

# **PRACTICA FARMACEUTICĂ DE ORIENTARE**

**Ghid de practică de specialitate  
pentru studenții anului IV Farmacie**

Coordonator **SIMONA MIREL**

**Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca**

**2020**

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**

**Practica farmaceutică de orientare : ghid de practică de specialitate  
pentru studenții anului IV Farmacie / coord.: Mirel Simona. - Cluj-**

Napoca : Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2020

Conține bibliografie

ISBN 978-973-693-987-7

I. Mirel, Simona Maria (coord.)

615

*Toate drepturile acestei ediții sunt rezervate Editurii Medicale Universitare „Iuliu Hațieganu”. Tipărit în România. Nicio parte din această lucrare nu poate fi reprodusă sub nicio formă, prin niciun mijloc mecanic sau electronic, sau stocată într-o bază de date fără acordul prealabil, în scris, al editurii.*

Copyright © 2020

EDITURA MEDICALĂ UNIVERSITARĂ „IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, tel. +40264596089

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca,

400023, str. Victor Babeș nr. 8, tel. +40264597256

Coperta și tiparul executat la S.C. Cartea Ardeleană S.R.L. Cluj-Napoca,

400210, str. Mecanicilor nr. 48, tel. +40364117246

***Autori:***

***ROXANA BANC - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***CĂTĂLINA BOGDAN - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***CORINA BRICIU - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***IOANA BRUDAȘCĂ - Facultatea de Medicină, UMF Cluj-Napoca***

***ANAMARIA COZMA-PETRUȚ - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***LORENA FILIP - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***ALEXANDRU GÂVAN - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***DANIELA HANGANU - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***CORINA IONESCU - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***RAREȘ IOVANOV - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***BELA KISS - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***FELICIA LOGHIN - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***DOINA MIERE - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***SIMONA MIREL - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***OANA MÎRZA - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***MIRELA MOLDOVAN - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***DANIELA PRIMEJDIE - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***ROXANA STAN - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***IOAN TOMUȚA - Facultatea de Farmacie, UMF Cluj-Napoca***

***Colaboratori:***

***RODICA BOIAN - farmacist tutore, IML Cluj-Napoca***

***LIVIA CRIȘAN - farmacist tutore, Spitalul Municipal Cluj-Napoca***

***NELY OLAH - farmacist tutore, PlantExtrakt Cluj***



## CUPRINS

<i>Argument: rolul stagiului de orientare în organizarea practicii de specialitate a studenților farmaciști .....</i>	<i>7</i>
<b>1. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN FARMACIA COMUNITARĂ.....</b>	<b>13</b>
Competențe dobândite în farmacia comunitară.....	13
Implicarea farmacistului din farmacia comunitară în reducerea riscurilor asociate terapiei medicamentoase.....	15
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>2. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN FARMACIA DE SPITAL</b>	
Competențe dobândite în farmacia de spital.....	33
Rolul și implicarea farmacistului de spital.....	35
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>3. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN DEPOZITUL FARMACEUTIC.....</b>	<b>41</b>
Competențe dobândite în depozitul farmaceutic.....	41
Distribuția angro a medicamentelor.....	43
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>4. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ.....</b>	<b>53</b>
Competențe dobândite în industria farmaceutică.....	53
Cunoașterea activității de fabricare a medicamentelor.....	55
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>5. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN COMPANII / LABORATOARE DE PRODUSE FITOTERAPICE / GEMOTERAPICE / HOMEOPATE.....</b>	<b>71</b>
Competențe dobândite în companii / laboratoare de produse fitoterapice / gemoterapice / homeopate.....	71
Cunoașterea activității în companii și laboratoare producătoare de produse fitoterapice, gemoterapice, homeopate .....	73
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>6. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN INDUSTRIA COSMETICĂ.....</b>	<b>79</b>
Competențe dobândite în industria cosmetică.....	79
Cunoașterea activității în industria cosmetică.....	81
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	

<b>7. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN LABORATORUL DE TOXICOLOGIE.....</b>	<b>87</b>
Competențe dobândite în Laboratorul de toxicologie.....	87
Laboratorul de toxicologie din cadrul Institutului de Medicină Legală.....	88
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>8. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN LABORATORUL DE ANALIZE MEDICALE.....</b>	<b>97</b>
Competențe dobândite în Laboratorul de analize medicale.....	97
Informații de bază cu privire la activitatea în laboratorul clinic.	
Ciclul de testare al laboratorului.....	98
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<b>9. PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN LABORATORUL DE CHIMIE SANITARĂ.....</b>	<b>109</b>
Competențe dobândite în Laboratorul de chimie sanitară.....	109
Activitatea în laboratorul de Chimie sanitară.....	110
○ <i>Teme - aplicații practice</i>	
<i>Anexe.....</i>	<b>117</b>

## ***Argument: rolul stagiului de orientare în organizarea practicii de specialitate a studenților farmaciști***

Practica de specialitate a studenților este parte integrantă obligatorie a procesului educațional și se realizează în scopul aprofundării cunoștințelor teoretice dobândite pe parcursul anilor de studii și formării competențelor necesare viitoarei profesii. Studenții farmaciști practicanți au posibilitatea de a aplica cunoștințele acumulate în context profesional real.

În vederea unei orientări profesionale adecvate, considerăm importantă diversificarea ofertei pentru derularea stagiilor de practică în funcție de dinamica pieței muncii, oferindu-le studenților mai multe opțiuni de efectuare a unor stagii de practică nu doar în farmacii comunitare și de spital, ci și în alte domenii de activitate în care viitorii absolvenți își vor putea desfășura activitatea: depozite farmaceutice, laboratoare (toxicologie, chimie sanitară, analize medicale), industrie (companii având ca activitate: producția de medicamente și suplimente alimentare, fitoterapie, homeopatie, dermatofarmaceutice, cosmetice etc).

### **• Organizarea stagiilor de practică profesională la Facultatea de Farmacie UMF Cluj-Napoca**

Stagiile de practică farmaceutică ale studenților Facultății de Farmacie UMF Cluj-Napoca sunt organizate și se desfășoară cu respectarea legislației privind organizarea învățământului farmaceutic românesc în vederea obținerii diplomei de licență în farmacie, în concordanță cu prevederilor europene privind recunoașterea calificărilor profesionale.

Astfel, practica studenților este o disciplină obligatorie, reglementată prin planul de învățământ:

- **Practica de specialitate:** desfășurată în perioada vacanței de vară sub îndrumarea tutorelui de practică:

- **practică de inițiere** - pentru studenții din anul I - III
  - 2 săptămâni (30 de ore/săptămână) în farmaciile comunitare sau de spital din localitățile de domiciliu;
- **practica de orientare** - pentru studenții din anul IV
  - 4 săptămâni (30 de ore/săptămână) în diverse domenii de activitate farmaceutică;
- **Stagiul profesional** - pentru studenții din anul V
  - 6 luni de stagiu profesional, 30 de ore/săptămână în farmacii comunitare sau de spital.

Studentul în practică își desfășoară activitatea potrivit Regulamentului de organizare și desfășurare a practicii studenților Facultății de Farmacie UMF “Iuliu Hațieganu”, respectând Legea exercitării profesiei de farmacist (*Legea 95/2006*), precum și standardul de conduită profesională (*Codul Deontologic al farmacistului* adoptat prin decizia Colegiul Farmaciștilor din România).

Practica se desfășoară pe baza unor convenții-cadru de colaborare între organizatorul de practică (UMF - Facultatea de Farmacie), partenerul de practică și studentul practicant, respectiv a Protoalelor/Acordurilor de practică încheiate cu diverși parteneri de practică și cu Colegiul Farmaciștilor din Cluj. Organizarea și desfășurarea stagiilor de practică se realizează cu respectarea prevederilor *Legii 258/2007* privind practica elevilor și studenților și a *Ordinului Nr. 140/1515/2007* pentru aprobarea Metodologiei în baza căreia se realizează colaborarea dintre partenerii de practică și instituțiile de învățământ superior medical.

Obiectivele educaționale generale propuse prin efectuarea practicii de specialitate propuse sunt:

- asigurarea coerenței instruirii practice a studenților facultății de farmacie;
- consolidarea cunoștințelor teoretice și formarea abilităților practice în concordanță cu domeniul activității farmaceutice în care se efectuează practica;
- cunoașterea și înțelegerea de către studenți a rolului, responsabilității și obligațiilor farmacistului în diverse domenii de activitate, cu particularități specifice ariei de activitate;
- adaptarea cunoștințelor și abilităților practice la piața muncii prin cunoașterea specificului locului de muncă;
- integrarea profesională a absolvenților și facilitarea tranziției de la studiile universitare la locul de muncă;
- creșterea standardelor profesiei de farmacist.

Conform prevederilor *Legii nr. 95/2006* privind reforma în domeniul sănătății, *Titlul XIV*, exercitarea profesiei de farmacist se realizează prin activități precum: prepararea formelor farmaceutice ale medicamentelor, fabricarea și controlul medicamentelor, depozitarea, conservarea și distribuirea medicamentelor en gros, prepararea, controlul, depozitarea și distribuția medicamentelor în farmacii comunitare, respectiv în farmaciile de spital, acordarea de informații și consultanță privind medicamentele și alte produse de sănătate.

De asemenea, absolventul farmacist, prin pregătirea sa universitară, este competent să exercite și alte activități profesionale, putând fi implicat în multe



domenii profesionale, având ca scop și finalitate asigurarea sănătății populației. Astfel, farmaciștii pot profesa nu doar în industria farmaceutică, ci și în cea cosmetică, în laboratoare (de analiză și control), cercetare medicală și farmaceutică, învățământ academic, management și marketing farmaceutic, politici de sănătate etc.

Orientarea studentului farmacist este necesar a fi realizată încă din facultate prin cunoșterea directă a ariilor de activitate, obiectiv realizabil prin valorificarea oportunităților oferite de stagiile de practică. Astfel, studenții pot fi informați în mod direct atât privind provărilor profesiei, cât și privind posibilitățile obținerii unui viitor loc de muncă.

- **Organizarea, desfășurarea și evaluarea stagiului de orientare în practica de specialitate a studenților Facultății de Farmacie–UMF Cluj**

Practica profesională de specialitate propusă pentru studenții anului IV Farmacie din cadrul UMF Cluj-Napoca își dorește să faciliteze o mai bună orientare a viitorilor absolvenți spre domeniul în care își vor desfășura activitatea profesională, contribuind eficient la integrarea pe piața muncii.

Astfel, practica de specialitate prevăzută pentru studenții anului IV propune cunoașterea specificului profesiei de farmacist în:

- *farmacie comunitară*
- *farmacie de spital*
- *depozit farmaceutic*
- *industrie* (producție de medicamente, fitoterapeutice, preparate homeopate, suplimente alimentare, producție de cosmetice)
- *laborator* (toxicologie, igiena mediului, analize medicale)

Stagiile de practică sunt organizate în cadrul unor colaborări ale instituției de învățământ superior cu parteneri din domenii specifice profesiei de farmacist.

- **Obiective generale ale practicii de specialitate de orientare**

Practica de orientare își propune:

- cunoașterea specificului locului de practică;
- cunoașterea legislației în domeniul corespunzător activității desfășurate;
- identificarea și cunoașterea principiilor, metodelor de lucru;
- însușirea unor abilități practice specifice;
- analizarea și înțelegerea rezultatelor obținute în activități specifice;

- integrarea în colectivul departamentului în care studentul își desfășoară stagiul de practică.

• **Obiectivele specifice** sunt stabilite împreună cu partenerul de practică, în funcție de specificul activității partenerului și a departamentului în care studentul își va desfășura activitatea și sunt precizate în Portofoliul de practică.

În acest scop, tutorele de practică:

- pune la dispoziția studenților toate mijloacele necesare pentru realizarea în condiții optime a stagiului de practică;
- asigură respectarea condițiilor de pregătire și dobândirea de către studentul practicant a competențelor profesionale stabilite pentru perioada stagiului;
- stabilește sarcinile și implică studentul în toate aspectele practice ale profesiei, în concordanță cu capacitatea, nevoile și interesul studentului și în conformitate cu programul de stagiul stabilit.

Studenții au posibilitatea să își desfășoare practica la doi parteneri din domeniul de activitate diferite (modul rotațional - câte 60 de ore/modul) astfel:

- farmacii de spital sau comunitare
- unități industriale, laboratoare sau depozite farmaceutice

Alegerea locului de desfășurare a practicii se realizează în funcție de opțiunea studentului pentru partener/periodă și în funcție de disponibilitatea partenerilor de practică identificați (locuri/periode puse la dispoziție de partenerul de practică), conform criteriilor stabilite și comunicate studenților de către disciplina de specialitate.

Modalitatea de desfășurare a evaluării practicii de specialitate este menționată în fișa disciplinei elaborată anual.

În vederea validării activității, studentul va prezenta :

- Convenția-cadru completată și semnată (anexa 1)
- Portofoliu de practică (anexa 2) împreună cu
- Caietul de practică (raportul de stagiul) cu rezolvarea temelor propuse în prezentul Ghid
- Fișa de evaluare a studentului completată de tutorele (îndrumătorul de practică) desemnat de partenerul de practică (anexa 3).

De asemenea, studentul va completa Fișa de evaluare a practicii de specialitate (anexa 4) – feedback necesar pentru îmbunătățirea continuă a programelor de practică.

Studentii vor completa caietul de practică care va cuprinde:

- descrierea mediului de muncă;
- prezentarea activităților desfășurate pe durata stagiului de practică (activități zilnice);
- deprinderile practice dobândite;
- observațiile personale privitoare la activitatea depusă;
- temele de rezolvat propuse în funcție de specificul activității instituției partenere de practică.

\*Formularele de evaluare (a studentului de către tutore, respectiv a practicii efectuate de către student) și caietul de practică se vor completa la ambii parteneri la care studenții își vor desfășura stagiul.

- **Repere de evaluare**

Nota finală pentru fișa de evaluare a tutorelui de practică va fi acordată pe baza criteriilor:

- *Modalitatea de integrare a practicantului în activitatea partenerului de practică*
  - frecvență, punctualitate
  - respectarea normelor interne de organizare și desfășurare a muncii
  - interesul și implicarea în desfășurarea activității
  - atitudinea față de activitatea de practică
  - atitudinea față de personalul instituției/pacienți/ persoane de contact (\*conform specificului activității partenerului)
- *Modalitatea de îndeplinire a obligațiilor profesionale (sarcinilor încredințate de către tutore)*
  - cunoșterea principiilor și metodelor de lucru specifice locului de muncă
  - dobândirea de abilități specifice locului de muncă
  - capacitatea de soluționare a problemelor profesionale
  - capacitatea de adaptare la situațiile concrete întâlnite
- *Nota finală pentru caietul de practică întocmit va fi acordată pe baza următoarelor criterii:*
  - respectarea tematicii stabilite,
  - descrierea mediului de muncă, a activității desfășurate și a responsabilităților încredințate studentului practicant;
  - modul de rezolvare a temelor de specialitate.

Pentru efectuarea practicii de specialitate a studenților din anul IV - specializarea Farmacie sunt acordate un număr total de 4 credite.

În timpul stagiilor de practică de orientare, studenții – sub îndrumarea tutorilor implicați – au ocazia să își formeze o imagine realistă și completă privind diferitele aspecte ale domeniilor în care își vor desfășura activitatea, privind atribuțiile și responsabilitățile pe care le impune practicarea profesiei în diferite ramuri ale profesiei farmaceutice și vor putea evalua compatibilitatea cu domeniul și cu activitățile concrete specifice.

Prezentul *Ghid* – conceput pentru stagiul de orientare al studenților în practica farmaceutică a fost realizat prin implicarea echipei de implementare a proiectului „*FARMAPract – activități integrate de practică și orientare profesională pentru specializările Farmacie, Nutriție și Dietetică*” și se dorește a fi un ghid de lucru, suport pedagogic destinat atât studenților, cât și tutorilor de stagiu.

## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN FARMACIA COMUNITARĂ

### Competențe dobândite în farmacia comunitară

Competențe	Activități planificate
Cunoașterea modului de organizare și de funcționare a farmaciei	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ spațiilor farmaciei</li> <li>○ dotărilor farmaciei</li> <li>○ programului de funcționare al farmaciei</li> <li>○ componenței personalului</li> </ul> </li> </ul>
Identificarea tipurilor de produse existente în farmacie și cunoașterea modului de eliberare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ medicamentelor etice, medicamentelor care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală, suplimentelor alimentare, dispozitivelor medicale etc.</li> <li>○ tipurilor de solicitări și de prescripții onorate de farmacist</li> </ul> </li> </ul>
Realizarea recepției calitative și cantitative a medicamentelor și a altor produse de sănătate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participarea la recepția:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ medicamentelor</li> <li>○ suplimentelor alimentare</li> <li>○ dispozitivelor medicale</li> <li>○ produselor cosmetice și dermatofarmaceutice etc.</li> </ul> </li> </ul>
Cunoașterea și respectarea modului de conservare a medicamentelor și a altor produse de sănătate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aranjarea produselor în funcție de condițiile necesare pentru o depozitare corectă</li> </ul>
Utilizarea celor mai utilizate funcții ale programului informatic folosit de farmacie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ etapelor creării și eliberării unui bon fiscal</li> <li>○ etapelor eliberării unei prescripții</li> <li>○ etapelor necesare introducerii în gestiune a medicamentelor și a altor produse de sănătate recepționate</li> </ul> </li> </ul>

<p>Corelarea informațiilor teoretice despre medicamente cu modul în care sunt ele recomandate și eliberate din farmacie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ legăturii dintre diagnostic și medicamentele prescrise</li> <li>○ solicitărilor cele mai frecvente de eliberare a unor produse în automedicație, din partea pacienților</li> </ul> </li> </ul>
<p>Oferirea de informații actualizate despre medicamente pacienților și personalului farmaciei</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oferirea de informații concrete despre medicamente și alte produse de sănătate</li> <li>• Informarea, educarea, implicarea în promovarea sănătății în contexte specifice: optimizarea stilului de viață, importanța vaccinării etc.</li> </ul>
<p>Cunoașterea modului în care farmacistul interacționează</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cu pacienții</li> <li>• cu alți profesioniști din sănătate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observarea: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ întrebărilor pe care farmacistul le adresează pacientului</li> <li>○ informațiilor pe care farmacistul le oferă pacienților la eliberarea medicamentelor</li> <li>○ naturii discuțiilor farmacist –medici prescriptori, asistenți medicali etc.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Prepararea formulelor magistrale și elaborărilor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prepararea sub supravegherea farmacistului îndrumător, respectând regulile pentru prepararea corectă a produselor magistrale și a elaborărilor</li> </ul>
<p>Demonstrarea profesionalismului în relație cu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienții</li> <li>• personalul farmaciei și colaboratorii acesteia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demonstrarea profesionalismului prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ responsabilitate și respect</li> <li>○ păstrarea confidențialității</li> <li>○ comunicare eficientă</li> <li>○ inspirarea încrederii</li> </ul> </li> </ul>

## **Implicarea farmacistului din farmacia comunitară în reducerea riscurilor asociate terapiei medicamentoase**

Farmacistul din farmacia comunitară este un profesionist în măsură să furnizeze informații despre medicamente, într-o manieră accesibilă publicului larg. În plus, farmacistul contribuie la interpretarea informației și la selectarea celor cu relevanță pentru pacientul individual, precum beneficiile așteptate, precauțiile la administrare, monitorizarea necesară, recunoașterea și gestionarea reacțiilor adverse.

Ca parte a serviciilor cognitive oferite în farmacia comunitară, farmacistul evaluează indicația medicamentelor eliberate, verifică eficacitatea terapiilor administrate, contribuie la realizarea unei terapii sigure, accesibile și utilizabile în condiții reale. Consilierea pacientului prin furnizarea de informații referitoare la reacțiile adverse și la interacțiunile potențiale, la prevenirea, gestionarea și raportarea acestora, reprezintă componente importante ale demersurilor de reducere a riscurilor asociate terapiei medicamentoase [1].



### **Obiective specifice:**

În practica de specialitate aferentă anului IV, studentul trebuie să observe și să înțeleagă modul de implicare a farmacistului din farmacia comunitară în:

- reducerea apariției și în gestionarea reacțiilor adverse
- reducerea apariției și în gestionarea interacțiunilor medicamentoase

### **• Implicarea farmacistului în reducerea apariției și în gestionarea reacțiilor adverse**

Reacțiile adverse reprezintă 5-6% dintre cauzele de spitalizare, determină creșterea mortalității și a morbidității, a unor costuri semnificative asociate gestionării lor, și nu în ultimul rând, pot face ca pacientul să-și piardă încrederea în profesioniștii din sănătate. Nedetectarea, neraportarea și absența gestionării lor, se întâlnesc cel mai frecvent în mediu ambulatoriu. Cele mai frecvente motive pentru apariția reacțiilor adverse sunt: diagnostic greșit, doze incorecte, medicament greșit, interacțiuni medicamentoase sau nerespectarea de către pacient a recomandărilor primite [2]. Se apreciază că un procent important dintre reacțiile adverse apărute atât în cazul pacienților tratați în ambulatoriu (11-38%), cât și în cazul celor spitalizați (15-90%), ar putea fi prevenite [3].

Reacțiile adverse raportate prin intermediul farmaciilor comunitare sunt, frecvent, cele apărute la nivel gastro-intestinal, al sistemului nervos central sau psihice, iar cele mai comune exemple sunt: amețelile, dispepsia, somnolența. Frecvența variază în interiorul grupurilor de vârstă: diareea și reacțiile gastro-intestinale sunt mai frecvente în cazul copiilor, reacțiile cutanate în cazul adulților, în timp ce la vârstnici sunt mai frecvente reacțiile la nivelul sistemului nervos, respectiv urinar [4].

### *Definiții și clasificări ale reacțiilor adverse*

Terminologia acestui domeniu este diversă și sunt disponibile numeroase definiții ale *reacției adverse*. Astfel, *Agenția Europeană pentru Medicamente* definește reacția adversă sau efectul secundar, ca un răspuns nociv și neintenționat determinat de un medicament. Această definiție include reacțiile adverse rezultate din utilizarea unui medicament în cadrul sau în afara termenilor autorizației de punere pe piață, inclusiv supradozajul, utilizarea greșită, abuzul și erorile de administrare sau cele asociate cu expunerea profesională [5]. Perspectiva americană afirmă că reacția adversă se referă la orice răspuns neașteptat, neintenționat, nedorit sau excesiv la administrarea unui medicament, care poate fi atribuit unor cauze care pot sau nu, să fie prevenite. În plus, erorile de medicație sunt evenimente care pot fi prevenite, care au potențialul de a conduce la o utilizare inadecvată a medicamentului sau la vătămarea pacientului și care apar în timp ce medicamentul este gestionat de către profesioniști sau de către pacient. Erorile de medicație descriu erori în procesul utilizării medicamentului, în timp ce reacțiile adverse se referă la erori de medicație care au consecințe clinice negative. Alți autori sugerează faptul că termenul de *efect advers* descrie fenomenul din perspectiva medicamentului – medicamentul cauzează un efect, în timp ce *reacția adversă* se raportează la perspectiva pacientului – pacientul are o reacție la medicament. O definiție care insistă pe necesitatea gestionării consecințelor unei reacții adverse, afirmă că aceasta este o reacție vătămătoare sau neplăcută, rezultată în urma utilizării unui medicament, care sugerează necesitatea unor precauții în cazul unor administrări ulterioare, care impune prevenire, o terapie specifică, modificarea regimului de dozare sau chiar încetarea administrării [2,6,7].

Unele reacții adverse nu sunt identificate în timpul studiilor premergătoare punerii pe piață a medicamentului (reacții adverse rare) sau frecvența cu care apar poate fi, de fapt, mai mare decât cea identificată inițial. Aici intervin sistemele de raportare spontană a reacțiilor adverse, adresate pacienților sau profesioniștilor, obligativitatea producătorilor de a monitoriza raportările referitoare la siguranța



produselor proprii, studiile epidemiologice realizate de grupuri diverse de autori [8].

Sunt disponibile numeroase sisteme de clasificare a reacțiilor adverse, printre care și cele referitoare la:

- severitate (minoră - nu necesită intervenție, moderată - necesită intervenție, severă - potențial amenințătoare de viață, care necesită intervenții complexe, letală)
- mecanism (idiosincrazică, de hipersensibilitate, intoleranță, ca rezultat al unei interacțiuni medicamentoase, farmacologică)
- frecvență (foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ , foarte rare  $< 1/10000$ , cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile) [2].

#### *Factori care influențează apariția și gestionarea reacțiilor adverse*

Doza administrată (de ex. reacții care apar doar la supradozare), intervalul de timp scurs de la inițierea terapiei (reacții imediate de tip anafilactic versus reacții alergice cutanate, de tip întârziat; reacții care apar în timp, după ani de terapie cronică), factorii de susceptibilitate individuali (afectare de organ preexistentă, terapii concomitente, predispoziții genetice), sunt aspecte de luat în calcul înainte de recomandarea unui medicament. De avut în vedere faptul că uneori, excipienții sunt cei care determină reacțiile adverse sau că unele suplimente alimentare conținând de exemplu, extracte vegetale, includ de fapt substanțe medicamentoase nedeclarate [8].

Cauzele spitalizărilor secundare evenimentelor adverse sunt complexe, dar includ comunicarea defectuoasă dintre pacienți și profesioniști sau între profesioniști de diverse specialități. Unii farmaciști presupun că medicul a informat pacientul referitor la caracteristicile medicamentelor prescrise sau susțin, în mod eronat, că nu este de datoria lor să informeze pacientul. Unii pacienți recunosc faptul că se feresc să întrebe medicul despre medicamentele prescrise, iar alții au dificultăți în a-și aminti informația primită [9].

Medicamentele cu risc crescut, cu indice terapeutic mic, cu reacții adverse rare, dar severe, conduc cel mai frecvent la spitalizare de urgență. Pe de altă parte, cunoașterea precară a modului de utilizare a medicamentului și a reacțiilor adverse potențiale, comorbiditățile multiple și complexe, încrederea redusă în sistemul medical, sunt factori dependenți de pacient, care cresc riscul unor astfel de spitalizări [10]. Nu în ultimul rând, transmiterea informațiilor referitoare la reacțiile adverse și la interacțiunile potențiale, depinde de modul în care farmacistul percepe nevoile sau interesul pacientului pentru acest subiect [1].

### *Gestionarea reacțiilor adverse*

O strategie de gestionare a apariției reacțiilor adverse constă în consilierea explicită și țintită, furnizată de farmacist la eliberarea medicamentului. Farmacistul informează pacientul despre cum să recunoască sau ce parametri să monitorizeze în vederea depistării precoce a semnelor de pericol sau de toxicitate [11].

Facilitarea accesului la informație cu specific medical, neintermediată de profesioniști din sănătate, prin rețele de socializare sau site-uri cu prezentare de produse, opinii ori experiențe personale, destinate pacienților sau consumatorilor, reprezintă fenomene care modifică modul în care farmacistul comunică cu pacientul. Este important ca farmacistul să fie cel care inițiază procesul de consiliere, deoarece pacientul nu știe întotdeauna care sunt informațiile esențiale de care ar avea nevoie pentru rezultate terapeutice optime, s-ar putea să fie intimidat de aparenta indisponibilitate arătată de farmacistul prea ocupat sau pacientul poate fi jenat de însuși faptul că nu cunoaște aspectele respective. Educarea pacientului, folosind informație transmisă oral și materiale scrise, are rolul de a influența comportamentul pacientului. Ea se poate realiza într-o formă concentrată la ridicarea prescripției sau poate fi mai detaliată în cazul unor întâlniri programate, care urmăresc de obicei, evaluarea terapiei pacientului. Se poate realiza față în față, telefonic, prin e-mail sau folosind camere web [12].

Studiile au arătat, că, în practică, farmacistul informează pacientul asupra reacțiilor adverse potențiale și asupra monitorizării și gestionării lor, cel mai frecvent, la eliberarea unui medicament nou; atunci când pacientul se prezintă pentru furnizarea medicamentelor necesare pentru continuarea terapiei cronice, farmacistul evaluează reacțiile adverse deja apărute, într-un mod mai puțin sistematic [13].

