

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Кафедра морфологии, физиологии и фармакологии

А.В. Мифтахутдинов

**РАЗДЕЛ 2. ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНЫЙ КОНТРОЛЬ
КАЧЕСТВА ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Методические указания
к лабораторным занятиям
курсов повышения квалификации

Троицк 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ Ошибка! Закладка не определена.	
РАЗДЕЛ 2. ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ	3
ЗАНЯТИЕ 1 Общие сведения о ветеринарных препаратах. Фармакопея. Государственный контроль при обращении лекарственных средств.	3
ЗАНЯТИЕ 2 Доклинические и клинические исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения. Правила GLP и GMP.....	9
ЗАНЯТИЕ 3 Методы контроля качества и безопасности лекарственных средств. Показатели качества лекарственных средств.	15
ЗАНЯТИЕ 4 Государственная регистрация лекарственных препаратов. Правила сертификации биопрепаратов для ветеринарии.....	18
ЗАНЯТИЕ 5 Правила сертификации ветеринарных препаратов, вакцин и сывороток для животных на соответствие установленным требованиям	22
ЗАНЯТИЕ 6 Ветеринарно-санитарные и гигиенические требования к сырью, животным-производителям и лабораторным животным.....	28
ЗАНЯТИЕ 7 Фальсификация лекарственных препаратов.....	32
Библиографический список	35

ВВЕДЕНИЕ

Цель дисциплины: формирование теоретических знаний и практических умений, обеспечивающих способность организовать оценку качества и стандартизации лекарственных средств и кормов для животных на основе действующих нормативных стандартов.

Задачи дисциплины:

- изучение теоретических основ и методов ВСЭ, контроля качества кормов и ветеринарных препаратов;
- изучение законодательства, регламентирующего ВСЭ, контроль качества кормов и ветеринарных препаратов;
- овладение практическими навыками контроля качества кормов и ветеринарных препаратов;
- приобретение навыков самостоятельного решения вопросов, связанных с контролем качества кормов и ветеринарных препаратов;
- приобретение навыков делопроизводства при контроле качества кормов и ветеринарных препаратов.

РАЗДЕЛ 2. ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЗАНЯТИЕ 1

Общие сведения о ветеринарных препаратах. Фармакопея. Государственный контроль при обращении лекарственных средств

Цель – формирование практических навыков работы с терминами и определениями, используемым в законодательстве и нормативных документах, регламентирующих обращение лекарственных средств.

Практическое задание: Выпишите и запомните следующие официальные термины и определения.

1) лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для

сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

2) фармацевтическая субстанция - лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность;

3) вспомогательные вещества - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств;

4) лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;

5) лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

5.1) дозировка - содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы, или единицу объема, или единицу массы в соответствии с лекарственной формой либо для некоторых видов лекарственных форм количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени;

6.1) орфанные лекарственные препараты - лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний;

6.2) биологические лекарственные препараты - лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунобиологические лекарственные препараты,

лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты;

7) иммунобиологические лекарственные препараты - лекарственные препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества. К иммунобиологическим лекарственным препаратам относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены;

7.1) биотехнологические лекарственные препараты - лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител;

7.2) генотерапевтические лекарственные препараты - лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности;

8) международное непатентованное наименование лекарственного средства - наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;

9) торговое наименование лекарственного средства - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата;

10) общая фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических,

микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам;

11) фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства;

12) нормативная документация - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем;

13) нормативный документ - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества и (или) методов контроля качества лекарственной формы, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственных средств для ветеринарного применения, требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам и установленный его производителем;

14) качество лекарственного средства - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;

15) безопасность лекарственного средства - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

16) эффективность лекарственного препарата - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

17) обращение лекарственных средств - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск,

реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств;

18) ветеринарная аптечная организация - организация, структурное подразделение ветеринарной организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для ветеринарного применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

19) фальсифицированное лекарственное средство - лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;

20) недоброкачественное лекарственное средство - лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;

21) доклиническое исследование лекарственного средства - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства;

22) клиническое исследование лекарственного препарата - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами.

Фармакопея (с др.-греч. *фармаков* — лекарство, яд и др.-греч. *ποιη* — делаю, изготавливаю) — сборник официальных документов (свод стандартов и положений), устанавливающих нормы качества лекарственного сырья — медицинских субстанций, вспомогательных веществ, диагностических и лекарственных средств и изготовленных из них препаратов. Положения фармакопеи основаны на достижениях

фармацевтической химии и её фармацевтического анализа, его критериев, способов и методов. Фармакопея включает указания по изготовлению лекарств и проверке их качества, определяет высшие дозы препаратов и устанавливает требования к лекарственному сырью.

Государственная фармакопея (ГФ) — фармакопея, находящаяся под государственным надзором и имеющая юридическую силу. Требования ГФ обязательны к исполнению для всех организаций данного государства, занимающихся изготовлением, хранением и применением лекарственных средств, в том числе и средств растительного происхождения.

1я часть «Государственной Фармакопеи Российской Федерации» XII издания была выпущена в феврале 2008 года и вступила в силу с 2009 года. В 2010 году была выпущена 2я часть XII издания. 19 марта 2014 года Министерство здравоохранения РФ разместило на своём официальном сайте «Проекты общих фармакопейных статей», «Список общих фармакопейных статей», «Фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции», «Фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырьё», «Фармакопейные статьи на иммунобиологические препараты». В конце 2015 года была опубликована электронная версия XIII издания государственной фармакопеи Российской Федерации. Составление, дополнение и переиздание фармакопеи ранее осуществлялось фармакопейным комитетом. В настоящее время фармакопею готовит редакционный совет, в который входят представители «Минздрава РФ», «Росздравнадзора», «ФФОМС» и ведущие российские учёные.

Государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" и включает в себя:

- 1) лицензионный контроль в сфере производства лекарственных средств и в сфере фармацевтической деятельности;
- 2) федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств;
- 3) выборочный контроль качества лекарственных средств.

Лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации. Обязательным условием предоставления лицензии на производство лекарственных средств

является приложение к заявлению соискателя лицензии перечня лекарственных форм и (или) видов фармацевтических субстанций, которые производитель лекарственных средств намерен производить. В случае необходимости расширения производства лекарственных средств за счет новых лекарственных форм и видов фармацевтических субстанций производитель лекарственных средств должен получить новую лицензию на производство лекарственных средств.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Дайте понятие лекарственных препаратов. 2. Дайте понятие фармацевтической субстанции, чем фармацевтические субстанции отличаются от лекарственных препаратов. 3. Что такое фармакопея, что она содержит в себе? 4. Что включает в себя государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств? 5. Какой основной Федеральный Закон РФ, регламентирующий обращение лекарственных средств?

ЗАНЯТИЕ 2

Доклинические и клинические исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения. Правила GLP и GMP

Цель – формирование практических навыков работы с документами, регламентирующими доклинические и клинические исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения

Основное содержание занятия. Основным документом, регламентирующим доклинические и клинические исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения является Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) (с изм. и доп., вступ. в силу с 15.07.2016). Доклиническое исследование лекарственного средства для ветеринарного применения проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства, в том числе определения срока его выведения из организма животного, в целях обеспечения безопасности продукции животного происхождения после применения соответствующего лекарственного препарата.

Доклиническое исследование лекарственного средства и клиническое исследование лекарственного препарата для ветеринарного применения проводятся по утвержденному

разработчиком лекарственного средства плану с ведением протоколов этих исследований и составлением отчетов, в которых содержатся результаты этих исследований.

Доклиническое исследование включает в себя изучение:

- общей токсичности;
- репродуктивной токсичности
- тератогенности;
- аллергенности;
- иммуннотоксичности;
- фармакокинетики;
- фармакодинамики;
- мутагенности;
- канцерогенности.

Проводятся доклинические исследования на лабораторных животных, чтобы минимизировать вероятность неблагоприятных реакций при испытании на продуктивных животных. Именно этот этап исследований дает возможность определить показания к применению препаратов, противопоказания и побочные эффекты, чтобы в дальнейшем определиться с объемом клинических испытаний и самой возможностью их проведения.

Для организации и проведения доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения разработчик лекарственного средства может привлекать организации, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.

Клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения проводятся в ветеринарных организациях и в организациях, осуществляющих разведение, выращивание и содержание животных, в целях:

- 1) установления переносимости лекарственных препаратов здоровыми животными;
- 2) подбора оптимальных дозировок лекарственных препаратов и курса лечения на конкретной группе животных с определенным заболеванием;
- 3) установления безопасности и эффективности лекарственного препарата, предназначенного для лечения определенных заболеваний животных, или эффективности лекарственного препарата для профилактики заболеваний здоровых животных;
- 4) изучения возможностей расширения показаний к применению

зарегистрированного лекарственного препарата и выявления ранее неизвестных побочных действий.

Клиническое исследование лекарственного препарата для ветеринарного применения осуществляется за счет средств разработчика лекарственного средства.

Отчеты о результатах доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения составляются разработчиком лекарственного средства с учетом заключений организаций, принимавших участие в организации и проведении этих исследований.

Контроль за проведением доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для ветеринарного применения осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Правила GLP и GMP

GMP (Good Manufacturing Practice) — так называемая надлежащая производственная практика — это свод правил и рекомендаций для обеспечения контроля качества фармацевтических препаратов в процессе их производства. Однако чтобы не только производить, но и разрабатывать новые лекарства, а также проводить их клинические испытания (то есть осуществлять полный цикл разработки), необходимо соблюдение двух других стандартов — GLP — (Good Laboratory Practice) — надлежащая лабораторная практика — правила организации лабораторных направлений. Стандарт GLP («Good Laboratory Practice», Надлежащая лабораторная практика) — система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований. В комплексе со стандартами GMP (Надлежащая производственная практика) и GCP (Надлежащая клиническая практика) призван стандартизовать некоторые аспекты качества медицинского обслуживания населения. GCP — (Good Clinical Practice) — Надлежащая клиническая практика — правила организации клинических испытаний.

GMP — (Good Manufacturing Practice) — надлежащая производственная практика — правила организации производства и контроля качества лекарственных средств, это единая система требований к производству и контролю.

Правила GMP — это руководящий, нормативный документ,

которому и производство и фирма обязаны подчиняться. Правила GMP обязательны для всех предприятий, выпускающих готовые лекарственные формы (ГЛФ), продукцию медицинского назначения, а также субстанции. Самые жесткие требования предъявляются к инъекционным лекарственным препаратам. В 1969 году около 100 государств в мире заключили многостороннее соглашения между собой. «Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле». Система была введена под эгидой Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Эта система была введена для оказания помощи органам здравоохранения импортирующих стран в оценке технического уровня производства и качества закупаемых ими лекарственных препаратов. В последующие годы эта система многократно пересматривалась. Система дает выгоды импортерам. Эта система дает преимущества и экспортерам (высокоразвитые страны), когда препараты идут на экспорт без лишних препятствий.

К экспортерам лекарственных средств, предъявляются следующие требования: 1. В стране должна быть государственная регистрация лекарственных средств. 2. В стране должно быть государственное инспектирование фармацевтических предприятий. 3. В стране должны быть приняты правила GMP.

Правила GMP имеют 8 разделов

I Терминология	VI Процесс производства
II. Обеспечение качества	VII Отдел технического контроля (ОТК)
III. Персонал	VIII Валидация (утверждение)
IV Здания и помещения	
V Оборудование	

1-ый раздел: терминология состоит из 25 пунктов (определений). Определения, что такое:

- фармацевтическое предприятие
- лекарственное вещество
- лекарственное средство
- карантин на сырье
- определение чистоты помещений, асептических условий и т.д.

