următoarelor:

- ✓ Ordinul Ministerului Sănătății al RM Nr. 521 din 01.06.2012 privind controlul de stat al calității medicamentelor,
- ✓ Ordinul MSRM Nr. 739 din 23.07.2012 cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman şi introducerea modificărilor postautorizare.
- ✓ Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM Nr.1490 din27.12.2019 Cu privire la aplicarea Farmacopeei Europene.
- ✓ Hotărâre de Guvern nr. 348 din 26.05.2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
- ✓ Ordinul MS nr. 192 din 28.02.2013 cu privire la cerințele pentru specificațiile de calitate a medicamentelor din Republica Moldova.
- ✓ SM SR EN ISO 9001:2015 Sisteme de management al calității. Cerințe.
- ✓ SM SR EN ISO 17025:2018 Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări.
- ✓ Ghiduri EDQM.
- ✓ Ghiduri ICH.
- ✓ Manualul calității al AMDM.
- ✓ Alte acte în domeniu (legi și hotărâri de Parlament, hotărâri de Guvern, acte normative ale

proceduri SMC etc.).

- ✓ Hotărâre de Guvern nr. 989 din 22.12.2020 pentru modificarea Hotărârii Guvernului nr. 71 din 23 ianuarie 2013 cu privire la aprobarea Regulamentului, structurii și efectivului-limită ale Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
- ✓ Ordin intern al AMDM Nr. 32-p din 26.01.2021 Cu privire la aprobarea organigramei AMDM

6.Controlul chimic/medical/calităţii a produselor.

În caietul de lucru în laborator este prezentat controlul fizico-chimic al calității următoarelor medicamente:

- ✓ Apă purificată en gros;
- ✓ Clorură de sodiu, soluție perfuzabilă 9 mg/mL, 250 mL;
- ✓ Albastru de metilem en gros;
- ✓ Acid ascorbic en gros;
- ✓ Glicerol en gros;
- ✓ Human Immunoglobulin(pH4), soluție perfuzabilă 50 mg/mL 50 mL N1;
- ✓ Clorhidrat de procaină (novocaină) en gros;
- ✓ Transec soluție injectabilă 100 mg/mL, 5 mL, N5;
- ✓ Resorbilon soluție perfuzabilă 200mL N1.

Laboratorul pentru Controlul Calităţii Medicamentelor
Fişa analitică 1 014-FC
de control fizico-chimic al calităţii medicamentelor, prezentare la 17.01.2023 conform actului de prelevare nr. 134

Apă purificată en gros	Seria: 16.01.2023	Producator: Farmacia Centrală Nr. 371 S.R.L., Soroca, Moldova

Primit: 1 litri Consumat ____ Restituit ___
DAN: PH. Eur. 04/2018:0008
Termen limită: 08.03.2023

nr.	Denumire indice	Timp, min Complexitate	Prevederile DAN	Rezultat analiza	Cod
1	Descriere	41 26,82	Lichid transparent, incolor, fără miros şi gust.	Corespunde	
2	Rezidiul uscat	21 68,65	max. 0,001 %	Corespunde	
3	Amoniac	21 68,65	max. 0,2 ppm	Coresp.	
4	Nitraţi, nitriţi	21 68,65	max. 0,2 ppm	Corespunde	
5	Cloruri	21 68,65	Absente	Coresp.	
6	Sulfaţi	21 68,65	Absenţi	Coresp.	
7	Calciu şi magneziu	21 68,65	Conform Ph. Eur.	Corespunde	
8	Aciditate sau alcalinitate	40 118,16	Conform Ph. Eur.	Coresp.	
9	Substanţe oxidabile	21 68,65	Absente	Coresp.	
10	Termen valabilitate	1	-1 luni	Corespunde	
	Beneficiar	**229 625,53**			

- La 10 mL H_2O probă fiartă şi răcită se adaugă 0,05 mL roşu de metil R( ).
Soluţia nu se colorează în roşu.

- La 10 mL apă fiartă şi răcită (proba) se adaugă 0,1 mL albastru de bromotimol sol. R 1 ( ).
Soluţia nu se colorează în albastru.

5. Sulfaţi: absenţi — corespunde.

La 10 mL de probă se adaugă 0,1 mL HCl diluat (1043603) şi 0,1 mL $BaCl_2$ (HCl g/L).

Soluţia nu prezintă nicio modificare a aspectului timp de cel puţin 1 oră.

6. Clorurii: absente — corespunde

La 10 mL probă + 0,2 mL $AgNO_3$ sol R 2.
+ 1 mL HNO_3 diluat

Soluţia nu-şi schimbă aspectul timp de 15 min.

7. Nitraţi, nitriţi: max 0,2 ppm — corespunde.

La 5 mL probă + 0,4 mL KCl 100 g/L
+ 0,1 mL difenilamină
+ 5 mL H_2SO_4 în picături.

Se ţine în apă rece.

Transferăm tubul într-o baie de apă la 50°C.

culoare albastră din soluţie nu este
a de referinţă, care a fost preparată
losi mod: 4,5 mL apă şi 0,5 mL soluţie
i.

conf. Ph. Eur. — corespunde

2 mL NH_4Cl sol. tampon
50 mg. vrierom negru de triturat
,5 mL EDTA 0,01 M.

rd.

,001% — corespunde.
analitică.
tură.

$\frac{5}{} \cdot 100\% = 0,001\%$

$\cdot 100\% = 0\%$

$\frac{2}{} \cdot 100\% = 0,0008\%$

,0008 %

pă purificată în gros
telor DAN.

20.01.2023
Roebing

14.01.2014

Work. mode	Weighing
Date	18.01.2023
Time	11:11:06
Date	18.01.2023
Time	11:11:07
User	
Net	0.050[0] g
Tare	18452.4 mg
Gross	18502.[4] mg

Work. mode	Weighing
Date	19.01.2023
Time	10:32:54
Date	19.01.2023
Time	10:32:55
User	
Net	92.128[4] g
Tare	0.0000 g
Gross	92.128[4] g
92.128[4] g	

Signature Feremet / [illegible]

Placut.

