

---

# Kvalitet farmaceutskih supstanci u bolničkoj izradi lekova

---

**Maja Ribar, dipl.farm.spec.**

**XII Nedelja bolničke kliničke  
farmakologije 28-29.nov 2020.**





- Očekivanje i pravo svakog pacijenta je da dobije kvalitetan, siguran i efikasan lek, bez obzira na poreklo (industrija, galenska laboratorija, apoteka).

- Substance namenjene za upotrebu u farmaciji – farmaceutske substance – koriste se kao aktivni sastojci (*active pharmaceutical ingredient, API*, lekovite substance) ili ekscipijensi (pomoćne substance).

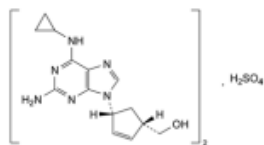


- 
- Proizvodnja i kontrola farmaceutskih supstanci sprovodi se tako da te supstance odgovaraju svojim specifikacijama. Odobrene specifikacije za farmaceutske supstance nalaze se u farmakopejama: Evropskoj (EP, PhEur), Američkoj (USP) i Japanskoj (JP) farmakopeji. Te specifikacije nazivaju se monografijama.

04/2013:2589

## ABACAVIR SULFATE

Abacaviri sulfas



$C_{10}H_{16}N_{12}O_6S_2$   
[188062-50-2]

M<sub>r</sub> 671

## DEFINITION

Bis[[[(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol] sulfate.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (anhydrous substance).

## CHARACTERS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: soluble in water, practically insoluble in ethanol (96 per cent) and in methylene chloride.

## IDENTIFICATION

Carry out either tests A, B, D or tests B, C, D.

A. Specific optical rotation (2.2.7):  $-58.0$  to  $-54.0$ , determined on solution S (see Tests).

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: abacavir sulfate CRS.

C. Enantiomeric purity (see Tests).

D. Solution S gives reaction (a) of sulfates (2.3.1).

## TESTS

Solution S. Dissolve 0.250 g in water R and dilute to 25.0 mL with the same solvent.

Enantiomeric purity. Liquid chromatography (2.2.29).

Solution A. Mix 0.5 mL of trifluoroacetic acid R and 100 mL of methanol R.

Solution B. Mix 30 volumes of methanol R, 30 volumes of 2-propanol R and 40 volumes of heptane R.

Test solution. Dissolve 40 mg of the substance to be examined in 30 mL of solution A. Sonicate until dissolution is complete. Add 30 mL of 2-propanol R and dilute to 100.0 mL with heptane R.

Reference solution (a). Dissolve 2 mg of abacavir for system suitability CRS (containing impurities A and D) in 1.5 mL of solution A. Sonicate until dissolution is complete. Add 1.5 mL of 2-propanol R and dilute to 5.0 mL with heptane R.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with solution B. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with solution B.

## Column:

- size:  $l = 0.25$  m,  $\phi = 4.6$  mm;
- stationary phase: amylose derivative of silica gel for chiral separation R (10  $\mu$ m);
- temperature: 30 °C.

## Mobile phase:

- mobile phase A: diethylamine R, 2-propanol R, heptane R (0.1:15:85 V/V/V);
- mobile phase B: heptane R, 2-propanol R (50:50 V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 25	100	0
25 - 27	100 → 0	0 → 100
27 - 37	0	100

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 286 nm.

Injection: 20  $\mu$ L.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with abacavir for system suitability CRS and the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peaks due to impurities A and D.

Relative retention with reference to abacavir (retention time = about 17 min): impurity D = about 0.8; impurity A = about 0.9.

System suitability: reference solution (a):

- resolution: minimum 1.5 between the peaks due to impurities D and A; minimum 1.5 between the peaks due to impurity A and abacavir.

## Limit:

- impurity A: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent).

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions immediately before use and transfer them to low-adsorption, inert glass vials.

Test solution. Dissolve 25 mg of the substance to be examined in water R and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Sonicate until dissolution is complete.