2-ой раздел: обеспечение качества. Гарантию качества дает руководитель и квалифицированный персонал. Условия обеспечения качества продукции на производстве:

- четкая регламентация всех производственных процессов
- квалифицированный персонал
- чистые помещения
- современное оборудование
- регистрация всех этапов производства и всех проводимых анализов

- соблюдение и регистрация порядка возврата неудачных серий

3-ий раздел: персонал

- руководящий персонал должен иметь профильное образование и практический опыт по производству лекарственных средств
- каждый специалист и руководящий работник на предприятии должен иметь строго определенные функции
- персонал должен иметь график подготовки и переподготовки и график должен быть зарегистрирован
- требования соблюдения личной гигиены, гигиена и поведение регламентируются

4-тый раздел: здания и помещения

- производство должно располагаться вне жилых зон
- требуется исключить пересечение технологических линий
- производство бета-лактамовых антибиотиков должно осуществляться в отдельном помещении (для исключения аллергических реакций)
- классификация помещений по степени загрязненности механическими и микробными частицами
- помещения должны быть сухими
- помещения для производства и контроля качества должны иметь гладкие поверхности, доступные для мытья и дезинфекции, должны быть ультрафиолетовые установки (УФ), стационарные и переносные
- для производства стерильных лекарственных средств соединения между стенами и потолками должны быть закругленными
- давление внутри помещений должно быть выше, чем снаружи на несколько мм. ртутного столба
- должен быть минимум открытых коммуникаций
- не должно быть скользящих дверей, двери должны быть загерметизированы
- помещения для хранения сырья должны быть отделены от цехов производства.

5-ый раздел: оборудование

- оборудование должно быть адекватно технологическому процессу

- оборудование должно размещаться так, чтобы его можно было легко эксплуатировать

- все регистрирующие приборы должны быть откалиброваны

- поверхность оборудования должна быть гладкой, не коррозирующей, не должна реагировать с веществами, задействованными в производстве

- должно быть рациональное и продуманное размещение оборудования – у персонала не должно быть лишних переходов в процессе работы

- оборудование должно регулярно проходить профилактический осмотр, что регистрируется в журналах

- оборудование для производства бета-лактамовых антибиотиков должно быть отдельным.

6-ой раздел: процесс производства

- должен быть сертификат качества на сырье

- перед отправлением на производство партия сырья проверяется

- выдача сырья регистрируется

- сырье подвергается проверке на микробную контаминацию или стерильность

- производственный процесс должен быть так построен, чтобы все было согласовано и безаварийно

- фильтры, содержащие асбест, не рекомендуются

- поэтапный контроль процесса производства и его регистрация в журналах (сырье - полупродукты – рабочее место – операции - технологический режим и т.д.). Порядок регистрации регламентируется, все записи делаются сразу после контроля, и результаты хранят не менее 1 года.

7-ой раздел: отдел контроля качества (ОТК - отд. тех. контр.) – обязательный для фармацевтических предприятий. Задача ОТК

- не допускать выпуска брака

- укреплять производственную дисциплину

8-ой раздел: валидация. Валидация – это оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции установленным требованиям.

Практическое задание 1. В Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» отсутствуют прямые ссылки на

правила GMP, самостоятельно выберите разделы, относящиеся к этим правилам.

Правила организации лабораторных исследований GLP. Новое лекарственное средство необходимо подвергнуть лабораторным испытаниям, прежде чем приступить к проведению клинических испытаний. Лабораторные испытания (in vitro, in vivo) проводятся на клетках, бесклеточных системах и животных. Цель клинических испытаний - получение достоверных результатов: лекарство лечит, оно безвредно и т.д.

При испытании на животных можно получить различные результаты, поэтому важна правильная организация исследований. Животные должны быть гетерогенны (разные), корм должен быть постоянным, одинаковым; требуется определенная планировка вивария, чтобы исключить стресс у животных; животные должны быть жизнеспособны.

Практическое задание 2. В Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» отсутствуют прямые ссылки на правила GLP, самостоятельно выберите разделы в законе, соответствующие этим правилам.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Что представляет собой доклиническое исследование лекарственных веществ, какая нормативная документация регламентирует порядок проведения испытаний? 2. С какой целью проводят клинические исследования лекарственных препаратов? 3. Что такое правила GLP и GMP? 4. Опишите назначение каждого раздела GMP. 5. Что такое валидация, ее цель? 6. Опишите основные требования GLP.

ЗАНЯТИЕ 3

Методы контроля качества и безопасности лекарственных средств. Показатели качества лекарственных средств.

Цель – формирование практических навыков и компетенций, обеспечивающих осуществление контроля качества и безопасности лекарственных средств.

Основное содержание занятия. Государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств включает в себя:

- 1) лицензионный контроль в сфере производства лекарственных средств и в сфере фармацевтической деятельности;
- 2) федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств;
- 3) выборочный контроль качества лекарственных средств.

(п. 3 введен Федеральным законом от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Экспертиза лекарственных препаратов для ветеринарного применения включает в себя экспертизу качества лекарственного средства и экспертизу отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

Экспертиза лекарственных средств проводится комиссией экспертов экспертного учреждения, назначенной его руководителем, на основании задания на проведение экспертизы лекарственного средства, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Эксперт при проведении порученной ему руководителем экспертного учреждения экспертизы лекарственного средства обязан:

1) провести полное исследование представленных ему объектов, материалов, дать обоснованное и объективное заключение по поставленным перед ним вопросам или мотивированное заключение о невозможности проведения им экспертизы лекарственного средства, если поставленные вопросы выходят за пределы специальных знаний эксперта, объекты исследований и материалы непригодны или недостаточны для проведения исследований и дачи заключения либо современный уровень развития науки не позволяет ответить на поставленные вопросы;

2) не разглашать сведения, которые стали ему известны в связи с проведением экспертизы лекарственного средства, а также сведения, составляющие государственную, коммерческую или иную охраняемую законом тайну;

3) обеспечить сохранность представленных объектов исследований и

Результаты экспертизы лекарственного средства оформляются заключением комиссии экспертов. В заключении комиссии экспертов указываются перечень исследований, объем проведенных каждым экспертом исследований, установленные каждым из них факты и сделанные в результате исследований выводы.

Существует 2 подхода к пониманию качества лекарственных средств (далее ЛС).

1. Качество ЛС – это его соответствие предполагаемому использованию. Такой подход является основой определения требований к показателям качества ЛС во всем мире. На практике это значит, что в нормативную документацию (НД) вносятся такие показатели, нормы и методы их контроля, которые зависят от того,

как ЛС будет применяться. Показатели качества зависят от способа синтеза, дозировки, способа введения, лекарственной формы и т.д. Данный подход является важным и основным для специалистов, разрабатывающих НД, в которой описаны методики контроля качества ЛС. То есть это определение отражает работу по стандартизации лекарственного средства.