În etapa de consiliere, se recomandă ca informațiile referitoare la probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse să fie exprimate atât numeric (de exemplu, 1 din 10 pacienți), cât și folosind descriptori verbali (de exemplu, „frecvent” sau „rar”); informația prezentată numeric, este mai credibilă și mai bine înțeleasă, iar descriptorii verbali sunt utili atunci când pacientul însuși descrie riscul altor persoane [14]. Utilizarea suplimentară de pictograme sau de grafice, poate fi utilă. Se recomandă alternarea modalității de prezentare a informației, din perspectiva punerii accentului atât pe aspectele pozitive, cât și pe cele negative: „1 din 5 pacienți prezintă acest efect” versus „4 din 5 pacienți nu prezintă acest efect”, deoarece informația prezentată negativ are un impact emoțional mai important [15].

Verificarea alegerii precaute a dozei și cunoașterea factorilor de susceptibilitate individuală sunt etape importante, pe care farmacistul le parcurge, înainte de eliberarea medicamentului. Se poate opta pentru o creștere progresivă a dozelor, care poate face mai tolerabile anumite reacții adverse. Alteori, cunoscându-se reacțiile adverse ale medicamentului administrat, se poate opta pentru o abordare proactivă, de administrare a unei terapii concomitente, care să le corecteze, dar aleasă astfel încât să se evite cascadele sau interacțiunile medicamentoase. Odată ce reacția adversă a apărut, managementul ei depinde de severitate, context clinic, alternativele existente, preferința pacientului și poate implica întreruperea definitivă sau temporară a terapiei, reducerea dozelor, administrarea unor terapii de susținere sau a unor antidoturi etc. [8].

- **Implicarea farmacistului în reducerea apariției și în gestionarea interacțiunilor medicamentoase**

#### *Definiții și clasificări ale interacțiunilor medicamentoase*

Interacțiunile medicamentoase sunt definite prin modificarea acțiunii unui medicament de către un altul coadministrat. Practic, în acest caz, efectul farmacologic sau răspunsul clinic la administrarea unei combinații de substanțe medicamentoase este diferit de efectele anticipate la administrarea celor două medicamente în monoterapie. Acestea pot avea atât efecte benefice, cât și nedorite, cum ar fi creșterea riscului de reacții adverse și toxicitate, respectiv reducerea efectului farmacologic și înregistrarea unui eșec terapeutic. Un procent de 10 până la 20% din reacțiile adverse ce necesită spitalizare sunt cauzate de interacțiuni. Vârșnicii, în mod particular, reprezintă o populație vulnerabilă în ceea ce privește apariția acestor probleme de terapie medicamentoasă, iar numărul de medicamente administrate este recunoscut a fi un factor predictor important. Chiar dacă termenul de *interacțiuni medicamentoase*, se referă de obicei la cele de tip medicament-medicament, acesta include și alte tipuri, cum ar fi interacțiunile medicament-boală, medicament-aliment, respectiv medicament-supliment alimentar [16,17].

Interacțiunile pot avea la bază un mecanism de natură farmacodinamică, farmacocinetică sau o combinație a celor două.

#### *A. Interacțiuni de tip farmacodinamic*

- implică modificarea acțiunii farmacodinamice a unui medicament în urma asocierii cu un alt medicament
- la baza lor stau mecanisme de tip adiție, synergism, potențare și antagonism

### Adiție

- efectul asociat administrării concomitente a celor două medicamente = suma efectelor individuale ale acestora; acestea pot sau nu să acționeze la nivelul acelorași receptori

- ex: medicamente sedative + hipnotice + opioide

### Sinergism

- efectul asociat administrării concomitente a celor două medicamente > suma efectelor individuale ale acestora

- ex: sulfametoxazol + trimetoprim

### Potențare

- efectul unui medicament este potențat în urma asocierii cu un agent care nu posedă o astfel de acțiune farmacologică

- ex: amoxicilină + acid clavulanic (inhibitor de  $\beta$ -lactamaze)

### Antagonism

- efectul asociat administrării concomitente a celor două medicamente < suma efectelor individuale ale acestora

- ex:  $\beta$ -blocante + agoniști  $\beta$ 2-adrenergici [18]

#### *B. Interacțiuni de tip farmacocinetic*

- sunt un rezultat al modificării absorbției, distribuției, metabolizării sau excreției unui medicament de către un altul coadministrat

- determină creșterea sau reducerea expunerii la un medicament

### Absorbție

- mai multe mecanisme au fost descrise pentru interacțiunile la nivelul absorbției, printre care alterarea pH-ului la nivel gastric (ex: medicamente precum antiacidele, antihistaminicele H<sub>2</sub> sau inhibitorii pompei de protoni (IPP) cresc pH-ul gastric, ceea ce poate să altereze absorbția altor medicamente coadministrate), formarea de complexe puțin absorbabile (ex: asocierea tetraciclinelor și fluorochinolonele cu cationi bi- sau trivalenți, precum calciu, magneziu, aluminiu și fier) sau alterarea motilității gastro-intestinale (ex: metoclopramida crește motilitatea gastro-intestinală și accelerează evacuarea gastrică, iar în acest fel astfel, poate reduce absorbția digoxinei și a teofilinei) [19]

- glicoproteina P (P-gp) este o proteină transmembranară (transportor de eflux) localizată la nivelul mai multor organe (ex: ficat, rinichi, intestin subțire etc.) și care reglează absorbția intestinală a substanțelor medicamentoase și promovează excreția acestora - din acest motiv, administrarea de molecule care sunt substraturi ale P-gp cu medicamente care au capacitatea de a induce (stimula) sau inhiba activitatea acesteia (Tabel I) poate duce la apariția de interacțiuni [19].

**Tabel I. Exemple de substrat, inductori și inhibitori ai glicoproteinei P [20]**

<b>Rol</b>	<b>Exemple</b>
<b>Substrate</b>	dabigatran, digoxin, ciclosporină, atorvastatină, simvastatină
<b>Inductori</b>	carbamazepină, fenitoină, rifampicină, extract de sunătoare
<b>Inhibitori</b>	diltiazem, verapamil, claritromicină, eritromicină, amiodaronă

### Distributie

- în acest caz, două medicamente care se leagă în procent crescut de proteinele plasmatică pot să intre în competiție pentru legarea de același loc, ducând la deplasarea unuia de pe proteine și implicit, la creșterea concentrației de medicament în formă liberă, activ din punct de vedere farmacologic (ex: administrarea concomitentă de acid valproic și fenitoină poate duce la deplasarea de pe proteinele plasmatică a fenitoină) [16].

### Metabolizare

- numeroase interacțiuni medicamentoase se datorează proceselor de inducție sau inhibiție a izoenzimelor citocromului P450 (CYP450)

- în general, în cadrul inducției enzimice, medicamentul precipitant al interacțiunii stimulează activitatea uneia sau mai multor izoenzime, determinând astfel accelerarea metabolizării medicamentului substrat al aceleiași căi metabolice, reducerea concentrației plasmatică și a efectului său farmacologic

- pe de altă parte, în cadrul inhibiției enzimice, activitatea izoenzimei/lor este inhibată, rezultând în reducerea metabolizării medicamentului substrat, creșterea concentrației plasmatică a acestuia și respectiv, creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse

- o situație particulară apare atunci când medicamentul substrat este un promedicament (prodrug), a cărui biotransformare la forma activă farmacologic este mediată *via* CYP450; în acest caz, medicamentul inductor enzimatic crește efectul farmacologic al substratului, în timp ce inhibitorul enzimatic are un efect opus, respectiv reduce eficacitatea acestuia (ex: inhibitorii CYP2D6 reduc efectul analgezic al codeinei (prodrug), deoarece acțiunea sa farmacologică depinde de conversia la morfină, sub acțiunea izoenzimei deja menționate) [21].

- exemple de medicamente ce posedă proprietăți inductoare sau inhibitoare enzimice sunt prezentate în Tabelul II.

**Tabel II. Inductori și inhibitori enzimatici - exemple [17]**

<b>Izoenzima CYP450*</b>	<b>Inhibitori enzimatici</b>	<b>Inductori enzimatici</b>
CYP1A2	ciprofloxacina, fluvoxamina	fenitoina, rifampicina
CYP2C9	fluconazol	carbamazepina, rifampicina
CYP2C19	fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina, fluoxetina	lopinavir/ritonavir, rifampicina, extract de sunatoare
CYP2D6	bupropiona, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, terbinafina	
CYP3A	eritromicina, claritromicina, voriconazol, itraconazol, fluconazol, indinavir, ritonavir, saquinavir, diltiazem, verapamil, suc de grepfrut, ciprofloxacina, fluvoxamina	carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, extract de sunatoare

\*citocromul P450

### Eliminare

- rinichiul este organul responsabil pentru excreția majorității medicamentelor și a metabolizilor acestora

- spre exemplu, interacțiuni pot să apară la nivelul secreției tubulare active, deoarece unele medicamente intră în competiție pentru legarea de același sistem de transport (ex: antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) pot să crească riscul de toxicitate asociat utilizării de metotrexat datorită reducerii eliminării renale a medicamentului imunosupresor) [19].

În realitate, numărul interacțiunilor medicamentoase potențiale depășește cu mult numărul celor efectiv întâlnite în practică, deoarece multe din acestea nu prezintă relevanță clinică, respectiv nu duc la apariția unor consecințe clinice semnificative. Administrarea anumitor medicamente, în special a celor cu indice terapeutic mic și unele particularități ale pacienților, inclusiv vârsta înaintată și afectarea renală, pot contribui la creșterea riscului de apariție a unor evenimente nedorite. Cu toate că interacțiunile nu sunt întotdeauna semnificative din punct de vedere clinic, este necesar ca farmaciștii să fie sensibilizați cu privire la posibilitatea prezentării unor astfel de probleme de terapie medicamentoasă, implicarea lor putând să contribuie la prevenirea apariției reacțiilor adverse [22].

Managementul interacțiunilor medicamentoase poate să includă luarea în considerare a următoarelor opțiuni: evitarea combinației medicamentoase prin alegerea unui alt agent terapeutic (care nu mai prezintă riscul de interacțiune), ajustarea dozelor, distanțarea momentului administrării celor două medicamente, respectiv monitorizarea pacientului pentru eventualitatea apariției unor reacții nedorite [23].

Următoarele observații pot fi utile farmacistului pentru identificarea și prevenirea interacțiunilor medicamentoase:

- inițierea sau întreruperea unui medicament poate duce la apariția unei interacțiuni medicamentoase

- obținerea unui istoric medicamentos complet al pacientului, care să includă și medicamentele eliberate fără prescripție medicală (*over-the-counter*; OTC) și respectiv, suplimentele alimentare, este vitală pentru luarea în considerare a tuturor interacțiunilor potențiale

- cunoașterea mecanismelor care stau la baza interacțiunilor medicamentoase este importantă pentru evaluarea probabilității apariției acestora și respectiv, prevenirea lor

- cunoașterea efectelor farmacologice ale medicamentelor facilitează recunoașterea interacțiunilor medicamentoase de tip farmacodinamic

- medicamentele cu indice terapeutic mic (ex: amiodaronă, acenocumarol, fenitoină etc.) sunt în mod deosebit susceptibile la apariția interacțiunilor medicamentoase de tip farmacocinetic

- monitorizarea pacienților (ex: simptome, teste de laborator, concentrații plasmatic etc.) privind apariția unor potențiale consecințe nedorite poate contribui la identificarea timpurie a interacțiunilor medicamentoase și minimizarea impactului negativ al acestora

- raportarea reacțiilor adverse, în special a celor suspectate a fi datorate unor interacțiuni medicamentoase, este importantă pentru actualizarea datelor corespunzătoare profilului de siguranță a medicamentelor [17,21,22].

**În concluzie**, analiza terapiei de către farmacist și informarea pacientului asupra riscurilor asociate terapiei medicamentoase, sunt esențiale. Un pacient informat va putea mai ușor să facă diferența între reacțiile adverse și alte simptome. Cunoașterea informațiilor referitoare la prevenirea reacțiilor adverse și a interacțiunilor medicamentoase, va asigura aderența la tratament și atingerea obiectivelor terapeutice. Informația din prospectul medicamentului nu este suficientă și farmacistul ar trebui să fie pregătit să răspundă tuturor întrebărilor pacientului, fără a se limita la o informare scurtă și expeditivă și reducând astfel

tendința pacienților de a consulta resurse electronice de informare, alarmiste și nedocumentate.

### **Bibliografie:**

1. *Pereira Guerreiro M, Martins AP, Cantrill JA. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: commentary on the implications for practice and policy of a novel intervention. Int J Clin Pharm. 2012;34(5):682-5. doi: 10.1007/s11096-012-9669-4.*
2. *Besco K. Medication Misadventures I: Adverse Drug Reactions. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. eds. Drug Information: A Guide for Pharmacists, 6e. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponibil la <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2275&sectionid=177200213>. Accesat în 11.05.2019*
3. *Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. Drug Saf. 2012;35(2):105-26. doi: 10.2165/11596570-000000000-00000*
4. *Yu YM, Shin WG, Lee JY, Choi SA, Jo YH, Youn SJ et al. Patterns of Adverse Drug Reactions in Different Age Groups: Analysis of Spontaneous Reports by Community Pharmacists. PLoS One. 2015;10(7):e0132916. doi: 10.1371/journal.pone.0132916.*
5. *Agenția Europeană pentru Medicamente. Baza europeană de date privind rapoartele despre presupusele reacții adverse la medicamente. Întrebări frecvente. [Internet]. Disponibil la: <http://www.adrreports.eu/ro/faqs.html>. Accesat în 11.05.2019*
6. *Banahan BF, III. Medication Safety and Pharmacovigilance. In: Yang Y, West-Strum D. eds. Understanding Pharmacoepidemiology New York, NY: McGraw-Hill; 2011. Disponibil la: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=515&sectionid=41502859>. Accesat în 11.05.2019*
7. *Weber RJ. Medication Safety Principles and Practices. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e New York, NY: McGraw-Hill;2017. Disponibil la: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861&sectionid=146077358>. Accesat în 11.05.2019*
8. *Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. BMJ. 2018;363:k4051. doi: 10.1136/bmj.k4051.*



9. Howard R, Avery A, Bissell P. Causes of preventable drug-related hospital admissions: a qualitative study. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(2):109-16. doi: 10.1136/qshc.2007.022681.
10. Gertler SA, Coralic Z, López A, Stein JC, Sarkar U. Root Cause Analysis of Ambulatory Adverse Drug Events That Present to the Emergency Department. *J Patient Saf*. 2016;12(3):119-24. doi: 10.1097/PTS.0000000000000072.
11. Pereira Guerreiro M, Martins AP, Cantrill JA. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: development and piloting of a complex intervention. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(5):699-709. doi: 10.1007/s11096-012-9625-3.
12. Sperry ML, Pace HA. Drug Information and Contemporary Community Pharmacy Practice. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. eds. *Drug Information: A Guide for Pharmacists*, 6e New York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponibil la <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2275&sectionid=177200213>. Accesat în 11.05.2019
13. Nusair MB, Guirguis LM. How pharmacists check the appropriateness of drug therapy? Observations in community pharmacy. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(2):349-357. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.03.004.
14. Blalock SJ, Sage A, Bitonti M, Patel P, Dickinson R, Knapp P. Communicating information concerning potential medication harms and benefits: What gist do numbers convey? *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1964-1970. doi: 10.1016/j.pec.2016.07.022.
15. Ross S. Obtaining and communicating information about medicines. *Medicine*. 2016;44(7):444-7. doi:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.011
16. Scott AG, Scott GN. Mechanisms of drug interactions. *Pharmacy Tech Topics* [Internet]. 2013;18(3):1-24. Disponibil la: [https://www.ichpnet.org/publications\\_resources/member\\_resources\\_and\\_toolkits/ptt/Interactions.pdf](https://www.ichpnet.org/publications_resources/member_resources_and_toolkits/ptt/Interactions.pdf). Accesat în 02.05.2019
17. Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr*. 2012;35:85-8.
18. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*. 12 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponibil la: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2465#196787275>. Accesat în 03.05.2019

19. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A et al.. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7):601-10.
20. Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(33-34):546-55.
21. Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine.* 2016;44(7):422-426.
22. Brewer L, Williams D. Drug interactions that matter. *Medicine.* 2012;40(7):371-375.
23. Ansari JA. Drug Interaction and Pharmacist. *J Young Pharm.* 2010; 2(3): 326–331.
24. Pereira Guerreiro M, Martins AP, Cantrill JA. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: commentary on the implications for practice and policy of a novel intervention. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(5):682-5. doi: 10.1007/s11096-012-9669-4.
25. Besco K. Medication Misadventures I: Adverse Drug Reactions. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. eds. *Drug Information: A Guide for Pharmacists*, 6e. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponibil la <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2275&sectionid=177200213>. Accesat în 11.05.2019
26. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35(2):105-26. doi: 10.2165/11596570-000000000-00000
27. Yu YM, Shin WG, Lee JY, Choi SA, Jo YH, Youn SJ et al. Patterns of Adverse Drug Reactions in Different Age Groups: Analysis of Spontaneous Reports by Community Pharmacists. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132916. doi: 10.1371/journal.pone.0132916.
28. Agenția Europeană pentru Medicamente. Baza europeană de date privind rapoartele despre presupusele reacții adverse la medicamente. Întrebări frecvente. [Internet]. Disponibil la: <http://www.adrreports.eu/ro/faqs.html>. Accesat în 11.05.2019
29. Banahan BF, III. Medication Safety and Pharmacovigilance. In: Yang Y, West-Strum D. eds. *Understanding Pharmacoepidemiology* New York, NY: McGraw-Hill; 2011. Disponibil la: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=515&sectionid=41502859>. Accesat în 11.05.2019
30. Weber RJ. Medication Safety Principles and Practices. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A*

- Pathophysiologic Approach, 10e* New York, NY: McGraw-Hill;2017. Disponibil la:  
<http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861&sectionid=146077358>. Accesat în 11.05.2019
31. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018;363:k4051. doi: 10.1136/bmj.k4051.
  32. Howard R, Avery A, Bissell P. Causes of preventable drug-related hospital admissions: a qualitative study. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(2):109-16. doi: 10.1136/qshc.2007.022681.
  33. Gertler SA, Coralic Z, López A, Stein JC, Sarkar U. Root Cause Analysis of Ambulatory Adverse Drug Events That Present to the Emergency Department. *J Patient Saf*. 2016;12(3):119-24. doi: 10.1097/PTS.0000000000000072.
  34. Pereira Guerreiro M, Martins AP, Cantrill JA. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: development and piloting of a complex intervention. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(5):699-709. doi: 10.1007/s11096-012-9625-3.
  35. Sperry ML, Pace HA. Drug Information and Contemporary Community Pharmacy Practice. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. eds. *Drug Information: A Guide for Pharmacists, 6e* New York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponibil la  
<http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2275&sectionid=177200213>. Accesat în 11.05.2019
  36. Nusair MB, Guirguis LM. How pharmacists check the appropriateness of drug therapy? Observations in community pharmacy. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(2):349-357. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.03.004.
  37. Blalock SJ, Sage A, Bitonti M, Patel P, Dickinson R, Knapp P. Communicating information concerning potential medication harms and benefits: What gist do numbers convey? *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1964-1970. doi: 10.1016/j.pec.2016.07.022.
  38. Ross S. Obtaining and communicating information about medicines. *Medicine*.2016;44(7):444-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.011>
  39. Scott AG, Scott GN. Mechanisms of drug interactions. *Pharmacy Tech Topics* [Internet]. 2013;18(3):1-24. Disponibil la:  
[https://www.ichpnet.org/publications\\_resources/member\\_resources\\_and\\_toolkits/ptt/Interactions.pdf](https://www.ichpnet.org/publications_resources/member_resources_and_toolkits/ptt/Interactions.pdf). Accesat în 02.05.2019
  40. Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr*. 2012;35:85–8.

41. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*. 12 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. Disponibil la: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2465#196787275>. Accesat în 03.05.2019
42. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A et al.. *Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management*. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601-10.
43. Cascorbi I. *Drug interactions-principles, examples and clinical consequences*. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(33-34):546-55.
44. Kennedy C, Brewer L, Williams D. *Drug interactions*. *Medicine*. 2016;44(7):422-426.
45. Brewer L, Williams D. *Drug interactions that matter*. *Medicine*. 2012;40(7):371-375.
46. Ansari JA. *Drug Interaction and Pharmacist*. *J Young Pharm*. 2010; 2(3): 326–331.



## Teme \_Aplicații practice:

1. Alegeți o prescripție cu cel puțin 5 medicamente, eliberată din farmacia în care vă desfășurați stagiul. Asociați fiecare medicament cu diagnosticul corespondent, precizat pe prescripție, folosindu-vă inclusiv de *Rezumatul caracteristicilor produsului* (RCP) (<https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente>). Diagnosticul corespunde indicațiilor de utilizare din RCP?

Informații despre pacient (vârstă, sex)	Medicament prescris	Diagnosticul corespondent, menționat pe prescripție	Diagnosticul corespunde indicațiilor? (da/nu)

2. Alegeți o prescripție cu cel puțin 3 medicamente, eliberată din farmacia în care vă desfășurați stagiul. Folosind RCP și prospectul fiecăruia dintre medicamente, prezentați câte 3 reacții adverse pentru fiecare medicament, din categorii diferite de frecvență a apariției, în termenii folosiți în RCP, respectiv în prospect.

Informații despre pacient (vârstă, sex)	Medicament prescris	Reacția adversă menționată în RCP		Limbajul folosit pentru aceeași reacție adversă în prospect	
		frecvența de apariție	exemplu		

3. Identificați, în urma analizării prescripțiilor medicale eliberate în farmacia în care efectuați stagiul de practică, asistării la activități de eliberare de medicamente OTC, de către farmacistul îndrumător și respectiv, după consultarea informațiilor existente în RCP, două interacțiuni medicamentoase de tip farmacodinamic, două de tip farmacocinetic și menționați caracteristicile acestora, conform tabelelor de mai jos:

<b>Interacțiuni medicamentoase de tip farmacodinamic</b>		
1	Medicamente implicate (DCI, clasă farmacologică) (P/A)*	Descriere interacțiune (de menționat inclusiv consecințele clinice potențiale)
2	Medicamente implicate (DCI, clasă farmacologică) (P/A)*	Descriere interacțiune (de menționat inclusiv consecințele clinice potențiale)

\*P/A - de menționat în paranteză dacă medicamentul este eliberat la recomandarea medicului, pe bază de prescripție medicală (P) sau în automedicație (A)

<b>Interacțiuni medicamentoase de tip farmacocinetic</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>
Medicament precipitant*		
Medicament afectat*		
Descriere interacțiune (mecanism, consecințe clinice potențiale)**		

\*DCI, clasă farmacologică + de menționat (P/A), respectiv dacă medicamentul este eliberat la recomandarea medicului, pe bază de prescripție medicală (P) sau în automedicație (A); \*\*de menționat nivelul la care are loc interacțiunea (absorbție/distribuție/metabolizare/eliminare), mecanismul exact implicat (ex: inhibiție/inducție enzimatică, deplasare de pe proteinele plasmatic etc.) și ce consecințe clinice ar putea să rezulte în urma acesteia



## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN FARMACIA DE SPITAL

### Competențe dobândite în farmacia de spital

Competențe	Activități planificate
Cunoașterea modului de organizare a spațiului farmaciei, circuite funcționale, dotări etc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiarizarea cu modul de organizare a spațiului farmaceutic:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ identificare circuite</li> <li>○ identificare echipament, mobilier, aparatură, veselă etc</li> </ul> </li> </ul>
Asimilarea documentelor referitoare la înregistrarea și trasabilitatea medicamentelor din farmacie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Înregistrarea facturilor</li> <li>• Prezentarea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ registrului de evidență a substanțelor farmaceutice, preparate oficinale, elaborări</li> <li>○ registru de evidență a produselor stupefiante</li> </ul> </li> </ul>
Cunoașterea medicamentelor specifice farmaciei de spital	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiarizarea cu:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DCI-uri,</li> <li>○ concentrații,</li> <li>○ forme farmaceutice,</li> <li>○ incompatibilități,</li> <li>○ mod administrare, preparare individualizată</li> </ul> </li> </ul>
Asimilarea documentelor referitoare la supravegherea medicamentelor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiarizarea cu :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fișe de farmacovigilență</li> <li>○ situația medicamentelor cu termen de expirare apropiat</li> <li>○ fișe cu analiza substanțelor</li> </ul> </li> </ul>

	<p>medicamentoase și a apei distilate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ evidența retragerilor</li> <li>○ arhiva farmaciei</li> </ul>
Recepția calitativă și cantitativă a produselor din farmacie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Preluarea produselor și efectuarea recepției calitative și cantitative</li> </ul>
Cunoașterea activității de depozitare și conservare a produselor din farmacie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Însușirea regulilor pentru depozitarea corectă a produselor</li> <li>● Aranjarea produselor la locurile de depozitare</li> <li>● Monitorizarea depozitării și a condițiilor de temperatură</li> </ul>
Prepararea medicamentelor magistrale și a elaborărilor	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Însușirea regulilor pentru prepararea corectă a produselor magistrale și a elaborărilor</li> <li>● Participarea la prepararea produselor magistrale și a elaborărilor</li> </ul>
Eliberarea medicamentelor pe secții	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Însușirea regulilor pentru eliberarea corectă a medicației pe secții</li> <li>● Participarea la eliberarea corectă a medicației pe secții</li> </ul>
Înțelegerea importanței implicării farmaciștilor în programe desfășurate în cadrul spitalului	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cunoașterea programelor de sănătate desfășurate în spital care implică și farmaciștii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ program supraveghere consum de antibiotice (ANTB)</li> <li>○ raportare reacții adverse (RA) etc</li> </ul> </li> </ul>

## Rolul și implicarea farmacistului de spital

Potrivit legislației în vigoare privind înființarea, organizarea și funcționarea farmaciilor și drogheriilor, farmacia de spital este definită ca *“farmacie cu circuit închis - unitatea farmaceutică ce asigură asistența cu medicamente de uz uman și dispozitive medicale, aflate în gestiunea unității farmaceutice, pentru bolnavii internați în unități sanitare, în unități medicale aflate în structura ministerelor cu rețea sanitară proprie, pentru serviciul de ambulanță, precum și pentru ambulatoriu în cadrul programelor naționale de sănătate și ambulatoriul unităților medicale aflate în structura ministerelor cu rețea sanitară proprie, conform legislației în vigoare” (art.1). Farmacia cu circuit închis se organizează ca secție fără paturi în structura organizatorică a unităților sanitare sau în structura instituției sau asociației care o deține și va fi condusă de farmacistul-șef. (art.41)*

Potrivit aceleiași legislații (Ordin nr.444/2019), care a înlocuit Ordinul nr.962/2009) au fost aduse următoarele completări privind organizarea farmaciei de spital:

- crearea unui spațiu separat (pe secție sau în farmacie) pentru prepararea diluțiilor citostatice;
- transportul medicamentelor în condiții speciale în vederea respectării intervalului de temperatură impus de stabilitatea medicamentelor;
- suprafața farmaciei de circuit închis în funcție de numărul de paturi /unitatea sanitară [1].

Personalul farmaciei de circuit închis se compune din farmaciști, asistenți de farmacie și personal auxiliar.

Farmacistul de spital este indispensabil echipei medicale, fiind tot timpul un liant între medic, asistentul medical și pacient. Este necesară încurajarea unei relații cu ceilalți profesioniști din sănătate, relație considerată ca un parteneriat terapeutic ce implică o încredere mutuală în tot ceea ce are legătură cu tratamentul medicamentos [2]. În acest context, farmacistul trebuie să contribuie la nivelul spitalului la promovarea unei politici în favoarea utilizării raționale a medicamentelor.

Se poate spune că farmacistul de spital este *un pion de rezistență al sistemului sanitar.*

Farmacistul este supus la o serie de provocări zilnice pentru a realiza și asigura un serviciu calitativ farmaceutic, pentru a evita riscurile asociate asistenței medicale în vederea creșterii siguranței pacientului și de a monitoriza eliberarea medicației, dar și a prescripției de la nivelul fiecărei secții.