Reference solution (a). Dissolve 2.5 mg of abacavir for peak identification CRS (containing impurities B and D) in 10.0 mL of water R.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with water R. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with water R.

## Column:

- size:  $l = 0.15$  m,  $\phi = 3.9$  mm;
- stationary phase: end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m);
- temperature: 30 °C.

## Mobile phase:

- mobile phase A: dilute 0.5 mL of trifluoroacetic acid R in 1000 mL of water R;
- mobile phase B: water R, methanol R (15:85 V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 5	95	5
5 - 25	95 → 70	5 → 30
25 - 40	70 → 10	30 → 90

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 254 nm.

Injection: 20  $\mu$ L.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with abacavir for peak identification CRS and the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peaks due to impurities B and D.

Relative retention with reference to abacavir (retention time = about 22 min): impurity D = about 1.04; impurity B = about 1.3.

System suitability: reference solution (a):

- resolution: minimum 1.5 between the peaks due to abacavir and impurity D.

- 
- Testovi propisani monografijama izvode se rutinski tokom procesa proizvodnje (*in process testing*), kao i u trenutku puštanja supstance u promet. Međutim, transport i čuvanje mogu izazvati promene, pa je najbolje da krajnji korisnik obavi kontrolu kvaliteta farmaceutске supstance pre njenog uklapanja u lek, što se u praksi obavezno radi.

- 
- Kvalitet polaznih komponenti u proizvodnji (ili izradi) leka utvrđuje onaj ko supstancu ugrađuje u farmaceutski oblik (farmaceut, spec.farm.tehnol.) – ne onaj ko je proizvodi, prepakuje ili distribuira!!!



- Reč farmakopeja potiče od grčkog *φαρμακοποιία*, što doslovno znači “pravljenje leka”, a odnosi se na knjigu koja sadrži recepte za razne lekove. Ovakve knjige korišćene su od davnina: “*Shen-nung Pen-tsao Ching*” (2700 pne), *Ebers Papyrus* (1500 pne) itd.



- Prva zvanična farmakopeja, *Nuovo Receptario*, nastala je u Firenci 1498. godine u saradnji ceha apotekara i medicinskog društva.
- Osnovna svrha farmakopeje zadržana je do danas: da obezbedi da je lek visokog kvaliteta. Svako ko se bavi pravljenjem lekova mora da se pridržava propisa farmakopeje.



## EU Directive 2001/83/EC

- Osim farmakopeje postoje i drugi propisi koji se bave kvalitetom lekova. To su direktive Evropske ekonomske zajednice (EEC)/Evropske unije (EU).
- *Directive 65/65/EEC* (posledica talidomidske nesreće)
- *Directive 2001/83/EC* (obuhvata 14 direktiva od 2001. do 2012. godine)

- Bolnički farmaceut je odgovoran za kvalitet lekova i medicinskih sredstava koji se koriste po odeljenjima. Ako se lekovi prave pitanje je kompleksno i višestruko. Potrebno je savladati i pratiti mnoge parametre da bi se obezbedio kvalitet proizvoda, uključujući i kontrolu sredine u kojoj se izrađuju lekovi (kvalitet vazduha, hemijska i mikrobiološka kontaminacija), ali i procenu veštine onih koji lekove izrađuju.