Work. mode	Weighing
Date	19.01.2023
Time	15:53:08
Date	19.01.2023
Time	15:53:15
User	
Net	92.128[6] g
Tare	0.0000 g
Gross	92.128[6] g
92.128[6] g	

Signature Feremet / [illegible]

Laboratorul pentru Controlul Calităţii Medicamentelor
Fişa analitică 1 198-FC

de control fizico-chimic al calităţii medicamentelor, prezentare la 18.01.2023 conform actului de prelevare nr. 156

Clorură de sodiu soluţie perfuzabilă 9 mg/ml 250 ml N1	Seria: 11B22101902	Producator: Shandong Qidu Pharmaceutical Co., Ltd., China

Primit: 5 ambalaje Consumat _____ Restituit ____
DAN: Specificaţia producătorului
Termen limită: 09.03.2023

nr.	Denumire indice	Timp, min	Complexitate	Prevederile DAN	Rezultat analiza	Cod
1	Descriere	41	26,82	Soluţie incoloră, transparentă	corespunde	
2	Identificare	20	54,65	Reacţia la sodiu; Reacţia la cloruri;	corespunde	
3	pH	40	118,16	4,5-7,0	corespunde	
4	Volum nominal	19	50,97	min. vol. declarat	corespunde	
5	Incluziuni mecanice: Particule vizibile	13	26,82	Fără particule vizibile	corespunde	
6	Dozare (FC)	59	166,04	95,0 - 105,0 %	corespunde	
7	Ambalare	1		Corespunde	corespunde	
8	Marcare	1		Corespunde	corespunde	
9	Termen valabilitate	1		36 luni	corespunde	
	Beneficiar	**195**	**443,46**			

250 ml
RIDE
Infusion
hloride 9 mg.
902
22
25
Co., Ltd.
trict,
China

1. Aspectul: (1 → 2) – corespunde.

Soluţie incoloră transparentă.

2. Identificare: (1 → 2)

– Reacţie la sodiu (1 → 2)

2 mL sol. perf. + 2 mL sol. K_2CO_3 R (250 g/L) se încălzeşte până la fierbere + 4 mL $K[Sb(OH)_6]$ R (107130), se încălzeşte până la fierbere. Se răceşte şi se roade cu o baghetă de sticlă. Se formează precipitat alb dens.

– Reacţia la cloruri (1 → 2)

2 mL sol perf. + 1,0 mL HNO_3 dil + 1,0 mL $AgNO_3$ R1 (3005600) se formează un precipitat alb, solubil în exces de NH^+ R.

3. pH (4,5 – 7,0)

FA 1197-FC

pH1 = 5,468
pH2 = 5,470
pH3 = 5,470

5,469 ~ 5,5

FA 1198-FC

pH1 = 5,566
pH2 = 5,570
pH3 = 5,565

5,567 ~ 5,6

[A01 EFC-59] pH metru

Niv. IV corespunde

4. Volumul nominal min. vol. declarat (1 -> 2) -> corespunde

FA 1197-FC	FA 1198-FC
$V_1 = 255$ mL	$V_1 = 255$ mL
$V_2 = 255$ mL	$V_2 = 255$ mL
$V_3 = 255$ mL	$V_3 = 250$ mL
$\bar{V} = 255$ mL	$\bar{V} = 253$ mL

Cilindru etalonat 00 mL : 3 Ab-17

5. Incluziuni mecanice: Particule vizibile: Fără particule vizibile -> corespunde.

Au fost analizate câte 2 ambalaje.

FA 1198-FC -> nu s-au depistat particule vizibile. (1 -> 2).

FA 1197-FC -> nu s-au depistat particule vizibile.

Contaminare cu particule, particule vizibile:

[A01. EFC-89] -> Niv IV -> corespunde

[A01. EFC-04] -> Luxmetru

6. Ambalare

FA 1198-FC -> Corespunde

FA 1197-FC -> Corespunde

7. Marcare

FA 1198-FC -> corespunde

FA 1197-FC -> corespunde

8. Termen de valabilitate

FA 1198-FC -> 36 luni 18.10.2025 -> corespunde

FA 1197-FC -> 36 luni 18.10.2025 -> corespunde

6. Dozare (FC) 95,0 - 105,0 %. (1 -> 2) -> corespunde

90 mg NaCl (10,0 mL sol. perf.) + 10 mL CH_3COOH R + 75 mL CH_3OH (0003859). Se titrează cu $AgNO_3$ 0,1 M (3005600) folosind ca indicator (cromat), până la apariția culorii roz.

1 mL $AgNO_3$ 0,1 M = 5,844 mg NaCl

K ($AgNO_3$) = 1,0019

FA 1198 - FC

$X_1 = \frac{15,10 \cdot 1,0019 \cdot 5,844\,mg}{10\,mL \cdot 9\,mg} \cdot 100\% = 98,24\%$ $RSD_{max} = \frac{SD}{X} \cdot 100\%$

$X_2 = \frac{15,10 \cdot 1,0019 \cdot 5,844\,mg}{10\,mL \cdot 9\,mg} \cdot 100\% = 98,24\%$ $RSD_{max} = \frac{0,190526}{98,13} = 0,19\%$

$X_3 = \frac{15,10 \cdot 1,0019 \cdot 5,844\,mg}{10\,mL \cdot 9\,mg} \cdot 100\% = 97,91\%$

98,13 % ± 0,19 %

98,10 % ± 0,19 %

FA 1197 - FC

$X_1 = \frac{15,05\,mL \cdot 1,0019 \cdot 5,844\,mg}{10\,mL \cdot 9\,mg} \cdot 100\% = 97,91\%$ $RSD_{max} = \frac{SD}{X} \cdot 100\%$

$RSD_{max} = \frac{0,190526}{98,07\%}$

$X_2 = \frac{15,05\,mL \cdot 1,0019 \cdot 5,844\,mg}{10\,mL \cdot 9\,mg} \cdot 100\% = 98,24\%$

$X_3 = \frac{15,05\,mL \cdot 1,0019 \cdot 5,844\,mg}{10\,mL \cdot 9\,mg} \cdot 100\% = 97,91\%$ $RSD_{max} = 0,19\%$

98,02 % ± 0,19 %

98,0 % ± 0,19 %

Calculare RSD max din limite

Zack of Approace 5 Validation Date PA 181 DMCL

$\frac{95,0 + 105,0}{2} = 100\%$ 105,0 - 100 = 5 ; 2 | ± 2,5%

95,0 - 100 = -5

7. Ambalare

FA 1198 - FC -> corespunde

FA 1197 - FC -> corespunde

8. Marcare

FA 1198 - FC -> corespunde

FA 1197 - FC -> corespunde

9. Termen de valabilitate

FA 1198 - FC -> 36 luni 18.10.2025 -> corespunde

FA 1197 - FC -> 36 luni 18.10.2025 -> corespunde

10. Concluzie:

FA 1198 - FC corespunde prevederilor DAN.

FA 1197 - FC corespunde prevederilor DAN.

20.01.2023

Bacburg

FA 35942 - FC

Prog.: Simpsons Ltd., Marea Britanie.

Albastru de metilen în gros.

Seria: SP 15000562

DAN: Ph. Eur. 07/2019: 1132

Data inițiat: 24.01.2023

Data finisat: 25.01.2023

Descriere: Pulbere cristalină de culoare albastru verde închis cu lucin metalic, f

FA 35942 — corespunde.

Solubilitatea: Foarte puțin solubil în H_2O și

Balanța analitică [A01.EFC-22]

1gr. 10mL
1000 gr. pr. ... 10 000 H_2O

1gr. 10mL
1000 gr. pr. ... 10000 C_2H_5OH 96% (cod. 13

FA 35942 — corespunde.

