

Standardni termini koji se odnose na testove, metode i zahteve

OPŠTI TESTOVI

	Engleski naziv	Srpski naziv	Zahtevi (primer)	Propis
1.	Clarity and degree of opalescence of liquids	Bistrina	Najviše referentna suspenzija II	Ph. Eur. (2.2.1.)
2.	Degree of coloration of liquids (Color)	Boja	Najviše referentni rastvor BY3	Ph. Eur. (2.2.2.)
3.	Potentiometric determination of pH	Određivanje pH	5.3 - 6.8	Ph. Eur. (2.2.3.)
4.	Relative density Density	Relativna gustina Gustina	1.03 – 1.05 1.03 – 1.05 g/cm ³	Ph. Eur. (2.2.5.)
5.	Refractive index	Indeks refrakcije	1.179 – 1.181	Ph. Eur. (2.2.6.)
6.	Optical rotation Specific optical rotation	Optička rotacija Specifična optička rotacija	Od +12° do +15° Od +12 do +15	Ph. Eur. (2.2.7)
7.	Viscosity	Viskozitet	Najviše 15 mPa·s	Ph. Eur. (2.2.8)
8.	Loss on drying	Gubitak sušenjem	Najviše 2%	Ph. Eur. (2.2.32)
9.	Loss on ignition	Gubitak žarenjem	Najviše 10 %	USP <733>
10.	Osmolality	Osmolalitet	200-250 mOsmol/kg	Ph. Eur. (2.2.35)
11.	Conductivity	Provodljivost	Najviše 25μS/cm	Ph. Eur. (2.2.38)
12.	Odour	Miris	Mirisa na limun	Ph. Eur. (2.3.4)
13.	Sulfated ash	Sulfatni pepeo	Najviše 0.1%	Ph. Eur. (2.4.14)
14.	Total ash	Ukupan pepeo	Najviše 0.2%	Ph. Eur. (2.4.16)
15.	Water content	Sadržaj vode	Najviše 2%	Ph. Eur. (2.5.12) Ph. Eur. (2.5.32)
16.	Sterility	Sterilnost	sterilno	Ph. Eur. (2.6.1)

17.	Bacterial and fungal sterility Bacterial and fungal contamination	Odsustvo bakterijske i gljivične kontaminacije	odsutna	Ph. Eur. (2.6.1) - samo za žive vakcine
18.	Pyrogens Pyrogenicity	Ispitivanje prisustva pirogenih suspstanci	apirogeno	Ph. Eur. (2.6.8)
19.	Abnormal toxicity	Abnormalna toksičnost	netoksično	Ph. Eur. (2.6.9)
20.	Safety	Neškodljivost Neškodljivost seruma i vakcina	neškodljivo	Ph. Eur. (2.6.9)
21.	Microbiological contamination Microbial Limit Test	Mikrobiološka čistoća	Mikrobiološki ispravno	Ph. Eur. (2.6.12) i (2.6.13)
22.	Bacterial endotoxins	Bakterijski endotoksini	Manje od 0.5 i.j./ml	Ph. Eur. (2.6.14)
23.	Anticomplementary activity	Antikomplementarna aktivnost	Najviše 1 CH50/mg imunoglobulina	Ph. Eur. (2.6.17)
24.	Anti-a and anti-b haemagglutinins	Anti-A i anti-B hemagglutinini	Anti A: ≤ 1:32 Anti B: ≤ 1:32	Ph. Eur. (2.6.20)
25.	Anti-D antibodies	Anti-D antitela	Anti Rho: ≤ 1:2	
26.	Disintegration	Raspadljivost	Najviše 15 min	Ph. Eur. (2.9.1) Ph. Eur. (2.9.2)
27.	Average mass	Prosečna masa	112-122 mg	Ph. Eur. (2.9.5)
28.	Uniformity of mass	Variranje mase	± 5%	Ph. Eur. (2.9.5)
29.	Friability	Friabilnost	Najviše 0.1%	Ph. Eur. (2.9.7)
30.	Resistance to crushing Hardness	Tvrdoća	Najmanje 80N	Ph. Eur. (2.9.8)
31.	Volume Extractable volume	Punjenje Raspoloživo punjenje	Najmanje 10 ml	Ph. Eur. (2.9.17) - za parenteralne preparate
32.	Volume Deliverable volume	Punjenje	Najmanje 10 ml	USP <698> - za oralne preparate
33.	Volume Minimum fill	Punjenje	Najmanje 15 g	USP <755> - za ostale preparate
34.	Particulate contamination : sub-visible particles Particulate matter	Čestice ispod granice vidljivosti	Čestice ≥ 10µm : najviše 6000/bočica Čestice ≥ 25µm : najviše 600/bočica	Ph. Eur. (2.9.19)
35.	Particulate contamination : visible particles Particulate matter	Mehanička onečišćenja	odsutna	Ph. Eur. (2.9.20)