2. Другое определение качества, которое присутствует в отечественных документах, в первую очередь в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств», кратко можно представить следующим образом: качество ЛС – это его соответствие требованиям нормативной документации. Действительно, когда НД уже разработана и утверждена и ею пользуются при контроле качества, то специалисту, проводящему этот контроль, важно именно соответствие объекта исследования требованиям в НД.

Стандартизация и контроль качества ЛС проводятся по трем основным направлениям:

- установление подлинности (идентификация, в зарубежной литературе по анализу ЛС – Identification);
- анализ чистоты;
- количественное определение (в зарубежной литературе по анализу ЛС – Assay).

Показатели качества ЛС вместе с методиками анализа по каждому показателю излагаются в специальной нормативной документации.

Если эта документация является государственным стандартом качества ЛС, она называется фармакопейной статьей (ФС). Установление подлинности, анализ чистоты и количественное определение составляют в данном случае суть того, что называют «фармакопейный анализ». ФС входят, в свою очередь, в сборник стандартов качества лекарственных средств, называемый «фармакопея» и публикуемый на уровне одного или нескольких государств. Требования, изложенные в фармакопее, обязательны для всех организаций, стандартизирующих, изготавливающих и контролирующих лекарства на соответствующей территории.

Любая фармакопея состоит минимум из 2 основных разделов. Один из них содержит фармакопейные статьи (ФС), другой – общие фармакопейные статьи (ОФС). ФС – стандарт качества конкретного ЛС. Это может быть, как субстанция (лекарственное вещество), так и препарат (дозированное ЛС, готовое к применению). ФС, собственно,

и является той НД, в которой изложены методики установления подлинности, анализа чистоты и количественного определения (какую взять навеску, в чем растворить, при какой длине волны измерить оптическую плотность, каковы допустимые пределы измеренного или рассчитанного показателя и т.д.). ОФС содержат информацию общего характера. В них излагаются часто встречающиеся методики (чтобы каждый раз не писать их в ФС), описываются общие методы анализа – химические, физические, физико-химические (опять же, чтобы каждый раз не описывать в ФС, например, способы измерения оптической плотности растворов или принципы хроматографии), описываются общие требования к лекарственным формам и др.

Вместе с государственными ФС существуют также стандарты предприятий. И контроль качества ЛС в России (и за рубежом) в основном проводится не по ФС, включенным в фармакопею, а именно по стандартам предприятий.

В нашей стране к таковым относятся фармакопейные статьи предприятий (ФСП) для отечественных ЛС и нормативные документы (НД) для зарубежных. За исключением титульных листов и деталей оформления, ФСП и НД во многом схожи. Эти документы утверждаются в РФ в процессе процедуры государственной регистрации субстанции или препарата конкретного производителя.

Практическое задание. По представленным образцам ветеринарных препаратов, нормативной документации с помощью фармакопейных статей определите направления исследований, необходимых для анализа качества каждого образца препарата.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Что включает в себя экспертиза лекарственных препаратов для ветеринарного применения? 2. Какие обязанности у экспертной организации и экспертов лекарственного средства? 3. Что понимается под качеством качества лекарственных средств? 4. Что такое стандартизация и контроль качества лекарственных средств? 5. Что называют фармакопейной статьей? 6. Объясните понятия - общие фармакопейные статьи, стандарты предприятий, фармакопейные статьи предприятий.

ЗАНЯТИЕ 4

Государственная регистрация лекарственных препаратов.

Правила сертификации биопрепаратов для ветеринарии.

Цель занятия – формирование практических навыков оценки регистрации и сертификации ветеринарных препаратов.

Основное содержание занятия.

В Российской Федерации допускаются производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных препаратов, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Государственной регистрации подлежат:

- 1) все лекарственные препараты, впервые подлежащие вводу в обращение в Российской Федерации;
- 2) лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах в соответствии с перечнем наименований лекарственных форм, в новой дозировке при доказательстве ее клинической значимости и эффективности;
- 3) новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов.

Государственная регистрация лекарственных препаратов осуществляется по результатам экспертизы лекарственных средств, а государственная регистрация орфанных лекарственных препаратов осуществляется по результатам экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата, и по результатам экспертизы лекарственных средств.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в срок, не превышающий ста шестидесяти рабочих дней со дня принятия соответствующего заявления о государственной регистрации лекарственного препарата. Государственной регистрации не подлежат:

- 1) лекарственные препараты, изготовленные аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, которые имеют лицензию на фармацевтическую деятельность, по рецептам на лекарственные препараты и требованиям медицинских организаций, ветеринарных организаций;

2) лекарственные препараты, приобретенные физическими лицами за пределами Российской Федерации и предназначенные для личного использования;

3) лекарственные препараты, ввозимые в Российскую Федерацию для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

4) лекарственные средства, ввозимые в Российскую Федерацию на основании выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти разрешения и предназначенные для проведения клинических исследований лекарственных препаратов и (или) проведения экспертизы лекарственных средств для осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов;

5) фармацевтические субстанции;

6) радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

7) лекарственные препараты, производимые для экспорта.

Не допускается государственная регистрация:

1) лекарственных препаратов, отличающихся друг от друга качественным составом действующих веществ, под одинаковым торговым наименованием;

2) одного лекарственного препарата, выпускаемого производителем под различными торговыми наименованиями и представленного на государственную регистрацию в виде двух и более лекарственных препаратов.

Практическое задание. Из представленных образцов инструкций ветеринарных препаратов выберете информацию, содержащую сведения о регистрации лекарственных средств.

Сертификацию биопрепаратов для ветеринарии проводят аккредитованные органы по сертификации. При сертификации проверяются характеристики (показатели) продукции и используются методы испытаний, позволяющие:

- провести идентификацию продукции, в том числе проверить принадлежность к классификационной группировке, соответствие технической документации, происхождение,

принадлежность к данной партии и др.

- полно и достоверно подтвердить соответствие продукции требованиям, направленным на обеспечение ее безопасности для жизни, здоровья и имущества граждан, окружающей среды, установленных во всех нормативных документах для этой продукции, а также другим требованиям, которые на основе законодательных актов должны проверяться при обязательной сертификации, при обычных условиях ее использования, хранения и транспортирования.