Termen descriptive	Volum aproximativ de solv. în mililitri pe gram de d			
Foarte solubil	mai puțin decât	1		
Liber solubil	din	1	la	10
Solubil	din	10	la	30
Solubil cu moderat.	din	30	la	100
Ușor solubil	din	100	la	1000
Foarte puțin sol.	din	1000	la	10 000
Practic insolubil	mai mult decât			10 000

Work. mode Weighing
Date 23.01.2023
Time 13:06:06
ScaleType AS R
Balance ID 586147
A01.EFC-22

Date 23.01.2023
Time 13:06:09
User
Net 1.002[6] g
Tare 53.8895 g
Gross 54.892[1] g

Signature

Work. mode Weighing
Date 23.01.2023
Time 13:07:53
ScaleType AS R
Balance ID 586147
A01.EFC-22

Date 23.01.2023
Time 13:07:54
User
Net 1.000[1] g
Tare 44.5543 g
Gross 45.554[4] g

Signature

Signature

Concluzie: FA 35942 corespunde prevederilor DAN

24.01.2023

FA 35939

Act 3326 din 20.12.2

Acid ascorbic în gros

Prod: Zakład Farmaceutyczny „Amare" Sp. z.o.o., Polonia

DAN: Ph. Eur. 07/2022:0253

Data initiat: 25.01.23

Data finisat: 30.01.23

1. Descriere → corespunde

Cristale incolore sau pulbere cristalină de culoare albă sau aproape albă.

2. Solubilitatea → corespunde

apă, solubil în etanol 96%

g în 10 mL H_2O R [A01.EFC-22] balanța analitică Niv. IV corespunde

3g în 10mL C_2H_5OR (13433)

soluției: transparent → corespunde

transparentă.

dizolvă în H_2OR și se duce la cotă 20mL

[A01.EFC-22] - balanța analitică Niv. IV - corespunde

: incolore sau mu depășește st B1/Z → corespunde

+ 1,0mL + 0,4mL Blue + 6,2 mL sec HCl 10g/L

V + 37,5mL HCl 10g/L

respunde

[A01 EFC-59] pH metrul Nivelul IV corespunde

Work. mode	Weighing
Date	25.01.2023
Time	9:25:42
ScaleType	AS R
Balance ID	586147
A01.EFC-22	
Date	25.01.2023
Time	9:30:24
User	
Net	1.000[5] g
Tare	27.3486 g
Gross	28.349[1] g

Signature

Cal. Report	
Calib. type	Internal
User	
Project	A01.EFC-22
Date	25.01.2023
Time	9:20:35
Balance ID	586147
Cal. differ.	0.0001g

Signature

Tare	70.3634 g
Gross	73.363[3] g

Signature

→ din soluția S

2,378
2,377
2,375

2,377 N (2,4)

6. Dozare: 99,0 - 100,5% → corespunde

0,150 g acid ascorbic + H_2SO_4 dil (98,078 g/L ~9,5%)
80 mL H_2O_R + 1 mL amidon (1085103)

Se titrează cu I_2 (3009400) 0,05M; K(I_2) = 1,0119 (verif)

Apare culoarea albastru-violet persistentă.

1 mL = 0,05 I_2 ... 8,81 mg $C_6H_8O_6$

m_1 = 0,1515 g	V_1 = 17,05 mL	V_{1bl} = 0,05 mL
m_2 = 0,1507 g	V_2 = 16,90 mL	V_{2bl} = 0,05 mL.
m_3 = 0,1500 g	V_3 = 16,85 mL	

[A01.EFC-22] - balanță analitică
Nivelul IV corespunde.

$$X = \frac{(V_{pr} - V_{bl}) \cdot K \cdot T}{m_{pr}} \cdot 100\%$$

$$X_1 = \frac{(17,05 - 0,05\,mL) \cdot 1,0119 \cdot 8,81\,mg \cdot 100\%}{0,1515\,g \cdot 1000} = 100,03\%$$

$$X_2 = \frac{(16,90 - 0,05\,mL) \cdot 1,0119 \cdot 8,81\,mg}{0,1507 \cdot 1000} \cdot 100\% = 99,69\%$$

$$X_3 = \frac{(16,85 - 0,05\,mL) \cdot 1,0119 \cdot 8,81\,mg}{0,1507 \cdot 1000} \cdot 100\% = 99,85\%$$

99,86% ± 0,17%

$$RSD = \frac{SD}{X} \cdot 100\% = \frac{0,17}{99,86} \cdot 100 = 0,17\%$$

7. Ambalare

FA-35938-FC → corespunde

8. Marcare

FA-35938-FC → corespunde

9. Termen de valabilitate

FA-35938-FC → corespunde

10. Concluzie:

FA-35938 corespunde prevederilor DAN.

30.01.2023

Duncan

Work. mode	Weighing
Date	25.01.2023
Time	10:53:09
ScaleType	AS R
Balance ID	586147
A01.EFC-22	
Date	25.01.2023
Time	10:57:39
User	
Net	0.151[5] g
Tare	66.3298 g
Gross	66.481[3] g

Signature

FA 82

Glicerol

DAN: Ph

Data init

Data fini

1. Descrierea

Lichid

Foarte hi

2. Solubilit

Miscibil

Puțin

3. Indentifi

Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

Fișa analitică 822-FC

de control fizico-chimic al calității medicamentelor, prezentare la 11.01.2023 conform actului de prelevare nr. 100

Glicerol en gros	Seria: 1242/2022	Producator: Wratislava Bio Diesel, Polonia

Primit: 0,09 kilograme Consumat ____ Restituit ____

DAN: Ph. Eur. ~~01/2017:~~ 0496

07/2022 **Termen limită: 02.03.2023**

nr.	Denumire indice	Timp, min	Complexitate	Prevederile DAN	Rezultat analiza
1	Descriere	41	26,82	Lichid siropos transparent, incolor sau aproape incolor. Foarte higroscopic.	coresp.
2	Solubilitate	39	210,47	Miscibil cu apă și etanol(96%); Foarte puțin solubil în acetonă;	coresp.
3	Identificare	199	694,89	Corespunde cu "Indice de refracție"; IR;	coresp.
4	Transparență soluție	15	60,24	Transparent	coresp.
5	Culoare soluție	16	75,24	Incolor	coresp.
6	Aciditate - alcalinitate	56	66,48	max. 0,2 ml sol. NaOH 0,1 M	coresp.
7	Indice de refracție	44	40,24	1,470-1,475	coresp.
8	Densitatea relativă	63	161,62	1,258 - 1,268	coresp.
9	Cloruri	21	68,65	max. 10 ppm	coresp.
10	Aldehide	21	68,65	max. 10 ppm	coresp.
11	Metale grele	21	68,65	max. 5 ppm	—
12	Zăharuri	21	68,65	Absente	coresp.
13	Esteri	21	68,65	min. 8,0 ml HCl 0,1 M	coresp.
14	Conținut apă (KF)	72	222,76	max. 2,0 %	—
15	Dozare (FC)	59	166,04	98,0-101,0 % în recalcul la substanța anhidră	coresp.
16	Ambalare	1		Conform DAN	—
17	Marcare	1		Conform DAN	—
18	Termen valabilitate	1		24 luni	coresp.
19	Impuritatea A	365	1 632,32	max. 0,1%	coresp.
20	Alte impurități TRT< glicerol	1		indiv. max. 0,1%	coresp.
21	Alte impurități TRT>glicerol	1		sumar max. 0,5%	coresp.
	Beneficiar	**1 079**	**700,37**		

4. Transparența soluție: → corespunde

...t

...e: → corespunde

...în 50 g glicerol în 1000 mL H_2O, fiartă

...prealabil.