Pe lângă activitatea curentă, farmacistul este implicat în:

- monitorizarea consumului de antibiotice din spital și traseul complet al produselor eliberate;
- monitorizarea continuă a siguranței unui medicament;
- evitarea riscurilor și monitorizarea/identificarea reacțiilor adverse;
- participarea la întocmirea de protocoale medicale pe baza ghidurilor clinice actualizate;
- păstrarea și gestionarea în farmacia spitalului a medicației din studiile clinice (activitatea fiind monitorizată de către farmacistul șef /farmacistul clinician/farmacolog (după caz);
- activitatea de dizolvare, diluție pentru preparatele parenterale (soluții injectabile sau perfuzabile) specifice fiecărei secții (activitatea fiind supervizată de către farmacistul clinician);

De asemenea, farmacistul șef/sau înlocuitorul acestuia face parte din colectivul de farmacovigilență.

### **Obiective specifice:**

În vederea completării și dezvoltării profesionale, studenții farmaciști, la sfârșitul anului IV, în cadrul practicii de specialitate într-o farmacie de spital, trebuie să-și însușească competențe specifice desfășurării activității în cadrul acesteia. În acest scop se propun următoarele obiective de urmărit și consemnat în activitatea de practică farmaceutică:

- ***Cunoașterea modului de organizare a spațiului farmaciei, circuite funcționale, dotări***

Farmacistul tutore va prezenta studentului farmacia pentru a lua la cunoștință modul de organizare a spațiului farmaciei, circuitele funcționale, dotările cu echipamente, mobilier, aparatură și veselă.

Pe baza schemei farmaciei studentul va identifica circuitele pentru:

- primirea și depozitarea medicamentelor;
- prepararea și eliberarea medicamentelor magistrale și elaborări;

- eliberarea medicamentelor pe secții;
- circuitele comune pentru personal (farmacie, secții).

Studentul va identifica modul de aranjare a medicamentelor în oficiină și depozit, precum și a substanțelor medicamentoase în receptură.

- ***Asimilarea documentelor referitoare la înregistrarea și trasabilitatea medicamentelor din farmacie***

Farmacistul tutore va prezenta studentului documentele necesare în farmacie privind activitatea tehnică: facturi și modul lor de înregistrare, registrul pentru copierea rețetelor, registrul pentru evidența toxicelor și stupefiantelor, registrul de elaborări, caietul pentru analiza substanțelor. Studenții – sub îndrumarea farmacistului – vor fi implicați în realizarea documentelor specifice.

- ***Cunoașterea medicamentelor specifice farmaciei de spital***

Pe parcursul stagiului studentul trebuie să se familiarizeze cu DCI-urile prescrise și eliberate în farmacia de spital, forme farmaceutice, incompatibilități, mod de administrare.

Studenții practicanți trebuie să identifice formele farmaceutice cu frecvența cea mai mare în prescriere. De asemenea, se recomandă identificarea în condicile de prescriere a unor eventuale incompatibilități.

- ***Asimilarea documentelor referitoare la supravegherea medicamentelor***

În urma stagiului de practică studentul trebuie să fie familiarizat cu:

- fișele de analiză a substanțelor farmaceutice și a apei distilate;
- evidența retragerilor;
- evidența medicamentelor care expiră;
- arhiva farmaciei;
- modul de raportare a reacțiilor adverse.

- ***Participarea la recepția calitativă și cantitativă a produselor din farmacie***

Studentul practicant trebuie să cunoască și să participe la recepția cantitativă, calitativă și valorică a medicamentelor, substanțelor farmaceutice și materialelor sanitare eliberare prin farmacia de spital.

Aspectele specifice care trebuie urmărite sunt:

- identificarea și descrierea părților componente ale unei facturi (modul de completare, serie/lot, perioada de valabilitate în concordanță cu cea înscrisă pe ambalaj);
- verificarea prețurilor înscrise în factură (care nu trebuie să depășească prețul maximal înscris în contract);
- cunoașterea modului de întocmire a notelor de recepție pentru medicamente, substanțe farmaceutice și materiale sanitare eliberare prin farmacia de spital;
- utilizarea sistemelor informatice (program de gestiune) în activitatea de recepție a farmaciei - înregistrarea facturilor, întocmirea și emiterea notelor interne de recepție în gestiunea farmaciei;

Studentii vor participa efectiv sub îndrumarea farmacistului tutore la preluarea de medicamente și alte produse de sănătate și vor parcurge toate etapele recepției.

- ***Însușirea activității de depozitare și conservare a produselor din farmacie***

Studentul practicant trebuie să își însușească regulile pentru depozitarea corectă a produselor. Astfel, la finalul perioadei de practică, studentul trebuie să cunoască:

- aranjarea produselor la locurile de depozitare;
- identificarea medicamentelor/produselor farmaceutice care se depozitează la zona „carantină”;
- monitorizarea condițiilor de temperatură și umiditate în vederea respectării condițiilor de păstrare.

- ***Implicarea în activitatea de preparare a medicamentelor magistrale și a elaborărilor***

În vederea participării la activitatea de receptură, studentul farmacist trebuie să își însușească regulile pentru prepararea corectă a produselor magistrale și a elaborărilor.

Sub îndrumarea și supravegherea farmacistului tutore, studentul practicant va participa efectiv la pregătirea și realizarea de preparate magistrale și oficinale (soluții, unguente, pulberi etc) în funcție de specificul și solicitările secțiilor.

- ***Participarea la eliberarea medicamentelor/ produselor de sănătate pe secții***

Studentul va fi implicat – sub stricta supraveghere a farmacistului tutore – în eliberarea medicației pe secție.

În acest scop este necesară însușirea regulilor pentru eliberarea corectă a medicației pe secții, pe baza condicilor de prescripții medicale.

- ***Înțelegerea importanței implicării farmaciștilor în programe de sănătate desfășurate în cadrul spitalului***

Cunoașterea și implicarea în programele naționale de sănătate ce se desfășoară în cadrul farmaciei de spital este o parte importantă a activității de practică.

În plus, studenții trebuie să fie familiarizați cu toate activitățile în care este implicat farmacistul de spital:

- supravegherea consumului de antibiotice,
- raportarea reacțiilor adverse etc.

Studentul va întreba farmacistul tutore câte reacții adverse au fost raportate din partea spitalului/farmaciei de spital pe site-ul ANMDM și va fi familiarizat cu modul de raportare.

### ***Bibliografie:***

1. *Ordinul ministrului sănătății nr. 444/2019 pentru aprobarea Normelor privind înființarea, organizarea și funcționarea unităților farmaceutice, Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 270/2019.*
2. *Ordinul ministrului sănătății nr. 75/2010 pentru aprobarea Regulilor de bună practică farmaceutică, Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 91/2010.*



## *Teme\_Aplicații practice:*

1. Descrieți spațiului farmaciei cu destinația fiecărei încăperi.
2. Identificați medicamente/produse farmaceutice care se depozitează la zona „Carantină”. Exemplificați menționând motivul.
3. Identificați formele farmaceutice cu frecvența cea mai mare în prescriere.
4. Executați și descrieți preparate magistrale și oficinale care se prepară în farmacia de spital în care vă efectuați practica.
5. Raportați împreună cu farmacistul tutore reacțiile adverse de pe parcursul stagiului, pe site-ul ANMDN.
6. Prin analiza prescrierilor zilnice de antibiotice identificați din condicile de prescripție medicală care este clasa de antibiotice cea mai frecvent utilizată în farmacia de spital în care vă efectuați practica.

La clasa de antibiotice identificată menționați spectrul ei antimicrobian și specificați prin ce se evidențiază de celelalte clase de antibiotice.



## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN DEPOZITUL FARMACEUTIC

### Competențe dobândite în depozitul farmaceutic

Competențe	Activități planificate
<p>Cunoașterea specificului profesiei de farmacist în depozitul farmaceutic</p> <p>Observarea și cunoașterea specificului distribuitorului angro de medicamente la care se desfășoară stagiul practic</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participarea la toate activitățile specifice profesiei de farmacist - persoană responsabilă/persoană responsabilă cu calitatea</li> <li>• Desfășurarea activităților autorizate</li> <li>• Asigurarea acurateței și calității înregistrărilor în acord cu buna practică de distribuție angro a medicamentelor și în conformitate cu procedurile standard de operare stabilite pentru fiecare tip de activitate</li> <li>• Cunoașterea modului de compartimentare a depozitului de medicamente: zona de recepție, de depozitare, de livrare</li> <li>• Utilizarea sistemului de monitorizare și control al temperaturii și umidității, atât pentru zonele de depozitare, cât și pentru flota de distribuție a mărfii</li> <li>• Cunoașterea Regulamentului de ordine interioară</li> </ul>
<p>Cunoașterea principiilor și metodelor de lucru</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiarizarea cu procedurile standard de operare specifice depozitului: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ procedura de recepție a mărfii,</li> <li>○ procedura de depozitare și evidență,</li> <li>○ procedura de inventariere a mărfii,</li> <li>○ procedura de pregătire a comenzilor,</li> <li>○ procedura de livrare,</li> <li>○ procedura de procesare și operare a retururilor,</li> </ul> </li> </ul>

<p>Familiarizarea cu abilități practice specifice</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ procedura de produse ale lanțului de frig,</li> <li>○ procedura de depozitare produse necomercializabile - carantină,</li> <li>○ procedura de distribuție și control a produselor psihotrope și stupefiante,</li> <li>○ procedura de blocare și retragere a produselor,</li> <li>○ procedura privind produsele falsificate,</li> <li>○ procedura de autoinspecție</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Însușirea Sistemelor de management al calității SR EN ISO 9001:2015</li> </ul>
<p>Cunoașterea legislației pe care se bazează activitatea depozitelor farmaceutice din România, respectiv colaborarea cu alte instituții</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Studiul legislației în vigoare pe care se bazează activitatea din depozitul farmaceutic</li> <li>● Studiul prevederilor legale în ceea ce privește metodologia de lucru în depozitul farmaceutic</li> <li>● Documentare în ceea ce privește: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ghidul privind buna practică de distribuție angro a medicamentelor</li> <li>○ Normele de aplicare în vigoare</li> </ul> </li> <li>● Documentare în ceea ce privește relațiile de colaborare cu autoritățile profesionale, respectiv cu organele de control (ANMDM, MS și instituțiile subordonate sau aflate în coordonarea acestuia, Directia Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor).</li> </ul>

## Distribuția angro a medicamentelor

Depozitul farmaceutic este o unitate sanitară care are ca obiect de activitate achiziționarea, depozitarea și distribuția medicamentelor de uz uman precum și a altor produse, respectiv substanțe farmaceutice.

Distribuția angro a medicamentelor reprezintă totalitatea activităților de procurare, deținere, custodie, livrare sau export de medicamente, cu excepția activității de eliberare a acestora către populație. Distribuția angro și depozitarea medicamentelor se efectuează numai pentru medicamente care au autorizații de punere pe piață (APP), eliberate de Comisia Europeană sau de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

Distribuitorii angro de medicamente pot deține și distribui și alte produse, precum: substanțe farmaceutice, cosmetice, suplimente alimentare, dispozitive medicale, plante și produse din plante, dar cu mențiunea că trebuie respectată legislația specifică domeniului respectiv de activitate.

### **Obiective specifice:**

În timpul stagiului de practică la un depozit de medicamente, studenții trebuie să observe și să înțeleagă:

- modul în care este organizată activitatea de către distribuitorul angro de medicamente;
- modul în care sunt implementate procedurile standard specifice (Regulile de bună practică de distribuție angro a medicamentelor).

### • **Aspecte legislative: organizare și funcționare**

Distribuitorii de medicamente nu pot funcționa decât în baza unei autorizații de distribuție angro, care este emisă de ANMDM, în conformitate cu prevederile titlului XVIII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, și ale prevederilor Ordinului nr. 761/2015 pentru aprobarea Ghidului privind buna practică de distribuție angro a medicamentelor, respectiv ale Ordinului nr. 131/2016 pentru aprobarea Normelor privind autorizarea unităților de distribuție angro de medicamente de uz uman, certificarea de bună practică de distribuție și înregistrarea brokerilor de medicamente de uz uman.

Pentru a obține o autorizație de distribuție, distribuitorii de medicamente trebuie să dețină spații, instalații și echipamente potrivite și adecvate pentru asigurarea conservării și distribuției medicamentelor, să aibă personal corespunzător și, în particular, persoana calificată desemnată ca responsabil trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute de legislația din România.

Distribuitorul trebuie să respecte principiile prevăzute de Ghidul de bună practică de distribuție angro a medicamentelor (GBPD), în vederea asigurării calității în procesul de distribuție a produselor farmaceutice. Aplicarea principiilor GBPD garantează menținerea calității medicamentelor în toate etapele lanțului, pornind de la producător, distribuitor, farmacie, până la beneficiarul final.

Distribuitorii angro trebuie să mențină un sistem al calității care stabilește responsabilitățile, procesele și principiile de management al riscului pentru activitățile pe care le desfășoară. Sistemul de calitate trebuie să cuprindă structura organizațională, procedurile, procesele și resursele, precum și activitățile necesare pentru a garanta că produsul livrat își păstrează calitatea și integritatea și rămâne în interiorul lanțului legal de aprovizionare în timpul depozitării și/sau al transportului.

În acest sens, este desemnată o persoană responsabilă pentru asigurarea, implementarea și menținerea unui sistem de calitate. Este necesară elaborarea unui manual al calității sau a unei documentații echivalente. Reprezentantul legal al distribuitorului trebuie să dețină o procedură scrisă pentru analiza periodică a sistemului de calitate. Procedurile de lucru se actualizează din doi în doi ani sau oricând este necesar acest lucru, în conformitate cu legislația în vigoare.

Sistemul calității aplicat de distribuitorii angro de medicamente trebuie să asigure faptul că:

- medicamentele sunt procurate, deținute, furnizate sau exportate cu respectarea cerințelor BPD și conform APP-ului;
- responsabilitățile reprezentantului legal sunt specificate în mod clar;
- produsele sunt livrate destinatarilor corespunzători într-un termen satisfăcător, între 2-4 ore, de două ori pe zi sau în regim de urgență;
- înregistrările sunt făcute în timp real, în format electronic și pe suport de hârtie;
- deviațiile de la procedurile stabilite sunt documentate și investigate;
- se întreprind acțiuni corective și preventive corespunzătoare (cunoscute sub denumirea de ACAP), pentru a corecta și a preveni deviațiile, în conformitate cu principiile managementului riscului în domeniul calității.

De asemenea, sistemul calității trebuie să asigure faptul că medicamentele de calitate corespunzătoare sunt livrate corect la destinatar, într-o perioadă de timp convenabilă. Este obligatoriu să existe un sistem de urmărire care să permită detectarea oricărui medicament neconform și, de asemenea, să existe o procedură eficientă de retragere. Retragerea unui produs se face după un calendar stabilit între producător, distribuitor și ANMDM sau, în regim de urgență, în 24 ore.

Distribuitorul trebuie să-și elaboreze politica în domeniul calității, documentată, autorizată oficial de managementul de la cel mai înalt nivel, care să descrie conceptele generale și cerințele organizației privind calitatea.

### • ***Organigrama și responsabilități***

Fiecare unitate de distribuție angro trebuie să aibă o structură organizatorică adecvată, reprezentată sub forma unei organigrame. Aceasta trebuie să redea responsabilitățile în acord cu competențele, autoritatea, relațiile ierarhice ale personalului. Toate acestea sunt clar descrise în fișele postului, pentru fiecare angajat în parte.

Distribuitorul angro trebuie să desemneze o persoană responsabilă care trebuie să aibă calificările și să îndeplinească toate condițiile prevăzute de legislația din România, conform art. 790 lit. b) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare. Persoana responsabilă trebuie să aibă competențe și experiență adecvate, precum și cunoștințe și instruire în domeniul BPD.

Atribuțiile persoanei responsabile sunt următoarele:

- să se asigure că s-a implementat și se menține un sistem de management al calității;
- să se concentreze asupra gestionării activităților autorizate și asupra acurateței și calității înregistrărilor;
- să asigure implementarea și menținerea unor programe de instruire inițială și continuă;
- să coordoneze și să efectueze cu promptitudine operațiunile de retragere a medicamentelor;
- să asigure tratarea eficientă a reclamațiilor pertinente ale clienților;
- să se asigure că furnizorii și clienții sunt aprobați;
- să aprobe activitățile subcontractate care pot avea un impact asupra BPD;

- să se asigure că se efectuează autoinspecții la intervale regulate corespunzătoare (după un program prestabilit) și că se iau măsurile corective necesare;
- să țină o evidență corespunzătoare a sarcinilor delegate;
- să ia decizii cu privire la destinația finală a produselor returnate, respinse, retrase sau falsificate;
- să aprobe returnurile în stocul comercializabil;
- să asigure respectarea tuturor cerințelor suplimentare.

Persoana responsabilă trebuie să aibă competențe și experiență adecvate, precum și cunoștințe și instruire în domeniul BPD.

Personalul implicat în toate etapele de distribuție a medicamentelor trebuie să fie competent și suficient numeric, pentru a putea asigura păstrarea calității acestora. Personalul trebuie să beneficieze de instruire, atât la angajare, cât și periodic. În acest sens, se elaborează un program de instruire anual, conform unor proceduri standard de operare, stabilindu-se temele ce urmează a fi prezentate. Conform procedurilor, se vor face înregistrări ale instruirii pentru fiecare temă propusă, iar eficacitatea instruirii se va reflecta în evaluări, toate acestea reprezentând atribuții ale persoanei responsabile. Instruirea trebuie să includă aspecte legate de identificarea produsului și de prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul de aprovizionare. Personalul care lucrează cu orice produse care necesită condiții de manipulare mai stricte trebuie să beneficieze de instruire specifică.

Trebuie instituite și respectate proceduri corespunzătoare privind igiena personalului, adecvate activităților desfășurate. Procedurile respective trebuie să facă referire la sănătatea, igiena și echipamentul personalului.

- ***Localuri, spații și echipamente, igienizare***

Localurile de depozitare trebuie să fie situate, proiectate, construite, finisate și întreținute astfel încât să corespundă operațiilor care trebuie realizate. Compartimentarea spațiului depozitului se realizează astfel încât să se poată desfășura în condiții optime toate operațiile specifice, să permită desfășurarea corectă a tuturor operațiilor și cu evitarea oricărui efect nedorit sau neașteptat asupra calității medicamentelor.

Spațiile și echipamentele trebuie să fie concepute, construite, adaptate și întreținute într-un mod care să asigure siguranța în exploatare și care să convină cel mai bine organizării și desfășurării activităților.

Spațiile de depozitare vor fi dotate cu:

- a. echipamente pentru verificarea și menținerea temperaturii și umidității, însoțite de certificate de conformitate și de dovada calibrării acestora (buletine de metrologie);
- b. echipamente de protecție împotriva rozătoarelor și a insectelor - capcane pentru rozătoare și insectocutoare pentru insecte;
- c. rafturi metalice cu polițe din metal sau sticlă, europaleti și dulapuri metalice;
- d. un sistem care să prevină accesul persoanelor neautorizate în aceste spații - sistem de control acces (cu cartele, alfanumeric sau amprentă digitală/iris), sistem de monitorizare audio-video.

Capacitatea localurilor trebuie să fie adecvată pentru păstrarea în ordine a medicamentelor, în conformitate cu statutul lor. Medicamentele trebuie depozitate în zone separate, marcate clar, iar accesul la acestea trebuie limitat la personalul autorizat. Orice sistem care înlocuiește separarea fizică, precum și separarea electronică pe baza unui sistem computerizat, trebuie să prezinte un grad de siguranță echivalent și să fie validat.

Spațiile și facilitățile de depozitare trebuie să fie curate, fără deșeuri sau praf, uscate și cu temperatură menținută între limite acceptabile. Trebuie să existe programe și instrucțiuni de curățenie, precum și înregistrări în acest sens. Este necesar să se aleagă echipamente și produse de curățare adecvate, autorizate de Ministerul Sănătății (MS), care trebuie utilizate astfel încât să nu constituie o sursă de contaminare.

Spațiile trebuie proiectate și dotate astfel încât să asigure protecție împotriva pătrunderii insectelor, a rozătoarelor sau a altor animale. De asemenea, trebuie să existe un program detaliat de combatere a dăunătorilor conform procedurii de Pest Control.

Temperatura trebuie controlată și înregistrată periodic pe parcursul zilei. Dacă se cer condiții de temperatură specifice, atunci spațiile de depozitare trebuie să fie echipate cu instrumente de înregistrare a temperaturii și/sau alte dispozitive care să indice dacă aceste condiții au fost respectate. Aceste înregistrări trebuie păstrate, în general, pe o durată de 3 ani, în concordanță cu termenul de valabilitate al medicamentelor.

- **Recepția și depozitarea**

Recepția se realizează cu scopul de a garanta că livrarea primită este corectă, că medicamentele provin de la furnizorii aprobați și că acestea nu au fost deteriorate în mod vizibil în timpul transportului.

Depozitarea și manipularea medicamentelor trebuie să se facă în conformitate cu RBPD. Fiecare medicament în parte beneficiază de un spațiu de depozitare clar definit, astfel încât să se permită identificarea și manipularea cu ușurință a ambalajelor de către operatori. Este permisă utilizarea de sisteme electronice validate pentru identificarea locului destinat fiecărui produs, în felul acesta fiind eliminate erorile.

Organizarea stocurilor trebuie să permită rotația acestora după principiul “primul care expiră, primul care iese” (en. *first expired, first out, FEFO*), ținând cont de data expirării. Produsele cu termenul de valabilitate depășit nu pot fi distribuite, acestea fiind retrase din stoc, izolate și distruse prin eliminare finală/incinerare de către firme specializate.

Medicamentele stupefiante și psihotrope trebuie să fie depozitate și păstrate în loc separat, protejat contra efracției și pot fi însoțite doar de documentele prevăzute pentru distribuția lor și nu de alte produse sau obiecte. Distribuția acestora se face în cutii închise cu sigilii.

Produsele identificate ca necorespunzătoare pentru distribuție din diverse cauze, cum ar fi produsele deteriorate sau cele cu vicii ascunse (lipsă traducere în limba română, lipsă/modificare/expirare APP, ambalare neconformă, lipsă notificare produs, lipsă buletine de analiză sau certificate de calitate etc.) trebuie izolate într-un spațiu destinat pentru a nu fi confundate și distribuite.

Atunci când statutul de carantină al produselor se asigură prin păstrare în zone delimitate fizic, acestea trebuie să fie clar marcate, iar accesul trebuie să fie permis numai personalului autorizat.

- **Colectarea și furnizarea**

În procesul de colectare trebuie avut în vedere principiul FEFO. Trebuie efectuate controale care să garanteze că produsul colectat este cel corect. La momentul colectării, produsul trebuie să aibă o perioadă de valabilitate rămasă corespunzătoare.

Medicamentele trebuie să fie distribuite angro numai persoanelor juridice care sunt autorizate în România să distribuie (angro, en detail) astfel de produse.



Conform GBPD, trebuie să existe înregistrări privind operațiile de distribuție efectuate, care să conțină următoarele informații:

- denumirea completă și adresa persoanei juridice a distribuitorului angro, informații despre transportator;
- denumirea completă și adresa persoanei juridice a destinatarului;
- descrierea produselor, inclusiv: denumirea, forma farmaceutică și doza;
- cantitatea (numărul de unități comerciale din fiecare serie de medicament și cantitatea pe fiecare unitate comercială – dacă este cazul);
- numărul de serie și data de expirare;
- condițiile necesare pentru transport și depozitare (dacă este cazul);
- un număr unic care să permită identificarea fiecărei livrări.

Înregistrările distribuției trebuie să conțină suficiente informații pentru a permite trasabilitatea medicamentului, să faciliteze retragerea unei serii de produs, dacă este necesar; mai mult, trebuie să faciliteze detectarea surselor de medicamente contrafăcute, după caz. Fiecare parte implicată în lanțul de distribuție are responsabilitatea de a asigura trasabilitatea medicamentului.

Mijloacele de transport trebuie să fie echipate corespunzător și validate pentru a preveni expunerea produselor la condiții care ar putea afecta stabilitatea, integritatea ambalajelor și pentru a preveni contaminarea. Capacitatea mijloacelor de transport și a containerelor de transport trebuie să fie în concordanță cu volumul de distribuție a produselor, pentru a permite păstrarea în ordine a medicamentelor în timpul transportului, dar și segregarea, în timpul transportului, a medicamentelor respinse, retrase, returnate, precum și a celor suspectate de contrafacere.

Mijloacele de transport trebuie prevăzute cu un sistem propriu de asigurare și monitorizare a temperaturii și umidității. Majoritatea medicamentelor se păstrează și se transportă în condiții normale: temperatura de maxim 25°C, umiditate relativă  $60 \pm 5\%$ , iar când se transportă medicamente care reclamă condiții speciale de păstrare (2-8°C), aceste condiții trebuie să fie asigurate, controlate și monitorizate conform cerințelor.

Dispozitivele folosite pentru monitorizarea condițiilor de temperatură și umiditate trebuie să fie calibrate și validate la intervale stabilite, iar rezultatele calibrărilor trebuie arhivate.

Distribuitorul trebuie să facă dovada monitorizării parametrilor de temperatură și umiditate în timpul transportului medicamentelor, prin păstrarea înregistrărilor, cel puțin un an după expirarea perioadei de valabilitate a unui

medicament distribuit, dacă legislația nu prevede altfel. Pentru o siguranță sporită a medicamentului pe perioada transportului, trebuie utilizate echipamente de monitorizare a mijlocului de transport, cum ar fi de exemplu dispozitive electronice de urmărire prin satelit, Global Positioning System (GPS).

Medicamentele trebuie să fie păstrate și distribuite în containere de transport care să nu influențeze negativ calitatea produselor și care să ofere protecție adecvată împotriva factorilor externi, inclusiv împotriva contaminării. Medicamentele trebuie protejate pe parcursul transportului pentru a preveni accesul neautorizat.

Containerele trebuie să fie etichetate corespunzător, conform legislației, și trebuie igienizate periodic. Etichetarea containerelor trebuie să se facă folosind abrevieri, denumiri sau coduri acceptate pe plan național sau internațional.

În cazul produselor care necesită condiții speciale de transport și/sau depozitare, pe eticheta containerului trebuie să se regăsească înscrisuri care să precizeze aceste condiții.

- ***Retrageri***

Operațiunile de retragere trebuie să poată fi inițiate în mod prompt, în orice moment. Orice operațiune de retragere trebuie înregistrată în momentul desfășurării sale. Evidențele trebuie puse în mod imediat la dispoziția ANMDM.

Trebuie să existe un sistem, care să includă proceduri scrise, pentru a retrage prompt și eficient orice medicament dovedit a fi neconform sau suspectat de contrafacere. Este necesar să fie desemnată o persoană responsabilă cu retragerile și care să gestioneze procesul de retragere. Medicamentele retrase trebuie separate în timpul transportului și clar etichetate ca produse rechemate.

Pe timpul depozitării, respectiv transportului, trebuie aplicate și menținute condițiile de depozitare/transport adecvate, până la luarea unei decizii privind soarta medicamentului respectiv.

- ***Produse returnate***

Un distribuitor angro trebuie să primească medicamente returnate de la o unitate de distribuție en detail sau de la o altă persoană autorizată pentru a furniza medicamente, respectând termenii și condițiile contractului dintre distribuitorul angro și farmacie.

Gestionarea procesului de returnare trebuie realizată astfel încât să nu se permită pătrunderea medicamentelor contrafăcute și falsificate.

## ***Bibliografie:***

Documentele de referință care stau la baza activității unităților de distribuție angro a medicamentelor sunt:

1. *Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 652 din 28 august 2015.*
2. *OMS 761/2015 pentru aprobarea Ghidului privind buna practică de distribuție angro a medicamentelor.*
3. *OMS 131/2016 pentru aprobarea Normelor privind autorizarea unităților de distribuție angro de medicamente de uz uman, certificarea de bună practică de distribuție și înregistrarea brokerilor de medicamente de uz uman.*
4. *SR EN ISO 9001:2015 Sisteme de management al calității. Cerințe*
5. *Legea nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope.*
6. *HG 1915/22.12.2006 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a prevederilor Legii nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope.*
7. *Directiva 2011/62/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2011 de modificare a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman în ceea ce privește prevenirea pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul legal de aprovizionare.*



### *Teme \_Aplicații practice:*

1. Descrieți spațiul și modul de compartimentare al depozitului farmaceutic în care vă desfășurați activitatea, cu indicarea destinației fiecărei zone.
2. Precizați elementele componente ale unei proceduri standard de operare specifice depozitului de medicamente.
3. Dați un exemplu de procedură, detaliind conținutul acesteia.
4. Identificați și enumerați procedurile care stau la baza asigurării calității în depozitul farmaceutic.

## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ

### Competențe dobândite în industria farmaceutică

Competențe	Locul de muncă	Activități planificate
<p>Cunoașterea procedurilor generale, a procedurilor standard de operare, instrucțiuni de lucru etc</p> <p>Cunoașterea modalităților de înregistrare a activităților prevăzute în proceduri</p> <p>Cunoașterea Regulilor de Bună Practică de Fabricație referitoare la localurile și echipamentele de producție</p> <p>Cunoașterea caracteristicilor principale privind clasele de curățenie din zona de producție și de depozitare specifice fiecărei forme farmaceutice</p>	<p>Departament Asigurarea Calității</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiarea procedurilor existente din cadrul Compartimentului de Asigurarea Calității din unitatea de producție</li> <li>• Studiarea modalităților de înregistrare a procedurilor în cadrul Compartimentului de Asigurare a Calității</li> <li>• Înțelegerea caracteristicilor specifice localurilor și facilităților destinate activității de producție (cântărire, divizare, omogenizare, granulare, comprimare, acoperire, repartizare în fiole, flacoane, tuburi, cutii și stocare)</li> <li>• Înțelegerea caracteristicilor principale privind clasele de curățenie din zona de producție și de depozitare specifice fiecărei forme farmaceutice fabricate</li> </ul>
<p>Cunoașterea organizării fluxului de producție pentru produsele solide orale</p>	<p>Departament Producție Forme Farmaceutice Solide</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Înțelegerea organizării fluxului de producție a produselor solide orale (comprimate, capsule etc)</li> </ul>
<p>Cunoașterea organizării fluxului de producție</p>	<p>Departament Producție</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Înțelegerea organizării fluxului de producție a produselor lichide</li> </ul>

pentru produsele lichide injectabile	Forme Farmaceutice Injectabile	injectabile (soluții, suspensii etc)
Cunoașterea documentației necesare în vederea obținerii APP-ului	Departament Dezvoltare și Înregistrări	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiarea documentației specifice care se include în dosarul de înregistrare pentru obținerea APP-ului (descriere și compoziție, dezvoltare farmaceutică, fabricație, controlul excipienților, controlul produsului finit etc)</li> </ul>
Cunoașterea organizării activității de control a calității  Cunoașterea modului în care se realizează prelevarea, etichetarea și păstrarea probelor de analiză și a principalelor metode de analiză utilizate în laboratorul de Control a Calității	Departament Controlul Calității	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Înțelegerea organizării activității de control a calității (control materii prime, control produs intermediar, control produs finit; monitorizare condiții ambientale)</li> <li>• Înțelegerea modului în care se realizează prelevarea, etichetarea și păstrarea probelor de analiză (probă de referință, contraprobă etc)</li> <li>• Cunoașterea principalelor metode de analiză utilizate în laborator</li> </ul>
Cunoașterea modului de realizare a unui studiu clinic de bioechivalență / biodisponibilitate (parte organizatorică, parte clinică, parte analitică, parte statistică și întocmirea raportului final al studiului)	Departament Studii Clinice de Bioechivalență	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiarea condițiilor în care se realizează un studiu clinic de dovedire a eficienței și siguranței unui produs medicamentos: documentație și aprobări necesare pentru realizarea studiului, etapele de realizare a studiului, raportarea studiului, personal implicat</li> </ul>

## Cunoașterea activității de fabricare a medicamentelor

Un medicament poate fi fabricat de industria farmaceutică din România și pus la dispoziția pacienților numai dacă sunt îndeplinite două condiții obligatorii și anume:

1. producătorul are autorizație de Bună Practică de Fabricație (BPF) eliberată de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) în urma unei inspecții pozitive;

2. producătorul deține o Autorizație de Punere pe Piață (APP) pentru produsul pe care dorește să îl fabrice eliberată tot de către ANMDM în baza unei documentații depusă de către deținătorul de APP. Mai mult, orice serie de produs medicamentos pusă la dispoziția pacienților este însoțită de un Buletin de Analiză (BA) care arată că îndeplinește condițiile de calitate prevăzute de specificația de produs finit și un Certificat de Conformitate (CC) eliberat de Persoana Calificată (PC) a producătorului, prin care acesta garantează că seria respectivă a fost fabricată în acord cu BPF și cu prevederile din APP.

### Obiective generale:

În timpul practicii în industrie la un producător de medicamente, studenții trebuie să vadă, urmărească și să înțeleagă:

- modul în care este organizată activitatea de fabricație a medicamentelor și
- modul în care regulile de Bună Practică de Fabricație sunt implementate la producătorul la care face stagiul de practică.

De asemenea, studenții trebuie să urmărească și să înțeleagă:

- ce înseamnă dezvoltarea farmaceutică (tehnologică și analitică) a unui medicament și
- care sunt pașii care trebuie parcurși pentru obținerea unei autorizații de punere pe piață.

În același timp, studenții trebuie să înțeleagă conținutul dosarului care se depune la autoritățile de reglementare (ANMDM, în cazul României) în vederea obținerii APP-ului.

Alte aspecte pe care trebuie să le vadă și să înțeleagă studenții sunt condițiile în care sunt fabricate și analizate medicamentele în acord cu autorizația de punere pe piață în secțiile de producție și laboratoarele de control a calității.

Studentii, supervizați și coordonați de îndrumătorii de stagiu din compania producătoare de medicamente, trebuie să urmărească următoarele aspecte principale specifice activității de fabricație industrială a medicamentului:

1. Dezvoltare farmaceutică și analitică a medicamentului;
2. Dezvoltarea clinică a medicamentului (biodisponibilitatea și bioechivalența medicamentului);
3. Autorizarea medicamentului și relațiile cu autoritățile sanitare;
4. Organizarea sistemului de Asigurarea Calității;
5. Localurile, echipamentele și alte facilitățile disponibile;
6. Fabricația medicamentelor;
7. Controlul calității medicamentelor.

Având în vedere numărul mare de departamente dintr-o companie farmaceutică, activitatea complexă pe care o presupune fabricarea medicamentelor și perioada de timp limitată pentru desfășurarea practicii, studenții nu vor putea să vadă toate activitățile pe care le presupune fabricarea medicamentelor la nivel industrial, dar trebuie ca cel puțin două dintre aspectele enumerate anterior să le parcurgă în detaliu.

Pe parcursul desfășurării stagiului trebuie să urmărească și dobândească competențele enumerate și să realizeze temele prezentate.

În caietul de practică pe care îl prezintă la examenul de practică, studentul va realiza toate temele de la cel puțin două dintre aspectele enumerate anterior.

## **1. Dezvoltarea farmaceutică a medicamentului**

Cunoașterea produsului și a procesului de fabricație a acestuia trebuie gestionată de către producător de la etapa de dezvoltare, pe parcursul vieții comerciale a produsului, până la întreruperea acestuia. Este obligatoriu ca în toate activitățile de dezvoltare să utilizeze metode științifice pentru a asigura cunoașterea reală a produsului și înțelegerea proceselor de fabricație.

Prima etapă din viața unui produs este reprezentată de dezvoltarea farmaceutică, aceasta având ca scop general conferirea calității necesare prin formulare, stabilirea unor procedee tehnologice robuste monitorizate continuu, dezvoltarea unor metode de analiză în vederea testării continue a produsului și a asigurării performanței dorite.

Dezvoltarea farmaceutică include mai multe faze, fiecare având obiective specifice. În cele ce urmează sunt prezentate fazele care trebuie parcurse în vederea realizării unei dezvoltări farmaceutice bazate pe principii științifice:



- Preformulare: în cadrul acestei faze se studiază proprietățile fizice și chimice ale substanței medicamentoase (solubilitate, forma cristalină/polimorfism, stabilitate/condiții de degradare, proprietățile particulelor etc), metodele de dozare ale substanței, compatibilitatea substanței cu excipienții;
- Dezvoltarea și validarea proceselor tehnologice de fabricație la nivel de laborator – definirea profilului și a specificațiilor de calitate, formulare, optimizarea metodelor de preparare;
- Dezvoltarea și validarea metodelor analitice de dozare și stabilirea metodelor pentru analiza farmacotehnică, atât a produselor intermediare, cât și a produsului finit;
- Dezvoltarea/stabilirea modului de ambalare a produsului – pentru ambalare primară și secundară;
- Realizarea studiilor de stabilitate în ambalajul final – în condiții normale, intermediare și accelerate;
- Realizarea transferului tehnologic, mai întâi pe serii pilot (10% din seria industrială), iar ulterior la scară industrială. Validarea proceselor tehnologice de fabricație după transfer.

Transferul tehnologic este ultima fază a dezvoltării farmaceutice, acesta având ca obiectiv transferul cunoștințelor referitoare la produs și proces între laboratoarele de cercetare-dezvoltare și unitățile de fabricație. Cunoștințele transferate vor forma baza procesului de fabricație, a strategiei de control, metodei de validare a procesului și a optimizării continue.

#### ❖ *Obiective specifice:*

În urma efectuării stagiului practic într-un departament de cercetare-dezvoltare, studenții trebuie să cunoască fazele specifice care trebuie parcurse în vederea dezvoltării farmaceutice și analitice a unui produs medicamentos. De asemenea trebuie să studieze modul în care calitatea produsului este construită în produs încă de la concepere și apoi pe tot parcursul proceselor tehnologice și nu se testează doar în produsul finit.

În ceea ce privește aplicarea metodelor științifice pentru asigurarea cunoașterii și înțelegerii produsului, studenții trebuie să urmărească dacă în laboratorul în care își efectuează stagiul există/se aplică metode sistematice de achiziționare, analiză, redactare și diseminare a informației referitoare la produse și procese de fabricație.



## **Teme \_Aplicații practice :**

1. Descrieți pe scurt aparatura întâlnită în laboratorul de cercetare-dezvoltare în care ați desfășurat stagiul de practică.
2. Dați exemple de incompatibilități care ar putea apărea între substanțele medicamentoase și excipienții utilizați în unitatea în care ați efectuat practica. Specificați ce efecte ar putea avea aceste incompatibilități.
3. Descrieți pe scurt procesul tehnologic ipotetic al unui produs aflat în dezvoltare și prezentați schematic procesul tehnologic descris împreună cu parametrii critici și punctele de control interfazic.
4. Prezentați specificații tehnice ipotetice pentru controlul în proces și controlul produsului finit pentru produsul aflat în dezvoltare.
5. Dați exemple de materiale de ambalare primară și secundară (recipient, sistem de închidere etc) pentru produsele întâlnite în unitatea în care ați efectuat stagiul de practică – motivați ce trebuie avut în vedere în momentul alegerii unui tip de ambalaj.

## **2. Dezvoltarea clinică a medicamentului (biodisponibilitatea și bioechivalența medicamentului)**

Cunoașterea modului în care produsul medicamentos se comportă după administrarea acestuia *in vivo* este esențială. Din acest motiv în timpul dezvoltării unui produs medicamentos o etapă necesară este determinarea biodisponibilității substanței medicamentoase conținute în forma farmaceutică, etapă realizată în cadrul studiilor clinice de bioechivalență.

Biodisponibilitatea substanței medicamentoase se referă la caracteristica biologică a acesteia și are legătură cu amplitudinea (aria de sub curba – ASC – a profilul plasmatic al unui produs medicamentos) și viteza de absorbție ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ) a acesteia în organism.

În practică se întâlnesc două tipuri de biodisponibilitate: absolută și relativă.

**Biodisponibilitatea absolută (%)** reprezintă raportul dintre ASC a unei substanței medicamentoase (s.m.) administrate oral și ASC a aceleiași substanțe administrate pe cale intravenoasă, totul înmulțit cu 100. Valorile pentru acest parametru sunt cuprinse între 0-100%.

$$\text{Biodisponibilitatea absolută (\%)} = \frac{ASC_{oral}}{ASC_{iv}} \times 100 \quad (\text{Ec. 1.})$$

**Biodisponibilitatea relativă (%)** reprezintă raportul dintre ASC a unei s.m. administrate oral dintr-un produs test și ASC a aceleiași substanțe administrate pe cale orală dintr-un produs de referință (produsul original), totul înmulțit cu 100. Valorile pentru acest parametru sunt cuprinse între 0-100%.

$$\text{Biodisponibilitatea relativă (\%)} = \frac{ASC_{\text{test}}}{ASC_{\text{referință}}} \times 100 \quad (\text{Ec. 2.})$$

Formele farmaceutice testate în cadrul unuia studiu clinic de bioechivalență/biodisponibilitate se împart în două categorii:

- **medicamente echivalente farmaceutic:** conțin aceeași cantitate a aceleiași forme chimice a s.m. în același tip de formă farmaceutică; pot exista diferențe în ceea ce privește natura și cantitatea excipienților, procedeul de preparare etc;
- **medicamente alternative farmaceutic:** conțin aceeași entitate terapeutică (dar nu neapărat în aceeași formă chimică, doză sau tip de formă farmaceutică).

Pentru preparatele de tip **echivalent farmaceutic** se realizează studii clinice de bioechivalență, iar pentru cele de tip **alternative farmaceutice** se realizează studii clinice de biodisponibilitate comparată.

În cadrul dezvoltării unui produs medicamentos studiile clinice de bioechivalență sunt necesare pentru produsele care conțin entități medicamentoase noi, cât și pentru produsele noi dezvoltate care conțin o substanță medicamentoasă deja aprobată de către instituțiile abilitate.

Metodologia de realizare a unui studiu de bioechivalență include mai multe etape, fiecare fază având obiective bine definite și sunt prezentate în cele ce urmează:

- 1) Partea organizatorică:
  - a. legislativă;
  - b. obținerea aprobării începerii studiului de la ANMDM și de la Ministerul Sănătății.
- 2) Partea clinică:
  - a. asigurarea numărului necesar de voluntari sănătoși (12, 24, 36 sau mai mulți voluntari – în funcție de s.m. și de tipul formei farmaceutice administrate);

- b. stabilirea design-ului studiului (modul de administrare a formelor farmaceutice către voluntari – studiu simplu orb sau dublu orb, formele farmaceutice de tip *test* și *referință* fiind codificate în cadrul studiului);
  - c. stabilirea numărului de probe care urmează să fie prelevate pe parcursul studiului;
  - d. stabilirea perioadei de timp între administrările celor două tratamente (depinde de perioada de *wash-out* a s.m.);
  - e. stabilirea modului de administrare: doză unică (în general pentru formele farmaceutice cu cedare imediată) sau repetată (pentru formele farmaceutice cu cedare modificată).
- 3) Partea analitică:
- a. dezvoltarea și validarea metodei de dozare a s.m. și/sau a metabolitului din probele prelevate;
  - b. dozarea s.m. sau a metabolitului activ din probele prelevate.
- 4) Partea farmacocinetică (statistică):
- a. determinarea parametrilor farmacocinetici după administrarea unică sau repetată a produselor farmaceutice;
  - b. analiza statistică: testul *ANOVA* pentru  $C_{max}$  și  $ASC_{tot}$
  - c. analiza statistică: testul *non-parametric Friedman* pentru  $T_{max}$
- 5) Redactarea raportului final pentru studiul clinic de bioechivalență, raport care este necesar a fi trimis spre aprobare la ANMDM.

#### ❖ *Obiective specifice:*

În urma efectuării stagiului practic într-un departament de studii clinice de bioechivalență studenții trebuie să fie familiarizați și să știe unde găsesc legislația specifică organizării studiilor de biodisponibilitate și de bioechivalență, legislație valabilă în România, cât și la nivelul Uniunii Europene sau la nivelul legislației specifice țării pentru care este destinat produsul medicamentos testat.

În același timp este necesar să cunoască care sunt etapele în organizarea unui studiu clinic de bioechivalență și specificul fiecărei etape. De asemenea este necesar să înțeleagă particularitățile organizatorice din fiecare etapă (alegerea numărului de voluntari, design-ul studiului, stabilirea numărului de probe prelevate, particularitățile metodei de tratament a probelor prelevate și a metodei analitice de dozare a s.m., analiza statistică a datelor experimentale obținute, modalitatea de întocmire a raportului final etc).

Tot în cadrul departamentului de studii clinice de bioechivalență, studenții este necesar să înțeleagă rolul fiecărui departament în realizarea unui studiu de

bioechivalență, modalitatea de validare / invalidare a unui astfel de studiu și care sunt datele necesare pentru întocmirea raportului final al studiului de bioechivalență, raport care va fi trimis către ANMDM în vederea aprobării produsului testat.



### ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Enumerați legislația pe baza căreia se realizează studiile clinice de biodisponibilitate și de bioechivalență în România, Uniunea Europeană sau în țările pentru care este destinat produsul medicamentos.
2. Descrieți etapele necesare în realizarea unui studiu clinic de bioechivalență.
3. Descrieți structura unui protocol de studiu clinic de bioechivalență.
4. Descrieți rolul fiecărui departament în realizarea studiilor clinice de bioechivalență.
5. Menționați condițiile statistice de validare ale unui studiu clinic de bioechivalență.
6. Descrieți structura unui raport final pentru un studiu clinic de bioechivalență.

### **3. Autorizarea medicamentului și relațiile cu autoritățile sanitare**

Pentru ca un produs medicamentos să poată fi fabricat și comercializat, producătorul trebuie să dețină o autorizație de punere pe piață validă, care se obține de la ANMDM în urma depunerii unei cereri de autorizare. Ulterior, orice modificare la procesul de fabricație / analiză, respectiv la APP se poate obține numai în urma cererii de variație la autorizația inițială.

Conținutul și structura dosarului care stă la baza cererii de autorizare este strict reglementată și detaliată în ghidurile Agenției Europene a Medicamentului (EMA – *European Medicines Agency*) și ghidurile Consiliului Internațional de Armonizare (ICH – *International Council for Harmonisation*).

După obținerea APP-ului, pentru medicamentele care se eliberează pe bază de prescripție medicală, producătorul trebuie să obțină aprobarea pentru un preț maximal de la Ministerul Sănătății. După ce obține prețul maximal, acesta este inclus în CANAMED și Catalogul Public de pe site-ul Ministerului Sănătății.

Ca urmare, studenții supervizați de tutorii de practică, trebuie să vadă cum este organizată activitatea privind întocmirea documentației pentru obținerea autorizațiilor de punere pe piață și trebuie să studieze conținutul unui dosar în baza

căruia se poate obține o autorizație de punere pe piață a unui medicament, conținutul unui dosar de variație la autorizația de punere pe piață sau a unui dosar de aprobare a unui preț maximal pentru un medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

❖ **Obiective specifice:**

În urma efectuării stagiului practic într-un departament de autorizare a medicamentului și relații cu autoritățile, studenții trebuie să cunoască care este legislația specifică în baza căreia se obține APP-ul, valabilă atât în România, cât și la nivel european, unde se găsește această legislație și cum trebuie să se documenteze în cazul în care este nevoie să rezolve o problemă punctuală de autorizare a medicamentului. În același timp, studenții trebuie să cunoască care sunt procedurile de autorizare valabile la nivel european și care este conținutul unui dosar de autorizare.

În ceea ce privește aprobarea prețului maximal, studenții trebuie să cunoască procedura de obținere și legislația în baza căreia Ministerul Sănătății aprobă prețurile maximale.

De asemenea, studenții trebuie să vadă, să urmărească și să cunoască modul în care prevederile generale privind documentația din Buna Practică de Fabricație sunt implementate în procedurile specifice ale departamentului *Autorizarea medicamentului și relațiile cu autoritățile sanitare* și exemple concrete privind modul în care prevederile și conținutul dosarului de autorizare este implementat în documentele operaționale la nivelul fabricație și/sau controlul calității medicamentului.



**Teme \_Aplicații practice:**

1. Prezentați schematic structura unui dosar de autorizare a medicamentului, în format CTD.
2. Prezentați schematic și descriptiv conținutul Modulului 3 al dosarului de autorizare în format CTD.
3. Enumerați legislația în baza căreia se face autorizarea medicamentului valabilă în România și la nivel european.
4. Enumerați legislația în baza căreia se face aprobarea prețului maximal al medicamentului de către Ministerul Sănătății din România.

5. Identificați prevederile legislative care stau la baza întocmirii Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) și a Prospectului pentru produsele medicamentoase autorizate în România. Întocmiți un RCP și un prospect pentru un produs medicamentos care nu se află în portofoliu producătorului la care faceți practică, dar ipotetic este interesat să îl aibă.

#### **4. Organizarea sistemului de Asigurarea Calității**

Cunoașterea modului în care conceptul de Asigurarea Calității din ghidul de Bună Practică de Fabricație este implementat și pus în practică la un producător de medicamente certificat GMP.

Studentii supervizați de tutorii de practică, vor urmări modul în care atât cerințele de bază din ghidul de Bună Practică de Fabricație privind Managementul Calității sau Documentației, cât și cerințele specifice privind Sistemul de Calitate Farmaceutic (Ghidul ICH Q10) sunt implementate la producătorul la care se realizează stagiul de practică.

În același timp studenții trebuie să se familiarizeze cu documentele specifice unui sistem de asigurare a calității: manualul calității, procedurile sistemului de asigurarea calității, proceduri standard de operare, dosarul standard al unității, înregistrări etc. Ca urmare, studenții supervizați de tutorii de practică trebuie să studieze procedurile existente în cadrul departamentului de asigurarea calității existente la unitatea de producție unde își efectuează stagiul de practică și modalitatea concretă în care sunt realizate înregistrările prevăzute în procedurile studiate.

##### **❖ Obiective specifice:**

În cadrul acestei activități studenții trebuie să vadă cum este pus în practică un sistem de Asigurarea Calității la un producător de medicamente certificat BPF.

În timpul stagiului studenții trebuie să se familiarizeze cu ceea ce înseamnă aspectele specifice unui sistem de asigurarea calității specific industriei farmaceutice. Ei trebuie să studieze atât modul global de organizare a sistemului de asigurare a calității, dar și activitățile de rutină specifice activității de asigurarea calității. În urma stagiului studenții trebuie să cunoască, să fie capabili să facă diferența și chiar să redacteze documentația specifică care asigură organizarea sistemului de asigurarea calității (proceduri generale, proceduri standard de operare, instrucțiuni de lucru, înregistrări, etc). În același timp, studentul trebuie să urmărească modul în care este efectuată și cum este înregistrată activitatea prevăzută de proceduri.



## ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Prezențați schematic structura și lista procedurilor din cadrul departamentului de Asigurarea Calității.
2. Prezențați schematic structura unui document esențial din cadrul unui sistem de asigurare a calității specific industriei farmaceutice: Manualul Calității / Dosarul standard al unității.
3. Întocmiți un exemplu ipotetic de procedură pentru a standardiza o anumită activitate în cadrul unui departament de asigurarea calității la un producător de medicamente.
4. Dați exemple de înregistrări întâlnite în cadrul stagiului de practică.

### **5. Localurile, echipamentele și alte facilitățile disponibile**

Fabricarea medicamentelor se realizează numai în localuri și cu echipamente destinate special acestui scop și întreținute astfel încât să corespundă operațiilor pentru care sunt prevăzute.

Studentii supervizați de tutorii de practică, vor urmări modul în care sunt îndeplinite și puse în practică cerințele BPF referitoare la localurile, echipamentele și alte facilități existente.

#### *Localuri/spații/clădiri – generalități:*

- trebuie să fie amplasate astfel încât să prezinte un risc minim de contaminare a materialelor sau a produselor;
- trebuie să fie întreținute, curățate și spălate astfel încât operațiile de întreținere și reparare să nu prezinte niciun risc pentru calitatea produselor fabricate;
- iluminatul, ventilația, temperatura și umiditatea să nu aibă efecte nedorite în niciuna dintre operațiunile realizate în cadrul fabricării medicamentelor;
- prin proiectare, clădirile trebuie să asigure protecție maximă împotriva pătrunderii insectelor sau animalelor;
- sistemele de acces în clădire împiedică intrarea persoanelor neautorizate.



### *Zona de fabricație:*

- clădirile și încăperile trebuie să fie amplasate astfel încât să asigure desfășurarea logică a etapelor de fabricație și păstrarea nivelurilor de curățenie corespunzătoare;
- suprafețele interioare (pereți, plafoane, pardoseli) trebuie să fie netede, lipsite de fisuri sau crăpături, să nu elibereze particule și să poată fi curățate sau dezinfectate cu ușurință;
- ventilația din zonele de fabricație trebuie să se realizeze eficient, permițând controlul temperaturii, umidității și filtrarea aerului;
- cântărirea materiilor prime trebuie să fie realizată într-o încăpere special destinată;
- zonele de fabricație trebuie să fie bine iluminate, mai ales în punctele în care se realizează controale vizuale pe flux.

### *Zona de depozitare:*

- trebuie să fie de capacitate adecvată pentru a permite păstrarea în ordine a diferitelor categorii de materiale și produse: materii prime, materiale de ambalare, produse intermediare, vrac, finite, produse în carantină, eliberate, respinse, returnate sau retrase;
- trebuie să fie curată, uscată, cu temperatura și umiditatea menținute în condițiile prevăzute și monitorizate.

### *Zone de control al calității:*

- laboratoarele de control trebuie să fie separate de zonele de fabricație;
- trebuie să fie prevăzute cu un spațiu de depozitare a probelor și înregistrărilor.

### *Zone anexe:*

- vestiarele și grupurile sanitare trebuie să fie ușor accesibile și adecvate numărului de utilizatori;
- grupurile sanitare nu trebuie să comunice direct cu zonele de fabricație sau depozitare.

### *Echipamente:*

- echipamentele nu trebuie să prezinte niciun risc pentru produsele fabricate;

- părțile echipamentului care vin în contact cu produsul nu trebuie să reacționeze cu acesta, să cedeze sau să absoarbă impurități astfel încât să afecteze calitatea produsului;
- trebuie să fie spălate, curățate și întreținute corespunzător, astfel încât să nu constituie o sursă de contaminare încrucișată;
- pentru operațiile de fabricație și control trebuie să existe balanțe și echipamente de măsurare specifice aplicațiilor farmaceutice, de precizia adecvată;
- echipamentul de măsurare, control, cântărire și înregistrare trebuie calibrat și verificat la intervalele specifice. Înregistrările corespunzătoare acestor teste trebuie păstrate.

#### ❖ *Obiective specifice:*

Studentii trebuie să cunoască și să încerce să înțeleagă caracteristicile specifice localurilor și facilităților destinate diferitelor activități de fabricație (ex. cântărirea și divizarea materiilor prime, omogenizarea, granularea, comprimarea, filmarea, repartizarea în fiole, flacoane/tuburi/cutii, ambalarea primară, ambalarea secundară etc.) sau de stocare (depozit materii prime, depozit materiale de ambalare, depozit produs finit, carantină). De asemenea, studenții practicanți trebuie să vadă și să înțeleagă cum sunt îndeplinite caracteristicile principale privind clase de curățenie din zona de fabricație și de depozitare specifice industriei farmaceutice.

În ceea ce privește echipamentele și alte facilități disponibile (apă purificată, aer comprimat, sistem de ventilație etc), studenții trebuie să studieze atât procedurile de utilizare, curățare și întreținere la ceea ce este disponibil în unitatea în care își efectuează stagiul de practică, cât și ceea ce înseamnă activitatea de calificare și validare a lor.



#### *Teme \_Aplicații practice :*

1. Prezentați schița secției în care v-ați desfășurat activitatea din cadrul stagiului de practică. Apreciați dacă încăperile sunt corect amplasate, dimensionate și mobilate pentru scopul pentru care au fost proiectate.
2. Specificați ce nivel de curățenie trebuie păstrat în fiecare zonă identificată în secție.

3. Descrieți modul de curățare al diferitelor zone și al echipamentelor din secția în care v-ați desfășurat stagiul de practică (interval de curățare, validarea curățeniei).
4. Identificați tipurile de zone de depozitare existente în unitatea în care efectuați practica.

## **6. Fabricația medicamentelor**

Operațiile de fabricație a medicamentelor trebuie să se efectueze urmând o serie de proceduri clar definite în vederea obținerii unor produse de calitate corespunzătoare și în acord cu autorizațiile de punere pe piață.