Срок действия сертификата устанавливает орган по сертификации с учетом срока действия нормативных документов на продукцию, а также срока, на который сертифицировано производство или сертифицирована система качества (если это предусмотрено схемой сертификации), но не более чем на три года.

Сертификация продукции включает следующие этапы:

- подачу заявки и комплекта документов на сертификацию;
- анализ заявки и комплекта документов, в том числе принятие решения по заявке и выбор схемы;
- отбор, идентификацию образцов;
- организацию проведения испытаний отобранных образцов;
- оценку состояния производства и оформление результатов (если это предусмотрено схемой сертификации);
- анализ полученных результатов и принятие решения о выдаче (об отказе в выдаче) сертификата соответствия;
- выдачу сертификата соответствия;
- осуществление инспекционного контроля за сертифицированной продукцией (в зависимости от выбранной схемы сертификации);
- корректирующие мероприятия при нарушении соответствия продукции установленным требованиям и контроль за их выполнением.

Продукция, на которую выдан сертификат, маркируется знаком соответствия, принятым в системе. Маркирование продукции знаком соответствия осуществляет изготовитель (продавец) на основании сертификата или декларации о соответствии, зарегистрированной в органе по сертификации продукции.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Какие лекарственные средства подлежат государственной регистрации. 2. Что включает экспертиза при государственной регистрации лекарственных препаратов. 3. Какие лекарственные вещества не подлежат государственной регистрации. 4. Какие

вещества не допускаются к государственной регистрации. 5. Какие методы испытания используются при государственной регистрации лекарственных препаратов. 6. Какие этапы включает сертификация ветеринарных препаратов.

ЗАНЯТИЕ 5

Правила сертификации ветеринарных препаратов, вакцин и сывороток для животных на соответствие установленным требованиям

Сертификация ветеринарных препаратов в России регламентируется Постановлением Госстандарта РФ от 22 января 1997 г. № 1 «О введении в действие Правил проведения сертификации ветеринарных препаратов».

Центральным органом по сертификации ветеринарных препаратов является Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов (ВГНКИ).

Согласно постановлению Госстандарта препараты и химико-фармацевтические средства для ветеринарии подлежат обязательной сертификации. Все ветеринарные препараты должны иметь документы, удостоверяющие регистрацию ветеринарных препаратов в Департаменте ветеринарии Минсельхозпрода России.

Сертификация ветеринарных препаратов проводится на соответствие требованиям, обеспечивающим безопасность продукции для жизни, здоровья, имущества людей, для животных и окружающей среды, а также биологическую эффективность действия препаратов на животных в соответствии с их назначением.

Согласно Постановлению Госстандарта РФ от 21 сентября 1994 г. № 15 в системе ГОСТ Р применяются следующие схемы сертификации.

Таблица 1 – Схемы сертификации лекарственных средств

Номер схемы	Испытания в аккредитованных испытательных лабораториях и другие способы доказательства соответствия>	Проверка производства (системы качества)	Инспекционный контроль сертифицированной продукции (системы качества, производства)
1	2	3	4
1	Испытания типа		-

Номер схемы	Испытания в аккредитованных испытательных лабораториях и другие способы доказательства соответствия>	Проверка производства (системы качества)	Инспекционный контроль сертифицированной продукции (системы качества, производства)
1a	Испытания типа	Анализ состояния производства	-
2	Испытания типа	-	Испытания образцов, взятых у продавца
2a	Испытания типа	Анализ состояния производства	Испытания образцов, взятых у продавца Анализ состояния производства
3	Испытания типа	-	Испытания образцов, взятых у продавца
3a	Испытания типа	Анализ состояния производства	Испытания образцов, взятых у продавца Анализ состояния производства
4	Испытания типа	-	Испытания образцов, взятых у продавца
4a	Испытания типа	Анализ состояния производства	Испытания образцов, взятых у продавца Анализ состояния производства
5	Испытания типа	Сертификация производства или сертификация системы качества	Контроль сертифицированной системы качества (производства). Испытания образцов, взятых у продавца и (или) у изготовителя **)
6	Рассмотрение заявки- декларации прилагаемыми документами	Сертификация системы качества	Контроль сертифицированной системы качества
7	Испытания партии	-	-
8	Испытания каждого образца	-	-
9	Рассмотрение заявки- декларации прилагаемыми документами	Анализ состояния производства	-
10	Рассмотрение заявки- декларации прилагаемыми документами	-	Испытания образцов, взятых у изготовителя или у продавца
10a	Рассмотрение заявки-	Анализ состояния	Испытания образцов, взятых у

Номер схемы	Испытания в аккредитованных испытательных лабораториях и другие способы доказательства соответствия>	Проверка производства (системы качества)	Инспекционный контроль сертифицированной продукции (системы качества, производства)
	декларации прилагаемыми документами	с производства	изготовителя или у продавца. Анализ состояния производства

Практическое задание 2. Используя данные в таблице и представленные ниже правила сертификации:

1. Изучите и запишите основные схемы сертификации ветеринарных препаратов.

2. Определите схему сертификации представленных образцов ветеринарных препаратов.

Правила сертификации ветеринарных препаратов

1. Схемы 1-8 приняты в зарубежной и международной практике и классифицированы ИСО. Схемы 1а, 2а, 3а и 4а - дополнительные и являются модификацией соответственно схем 1, 2, 3 и 4.

2. Схемы 9-10а основаны на использовании декларации о соответствии поставщика, принятом в ЕС в качестве элемента подтверждения соответствия продукции установленным требованиям.

3. Инспекционный контроль, указанный в таблице, проводят после выдачи сертификата.

Схемы сертификации 1 - 6 и 9а - 10а применяются при сертификации продукции, серийно выпускаемой изготовителем в течение срока действия сертификата, схема 7, 8, 9 - при сертификации уже выпущенной партии или единичного изделия.

Схемы 1 - 4 рекомендуется применять в следующих случаях:

- схему 1 - при ограниченном, заранее оговоренном, объеме реализации продукции, которая будет поставляться (реализовываться) в течение короткого промежутка времени отдельными партиями по мере их серийного производства (для импортной продукции - при краткосрочных контрактах; для отечественной продукции - при ограниченном объеме выпуска);

- схему 2 - для импортной продукции при долгосрочных контрактах или при постоянных поставках серийной продукции по

отдельным контрактам с выполнением инспекционного контроля на образцах продукции, отобранных из партий, завезенных в Российскую Федерацию;

- схему 3 - для продукции, стабильность серийного производства которой не вызывает сомнения;
- схему 4 - при необходимости всестороннего и жесткого инспекционного контроля продукции серийного производства.