Work. mode	Weighing
Date	30.01.2023
Time	10:30:00
ScaleType	AS R
Balance ID	586147
A01.EFC-22	
Date	30.01.2023
Time	10:42:18
User	
Net	50.000[4] g
Tare	52.4049 g
Gross	102.405[3] g

Signature Tucanu

6. Aciditate - alcalinitate. max 0,2 mL sol. NaOH 0,1 M → corespunde

50 mL sol S + 0,5 mL phenolphtalein sol R (1063702). Soluția este incoloră. Nu mai mult de 0,2 mL NaOH 0,1 M este necesar pentru a schimba culoarea soluției în roz.

$V_1 = 0,05$ mL
$V_2 = 0,05$ mL

7. Indice de refracție: → corespunde

Menținența sistematică Niv. IV.

H_2O	H_2O
1,3330 / 1,330 / 1,3330	1,3330 / 1,3330 / 1,3330
Toluen (14030	Toluen (13154)
1,14970 / 1,4870 / 1,4870	1,4969 / 1,4969 / 1,4969
Glicerol în ges: 1,4741 / 1,4741 / 1,4741.	

8. Densitatea relativă: → corespunde.
(1,258 - 1,268)

picnometru gol	picnometru gol	picnometru cu H_2O	picnometru cu H_2O
$m_1 = 7,2161$ g	$m_1 = 7,2161$ g	$m_1 = 11,6162$ g	$m_1 = 11,6162$ g
$m_2 = 7,2325$ g	$m_2 = 7,2326$ g	$m_2 = 11,7800$ g	$m_2 = 11,7801$ g
$m_3 = 7,2572$ g	$m_3 = 7,2573$ g	$m_3 = 12,4405$ g	$m_3 = 12,4407$ g.

$$X_1 = \frac{12,7623 - 7,2161}{11,6162 - 7,2161} = 1,2605$$

$$X_2 = \frac{12,9622 - 7,2326}{11,7801 - 7,2326} = 1,2599$$

$$X_3 = \frac{13,7883 - 7,2573}{12,4407 - 7,2573} = 1,2600$$

$\sim 1,2601$

→ corespunde

[Aor. EFC-22] - balanța analitică

Nivelul IV corespunde

9. Clorori: max. 10 ppm → corespunde

La 15 mL soluție probă se adaugă 1 mL HNO_3 dil; Amestecul se adaugă în tubul ce conține 1 mL d $AgNO_3$ R2.

Standardul: 10 mL sol. standard clorori (5 ppm Cl) R și se dil. până la 15 mL cu apă R.

Opalescența soluției probă nu este mai intensă decât cea a soluției standard.

	Sample ID	Type	Ex	WL552.0	Comments
1	st1	Unk-Repeat		0.0191	
2	st1-2	Unk-Repeat		0.0190	
3	st1-3	Unk-Repeat		0.0190	
4	st1-Avg	Average		0.0190	Avg of preceding 3 Samples
5	sta1	Unk-Repeat		0.0187	
6	sta1-2	Unk-Repeat		0.0187	
7	sta1-3	Unk-Repeat		0.0187	
8	sta1-Avg	Average		0.0187	Avg of preceding 3 Samples
9	st2	Unk-Repeat		0.0191	
10	st2-2	Unk-Repeat		0.0192	
11	st2-3	Unk-Repeat		0.0191	
12	st2-Avg	Average		0.0191	Avg of preceding 3 Samples
13	pr1	Unk-Repeat		0.0030	
14	pr1-2	Unk-Repeat		0.0031	
15	pr1-3	Unk-Repeat		0.0031	
16	pr1-Avg	Average		0.0031	Avg of preceding 3 Samples
17	pr2	Unk-Repeat		0.0029	
18	pr2-2	Unk-Repeat		0.0028	
19	pr2-3	Unk-Repeat		0.0028	
20	pr2-Avg	Average		0.0028	Avg of preceding 3 Samples
21	pr3	Unk-Repeat		0.0038	
22	pr3-2	Unk-Repeat		0.0038	
23	pr3-3	Unk-Repeat		0.0038	
24	pr3-Avg	Average		0.0038	Avg of preceding 3 Samples
25					

...de

...ml pararosanilină R.

...timp de 1 oră la

7,5 mL H_2O R

...andardul este roz.

R., fierbem 5 min.

... 10 mg/mL, adăugăm în apă fără dioxid de carbon R, se amestecă și se adaugă 1 mL $CuSO_4$ R.

Soluția este limpede și albastră. Soluția rămâne albastră și nu formează precipitat, o timp de 5 min la fierbere.

12. Esteri: absenți → corespunde

10 mL NaOH 0,1 M R. adăugat la sol. finală obținută în testul de aciditate sau alcalinitate.

Se fierbe timp de 5 min; se răcește + 0,5 mL fenolftaleină R și se titrează cu HCl 0,1 M.

Nu mai puțin de 8,0 mL HCl 0,1 M este necesar pt a schimba culoarea indicatorului.

13. ~~Ambalare: conform DAN → corespunde~~

FA 822-FC: conform DAN corespunde

corectat 30.01.23

14. ~~Marcare: conform DAN → corespunde~~

FA 822-FC: conform DAN corespunde

15. Termen valabilitate: 24 luni → corespunde

FA 822-FC → 24 luni → corespunde

16. Concluzii: FA 822-FC corespunde prevederilor DAN

01.02.2023

Laboratorul pentru Controlul Calităţii Medicamentelor
Fişa analitică 1 963-FC
de control fizico-chimic al calităţii medicamentelor, prezentare la 26.01.2023 conform actului de prelevare nr. 215

Human Immunoglobulin (pH4) soluţie perfuzabilă 50 mg/ml 100 ml N 1	Seria: 202206029B	Producator: Sichuan Yuanda Shuyang Pharmaceutical Co.Ltd., China

Primit: 6 ambalaj Consumat _____ Restituit ____
DAN: Preparat neînregistrat.
Termen limită: 17.03.2023

nr.	Denumire indice	Timp, min Complexitate		Prevederile DAN	Rezultat analiza	Cod
1	Descriere	41	26,82	Lichid transparent sau uşor opalescent, incolor sau cu nuanţă slab gălbuie.	corresp.	23
2	Incluziuni mecanice: Particule vizibile	13	26,82	Absente	corresp.	
3	Volum extractibil	42	107,3	Conform DAN	corresp.	
4	Termostabilitate	74	234,6	57 °C ± 0,5 °C	corresp.	a
5	pH	40	118,16	3,8 - 4,4	corresp.	l
6	Ambalare	1		Corespunde	—	
7	Marcare	1		Corespunde	—	
8	Termen valabilitate	1		36 luni	corresp.	