În ceea ce privește cunoașterea activității de fabricație a medicamentelor se va începe studierea fluxurilor de producție disponibile. În vederea dobândirii cunoștințelor necesare, studenții vor avea ca obiectiv observarea următoarelor aspecte referitoare la organizarea activității de fabricație a medicamentelor:

- fabricația trebuie efectuată și supravegheată de către persoane competente;
- orice manipulare a materialelor și a produselor (ex. recepție, carantină, prelevare probe, depozitare, etichetare, divizare, procesare, ambalare etc) trebuie efectuată în conformitate cu procedurile scrise și, unde este necesar, trebuie înregistrată;
- toate materialele recepționate trebuie verificate, iar acestea trebuie păstrate în carantină până la momentul în care sunt eliberate pentru a fi folosite sau distribuite;
- în orice etapă de procesare, toate materialele, recipientele, părțile cele mai importante ale echipamentului și încăperile trebuie etichetate sau identificate prin alt mijloc, în așa fel încât să fie indicat numele sau codul produsului care se procesează, numărul serie și etapa de fabricație;
- orice deviație de la proceduri trebuie evitată, iar în cazul apariției uneia, aceasta trebuie aprobată în scris, cu implicarea departamentului de control al calității.

Pe lângă aceste aspecte, studenții vor observa modul de organizare al fluxului de fabricație, circuitul materiilor prime, materialelor de ambalare, produselor intermediare, cât și fluxurile de personal. În paralel, se va urmări modul în care informațiile relevante din documentația pentru obținerea APP-ului privind fabricația este reflectată de documentele operaționale (formule de fabricație, instrucțiuni de procesare, instrucțiuni de ambalare etc).

### ❖ *Obiective specifice:*

La finalizarea stagiului de practică studentul trebuie să știe cel puțin tipurile, scopul și principiul de funcționare a diferitelor echipamente utilizate la fabricarea medicamentelor în unitatea în care și-a efectuat stagiul de practică. De asemenea, studenții trebuie să înțeleagă ce înseamnă, ce informații conține cum și de către cine se completează un dosar de fabricație / de serie.

Alt aspect important în ceea ce privește fabricația medicamentelor este validarea procedurilor tehnologice. Referitor la acest aspect studenții se vor concentra să înțeleagă motivația validării, conținutul și modul de realizare a protocoalelor și a rapoartelor de validare a procedurilor tehnologice.



### *Teme \_Aplicații practice:*

1. Realizați diagrama fluxului tehnologic pentru un produs fabricat în unitatea în care ați efectuat stagiul de practică. Diagrama trebuie să conțină atât etapele fluxului tehnologic, cât și partea de control al calității realizat în proces și pe produsul finit.
2. Prezentați descriptiv un proces tehnologic prezentat mai sus.
3. Prezentați lista cu echipamente folosite la fabricarea produsului descris anterior urmată de o scurtă descriere a principiului de funcționare și a utilizării fiecărui echipament.
4. Prezentați lista cu documente operaționale întâlnite în cadrul activității de practică, și o scurtă descriere a fiecărui document operațional.
5. Prezentați structura unui protocol de validare și a unui raport de validare.

### **7. Controlul calității**

Referitor la activitatea de control a calității se va urmări modul de organizare a activității de control a calității în unitatea în care se efectuează stagiul de practică în toate etapele de fabricație: controlul materiilor prime, controlul produsului intermediar, controlul produsului finit și monitorizarea condițiilor ambientale. Și în cazul activității de control a calității se va urmări modul în care informațiile relevante din dosarul pentru obținerea APP-ului se regăsește în documentele operaționale (metode de analiză, specificații etc).

Alt aspect important care trebuie urmărit în timpul stagiului de practică este studierea modului în care se face prelevarea, etichetarea și păstrarea probelor de analiză, ce înseamnă probă de referință și contraprobă, cum și de către cine se

prelevează și păstrează probele. De asemenea, studentul trebuie să cunoască principalele metode de analiză (analitice și farmacotehnice) care se utilizează în laboratorul de controlul calității în care efectuează stagiul de practică. La sfârșitul stagiului de practică studentul trebuie să cunoască cel puțin ceea ce înseamnă, ce conține și cine eliberează un buletin de analiză.

Ca și în cazul fabricației, studenții trebuie să studieze ceea ce înseamnă validarea metodelor de analiză. Și în acest caz studenții se vor concentra să înțeleagă motivația validării, conținutul și modul de realizare a protocoalelor și rapoartelor de validare a metodelor de analiză.

#### ❖ *Obiective specifice:*

La finalul stagiului practic în cadrul Departamentului de Controlul Calității, studentul are nevoie: să-și fi însușit noțiunile de bază legate de informațiile relevante privind controlul calității existente în documentația de obținere a APP-ului și modul cum acestea se regăsesc în documentele operaționale; să fie familiarizat cu procedurile standard de operare specifice unui departament de controlul calității, să fie obișnuit cu modalitățile de prelevare, etichetare și păstrare a probelor și a probelor de referință; să fie familiarizat cu metodele de analiză utilizate curent în controlul calității medicamentelor; să fie familiarizat cu noțiunile de validare a metodelor analitice și să cunoască principiile metodelor analitice utilizate în cadrul departamentului.

Pe lângă aspectele menționate anterior studentul este necesar să înțeleagă și să cunoască modalitatea de întocmire a raportului/buletin de analiză pentru analizele efectuate.



#### ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Menționați modalitățile de prelevare și de etichetare a probelor și a probelor de referință.
2. Menționați tipurile de analize realizate în cadrul departamentului de control a calității, ținând cont de tipul probei (materie primă, produs intermediar, produs finit).
3. Prezentați lista cu procedurile standard de operare specifice unui departament de controlul calității.
4. Descrieți modalitatea prin care se asigură trasabilitatea analizelor realizate în cadrul unui departament de controlul calității.

5. Prezențați structura unui protocol și a unui raport de validare a metodelor analitice.
6. Explicați necesitatea realizării validării metodelor analiză utilizate controlul calității medicamentelor.
7. Descrieți modul de întocmire a raportului/buletinului de analiză pentru probele analizate.

\*\*\*



**OBS: TEME \_APLICAȚII PRACTICE:**

- ❖ *Pe perioada stagiului de practică studenții vor completa în caietul /raportul de practică temele prevăzute la cel puțin două aspecte principale specifice activității de fabricație industrială a medicamentului prezentate anterior.*
- ❖ *Se recomandă ca pe perioada stagiului de practică studenții să fie antrenați în efectuarea diferitelor activități specifice fabricația / controlul calității / documentația de autorizare / dezvoltarea medicamentelor sau în activitatea de realizare a documentației sistemului de asigurarea calității: efectuarea de înregistrări, completarea de rapoarte, realizarea de proceduri sau instrucțiuni de lucru etc.*
- ❖ *In funcție de specificul activității producătorului (partenerul la care se efectuează stagiul de practică) și a departamentului în care studentul își va desfășura activitatea, aspectele menționate vor fi descrise în caietul de practică.*

**PRACTICA DE SPECIALITATE**  
**ÎN COMPANII/LABORATOARE DE PRODUSE**  
**FITOTERAPICE/GEMOTERAPICE/HOMEOPATE**

**Competențe dobândite în companii/laboratoare de producție**  
**a produselor fitoterapice/gemoterapice/homeopate**

<b>Competențe</b>	<b>Locul de muncă</b>	<b>Activități planificate</b>
Formularea, prepararea, ambalarea și depozitarea extractelor vegetale (medicamente și suplimente alimentare) și a materiilor prime pentru extracte vegetale	Departament Extrakte Vegetale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participarea la prelucrarea materiilor prime vegetale în vederea obținerii extractelor vegetale (tincturi, macerate glicerinice, produse în amestec) cu parcurgerea etapelor specifice de fabricație</li> <li>• Completarea dosarului de serie specific</li> <li>• Completarea documentelor de producție specifice</li> </ul>
Formularea, prepararea, ambalarea și depozitarea medicamentelor homeopatice	Departament Remedii Homeopatice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prepararea de soluții / trituratii / granule homeopatice (diluții decimale, centezimale, LM, M) și de serii de diluție cu parcurgerea etapelor specifice de fabricație</li> <li>• Participarea la ambalarea medicamentelor homeopatice</li> <li>• Completarea dosarului de serie specific</li> <li>• Completarea documentelor de producție specifice</li> </ul>
Ambalarea extractelor vegetale lichide	Secția Ambalare Suplimente Alimentare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participarea la ambalarea extractelor vegetale</li> </ul>

<p>Analiza și controlul calității materiilor prime vegetale, a solvenților folosiți, a extractelor vegetale și medicamentelor homeopatice Aplicarea unor metode analitice cromatografice și spectrale</p>	<p>Departament Controlul Calității</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observare și participare la: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analiza unui produs vegetal conform cerințelor monografiilor din Farmacopeei</li> <li>○ Analiza calității etanolului farmaceutic conform Farmacopeei Europene</li> <li>○ Analiza fizico-chimică a unui macerat glicerinic</li> <li>○ Analiza fizico-chimică unei tincturi mamă</li> </ul> </li> </ul>
<p>Cunoașterea legislației specifice și managementul unei secții de producție sau a unui laborator de controlul calității</p>	<p>Departament Asigurarea Calității</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentare privind : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regulile de Bună Practică Farmaceutică (RBPF) specifice extractelor vegetale</li> <li>○ RBPF specifice medicamentelor homeopatice</li> <li>○ Documentația de asigurare a calității</li> <li>○ Managementul calității</li> <li>○ Trasabilitatea</li> </ul> </li> </ul>
<p>Cunoașterea modalităților de avizare a medicamentelor homeopatice sau pe bază de plante și a suplimentelor alimentare</p>	<p>Departament Cercetare-Dezvoltare-Înregistrări</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentare privind : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reguli de întocmire a dosarelor de Autorizare a Punerii pe Piață pentru medicamente</li> <li>○ Reguli specifice de avizare a medicamentelor homeopatice sau pe bază de plante</li> <li>○ Reguli de întocmire a dosarelor de notificare a suplimentelor alimentare</li> <li>○ Posibilități de întocmire a textelor de pe ambalajele medicamentelor și suplimentelor alimentare</li> </ul> </li> </ul>



## **Cunoașterea activității în companii și laboratoare producătoare de produse fitoterapice, gemoterapice, homeopate**

Companiile, laboratoarele producătoare de produse fitoterapice, gemoterapice sau homeopate s-au dezvoltat în pas cu cerințele specifice pentru domeniul farmaceutic.



### **Obiective generale:**

Prin practica în departamentele acestor companii sau laboratoare, studentul se poate familiariza în primul rând cu structura organizatorică a companiilor partenere. Astfel, studentul va putea:

- observa relațiile funcționale și de subordonare a personalului din secții/laboratoare și respectiv relația lor cu alte departamente ale firmei;
- identifica pozițiile din organigramă pe care le poate ocupa un farmacist – șef de secție sau coordonator de proces, analist, șef Controlul Calității, responsabil sau șef Asigurarea Calității, persoană calificată, respectiv să observe independența secțiilor de producție de Departamentul Calitate.

De asemenea, studentul practicant se poate familiariza cu *Regulile de Bună Practică Farmaceutică* specifice secției/departamentului în ceea ce privește accesul personalului, fluxul de fabricație în care nu se intersectează fluxul de personal cu cel de materiale, igiena personalului și modul de echipare în diferitele zone de producție respectiv Controlul Calității.

Fiecare etapă este în detaliu înregistrată, în diferite documente, dar cel mai important este documentul denumit “dosarul de serie”. Acesta conține toate detaliile de fabricație a unei serii de produs. Studentul se poate informa asupra modului de întocmire și completare a dosarului de serie, respectiv va putea observa că orice operație este verificată de o a 2-a persoană – supervisorul, pentru a evita riscul de erori în fabricație.

O altă componentă importantă a practicii este însușirea terminologiei farmaceutice specifice mediului industrial (ex. calificare, validare, managementul riscului, etc.).

În funcție de specificul partenerului de practică și de departamentul în care studentul își desfășoară activitatea, studentul va putea urmări rolul și implicarea farmacistului în acest domeniu.

- **Practica în Departamentul/Secția de producție**

Prin practica în aceste sectoare a firmei studentul se poate familiariza în primul rând cu structura organizatorică a unei secții de producție de ingrediente farmaceutice active sau medicamente.

- **Extracte**

Conform Farmacopeei Europene ed. 10, există mai multe metode de obținere a tincturilor mamă de origine vegetală. Dintre acestea mai importante sunt:

- presarea materialului vegetal proaspăt și stabilizarea sucului obținut cu alcool etilic de o anumită concentrație;
- macerarea materialului vegetal proaspăt, mărunțit, cu alcool etilic de diferite concentrații și în cantități diferite în funcție de profilul fitochimic al materialului vegetal;
- macerarea materialului vegetal uscat cu alcool etilic de diferite concentrații, în funcție de profilul fitochimic al acestuia, cu un anumit raport de extracție material vegetal – solvent (1:10, în general).

- ❖ **Obiective specifice:**

Studentul va avea posibilitatea de a parcurge etapele de obținere a unui extract vegetal prin macerare la rece pornind de la selectarea - pregătirea materiei prime vegetale, urmate de amestecarea cu solvent, agitarea periodică, presarea, stabilizarea și filtrarea.

Parcurgând aceste etape studentul se va putea familiariza cu echipamentele industriale folosite respectiv cu modul lor de operare, parametrii de proces folosiți. De asemenea, studentul va avea posibilitatea de a observa și modul de ambalare a produselor.

- **Remedii Homeopatice**

Granulele homeopatice reprezintă una dintre formele farmaceutice clasice propuse de Samuel Hahnemann, părintele homeopatiei.

Granulele homeopatice se obțin prin impregnarea unor granule cu excipient inert (zaharoză sau zaharoză și lactoză) cu soluții homeopatice preparate prin metodologia specifică, homeopatică.

Metoda impregării granulelor inerte pentru obținerea granulelor homeopatice este recunoscută și de Farmacopeea Europeană ed. 10.

Etapele generale ale obținerii granulelor homeopatice sunt:

- pregătirea granulelor inerte; verificarea calității acestora (puritatea optică – puterea de rotație a luminii polarizate, puritate microbiologică, putere de impregnare); cântărirea cantității necesare de granule;
- pregătirea soluției homeopatice de impregnare, preparată prin metodă specifică;
- pregătirea zonelor de producție (verificarea zonelor și utilajelor, verificarea condițiilor de mediu ambiental: temperatură, umiditate, suprapresiune);
- pregătirea impregnatorului;
- impregnarea granulelor;
- cântărirea granulelor homeopatice obținute;
- verificarea calității;
- ambalarea granulelor homeopatice.

În această secție studentul practicant poate avea, de asemenea, posibilitatea de a observa aplicarea RBPF pentru prepararea și ambalarea unor medicamente de uz oral, care se realizează în condiții de clasă de curățenie D.

Studentul va putea observa condițiile specifice de zonă pentru această clasă de curățenie (finisajele pereților, ușilor, accesul restricționat, suprapresiunea din interior pentru protejarea calității aerului, filtrat prin trei filtre).

#### ❖ *Obiective specifice:*

Studentul va cunoaște modul de preparare specială a soluțiilor homeopatice în diluțiile: decimală (D), centezimală (C), mile (M), cincizecimilezimală (LM), respectiv modul de impregnare a granulelor pentru obținerea formei farmaceutice granule homeopatice.

De asemenea, studentul va observa echipamentele industriale implicate în preparare și ambalare. Studentul poate observa și participa la ambalarea, sigilarea, etichetarea produselor.

#### • **Practica în laboratoarele de Controlul Calității**

Noțiunea de Controlul Calității este una dintre noțiunile fundamentale pe care se bazează BPF. Studentul practicant va avea posibilitatea de a-și însuși înțelesul profund al acestei noțiuni.

Astfel, studentul se va putea familiariza cu importanța evaluării calității produselor de la materii prime și ambalaje la produse intermediare și apoi finite, respectiv cu parametrii de calitate specifici materiilor prime de origine vegetală, respectiv a extractelor conform farmacopeelor în vigoare (FR X, Ph.Eur, Ph.FF, USP, BP, FHI, FHG, FH Braz. etc.).

Pe lângă noțiuni teoretice, studentul își va putea aprofunda cunoștințele legate de diferite metode analitice:

- titrimetrie și gravimetrie;
- metode spectrale: UV-VIS, AAS;
- metode cromatografice: CSS, CL, CG, adică HPLC-DAD, CL-MS, CG-FID, CG-MS;

respectiv o serie de metode de prelucrare:

- extracție lichid-lichid;
- concentrare prin eliminarea solventului;
- extracție pe fază solidă.

#### ❖ *Obiective specifice:*

Studentul va putea participa la analiza diferitelor materii prime vegetale, produse vegetale medicinale, de extracte alcoolice și glicero-alcoolice, respectiv de solvenți.

Pe lângă aceste principii de controlul calității de laborator, studentul va avea oportunitatea de a observa și activitatea de control în proces și modul în care controlul calității parcurge fiecare etapă de fabricație în paralel cu secțiile de producție.

Prin aprofundarea acestor metode analitice, studentul va putea observa modul de funcționare a unor aparate analitice complexe și moderne.

Studentul va putea observa modul de organizare a laboratoarelor, organigrama, documentația specifică și raportarea față de alte secții și departamente. Se va putea observa independența Controlului Calității de secțiile de producție.

#### • **Practica la Departamentul Cercetare-Dezvoltare-Înregistrări**

În cadrul acestui departament, studentul va putea observa și obține informații legate de avizarea medicamentelor și suplimentelor alimentare și anume:

- modul de avizare,
- procedurile,

- modul de întocmire a documentelor,
- structura de bază a acestora.

Studentii vor fi astfel familiarizați cu documentația necesară pentru obținerea autorizării de fabricație și comercializării acestor tipuri de produse.

Pe lângă aceste noțiuni își va putea îmbogăți bagajul de cunoștințe cu modul de formulare al textelor de pe ambalajele medicamentelor și suplimentelor alimentare conform normelor europene și naționale în vigoare.

❖ **Obiective specifice:**

Studentul va observa modul de realizare a documentelor specifice:

- Dosar de autorizare de punere pe piață pentru un medicament;
- Dosar de notificare pentru suplimente alimentare.

• **Practica în cadrul Departamentului Asigurarea Calității**

Asigurarea Calității este în directă corelație cu aplicarea RBPF.

Studentul practicant va avea posibilitatea de a observa activitatea de Asigurare a Calității, mai ales modul de implementare a RBPF în condițiile specifice pentru extracte vegetale și medicamente homeopatice, dar și relațiile funcționale ale personalului de la Asigurarea Calității față de restul personalului din firmă.

❖ **Obiective specifice:**

Studentul va avea posibilitatea să observe modul de redactare a procedurilor, elemente ale managementului calității, respectiv importanța noțiunii de trasabilitate a tuturor componentelor implicate în fabricarea unui produs.

**Bibliografie:**

1. Bruneton J. - *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes medicinales. 3<sup>e</sup> edition, Londres TEC et DOC/EM INTER, 1999.*
2. Rombi M. - *Phytothérapie. Conseils et Prescriptions. Ed. Romart, 2004.*
3. Weiss R.F., Fintelmann V. - *Herbal medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Stuttgart, New York: Thieme, 2000*
4. *European Pharmacopoeia, 10th Edition, European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg, 2019.*



### *Teme \_Aplicații practice:*

1. Descrieți modul de preparare a unei tincturi mame utilizate în compania/laboratorul în care ați desfășurat practica.
2. Descrieți modul de preparare a preparatelor homeopatice în compania/laboratorul în care ați desfășurat practica.
3. Prezentați regulile de bună practică în Laboratorul de Controlul Calității.
4. Prezentați un buletin de analiză fizico-chimică pentru o materie primă vegetală.
5. Prezentați regulile de întocmire a dosarelor de notificare a suplimentelor alimentare.

## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN INDUSTRIA COSMETICĂ

### Competențe dobândite în industria cosmetică

Competențe	Locul de muncă	Activități planificate
<p>Cunoașterea procedurilor de lucru în laboratorul de analiză a produselor cosmetice.</p> <p>Cunoașterea modului de utilizare a echipamentului de protecție individuală utilizat în laboratorul de analiză a produselor cosmetice.</p> <p>Cunoașterea modului de prelevare a probelor din materii prime și din produsele cosmetice finite și înregistrarea acestora pentru analize.</p> <p>Cunoașterea principalelor tipuri de analize efectuate în laboratorul de analiză a produselor cosmetice.</p>	<p>Departament de Control al calității - Laborator</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studiarea procedurilor de lucru în laboratorul de analiză a produselor cosmetice.</li> <li>○ Studiarea modului de utilizare a echipamentului de protecție individuală utilizat în laboratorul de analiză a produselor cosmetice.</li> <li>○ Înțelegerea modului în care se realizează prelevarea probelor din materii prime și din produsele cosmetice finite în vederea analizei și a modului de înregistrare a acestora.</li> <li>○ Înțelegerea principiilor principalelor tipuri de analize efectuate în laboratorul de analiză a produselor cosmetice.</li> </ul>
<p>Cunoașterea modului de utilizare a echipamentului de protecție individuală utilizat la prepararea industrială a produselor cosmetice.</p> <p>Cunoașterea etapelor de preparare a produselor cosmetice la nivel industrial.</p> <p>Cunoașterea echipamentelor necesare preparării industriale a produselor cosmetice.</p>	<p>Departament de producție</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studiarea modului de utilizare a echipamentului de protecție individuală utilizat în secția de preparare industrială a produselor cosmetice.</li> <li>○ Înțelegerea etapelor de preparare a produselor cosmetice la nivel industrial.</li> <li>○ Înțelegerea modului de funcționare a echipamentelor necesare preparării industriale a produselor cosmetice.</li> </ul>

<p>Cunoașterea regulilor de igienă ce trebuie respectate în secția de preparare.</p> <p>Cunoașterea criteriilor de control al calității pentru produsele cosmetice.</p> <p>Cunoașterea criteriilor de conformitate a produselor cosmetice.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Înțelegerea importanței regulilor de igienă în secția de preparare și a modului în care se asigură respectarea acestora.</li> <li>○ Înțelegerea modului de stabilire a criteriilor de control al calității pentru produsele cosmetice.</li> <li>○ Înțelegerea modului a criteriilor de control al calității pentru produsele cosmetice.</li> </ul>
<p>Cunoașterea procedurilor care se aplică în departamentul de cercetare.</p> <p>Cunoașterea etapelor dezvoltării unui produs cosmetic.</p> <p>Cunoașterea formelor cosmetice care sunt dezvoltate în cadrul laboratorului de cercetare și a caracteristicilor acestora.</p> <p>Cunoașterea excipienților și a substanțelor active utilizate pentru dezvoltarea produselor cosmetice în cadrul laboratorului de cercetare, pe durata stagiului.</p>	<p>Departament de cercetare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Înțelegerea specificului activității și studierea procedurilor existente în sectorul de cercetare.</li> <li>○ Studierea legislației cosmetice în vigoare și înțelegerea prevederilor acesteia. Studierea componenței unui dosar cu informații despre produsul cosmetic. Înțelegerea modului de stabilire a parametrilor relevanți pentru urmărirea stabilității în timp a produsului cosmetic și a reproductibilității în fluxul de producție.</li> <li>○ Studierea produselor cosmetice dezvoltate în cadrul departamentului, a formulelor cadru și a materiilor prime utilizate pentru prepararea acestora.</li> <li>○ Înțelegerea modului de alcătuire a specificațiilor tehnice pentru produsul cosmetic.</li> </ul>



## Cunoașterea activității în industria cosmetică

Industria cosmetică este un sector în continuă dezvoltare, inovator, al cărui portofoliu de produse se îmbogățește continuu. Dezvoltarea formulelor produselor cosmetice este un proces complex, inter-disciplinar, bazat pe cunoașterea biologiei cutanate, a proprietăților fizico-chimice a materiilor prime, a tehnologiei de formulare și de preparare a produselor cosmetice, dar și a aspectelor care vizează controlul calității acestor produse, evaluarea siguranței și performanței acestora.

Modul în care produsele cosmetice ajung la dispoziția consumatorilor este un proces bine reglementat prin legislația în vigoare, reprezentată de Regulamentul (CE) nr. 1223/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 30 noiembrie 2009, privind produsele cosmetice care stabilește standardele specifice referitoare la produsele cosmetice, de la materiile prime care pot intra în compoziția acestora, la cerințele privind siguranța și eficiența, respectarea regulilor de bună practică de fabricație la preparare, precum și stabilirea revendicărilor pe care producătorii le pot stabili pentru produsele lor pentru a le delimita de medicamente. Prin respectarea acestor cerințe, produsele cosmetice care ajung la consumatori prezintă un grad înalt de siguranță și eficiență dovedită, putând contribui la creșterea calității vieții persoanelor care le utilizează.

### **Obiective generale:**

Efectuarea unui stagiu de practică în cadrul unei unități de fabricare a produselor cosmetice permite studentului să-și formeze o opinie referitoare la modul de funcționare și activitățile desfășurate în cadrul acestor unități, aspecte care îi vor facilita alegerea orientarea profesională la finalul perioadei de studiu.

Pe durata practicii efectuate în cadrul unei companii producătoare de produse cosmetice, obiectivul studenților este de a se familiariza cu specificul activității în principalele sectoare de activitate în care pot activa și farmaciști și anume: prepararea și controlul produselor cosmetice și laboratorul de cercetare.

- **Dezvoltarea unui produs cosmetic**

Industria cosmetică este un domeniu competitiv, context în care producătorii de cosmetice sunt în căutare permanentă de concepte noi. Un produs cosmetic nou se concretizează ca rezultat al unei nevoi noi identificate. Stabilirea

cerințelor de pe piața produselor cosmetice și transpunerea lor în termeni de specificații funcționale se realizează în cadrul departamentului de marketing. Conceperea noii formule, studiul legislației referitoare la fiecare ingredient conținut, metoda de preparare, transferul modului de preparare de la nivel de stație pilot la nivel industrial și stabilirea criteriilor de calitate și conformitate sunt etapele următoare în cadrul dezvoltării unui nou produs, realizate de echipa de cercetare. De asemenea, membrii echipei departamentului de vor alcătui dosarul produsului cosmetic și vor notifica noul produs pe portalul european dedicat produselor cosmetice. După transferul la scară industrială, echipa departamentului de producție se va ocupa de prepararea șarjelor de produse cosmetice, asigurându-se că fiecare lot corespunde specificațiilor stabilite.

Conceperea unei noi formule poate pleca de la o formulare cadru, pusă la dispoziție de forul legislativ european, care se poate personaliza pentru a răspunde ideii de inovație. Fiecare din ingredientele propuse în formulă vor fi evaluate din punct de vedere legislativ. Astfel, nicio substanță din compoziția noii formulări nu trebuie să fie listată în anexa II a Regulamentului cosmetic 1223/2009, substanțele care se regăsesc în Anexa III trebuie să corespundă restricțiilor impuse de aceasta, coloranții, conservanții sau substanțele cu rol de protecție solară trebuie să se regăsească în anexele IV, V, respectiv VI ale regulamentului menționat.

Pentru a identifica corect substanțele din compoziția produselor cosmetice este important să se cunoască diferitele nomenclaturi sub care acestea pot fi găsite, începând cu denumirea INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), numărul din registrul european al produselor chimice comercializate (EINECS), numărul din lista europeană a substanțelor chimice notificate (ELINCS) sau denumirile din Farmacopeea europeană pentru substanțele listate în acest document.

Pentru fiecare substanță se va alege un furnizor care va putea livra constant substanțele respective, împreună cu specificațiile tehnice și de siguranță necesare alcătuirii dosarului cu informații despre produsul cosmetic, conform reglementărilor în vigoare.