Схемы 5 и 6 рекомендуется применять при сертификации продукции, для которой:

- реальный объем выборки для испытаний недостаточен для объективной оценки выпускаемой продукции;
- технологические процессы чувствительны к внешним факторам;
- установлены повышенные требования к стабильности характеристик выпускаемой продукции;
- сроки годности продукции меньше времени, необходимого для организации и проведения испытаний в аккредитованной испытательной лаборатории;
- характерна частая смена модификаций продукции;
- продукция может быть испытана только после монтажа у потребителя.

Условием применения схемы 6 является наличие у изготовителя системы испытаний, включающей контроль всех характеристик на соответствие требованиям, предусмотренным при сертификации такой продукции, что подтверждается выпиской из акта проверки и оценки системы качества.

Схему 6 возможно использовать также при сертификации импортируемой продукции поставщика (не изготовителя), имеющего сертификат на свою систему качества, если номенклатура сертифицируемых характеристик и их значения соответствуют требованиям нормативных документов, применяемым в Российской Федерации.

Схемы 7 и 8 рекомендуется применять тогда, когда производство и реализация данной продукции носят разовый характер (партия, единичные изделия).

Схемы 9 - 10а основаны на использовании в качестве доказательства соответствия (несоответствия) продукции установленным требованиям - декларации о соответствии с

прилагаемыми к ней документами, подтверждающими соответствие продукции установленным требованиям.

В декларации о соответствии изготовитель (продавец) в лице уполномоченного представителя под свою ответственность заявляет, что его продукция соответствует установленным требованиям.

Декларация о соответствии, подписанная руководителем организации-изготовителя (продавца), совместно с прилагаемыми документами, направляется с сопроводительным письмом в орган по сертификации.

Орган по сертификации рассматривает представленные документы и, в случае необходимости, запрашивает дополнительные материалы (претензии потребителей, результаты проверки технологического процесса, документы о соответствии продукции определенным требованиям, выдаваемые органами исполнительной власти в пределах своей компетентности и т.д.). Одновременно орган по сертификации сопоставляет образец продукции с представленными документами.

При положительных результатах орган по сертификации выдает изготовителю сертификат соответствия.

Условием применения схем сертификации 9 - 10а является наличие у заявителя всех необходимых документов, прямо или косвенно подтверждающих соответствие продукции заявленным требованиям. Если указанное условие не выполнено, то орган по сертификации предлагает заявителю сертифицировать данную продукцию по другим схемам сертификации и с возможным учетом отдельных доказательств соответствия из представленных документов.

Данные схемы целесообразно применять для сертификации продукции субъектов малого предпринимательства, а также для сертификации неповторяющихся партий небольшого объема отечественной и зарубежной продукции.

Схемы 9-10а рекомендуется применять в следующих случаях:

- схему 9 - при сертификации неповторяющейся партии небольшого объема импортной продукции, выпускаемой фирмой, зарекомендовавшей себя на мировом или российском рынках как производителя продукции высокого уровня качества, или единичного изделия, комплекта (комплекса) изделий, приобретаемого целевым назначением для оснащения отечественных производственных и

иных объектов, если по представленной технической документации можно судить о безопасности изделий;

- схему 9а - при сертификации продукции отечественных производителей, в том числе индивидуальных предпринимателей, зарегистрировавших свою деятельность в установленном порядке, при нерегулярном выпуске этой продукции по мере ее спроса на рынке и нецелесообразности проведения инспекционного контроля;
- схемы 10 и 10-а - при продолжительном производстве отечественной продукции в небольших объемах выпуска.

Схемы 1а, 2а, 3а, 4а, 9а и 10а рекомендуется применять вместо соответствующих схем 1, 2, 3, 4, 9 и 10, если у органа по сертификации нет информации о возможности производства данной продукции обеспечить стабильность ее характеристик, подтвержденных испытаниями.

Необходимым условием применения схем 1а, 2а, 3а, 4а, 9а и 10а является участие в анализе состояния производства экспертов по сертификации систем качества (производств) или экспертов по сертификации продукции, прошедших обучение по программе, включающей вопросы анализа производства.

При проведении обязательной сертификации по этим схемам и наличии у изготовителя сертификата соответствия на систему качества (производства) анализ состояния производства не проводят.

При проведении обязательной сертификации по схемам 5 или 6 и наличии у изготовителя сертификата соответствия на производство или систему качества (по той же или более полной модели, чем та, которая принята при сертификации продукции) сертификацию производства или системы качества соответственно повторно не проводят.

Схемы сертификации устанавливают в системах (правилах) сертификации однородной продукции с учетом специфики продукции, ее производства, обращения и использования.

В соответствии с Правилами сертификации продукции конкретную схему сертификации для данной продукции определяет орган по сертификации.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Какая организация является центральным органом по сертификации ветеринарных препаратов? 2. Объясните схемы сертификации ветеринарных препаратов 1-4. 3. Какие схемы применяются для импортных ветеринарных препаратов? 4. Объясните схемы сертификации ветеринарных препаратов 9-10.

ЗАНЯТИЕ 6

Ветеринарно-санитарные и гигиенические требования к сырью, животным-продуцентам и лабораторным животным

Производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики GMP. Выдача заключений о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики осуществляется по результатам инспектирования производителей лекарственных средств в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

Производство лекарственных средств в Российской Федерации осуществляется производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на производство лекарственных средств.

Производство лекарственных средств осуществляется с соблюдением требований промышленного регламента, который утверждается руководителем производителя лекарственных средств и включает в себя перечень используемых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств.

При производстве лекарственных средств используются фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр лекарственных средств, за исключением фармацевтических субстанций, производимых для проведения клинических исследований и для экспорта. К процессу производства фармацевтической субстанции относятся любые стадии технологического процесса, позволяющие получить готовый продукт, соответствующий требованиям фармакопейной статьи, в том числе ферментация, экстракция, очистка, выделение, перекристаллизация, высушивание, измельчение.