Finisat:

1. Descrierea: → corespunde

Lichid transparent sau uşor opalescent, incolor sau cu nuanţă slab gălbuie.

FA 1963 - FC → corespunde

FA 1962 - FC → corespunde

2. Incluziuni mecanice: Particule vizibile → corespunde

Absente

FA 1963 - FC → corespunde

FA 1962 - FC → corespunde

Contaminare cu particule vizibile:

[A01. EFC-89] → Niv IV → corespunde

[A01. EFC-04] → Luxmetru

3. Volum extractibil: Conform DAN → corespunde

FA 1962 FC

50 ml
50 ml
50 ml

cilindru etalonat 100 ml, ser. 0613.

FA 1963 FC

100 ml
100 ml
100 ml

cilindru etalonat 250 ml, ser: 3AB-11.

FA 1962 FC → corespunde.

FA 1963 FC → corespunde.

4. Termostabilitate: 57°C ± 0,5°C → corespunde

Trei flacoane se plasează 57°C ± 0,5°C timp de 4 h. Se examinează la t° camerei și se compară cu flacoanele care nu au fost supuse la t°.

După test, probele se examinează vizual. Nu se dmit particule gelatinoase.

Concluzie: După termostatare la 57°C ± 0,5°C, probele nu au format particule gelatinoase.

[A02 EFC-85] - etuvă, Nivelul IV → corespunde

[A02 EFC-92] termometru digital

FA 1962 FC → corespunde

FA 1963 FC → corespunde.

5. pH 3,8-4,4 -> corespunde

10 mL proba se diluează; soluția finală se citește 10 g/L

[A01 EFC-68] pH-metru
Nivelul IV corespunde.

FA 1962 - FC -> corespunde

4,140
4,141
4,140
4,140 ~ 4,1

FA 1963 - FC -> corespunde

4,141
4,141
4,141
4,141 ~ 4,1

6. Ambalare: conform DAN -> corespunde (Preparat neradiorizat)
corectat 07.02.23

FA 1962 FC -> Corespunde

FA 1963 FC -> corespunde

7. Marcare: conform DAN -> corespunde

FA 1962 FC -> corespunde

FA 1963 FC -> corespunde

8. Termen de validitate: 36 luni FA 1962-FC 09.2025 -> coresp.

36 luni FA 1963-FC 09.2025 -> coresp.

9. Concluzie:

FA 1962-FC corespunde conform DAN.

FA 1963-FC corespunde conform DAN.

07.02.2023
Bobrug

15.02.2023

Clorhidrat de procaina (novocaina) în gros.

FA 1214 - FC

Seria: 20220637

Producător: Sichuan Wuseng Chunzui Medicine Chemical Co., Ltd., China

DAN: Ph. Eur. 01/2017: 0050

Indentificare (IR):

A01.EFC-86 Nivelul IV - corespunde.

Standard de referință Procain hidroclorid cod: 000013443.

Mod de lucru:

În mojar macinăm cristale de clorhidrat de procaina (novocaina) FA 1214-FC și cristalele de standard de referință procain hidroclorid (cod: 000013443).

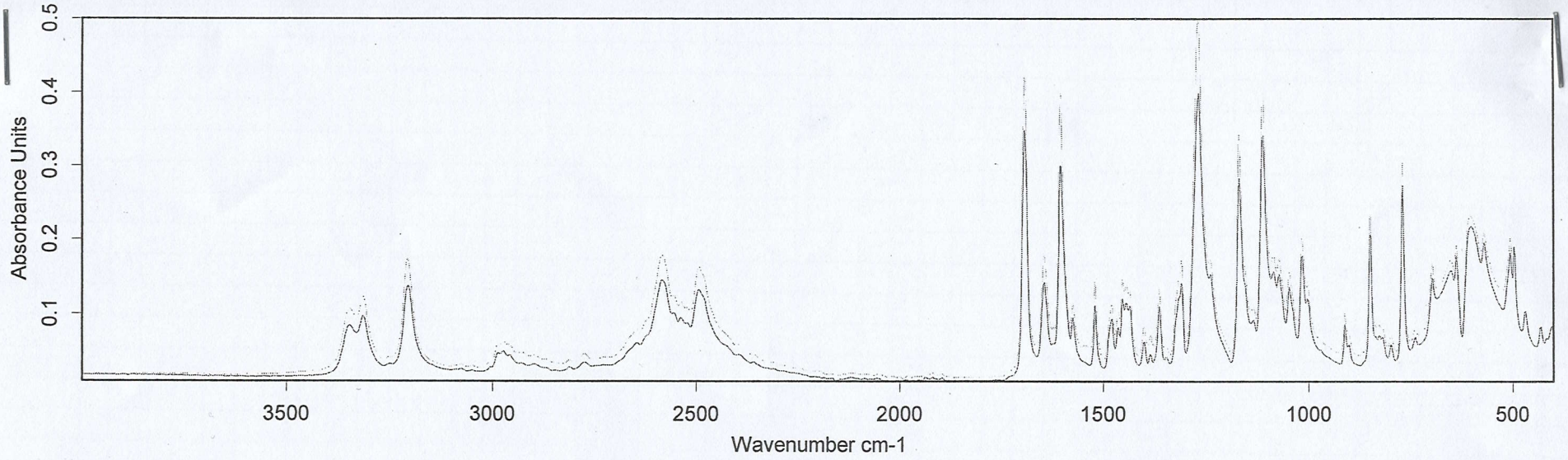
S-a efectuat 3 probe paralele de clorhidrat de procaina FA 1214-FC. Se înregistrează spectrele probelor paralel cu spectrul standardului procain hidroclorid (cod: 000013443) în domeniul lungimilor de undă (400-4000 cm^{-1}).

Se examinează spectrele standardului și probei.

Criteriul acceptat → spectrul probei trebuie să corespundă cu spectrul standardului, HIT ≥ 950 (95%)

Concluzie: Spectrul probei FA 1214-FC corespunde cu spectrul standardului procain hidroclorid cu cod 000013443, HIT = 99,6%

15.02.2023



No unique identification possible

Method name: LCCM DB_05.2021.qc
Method path: C:\Users\Public\Documents\Bruker\OPUS_8.2.28\Methods
Threshold [%]: 95
Description:

Color	File Name Query Spectrum	Path
	FA 1214 Novocainum Sichuan Wusceng Chunrui Medicine Chemical, China 1	D:\BRUKER DATA BASE\FA 2023

Color	Corr. [%]	Compound Name Reference	Info
	99.6	Procaina hidroclorid RS cod 000013443 assay 99.9%	

16.02.2023.