36.	Uniformity of mass of delivered doses from multidose containers	Ujednačenost mase doze multidoznih kontejnera	± 5%	Ph. Eur. (2.9.27)
37.	Subdivision of tablets	Lomljivost po podeonoj liniji	± 5%	
38.	Anti-HBsAg antibodies HBs antibodies	Antitela na HBsAg HBs antitela	negativno	
39.	HBs antigen	HBs antigen	negativno	
40.	HIV 1/2 antibodies	HIV 1/2 antitela	negativno	
41.	Dimensions	Dimenzije	Dužina: 3.3-3.5 mm Širina: 1.4-1.6 mm Debljina: 0.8-1.0 mm	
42.	Appearance Characters	Izgled	opisno	
43.	Acidity or alkalinity	Kiselost/Alkalnost	Prema propisu Ph. Eur. ili opisno	Ph. Eur. (monografija Water, purified)
44.	Stability Thermal stability	Stabilnost Termička stabilnost	Najmanje 3h na 20°C	
45.	Permeability	Propustljivost		
46.	Residue after evaporation	Ostatak posle isparavanja	Najviše 40 g/l	
47.	Virulent mycobacteria	Odsustvo virulentnih mikobakterija	Odsutne	Ph. Eur., 0163
48.	Excessive dermal reactivity	Kožna reaktivnost	Pozitivna	Ph. Eur., 0163
49.	Specific toxicity	Specifična toksičnost	(navesti komponentu npr): Di/Te: netoksično MWGT: najmanje 60%	Ph. Eur., 0445

TESTOVI IDENTIFIKACIJE, ODREĐIVANJA SADRŽAJA I ISPITIVANJA STEPENA ČISTOĆE

	Engleski naziv	Srpski naziv	Zahtevi (primer)	Propis
1.	Identification	Identifikacija (navesti tehniku-metodu i šta se identifikuje)	pozitivna	
2.	Assay Content	Određivanje sadržaja (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	18 - 22 mg/tbl. 18 - 22 mg/ml	
3.	Activity Specific activity	Aktivnost Specifična aktivnost (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	18 – 22 i.j./ml 18 – 22 i.j./mg proteina	
4.	Impurities Related substances	Ispitivanje stepena čistoće (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	Najviše 0.2%	
5.	Molecular mass distribution Size-exclusion chromatography	Distribucija molekulskih masa Određivanje sadržaja-SEC	Monomeri i dimeri : najmanje 90% Polimeri i agregati : najviše 5%	Ph. Eur. (2.2.30)
6.	Protein composition	Ispitivanje stepena čistoće-elektroforeza Sastav proteina	Najmanje 95% albumina	Ph. Eur. (2.2.31)
7.	B19 virus DNA	Ispitivanje stepena čistoće-biološki B19-DNA	Manje od 10000 i.j/ml	Ph. Eur. (2.6.21)
8.	Dissolution	Oslobađanje aktivne supstance (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	Najmanje 80% (Q=75%) za 30 min	Ph. Eur. (2.9.3)
9.	Gastrorezistance	Gastrorezistentnost (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	Najmanje 90% za 1h	Ph. Eur. (2.9.3)
10.	Prekallikrein aktivator	Ispitivanje stepena čistoće-prekallikrein aktivator	Najviše 35 i.j./ml	Ph. Eur. (2.6.15)
11.	Uniformity of content	Ujednačenost sadržaja (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	85-115%	Ph. Eur. (2.9.6)
12.	Uniformity of dosage units	Ujednačenost doziranog oblika (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	AV najviše 15	Ph. Eur. (2.9.40)
13.	Aerodynamic assessment of fine particles	Aerodinamičko određivanje sitnih čestica (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	Najmanje 50mcg/doza	Ph. Eur. (2.9.18)
14.	Leachables	Ispitivanje stepena čistoće-Ekstraktabilne supstance Ili Unositi svaku supstancu pojedinačno npr. Ispitivanje stepena čistoće-Aluminijum (ekstraktabilni) (navesti tehniku-metodu i šta se određuje)	Aluminijum: najviše 500 ppm najviše 500 ppm	

Osim nabrojanih u sistemu se nalaze i neki testovi koji se ređe javljaju kao što su :

1. Veličina kapljica (Droplet size)
2. Distribucija veličine kapljica (Droplet size distribution)
3. Veličina čestica (Particle size)
4. Broj potisaka (doza) (Dose number)
5. Finoća disperzije (Uniformity of disperzion)
6. Resuspendibilnost (Resuspendability)
7. Homogenost suspenzije (Homogeneity)
8. Sedimentacija (Sedimentation)
9. Prolaznost kroz iglu...