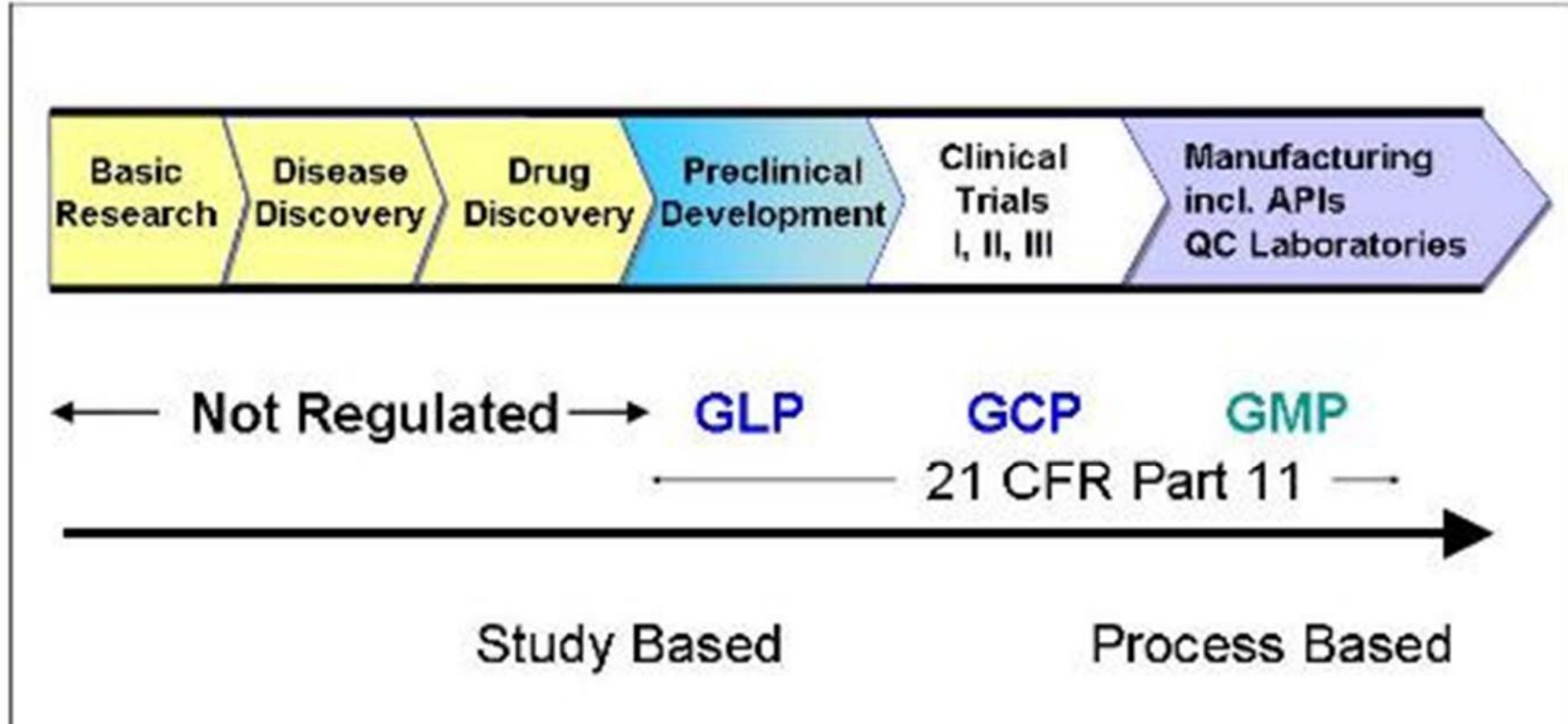
- Izrada lekova prilagođenih potrebama pacijenata predstavlja poreklo farmaceutske profesije i ostaje integralni deo profesije vekovima. Uprkos promenama u farmaceutskoj praksi, naročito napredovanjem industrijalizovanih lekova, izrada lekova ostaje relativno uobičajena praksa u celom svetu. U Evropi lekovi se izrađuju u svim državama.

- Farmaceut koji se u bolničkoj apoteci bavi pravljenjem lekova mora se pridržavati svih navedenih dokumenata i posedovati velike veštine i znanja da bi ispunio prava i očekivanja svakog pacijenta – kvalitetan, siguran i efikasan lek.



- Situacije koje zahtevaju izradu leka u bolnicama su na primer:
  - pacijenti alergični na sastojke industrijskog leka,
  - pacijenti kojima treba modifikovana doza (pedijatrijski pacijenti),
  - stariji pacijenti - poteškoće sa adherencom ili primenom leka,
  - pacijenti koji zahtevaju drugi put primene,
  - imunokompromitovani pacijenti,
  - pacijenti sa retkim bolestima,
  - pacijenti uključeni u klinička ispitivanja,
  - pacijenti podvrgnuti prilagođenim terapijama, kao što je terapija bola,
  - preparati sa specifičnim zahtevima po pitanju stabilnosti,
  - nestašica nekog leka.