Transec soluție injectabilă 100 mg/mL 5 mL N5

FA 3488-FC Producător: Agio Pharmaceuticals Ltd, India

Seria: I 22184 DAN: Specificația producătorului.

A01. EFC-86 Nivelul IV - corespunde

Standard de referință Tranexamic acid

cod: 00001445 6

Mod de lucru:

La un volum de probă ~ 0,4 g tranexamic acid (~ 1 fiola) + 2 mL apă stilic, agită + 5 mL metanol (cod: 385 g) (cod: 13433).

se lasă la cristalizare 5 min → se decantează, se usucă în aer liber (s-au utilizat 3 fiole) → 3 probe paralel.

Se înregistrează pastrele probelor paralel cu spectrul standardului acid tranexamic (cod: 00001445 6) în domeniul lungimilor de undă (400-4000 cm^{-1}).

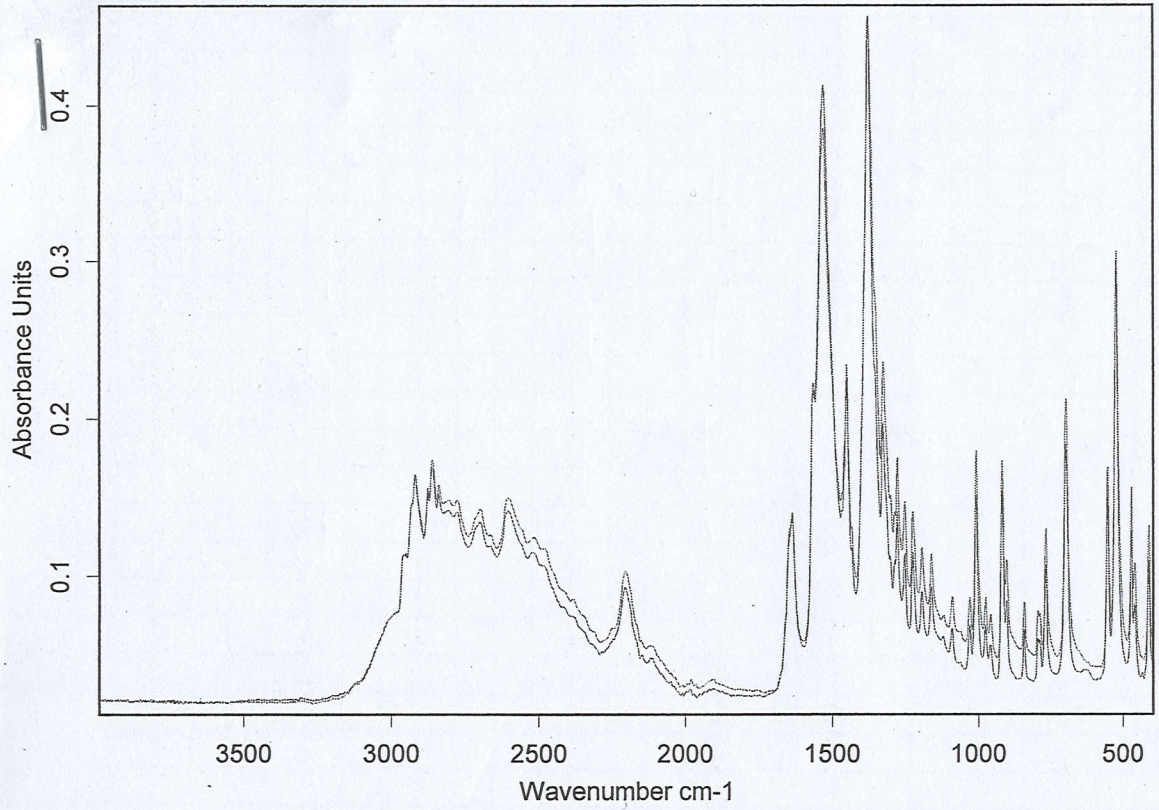
Se examinează spectrele standardului și probei.

Concluzie:

Criteriul acept → spectrul probei trebuie să corespundă cu spectrul standardului, HIT ≥ 950 (95%).

Spectrul probei corespunde cu spectrul standardului tranexamic acid cod 00001445 6 HIT = 994.

16.02.2023



Denumire Compus	Tranexamic acid CRS_Batch 5.0_000014456
CAS Registry Number	
Formula Moleculara	
Entry No.	1112
Library name	AMED.S01
Library description	AMED
Copyright	AMED

Color	Hit Quality	Compound name	CAS Number	Molecular formula	Molecular weight
	994	Tranexamic acid CRS_Batch 5.0_000014456			

Color	File	Path	Spectrum Type
	FA 3488_Transec solutie injectabila_Agio Pharmaceuticals	D:\BRUKER DATA BASE\FA_2023	Query Spectrum

Început: 21.02.23 Finisat: 22.02.23

Resorbilon soluție perfuzabilă 200 mL N1

FA 37431 - FC

Seria: 0011121

DAN: Specificația producătorului

Dozare sodiu (0,00608 g/mL)

Prepararea soluției standart de referință Na^+ (1000 mg/mL)

$0,2541\ g\ NaCl \times \frac{23}{58,44} \rightarrow 100,0\ mL\ H_2O$

Calcule: $0,2541 \cdot \frac{23}{58,44} \cdot \frac{100}{100} \cdot 1000 = 1000\ mg/L\ Na^+$

Curba de calibrare:

$1\ mL\ (1000\ mg/L\ Na^+) \rightarrow 100 = 10\ mg/L\ Na^+$

$0,1\ mg/L\ Na^+ = 1\ mL\ (sol.\ 10\ mg/L) \rightarrow 100,\ H_2O$

$0,3\ mg/L\ Na^+ = 3\ mL\ (sol.\ 10\ mg/L) \rightarrow 100,\ H_2O$

$0,5\ mg/L\ Na^+ = 5\ mL\ (sol.\ 10\ mg/L) \rightarrow 100,\ H_2O$

$C_{Na^+} = C^{grafic} \cdot$ diluții probă

$0,3731 \cdot \frac{500}{1} : \frac{100}{3} : \frac{1}{1000} : \frac{1}{1000} = 0,006218\ g/mL$

$0,3730 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{100}{3} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0,006216\ g/mL$

$0,3738 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{100}{3} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0,006229\ g/mL$

$0,3753 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{100}{3} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0,006255\ g/mL$

$0,3762 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{100}{3} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0,006269\ g/mL$

$0,3769 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{100}{3} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0,006282\ g/mL$

$0,006248 \approx 0,006$

$SD = 0,0000265$

$RSD = \frac{0,0000265}{0,00625} \cdot 100 = 0,43$

$X^{Na^+} = 0{,}00625\ g/mL + 0{,}0000269\ g/mL$

$RSD_{max} = 2{,}5\ \%$.