Prilikom navođenja tehnike-metode koristiti skraćene ili uopšteno tip metode koje se nalaze u sistemu :

1. AAS (Ph. Eur. 2.2.23.)
2. AES (Ph. Eur. 2.2.22.)
3. GC (Ph. Eur. 2.2.28.)
4. HPLC (Ph. Eur. 2.2.29.)
5. IR (Ph. Eur. 2.2.24.)
6. ICP
7. ICP-AES (Ph. Eur. 2.2.57)
8. LC-MS
9. GC-MS
10. NIR (Ph. Eur. 2.2.40)
11. NMR (Ph. Eur. 2.2.33)
12. SDS-PAGE
13. SEC (Ph. Eur. 2.2.30.)
14. TLC (Ph. Eur. 2.2.27.)
15. UPLC
16. UV/VIS (Ph. Eur. 2.2.25)
17. biološki
18. elektroforeza
19. fizičko-hemijski
20. fluorimetrijski
21. hemijski*
22. imunohemijski
23. CE-kapilarna elektroforeza (Ph. Eur. 2.2.47)
24. makroskopski
25. mikroskopski
26. mikrobiološki
27. nefelometrijski
28. polarimetrijski (Ph. Eur. 2.2.7)

* pod hemijskim testom se podrazumevaju sve vrste titracija (kompleksometrijske, potenciometrijske, taložne itd.) i hemijske reakcije identifikacije (bojene i taložne reakcije).

Definisanje zahteva u delu specifikacije koji se odnosi na nečistoće

Prilikom definisanja zahteva u specifikaciji u delu koji se odnosi na nečistoće moguće je koristiti tri termina:

1. **Nečistoće** (Impurities) – najopštiji termin koji se koristi za bilo koji entitet koji se u vidu onečišćenja može pojaviti u leku
2. **Srodne supstance** (Related substances, Related Impurities) – koristi se za supstance koje su po strukturi slične aktivnoj supstanci, ali mogu poticati iz sinteze (polazne supstance, nus-proizvodi itd.) ili degradacije.
3. **Razgradni proizvodi** (Degradation products, Degradation Impurities) – koristi se za nečistoće koje nastaju degradacijom aktivne supstance.

Svaka od tri prethodno definisane kategorije može se dodatno podeliti na:

1. **Specificirane** (Specified) – nečistoće čije su specifične granice prihvatljivosti eksplicitno navedene u specifikaciji
2. **Nespecificirane** (Unspecified) ili **ostale** (Other) – nečistoće na koje se primenjuje opšti kriterijum prihvatljivosti u specifikaciji (manje od identifikacionog limita) i one nisu pojedinačno navedene u specifikaciji.

Takođe, svaka od prethodno definisanih kategorija može se dodatno podeliti na:

1. **Poznate** (Known, Identified) – nečistoće koje su identifikovane i poznata im je priroda i struktura
2. **Nepoznate** (Unknown, Unidentified) – nečistoće koje nisu identifikovane i nije im poznata priroda i struktura (mogu biti detektovane po (relativnom) retencionom vremenu (RRT i Rt) na hromatogramu itd. i specificirane)
3. **Identifikovane** (Identified) – termin *identifikovane* moguće je koristiti samo u slučaju kada se proizvođač poziva na nečistoće koje su detektovane po Rt ili RRT na hromatogramu, a nisu posebno specificirane, mada to nije baš dobar termin, jer Rt nije dovoljan parametar za potpunu identifikaciju).

U najvećem broju slučajeva kombinacijom navedenih termina se mogu definisati zahtevi za nečistoće u specifikaciji za lek.

Primeri:

1. *specificirane nečistoće* navoditi pojedinačno na način kako ih navodi proizvođač (šifra, ime, hemijski naziv, prema RRT) npr: rhPTH (1-34), zolpaldehid, 1,2-dimetoksietan, nečistoća RRT 1.2...
2. *nespecificirane nečistoće, pojedinačno*: unspecified each
3. *ostale nečistoće, pojedinačno*: other impurities (individual, each)
4. *ostale poznate nečistoće, pojedinačno*: other known impurities (individual, each)
5. *nepoznate nečistoće, pojedinačno*: unknown impurities; impurities (individual, each)
6. *ostale nečistoće, ukupno*: total other impurities
7. *nepoznate nečistoće, ukupno*: total unknown impurities
8. *nečistoće, ukupno*: sum of impurities; total impurities; sum specif. and unspecif.
9. *najveća od ostalih srodnih supstanci, pojedinačno*: largest other individual related impurity
10. *srodne supstance, ukupno*: total related impurities, total degradation
11. *ostale identifikovane nečistoće, pojedinačno*: each other identified impurities (samo u slučaju da se radi o nečistoćama detektovanim prema Rt i RRT)

Sa terminima srodne supstance i razgradni proizvodi postupati na isti način.