Запрещается производство:

- 1) лекарственных средств, не включенных в государственный реестр лекарственных средств, за исключением лекарственных средств, производимых для проведения клинических исследований и для экспорта;
- 2) фальсифицированных лекарственных средств;
- 3) лекарственных средств без лицензии на производство лекарственных средств;

4) лекарственных средств с нарушением правил организации производства и контроля качества лекарственных средств.

При вводе лекарственных средств в оборот производитель лекарственных средств осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики.

Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать

а) описание исходного сырья или упаковочных материалов, включающее:

- наименование и внутренний код (при необходимости);
- ссылку на фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;
- наименование утвержденных поставщиков и производителя исходного сырья или упаковочных материалов;
- образец печатных материалов;

б) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;

в) качественные и количественные характеристики с указанием предельных значений;

г) условия хранения и меры предосторожности;

д) срок годности.

Таблица 2 -Основные требования к фармацевтическим субстанциям (ФС), используемым в качестве исходного сырья

Тип производства	Стадии производства фармацевтических субстанций (ФС)				
	Химическое производство	Производство исходного сырья для ФС	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Производство промежуточного продукта (ов)	Выделение и очистка
ФС, получаемые из сырья животного происхождения	Сбор органов, жидкостей или тканей	Резка, смешивание и/или первичная обработка	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка

ФС, получаемые из сырья растительного происхождения	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве ФС	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	–	Дальнейшая экстракция	Обработка физическими методами и упаковка
ФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	Сбор растений и/или культивирование и сбор	Резка/измельчение	–	–	Обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация/культивирование клеток	Создание главного и рабочего банков клеток	Поддержание рабочего банка клеток	Культивирование клеток и/или ферментация	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
"Классическая" ферментация для производства ФС	Создание банка клеток	Поддержание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка

Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций - это исходное сырье, промежуточные продукты или другие фармацевтические субстанции, которые используют в производстве фармацевтических субстанций и которые как важный структурный фрагмент вводят в структуру фармацевтической субстанции. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций может приобретаться по договору у одного или нескольких поставщиков либо производиться самостоятельно. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру.

Практическое задание. По представленным документам на фармацевтические субстанции определите:

1. Фармакологическую группу субстанции.
2. Соответствие описанию требованию нормативных документов.
3. Опишите требования необходимые для включения фармацевтической субстанции в производственный процесс ветеринарных препаратов.

Требования к лабораторным животным и животным-продуцентам
Животные, используемые для приготовления сывороток,

должны быть абсолютно здоровыми и свободными от гельминтов и инфекционных агентов, перечисленных в утвержденном перечне заболеваний, в том числе, от возбудителей заболеваний, специфичных для мест разведения животных. В качестве животных-продуцентов не допускается использование крупного рогатого скота из районов, в которых обнаружено заболевание губчатой энцефалопатией.

Животные, получавшие антибиотики, могут быть использованы для получения сыворотки только после периода времени, необходимого для полного выведения антибиотика из организма. Антибиотики пенициллинового ряда не должны применяться для лечения животных-продуцентов.

Животные-продуценты при поступлении должны пройти карантин, а лошади и крупный рогатый скот (дополнительно) – вакцинацию столбнячным анатоксином.

При иммунизации животных антиген может быть введен с адьювантом. Во время цикла иммунизации проводят постоянный контроль здоровья животных и регулярное определение выработки специфических антител. Если у животных проявляются патологические процессы, не характерные для применяемого антигена, использование всех животных в группе приостанавливают до тех пор, пока не будет установлено, что это не повлияет на безопасность и эффективность конечного продукта. При иммунизации животных-продуцентов живыми микроорганизмами между последней иммунизацией и кровопусканием должен быть выдержан период времени, достаточный для элиминации введенных микроорганизмов.

Сбор крови или плазмы проводят путем венепункции или плазмафереза в условиях асептики. Место для сбора крови или плазмы должно быть изолировано от места содержания животных. Допускается объединение плазмы, полученной от нескольких животных. Полученная плазма должна быть стерильной.

Иммуноглобулины или их фрагменты получают методами солевого фракционирования и ферментной обработки, с использованием различных методов очистки от балластных белков и примесей (хроматографии, мембранной фильтрации, ферментации и других соответствующих химических и физических методов), обеспечивающих получение продукта, свободного от контаминации, агрегатов и фрагментов сывороточных белков, влияющих на

безопасность и качество. Технологический процесс получения иммуноглобулинов или их фрагментов должен быть валидирован. Для продуктов, представленных фрагментами иммуноглобулина, для гарантии регламентированной фрагментации указывают методы, подтверждающие правильность установленных нормативных требований.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Из какого сырья запрещается производство ветеринарных препаратов? 2. Что должно быть в спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы при производстве лекарственных средств? 3. Что называют исходным сырьем для производства лекарственных средств? 4. Перечислите основные требования к животным-продуцентам.

ЗАНЯТИЕ 7

Фальсификация лекарственных препаратов

Цель занятия – формирование практических навыков распознавания фальсификаций лекарственных средств, предназначенных для животных.

Основное содержание занятия. Четкое определение «фальсифицированного ЛС» было дано в 1992 г. Всемирной организацией здравоохранения. В соответствии с ним, фальсифицированное ЛС(ФЛС) – это продукт, который преднамеренно и противоправно снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и (или) источника происхождения.

Фальсифицированное ЛС должно визуально походить на зарегистрированное, но иметь отличный от установленного при регистрации состав и (или) содержать информацию о том, что оно выпущено тем или иным производителем, который на деле не выпускал указанное ЛС в обращение.

Виды фальсификатов делятся на 4 категории в зависимости от пропорции действующего вещества:

1. Препарат, в котором не содержится действующее вещество;
2. Препарат, в котором действующее вещество заменено на более дешевое;
3. Препарат, в котором действующее вещество содержится, но не в нужной пропорции;
4. Препарат, в котором действующее вещество содержится в нужном количестве, но качество данной субстанции не подтверждено

– наиболее распространенный в России тип фальсифицированных ЛС (до 90% общего числа подделок).