$X^{Na^+}_{\%} = 97{,}6\% \pm 0{,}43\ (RSD)$

$RSD_{max} = 2{,}5\%$

Dozare potasiu (10,000145 - 0,000169 g/mL)

Preparare sol. standard de referinţă K^+ (1000 mg/L)

$0{,}1912\ g \rightarrow 100,\ H_2O \cdot \frac{3{,}9}{74{,}55} \cdot 100 \rightarrow 1000\ mg/L\ K^+$

$1{,}0\ mL\ sol. \cdot 1000\ mg/L \rightarrow 100,\ H_2O \rightarrow 10\ mg/L\ K^+$

Curba de calibrare:

$1\ mL\ (10\ mg/L) \rightarrow 100,\ H_2O \rightarrow 0{,}1\ mg/L\ K^+$

$3\ mL\ (10\ mg/L) \rightarrow 100,\ H_2O \rightarrow 0{,}3\ mg/L\ K^+$

$5\ mL\ (10\ mg/L) \rightarrow 100,\ H_2O \rightarrow 0{,}5\ mg/L\ K^+$

$[K^+] = [^{grafic} \cdot$ diluţii probă $\Rightarrow mg/L$

Proba $1\ mL \rightarrow 500,\ H_2O$

Echipament: balanţa analitică [A01. EFC-22]
AAS [A01 · EFC-87]

1) $0{,}3089 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0{,}0001544\ g/L$

2) $0{,}3073 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0{,}001536\ g/L$

3) $0{,}3073 \rightarrow 0{,}00015\ 36\ g/L$

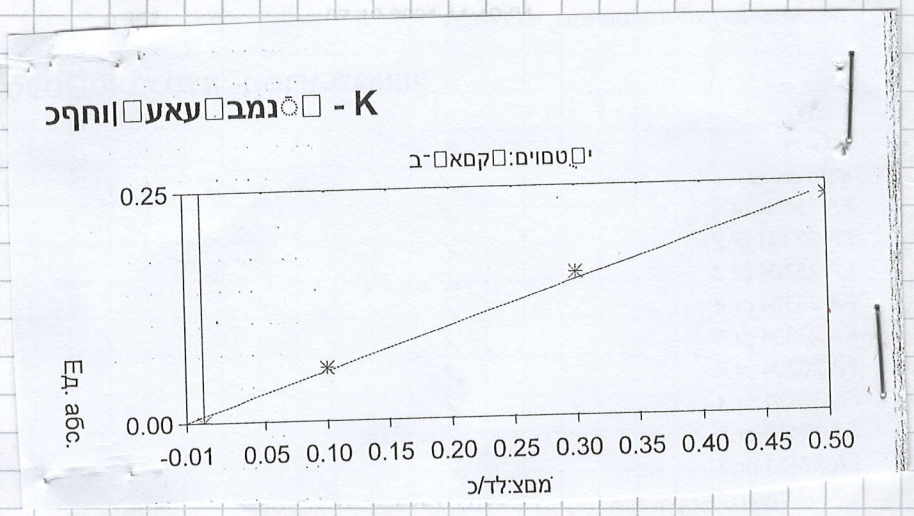
4) $0{,}3074 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0{,}0001537\ g/L$

5) $0{,}3088 \cdot \frac{500}{1} \cdot \frac{1}{1000} \cdot \frac{1}{1000} = 0{,}0001544\ g/L$

Concluzie:

FA 37431 - FC { Dozare Na^+ / Dozare K^+ } corespunde conform DAN.

0.000	08.12.2021 11:38:06	
-0.000	08.12.2021 11:38:10	
0.000	08.12.2021 11:38:15	
0.000	08.12.2021 11:38:19	
0.001	08.12.2021 11:38:23	
0.058	**1.0**	**0.1000**
0.057	08.12.2021 11:38:50	
0.057	08.12.2021 11:38:54	
0.057	08.12.2021 11:38:58	
0.059	08.12.2021 11:39:02	
0.057	08.12.2021 11:39:07	
0.155	**0.6**	**0.3000**
0.155	08.12.2021 11:39:41	
0.155	08.12.2021 11:39:45	
0.155	08.12.2021 11:39:49	



□נמב □אנאלוענ

□אססא□מא□מלטמאכ: 1.0000

No.	נמבא	אגוסרא	אחבאגכומטו
1	FA 37431 pr.1	1.0000	1.0000
2	FA 37431 pr.2	1.0000	1.0000
3	FA 37431 pr.3	1.0000	1.0000
4	FA 37431 pr.4	1.0000	1.0000
5	FA 37431 pr.5	1.0000	1.0000
6	FA 37431 pr.6	1.0000	1.0000
7	FA 23304 Ringerpr.1	1.0000	1.0000
8	FA 23304 Ring pr.2	1.0000	1.0000
9	FA 23304 Ringerpr.2	1.0000	1.0000
10	FA 23304 Ringerpr.3	1.0000	1.0000
11	FA 23304 Ringerpr.4	1.0000	1.0000
12	FA 23304 Ringerpr.5	1.0000	1.0000