Pentru punerea pe piață a oricărui produs cosmetic este necesar să se alcătuiască un dosar cu informații, care cuprinde un set de documente și informații, aduse la zi în permanență, reprezentate de:

- O descriere a produsului cosmetic.
- Un raport privind siguranța produsului cosmetic alcătuit din două părți. Prima parte este constituită din următoarele informații: compoziția calitativă și cantitativă a produsului cosmetic, identitatea chimică a fiecărei substanțe, redată prin nomenclaturile amintite, precum și funcția

acestora; caracteristicile fizico-chimice și stabilitatea produsului, calitatea microbiologică, informații referitoare la impuritățile din materiile prime, modul de utilizare și nivelul de expunere la produsul cosmetic, respectiv împreună cu profilul toxicologic al fiecărei substanțe și posibilele efecte nedorite sau efect nedorite grave ale produsului cosmetic. Partea a doua a acestui raport este reprezentată de concluzia evaluării, care este completată de declarație referitoare la siguranța produsului cosmetic și avertismentele care trebuie să figureze pe eticheta acestuia pentru o utilizare în condiții de siguranță.

- O descriere a metodei de fabricare însoțită de declarația de respectare a regulilor de bune practici de fabricație.
- Dovada efectului declarat al produsului cosmetic.
- Declarația de conformitate cu prevederile regulamentului în ceea ce privește testările pe animale.

Pasul următor în dezvoltarea produselor cosmetice este reprezentat de studiile de stabilitate ale produsului cosmetic dezvoltat. Se efectuează studii pentru determinarea stabilității fizico-chimice și microbiologice a produsului formulat, având la bază metodologiile specifice proprii, prevederile Farmacopeei europene sau normativele ISO specifice domeniului.

În funcție de forma cosmetică, pentru fiecare produs dezvoltat se va avea în vedere stabilirea parametrilor relevanți pentru caracterizarea produsului respectiv și a condițiilor de admisibilitate pentru fiecare parametru, în vederea alcătuirii specificației tehnice a acestora.



### ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Prezentați structura unui dosar cu informații despre produsul cosmetic. Exemplificați pentru un produs cosmetic din portofoliul companiei unde efectuați stagiul de practică.
2. Prezentați structura unei fișe tehnice pentru o materie primă din compoziția unui produs cosmetic.
3. Prezentați o specificație tehnică pentru un produs cosmetic.
4. Prezentați studiile de stabilitate fizico-chimică și microbiologică pentru un produs cosmetic și interpretarea acestora.

## • Prepararea produsului cosmetic

Prepararea produselor cosmetice trebuie să respecte cerințele prevăzute de Regulile de Bună Practică de Fabricație, referitoare la spațiile în care se realizează prepararea și întreținerea acestora și la personalul care lucrează în procesul de preparare.

Pe durata practicii studenții trebuie să urmărească:

- Regulile de acces în spațiul de producție, igienă și echipamentul de protecție necesar persoanelor care intră în spațiile de producție (zona de fabricație, zona de ambalare, zona de depozitare, zona de control al calității).
- Regulile de întreținere a echipamentelor utilizate la preparare.
- Regulile de bună practică de fabricare în sectorul cosmetic.
- Etapele de preparare a produselor cosmetice, conform formulei, procesului tehnologic și specificațiilor și anume:
  - cântărirea materiilor prime;
  - respectarea ordinii de introducere în malaxor;
  - stabilirea temperaturii de lucru;
  - stabilirea timpilor de paletare și omogenizare;
  - transferul în vasele de păstrare pentru etapa de carantină;
  - efectuarea analizelor pe semifabricat și interpretarea rezultatelor obținute;
  - alcătuirea rapoartelor de preparare;
- Etapa de ambalare și alcătuirea raportului de ambalare;
- Alcătuirea dosarului tehnic al produsului.

### ❖ *Obiective specifice :*

Pe durata stagiului studenții trebuie să urmărească și să diferențieze cerințele specifice fiecărei zone din procesul de fabricație, să studieze procedurile de lucru din fiecare etapă, să cunoască procedurile de întreținere a echipamentelor destinate zonei de producție și să alcătuiască documentațiile specifice sectorului de producție: raportul de preparare, raportul de ambalare și dosarul tehnic al produsului cosmetic.



## **Teme \_Aplicații practice:**

1. Prezențați regulile de bună practică de fabricare în laboratorul de produse cosmetice.
2. Prezențați fluxul de preparare al unui produs cosmetic.
3. Prezențați un exemplu de raport de preparare.
4. Prezențați un exemplu de raport de ambalare.
5. Prezențați un exemplu de dosar de produs cosmetic.

### **• Activitatea în laboratorul de control**

Un loc important în prepararea produselor cosmetice este ocupat de controlul calității acestora. Se realizează un control al caracteristicilor fizico-chimice și un control microbiologic al produselor cosmetice.

Controlul caracteristicilor fizico-chimice vizează materiile prime utilizate la preparare (substanțe și ambalaje), semifabricatul (controlul interfazic) și produsul finit, dar și supravegherea condițiilor din spațiile de preparare.

Analizele microbiologice sunt o etapă importantă a controlului de calitate, și se efectuează având la bază prevederile Farmacopeilor în vigoare (Farmacopeea română ed. a X-a și Farmacopeea europeană).

### **❖ Obiective specifice:**

În cadrul stagiului de practică în cadrul laboratorului de control al calității, studenții trebuie să cunoască următoarele obiective:

- Regulile de protecție a muncii în laboratorul de analize fizico-chimice și regulile de acces, igienă și echipamentul de protecție pentru laboratorul de analize microbiologice.
- Regulile de bună practică de laborator.
- Principiile de prelevare a probelor pentru controlul fizico-chimic și determinările care se efectuează pentru analizele fizico-chimice ale diferitelor forme cosmetice.
- Principiile de prelevare a probelor pentru controlul microbiologic și fluxul activităților desfășurate în laboratorul de microbiologie.
- Principiile de analiză atât pentru parametrii fizico-chimici, cât și pentru analizele microbiologice.
- Modul în care se întocmește un buletin de analiză pentru un produs cosmetic.

- Aspectele legate de managementul calității bazat pe procese și obiective.



### ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Prezențați regulile de bună practică de laborator.
2. Prezențați regulile de protecția muncii și de acces în laboratorul de analize fizico-chimice.
3. Prezențați regulile de protecția muncii și de acces în laboratorul de analize microbiologice.
4. Prezențați un buletin de analiză fizico-chimică pentru o materie primă cosmetică.
5. Prezențați un buletin de analiză fizico-chimică pentru un semifabricat și un produs finit.
6. Prezențați un buletin de analiză microbiologică pentru un semifabricat și un produs finit.

### ***Referințe:***

1. *Shai A., Maibach HI, Baran R. Handbook of cosmetic skin care. Informa healthcare, 2nd edition, 2009: 1-4.*
2. *\*\*\* Regulamentul (CE) nr. 1223/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 30 noiembrie 2009, privind produsele cosmetice, versiunea 01.05.2020.*
3. *Pensé-Lhéritier AM, Conception des produits cosmétiques : La formulation. Lavoisier Tec& Doc, 2014: 1-75.*
4. *Martini MC, Seiller M. Actifs et additifs en cosmétologie. Lavoisier Tec& Doc, 3<sup>e</sup> édition, 2006 : 1-47.*

## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN LABORATORUL DE TOXICOLOGIE

### Competențe dobândite în Laboratorul de toxicologie

Competențe	Activități planificate
Identificarea abordării analitice optime în vederea identificării și/sau dozării unor substanțe de interes medico-legal din probe biologice sau corpuri delictive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza prin metode CSS sau cromatografie de gaze a unor substanțe medicamentoase, droguri sau alte substanțe toxice din material biologic sau din corpuri delictive</li> <li>• Familiarizare cu criteriile de confirmare a identității compușilor analizați</li> <li>• Analiza cantitativă a unor substanțe de interes medico-legal din materiale biologice sau corpuri delictive</li> <li>• Interpretarea rezultatelor analizelor calitative, cantitative</li> </ul>
Determinarea alcoolemiei, respectiv calculul retroactiv al alcoolemiei	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza alcoolului etilic din sânge prin metoda prevăzută de normativele în vigoare</li> <li>• Interpretarea rezultatelor obținute</li> <li>• Identificarea eventualelor surse de eroare</li> <li>• Participare la expertize medico-legale pentru calcul retroactiv al alcoolemiei</li> </ul>
Cunoașterea legislației pe care se bazează activitatea Institutelor de Medicină Legală din România, respectiv a colaborării cu alte instituții	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiul legislației în vigoare pe care se bazează activitatea din laboratorul de ML</li> <li>• Studiul prevederilor legale în ceea ce privește metodologia de lucru în laboratoarele de toxicologie medico-legală</li> <li>• Documentare în ceea ce privește circuitul probelor biologice și al corpurilor delictive</li> <li>• Documentare în ceea ce privește relațiile de colaborare cu alte instituții medicale, respectiv cu organele de cercetare penală și Instanțele judecătorești</li> </ul>

## **Laboratorul de toxicologie din cadrul Institutului de Medicină Legală**

Toxicologia medico-legală se referă la orice aplicație a Toxicologiei în elucidarea problemelor ce apar în cursul procedurilor judiciare.

Toxicologia medico-legală a cunoscut o evoluție rapidă, devenind un instrument multidisciplinar și extrem de specializat pentru investigarea diferitelor scenarii ce implică efectele medicamentelor și ale altor substanțe chimice asupra oamenilor și a animalelor. Domeniile științifice implicate în elucidarea acestor cazuri sunt și ele din ce în ce mai complexe și necesită cunoștințe din ce în ce mai specializate.

Caracterul complex al toxicologiei medico-legale, care utilizează în investigarea cazurilor cunoștințe foarte variate, din domeniul toxicologiei, chimiei analitice înalt specializate, farmacologiei, farmacocineticii, biochimiei, geneticii, biologiei moleculare, patologiei, face ca farmacistul, profesionistul din domeniul sănătății cu deschiderea cea mai largă spre diferitele domenii științifice, să fie candidatul ideal pentru ocuparea unui post de toxicolog în laboratoarele de medicină legală și - nu în mod întâmplător - majoritatea membrilor de marcă ai Societății Europene de Toxicologie (EUROTOX) provin din această profesie.

Analizele de toxicologie medico-legală reprezintă instrumente pentru investigarea accidentelor sau a crimelor și au rolul de a verifica dacă o anumită substanță toxică a fost la originea unui eveniment cu implicații juridice sau l-ar fi putut influența. Se mai urmărește clarificarea modului de administrare a substanțelor toxice – deliberat sau accidental - precum și succesiunea în timp a evenimentelor. Chiar dacă această problematică este de obicei asociată cu investigațiile poliției sau ale procuraturii, analiza și identificarea medicamentelor, precum și respectarea legislației în domeniul industrial, al agriculturii și al sănătății publice, pot constitui obiectul toxicologiei medico-legale, deși implicațiile sunt mai degrabă în domeniul legislației civile decât al celei penale.

Mai recent, toxicologia medico-legală este implicată în domenii precum dopajul sportiv, testarea drogurilor la locul de muncă, infracțiunile în trafic sub influența alcoolului sau a drogurilor.

**Atribuțiile toxicologului din laboratorul de medicină legală** constau în efectuarea analizelor toxicologice (dectecție, identificare, dozare), interpretarea rezultatelor obținute, respectiv raportarea acestora (redactarea unui buletin de analiză toxicologică).



În ceea ce privește organizarea unui laborator de analize toxicologice medico-legale putem distinge spații distincte destinate desfășurării următoarelor activități: preluare probe, introducere date în baza electronică și redactare a buletinelor de analiză, prelucrare probe, efectuarea analizelor toxicologice, respectiv stocarea probelor și contraprobelor.

**Probele biologice** analizate mai frecvent constau în sânge integral, plasmă sau urină, dar se recurge uneori și la analiza unor matrici alternative (ex. conținut stomacal, probe de țesut). Considerând implicațiile juridice, recoltarea probelor trebuie realizată conform unei metodologii standard, dar pentru a garanta acuratețea rezultatelor este esențială respectarea unor reguli stricte și pe parcursul tuturor etapelor care intervin din momentul prelevării probei până în momentul efectuării analizei toxicologice. Este esențială păstrarea probelor în condiții adecvate pentru a garanta integritatea analitului, dar și a matricii. De ex. în cazul sângelui recoltat pentru determinarea alcoolemiei se recomandă efectuarea analizei în cel mai scurt timp posibil, cu păstrarea probei la 4°C până în momentul analizei. În cazul contraprobelor se recomandă păstrarea timp de 6 luni la maxim -18°C.

Compușii determinați/depistați mai frecvent în cadrul analizelor de toxicologie medico-legală sunt din categoria substanțelor volatile (alcool etilic, metanol, etilenglicol), drogurilor (opiacee/opioide, amfetamine, tetrahidrocanabinol, MDMA, cocaină), substanțelor medicamentoase (benzodiazepine, antidepresive triciclice, derivați barbiturici, antipsihotice, carbamazepină, acid valproic, paracetamol, aspirină) sau a pesticidelor (organofosforice, organoclorurate, piretroizi), dar se determină și markeri ai intoxicației cu anumite substanțe (ex. carboxihemoglobina ca marker al intoxicației cu monoxid de carbon, respectiv acidul glicolic pentru intoxicația cu etilenglicol).

În ceea ce privește **abordarea analitică**, aceasta se stabilește dependent de context și anume dacă se cunoaște sau nu natura substanței prezente în matricea care urmează a fi supusă analizei. Când substanța este necunoscută, se poate avea în vedere un screening general (analiză toxicologică sistematică) prin metode care să permită decelarea tuturor compușilor de interes toxicologic și medico-legal sau un screening țintit pentru anumiți compuși sau clase de compuși. Uneori se urmărește confirmarea sau infirmarea expunerii unei persoane la anumite substanțe (ex. alcool etilic, droguri sau alte substanțe psihoactive la conducători auto), caz în care se alege inițial un screening care să permită diferențierea probelor pozitive de cele negative, urmând ca rezultatul să fie confirmat prin metode mai performante în termeni de specificitate și sensibilitate. Dacă se suspectează prezența unei

anumite substanțe, se poate opta pentru metode țintite care să permită confirmarea prezenței acestei substanțe.

Abordarea analitică poate diferi și în funcție de strategia proprie a fiecărui laborator în parte.

În vederea screeningului preliminar se optează de regulă pentru metode sensibile, rapide, ușor de realizat, în condițiile unor costuri relativ reduse. O astfel de variantă o reprezintă metodele imunochimice, dar se poate recurge și la teste chimice sau cromatografie pe strat subțire.

În cazul în care testele preliminare au indicat prezența unei anumite substanțe, se impune confirmarea rezultatului și eventual determinarea concentrației compusului detectat prin tehnici mai performante de tipul cromatografiei de gaze sau de lichide pe coloană cu detecție prin spectrometrie de masă. În scop cantitativ se poate recurge uneori și la variante mai accesibile (ex. metode spectrofotometrice), cu condiția garantării unor rezultate de încredere.

Majoritatea analizelor efectuate în laboratorul de toxicologie medico-legală vizează **determinarea alcoolului etilic sau a substanțelor psihoactive** din probele biologice recoltate de la persoane implicate în evenimente sau împrejurări în legătură cu traficul rutier. În vederea efectuării acestor analize se recoltează sânge în cazul alcoolemiei, respectiv sânge și plasmă pentru determinarea prezenței în organism a substanțelor psihoactive. Metodologia de recoltare, transport și depozitare a probelor, respectiv componentele trusei standard de prelevare a probelor (mostrelor) biologice fiind stabilită prin Ordin al Ministrului Sănătății (Ordinul MS nr. 1512/2013 cu modificări și completări ulterioare prin Ordinul MS nr. 769/2014 și Ordinul MS nr. 277/2015).

În vederea determinării alcoolemiei se recoltează 10 mL sânge integral. Imediat după recoltare proba se distribuie în mod egal (câte 5mL) în două tuburi conținând fluorură de sodiu și oxalat de potasiu sau citrat de sodiu. Se prevede recoltarea a două probe la interval de o oră una față de cealaltă, rezultatele obținute permițând efectuarea estimării retroactive a alcoolemiei.

În cazul substanțelor psihoactive (droguri, substanțe medicamentoase) se prevede recoltarea a 20 mL sânge (care se va distribui în mod egal în 4 vacuete (câte 5mL/tub), dintre care două care conțin anticoagulant și două fără anticoagulant), respectiv minim 20 mL urină.

Imediat după recoltare, probele sunt introduse în containerele trusei standard, alături de documentele prevăzute în Normele metodologice (cerere de analiză toxicologică completată de către polițistul rutier, proces verbal de recoltare mostre biologice completat de personalul medical care a recoltat probele biologice), trusa se sigilează și se transportă în cel mai scurt timp posibil către

laboratorul de toxicologie medico-legală (în maxim 3 ore de la recoltare). Dacă acest lucru nu este posibil, trusa securizată se va păstra la 4°C până la efectuarea transportului (maxim 7 zile). Primirea trusei standard la Institutul de Medicină Legală (IML) se confirmă prin semnarea cererii de analiză toxicologică. Contraprobele se păstrează la IML pe o perioadă de 6 luni la o temperatură maximă de -18°C.

Determinarea alcoolemiei se efectuează în conformitate cu Normele procedurale stabilite prin Ordin de Ministru, respectiv cu metodologia elaborată de către Consiliul superior de Medicină legală. Metoda oficială aplicată este bazată pe cromatografie de gaze cu sistem de injectare head-space și cu detector cu ionizare în flacără (FID). Varianta de injectare head-space permite evitarea contaminării coloanei cromatografice cu componente nevolatile din proba de sânge. Coloana cromatografică va permite separarea alcoolului etilic de celelalte componente volatile ale matricii. Confirmarea identității alcoolului etilic se realizează pe baza timpului de retenție, iar dozarea se va realiza pe baza unei curbe de calibrare, având în vedere proporționalitatea între aria picului cromatografic și concentrația de alcool etilic din probă. Curba de calibrare trebuie să prezinte un coeficient de corelație de minim 0.99. Limita de cuantificare a metodei este de 0.1g alcool etilic/1000mL sânge. Pentru a garanta acuratețea rezultatelor se recomandă includerea în fiecare set de probe și a unor probe de control. În cadrul analizei se utilizează ca standard intern terț-butanol (0.4‰) pentru a compensa pentru variabilitatea distribuției alcoolului etilic între sânge și faza head-space din fiola cu probă. Se recomandă efectuarea analizelor în duplicat, calculându-se media aritmetică care se va raporta cu două zecimale. Abaterrea admisă între cele două probă este de maxim 0.05g‰. În cazul probelor prelevate post-mortem pentru determinarea alcoolemiei se are în vedere și detecția n-propanolului, prezența acestuia putând sugera un proces de putrefacție, respectiv posibilitatea de a avea și generare de alcool etilic post-mortem.

În cazul analizelor pentru **depistarea consumului substanțelor psihoactive** se recurge în prima fază la screening preliminar prin teste imunochimice. Aceste teste se bazează pe reacția reversibilă dintre un antigen (substanța medicamentoasă, drogul) și un anticorp cu formarea complexului antigen-anticorp. Screeningul se realizează cu teste imunochimice de tip "point-of-care" cu difuzie laterală care pot fi cu mecanism competitiv sau necompetitiv. Modul de interpretare diferă în funcție de mecanismul pe care se bazează testul. Astfel de ex. la un test cu mecanism competitiv, apariția unei linii colorate în zona de testare pentru un anumit compus (sau clasă de compuși) indică un rezultat negativ (absența substanței vizate în probă sau prezența ei în concentrații sub o

valoarea prag), în timp ce lipsa apariției liniei colorate în dreptul zonei test indică un rezultat pozitiv (prezența substanței peste concentrația prag stabilită). De regulă aceste teste permit diferențierea probelor pozitive de cele negative în ceea ce privește prezența anumitor substanțe de interes medico-legal. În acest sens sunt stabilite valori prag ("cut-off") = cea mai mică concentrație de analit care se acceptă la un test de screening ca indicând un rezultat pozitiv. În general valorile acestea "cut-off" reprezintă un multiplu al limitei de cuantificare a testului.

Ca agent de marcare al antigenului sau anticorpului utilizat în cadrul acestor teste se recurge foarte frecvent la aur coloidal, de culoare roșie. Printre avantajele acestor teste imunochimice se pot menționa rapiditatea, ușurința efectuării, sensibilitatea crescută, respectiv posibilitatea efectuării determinării direct pe proba de urină, fără prelucrarea în prealabil a acesteia. Fiind vorba de teste de screening preliminar, uneori se utilizează anticorpi care permit detecția mai multor compuși din aceeași clasă, pe baza existenței reactivității încrucișate. Pentru a crește eficiența testelor de screening imunochimice se recurge la teste multianalit (multiplex). Un astfel de sistem de testare poate fi condiționat sub formă de casetă cu benzi pe care se găsesc mai multe zone ( $\geq 3-10$  zone) de testare distincte pentru diverse droguri sau substanțe medicamentoase. În vederea efectuării testului se aplică câteva picături de urină în zona indicată în prospectul testului. Rezultatele obținute se consideră valide doar în cazul apariției unei linii colorate în dreptul zonei control. Valorile cut-off menționate de producător pentru un astfel de test utilizat în laboratorul de toxicologie din cadrul IML Cluj-Napoca se încadrează între 10 – 2000ng/mL pentru diversele substanțe/clase de substanțe vizate (opioide, cocaină, amfetamine, MDMA, THC, benzodiazepine, antidepressive triciclice, barbiturice).

La probele depistate prin imunoanaliză ca fiind pozitive (cu concentrații peste valoarea prag) se recurge ulterior la confirmarea printr-o metodă de analiză mai performantă, și anume GC-MS. Analiza cromatografică este precedată de izolarea substanțelor din matricea biologică prin extracție lichid-lichid în solvent organic la pH acid sau bazic. După separarea cromatografică, se realizează detecția prin spectrometrie de masă cu sursă de ionizare de tip impact electronic (EI-MS). Această sursă de ionizare presupune bombardarea moleculelor separate pe coloana cromatografică cu un fascicul de electroni accelerați cu energie de 70eV. Identificarea substanțelor din sânge se va realiza pe baza timpului de retenție, respectiv pe baza spectrului de masă înregistrat (abundența diferiților ioni (fragmente) în funcție de raportul m/z). Un avantaj al detecției EI-MS constă în generarea de spectre reproductibile, ceea ce permite construirea unei biblioteci de spectre. Astfel, confirmarea identității analitului detectat în probă se poate stabili

prin prelucrarea în paralel a unui standard în condiții identice și compararea ulterioară a spectrelor sau prin interogarea bibliotecii de spectre.

Tehnica GC-MS este utilizată și la dozarea unora dintre compușii analizați. Astfel, de ex. la IML Cluj-Napoca se realizează analiza cantitativă a carbamazepinei sau acidului valproic, după o prealabilă extracție lichid-lichid în mediu acid. Calculul concentrației se realizează prin compararea ariei picului corespunzător analitului din probă cu aria picului pentru aceeași substanță dintr-o soluție standard cu concentrație cunoscută.

În cazul probelor biologice provenite de la autopsie se impune adesea un examen toxicologic general, primul pas constând în screening prin teste chimice, CSS, respectiv imunoanaliză pentru a detecta eventuala prezență a unor droguri, substanțe medicamentoase sau pesticide. Se poate recurge de ex. la confirmarea prezenței/absenței anumitor substanțe în proba analizată prin cromatografie în strat subțire, folosind metoda standardelor externe. După dezvoltare și revelare se stabilește identitatea substanței/substanțelor din probă pe baza parametrului R<sub>f</sub> și a colorației spoturilor prin comparare cu standardele externe aplicate pe placa cromatografică.

Confirmarea **intoxicațiilor cu etilenglicol** se realizează pe baza detecției chimice a acidului glicolic (metabolit al etilenglicolului) după deproteinizarea sângelui cu acid tricloroacetic, prin reacția cu acid cromotropic în mediu acid, cu generarea unui compus de culoare albastru cerneală. Produsul de reacție permite și dozarea acidului glicolic printr-o metodă spectrofotometrică în domeniul vizibil, pe baza diferenței absorbanțelor la 580nm și 800nm pentru a garanta selectivitatea metodei.

Un alt compus cu implicații medico-legale majore este **monoxidul de carbon**. Confirmarea intoxicațiilor cu acest agent gazos, respectiv aprecierea gravității intoxicației se realizează pe baza analizei spectrofotometrice în domeniul vizibil a **carboxihemoglobinei**. În acest sens se diluează sânge integral cu hidroxid de amoniu 0.4%, după care o fracțiune din probă se tratează cu un agent reducător (ditiionit de sodiu) pentru a reduce oxihemoglobina și methemoglobina. Se va calcula concentrația de COHb% pe baza raportului absorbantelor citite pentru proba redusă (R), respectiv neredusă (NR), citite la lungimile de undă 480nm și 555nm, folosind o curbă de calibrare ( $R = \frac{Abs_{NR-555nm}/Abs_{R-555nm}}{Abs_{NR-480nm}/Abs_{R-480nm}}$ ).

După efectuarea analizei calitative cu screening preliminar și confirmare, respectiv analiză cantitativă (aplicând tehnicile/metodele menționate mai sus), toxicologul va întocmi un buletin de analiză conform modelului prezentat în Anexa 2 a Ordinului MS nr. 277/2015, care se va înainta imediat organului judiciar competent.

## **Obiective specifice:**

Obiectivele pe care trebuie să le urmărească studenții Facultății de Farmacie pe perioada stagiului de practică desfășurat în Laboratorul de Toxicologie din cadrul IML Cluj-Napoca sunt următoarele:

- legislația pe care se bazează activitatea Institutelor de Medicină Legală din România;
- repartizarea teritorială și ierarhizarea rețelei medico-legale;
- organigrama IML Cluj-Napoca;
- relațiile de colaborare cu alte instituții medicale (UPU, ATI, Clinica de Psihiatrie etc.);
- relațiile de colaborare cu organele de cercetare penală și Instanțele judecătorești;
- stabilirea alcoolemiei la persoane în viață și la cadavre;
- analize toxicologice pe material biologic prelevat de la persoane în viață și cadavre;
- analize toxicologice pe corpuri delictive;
- expertize medico-legale pentru calculul retroactiv al alcoolemiei.

Studentul va participa la aplicarea următoarelor metode de analiză:

- CSS
- teste imunochimice
- GC-HS-FID
- GC-MS

Studentul va participa la identificarea următoarelor substanțe toxice implicate frecvent în intoxicații:

- alcool etilic
- etilenglicol
- medicamente din clasele antidepressive triciclice, barbiturice, benzodiazepine, carbamați, fenotiazine
- insecticide din clasele : organoclorurate, organofosforice, carbamice și piretrine
- droguri
- carboxihemoglobină
- alte toxice – prin GC-MS

Studentul va participa la analiza cantitativă a următoarelor clase farmacologice și substanțe:

- acid valproic
- carbamazepină

## **Bibliografie:**

1. Lappas NT, Lappas CM. Chapter 1 - The Development of Forensic Toxicology. In: Lappas NT, Lappas CM, editors. *Forensic Toxicology* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016. p. 1–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780127999678000013>
2. Houck MM, Siegel JA. Chapter 14 - Forensic Toxicology. In: Houck MM, Siegel JA, editors. *Fundamentals of Forensic Science (Third Edition)* [Internet]. Third Edition. San Diego: Academic Press; 2015. p. 353–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128000373000145>
3. Gupta PK. Chapter 31 - Basic concepts of forensic toxicology. In: Gupta PK, editor. *Fundamentals of Toxicology* [Internet]. Academic Press; 2016. p. 343–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128054260000317>
4. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1512 din 12.12.2013 pentru aprobarea Normelor metodologice privind recoltarea, depozitarea și transportul probelor biologice în vederea probațiunii judiciare prin stabilirea alcoolemiei sau a prezenței în organism a substanțelor sau produselor stupefiante ori a medicamentelor cu efecte similare acestora în cazul persoanelor implicate în evenimente sau împrejurări în legătură cu traficul rutier, publicat în Monitorul Oficial nr. 812 din 20.12.2013
5. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1192 din 15.10.2014 privind modificarea și completarea Ordinului Ministerului Sănătății nr. 1512 din 12.12.2013 pentru aprobarea Normelor metodologice privind recoltarea, depozitarea și transportul probelor biologice în vederea probațiunii judiciare prin stabilirea alcoolemiei sau a prezenței în organism a substanțelor sau produselor stupefiante ori a medicamentelor cu efecte similare acestora în cazul persoanelor implicate în evenimente sau împrejurări în legătură cu traficul rutier, publicat în Monitorul Oficial nr. 769 din 23.10.2014
6. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 277/2015 privind modificarea și completarea Normelor metodologice privind recoltarea, depozitarea și transportul probelor biologice în vederea probațiunii judiciare prin stabilirea alcoolemiei sau a prezenței în organism a substanțelor sau produselor stupefiante ori a medicamentelor cu efecte similare acestora în cazul persoanelor implicate în evenimente sau împrejurări în legătură cu traficul rutier, aprobate prin ordinul Ministrului Sănătății nr. 1512/2013, publicat în Monitorul Oficial nr. 185 din 18.03.2015



### *Teme \_Aplicații practice:*

1. Care sunt substanțele toxice implicate în intoxicații cel mai frecvent identificate în Laboratorul de Toxicologie?
2. Care sunt metodele de analiză cel mai frecvent utilizate în Laboratorul de Toxicologie?
3. Descrieți o metodă de identificare a unei substanțe toxice (alcool etilic/alcool metilic, medicamente, insecticide, carboxihemoglobină, droguri, alte toxice) utilizată în Laboratorul de Toxicologie.
4. Descrieți o metodă de analiză cantitativă a unei substanțe medicamentoase (ex: acid valproic, carbamazepină etc) implicate în intoxicații.