# Common Misconception



# Obaveštenje o povlačenju serija lekova sa aktivnom supstancom ranitidin, proizvođača Saraca Laboratories Ltd., u Republici Srbiji

Obaveštavamo Vas da je Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije dala saglasnost o dobrovoljnom povlačenju iz prometa u Republici Srbiji serija lekova koje sadrže aktivnu supstancu ranitidin, proizvođača Saraca Laboratories Ltd.

Navedeni postupak povlačenja sprovodi se na osnovu sumnje u neispravnost kvaliteta aktivne supstance ranitidin, zbog prisustva nečistoće N-nitrozodimetilamin (NDMA).

Evropska agencija za lekove (EMA) je na zahtev Evropske komisije započela proveru lekova koji sadrže aktivnu supstancu ranitidin, nakon što su ispitivanja pokazala da neki od lekova sa aktivnom supstancom ranitidin sadrže nečistoću NDMA. EMA će proučiti podatke kako bi procenila da li su bolesnici koji koriste ranitidin pod bilo kakvim rizikom od NDMA i obavestiće javnost čim informacije budu dostupne.

U Republici Srbiji povlače se **serije** sledećih lekova nosioca dozvole HEMOFARM AD – Vršac do nivoa apoteka, bolničkih apoteka i veleprodaja:

- Ranitidin, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x (50 mg/2mL)
- Ranitidin HF, film tablete, 20 x 150mg
- Ranitidin HF, šumeće tablete, 20 x 75 mg
- Ranitidin HF, šumeće tablete, 20 x 150 mg
- Ranitidin HF, šumeće tablete, 30 x 300 mg

U Republici Srbiji povlače se **serije** leka Ranisan® 20 x 150 mg, film tablete nosioca dozvole ACTAVIS d.o.o.- Beograd, do nivoa apoteka, bolničkih apoteka i veleprodaja.

Objavljeno u kategoriji: **Informacije - Zdravstveni radnici, Informacije - Zdravstveni radnici - humani lekovi, Vesti**

 Zdravstveni radnici

 Nosioci dozvola

 Media centar

eUsluge i eUprava



Otvoreni podaci ALIMSa

 Newsletter

 Najava radionica i dešavanja



---

Navedeni postupak povlačenja sprovodi se na osnovu sumnje u neispravnost kvaliteta aktivne supstance ranitidin, zbog prisustva nečistoće N-nitrozodimetilamin (NDMA).

Evropska agencija za lekove (EMA) je na zahtev Evropske komisije započela proveru lekova koji sadrže aktivnu supstancu ranitidin, nakon što su ispitivanja pokazala da neki od lekova sa aktivnom supstancom ranitidin sadrže nečistoću NDMA. EMA će proučiti podatke kako bi procenila da li su bolesnici koji koriste ranitidin pod bilo kakvim rizikom od NDMA i obavestiće javnost čim informacije budu dostupne.

- **Ne traži ga Ph Eur!!!!**



**CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER**

**Part 1**

**Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC as amended**

The competent authority of *Denmark* confirms the following:

The manufacturer Maja Ltd  
Site address Farmacija bb  
11 000 Belgrade  
Serbia

has been inspected under the national inspection programme in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation: *(Consolidated) Medicinal Products Act, 2018, as amended*



**HVALA NA PAŽNJI !!!**

[phmrvice@gmail.com](mailto:phmrvice@gmail.com)

- 
- Koje vrste supstanci su namenjene za upotrebu u farmaciji:
    - a. aktivni sastojci
    - b. pomoćne supstance
    - c. aktivni sastojci i pomoćne supstance**
  - Koji dokumenti su obavezni u proizvodnji i izradi lekova:
    - a. interni propisi
    - b. farmakopeje i direktive EC**
    - c. propisi Agencije za lekove
-