Na - : ◌ווערענמלוענגא□אנאלוענ

□בסמנבצט:□/וזטל□חלונומט

0.2□ל:״טנטמא שוכט

רכ□:סמרמו ואחנורומטו□

י□סענ□ו□מ□אנאככוט

ו□ענמלאעמג □/וזטל טסרכקומט

□כולומע:Na

589.0□ל:□כטמא גמכם

רכ□:□:קוע מוסוכורעטגממדמ ומדכמשומט

י□גם□ווגונ:◌טן ◌טדמאכא

□:o4.0□טחלונומט □נול

ו□ענמגונרף סעמהטלמסעט □חמגאע□סומכ

75%:□◌מרכ□אלן

ו□:◌אנאלוענמג ◌ווערענמלוענגא□־ועטלטחאצט

5:ע□מ□ט״טסכמ ואנאככוט

Na - ◌כאלומט□אנאלוענ

רכ□:□◌י מרטסכטעוכ□מ□מומכמטעוכ

ו□:נאסעמה דמנקודמ □־ועטלטחטנמגאע

1.1כ/לטם:ואסעמה דמנקודמ

0.לטם:מ□מנוכרט□◌מאבטכטחאצט

ו□:סמעף דמנוכרט□ג □־ועטלטחטנמגאע

C2H2□מ□מחהף□ע:◌טן◌כאלומט

o4:□כטעוכ□ואסן □◌מאבטכטחאצט

8.6לל:סמעא□מנוכרט□

Na - ומהאקט ונמב □אנאלוענ

ו□:מהאקא ונמב

Na - ראכטבנמגרט □אנאלוענ

ו□:סמעגאסומסף ראכטבנמגרף □נטלומטע

1.0000:וואערעמנ וונוסקומע

□ט ונמהמכזטע □־עלומטעויסעגטו ג סכפקאו סומהאקט

0.5000

י□טמום:◌טן דנאפטרא

לד/כ:□טחלונומט □הטמטצ

10.0%נוהוכ סעאמהאנעטחאצטט

◌מעאהאנע3

י□קם□־ב:/וזטל ראכטבנמגרט

לד/כ: ◌מסצומענאצטט□הטמטצ

0.995צטט□פ. רמנגוכי רמ□מוקפסעטל

0.1000◌מעאהאנע1

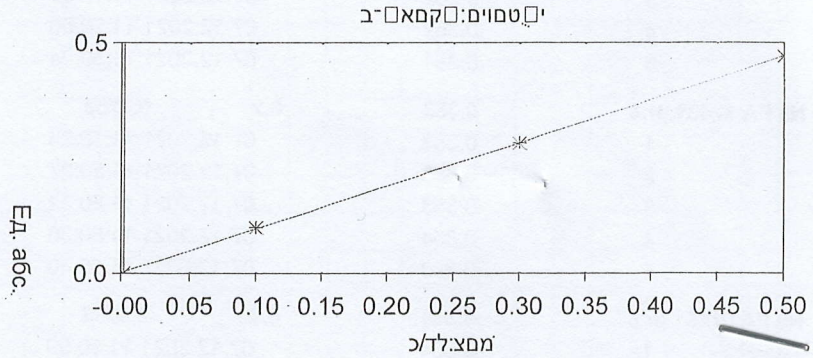
0.3000◌מעאהאנע2

Na - □◌נמב□עאע□וחפכ

Y = 0.93360x + 0.0027

0.9998□נאפטך

0.0047 :□ויאנאכרעונטסע. ◌מסצומענאצט



Anexa 2. Continuare

***V.* Registrul practicii** *(se completează zilnic):*

Nr.	Data	Activitatea efectuată	Semnătura cond. practicii de la întreprindere
Conducătorul practicii de la întreprindere: ***Bodrug Ala, Farmacist***			
1.	16.01.23	Tehnica securității	Bodrug
2.	17.01.23	Calibrarea și familiarizarea cu aparatele	Bodrug
3.	18.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Apă purificată en gros (nr.1-4)	Bodrug
4.	19.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Apă purificată en gros (nr.5-7)	Bodrug
5.	20.01.23	1.Control fizico-chimic al calității medicamentului: Apă purificată en gros (nr.8-9) 2.Control fizico-chimic al calității medicamentului: Clorură de sodiu, soluție perfuzabilă 9 mg/mL, 250 mL. (nr.1-4)	Bodrug
6.	23.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Clorură de sodiu, soluție perfuzabilă 9 mg/mL, 250 mL. (nr.5-10)	Bodrug
7.	24.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Albastru de metilem en gros (nr.1-3).	Bodrug
8.	25.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Albastru de metilem en gros (nr.1-4)	Bodrug
9.	26.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Acid ascorbic en gros (nr.1-6)	Bodrug
10.	30.01.23	1. Control fizico-chimic al calității medicamentului: Acid ascorbic en gros (nr.7-10) 2. Control fizico-chimic al calității medicamentului: Glicerol en gros (nr.1-3)	Bodrug
11.	31.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Glicerol en gros (nr.1-8)	Bodrug
12.	01.02.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Glicerol en gros (nr.9-15)	Bodrug
13.	03.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Incluziuni mecanice: Particule vizibile Medicamentul-Nox,sol.injectabilă(fiole).	Bodrug
14.	06.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Human Immunoglobulin(pH4) Soluție perfuzabilă 50 mg/mL 50 mL N1 (nr.1-5)	Bodrug
15.	07.01.23	Control fizico-chimic al calității medicamentului: Human Immunoglobulin(pH4) Soluție perfuzabilă 50 mg/mL 50 mL N1 (nr.6-8)	Bodrug

Conducătorul practicii de la întreprindere: ***Borș Aliona, Chimist, RSMC (Responsabil Sistemul Management al Calității)***			
16.	08.02.23	Asigurarea validității rezultalelor: PTS, conform pct. 7.7.ISO 17025:2017	Borș A
17.	09.02.23	Asigurarea validității rezultalelor: PTS, conform pct. 7.7. ISO 17025:2017	Borș A
18.	13.02.23	Asigurarea validității rezultalelor: ILT, conform pct. 7.7. ISO 17025:2017	Borș A.
19.	14.02.23	Asigurarea validității rezultalelor: ILT, conform pct. 7.7. ISO 17025:2017	Borș A
20.	15.02.23	Spectroscopia IR: Clorhidrat de procaină (novocaină) en gros	Borș A
21.	16.02.23	Spectroscopia IR: Transec soluție injectabilă 100 mg/mL, 5 mL, N5	Borș A.
22.	17.02.23	Evidența circulației produselor medicamentoase cu conținut de substanțe narcotice și psihotrope	Borș A
23.	18.02.23	Pct. 8.8. ISO 17025:2017. Audit intern. Rapoarte de neconformități și dovezi de audit.	Borș A
24.	20.02.23	Audit extern (EDQM). Rapoarte de neconformități și dovezi de audit.	Borș A
25.	21.02.23	Spectroscopia de absorbţie atomică AS. Resorbilon soluție perfuzabilă 200mL N1	Borș
26.	22.02.23	Spectroscopia de absorbţie atomică AS. Resorbilon soluție perfuzabilă 200mL N1	Borș
27.	23.02.23	Pct.6.4. ISO 17025:2017. Echipament de laborator. Codificare, Înregistrare, Intrucțiuni de Operare a echipamentului, DQ, IQ, OQ, PQ (Niv. I, II, III, IV).	Borș A
28	24.02.23	Pct.7.1. ISO 17025:2017. Analiza ofertelor, solicitanților, contractelor.	Borș A

VI. Aprecierea (nota):

Conducătorul practicii de la întreprindere:

Bodrug Ala _____ *(nota)* (10)

(numele şi semnătura)

Borş Aliona _____ *(nota)* (10)

(numele şi semnătura)

Conducătorul practicii de la USM:

Bulimestru Ion ___10___ *(nota)*

(numele şi semnătura)

VII. Susţinerea stagiului de practică (data) 28.02.2023

VIII. Criteriile de evaluare a rezultatelor:

Competenţa răspunsurilor la întrebările suplimentare- - (excelent) 10 *(nota)*

Prezenţa materialului ilustrativ, schemelor, tabelelor şi calitatea lor - (excelent) 10 *(nota)*

Redactarea lucrării - 10 - - - - - - - - - *(nota)*

Nota generală - - - - - 10 (zece) -