## PRACTICA DE SPECIALITATE ÎN LABORATORUL DE ANALIZE MEDICALE

### Competențe dobândite în laboratorul de analize medicale

Competențe	Locul de muncă	Activități planificate
Cunoașterea ciclului de testare al laboratorului: etapa preanalitică	Laborator analize medicale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recepția probelor. Cunoașterea criteriilor de respingere a probelor</li> <li>• Centrifugarea și eșantionarea probelor.</li> <li>• Cunoașterea condițiilor de păstrare a probelor.</li> </ul>
Cunoașterea ciclului de testare al laboratorului: Etapa analitică	Laborator analize medicale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentare privind :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Principii de funcționare și operare a analizoarelor automate; noțiuni de mentenanță</li> <li>○ Controlul intern. Regulile Westgard</li> <li>○ Interpretarea rezultatelor obținute</li> <li>○ Identificarea eventualelor surse de eroare</li> </ul> </li> </ul>
Cunoașterea ciclului de testare al laboratorului: Etapa postanalitică	Laborator analize medicale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validarea rezultatelor</li> <li>• Interpretarea rezultatelor obținute</li> <li>• Identificarea eventualelor surse de eroare</li> <li>• Comunicarea valorilor critice</li> </ul>

## **Informații de bază cu privire la activitatea în laboratorul clinic. Ciclul de testare al laboratorului**

### **Aspecte generale**

Analizele de laborator, prin care se evidențiază modificări patologice ale diferiților parametri biochimici, reprezintă astăzi circa trei sferturi din totalul explorărilor paraclinice. Constituind de cele mai multe ori un prim pas în investigarea unui pacient, analizele de laborator contribuie în mod esențial nu doar la stabilirea diagnosticului, ci și la evaluarea bilanțului biologic al pacientului, la stadializarea anumitor boli, orientează asupra evoluției și prognosticului bolii. Ghidurile și protocoalele clinice – care sunt bazate pe criterii extrem de clare și precise se bazează în mare măsură pe rezultatele de laborator. Analizele de laborator sunt în egală măsură efectuate și în scop de monitorizare sau în scop de screening, pentru depistarea precoce a unor afecțiuni. Laboratorul clinic poate fi apreciat ca sursa informațională principală a practicii medicale. Mai mult, introducerea unor teste noi și eficiente (așa cum este de exemplu troponina serică, BNP, procalcitonina) au influențat direct managementul și evoluția pacienților, precum și costurile globale/pacient.

Determinările din laboratorul clinic au câștigat în acuratețe, precizie și rapiditate, datorită introducerii analizoarelor automate performante și a unor metode moderne (chimie uscată, tehnici ELISA, nefelometrie, chemiluminiscentă). Preocuparea pentru standardizarea procedurilor și efectuarea controlului de calitate intern și extern a îmbunătățit mult calitatea și fiabilitatea muncii în laborator. Acreditarea laboratoarelor de analize medicale se face conform standardului SR EN ISO 15189:2013.

Anumite analize se pot efectua imediat (hemoleucogramă, sumar de urină, parametri Astrup), altele necesită un interval de timp pentru coagularea sângelui, centrifugarea și testarea propriu-zisă. Anumite analize se efectuează din considerente economice doar cu o anumită periodicitate, atunci când se acumulează un anumit număr de probe (dozări hormonale, de markeri tumorali, teste mai complexe pentru explorarea hemostazei).

Dintre analizele uzuale, o serie de determinări sunt considerate analize de urgență : hemoleucograma, timp de protrombină, APTT, examen de urină (sumar și sediment), glicemie, CPK, LDH, troponină, ASAT, ALAT, bilirubină, amilazemie/amilazurie, uree, creatinină, ionogramă, parametri Astrup.

Testarea de tip “**Point-of-care**” se definește ca testarea la patul pacientului și se efectuează cu dispozitive care pot fi portabile sau fixe (glucometrul, coagulometrul, analizoarele de gaze sangvine, bandelele urinare, testele pentru markeri de infarct (D dimeri, CK, troponină), teste pentru peptidul natriuretic atrial sau proteina C reactivă). Avantajele lor majore constau în faptul că furnizează rezultatele rapid și că pot fi utilizate (unele dintre ele) chiar de către pacienți (glucometru, coagulometru).

O problemă importantă rămâne însă în continuare cea a posibilelor cauze de fluctuație a rezultatelor, motiv pentru care cunoașterea factorilor de variabilitate este esențială pentru o interpretare corectă a acestora.

Din punct de vedere didactic se disting două **surse de variabilitate: analitice și biologice**. Ele sunt prezentate în cele ce urmează în cele trei etape ale ciclului total de testare al laboratorului: **preanalitică** (cuprinde intervalul de la solicitarea testului până la ajungerea probei la laborator), **analitică** (cuprinde suma activităților derulate în laboratorul clinic), respectiv **postanalitică** (legată de validarea și eliberarea rezultatelor testelor de laborator către secția clinică).

### *1. Etapa preanalitică*

În etapa preanalitică, trebuie avute în vedere aspecte legate de: pregătirea pacientului, recoltarea, conservarea și transportul probelor.

Astfel, pacientul (sau aparținătorii) trebuie informat (informați) într-un mod clar și inteligibil despre scopul testului și procedură, și trebuie să primească indicațiile corespunzătoare legate de consumul de medicamente (!), alimente sau lichide înainte de prelevarea de probe.

Pentru a se putea realiza un procedeu standard de recoltare, recomandarea generală este ca recoltarea să se facă a jeun, în condiții de repaus fizic și confort psihologic. Se recomandă de asemenea amânarea unor determinări pentru perioada de după încetarea tratamentului (de exemplu, timpul de sângerare se determină la o săptămână de la întreruperea tratamentului cu AINS); în cazul medicației care influențează testul solicitat, dacă este posibil aceasta se va suspenda înaintea testului; dacă situația pacientului nu permite acest lucru, laboratorul va fi informat despre respectiva medicație.

Există mai multe tipuri de probe:

**a) produse biologice eliminate natural:** urină, fecale, salivă, spută, lichid spermatic. Din aceste probe se pot efectua determinări biochimice (pentru urină, fecale, salivă), și pentru toate se pot efectua determinări citologice și microbiologice.

**b) produse biologice ușor de obținut:** secreție nazală, faringiană, vaginală, oculară, din plăgi. Din aceste probe se efectuează examinări citologice și microbiologice.

**c) produse biologice obținute prin puncție:** sânge, lichid pleural, lichid de ascită, lichid cefalorahidian, lichid articular, puroi din abcese. Din aceste probe se pot efectua determinări biochimice (sânge, LCR, lichid pleural, lichid ascitic), și pentru toate se pot efectua determinări citologice și microbiologice.

Produsul biologic cel mai frecvent analizat este **sângele**.

Recoltarea sângelui se face prin puncție venoasă, la adulți din vena cubitală, la copiii mici din jugulară, iar la sugari din fontanelă. Pentru determinările ultramicroanalitice sau pentru determinarea hematocritului se poate utiliza sânge capilar, recoltat din pulpa degetului. Principalele tipuri de tuburi utilizate la recoltare sunt:

- **Tuburi fără aditiv** (cu *dop roșu* sau *galben*, în care sângele recoltat coagulează, iar prin centrifugarea sa rezultă serul). Sunt utilizate pentru dozarea glicemiei, colesterolului, trigliceridelor, proteinelor, ureei, creatininei, ionilor, enzimelor serice; pe probe recoltate în astfel de tuburi se pot efectua de asemenea dozări hormonale, imunologice și de markeri tumorali.
- **Tuburi cu aditiv.** Acestea conțin substanțe chelatoare de calciu, care împiedică coagularea sângelui în tub.

Tuburile *dop albastru* conțin citrat de sodiu 3,2% și sunt utilizate pentru efectuarea testelor de coagulare (timp de protrombină, APTT, fibrinogen, timp de trombină, D dimeri, dozarea factorilor coagulării, alte teste specifice de hemostază). Raportul între sânge și citrat este de 9:1.

Tuburile cu *dop mov* conțin EDTA (etilendiaminotetraetil acetat de potasiu) și sunt utilizate în cazul solicitării hemoleucogramei.

Tuburile cu *dop negru* conțin de asemenea citrat de sodiu și sunt utilizate pentru determinarea VSH.

Utilizarea tuburilor nepotrivite reprezintă un motiv de respingere a probelor.

În această etapă pot interveni o serie de factori de variație:

- menținerea îndelungată a garoului determină apariția unei staze locale, care poate provoca o hemoconcentrație localizată, cu falsificarea rezultatelor unor teste. De asemenea, hipoxia produsă prin stază poate modifica unele teste, așa cum ar fi unele teste de explorare a hemostazei;

- nerespectarea proporției între sânge și anticoagulant poate produce erori în rezultatele testelor. De exemplu, în cazul testelor de coagulare dacă cantitatea de sânge este prea mare există riscul coagulării probei, iar dacă cantitatea de sânge este prea mică, se obțin timpi fals prelungiți;
- neomogenizarea probelor în tuburile care conțin anticoagulant duce la coagularea acestora;
- agitarea prea energică a tuburilor produce hemoliză. Prin hemoliză, din eritrocite se eliberează în ser o serie de componente (K, Mg, Fe, LDH) care vor falsifica valoarea reală serică a acestor parametri. Un alt efect nedorit al hemolizei este colorația roșiatică a serului, care interferează cu citirea spectrofotometrică a reacțiilor de dozare a diferiților constituenți sangvini;
- contactul cu aerul al sângelui din care se testează echilibrul gazelor sangvine compromite exactitatea rezultatelor.

După recoltare vacutainerele sunt așezate în stative, în poziție verticală. Transportul la laborator se face în cutii sau genți speciale, la temperatură constantă. Determinările trebuie efectuate cât mai rapid după recoltare. Pentru unele componente ca: glucoză, fosfat anorganic, enzime și pH este obligatorie determinarea imediată. Pentru unii analiți se poate separa serul/plasma care se păstrează după caz la temperatura camerei, la 0-4°C sau la -20 °C. Nerespectarea condițiilor corespunzătoare de păstrare și transport al probelor influențează rezultatele analizelor de laborator.

Se recomandă ca pe biletul de solicitare să se menționeze ora recoltării, iar în laborator să se noteze ora de primire a probei.

Pentru fiecare analiză trebuie cunoscut intervalul maxim permis de la recoltare până la punerea în lucru a probei. Nerespectarea acestui interval poate determina respingerea probei, sau în cazul efectuării testării, unele rezultate pot fi modificate.

Alți factori care pot influența testele de laborator în etapa preanalitică sunt factori legați de pacient și vizează în special alimentația și utilizarea unor medicamente / suplimente alimentare / preparate naturiste.

- **Alimentația:** ingestia de alimente provoacă variații dificil de controlat. Se contraindică consumul de alimente cu 12 ore înaintea recoltării de sânge. Alimentația poate modifica nivelul trigliceridelor, glicemiei, fosfatazei alcaline, leucocitelor. În caz de post prelungit (boli psihice, diete de slăbire drastice) pot apărea cetonemie, cetonurie, hipoglicemie, hipoproteinemie, carențe minerale și vitaminice.

Alimentația poate interfera dozarea colorimetrică a anumitor constituenți datorită conținutului alimentelor în diverse principii, cum sunt: pigmenții, carotenii, antocianii sau alți compuși de natură organică.

Există alimente care au efect asupra unor constituenți biologici prin conținutul lor crescut în anumite substanțe. De exemplu spanacul, macrișul care conțin cantități crescute de acid oxalic interferează în dozarea calciului. Un exces alimentar de sfeclă provoacă hiperaldosteronism și hipokalemie. Consumul de vanilie, banane poate interfera cu dozarea acidului vanil-mandelic în urină. Consumul excesiv de morcovi sau dovleac poate interfera cu dozarea bilirubinei. Cafeaua și cafeina cresc nivelul de glucoză plasmatică și acizi grași neesterificați. O dietă bogată în carne poate determina valori la limita superioară a intervalului de referință pentru uree și acid uric, precum și un pH acid al urinei.

• **Medicamentele** (sau suplimentele alimentare / preparatele naturiste) pot influența analizele de laborator sub două aspecte:

- *aspectul pur analitic*: medicamentele și/sau metaboliții acestora pot perturba sau interfera cu dozarea unor constituenți biologici;
- *aspectul biologic*: medicamentele pot provoca modificarea unui parametru biologic printr-un mecanism fiziologic, farmacologic sau toxicologic.

În analizele de laborator trebuie să se țină cont de *interferențele analitice* induse de către medicamente, ele reprezentând aproximativ 20% din totalul interferențelor.

Unele medicamente și/sau metaboliții acestora prezintă proprietăți reducătoare, ca de exemplu acidul ascorbic care interferează cu numeroase dozări ale constituenților biologici care prezintă aceleași proprietăți (glucoza, acidul uric, creatinina).

Medicamentele pot acționa asupra enzimelor și proteinelor inhibând activitățile și proprietățile caracteristice acestora.

Medicamentele pot forma diferite complexe cu compușii biologici, pot prezenta fluorescențe proprii și pot modifica pH-ul.

*Interferențele biologice* sunt dificil de pus în evidență. Totuși, înainte de introducerea unui medicament în terapie se fac cercetări pe animale de laborator pentru a urmări influența acestuia asupra parametrilor biochimici/hematologici, asupra funcției hepatice și renale. În acest sens trebuie efectuate examene hematologice (observarea elementelor figurate), determinarea creatininei, a ureei, a transaminazelor, determinări enzimatică, analiza urinei, determinarea clearance-ului creatininic endogen etc.

Este practic imposibil să se atribuie o variație a rezultatelor examenelor de laborator pentru un medicament fără să se țină cont și de variațiile date de vârstă, sex, greutate corporală etc.

Menționăm doar câteva interferențe biologice care pot să apară datorită medicamentelor:

- fenomenele competitive de fixare a acestora pe proteine: de exemplu fenilbutazona deplasează anticoagulantele fixate pe proteine, potențează acțiunea lor și diminuează timpul de protrombină (timpul Quick);
- inhibarea sintezei unor substanțe în organism: antihipertensivele diminuează sinteza catecholaminelor;
- acțiunea asupra mecanismului de secreție: pot provoca contracția sfincterului Oddi, modifică structurile membranare ducând la eliberarea de enzime, etc.

În continuare sunt prezentate câteva **exemple** de modificări ale constantelor biochimice sub acțiunea unor medicamente:

- administrarea de *ampicilină* determină creșterea valorilor transaminazelor și a creatinkinazei serice și scade efectul contraceptivelor orale;
- administrarea de *miconazol* determină creșterea valorilor colesterolului și a trigliceridelor serice;
- administrarea de *corticosteroizi* determină creșterea valorilor amilazei, colesterolului, glucozei, sodiului în ser și scăderea valorilor hemoglobinei, hematocritului, a acidului uric, bilirubinei, a calciului și potasiului;
- administrarea *citostaticelor* determină creșterea valorilor bilirubinei, ureei, acidului uric, a alanin-aminotransferazei și scăderea numărului de eritrocite, limfocite, neutrofile, a hemoglobinei și hematocritului;
- administrarea *insulinei* determină creșterea valorilor adrenalinei, proteinelor, creatinkinazei și scăderea nivelelor acizilor grași liberi, a colesterolului, fosfatului, magneziului și potasiului;
- administrarea *tolbutamidei* determină creșterea valorilor acizilor grași liberi, a bilirubinei, fosfatazei alcaline, transaminazelor și scăderea nivelelor hemoglobinei și hematocritului;
- administrarea *vitaminei C* determină creșterea valorilor glucozei, catecholaminelor, a acidului uric, creatininei și scăderea nivelului colesterolului;

- administrarea *vitaminei A* determină creșterea valorilor methemoglobinei, colesterolului, a bilirubinei și scăderea valorilor hemoglobinei și a hematocritului;
- administrarea *vitaminei D* determină creșterea valorilor calciului, ureei, creatininei, fosfatazei alcaline și favorizează absorbția fosfatului;
- administrarea de *promazină* sau *clorpromazină* determină creșterea valorilor catecolaminelor, acidului uric, bilirubinei, transaminazelor, fosfatazei alcaline, a colesterolului și scăderea hemoglobinei, hematiilor, albuminelor și a acidului uric.

Alți factori de variabilitate sunt:

- *Fumatul*: determină creșterea valorilor carboxihemoglobinei, acidului ascorbic, colesterolului, trigliceridelor, glucozei etc.
- *Consumul cronic de alcool* duce la creșterea valorilor GGT, a trigliceridelor, a acidului uric, a volumului globular mediu (macrocitoză), a IgA.
- *Efortul fizic* determină creșterea concentrației albuminei și a unor nivele enzimatic.
- *Stresul psihoemoțional* este un factor important de care trebuie să se țină seama mai ales în momentul recoltării probelor, deoarece acesta duce la creșterea concentrației trigliceridelor, colesterolului, acidului uric, glucozei, noradrenalinei, hormonilor tiroidieni și a acizilor neesterificați.
- *Ortostatismul*: valorile proteinelor serice, și a substanțelor legate de acestea (colesterolul, calciul) cresc după 15 minute de ortostatism, datorită inducerii unei ușoare hipovolemii. Aldosteronul plasmatic crește de 5-10 ori în ortostatism față de clinostatism, la fel și hematocritul care crește cu 10%.
- *Ritmurile circadiene*: excreția noradrenalinei este mai crescută ziua decât noaptea.
- *Mediul ambiant*: pesticidele, insecticidele, oxidul de carbon, vaporii de benzină, solvenții organici, lacurile de păr, etc. pot determina unele modificări ale examenelor de laborator cel mai adesea din cauza modificărilor toxice (citopenie, anemie hemolitică, nefrotoxicitate, hepatotoxicitate).
- *Expunerea la frig, febra, greutatea corporală* pot influența valorile unor analiți.



## ***2. Etapa analitică***

Reprezintă etapa care ține de procesarea probei în laborator. Laboratoarele diferă între ele prin complexitatea testelor, volumul de teste efectuate, tehnologia disponibilă etc. Sectoarele din laborator sunt: biochimie, hematologie/coagulare, imunologie, microbiologie (bacteriologie, virusologie, parazitologie).

Alte tipuri de analize care se pot efectua sunt cele de citologie, imunohistochimie, toxicologie, transfuziologie, diagnostic genetic și molecular, aceste tipuri de teste nefiind efectuate în toate laboratoarele.

După ce proba a ajuns în laborator se procedează la înregistrarea ei în sistemul informatic al laboratorului, după care se trece la procesarea acesteia.

Unele tipuri de teste necesită o prelucrare suplimentară prin centrifugare (testele de biochimie și coagulare, sedimentul urinar). Este important ca la probele recoltate fără anticoagulant să se aștepte coagularea sângelui. În caz contrar, există riscul ca în timpul centrifugării/procesării să se mai formeze filamente de fibrină, care pot fi aspirate de sistemul de pipetare, falsificând rezultatul testelor.

Efectuarea testelor se face la ora actuală pe **analizoare automate**, care sunt **calibrate și verificate periodic**.

Reactivii utilizați au certificate de conformitate, se păstrează conform specificațiilor tehnice ale producătorului și se utilizează doar în limita termenului de expirare.

***Testele de laborator trebuie să îndeplinească rigori vizând acuratețea, precizia, sensibilitatea analitică, limita de detecție și specificitatea analitică.***

Toate laboratoarele sunt supuse **controlului de calitate**, proces prin care se detectează erorile analitice sistematice sau întâmplătoare (legate de aparatură, de reactivi sau de procedura de operare), în scopul de a asigura fiabilitatea și acuratețea testelor.

*Erorile întâmplătoare* sunt erori care variază într-o manieră imprevizibilă ca magnitudine și sens. Rezultatele sunt dispersate, nefiind aplicabilă nicio corecție și ca atare ele nu pot fi luate în considerare. Pot fi minimalizate prin instruirea personalului, supervizare și respectarea procedurii de operare.

*Erorile sistematice* sunt erori care rămân constante atunci când măsurătoarea se face în aceleași condiții, sau se variază după o regulă definită când condițiile se schimbă.

Principalele erori în etapa etapa analitică sunt:

- erori legate de factori de mediu (temperatura și umiditatea din mediul de lucru),

- erori legate de operator (punerea în lucru a unor probe necorespunzătoare, poziționare incorectă a reactivilor și probelor pe analizor),
- erori legate de reactivi (reactivi expirați, stocați necorespunzător, reconstituiți necorespunzător, contaminați),
- erori legate de funcționarea aparaturii (întreruperi de curent, manevrare neadecvată, erori de pipetare),
- erori legate de materialele de calibrare și control (stocare necorespunzătoare, reconstituire etc).

Acest proces asigură ca rezultatele de laborator să fie corecte și reproductibile de la o măsurătoare la alta. În efectuarea controlului de calitate se folosesc materiale de referință: calibratori și controale cu nivele normale și patologice (scăzute și crescute) ale analiților.

**Regulile Westgard** sunt utilizate pentru a defini limitele de performanță pentru un test specific și pot fi folosite pentru a detecta atât erorile întâmplătoare, cât și cele sistematice. Există 6 reguli Westgard, din care trei sunt de avertizare și trei sunt obligatorii. Încălcarea regulilor de avertizare necesită o revizie a procedurilor de testare, a performanței reactivilor sau o calibrarea analizorului. Încălcarea regulilor obligatorii impune respingerea rezultatelor pacienților.

### **3. Etapa postanalitică**

Reprezintă etapa legată de transmiterea rezultatelor.

După efectuarea testelor, rezultatele sunt validate de către persoane desemnate ca având această competență și sunt transmise către secțiile clinice doar după această etapă.

Rezultatele testelor efectuate sunt consemnate în buletine / rapoarte de analize medicale (care pot fi diferite în ceea ce privește formatul, ordinea și tipul informațiilor conținute) și pot fi exprimate sub formă calitativă (prezent / absent), semicantitativă (intens pozitiv), dar cel mai frecvent, cantitativă. Sunt consemnate de asemenea valorile de referință.

Termenul de valori de referință este preferat celui de valori normale, deoarece populația de referință poate fi clar definită. La examinarea diferitelor grupuri de populație se observă că ceea ce este normal pentru un grup nu este normal pentru altul (de exemplu, la gravide, la nou născuți etc există valori de referință distincte pentru unii parametri).

Valorile modificate ale unor analiți care impun luarea unei decizii medicale sunt numite **valori critice**. Aceste valori sunt stabilite de comun acord între laborator și

secțiile clinice pe care le deservește, și sunt marcate pe raportul de analize medicale.

Pentru unele teste, mai importantă decât raportarea la valorile de referință este raportarea la **valoarea cut-off**, valoarea de decizie terapeutică.

Chiar în absența unor condiții patologice, rezultatul unui test poate fi în afara valorilor de referință, aceasta putând avea mai multe explicații:

- *Variabilitatea statistică* - chiar dacă un test este efectuat de mai multe ori pe aceeași probă, 1 din 20 de determinări (5% va fi în afara intervalului de referință);
- *Variabilitatea intra- și interindividuală* – poate fi datorată variațiilor în funcție de vârstă, sex, rasă, postură, starea fiziologică (sarcină, alăptare, menopauză), altitudine, efort fizic.

În concluzie, valoarea informațională reală a datelor de laborator se manifestă în strânsă corelație cu evaluarea și interpretarea corectă a acestora.

Datorită faptului că profesia de farmacist este polivalentă și că pe lângă locurile bine cunoscute de muncă pentru un farmacist (farmacia comunitară, farmacia clinică, depozitul de medicamente, industria farmaceutică, reprezentant medical), numeroși farmaciști lucrează în spital, în laboratoare de analize medicale sau de cercetare, pe parcursul facultății viitorul absolvent trebuie să fie informat și să fie pregătit în toate domeniile în care va putea avea posibilitatea să profeseze.

### ***Bibliografie:***

1. *Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Clinical Chemistry. Techniques, principles, correlations. 6<sup>th</sup> Edition. Wolters Kluwer. Lippincott William & Wilkins (Eds), 2010.*
2. *Brudașcă Ioana. Biochimie clinică: note de curs și activități practice, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj- Napoca, 2011.*
3. *Brudașcă Ioana, Cristea Anca. Ghid de laborator, Editura Medicală Universitară „Iuliu-Hațieganu” Cluj Napoca, 2005.*
4. *McCall R, Tankersley C. Phlebotomy essentials. 5th ed. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.*
5. *Stan Roxana, Ionescu Corina, Analiza unor parametri biochimici în laboratorul clinic, Editura Risoprint, Cluj-Napoca, 2012.*
6. *Stan Roxana, Ionescu Corina. Noțiuni de laborator clinic, Editura Risoprint, 2017.*
7. *Wians H Frank. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean?, 2009, LabMedicine, 40, 105-113*



### ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Ce se înțelege prin valori de referință?  
Ce factori pot influența valorile de referință ?
2. Dați câteva exemple de factori care influențează rezultatele analizelor de laborator, insistând pe sursele de variabilitate biologică (în particular, alimentația și medicamentele).
3. Pornind de la evidențierea prezenței corpilor cetonici în urină, justificați corelarea acesteia cu un posibil diabet.
4. Ce alte teste sunt obligatorii pentru confirmarea (sau nu) a unui diagnostic de diabet zaharat ?
5. Menționați testele biochimice necesare în urgența cardiacă.

## PRACTICA DE SPECIALITATE IN LABORATORUL DE CHIMIE SANITARĂ

### Competențe dobândite în laboratorul de chimie sanitară

Competențe	Activități planificate
Cunoașterea metodelor standardizate de analiză chimico-sanitară a factorilor de mediu	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Familiarizarea cu:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metodele standardizate de analiză organoleptică a probelor de apă</li> <li>○ Metode de analiză cantitativă a unor compuși normali din compoziția apei</li> <li>○ Metode de determinare cantitativă a unor indicatori de poluare a apei</li> <li>○ Metode de determinare cantitativă a unor poluanți din surse de apă</li> <li>○ Modul de elaborare al unui buletin de analiză</li> </ul> </li> <li>● Cunoașterea legislației privind igiena apei și a normelor de potabilitate aplicabile pentru surse de apă din țara noastră</li> </ul>
Utilizarea metodelor de analiză pentru monitorizarea factorilor de mediu	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Observarea, realizarea/participarea la analiza chimico-sanitară a unei probe de apă:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Determinarea componentelor normali</li> <li>○ Determinarea unor substanțe indicatoare a poluării</li> <li>○ Determinarea substanțelor cu potențial toxic</li> </ul> </li> </ul>
Interpretarea rezultatelor analizei factorilor de mediu	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Studiul legislației în vigoare pe care se bazează normele de potabilitate a apei</li> <li>● Interpretarea rezultatelor obținute la analiza chimico-sanitară a unei probe de apă</li> <li>● Elaborarea buletinului de analiză</li> </ul>

## Activitatea în laboratorul de chimie sanitară

Factorii de mediu indispensabili vieții sunt reprezentați de apă, aer, sol și alimente. Deoarece între acești factori și organismul uman există un echilibru complex, orice modificare a calității lor are un impact semnificativ asupra stării de sănătate a populației, putând determina apariția bolilor cronice. În ceea ce privește factorii de mediu, pot fi definite noțiunile de *Chimie sanitară* și *Igienă*.