Некоторые из перечисленных препаратов могут не причинять вреда здоровью и даже оказывать позитивное воздействие на больного за счет действия эффекта плацебо, но в любом случае эти средства несут потенциальную угрозу здоровью потребителю, т.к. поддельная продукция не проходит предусмотренный для легальной продукции контроль качества.

Также фальсификаты могут быть классифицированы по степени нарушения прав всех трех участников правоотношения: потребителя, производителя и государства.

К первой группе фальсификатов относятся ЛС, производимые предприятиями, имеющими лицензии, но по тем или иным причинам не легализованные предприятиями. Среди причин могут быть: воровство продукции работниками предприятий с целью последующей реализации, производство организацией неучтенной продукции с целью ухода от налогообложения. В данном случае ЛС не являются фальшивыми в полном смысле слова, они расцениваются как препараты, содержащие на упаковке ложную информацию о производителе.

Ко второй группе ЛС относятся тоже достаточно безопасные ЛС, но выпущенные нелегальным производителем, отличным от производителя, указанного на упаковке.

Третья группа фальсифицированных ЛС – средства, хотя внешне и похожие на законно распространяемые, но не являющиеся таковыми ввиду состава, отличного от установленного при государственной регистрации, что в свою очередь приводит к уменьшению или полному исчезновению эффективности средства.

Воспроизведенные лекарственные средства (ВЛС), или дженерики (от англ. generic – непатентованный), – это воспроизведенные копии тех оригинальных (патентованных) ЛС, на которые истек срок патентной защиты. В более широком смысле под ВЛС понимают все ЛС, которые не находятся под патентной защитой.

Методы аналитического выявления ЛС можно условно поделить на две группы:

1) ЛС с высоким уровнем переработки – таблетки, капсулы, инъекции, мази, спреи и другие лекарственные формы, описанные в ГФУ;

2) ЛС с низким уровнем переработки (фасованное лекарственное растительное сырье, сборы, масла и т.д.).

Методы выявления ФЛС для этих групп разные. Для производства ЛС первой группы требуются достаточно сложное аппаратное обеспечение, жесткие требования к помещениям, персоналу и отработанной технологии производства. Только в этом случае можно удовлетворить нормативным требованиям. К ним относятся фармако-технологические испытания, микробиологическая чистота, стерильность, пирогенность, а также такие простые испытания, как описание, прозрачность, цветность, рН. Эти испытания, как правило, невозможно проводить при производстве ФЛС, для которых технология не отлажена (перечисленным требованиям ГФУ не всегда соответствуют даже нефальсифицированные ЛС). Поэтому для выявления ФЛС на первом этапе для ЛС первой группы наиболее эффективны такие простые фармакопейные испытания: таблетки: однородность массы, истираемость таблеток без оболочки, распадаемость; капсулы: однородность массы, распадаемость; инъекции: механические включения, рН; суппозитории: распадаемость, устойчивость к разрушению, температура плавления; порошки для парентеральных ЛС: однородность массы, механические включения, идентификация и т.д. Кроме этих тестов, для выявления рекомендуют использовать визуальную оценку для идентификации и полуколичественное определение действующих веществ методом тонкослойной хроматографии.

Для производства ЛС второй группы не требуется сложное оборудование, и поэтому они довольно легко могут быть фальсифицированы. К этой группе относятся такие лекарственные формы, как масла (в частности масло облепиховое и масло тыквы), фасованное лекарственное растительное сырье, экстракты, сборы и т.д.

Практическое задание. На сайте Россельхознадзора в разделе Фармнадзор публикуются сведения о выявлении на территории РФ контрафактных, фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств.

1. Пройдите по ссылке <http://www.fsvps.ru/fsvps/regLicensing/farmnews/>
2. Изучите перечень контрафактных, фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств.

3. Выделите наиболее фальсифицируемые фармакологические группы лекарственных средств.

4. Классифицируйте отмеченные нарушения и тип фальсификации лекарственных средств.

Вопросы и задания для контроля знаний. 1. Дайте определение фальсифицированному лекарственному средству. 2. Перечислите виды фальсификатов в зависимости от пропорции действующего вещества. 3. Опишите классификацию фальсифицированных лекарственных средств по степени нарушения прав участников правоотношения: потребителя, производителя и государства. 4. Что такое дженерики? 5. Перечислите известные вам методы аналитического выявления лекарственных средств. 6. Что называют воспроизведенными лекарственными средствами?

Библиографический список

1. Боровков, М.Ф. Ветеринарно-санитарная экспертиза с основами технологии и стандартизации продуктов животноводства / М.Ф. Боровков, С.А. Серко, В.П. Фролов. - Санкт-Петербург: Лань, 2013. - 480 с. ISBN: 978-5-8114-0733-0.
2. Ветеринарное законодательство. Т.1. под ред. В.М.Авилова. Москва. 2000. - 550 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации./Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.: ил.
4. Набиев Ф.Г. Современные ветеринарные лекарственные препараты. / Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2011. -304 с. ISBN: 978-5-8114-1100-9.
5. Основы ветеринарной фармации. В.И.Слободяник, Н.В.Мельникова; учебное пособие. – Воронеж, ВГОУ ВПО ВГАУ. – 2008. – 265 с.
6. Производство лекарств по GMP. – М.: Издательский дом «Медицинский бизнес», 2005. – 344 с.
7. Пронин В.В. Ветеринарно-санитарная экспертиза с основами технологии и стандартизации продуктов животноводства. Практикум. \ В. В. Пронин, С.П. Фисенко - Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2012. – 240 с. ISBN: 978-5-8114-1302-7.
8. Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Ноздрин Г.А. Ветеринарная фармация: Учебник для вузов (под ред. проф. Соколова В.Д.) 2003 г., 496 стр.

9. Фаритов Т.А. Корма и кормовые добавки для животных. / Т.А. Фаритов. - Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2010. - 816 с. ISBN: 978-5-8114-1100-9.
10. Экспертиза кормов и кормовых добавок / Мотовилов К.Я., Булатов А.П., Позняковский В.М. и др. - Санкт-Петербург.: Издательство «Лань», 2013. -560 с. ISBN: 978-5-8114-1401-7.
11. <http://www.fsvps.ru/> - сайт федеральной службы по ветеринарному и фито-санитарному надзору
12. <http://www.vgnki.ru/> - сайт Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»).