*Chimia sanitară* se ocupă cu studiul compoziției chimice normale a factorilor de mediu, precum și a impurităților prezente la nivelul acestora. Datorită influenței importante pe care o au factorii de mediu asupra sănătății umane, chimia sanitară a devenit în ultimii ani un domeniu de mare interes. În acest sens, s-au dezvoltat o serie de metode de analiză a factorilor de mediu, calitative și cantitative, fizice, chimice și biologice, care permit monitorizarea acestora.

*Igiena* reprezintă știința sau o ramură a științelor medicale, care studiază influența factorilor de mediu asupra sănătății omului și elaborează măsuri îndreptate spre păstrarea și promovarea sănătății. Sănătatea este definită de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca fiind „integritatea sau starea de bine din punct de vedere fizic, psihic și social a individului și colectivității”.

OMS, alături de FAO (Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură), au în vedere permanent asigurarea unui mediu optim de viață și a unei alimentații adecvate pentru populație. Rolul OMS este de a coordona programele destinate să rezolve problemele de sănătate publică și de a permite populației să ajungă la un nivel de sănătate cât mai ridicat posibil, în timp ce FAO contribuie la ameliorarea securității alimentare în scopul îmbunătățirii nivelului de viață al populației.

În această direcție, măsurile de prevenire a îmbolnăvirii populației și evaluarea efectelor nocive ale modificării calității mediului asupra sănătății au fost urmărite prin o serie de acte normative internaționale și metode de control standardizate. Limitele maxime și minime admise pentru diverși compuși prezenți în factorii de mediu au fost impuse prin acte normative, în așa fel încât acești compuși să nu exercite acțiune nocivă asupra organismului. Pentru substanțe toxice sau potențial toxice și microorganisme sunt stabilite concentrații maxime admisibile (CMA), în timp ce pentru substanțe nutritive sunt stabilite limite minime.

Prin prisma profesiei, farmacistul contribuie la asigurarea stării de sănătate a populației, îndeosebi prin promovarea măsurilor de profilaxie a îmbolnăvirilor.

**Farmacistul**, prin pregătirea sa universitară, este competent să exercite și alte activități profesionale, precum **analize în laboratoare de igienă a mediului și alimentelor**. În plus, după absolvirea învățământului farmaceutic, farmacistul poate opta pentru continuarea formării profesionale prin pregătirea în rezidențiat - specialitatea *Laborator farmaceutic*. Această specializare are ca principal obiectiv formarea de farmaciști specialiști, cu competențe în activități care se desfășoară în laboratoare, printre care și cele de igiena alimentației.

- **Organizarea Laboratorului de Chimie sanitară**

În prezent, acest laborator este parte a Laboratorului de Diagnostic și Investigare în Sănătate Publică, care funcționează ca și compartiment al Departamentului de Supraveghere în Sănătate Publică din cadrul Direcției de Sănătate Publică a fiecărui județ.

Laboratorul de Chimie Sanitară are implementat sistemul de management al calității, conform SR EN ISO 17025/2018. Acesta este cel mai important standard referitor la competența laboratoarelor de încercări și etalonări care permite laboratoarelor să demonstreze că funcționează competent și generează rezultate valide, promovând astfel încrederea în activitatea lor, atât pe plan național, cât și în întreaga lume.

Conform *Ordinului nr. 1078/2010 privind aprobarea regulamentului de organizare și funcționare și a structurii organizatorice ale direcțiilor de sănătate publică județene și a municipiului București*, **Laboratorul de Chimie Sanitară** împreună cu *Laboratorul de Toxicologie* din cadrul aceleași structuri, au următoarele activități și responsabilități specifice:

- efectuează analize fizico-chimice și toxicologice din apă, aer, alimente și alți factori de mediu pentru evaluarea obiectivă a conformității produselor și a riscurilor pentru sănătate;
- efectuează analize fizico-chimice și toxicologice la solicitarea serviciului de control în sănătate publică, cu aprobarea inspectorului șef al serviciului de control în sănătate publică;
- efectuează analize fizico-chimice și toxicologice, la cererea unor beneficiari, pentru care se percep taxe;
- asigură aplicarea procedurilor în vederea acreditării laboratorului;

- intervine și participă la orice acțiune declarată de urgență prin evenimente neașteptate de către directorul adjunct de sănătate publică;
- alte atribuții specifice stabilite sau solicitate în cadrul competenței.

- **Metode de analiză în cadrul Laboratorului de Chimie sanitară**

- **Analiza apei**

În cadrul Laboratorului de Chimie Sanitară, pentru *analiza apei* sunt utilizate metode ce variază în funcție de caracteristicile ce urmează a fi determinate. Pentru determinările organoleptice, se utilizează metode standardizate de apreciere a unor caracteristici precum mirosul și gustul. Analiza fizico-chimică implică determinarea proprietăților fizice ale apei, dar și dozarea componentelor normali și a indicatorilor chimici de poluare. Metodele utilizate în analiza fizico-chimică a apei sunt: spectrofotometria, volumetria, gravimetria, colorimetria, nefelometria, electrometria, cromatografia, spectrometria de absorbție atomică și radiometria. În Laboratorul de Chimie Sanitară al DSP Cluj metodele menționate mai sus se aplică pentru ape potabile, ape de îmbăiere și ape minerale.

Conform prevederilor *Legii 458/2002 privind calitatea apei potabile*, prin apă potabilă se înțelege apa destinată consumului uman, după cum urmează:

a) orice tip de apă în stare naturală sau după tratare, folosită pentru băut, la prepararea hranei ori pentru alte scopuri casnice, indiferent de originea ei și indiferent dacă este furnizată prin rețea de distribuție, din rezervor sau este distribuită în sticle ori în alte recipiente;

b) toate tipurile de apă folosită ca sursă în industria alimentară pentru fabricarea, procesarea, conservarea sau comercializarea produselor ori substanțelor destinate consumului uman, cu excepția cazului în care Ministerul Sănătății, Ministerul Agriculturii și Dezvoltării Rurale aprobă folosirea apei și este demonstrat că apa utilizată nu afectează calitatea și salubritatea produsului alimentar în forma lui finită;

c) apa provenind din surse locale, precum fântâni, izvoare etc, folosită pentru băut, gătit sau în alte scopuri casnice; în funcție de condițiile locale specifice, autoritățile de sănătate publică județene, respectiv a municipiului București, pot face excepție de la valorile parametrilor de calitate, dar fără să fie pusă în pericol sănătatea consumatorilor.

Apa potabilă trebuie să fie sanogenă și curată, îndeplinind condiții precum:



a) să fie lipsită de microorganisme, paraziți sau substanțe care, prin număr sau concentrație, pot constitui un pericol potențial pentru sănătatea umană;

b) să îndeplinească cerințele minime prevăzute pentru parametri microbiologici, inclusiv pentru apa comercializată în sticle sau în alte recipiente și, respectiv, cele prevăzute pentru parametri chimici.

Conform prevederilor *Hotărârii nr.1020/2005 pentru aprobarea Normelor tehnice de exploatare și comercializare a apelor minerale naturale*, prin apă minerală naturală se înțelege o apă pură din punct de vedere microbiologic, care își are originea într-un zăcământ/acvifer subteran și este exploatată prin una sau mai multe emergente naturale ori foraje.

Apa minerală naturală se deosebește în mod evident de apa de băut obișnuită prin următoarele caracteristici:

a) natura sa, caracterizată printr-un conținut specific de săruri minerale dizolvate, oligoelemente sau alți constituenți și, eventual, prin unele efecte asupra sănătății;

b) puritatea sa originală, ambele caracteristici fiind menținute intacte datorită originii subterane a acestei ape care trebuie să fie protejată de toate riscurile de poluare.

Apa de îmbăiere folosită în, bazine de înot, piscine și băi publice trebuie să fie potabilă și să îndeplinească cerințele prevăzute pentru parametri de calitate.

În analiza apei sunt vizați următorii parametri:

- caracteristici organoleptice (gust, miros),
- parametri fizici (temperatură, turbiditate, culoare, conductivitate, radioactivitate),
- proprietăți chimice (pH, alcalinitate, aciditate, duritate),
- componenți chimici normali (calciu, magneziu, crom, mangan, vanadiu, zinc, seleniu, cupru, cobalt, cloruri, dioxid de carbon),
- substanțe chimice cu potențial toxic (azotați, azotiți, amoniac, hidrogen sulfurat, plumb, mercur, cadmiu),
- substanțe indezirabile (fier),
- indicatori chimici de poluare a apei (oxigen dizolvat din apă, consum chimic de oxigen),
- indicatori de dezinfecție și tratare a apei în scop potabil (clor rezidual),
- substanțe radioactive și
- parametri microbiologici.

### ○ **Analiza aerului**

În *analiza aerului* sunt vizate două aspecte: determinarea compoziției normale a aerului și determinarea poluanților. Parametrii determinați în analiza fizică a aerului sunt: presiunea atmosferică, temperatura, umiditatea și viteza de deplasare a curenților de aer.

Cunoașterea acestor parametri este importantă pentru interpretarea corectă a rezultatelor determinărilor chimice. Parametrii determinați în analiza chimică a aerului sunt reprezentați de componenții normali (oxigen, bioxid de carbon) și diverși poluanți (pulberi în suspensie, pulberi sedimentabile, bioxid de sulf, oxizi de azot, monoxid de carbon, ozon, aldehide, cetone, acizi, alcoolii, esteri, eteri, hidrocarburi, clor, amoniac, plumb).

Rezultatele obținute permit stabilirea naturii chimice a poluanților, a cantității în care sunt eliberați în atmosferă și a punctelor de emisie.

### ○ **Analiza alimentelor**

În ceea ce privește *analiza alimentelor*, în cadrul laboratorului sunt vizate mai multe tipuri de determinări: aprecierea proprietăților organoleptice, determinarea caracteristicilor fizico-chimice, analiza chimică și controlul microbiologic. Realizarea acestor determinări are următoarele scopuri:

- stabilirea valorii calorice și biologice a alimentului, prin determinarea conținutului în principii nutritive (proteine, lipide, glucide, substanțe minerale, vitamine);
- evidențierea stării de prospețime, respectiv de alterare a alimentului, ceea ce presupune analiza caracteristicilor organoleptice (aspect, culoare, miros, gust) și a unor proprietăți fizico-chimice (umiditate, densitate, substanță uscată, aciditate);
- depistarea eventualelor falsificări ale alimentului, prin analiza conținutului în principii nutritive (compoziție chimică normală/anormală);
- identificarea și dozarea unor aditivi alimentari;
- identificarea și dozarea unor poluanți chimici ai alimentelor;
- efectuarea analizei microbiologice a alimentelor.

În analiza chimico-sanitară a alimentelor în Laboratorul de chimie sanitară sunt valorificate metode analitice precum gravimetria, volumetria, spectrofotometria, cromatografia de gaze, cromatografia de lichide de înaltă performanță și spectrometria de absorbție atomică.

## **Bibliografie:**

1. *Bușuricu F, Balaban DP. Metode și tehnici pentru controlul alimentului. Constanța: Editura Muntenia, 2008.*
2. *Filip L, Miere D. Analyse chimique-sanitaire des facteurs de l'environnement. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2007.*
3. *Miere D, Filip L, Banc R, Cozma A. Chimia și Igiena Mediului – Lucrări practice – Facultatea de Farmacie. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2012.*
4. *Cozma-Petruț A, Filip L, Miere D, Banc R, Stanciu O, Gavrițaș L. Igienă - Noțiuni practice pentru studenții de la Specializarea Nutriție și Dietetică. Editura Risoprint Cluj-Napoca, 2016.*
5. *Ministerul Sănătății - Centrul Național de Perfecționare în Domeniul Sanitar București. Curriculum de pregătire în specialitatea Laborator Farmaceutic, 2007.*
6. *Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 372/2006, cu modificările și completările ulterioare.*
7. *Ordinul nr. 1078/2010 privind aprobarea regulamentului de organizare și funcționare și a structurii organizatorice ale direcțiilor de sănătate publică județene și a municipiului București, Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 550/2010.*
8. *SR EN ISO/IEC 17025:2018 Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări.*
9. *Legea 458/2002 privind calitatea apei potabile.*
10. *Ordonanța nr. 22/2017 pentru modificarea și completarea Legii nr. 458/2002 privind calitatea apei potabile.*
11. *Hotărâre nr.1020/2005 pentru aprobarea Normelor tehnice de exploatare și comercializare a apelor minerale naturale.*
12. *Ordinul MS nr.119/2014 pentru aprobarea Normelor de igienă și sănătate publică privind mediul de viață al populației.*



### ***Teme \_Aplicații practice:***

1. Descrieți două proceduri specifice utilizate în Laboratorul de Chimie Sanitară al DSP Cluj pentru analiza fizico–chimică a apei.
2. Descrieți două proceduri specifice utilizate în Laboratorul de Chimie Sanitară al DSP Cluj pentru analiza fizico–chimică a alimentelor.
3. Elaborați un buletin de analiză a unui factor de mediu pe baza determinărilor realizate în cadrul stagiului de practică în laborator.
4. Interpretați rezultatele din buletin de analiză întocmit și prezentați succint analizele efectuate pentru obținerea lor.

**CONVENȚIE-CADRU**

**privind efectuarea stagiilor de practică de specialitate în cadrul studiilor universitare  
nivel licență în domeniul farmaceutic, an IV FARMACIE,  
an universitar \_\_\_\_\_**

Prezenta convenție-cadru se încheie între:

**1. UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"**,  
instituție de învățământ superior (denumită în continuare organizator de practică,  
reprezentată de d-na/ul Rector, -----, adresa organizatorului de practică:  
Cluj-Napoca, str. Victor Babeș, nr. 8, Tel: 0264-406845, Fax: 0264-597257, adresa e-mail:  
[rectoratumf@umfcluj.ro](mailto:rectoratumf@umfcluj.ro),

**2. Societatea comercială/instituția publică centrală ori locală/persoana juridică**  
.....reprezentată de.....în  
calitate de..... cu sediul în Cluj-Napoca, Str. ....,  
nr.....cod fiscal.....cont IBAN .....  
deschis la ....., tel. ...., email.....,  
denumită în continuare partener de practică, adresa unde se va desfășura stagiul de practică  
fiind:.....

**3. Student**....., CNP ..... data  
nașterii ....., locul nașterii ....., cetățean .....pașaport.....,  
permis de ședere (dacă este cazul).....adresa de domiciliu  
....., adresa unde va locui pe durata stagiului  
....., înscris în anul universitar....., la UMF „Iuliu  
Hațieganu”, facultatea de Farmacie, seria ....., grupa .....email: .....  
telefon:.....denumit(ă) în continuare practicant

**ART. 1. Obiectul convenției-cadru**

- (1) Convenția-cadru stabilește cadrul în care se organizează și se desfășoară stagiul de practică efectuat de practicant, în vederea consolidării cunoștințelor teoretice și pentru formarea abilităților, spre a le aplica în concordanță cu specializarea farmacie.
  - (2) Stagiul de practică este realizat de practicant în vederea dobândirii competențelor profesionale menționate în portofoliul de practică, parte integrantă a prezentei convenții-cadru.
  - (3) Modalitățile de derulare și conținutul stagiului de pregătire practică sunt descrise în prezenta convenție-cadru și în portofoliul de practică cuprins în anexa la prezenta convenție-cadru.
- **Obiectivele generale ale stagiului de pregătire destinat studenților din anul IV Farmacie sunt:**

- cunoașterea specificului profesiei de farmacist în diverse sectoare în care farmaciștii își desfășoară activitatea (*farmacie de spital, farmacie comunitară, depozit farmaceutic, industrie, laborator*)
  - observarea și cunoașterea specificului locului de practică
  - cunoașterea legislației în domeniul corespunzător activității desfășurate
  - identificarea și cunoașterea principiilor, metodelor de lucru
  - însușirea unor abilități practice specifice
  - analizarea și înțelegerea rezultatelor obținute în activități specifice
  - integrarea în colectivul departamentului în care studentul își desfășoară practica.
- **Obiectivele specifice** vor fi stabilite împreună cu tutorele desemnat de către partenerul de practică, în funcție de specificul activității partenerului și a departamentului în care studentul își va desfășura activitatea.

## **ART. 2. Statutul practicantului**

Practicantul rămâne, pe toată durata stagiului de pregătire practică, student al instituției de învățământ superior.

## **ART. 3. Durata și perioada desfășurării stagiului de practică**

- (1) Stagiul de practică va avea durata de ..... ore;
- (2) Perioada desfășurării stagiului de practică este de la ..... până la .....

## **ART. 4. Plata și obligațiile sociale**

- (1) Stagiul de pregătire practică nu se efectuează în cadrul unui contract de muncă.

## **ART. 5. Responsabilitățile practicantului**

(1) Practicantul are obligația ca pe durata derulării stagiului de practică să respecte programul de lucru stabilit și să execute activitățile specificate de tutore în conformitate cu Portofoliul de practică, în condițiile respectării cadrului legal cu privire la volumul și dificultatea acestora.

(2) Pe durata stagiului, practicantul respectă regulamentul de ordine interioară al partenerului de practică. În cazul nerespectării acestui regulament, conducătorul partenerului de practică își rezervă dreptul de a anula convenția-cadru, după ce în prealabil a ascultat punctul de vedere al practicantului și al tutorelui și a înștiințat reprezentantul instituției de învățământ unde practicantul este înscris și după primirea confirmării de primire a acestei informații

(3) Practicantul are obligația de a respecta normele de securitate și sănătate în muncă pe care și le-a însușit de la reprezentantul partenerului de practică înainte de începerea stagiului de practică.

(4) Practicantul se angajează să nu folosească, în niciun caz, informațiile la care are acces în timpul stagiului despre partenerul de practică sau clienții săi, pentru a le comunica unui terț sau pentru a le publica, chiar după terminarea stagiului, decât cu acordul respectivului partener de practică.

(5) De asemenea, în acord cu regulamentul de desfășurare a Stagiului, practicantul trebuie să:

- îndeplinească activitățile prevăzute în Portofoliul de practică și să efectueze temele prevăzute în Ghidul de practică
- urmeze indicațiile îndrumătorului de stagiou, să respecte personalul din farmacie, respecte secretul profesional și normele deontologice ale profesiei
- completeze fișa de evaluare a stagiului, care va fi prezentată comisiei, cu ocazia examenului de final de stagiou

#### **ART. 6. Responsabilitățile partenerului de practică**

- (1) Partenerul de practică va stabili un tutore pentru stagiul de practică, selectat dintre salariații proprii și ale cărui obligații specifice sunt:
  - să permită studentului să obțină cunoștințele și abilitățile practice necesare profesiei de farmacist și validării stagiului prin examenul final, conform obiectivelor stabilite în portofoliul de stagiou
  - să vizeze Caietul de Practică cuprinzând activitățile zilnice ale studentului
  - să completeze la sfârșitul perioadei de stagiou fișa de evaluare a studentului
- (2) În cazul nerespectării obligațiilor de către practicant, tutorele va contacta cadrul didactic supervisor, aplicându-se sancțiuni conform regulamentului de organizare și funcționare al instituției de învățământ.
- (3) Înainte de începerea stagiului de practică, partenerul are obligația de a face practicantului instructajul cu privire la normele de securitate și sănătate în muncă, în conformitate cu legislația în vigoare. Partenerul de practică va lua măsurile necesare pentru securitatea și sănătatea în muncă a practicantului, precum și pentru comunicarea regulilor de prevenire asupra riscurilor profesionale.
- (4) Partenerul de practică trebuie să pună la dispoziția practicantului toate mijloacele necesare pentru dobândirea competențelor precizate în portofoliul de practică.
- (5) Partenerul de practică are obligația de a asigura practicanților accesul liber la serviciul de medicina muncii, pe durata derulării pregătirii practice.

#### **ART. 7. Obligațiile organizatorului de practică**

- (1) Organizatorul de practică desemnează un cadru didactic supervisor, responsabil cu coordonarea, planificarea și organizarea stagiului, precum și a cadrelor didactice responsabile cu monitorizarea desfășurării pregătirii practice. Cadrul didactic supervisor, împreună cu partenerul de practică stabilesc tematica de practică și competențele profesionale care fac obiectul stagiului de pregătire practică.
- (2) În cazul în care derularea stagiului de pregătire practică nu este conformă cu angajamentele luate de către partenerul de practică în cadrul prezentei convenții, conducătorul instituției de învățământ superior poate decide întreruperea stagiului de pregătire practică conform convenției-cadru, după informarea prealabilă a reprezentantului partenerului de practică și după primirea confirmării de primire a acestei informații.
- (3) În urma desfășurării stagiului de practică, organizatorul va acorda practicantului numărul de credite conform planului de învățământ, ce vor fi înscrise și în Suplimentul la diplomă, potrivit reglementărilor Europass.

### **ART. 8. Persoane desemnate de organizatorul de practică și partenerul de practică**

(1) **Tutorele** (persoana care va avea responsabilitatea practicantului din partea partenerului de practică):

DI/Dna \_\_\_\_\_

Funcția \_\_\_\_\_ Telefon \_\_\_\_\_ Email \_\_\_\_\_

(2) **Cadrul didactic** responsabil cu coordonarea stagiului de practică din partea organizatorului de practică:

DI/Dna \_\_\_\_\_

Funcția \_\_\_\_\_ Telefon \_\_\_\_\_ Email \_\_\_\_\_

### **ART. 9. Evaluarea stagiului de pregătire practică**

Numărul total de credite transferabile ce vor fi obținute în urma desfășurării stagiului de practică (modul rotațional) este de 4 credite, conform planului de învățământ.

### **ART. 10. Raportul privind stagiul de pregătire practică**

(1) În timpul derulării stagiului de practică, tutorele va evalua practicantul în permanență, pe baza unei fișe de observație/evaluare. Vor fi evaluate atât nivelul de dobândire a competențelor profesionale, cât și comportamentul și modalitatea de integrare a practicantului în activitatea partenerului de practică (disciplină, punctualitate, responsabilitate în rezolvarea sarcinilor, respectarea regulamentului de ordine interioară al partenerului).

(2) La finalul stagiului de practică, tutorele elaborează un raport, pe baza evaluării nivelului de dobândire a competențelor de către practicant. Rezultatul acestei evaluări va sta la baza notării practicantului de către cadrul didactic supervisor.

(3) Periodic și după încheierea stagiului de practică, practicantul va prezenta un caiet de practică care va cuprinde:

- denumirea modulului de pregătire;
- competențe exersate;
- activități desfășurate pe perioada stagiului de practică;
- observații personale privitoare la activitatea depusă.

### **ART. 11. Sănătatea și securitatea în muncă. Protecția socială a practicantului**

(1) Practicantul anexează prezentului contract dovada asigurării medicale valabilă în perioada și pe teritoriul statului unde se desfășoară stagiul de practică. Dacă stagiile se desfășoară pe teritoriul României, studenții sunt asigurați prin efectul legii (art.222 și urm. din Legea nr. 95/2006 republicată)

(2) Partenerul de practică are obligația respectării prevederilor legale cu privire la sănătatea și securitatea în muncă a practicantului pe durata stagiului de practică.

(3) Practicantului i se asigură protecție socială conform legislației în vigoare. Ca urmare, conform dispozițiilor Legii nr. 346/2002 (republicată) privind asigurările pentru accidente de muncă și boli profesionale, cu modificările și completările ulterioare, practicantul beneficiază de legislația privitoare la accidentele de muncă pe toată durata efectuării pregătirii practice.



(4) În cazul unui accident suportat de practicant, în cursul lucrului sau în timpul deplasării la lucru, partenerul de practică se angajează să înștiințeze asiguratorul cu privire la accidentul care a avut loc.

#### **ART. 12. Condiții facultative de desfășurare a stagiului de pregătire practică**

- (1) Indemnizație, gratificări sau prime acordate practicantului, dacă este cazul: \_\_\_\_\_
- (2) Avantaje eventuale (plata transportului de la și la locul desfășurării stagiului de practică, tichete de masă, acces la cantina partenerului de practică etc.), dacă este cazul: \_\_
- (3) Alte precizări: \*acordarea de credite EFC farmaciștilor tutori implicați în activitatea de îndrumare a studenților (\*conform protocolului încheiat între UMF și Colegiul Farmaciștilor din Cluj).

#### **ART. 13. Prevederi finale**

Prezenta Convenție-cadru s-a încheiat în 3 (trei) exemplare originale, câte unul pentru fiecare parte, la data de \_\_\_\_\_.

	Rector/Reprezentant - Instituție de învățământ superior (Organizator de practică)	Reprezentant - Societate comercială, instituție centrală ori locală, persoană juridică (Partener de practică)	Practicant (Student)
Numele și prenumele			
Semnătura			
Ștampila			

#### **Am luat cunoștință,**

	Numele și prenumele	Funcția	Semnătura
Cadru didactic			
Tutore			
Data			

**PORTOFOLIU DE PRACTICĂ**  
**- specializarea Farmacie -**  
**- practică de specialitate în ..... -**

**1. Durata totală a pregătirii practice: ..... ore**

**2. Calendarul pregătirii:**

-----

**3. Perioada stagiului, timpul de lucru și orarul** (de precizat zilele de pregătire practică în cazul timpului de lucru parțial):

-----

**4. Adresa unde se va derula stagiul de pregătire practică:**

-----

**5. Deplasarea în afara locului unde este repartizat practicantul vizează următoarele locații:**

-----

**6. Condiții de primire a studentului în stagiul de practică:**

-----

**7. Modalități prin care se asigură complementaritatea între pregătirea dobândită de studentul în instituția de învățământ superior și în cadrul stagiului de practică:**

-----

-----

-----

**8. Numele și prenumele cadrului didactic care asigură organizare/coordonarea stagiului de practică:**

-----

**9. Numele și prenumele tutorelui desemnat de întreprindere care va asigura respectarea condițiilor de pregătire și dobândirea de către practicant a competențelor profesionale planificate pentru perioada stagiului de practică:**

.....

**10. Definirea competențelor dobândite pe perioada stagiului de practică**

Nr	Competențe	Locul de muncă	Activități efectuate

.....

## FIȘĂ DE EVALUARE A STUDENTULUI

### CARACTERIZAREA

Activității studentului \_\_\_\_\_  
din anul IV Facultatea de Farmacie - UMF Cluj-Napoca

1. Frecvența \_\_\_\_\_ nr. de absențe \_\_\_\_\_
2. Respectarea normelor interne de organizare  
și desfășurare a muncii. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
3. Îndeplinirea obligațiilor profesionale \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
4. Dobândirea de abilități /competențe \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
5. Atitudinea față de personalul din unitate \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
6. Atitudinea față de pacienți \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Numele și prenumele îndrumătorului

\_\_\_\_\_

Semnătura

Sigiliul unității

Anexa 4

**FISĂ DE EVALUARE A PRACTICII DE SPECIALITATE**  
**PRACTICA de ORIENTARE an IV** (industrie, laborator, depozit, farmacie spital)

- se va completa de către student și se va preda coordonatorului de practică odată cu caietul de practică (la examen) \* acest document este confidențial

**STUDENT** (Nume și prenume) .....

An studiu.....grupa.....

**TUTORE** (Nume și prenume) .....

**Instituția partener de practică**.....

**Adresa**.....

- Tipul partener:
- industrie /domeniu activitate .....
  - laborator / tipul laboratorului.....
  - depozit farmaceutic
  - farmacie de spital
  - farmacie comunitară

**1. Pe o scară de la 0 la 4 - insuficient (1) suficient (2) bun (3) f.bun (4) notați modul în care considerați că:**

- a. Stagiul efectuat a fost eficient în programul vostru de formare
- b. Tutorele dvs. a manifestat disponibilitate pentru activitatea de îndrumare
- c. Ați participat efectiv la activitatea din departament

Menționați activitățile de bază la care ați avut acces:

Activități	Deloc	Observare	Participare (scala 1- 4)

**2. Comentarii și sugestii** (privind desfășurarea stagiului, implicarea tutorelui, utilitatea Ghidului de stagiou). Menționați aspectele activității pe care considerați necesar să se insiste în vederea eficientizării acestui program de formare:

---

---

---

---

---

Data

Semnătura